



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
CURSO DE NUTRIÇÃO

**Influência da Curcumina na ação hipolipídica e hipoglicemiante na
obesidade.**

Alessandro Palatucci Bello

Professora Orientadora: Daniela de Araújo Medeiros Dias

Brasília
2017

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é reconhecida como importante problema de saúde pública, visto que diminui a produtividade e gera altos custos sociais e econômicos (ABESO, 2016). Sendo que, atualmente, 1,9 bilhão de adultos são acometidos com excesso de peso, dos quais 600 milhões são obesos (OMS, 2016). Conforme indicam os dados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) de 2016, 18,9% da população brasileira (12,5% dos homens e 16,9% das mulheres) com mais de 20 anos de idade apresentava obesidade, definida por valores superiores a 30 kg/m² do índice de massa corporal (IMC) (BRASIL, 2016). Esta patologia está associada a um baixo grau de inflamação crônica, bem como ao estresse oxidativo e do retículo endoplasmático (RE) (PIPERI et al., 2012), que levam a um quadro de resistência à insulina e, conseqüentemente, implicam o aumento do risco para doenças cardiovasculares (DCV), como por exemplo a diabetes *mellitus* tipo II (DMT2),

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (2016), houve o aumento relativo à prevalência do DMT2, uma vez que se estima haver 422 milhões de casos de portadores de diabetes *mellitus* tipo II no mundo, correspondendo a 8,5% da população mundial. A patologia é oriunda de um defeito na produção e/ou secreção da insulina produzida pelas células beta no pâncreas (SBD, 2016). Assim como a obesidade, a DMT2 está relacionada com mortes prematuras, piora da qualidade de vida e aumento dos riscos cardiovasculares (SBD, 2016). Destaca-se que o tratamento clínico orienta mudanças de estilo de vida, com a inclusão de alimentação saudável e equilibrada e atividade física.

Nas últimas duas décadas, os compostos bioativos chamaram a atenção da comunidade científica pelo seu uso na prevenção de doenças metabólicas e na manutenção da saúde, devido aos seus efeitos antioxidante e anti-inflamatório (SCALBERT et al., 2005). Dentre os compostos bioativos, o polifenol curcumina [1,7-bis (4-hidroxi- 3-metoxifenil) -1 E, 6 E -heptadiene-3,5-diona], encontrado em pó de caril, pode ser utilizado como agente terapêutico para uma série de patologias provenientes de doenças inflamatórias (RAHMAN et al., 2006), como a obesidade, a DMT2 e doenças cardiovasculares (DCV), pois suas propriedades anti-inflamatórias

podem ter um efeito sobre a diferenciação de células pré-adipócitos e na oxidação celular (AGGARWAL, 2010).

Ao atuar diretamente no Tecido Adiposo Branco (WAT), a curcumina proporciona a redução dos macrófagos inflamatórios de infiltração, reduzindo a síntese inflamatória de adipocinas e aumentando a produção de adiponectina de adipócitos. Estudos comprovam, ainda, que a curcumina também atua na inibição do pré-adipócito denominado 3T3-L1, através do bloqueio de acúmulo de proteína Skp2 (S-phase kinase-associated protein 2) durante a hiperplasia adipócita precoce, acarretando a acumulação pós-transcricional de proteína p27 (FERGUSON; NAM; MORRISON, 2016), e com isso, promovendo a redução da secreção de leptina (JANG et al., 2008).

Diante do exposto, este estudo tem como desígnio revisar conceitos atuais a respeito da influência na ação hipoglicemiante e hipolipídica da curcumina na obesidade.

2. METODOLOGIA

O presente estudo foi realizado por meio de uma revisão de literatura a respeito do tema, mediante consulta às bases de dados PUBMED, SCIELO, BIREME e PERIÓDICOS CAPES/MEC.

Na busca por estudos, foram selecionados os escritos na língua inglesa; e utilizando os descritores DeSC: Obesity, Curcumin, Phytochemicals, insulin resistance, inflammatory factors. Foram selecionados os seguintes filtros: periódicos, humanos e/ou animais, texto completo, data de publicação e tipo de recurso publicado no período de 2007 a 2017. Foram incluídos todos os artigos originais que continham experimentos realizados em humanos e/ou animais, com um número de indivíduos ≥ 100 para os artigos sobre tratamento por meio de fitoquímicos, nos quais foram avaliados os seguintes desfechos: o uso da curcumina como terapia para o combate à obesidade e o diabetes *mellitus* tipo 2, e ação hipoglicemiante e hipolipídica da curcumina. Foram excluídos os artigos com desfecho insatisfatório, inconclusivo e de Qualis inferior a B3, além das referências duplicadas e de revisão. Deste processo restaram para análise 51 artigos.

