



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

KELLY CRISTIANE MICHALICHEN

**EFEITO DA INGESTÃO DE CURCUMINOIDES NOS  
MARCADORES METABÓLICOS, INFLAMATÓRIOS,  
ANTROPOMÉTRICOS E NO ESTRESSE OXIDATIVO EM  
MULHERES COM SÍNDROME METABÓLICA**

KELLY CRISTIANE MICHALICHEN

**EFEITO DA INGESTÃO DE CURCUMINOIDES NOS  
MARCADORES METABÓLICOS, INFLAMATÓRIOS,  
ANTROPOMÉTRICOS E NO ESTRESSE OXIDATIVO EM  
MULHERES COM SÍNDROME METABÓLICA**

Defesa de Dissertação apresentado ao Programa de Pós Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do Título de Mestre em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial.

Orientador: Prof. Dra. Danielle Venturini

Londrina  
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Michalichen, Kelly Cristiane.

EFEITO DA INGESTÃO DE CURCUMINÓIDES NOS MARCADORES METABÓLICOS, INFLAMATÓRIOS, ANTROPOMÉTRICOS E NO ESTRESSE OXIDATIVO EM MULHERES COM SÍNDROME METABÓLICA / Kelly Cristiane Michalichen. - Londrina, 2022.  
89 f.

Orientador: Daniele Venturini.

Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial, 2022.

Inclui bibliografia.

1. Obesidade visceral - Tese. 2. Metabolismo - Tese. 3. Saúde da Mulher - Tese. 4. Curcumina - Tese. I. Venturini, Daniele . II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial. III. Título.

CDU 612.39

KELLY CRISTIANE MICHALICHEN

**EFEITO DA INGESTÃO DE CURCUMINOIDES NOS  
MARCADORES METABÓLICOS, INFLAMATÓRIOS,  
ANTROPOMÉTRICOS E NO ESTRESSE OXIDATIVO EM  
MULHERES COM SÍNDROME METABÓLICA**

Defesa de Dissertação apresentado ao Programa de Pós Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do Título de Mestre em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Danielle Venturini  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Kelin Schwarz  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro –  
UFTM

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marla Karine Amarante  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Londrina, 02 de junho de 2022.

MICHALICHEN, Kelly Cristiane **Efeito da ingestão de curcuminoides nos marcadores metabólicos, inflamatórios, antropométricos e no estresse oxidativo em mulheres com síndrome metabólica**. 2022. 89 f. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2022.

## RESUMO

**Introdução:** A Síndrome Metabólica (SM) pode ser entendida como um conjunto de fatores interligados, como a dislipidemia, a hipertensão arterial, a resistência à insulina e a obesidade abdominal que aumentam diretamente o risco de doenças cardiovasculares e *Diabetes mellitus tipo 2*. Os agentes fitoterápicos, por sua vez, têm sido amplamente investigados por seus efeitos benéficos em doenças metabólicas como a SM, incluindo a ação anti-inflamatória e antioxidante dos curcuminoides. **Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática acerca da suplementação de curcumina e seus efeitos sobre diversos parâmetros que caracterizam a SM, bem como, avaliar os efeitos dos curcuminoides sobre os marcadores antropométricos, cardiometabólicos, inflamatórios e de estresse oxidativo (EO/EN) em mulheres com SM. **Métodos:** Realizou-se uma revisão sistemática, com buscas nas seguintes bases de dados: PUBMED (*Medline*), *Web of Science*, LILACs, SCOPUS, CINAHL e SciELO, incluindo estudos realizados desde 2011. Para a pesquisa, utilizou-se as seguintes palavras chave e seus operadores booleanos: ("metabolic syndrome" or "obesity" or "visceral obesity" or "insulin resistance" or "diabetes" or "cardiovascular disease" or "dyslipidemias" or "inflammation" or "oxidative stress") AND ("curcumin" or "curcuma longa" or "curcuminoids") AND ("women" or "Female"). Para o artigo original, 48 mulheres com diagnóstico de SM foram alocadas em dois grupos diferentes: 1: grupo controlado com placebo e, 2: grupo curcuminoides (CUR). O grupo CUR (n=17) recebeu 1000mg de curcuminoides + 10mg de piperina, enquanto o grupo placebo (n=31) recebeu 100g de amido, com duração de 8 semanas. Foram aferidas medidas de pressão arterial, de peso (kg), estatura (cm) e da circunferência da cintura (CC). Marcadores bioquímicos e metabólicos foram determinados no início e após 8 semanas de estudo. Para a avaliação do EO foram quantificados parâmetros antioxidantes, como paraoxonase 1 (PON 1), razão capacidade antioxidante total plasmática (TRAP) e ácido úrico, o grupamento sulfidril (SH), bem como parâmetros oxidantes, tais como óxido nítrico (NOx) e os produtos avançados de oxidação proteica (AOPP) nos dois tempos do estudo. **Resultados:** Para a revisão sistemática foram selecionados 34 artigos que avaliaram o efeito da ingestão de curcumina e/ou curcuminóides nos marcadores da SM; estejam eles associados ou não. Todos os estudos eram ensaios clínicos e demonstraram grande variação entre as formulações utilizadas, assim como, na dosagem e tempo de utilização, sendo que oito foram realizados em indivíduos com SM. De forma geral, os estudos apresentaram efeitos positivos da curcumina e/ou curcuminóides em diferentes marcadores cardiometabólicos, entretanto discordâncias entre os resultados dos trabalhos, foram observadas. Quanto ao artigo original, a suplementação por 8 semanas de curcuminoides + piperina foi capaz de reduzir significativamente a CC (117cm vs 111,5cm; p = 0,002), bem como, a glicemia em jejum (118 mg/dL vs 109 mg/dL; p<0,05) no grupo CUR, sendo eficiente também na manutenção dos níveis basais da PON 1 e do SH, diferentemente do grupo controle, que apresentou diminuição significativa na atividade do SH (298,86 µM vs 243,72 µM; p = 0,006) e PON 1 (174,75 U/mL vs 135,37 U/mL; p = 0,002) após as 8 semanas. Por outro lado, a creatinina (0,73 mg/dL vs 0,8 mg/dL; p<0,05), albumina (3,6 g/dL vs 3,7 g/dL; p<0,05) e a vitamina B12 (388 vs 441; p<0,05) demonstraram aumento significativo no grupo CUR, enquanto o folato (12,9 ng/mL vs 10,7 ng/mL; p<0,05) e a relação TRAP/ácido úrico (182,89 vs 157,63; p<0,05), apresentaram diminuição significativa no grupo CUR. Já a pressão

arterial diastólica (PAD) (77 mmHg vs 83 mmHg;  $p < 0,005$ ) e a pressão arterial sistólica (PAS) (118 mmHg vs 130 mmHg;  $p < 0,001$ ) aumentaram significativamente no grupo placebo após as 8 semanas do estudo, ao passo que o grupo placebo apresentou reduções significativas nos valores de hemoglobina glicada (HbA1C) (6,5 % vs 6,3 %;  $p < 0,05$ ), proteína total (PT) (7,26 g/dL vs 7,1 g/dL;  $p < 0,05$ ) e albumina (3,79 g/dL vs 3,67 g/dL;  $p < 0,05$ ). **Conclusão:** Em conclusão, a revisão sistemática mostrou que a curcumina e/ou curcuminoides podem modular significativamente os diferentes marcadores metabólicos, inflamatórios, antropométricos e de EO em adultos com doenças metabólicas. No entanto, esses achados devem ser interpretados com cautela devido à significativa heterogeneidade entre os estudos incluídos. Já no artigo original, a suplementação de curcuminoides em mulheres com SM foi capaz de melhorar o risco cardiovascular após 8 semanas de intervenção podendo ser uma alternativa não farmacológica viável para a utilização na dieta desses indivíduos.

**Palavras Chaves:** obesidade visceral; metabolismo; dislipidemias; inflamação; saúde da mulher e curcumina.

MICHALICHEN, Kelly Cristiane. **Effect of curcuminoids ingestion on metabolic, inflammatory, anthropometrics and oxidative stress markers in women with metabolic syndrome.** 2022. 89 p. Dissertation (Master in Clinical and laboratory pathophysiology) – State University of Londrina, Londrina, 2022.

## ABSTRACT

**Introduction:** Metabolic Syndrome (MS) can be understood as a set of interconnected factors, such as dyslipidemia, arterial hypertension, insulin resistance and abdominal obesity that directly increase the risk of cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. Herbal medicines, in turn, have been widely investigated for their beneficial effects on metabolic diseases such as MS, including the anti-inflammatory and antioxidant action of curcuminoids.