A análise de dados foi iniciada com a leitura dos títulos, dos quais 29 artigos foram selecionados. Em seguida, foi realizada a leitura dos resumos, que resultou na exclusão de 18 artigos. Por fim, passou-se à leitura dos artigos na íntegra. Após a leitura dos títulos e resumos dos artigos, foram excluídos aqueles que continham expressões não diretamente relacionadas à utilização do fitoquímico, curcumina, como tratamento e/ou prevenção na obesidade e na diabetes *mellitus* tipo 2, assim como foram excluídos os títulos que não continham ao menos uma das expressões: Obesity, Metabolic Diseases, Phytochemicals, Curcumin, diabetic, insulin resistance e com população insignificante. Foram selecionados os estudos que avaliaram: o mecanismo de ação do polifenol; a relação entre obesidade e o diabetes *mellitus* tipo 2; a utilização da curcumina como terapêutica no combate e prevenção à obesidade; e a ação deste polifenol na resistência à insulina, nos lipídios e nos índices inflamatórios.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 29 artigos presentes nas bases de dados, foram elegíveis 11 de acordo com os critérios estabelecidos nesta revisão, conforme descrito na Tabela 1. Destaca-se que foi verificada uma diferença no tipo de desenho do estudo e dosagem da cúrcuma. Vale ressaltar que houve diferentes formas de intervenção em diferentes células.

A adipogênese é o processo de diferenciação das células pré-adipócitos em adipócitos maduros, sendo regulada por uma cascata de sinais de sinalização, como proteínas Wingless / INT-1 (Wnt), proteínas do ciclo celular, sinalização dependente de insulina, proteína-quinase ativada por mitógenos (MAPK) e quinase regulada por sinal extracelular (ERK), que por sua vez, é encontrada na fosforilação e translocação para o núcleo, iniciando a expansão clonal mitótica (MCE) durante o estágio inicial de diferenciação, e, também, da transcrição celular, como c / EBPs e PPAR γ , que modulam a expressão gênica de lipogênese e acumulação de gotículas lipídicas (BOST et al., 2005; PRUST et al., 2002; FARMER, 2006). Portanto, a inibição da adipogênese, seja por meio de bloqueio da diferenciação de adipócitos, de apoptose de adipócitos ou da inibição da angiogênese, pode ser uma estratégia eficaz como tratamento ou prevenção à obesidade e patologias relacionadas.

Apesar de a potencial ação terapêutica da curcumina no tratamento da obesidade e distúrbios metabólicos relacionados à obesidade venha sendo amplamente relatada, ainda há muito a se explorar a respeito dos seus efeitos biológicos e mecanismos de ação. Recentemente, diversos estudos foram realizados, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, com o objetivo de identificar esses efeitos e mecanismos. Os estudos *in vitro*, com a finalidade de estimular o processo de adipogênese de maneira mais similar à que ocorre em humanos, utilizaram células pré-adipócitos 3T3-L1 de ratos, alcançando diferentes resultados.

O estudo de FERGUSON, NAM e MORRISON (2016) demonstrou que a curcumina inibiu a diferenciação dos pré-adipócitos 3T3-L1 durante os estágios da adipogênese por meio da modulação da expansão clonal mitótica (MCE), resultando em uma inibição potente da sinalização Wnt; a degradação da proteína p27 mediada por Skp2 e pela degradação mediada pelo proteossoma, além de

aumentar a quantidade de p27 por meio do bloqueio da expressão da proteína Skp2. O trabalho de AHN (2010), por sua vez, comprovou que a curcumina inibiu a adipogênese por meio da ativação da via Wnt / β -catenina decorrente da inibição da fosforilação da proteína quinase ativada por mitógenos, restaurando a translocação nuclear do componente de sinalização Wnt integral β -catenina de uma maneira dependente da dose.

Em contrapartida, SHAO et al. (2012), em estudo *in vivo* com ratos, concluiu que a curcumina não estimulou a sinalização Wnt em adipócitos maduros. No entanto, o efeito benéfico observado foi mediado pela atenuação da expressão genética lipogênica no fígado e pela resposta inflamatória no tecido adiposo, devido à redução da infiltração de macrófagos nos adipócitos e pelo aumento da produção de adiponectina, bem como pela diminuição da atividade hepática de NF- κ B e pela redução dos níveis de RNAm de ChREBP e SREBP1-c, dois fatores-chave de transcrição para lipogênese hepática, bem como L-PK, um importante alvo jusante de ChREBP, inibindo a gluconeogênese hepática e, com isso, proporcionando uma melhora na disposição de glicose e da sinalização de insulina. Uma possível explicação para a discrepância do resultado seria a utilização de células adipócitas maduras no lugar de células pré-adipócitas, quando comparado aos estudos *in vitro* mencionados anteriormente.

Destaca-se, ainda, que a resistência insulinêmica tem sido relacionada ao excesso de tecido adiposo, pois há uma elevação de várias adipocitocinas, tais como, o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-6 (IL-6), resistina, proteína estimuladora de acilação e leptina (YAMAUCHI et al., 2001). Nesse sentido, estudos têm demonstrado que a curcumina apresenta uma ação antilipolítica, além de melhorar a sensibilidade à insulina: ao inibir diretamente a lipólise de triacilglicerol estimulada por TNF- α ; ao suprimir a fosforilação da via ERK 1 / 2; ao reverter a regulação negativa de perilipina – proteína envolvida na regulação lipolítica; ao melhorar a quantidade de adiponectina; e ao diminuir os indicadores inflamatórios, incluindo a leptina, resistina e a proteína quimio-atrativa de monócitos -1 (MCP-1), reduzindo, assim, os níveis plasmáticos de ácidos graxos livres e de glicerol, melhorando a depuração hepática à insulina (JANG et al. 2008; EL-MOSELHY et al. 2011; SONG, CHOI, 2016).

Corroborando estes achados, ZHU et al. (2015), em um estudo *in vitro* realizado em células adipócitas humanas SW872, demonstrou que a curcumina induziu a apoptose de adipócitos pela via que envolve a ativação da clivagem de caspase-3 e PARP (Poli Adenosina difosfato Ribose Polimerase), assim como pela liberação de citocromo *c* das mitocôndrias para a fração de citosol, devido ao aumento da expressão de Bax – proteína pró-apoptótica – e à diminuição da expressão de Bcl-2 – proteína anti-apoptótica.

Considerando que a expansão do tecido adiposo necessita de substratos, uma estratégia interessante para reduzir a adiposidade seria a inibição da angiogênese. EJAZ et al. (2009), em um estudo *in vitro* e *in vivo*, demonstrou que a curcumina suprimiu a angiogênese induzida por adipocinas no tecido adiposo ao diminuir as citocinas pró-inflamatórias e inibiu a adipogênese ao diminuir a expressão de PPAR γ e CCAAT / proteína de ligação potenciadora α (c / EBP), por meio do aumento da fosforilação da proteína quinase ativa com adenosina monofosfato (AMPK).

Os estudos citados fornecem evidências de que a curcumina proporciona um efeito hipolipídico e hipoglicemiante: ao inibir a diferenciação dos pré-adipócitos durante a fase embrionária por meio da modulação da expansão clonal mitótica; ao restaurar a translocação nuclear do componente de sinalização Wnt integral β -catenina; ao atenuar a lipólise de triacilglicerol estimulada por TNF- α ; ao suprimir a fosforilação da via ERK1/2; ao reverter a regulação negativa de perilipina; ao suprimir a angiogênese induzida por adipocinas no tecido adiposo; e ao diminuir a expressão de PPAR γ e CCAAT / (c / EBP).

Entretanto, a ausência de estudos *in vivo* em humanos limita a aplicabilidade dos reais efeitos hipoglicemiante e hipolipídico da curcumina na obesidade. Outro fator que carece de estudos aprofundados é o que se relaciona à biodisponibilidade, pois, apesar dos múltiplos benefícios medicinais da curcumina, a baixa disponibilidade oral desse polifenol continua sendo um desafio no desenvolvimento de formulações para eficácia clínica. Portanto, se faz necessária a realização de pesquisas em humanos, estratificando os pacientes pelo grau de obesidade. Tais pesquisas, se realizadas com amostragens mais significativas e por um período de tempo mais delongado, provavelmente evidenciarão dados mais sólidos para avaliação de efeitos a longo prazo. Outras limitações estão no desenho dos estudos

para comparação de pesquisas realizadas *in vitro* e *in vivo* e as células utilizadas para verificarem a ação desfecho a níveis intracelulares.