**Objective:** To carry out a systematic review about curcumin supplementation and its effects on several parameters that characterize MS, as well as to evaluate the effects of curcuminoids on anthropometric, cardiometabolic, inflammatory and oxidative stress (EO/EN) markers in women with MS.

**Methods:** A systematic review was carried out, with searches in the following databases: PUBMED (Medline), Web of Science, LILACs, SCOPUS, CINAHL and SciELO, including studies carried out since 2011. For the search, the following words were used as key and its Boolean operators: ("metabolic syndrome" or "obesity" or "visceral obesity" or "insulin resistance" or "diabetes" or "cardiovascular disease" or "dyslipidemias" or "inflammation" or "oxidative stress") AND ("curcumin" or "curcuma longa" or "curcuminoids") AND ("women" or "Female"). For the original article, 48 women diagnosed with MS were allocated to two different groups: 1: placebo-controlled group and 2: curcuminoids (CUR) group. The CUR group (n=17) received 1000mg of curcuminoids + 10mg of piperine, while the placebo group (n=31) received 100g of starch, lasting 8 weeks. Blood pressure, weight (kg), height (cm) and waist circumference (WC) were measured. Biochemical and metabolic markers were determined at baseline and after 8 weeks of the study. For the evaluation of EO, antioxidant parameters were quantified, such as paraoxonase 1 (PON 1), total plasma antioxidant capacity ratio (TRAP) and uric acid, the sulfhydryl group (SH), as well as oxidant parameters, such as nitric oxide (NOx) and advanced protein oxidation products (AOPP) at the two study times.

**Results:** For the systematic review, 34 articles were selected that evaluated the effect of curcumin and/or curcuminoids intake on MS markers; whether they are associated or not. All studies were clinical trials and showed great variation between the formulations used, as well as in the dosage and time of use, eight of which were performed in individuals with MS. In general, the studies showed positive effects of curcumin and/or curcuminoids on different cardiometabolic markers, however discrepancies between the results of the studies were observed. As for the original article, curcuminoids + piperine supplementation for 8 weeks was able to significantly reduce WC (117cm vs 111.5cm;  $p = 0.002$ ), as well as fasting blood glucose (118 mg/dL vs 109 mg/dL ;  $p < 0.05$ ) in the CUR group, being also efficient in maintaining the basal levels of PON 1 and SH, unlike the control group, which showed a significant decrease in SH activity (298.86  $\mu$ M vs 243.72  $\mu$ M;  $p = 0.006$ ) and PON 1 (174.75 U/mL vs 135.37 U/mL;  $p = 0.002$ ) after 8 weeks. On the other hand, creatinine (0.73 mg/dL vs 0.8 mg/dL;  $p < 0.05$ ), albumin (3.6 g/dL vs 3.7 g/dL;  $p < 0.05$ ) and vitamin B12 (388 vs 441;  $p < 0.05$ ) showed a significant increase in the CUR group, while folate (12.9 ng/mL vs 10.7 ng/mL;  $p < 0.05$ ) and the TRAP ratio /uric acid (182.89 vs 157.63;  $p < 0.05$ ) showed a significant decrease in the CUR group. Diastolic blood pressure (DBP) (77 mmHg vs 83 mmHg;  $p < 0.005$ ) and systolic blood pressure (SBP) (118 mmHg vs 130 mmHg;  $p < 0.001$ ) increased significantly in the placebo group after 8 weeks of the study, whereas the placebo group showed significant reductions in

glycated hemoglobin (HbA1C) values (6.5% vs 6.3%;  $p < 0.05$ ), total protein (PT) (7.26 g/dL vs 7.1 g/dL;  $p < 0.05$ ) and albumin (3.79 g/dL vs 3.67 g/dL;  $p < 0.05$ ). Conclusion: In conclusion, the systematic review showed that curcumin and/or curcuminoids can significantly modulate different metabolic, inflammatory, anthropometric and OS markers in adults with metabolic diseases. However, these findings should be interpreted with caution due to the significant heterogeneity among the included studies. In the original article, curcuminoid supplementation in women with MS was able to improve cardiovascular risk after 8 weeks of intervention, which may be a viable non-pharmacological alternative for use in the diet of these individuals.

**Key words:** visceral obesity; metabolic syndrome; dyslipidemias; inflammation; women's health and curcumin.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### Artigo 1

**Figura 1** – Fluxo do processo de seleção dos artigos (PRISMA Flow Diagram) ..... 5

### Artigo 2

**Figure 1** – Magnitude of variations in anthropometric markers between groups of study participants ..... 58

**Figure 2** – Magnitude of variations in oxidative stress markers between groups of study participants ..... 59

## LISTA DE TABELAS

### Artigo 1

<b>Tabela 1</b> – Dosagens e tempo de utilização das formulações.....	8
<b>Tabela 2</b> – Efeitos da curcumina e/ou curcuminoides em indivíduos com dislipidemia.....	10
<b>Tabela 3</b> – Efeitos da curcumina e/ou curcuminoides em indivíduos com sobrepeso e obesidade .....	13
<b>Tabela 4</b> – Efeitos da curcumina e/ou curcuminoides em indivíduos com DM2.....	19
<b>Tabela 5</b> – Efeitos da curcumina e/ou curcuminoides em indivíduos com SM .....	24

### Artigo 2

<b>Table 1</b> – Clinical and anthropometric data of study participants at baseline and after the intervention period.....	54
<b>Table 2</b> – Biochemical markers of study participants at baseline and after intervention.....	55
<b>Table 3</b> – Oxidative stress markers at baseline and after intervention of study participants.....	56
<b>Supplementary table</b> – Water intake and food consumption of study participants at baseline and after 8 weeks of intervention .....	57

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGLs	Ácidos Graxos Livres
ATP	Adenosina trifosfato
ALT	Alanina Aminotransaminase
AST	Aspartato aminotransferase
AMPK	Atividade da Proteína Quinase Ativada por AMP
TAC	Capacidade Antioxidante Total
COX-2	Ciclooxicênio-2
CB	Circunferência do Braço
CC	Circunferência da Cintura
CQ	Circunferência do Quadril
CCAAT	Citosina-citosina-adenosina-adenosina-timidina
CT	Colesterol Total
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DCV	Doenças Cardiovasculares
JAK	Enzima Janus Kinase
PAB	Equilíbrio Pró-Oxidante-Antioxidante
EO	Estresse Oxidativo
TNF-alfa	Fator de Necrose Tumoral-alfa
TGF- $\beta$	Fator de Transformação do Crescimento Beta
NF-kB	Fator Nuclear Kappa B
GGT	Gamaglutamiltranspeptidase
GSK-3p	Glicogênio Sintase Quinase
GSH	Glutationa Total
HbA1c	Hemoglobina Glicada
IMC	Índice de Massa Corporal
IMC	Índice de Massa Corporal
QUICKI	Índice de Verificação Quantitativa da Sensibilidade à Insulina
IL-8	Interleucina -8
IL-6	Interleucina-6
LPL	Lipoproteína lipase
LDL-C	Lipoproteína de Baixa Densidade
HDL-C	Lipoproteína de Alta Densidade

VLDL-C	Lipoproteína De Muita Baixa Densidade
MDA	Malondialdeído
PON	Paraoxonase
PPAR- $\gamma$	Peroxisome
PPAR $\gamma$	Peroxisoma Gama
PAI-1	Plasminogênio tipo 1
IAPP	Polipeptídeo Amilóide da Ilhota
%GC	Por Cento De Gordura Corporal
PAD	Pressão arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
AOPP	Produtos Avançados De Oxidação Proteica
PCR	Proteína C-reativa
PCR-hs	Proteína C-reativa ultrasensível
MCP-1	Proteína Quimiotática de Monócitos-1
LDLR	Receptor de Lipoproteína de Baixa Densidade
RCQ	Relação Cintura/Quadril
RI	Resistência à Insulina
SM	Síndrome Metabólica
SH	Grupo Sulfidril (SH)
SOD	Superóxido Dismutase
TG	Triglicerídeos
25(OH) D	Vitamina D

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2</b>	<b>REVISÃO SISTEMÁTICA</b> .....	3
2.1	FORMULAÇÕES DAS INTERVENÇÕES .....	6
2.2	EFEITO DA CURCUMINA E/OU CURCUMINOIDES EM INDIVÍDUOS COM DISLIPIDEMIA .....	9
2.3	EFEITO DA CURCUMINA E/OU CURCUMINOIDES EM INDIVÍDUOS COM SOBREPESO E OBESIDADE .....	11
2.4	EFEITO DA CURCUMINA E/OU CURCUMINOIDES EM INDIVÍDUOS COM DM2 .....	13
2.5	EFEITO DA CURCUMINA E/OU CURCUMINOIDES EM INDIVÍDUOS COM SM.....	20
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	25
3.1	OBJETIVO GERAL.....	25
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	25
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	25
4.1	SUJEITOS.....	25
4.2	PROJETO DE ESTUDO .....	26
4.3	AVALIAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR.....	26
4.4	AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E DA PRESSÃO ARTERIAL .....	27
4.5	ANÁLISES LABORATORIAIS.....	27
4.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	30
	<b>INTRODUCTION</b> .....	34
	<b>MATERIALS AND METHODS</b> .....	35
	SUBJECTS.....	35
	DESIGN .....	36
	FOOD CONSUMPTION ASSESSMENT .....	37
	ANTHROPOMETRIC AND BLOOD PRESSURE EVALUATION .....	37
	LABORATORY ANALYSES .....	38
	STATISTICAL ANALYSIS.....	40

	<b>RESULTS .....</b>	<b>41</b>
	<b>DISCUSSION .....</b>	<b>42</b>
	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>46</b>
	<b>REFERENCES .....</b>	<b>47</b>
	<b>TABLES.....</b>	<b>54</b>
	<b>FIGURES.....</b>	<b>58</b>
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>60</b>
<b>6</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>61</b>
	<b>APÊNDICE A.....</b>	<b>73</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Ao longo dos anos, várias definições de SM foram propostas, enfatizando a obesidade visceral ou a resistência à insulina (GUPTA; GUPTA, 2010). Em 2001, o Painel III do Programa Nacional de Educação do Colesterol (NCEP) (ATP III) reconheceu pela primeira vez a agrupamento dos fatores de risco metabólicos, sendo estes também fatores de risco cardiovasculares (NCEP, 2001). Em 2003, a Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos modificou os critérios ATP III destacando o papel central da resistência à insulina (EINHORN *et al.*, 2003). Já em 2005 a Federação Internacional de Diabetes (IDF) emitiu um documento de consenso com o objetivo de produzir uma definição para identificar indivíduos com alto risco de doenças cardiovasculares e no mesmo ano, a *American Heart Association (AHA)/ National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)* sugeriu critérios para o diagnóstico de MetS (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2006).

Por fim, todas essas entidades e a associação internacional para o Estudo da Obesidade produziram uma declaração conjunta chamada "definição de harmonização", que, desde então, representa os critérios mais comuns reconhecidos para o diagnóstico clínico de MetS. Dessa forma, a SM caracteriza-se pela combinação de pelo menos três fatores entre a alteração da glicemia em jejum, pressão arterial elevada, hipertrigliceridemia, baixos valores de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e/ou uso de tratamento medicamentoso para o controle desses fatores, além da obesidade visceral (ALBERTI *et al.*, 2009).

Este conjunto de condições clínicas e metabólicas correlaciona-se diretamente com o aumento do risco de doenças cardiovasculares (DCV) e conseqüentemente na mortalidade (KAUR, 2014). Como fator de risco para as DCV, tem-se o excesso de peso (WHO, 1997), que de forma negativa, afeta a saúde da população, tendo em vista que atinge 60,3% da população brasileira de 18 anos ou mais de idade, sendo a maioria mulheres (62,6%) (BRASIL, 2019). Já a SM está presente em 38% da população feminina, e caracteriza o maior fator de risco de mortalidade, especialmente na pós menopausa (ALLYSON K. PALMER, 2016; KALLUF L, 2019; KULIE *et al.*, 2011).

O estresse oxidativo/nitrosativo (EO/EN), por sua vez, é caracterizado como uma desordem das funções moleculares e celulares, acarretada por um

desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e espécies reativas de nitrogênio (ERN) e a capacidade de produção de antioxidantes do organismo (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2015). Já a capacidade de utilização do oxigênio (O<sub>2</sub>) na produção intracelular de energia é uma das mais importantes adaptações (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2015). Nesse caso específico, são geradas espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERO/ ERN), sendo essa última produzida a partir da reação do óxido nítrico (NO•) com o oxigênio (BARREIROS; DAVID; DAVID, 2006; RUDOLPH; FREEMAN, 2009).

Recentemente, os agentes fitoterápicos têm sido amplamente investigados por seus efeitos benéficos em doenças metabólicas como diabetes, SM e doenças cardiovasculares (BIRUDARAJU *et al.*, 2020), incluindo a ação da curcumina e/ou curcuminoides. A curcumina, por sua vez, é o composto difenólico mais abundante dentre os vários curcuminoides naturais extraído dos rizomas da *Curcuma longa*, popularmente conhecido como açafrão-da-terra, alimento originário do sudoeste da Ásia e amplamente usado na Índia. Estudos mostram que a curcumina exibe uma variedade de propriedades, incluindo atividades antifúngicas, anti-inflamatórias, antioxidantes, antivirais e anticancerígenas (CHAINANI-WU, 2003; CHEN, J. *et al.*, 2016; DI MARTINO *et al.*, 2017; KUMAR *et al.*, 2014).

Além das propriedades já mencionadas, a curcumina possui alto potencial de prevenir e tratar diferentes condições clínicas, como artrite, alergias, diabetes, alzheimer e outras doenças crônicas (GANUGULA *et al.*, 2017; PERRONE *et al.*, 2015; STANIĆ, 2017), além da sua participação na modulação de aspectos de neuroinflamação, EO/EN, redução do colesterol, via de sinalização da insulina, entre outros (GOOZEE *et al.*, 2016). Adicionalmente, sua ação é potencializada se associada aos outros dois curcuminoides da cúrcuma (demetoxicurcumina e bisdemetoxicurcumina) (LI *et al.*, 2011).

Na prevenção da obesidade e distúrbios metabólicos associados, como a SM, a curcumina parece exibir efeitos promissores, justamente por sua ação anti-inflamatória (BATENI *et al.*, 2021; PANAHI *et al.*, 2014), visto que ela pode diminuir a liberação de diversas citocinas, por inibir vários fatores de transcrição e consequentemente mediadores inflamatórios (BELCARO *et al.*, 2010; MOTTERLINI *et al.*, 2000; RUBY *et al.*, 1995; YOSHIZAKI *et al.*, 2010). Além

disso, os curcuminoides apresentam propriedades antioxidantes que envolvem a modulação do EO/EN (LIU; LUO; WEI, 2019). No entanto, os ensaios clínicos ainda mostram resultados inconclusivos sobre seus reais benefícios perante diversos marcadores cardiometabólicos (CICERO; COLLETTI, 2016; PATTI *et al.*, 2018), além de apresentarem distintos resultados entre os estudos nos mesmos parâmetros avaliados (NELSON *et al.*, 2017). Sendo assim, a avaliação do efeito do consumo de curcumina e/ou curcuminoides em mulheres com SM torna-se imprescindível para elucidar melhor seus potenciais efeitos cardioprotetores e na modulação do EO/EN, além de ser uma alternativa não farmacológica viável para a utilização na dieta desses indivíduos.