Tabela 1. Estudos *in vitro* que avaliaram a ação da curcumina

ESTUDO	TIPO DE ESTUDO/LOCAL	OBJETIVOS	POPULAÇÃO	RESULTADOS	CONCLUSÕES
FERGUSON; NAM; MORRISON; 2016.	<i>In Vitro</i> Estados Unidos	Analisar e demonstrar as ações inibitórias da curcumina na diferenciação de adipócitos.	Cultura de células pré-adipócitas de 3T3-L1.	A curcumina inibiu a diferenciação dos pré-adipócitos 3T3-L1 durante os estágios da adipogênese, assim como a degradação da proteína p27 mediada por Skp2 e pela degradação mediada pelo proteossoma.	A curcumina bloqueou a diferenciação de adipócitos durante a fase embrionária dos pré-adipócitos 3T3-L1 por meio da modulação da expansão clonal mitótica (MCE) resultando em uma inibição potente da sinalização Wnt.
XIE et al., 2012.	<i>In Vitro</i> China.	Analisar o papel da curcumina na inibição da ação lipolítica em diversas estimulações em adipócitos 3T3-L1.	Cultura de células de ratos, pré-adipócitas 3T3-L1.	A curcumina atenuou a lipólise mediada pelo TNF α por meio da supressão da fosforilação da quinase 1/2 relacionada com o sinal extracelular (ERK1/2) e a reversão da regulação negativa da proteína perilipina nos adipócitos estimulados pelo TNF α ($p < 0,05$).	A curcumina atua sobre adipócitos para suprimir a resposta de lipólise ao TNF α e às catecolaminas. O efeito antilipolítico poderia ser uma base celular para curcumina, diminuindo os níveis plasmáticos de ácidos graxos livres e melhorando a sensibilidade à insulina.
ZHU et al., 2015.	<i>In Vitro</i> China	Analisar a eficácia da curcumina na indução da apoptose em adipócitos SW872.	Cultura de células humanas SW872.	A relação Bax / Bcl-2 aumentou significativamente, 146% e 220% após o tratamento com 20 e 40 μ mol / l de curcumina, respectivamente, em comparação com as células de controle ($p < 0,05$); houve um aumento significativo, de 129%, 139% e 151%, em células tratadas com 40 μ mol / l de curcumina para 24, 48 e 72h, respectivamente ($p < 0,05$), da expressão do citocromo c.	A curcumina induz a apoptose de adipócitos por meio da regulação das proteínas da família Bcl-2; o aumento da expressão do citocromo c; a ativação da caspase-3 e a clivagem de PARP em adipócitos SW872.
AHN et al., 2010.	<i>In Vitro</i> Coréia	Analisar o papel da via de sinalização Wnt / β -catenina na mediação do efeito supressor da curcumina na diferenciação adipogênica em células pré-adipócitas 3T3-L1.	Cultura de células pré-adipócitas 3T3-L1.	A curcumina inibiu a fosforilação da proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK, ERK, JNK e p38) que foi associada à diferenciação de células 3T3-L1 em adipócitos, ativando a via de sinalização Wnt.	Concluiu-se que a ativação da via de Wnt / β -catenina pela curcumina inibe a adipogênese em células 3T3-L1.

Legenda: 1. 3T3-L1 (Célula linear embrionária pré-adipocitária); p27 (Proteína da família dos inibidores quinases-ciclina-dependentes (CDK1)); Skp2 (S-phase kinase-associated protein 2); Wnt (Sigla em inglês extraídas das palavras Wingless – drosófilas mutantes sem asas – e *Int* – denominação do gene mutante que causa a ausência de asas em drosófilas); 2. TNF α (Fator de Necrose Tumoral α); ERK1/2 (Sinalização extracelular de proteínas serina/treonina quinases); 3. SW872 (Células Liposarcoma Humano); Bax (Proteína pró-apoptótica); Bcl-2 (Células-B de Linfoma 2); PARP (Poly (ADP) Ribose Polymerase); 4. JNK (Jun quinase).