## 2 REVISÃO SISTEMÁTICA

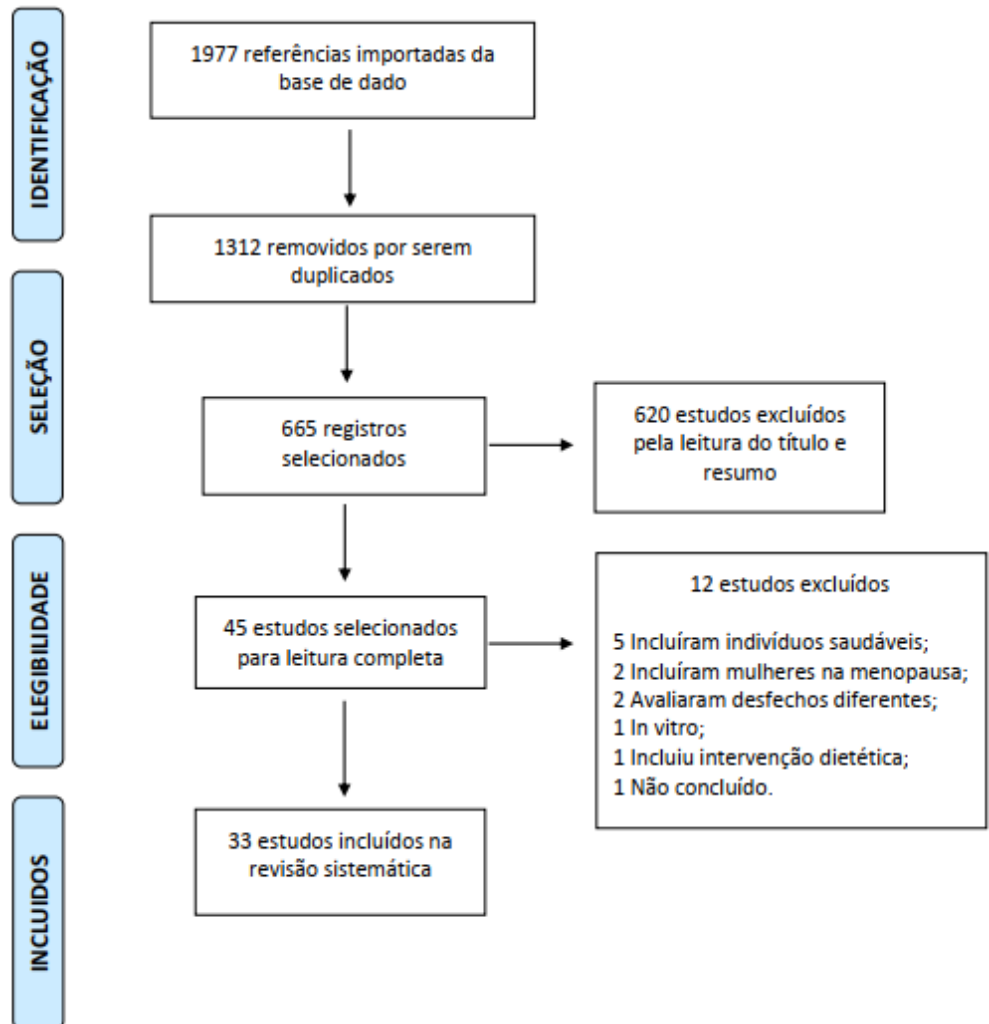
Visando compreender o efeito da curcumina e/ou curcuminoides sobre os marcadores cardiometabólicos, inflamatórios, de EO e antropométricos em mulheres com SM, foi realizada uma busca nas seguintes bases de dados: PUBMED (*Medline*), *Web of Science*, LILACs, SCOPUS, CINAHL e SciELO.

Como estratégias de busca foram utilizadas as seguintes palavras chave e seus operadores booleanos: ("metabolic syndrome" or "obesity" or "visceral obesity" or "insulin resistance" or "diabetes" or "cardiovascular disease" or "dyslipidemias" or "inflammation" or "oxidative stress") e ("curcumin" or "curcuma longa" or "curcuminoids") e ("women" or "Female"). A pesquisa abrangeu todos os artigos desde 2011 até 26/01/2022, sem uso de demais filtros.

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: a) estudo original e ensaio randomizado, b) investigar estudos que tenham avaliado o efeito da suplementação de curcumina/curcuminoides na SM ou nano curcumina nos seus marcadores ou nos efeitos adversos consequentes da SM, como doenças cardiovasculares (DCV), sobre os marcadores laboratoriais e de EO em mulheres, além de adultos e idosos, tendo em vista a escassez de estudos focados apenas no público feminino.

Visto que a SM surge como consequência de vários fatores de risco cardiometabólicos, também optou-se em realizar a busca de artigos científicos focados no efeito da ingestão de curcumina e/ou curcuminides nesses marcadores; estejam eles associados ou não. Estudos de revisão sistemática e experimentais não compuseram essa revisão. Ao todo, 33 estudos compuseram a revisão sistemática (Figura 1).

Figura 1 - Fluxo do processo de seleção dos artigos (PRISMA Flow Diagram)



Fonte: A autora (2022).

## 2.1 Formulações das intervenções.

A cúrcuma (*Curcuma longa*) da família Zingiberaceae (HOSSEINI; HOSSEINZADEH, 2018) é uma planta medicinal tradicional amplamente utilizada na culinária, para melhorar o sabor e cor, além de apresentar propriedades terapêuticas (NELSON *et al.*, 2017; RÓŻAŃSKI *et al.*, 2021). Os curcuminoides, por sua vez, são os ingredientes biologicamente ativos da cúrcuma, que consistem em curcumina, demetoxicurcumina e bisdemetoxicurcumina (ANAND *et al.*, 2007). Mesmo sendo o curcuminóide mais abundante, infelizmente, o teor de curcumina na cúrcuma é baixo (cerca de 2-8%) e sua biodisponibilidade também é muito baixa (HEWLINGS; KALMAN, 2017).

Diante disso, algumas estratégias têm sido utilizadas, como por exemplo a mistura de curcuminoides em vez de curcumina isolada, visando melhorar a biodisponibilidade da curcumina (LI *et al.*, 2011), além da demetoxicurcumina e bisdemetoxicurcumina poderem estabilizar a mesma (HAN *et al.*, 2008). Adicionalmente, sabe-se que a coadministração de curcuminoides com extrato de pimenta-do-reino (piperina) é uma alternativa para melhorar significativamente a biodisponibilidade dos curcuminoides, principalmente da curcumina (SHOBA *et al.*, 1998).

Outras formas que vem sendo frequentemente utilizadas nos ensaios randomizados, são as nano-micelas de curcumina, sendo que sua estrutura única de núcleo-casca de micelas que acomodam a carga hidrofóbica dos curcuminoides, são responsáveis por melhorar a solubilidade, biodisponibilidade e a dissolução constante e estabilidade a longo prazo da curcumina (HATAMIPOUR *et al.*, 2019).

Todos os estudos eram ensaios clínicos e demonstraram grande variação entre as formulações utilizadas, assim como, na dosagem e tempo de utilização. A dosagem e o tempo de utilização foram resumidos na Tabela 1. Grande parte dos estudos (n=23; 70%) utilizaram curcuminoides. Dentre eles, 39% (n=9), utilizaram 1000 mg de dosagem diária (GHAZIMORADI *et al.*, 2017; KHAJEHDEHI *et al.*, 2011; MOHAMMADI *et al.*, 2012; PANAHI *et al.*, 2014, 2015, 2017a, 2017b; SHAFABAKHSH *et al.*, 2020; THOTA *et al.*, 2020), 22% (n=5) usaram 500 mg/dia (ALIDADI *et al.*, 2021; DOLATI *et al.*, 2020; EBRAHIMKHANI; GHAVAMZADEH; MEHDIZADEH, 2020; ESMAILY *et al.*, 2015; PANAHI *et*

*al.*, 2018) e 17% (n=4) usaram 1500 mg/dia (ADIBIAN *et al.*, 2019; CHUENG SAMARN *et al.*, 2012, 2014; HODAEI *et al.*, 2019). O restante variou em relação à quantidade dosada, sendo que Na *et al.*, (2013) utilizaram 300 mg/dia, Latif *et al.*, (2021) utilizaram 2000 mg/dia, Yang *et al.*, (2014) utilizaram 1890 mg/dia, Nieman *et al.*, (2012) utilizaram 2800 mg e Kim *et al.*, (2016), utilizaram 3000 mg/dia, compondo a maior dosagem entre os ensaios. Adicionalmente, seis ensaios associaram a piperina em suas formulações (ESMAILY *et al.*, 2015; PANAHI *et al.*, 2014, 2015, 2017a, 2017b, 2018).

Posteriormente aos curcuminoides, foi a nanocurcumina a formulação mais testada 26% (n=6), todos os ensaios utilizaram a mesma dosagem, sendo esta de 80 mg/dia (ASADI *et al.*, 2019; BATENI *et al.*, 2021; KHEIRIPOUR *et al.*, 2021; MOKHTARI; RAZZAGHI; MOMEN-HERAVI, 2021; OSALI, 2020; ZAMANI; REZAGHOLIZADEH, 2021). Dois estudos conduzidos por Uchio *et al.*, (2019) e Uchio *et al.*, (2021) utilizaram extratos de água quente, um extrato supercrítico de dióxido de carbono de *Curcuma longa* (CLE) e outro extrato de água quente de *C. longa L.* (WEC), respectivamente. Já Ferguson *et al.*, (2018) utilizaram 1000 mg de cúrcuma fosfolipapada, contendo 200 mg de curcumina. Além de utilizar curcuminoides em um grupo, Ghazimoradi *et al.*, (2017), também utilizaram 1000 mg de cúrcuma fosfolipapada em outro grupo. Por fim, um único estudo utilizou a curcumina propriamente dita; através do uso do suplemento *Theracurmin*®, com uma dosagem diária total de 180 mg de curcumina.