Tabela 2. Estudos *in vitro* e *in vivo* que avaliaram a ação da curcumina

ESTUDO	TIPO DE ESTUDO/LOCAL	OBJETIVOS	POPULAÇÃO	RESULTADOS	CONCLUSÕES
SONG; CHOI, 2016.	<i>In Vitro</i> ECR Coréia	Examinar os efeitos da curcumina sobre a regulação da adiposidade e níveis de leptina em adipócitos 3T3-L1 e ratos alimentados com uma dieta rica em gordura e colesterol alto.	<ul style="list-style-type: none"> • Cultura de células, de ratos, pré-adipócitos 3T3-L1. • 4 grupos de ratos experimentais divididos em grupo N, HF, TPA e TPB. 	O uso de extrato de açafrão resultou no aumento da expressão da lipase de triglicerídeos adiposos, e na diminuição da concentração de leptina dos pré-adipócitos 3T3-L1, implicando a diminuição da gordura abdominal e epidídima do grupo TPB em comparação ao grupo HF. Os níveis séricos de leptina dos grupos TPA e TPB foram significativamente inferiores aos do grupo HF ($p < 0,04$).	A curcumina contribui para a diminuição da gordura corporal e da regulação da secreção de leptina, interagindo diretamente com adipócitos e macrófagos do sistema imunológico, reduzindo a resistência à leptina.
LAI et al., 2016.	<i>In Vitro</i> ECR Tailândia	Investigar os efeitos dos curcuminoides sobre a adipogênese e os mecanismos moleculares de diferenciação de células adipócitos.	<ul style="list-style-type: none"> • Cultura de células, de ratos, pré-adipócitos 3T3-L1. • 5 grupos de ratos ($n = 6$ por cada grupo) divididos em grupos ND, HFD, HFD+, DMC e BDMC. 	Os camundongos com obesidade induzida por HFD reduziram seu peso corporal e tiveram uma diminuição da quantidade de adipócitos.	A curcumina ou BDMC suprimiu a adipogênese em adipócitos 3T3-L1 e impediu a obesidade induzida pelo HFD.
EJAZ et al., 2009.	<i>In Vitro</i> ECR Estados Unidos	Analisar o efeito da suplementação de curcumina <i>In Vitro</i> e <i>In Vivo</i> em fatores de transcrição que estão envolvidos no metabolismo energético e lipídico em ratos obesos induzidos por uma dieta com alto teor de gordura.	<ul style="list-style-type: none"> • Cultura de células pré-adipócitos 3T3-L1; • 18 ratos C57BL/6, machos, com 4 semanas de idade, distribuídos em 3 grupos ($n = 6$ p/ grupo): Controle, HF e HF + Curcumina. 	A curcumina aumentou a fosforilação da proteína quinase ativa com 5'AMP <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> , segundo confirmação do exame RT-PCR no tecido adiposo subcutâneo, reduziu significativamente o colesterol sérico e a expressão de PPAR γ e CCAAT / proteína de ligação potenciadora α .	A curcumina apresentou potenciais benefícios para a prevenção da obesidade e distúrbios metabólicos associados.
SHAO et al., 2012.	ECR Canadá	Analisar o efeito da curcumina na resposta inflamatória do tecido adiposo e na resistência à insulina, em ratos com uma dieta com alto teor de gordura (45%), além de observar a estimulação da via Wnt.	36 ratos divididos em 3 grupos: A (Grupo Controle), B (Grupo alimentado por uma dieta com 45% de gordura) e C (Grupo alimentado por uma dieta com 45% de gordura + 4 g de Curcumina).	A curcumina melhorou a eliminação de glicose, tanto pela estimulação da sensibilidade à insulina, como pela inibição da gluconeogênese hepática; melhorou a sinalização de insulina no tecido adiposo e nos hepatócitos, atenuando a via inflamatória e oxidativa dos adipócitos.	A curcumina melhora a sinalização de insulina e a eliminação de glicose; atenua a obesidade durante o consumo de HFD, sendo indicada como terapia para obesidade, resistência à insulina e DMT2.

Legenda: 1. 3T3-L1 (Célula linear embrionária pré-adipocitária); N (Grupo de dieta Normal); HF (Grupo de dieta com alto teor de gordura e colesterol); TPA (Grupo de dieta com alto teor de gordura e colesterol suplementado com 2,5% de extrato de açafrão); TPB (Grupo de dieta com alto teor de gordura e colesterol suplementado com 5% de extrato de açafrão); 2. ND (15% de energia como gordura); HFD (45% de energia como gordura); HFD+ (Dieta suplementada com 0,1% de Curcumina); DMC (Dieta suplementada com 0,1 ou 0,5%) e BDMC (Dieta suplementada com 1 ou 5g de curcumina ou BDMC / kg de dieta); 3. Controle (Grupo alimentado com dieta purificada, AIN-93, contendo 4% de gordura p/Kg); HF (dieta com 22% de gordura p/Kg); HF + curcumina (HF + 500 mg de curcumina / Kg); 5'AMP (ácido 5'-adenílico ou adenosina monofosfato – AMP); RT-PCR (Real-Time PCR – Reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa); PPAR γ (Receptor ativado por proliferador de peroxisoma); 4. HFD (Dieta com 45% de gordura); DMT2 (Diabetes *Mellitus* Tipo 2).

Tabela 3. Estudos *in vivo* que avaliaram a ação da curcumina

ESTUDO	TIPO DE ESTUDO/LOCAL	OBJETIVOS	POPULAÇÃO	RESULTADOS	CONCLUSÕES
EL-MOSELH Y et al., 2011.	ECR Egito	Investigar o efeito da curcumina em comparação com a rosiglitazona na progressão da resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).	110 ratos Sprague Dawley, divididos em: 5 grupos de Regime de Proteção (N, HFD, HFD + Cur, HDF + Ros., e HFD + Cur. + Ros) * e 5 grupos de Regime de tratamento (N, HFD, HFD + Cur, HDF + Ros. e HFD + Cur. + Ros) **.	A Curcumina apresentou um efeito anti-hiperglicêmico, melhora da sensibilidade à insulina, e apresentou um efeito antilipolítico.	A curcumina pode ser uma terapia adjuvante benéfica no tratamento de DMT2, pois em comparação ao fármaco rosiglitazona, seu uso apresentou uma melhora à sensibilidade à insulina, indicando que ambos agem de forma semelhante.
SHAO et al., 2012.	ECR Canadá	Analisar o efeito da curcumina na resposta inflamatória do tecido adiposo e na resistência à insulina, em ratos com uma dieta com alto teor de gordura (45%), além de observar a estimulação da via Wnt.	36 ratos divididos em 3 grupos: A (Grupo Controle), B (Grupo alimentado por uma dieta com 45% de gordura) e C (Grupo alimentado por uma dieta com 45% de gordura + 4 g de Curcumina).	A curcumina melhorou a eliminação de glicose, tanto pela estimulação da sensibilidade à insulina, como pela inibição da gluconeogênese hepática; melhorou a sinalização de insulina no tecido adiposo e nos hepatócitos, atenuando a via inflamatória e oxidativa dos adipócitos.	A curcumina melhora a sinalização de insulina e a eliminação de glicose; atenua a obesidade durante o consumo de HFD, sendo indicada como terapia para obesidade, resistência à insulina e DMT2.
JANG et al., 2008.	ECR Coreia do Sul	Analisar os efeitos de redução lipídica resultante de uma baixa dose de suplementação de curcumina (0,05% / Kg) e seus benefícios sobre a resistência à insulina em hamsters alimentados com uma dieta com alto teor de gordura e colesterol.	Hamsters dourados-sírios, machos, com 4 semanas de idade, divididos em 2 grupos (n = 8 p/ grupo): Controle (Alimentados com uma dieta rica em gordura - 10% de óleo de coco, 0,2% de colesterol p / kg) e com adição de curcumina (0,05g / 100g).	Houve a redução significativa os níveis de ácidos graxos livres, de colesterol total, de triglicerídeos, de leptina e do HOMA-IR, ao passo que elevou os níveis de colesterol de lipoproteínas de alta densidade e apolipoproteína (apo) A1 e a atividade de paraoxonase no plasma, em comparação com o grupo de controle.	A curcumina baixou o HOMA-IR; os níveis plasmáticos de insulina, leptina, triglicerídeos, ácidos graxos livres, colesterol Total e hepático, e de triglicerídeos.

Legenda: 1. N (Grupo de dieta Normal); HF (Grupo de dieta com alto teor de gordura e colesterol); TPA (Grupo de dieta com alto teor de gordura e colesterol suplementado com 2,5% de extrato de açafrão); TPB (Grupo de dieta com alto teor de gordura e colesterol suplementado com 5% de extrato de açafrão); DMT2 (Diabetes *Mellitus* Tipo 2); 2. Wnt (Sigla em inglês extraídas das palavras Wingless – drosófilas mutantes sem asas – e *Int* – denominação do gene mutante que causa a ausência de asas em drosófilas); 3. HOMA-IR (avaliação do modelo de homeostase do índice de resistência à insulina).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão examinou a influência da curcumina na ação hipolipídica e hipoglicemiante. Embora não haja artigos publicados em português sobre o tema e as pesquisas tenham sido realizadas em ratos e *in vitro*, suas evidências confirmam a ação hipolipídica e hipoglicemiante da curcumina por meio da inibição da diferenciação adipogênica durante a fase inicial da replicação ao ativar a sinalização da via Wnt / β -catenina e ao inibir a fosforilação da MAPK.