Quanto à duração de intervenção, verificou-se que 42% (n=14) dos estudos utilizaram 12 semanas (ALIDADI *et al.*, 2021; BATENI *et al.*, 2021; EBRAHIMKHANI; GHAVAMZADEH; MEHDIZADEH, 2020; KIM *et al.*, 2016; LATIF *et al.*, 2021; MOKHTARI; RAZZAGHI; MOMEN-HERAVI, 2021; PANAHI *et al.*, 2017a, 2017b, 2018; SHAFABAKHSH *et al.*, 2020; THOTA *et al.*, 2020; UCHIO *et al.*, 2019, 2021; YANG *et al.*, 2014), 24% (n=8) 8 semanas (ASADI *et al.*, 2019; DOLATI *et al.*, 2020; KHAJEHDEHI *et al.*, 2011; KHEIRIPOUR *et al.*, 2021; NA *et al.*, 2013; PANAHI *et al.*, 2014, 2015; ZAMANI; REZAGHOLIZADEH, 2021), 12% (n=4) 4 semanas (ESMAILY *et al.*, 2015; FERGUSON *et al.*, 2018; MOHAMMADI *et al.*, 2012; NIEMAN *et al.*, 2012), 6% (n=2) 6 semanas (GHAZIMORADI *et al.*, 2017; OSALI, 2020),

6% (n=2) 10 semanas (ADIBIAN *et al.*, 2019; HODAEI *et al.*, 2019), e Chuengsamarn *et al.*, (2014), Funamoto *et al.*, (2019) e Chuengsamarn *et al.*, (2012) utilizaram respectivamente 16 semanas, 6 meses e 9 meses.

**Tabela 1** - Dosagens e tempo de utilização das formulações

Formulação	Dosagem (mg/dia)	T.I. (semanas)	Referências
Curcuminoides	1000	6	Ghazimoradi <i>et al.</i> , (2017)
		8	Khajehdehi <i>et al.</i> , (2011)
		4	Mohammadi <i>et al.</i> , (2012)
		12	Shafabakhsh <i>et al.</i> , (2020)
		12	Thota <i>et al.</i> , (2020)
		12	Alidadi <i>et al.</i> , (2021)
	500	8	Dolati <i>et al.</i> , (2020)
		12	brahimkhani; ghavamzadeh; mehdizadeh (2020)
		10	Adibian <i>et al.</i> , (2019)
	1500	40/	Chuengsamarn <i>et al.</i> , (2012,
		16	2014)
		10	Hodaei <i>et al.</i> , (2019)
		300	Na <i>et al.</i> , (2013)
		2000	Latif <i>et al.</i> , (2021)
1890	12	Yang <i>et al.</i> , (2014)	
2800	4	Nieman <i>et al.</i> , (2012)	
3000	12	Kim <i>et al.</i> , (2016)	
Curcuminoides associado a piperina em suas formulações	500, 1000, 1000, 1000, 1000, 500	4	Esmaily <i>et al.</i> , (2015)
		8,	
		8,	Panahi <i>et al.</i> , (2014,
		12,	2015, 2017a, 2017b,
		12,	2018)
12			
Nanocurcumina	80	8	Asadi <i>et al.</i> , (2019)
		12	Bateni <i>et al.</i> , (2021)
		8	Kheiripour <i>et al.</i> , (2021)
		12	Mokhtari; Razzaghi; Momen-Heravi (2021)
		6	Osali (2020)
		8	Zamani; rezagholizadeh (2021)
Extrato supercrítico de dióxido de carbono de <i>Curcuma longa</i> (CLE)	900	12	Uchio <i>et al.</i> , (2019)
Extrato de água quente de <i>C. longa</i> L. (WEC),	970	12	Uchio <i>et al.</i> , (2021)
Cúrcuma fosfolipapada	1000	4	Ferguson <i>et al.</i> , (2018)

Nota: T.I.: Tempo de intervenção

## 2.2. Efeitos da curcumina e/ou curcuminoides em indivíduos com dislipidemia

A hipertrigliceridemia e baixos níveis séricos de HDL-C ou uso de tratamento medicamentoso para o controle desses fatores constituem alguns dos critérios para classificar os indivíduos com SM (ALBERTI *et al.*, 2009). Tem sido amplamente demonstrado que indivíduos com doenças metabólicas, se ainda não apresentam alterações lipídicas, possuem maior risco de desenvolver dislipidemia (YUAN *et al.*, 2019). Ela por sua vez, caracteriza-se não só por concentrações elevadas de triglicérides (TG) e/ou baixas concentrações de HDL-C, mas também pode apresentar altos níveis de colesterol total (CT) e lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), compondo assim, grande fator de risco para DCV (ANDERSON *et al.*, 2015; YUSUF *et al.*, 2004).

São diversos os alvos moleculares dos curcuminoides, incluindo fatores de transcrição, enzimas, citocinas, micro-RNAs, hormônios e receptores (KASI *et al.*, 2016; MOMTAZI *et al.*, 2016; ZHOU; S. BEEVERS; HUANG, 2012). Isso confere numerosas atividades farmacológicas, como a modificação lipídica (MOHAMMADI *et al.*, 2012; PANAHI *et al.*, 2016a; SHEHZAD *et al.*, 2011), que ocorre através da modulação da expressão de genes e atividade de enzimas envolvidas no metabolismo das lipoproteínas (DISILVESTRO *et al.*, 2012). Um exemplo seria os receptores ativados por proliferadores de peroxissoma gamma (PPAR- $\gamma$ ), lipoproteína lipase (LPL) e receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDLR), além da regulação da adiponectina e a redução da resistina e da leptina (SHEHZAD *et al.*, 2011; ZHANG *et al.*, 2013). No entanto, conforme resultados da revisão sistemática conduzida por Yuan *et al.*, (2019), os resultados sobre os efeitos da curcuma e curcuminóides no perfil lipídico em humanos ainda apresentam controvérsias.

Posto isto, foram encontrados apenas dois estudos que investigaram o efeito da suplementação de curcumina e/ou curcuminoides em pacientes com dislipidemias (Tabela 2). Ambos os estudos incluíram homens e mulheres. Nenhum estudo avaliou o efeito da curcumina e/ou curcuminoides apenas em mulheres com dislipidemia. O estudo conduzido por Ferguson *et al.*, (2018) teve como objetivo investigar os efeitos da intervenção dietética com fitoesteróis com ou sem curcumina no perfil lipídico em indivíduos de ambos os sexos, adultos e

idosos com hipercolesterolemia. Também incluiu-se antropometria e glicemia em jejum. Já o estudo realizado por Kim *et al.*, (2016), recrutaram indivíduos previamente dislipidêmicos, onde avaliaram as alterações lipídicas, da glicemia em jejum e dos marcadores de EO/EN.

No estudo de Ferguson *et al.*, (2018), em todos os grupos houve diferença significativa na variação absoluta e percentual em CT, LDL-C, CT/HDL e glicose plasmática. Não houve diferenças estatisticamente significativas nas concentrações de HDL-C ou TG entre os grupos, assim como, no peso corporal. No segundo ensaio, também houve redução significativa nos níveis séricos do CT e glicose, porém, diferentemente do primeiro, houve aumento significativo dos níveis de HDL-C em comparação com os níveis anteriores ao consumo.

Ainda no mesmo ensaio também foram analisados os níveis de malondialdeído (MDA), e constatou-se uma diminuição significativa desse marcador de peroxidação lipídica. Além do MDA, o estudo também mostrou que o tratamento com *Curcuma longa* levou a diminuição do ácido úrico, favorecendo ainda mais a redução do EO (KIM *et al.*, 2016). Porém, o papel do ácido úrico em condições associadas ao estresse oxidativo não é totalmente claro. Estudos epidemiológicos sugerem que o aumento nos níveis plasmáticos de ácido úrico é um fator de risco para doenças cardiovasculares onde o estresse oxidativo desempenha um papel fisiopatológico importante. No entanto, evidências mostram que o ácido úrico em concentrações fisiológicas tem um papel importante como antioxidante (GLANTZOUNIS *et al.*, 2005).

**Tabela 2** – Efeitos da curcumina e/ou curcuminoides em indivíduos com dislipidemia.

Tratamento	Grupo	Referências
<b>Curcuma longa</b> <b>(1000 mg/dia por 4 semanas)</b>	↓ CT ↓ glicose plasmática ↑ HDL-C ↓ MDA	Ferguson <i>et al.</i> , (2018)

Nota: CT: Colesterol total; HDL-C: Lipoproteína de Alta Densidade; MDA: Malondialdeído.

### 2.3 Efeitos da curcumina e/ou curcuminoides em indivíduos com sobrepeso e obesidade

O excesso de peso representa um grande problema de saúde pública mundial, pois posteriormente, de alguma forma ela afeta quase todas as funções fisiológicas do corpo, além de aumentar o risco para diversas comorbidades, incluindo a SM (BELL *et al.*, 2017; CHOOI; DING; MAGKOS, 2019). Ainda o excesso de peso enquadra-se como um critério de diagnóstico para a SM, através da obesidade visceral, comprovada pela circunferência da cintura (CC) aumentada (ALBERTI *et al.*, 2009).

A suplementação de curcumina e/ou curcuminoides pode exercer efeitos benéficos para a redução de peso entre adultos com sobrepeso ou obesidade. Existem vários mecanismos potenciais subjacentes ao papel da curcumina na atenuação do excesso de peso, mediados através de sua regulação no metabolismo lipídico, aumentando o gasto energético e suprimindo ou ativando fatores transcricionais, enzimas e citocinas envolvidas na adipogênese, (ALSHARIF; ALMUHTADI, 2021). Tem-se como exemplo, a supressão do fator de transcrição nuclear kappa B (NF-kB), transdutor de sinal e ativador de proteínas de transcrição (STAT-3) e Wnt/ $\beta$ -catenina. Além disso ela pode ativar a via de sinalização celular do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR- $\gamma$ ) e o fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2) (ALSHARIF; ALMUHTADI, 2021; DISILVESTRO *et al.*, 2012; MOHAMMADI *et al.*, 2012; PANAHI *et al.*, 2016a; SHEHZAD *et al.*, 2011).

Ela pode, por exemplo inibir a ação de mediadores inflamatórios que podem levar ao desenvolvimento da obesidade, tais como a expressão do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPARs) e da enzima *Janus Kinase* (JAK) (ALAPPAT; AWAD, 2010; HIROSUMI *et al.*, 2002; MOUSAVI *et al.*, 2020; RAHMANI *et al.*, 2016; WANG *et al.*, 2009). Adicionalmente, ela regula negativamente a enzima 11 $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1 envolvida na ativação do colesterol, que por sua vez, induz a obesidade central (BAZIAR; PAROHAN, 2020; HU *et al.*, 2013; KUMARI *et al.*, 2010). Finalmente, outro mecanismo de ação da curcumina para estimular a perda de peso se dá pelo aumento do gasto energético, aumentando a produção de

adenosina trifosfato (ATP) e a atividade da proteína quinase ativada por AMP (AMPK) (BRADFORD, 2013; HARIRI; HAGHIGHATDOOST, 2018; PU *et al.*, 2013). Contudo, os autores deixam claro que outros ensaios com tamanhos amostrais maiores, durações de seguimento mais longas, doses diferentes e formas de curcumina são necessárias para determinar melhor o efeito da curcumina em adultos com sobrepeso ou obesos. Assim, encontraram-se oito estudos em pacientes acima do peso, sendo um excluído porque investigou os efeitos da intervenção dietética com ou sem cúrcuma, e não a suplementação isoladamente. Três estudos consideraram apenas mulheres para constituírem a amostra (Tabela 3).

Todos os trabalhos mostraram resultados divergentes. No estudo conduzido por Dolati *et al.*, (2020), o grupo que recebeu curcuminoides apresentou reduções significativas no peso, índice de massa corporal (IMC) e nível de glicemia de jejum, além de indicar um aumento do HDL-C. Resultados similares foram identificados por Uchio *et al.*, (2021), sendo que após a intervenção com CLE, houve a redução significativa no peso corporal e IMC comparado ao grupo placebo, além de reduções significativas nos níveis séricos de proteína C-reativa (PCR). Latif *et al.*, (2021), além de identificarem reduções significativas entre o momento basal e pós-intervenção em medidas antropométricas, também observaram uma redução significativa nos níveis pressóricos e ansiedade em mulheres do grupo de intervenção. Porém, não foi encontrada diferença significativa nos níveis de homocisteína ao avaliar o efeito dos curcuminoides nos marcadores cardiovasculares. Ambos os estudos tiveram um tempo de duração de 12 semanas.

No estudo que utilizou WEC, também por 12 semanas, a ingestão de WEC melhorou os marcadores inflamatórios como a PCR (valores significativamente menores nas semanas 8 e 12), dentre outros e também reduziu os níveis plasmáticos de glicose (valores significativamente menores nas semanas 4, 8 e 12), hemoglobina glicada (HbA1c) (valores significativamente menores na semana 4), e TG (valores significativamente menores na semana 8), além de aumentar o HDL-C (valores significativamente maiores na semana 8) (UCHIO *et al.*, 2019).

Já no trabalho desenvolvido por Mohammadi *et al.* (2012), os parâmetros antropométricos, incluindo peso, IMC, CC, CQ, circunferência do braço (CB) e gordura corporal permaneceram inalterados com o uso de curcuminoides por 30 dias. Porém houve redução significativa do TG sérico. A suplementação de *curcuma longa* + bioperina e apenas *Curcuma longa*, também não demonstraram diferenças significativas no peso e IMC no estudo realizado por Esmaily *et al.* (2015), e nem sobre o peso corporal, porcentagem de gordura corporal, assim como na pressão arterial sistólica, glicose plasmática, inflamação e biomarcadores de estresse oxidativo no ensaio de Nieman *et al.* (2012), com ambas formulações também utilizadas por quatro semanas.

**Tabela 3** – Efeitos da curcumina e/ou curcuminoides em indivíduos com sobrepeso e obesidade

Tratamento	Grupo	T.I. (semanas)/dosagem (mg/dia)	Referências
Curcuminoides	↓ Peso ↓ IMC ↓ Nível de glicemia em jejum ↑ HDL-C	8/500	Dolati <i>et al.</i> , (2020)
	↓ TG sérico	4/1000	Mohammadi <i>et al.</i> , (2012)
CLE	↓ Peso ↓ IMC ↓ PCR	12/970	Uchio <i>et al.</i> , (2021)
WEC	↓ Níveis plasmáticos de glicose ↓ HbA1c ↓ TG ↑ HDL-C	12/900	Uchio <i>et al.</i> , (2019)

Nota: T.I.:tempo de intervenção; nc: não consta; CLE: Extrato supercrítico de dióxido de carbono de *Curcuma longa*; WEC: Extrato de água quente de *C. longa L.*; IMC: índice de massa corporal; HDL-C: Lipoproteína de Alta Densidade; TG: Triglicerídeos; PCR: Proteína C-reativa; HbA1c: Hemoglobina Glicada.

#### 2.4. Efeito da curcumina e/ou curcuminoides em indivíduos com DM2

O Diabetes Mellitus constitui um grave problema de saúde pública, e por mais claro que isso seja, sua prevalência ainda se faz crescente (DANAIEI *et al.*, 2011), e infelizmente diante da crise global atual, tanto economicamente quanto no campo da saúde, perspectivas futuras não apontam uma melhora desse cenário.

O Diabetes Mellitus tipo 2 caracteriza-se pelo defeito nos receptores de insulina em seus tecidos-alvo, como adiposos e tecidos musculares (SCHWARZ *et al.*, 2009). Ela também constitui-se como uma doença inflamatória, e por isso os curcuminoides podem ser eficazes no controle ou prevenção dessa doença (ZAMANI; REZAGHOLIZADEH, 2021), visto que desempenham um papel importante no combate à inflamação, neutralizando espécies reativas de oxigênio (ESATBEYOGLU *et al.*, 2012). Eles também podem melhorar a sensibilidade à insulina através da ativação da Sirtuína 1 (SIRT1) no tecido adiposo; regulador de informações silenciosas de mamíferos que modula vários processos fisiológicos importantes para a vida útil, inibindo vias inflamatórias (CHEN, D. *et al.*, 2005; COHEN *et al.*, 2004; HAIGIS; GUARENTE, 2006; YOSHIZAKI *et al.*, 2010). Os curcuminóides também podem suprimir a adipogênese, reduzir a PA elevada e à atenuar a inflamação e estresse oxidativo dentre outros mecanismos (BENGMARK, 2006),

Sobre o efeito da curcumina e/ou curcuminoides em indivíduos com Diabetes mellitus ou pré-diabetes ou com complicações decorrentes, 19 ensaios foram encontrados (Tabela 4). No entanto, três trabalhos foram excluídos, sendo que um avaliou desfechos secundários que não foram considerados em nosso estudo, um deles ainda não foi concluído e o outro, trata-se de um estudo *in vitro*. Apenas um trabalho contou exclusivamente com mulheres.

Diferentes foram os objetivos entre os estudos, no entanto os marcadores mais avaliados diante os efeitos da curcumina e/ou curcuminoides em indivíduos com DM2 ou pré-diabetes ou com complicações decorrentes foram os marcadores de DM2 e/ou resistência à insulina e/ou função pancreática (n=13; 81%); tais como glicemia de jejum, HbA1c e o *Homeostatic Model Assessment* (HOMA- IR e HOMA-  $\beta$ ), seguido dos marcadores antropométricos (n=11; 69%), inflamatórios/EO e capacidade antioxidante também com 11 estudos, lipídicos (n=7; 44%), marcadores pressóricos (n=5; 31%) e renais (n=5; 31%), dentre outros.