Isto resulta na regulação da expressão da via ERK1/2, da modulação dos fatores de transcrição C/EBP α e PPAR γ e da preservação da barreira da perilipina, que, unidas, atenuaram a lipólise mediada por TNF- α , diminuindo os níveis de triacilglicerol e glicerol circulantes, contribuindo, assim, para: a melhora da adiponectina; da redução de indicadores pró-inflamatórios; da redução a resistência à leptina; e a melhora da sensibilidade à insulina. Apesar de a curcumina possuir potencial na prevenção e no tratamento da obesidade, o baixo índice de biodisponibilidade e eficácia *in vivo*, em modelos animais, até agora limitou sua aplicação clínica. No entanto, é possível que o uso de várias melhorias de formulação, como coadministração com adjuvantes que aprimorem a absorção (por exemplo, piperina) ou encapsulamento em nanopartículas, possa resolver este problema.

Diante do exposto e de todas as evidências analisadas, recomenda-se que sejam realizados estudos em humanos com a finalidade de observar os efeitos da curcumina no metabolismo lipídico e na sua resposta à resistência à insulina.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SINDROME METABOLICA (ABESO). Diretrizes brasileiras de obesidade 2016. 4ª ed. **São Paulo: ABESO,** 2017. Disponível em: <http://www.abeso.org.br/uploads/downloads/92/57fcc403e5da.pdf> Acesso em 15 ago. 2017.

AGGARWAL, Bharat B. Targeting inflammation-induced obesity and metabolic diseases by curcumin and other nutraceuticals. **Annual review of nutrition**, v. 30, p. 173-199, 2010.

AHN, Jiyun et al. Curcumin-induced suppression of adipogenic differentiation is accompanied by activation of Wnt/ β -catenin signaling. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 298, n. 6, p. C1510-C1516, 2010.

BOST, Frédéric et al. The role of MAPKs in adipocyte differentiation and obesity. **Biochimie**, v. 87, n. 1, p. 51-56, 2005.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Vigitel Brasil 2016**: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequências e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/junho/07/vigitel_2016_jun17.pdf > Acesso em 15 ago. 2017.

BRONSON, R.; BIRT, D.; MEYDANI, S.N. Biomarkers as early predictors of long term health status and human immune function. **Nutr. Rev.**, v. 57, p. S7-S12, 1999.

CALLE, E.E. et al. Obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. **N. Engl. J. Med.**, v. 348, p. 1625-1638, 2003.

EJAZ, Asma et al. Curcumin inhibits adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes and angiogenesis and obesity in C57/BL mice. **The Journal of nutrition**, v. 139, n. 5, p. 919-925, 2009.

EL-MOSELHY, Mohamed A. et al. The antihyperglycemic effect of curcumin in high fat diet fed rats. Role of TNF- α and free fatty acids. **Food and Chemical Toxicology**, v. 49, n. 5, p. 1129-1140, 2011.

FA, Stephen R. Transcriptional control of adipocyte formation. **Cell metabolism**, v. 4, n. 4, p. 263-273, 2006.

FERGUSON, Bradley S.; NAM, Heesun; MORRISON, Ron F. Curcumin inhibits 3T3-L1 preadipocyte proliferation by mechanisms involving post-transcriptional p27 regulation. **Biochemistry and biophysics reports**, v. 5, p. 16-21, 2016.

HADI S.M. et al. Oxidative breakage of cellular DNA by plant polyphenols: a putative mechanism for anti-cancer properties. **Semin Cancer Biol**, v. 17, p. 370-376, 2007.

HASLAM, D. Obesity: a medical history. **Obes Rev**. v. 8. n. 1, p. 31-36., mar. 2007.

JANG, Eun-Mi et al. Beneficial effects of curcumin on hyperlipidemia and insulin resistance in high-fat-fed hamsters. **Metabolism**, v. 57, n. 11, p. 1576-1583, 2008.

KANNEL, W.B. et al. M. Regional obesity and risk of cardiovascular disease; **the Framingham Study**. **J. Clin. Epidemiol.**, v. 44, p. 183-190, 1991.

KENCHIAH, S. et al. Obesity and the risk of heart failure. **N. Engl. J. Med.**, v. 347, p. 305-313, 2002.

KOPELMAN, Peter G. Obesity as a medical problem. **Nature**, v. 404, n. 6778, p. 635, 2000.

LAI, Ching-Shu et al. Bisdemethoxycurcumin inhibits adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes and suppresses obesity in high-fat diet-fed C57BL/6 mice. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 64, n. 4, p. 821-830, 2016.

MEYDANI, Mohsen; HASAN, Syeda T. Dietary Polyphenols and Obesity. **Nutrients**. v. 2, p. 737-751, 2010.

OGDEN, C.L. et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States. **JAMA**, v. 295, p. 1549-1555, 2006.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS) / WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global reports on diabetes. França: **OMS, 2016**. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf?ua=1> Acesso em 17 ago. 2017.

PIPERI, C. et al. Crosstalk between advanced glycation and endoplasmic reticulum stress: emerging therapeutic targeting for metabolic diseases. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**., v. 97, n. 7, p. 2231-2242, 2012. PRINS, Johannes B.; O'RAHILLY, Stephen. Regulation of adipose cell number in man. **Clinical science**, v. 92, n. 1, p. 3-11, 1997.

PRUSTY, Deepanwita et al. A ativação da sinalização MEK / ERK promove a adipogênese através do aumento da expressão do receptor γ (PPAR γ) e do gene C / EBP α ativado pelo proliferador de peroxissoma durante a diferenciação de pré-adipócitos 3T3-L1. **Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n. 48, p. 46226-46232, 2002.

RAHMAN I.; BISWAS S.K.; KIRKHAM P.A. Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols. **Biochem Pharmacol**. v. 72, p. 1439-1452, 2006.

ROBERTS, C.K.; HEVENER, A.L.; BARNARD, R.J. Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. **Comprehensive Physiology**., v. 3, n. 1, p. 01-58, 2013.

SAVINI, Isabella et al. Associated with obesity Oxidative Stress: Strategies for Improving finalized state Redox. **Int. J. Mol. Sci.**, Basel Switzerland, v.14, n. 5, p. 10.497-10.538, 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016). **São Paulo: A. C. Farmacêutica**, 2016. Disponível em: <
<http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>> Acesso em 18 ago. 2017.

SCALBERT, A. et al. Dietary polyphenols and the prevention of diseases. **Crit Rev Food Sci Nutr.**, New Yourk United States, v. 45, p. 287-306, 2005.

SHAO, Weijuan et al. Curcumin prevents high fat diet induced insulin resistance and obesity via attenuating lipogenesis in liver and inflammatory pathway in adipocytes. **PloS one**, San Francisco California, v. 7, n. 1, p. e28784, 2012.

SIRIWARDHANA, N. et al. Modulation of adipose tissue inflammation by bioactive food compounds. **The Journal of nutritional biochemistry**. v. 24, p. 613-623, 2013.

SON, Yong et al. Therapeutic Roles of Heme Oxygenase-1 in Metabolic Diseases: Curcumin and Resveratrol Analogues as Possible Inducers of Heme Oxygenase-1. **Hindawi Publishing Corporation Oxidative Medicine and Cellular Longevity.**, London United Kingdom, 2013.

SONG, Won-Yeong; CHOI, Jeong-Hwa. Korean Curcuma longa L. induces lipolysis and regulates leptin in adipocyte cells and rats. **Nutrition research and practice**, Korean, v. 10, n. 5, p. 487-493, 2016.

XIE, Xiao-yun et al. Curcumin attenuates lipolysis stimulated by tumor necrosis factor- α or isoproterenol in 3T3-L1 adipocytes. **Phytomedicine**, Munich Germany, v. 20, n. 1, p. 3-8, 2012.

YAMAUCHI, Toshimasa et al. A hormone-derived hormone adiponectin invests insulin resistance associated with lipoatrophy and obesity. **Medicine of nature**, Iowa United States , v. 7, n. 8, p. 941, 2001.

ZHU, Lin et al. Curcumin triggers apoptosis via upregulation of Bax/Bcl-2 ratio and caspase activation in SW872 human adipocytes. **Molecular medicine reports**, v. 12, n. 1, p. 1151-1156, 2015.