Dentre os artigos utilizados, 60% encontraram (n = 8) reduções significativas da glicemia de jejum entre os grupos ao final da intervenção (ADIBIAN *et al.*, 2019; ASADI *et al.*, 2019; CHUENG SAMARN *et al.*, 2012; HODAEI *et al.*, 2019; MOKHTARI; RAZZAGHI; MOMEN-HERAVI, 2021;

NA *et al.*, 2013; PANAHI *et al.*, 2018; ZAMANI; REZAGHOLIZADEH, 2021). Porém, mesmo sem diferenças significativas entre os grupos, Ebrahimkhani; Ghavamzadeh; Mehdizadeh, (2020), demonstraram que a glicose em jejum diminuiu de forma significativa no grupo com curcuminoides.

Dentre os trabalhos que avaliaram a HbA1c, houve redução significativa desse parâmetro em 67% (n=6) dos trabalhos (ASADI *et al.*, 2019; CHUENG SAMARN *et al.*, 2012; HODAEI *et al.*, 2019; NA *et al.*, 2013; PANAHI *et al.*, 2018; ZAMANI; REZAGHOLIZADEH, 2021). Quatro estudos avaliaram a insulina sérica (HODAEI *et al.*, 2019; MOKHTARI; RAZZAGHI; MOMEN-HERAVI, 2021; THOTA *et al.*, 2020), e em apenas um deles não foram encontradas alterações significativas em cada grupo ou entre os grupos durante o estudo (HODAEI *et al.*, 2019).

Quanto ao *Homeostatic Model Assessment* que avalia resistência à insulina (HOMA-IR), 71% (n=5) ensaios verificaram diferenças significativas entre os grupos (CHUENG SAMARN *et al.*, 2012, 2014; MOKHTARI; RAZZAGHI; MOMEN-HERAVI, 2021; NA *et al.*, 2013; THOTA *et al.*, 2020). Ainda, Mokhtari; Razzaghi; Momen-Heravi, (2021), demonstraram aumento significativo do índice de verificação quantitativa da sensibilidade à insulina (QUICKI) do grupo tratamento em comparação com o placebo. Já sobre a capacidade de secreção de insulina pelas células beta pancreáticas, através do HOMA- $\beta$  podem-se identificar dois estudos. Um deles verificou melhoras significativas do HOMA- $\beta$  no grupo tratamento, porém isso ocorreu com nove meses de intervenção (CHUENG SAMARN *et al.*, 2012), enquanto no trabalho de Hodaei *et al.*, (2019), os valores médios da atividade do pâncreas (HOMA- $\beta$ ) não apresentaram alterações significativas em cada grupo ou entre os grupos.

É válido ressaltar que no estudo conduzido por Chuengsamarn *et al.*, (2012), apenas com pessoas que possuíam pré-diabetes, uma série de indivíduos do grupo tratado com placebo desenvolveram DM2, sendo que 11 indivíduos (9,5%) desenvolveram aos 6 meses, 18 (15,5%) aos 9 meses e 19 (16,4%) aos 12 meses, e nenhum dos sujeitos do grupo tratado com curcumina desenvolveu DM2.

A respeito dos marcadores antropométricos, nove estudos avaliaram o peso corporal (ADIBIAN *et al.*, 2019; ASADI *et al.*, 2019; CHUENG SAMARN *et al.*, 2014; EBRAHIMKHANI; GHAVAMZADEH; MEHDIZADEH, 2020;

HODAEI *et al.*, 2019; PANAHI *et al.*, 2017a, 2017b, 2018; THOTA *et al.*, 2020), e 55% (n=5) não mostraram diferenças significativas entre os grupos ou no grupo tratamento ao final da intervenção (ASADI *et al.*, 2019; CHUENG SAMARN *et al.*, 2014; HODAEI *et al.*, 2019; THOTA *et al.*, 2020). Dez estudos avaliaram o IMC (ASADI *et al.*, 2019; CHUENG SAMARN *et al.*, 2014; EBRAHIMKHANI; GHAVAMZADEH; MEHDIZADEH, 2020; FUNAMOTO *et al.*, 2019; HODAEI *et al.*, 2019; NA *et al.*, 2013; PANAHI *et al.*, 2017a, 2017b, 2018; THOTA *et al.*, 2020), e assim como para o peso, mais da metade dos estudos (n=7; 70%) não demonstraram reduções significativas (ASADI *et al.*, 2019; CHUENG SAMARN *et al.*, 2014; EBRAHIMKHANI; GHAVAMZADEH; MEHDIZADEH, 2020; FUNAMOTO *et al.*, 2019; HODAEI *et al.*, 2019; NA *et al.*, 2013; THOTA *et al.*, 2020).

Entre os quatro estudos que avaliaram a CC (ASADI *et al.*, 2019; CHUENG SAMARN *et al.*, 2014; HODAEI *et al.*, 2019; THOTA *et al.*, 2020), em apenas um a CC diminuiu significativamente no grupo curcumina (ASADI *et al.*, 2019). Já a circunferência média do quadril foi reduzida significativamente no grupo curcumina em comparação com o tempo basal e com o grupo placebo no estudo de Hodaei *et al.*, (2019).

Quanto aos marcadores inflamatórios, dos três estudos que avaliaram a PCR ultrasensível (PCR-hs) (ADIBIAN *et al.*, 2019; FUNAMOTO *et al.*, 2019; PANAHI *et al.*, 2018), foi possível identificar reduções estatisticamente significativas entre os dois grupos ao final da intervenção, apenas no trabalho de Adibian *et al.*, (2019). Já Mokhtari; Razzaghi; Momen-Heravi, (2021) que avaliou apenas a PCR, não constatou diferenças entre os grupos.

A capacidade antioxidante total (TAC) avaliada em quatro estudos (HODAEI *et al.*, 2019; MOKHTARI; RAZZAGHI; MOMEN-HERAVI, 2021; PANAHI *et al.*, 2017a; SHAFABAKHSH *et al.*, 2020), apenas não apresentou alterações significativas entre os dois grupos ao final do estudo de Hodaei *et al.*, (2019). Dentre os estudos que avaliaram o MDA, dois apresentaram reduções significativas nos níveis séricos de MDA no grupo curcuminoides vs. placebo (PANAHI *et al.*, 2017a; SHAFABAKHSH *et al.*, 2020), enquanto Mokhtari; Razzaghi; Momen-Heravi, (2021) e Hodaei *et al.*, (2019) não encontraram diferenças. Todos os estudos que analisaram os níveis de

adiponectina, observaram um aumento significativo de sua concentração ao compará-la com o grupo placebo (ADIBIAN *et al.*, 2019; CHUENG SAMARN *et al.*, 2012, 2014), exceto Funamoto *et al.*, (2019). Adicionalmente, Chuengsamarn *et al.*, (2014) também encontraram reduções significativas da leptina, diferentemente de Funamoto *et al.*, que não encontraram diferenças (2019).

Os dois trabalhos que avaliaram os níveis de glutathiona reduzida (GSH), identificaram aumentos significativos de suas concentrações no grupo de intervenção comparado ao placebo (MOKHTARI; RAZZAGHI; MOMEN-HERAVI, 2021; SHAFABAKHSH *et al.*, 2020). Também constatou-se elevações significativas da enzima superóxido dismutase (SOD) (PANAHI *et al.*, 2017a) comparado ao grupo placebo, bem como aumento significativo na atividade da LPL (NA *et al.*, 2013). Ainda, Khajehdehi *et al.*, (2011) identificou que a interleucina -8 (IL-8) diminuiu significativamente no grupo de intervenção, ao comparar com o placebo, diferentemente do fator de transformação do crescimento beta (TGF- $\beta$ ) que não mostrou diferenças significativas entre os grupos, no entanto reduziu significativamente no grupo de intervenção.

Ao considerar os marcadores lipídicos, todos os estudos avaliaram as dosagens séricas de TG (ADIBIAN *et al.*, 2019; CHUENG SAMARN *et al.*, 2014; FUNAMOTO *et al.*, 2019; KHAJEHDEHI *et al.*, 2011; MOKHTARI; RAZZAGHI; MOMEN-HERAVI, 2021; NA *et al.*, 2013; PANAHI *et al.*, 2017, 2018) e em 57% (n=4) deles não houve diferenças significativas entre os grupos ao final da intervenção (ADIBIAN *et al.*, 2019; KHAJEHDEHI *et al.*, 2011; MOKHTARI; RAZZAGHI; MOMEN-HERAVI, 2021; PANAHI *et al.*, 2017). Dentre os trabalhos que avaliaram o CT, dois deles encontraram diferenças significativas no grupo intervenção (MOKHTARI; RAZZAGHI; MOMEN-HERAVI, 2021; PANAHI *et al.*, 2017), diferentemente de Chuengsamarn *et al.*, (2014), Khajehdehi *et al.*, (2011) e Na *et al.*, (2013).

Todos os trabalhos também avaliaram os níveis do LDL-C e identificou-se que em apenas dois deles houve redução significativa dessa lipoproteína (MOKHTARI; RAZZAGHI; MOMEN-HERAVI, 2021; PANAHI *et al.*, 2017). Mesmo sem diferença significativa do LDL-C entre os grupos, Funamoto *et al.*, (2019) percebeu que a curcumina inibiu o aumento do LDL oxidado. Todos os

trabalhos também avaliaram o HDL-C, e apenas Panahi *et al.*, (2017) identificou aumento significativo entre os grupos.

Outros marcadores lipídicos também foram avaliados, tais como as apolipoproteínas; Apo A-1 e B e ácidos graxos livres (AGLs) (NA *et al.*, 2013), não HDL-C e lipoproteína (a) por Panahi *et al.*, (2017) e a lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-C) (MOKHTARI; RAZZAGHI; MOMEN-HERAVI, 2021). No entanto, apenas Panahi *et al.* (2017), revelaram reduções significativas entre os grupos para os parâmetros citados e Na *et al.* (2013) perceberam que a suplementação de curcuminoides, além de levar a redução do TG, também levou a uma redução dos AGL's. Dessa forma pode-se perceber que os resultados mais promissores quanto aos efeitos da curcumina e/ou curcuminoides diante do perfil lipídico em pacientes com DM2 ou pré-diabetes ou complicações decorrentes foi encontrado no estudo conduzido por Panahi *et al.*, (2017). E como diferencial dos demais estudos, Panahi associou piperina à formulação de curcuminoides, melhorando assim a biodisponibilidade dos compostos bioativos da *Curcuma longa*, especialmente a curcumina.

Entre os estudos que avaliaram os níveis pressóricos e compararam antes e após a intervenção (CHUENG SAMARN *et al.*, 2014; EBRAHIMKHANI; GHAVAMZADEH; MEHDIZADEH, 2020; FUNAMOTO *et al.*, 2019; HODAEI *et al.*, 2019), apenas Ebrahimkhani; Ghavamzadeh; Mehdizadeh, (2020) encontraram que as comparações em grupo dos valores de Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Pressão Arterial Diastólica (PAD), foram significativamente reduzidas nos grupos de intervenção.

**Tabela 4** – Efeito da curcumina e/ou curcuminoides em indivíduos com DM2

Parâmetro avaliado	Autores	T.I (semanas)
↓ glicemia de jejum	Adibian <i>et al.</i> , (2019); Asadi <i>et al.</i> , (2019); Chuengsamarn <i>et al.</i> , (2012); Hodaei <i>et al.</i> , (2019); Mokhtari; Razzaghi; Momen-Heravi, (2021); Na <i>et al.</i> , (2013); Panahi <i>et al.</i> , (2018); Zamani; Rezagholizadeh, (2021)	10; 8; 40; 10; 12; 8; 12; 8
↓ HbA1c	Asadi <i>et al.</i> , (2019); Chuengsamarn <i>et al.</i> , (2012); Hodaei <i>et al.</i> , (2019); Na <i>et al.</i> , (2013); Panahi <i>et al.</i> , (2018); Zamani; Rezagholizadeh, (2021)	8; 40; 10; 8; 12; 8
↑ insulina sérica	Mokhtari; Razzaghi; Momen-Heravi, (2021); Thota <i>et al.</i> , (2020)	12; 12
HOMA-IR	Chuengsamarn <i>et al.</i> , (2012, 2014); Mokhtari; Razzaghi; Momen-Heravi, (2021); Na <i>et al.</i> , (2013); Thota <i>et al.</i> , (2020)	40/16; 12; 8; 12
↑ QUICKI	Mokhtari; razzaghi; momen-heravi, (2021)	12
↑ HOMA- β	Chuengsamarn <i>et al.</i> , (2012)	40
↓ CC	Asadi <i>et al.</i> , (2019)	8
↓ CQ	Hodaei <i>et al.</i> , (2019)	10
↓ PCR-hs	Adibian <i>et al.</i> , (2019)	10
↑ TAC	Hodaei <i>et al.</i> , (2019); Mokhtari; Razzaghi; Momen-Heravi, (2021); Panahi <i>et al.</i> , (2017a); Shafabakhsh <i>et al.</i> , (2020)	10; 12; 12; 12
↓ MDA	Panahi <i>et al.</i> , (2017a); Shafabakhsh <i>et al.</i> , (2020)	12; 12
↑ adiponectina	Adibian <i>et al.</i> , (2019); Chuengsamarn <i>et al.</i> , (2012, 2014)	10; 40; 16
↓ leptina	Chuengsamarn <i>et al.</i> , (2014)	16
↑ GSH	Mokhtari; Razzaghi; Momen-Heravi, (2021); Shafabakhsh <i>et al.</i> , (2020)	12; 12
↑ SOD	Panahi <i>et al.</i> , (2017a)	12
↑ LPL	Na <i>et al.</i> , (2013)	8
↓ IL-8	Khajehdehi <i>et al.</i> , (2011)	8
↓ TG	Chuengsamarn <i>et al.</i> , (2014); Funamoto <i>et al.</i> , (2019); Panahi <i>et al.</i> , (2018); Na <i>et al.</i> (2013)	16; 26; 12; 8
↓ CT	Mokhtari; Razzaghi; Momen-Heravi, (2021); Panahi <i>et al.</i> , (2017)	12; 12
↓ LDL-C	Mokhtari; Razzaghi; Momen-Heravi, (2021); Panahi <i>et al.</i> , (2017)	12; 12
Inibiu aumento do LDL oxidado	Funamoto <i>et al.</i> , (2019)	26
↑ HDL-C		
↓ Apo A-1 e B		
↓ AGLs	Panahi <i>et al.</i> , (2017)	12
↓ Lipoproteína (a)		
↓ VLDL-C		
↓ AGL's	Na <i>et al.</i> , (2013)	8
↓ PAS		
↓ PAD	Ebrahimkhani; Ghavamzadeh; Mehdizadeh, (2020)	12

Nota: HbA1c: Hemoglobina Glicada; HOMA – IR: Avaliação do Modelo Homeostático – resistência a insulina; HOMA - β: Avaliação do Modelo Homeostático - função das células beta pancreáticas; QUICKI: Índice de Verificação Quantitativa da Sensibilidade à Insulina; CC: Circunferência da cintura; CQ: Circunferência do quadril; PCR-hs: Proteína C-reativa ultrassensível; TAC: Capacidade Antioxidante Total; MDA: Malondialdeído; GSH: Glutathiona Total; SOD: Superóxido Dismutase; LPL: Lipoproteína Lipase; IL-8: Interleucina -8; TG: Triglicérides Total; LDL-C: Lipoproteína de Baixa Densidade; HDL-C: Lipoproteína de Alta Densidade; Apo A-1 e B: Apolipoproteínas AGLs: Ácidos Graxos Livres; VLDL-C: Lipoproteína De Muita Baixa Densidade; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão arterial Diastólica.

## 2.5 Efeito da curcumina e/ou curcuminoides em indivíduos com SM

No decorrer dos anos, diferentes critérios de definições foram utilizados para classificar a SM (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2006; ALBERTI; ZIMMET, 1998; NCEP, 2001; GRUNDY *et al.*, 2005). Porém em 2009, com o objetivo de facilitar comparações entre estudos de prevalência com SM, um grupo de cientistas e organizações chegaram a um consenso e publicaram uma única definição, que leva em conta a alteração da glicemia em jejum, pressão arterial elevada, hipertrigliceridemia, baixos valores HDL-C ou uso de tratamento medicamentoso para o controle desses fatores, além da obesidade visceral (ALBERTI *et al.*, 2009).

Trata-se de uma condição altamente prevalente, multifacetada, onde indivíduos que a possuem, apresentam risco significativo de desenvolver outras doenças, incluindo as cardiovasculares e DM2 (GOLDENBERG; PUNTHAKEE, 2013). Os resultados de estudos anteriores sobre os efeitos da suplementação de curcumina e/ou curcuminoides em fatores metabólicos nos pacientes com SM também são conflitantes, e isso possivelmente se dá devido a variações em diversos fatores, como o tamanho da amostra dos estudos, duração da intervenção, dosagem, raça (AZHDARI; KARANDISH; MANSOORI, 2019), além de IMC (JABCZYK *et al.*, 2021b) e a microbiota intestinal (JABCZYK *et al.*, 2021a).

Em indivíduos com SM, o desenvolvimento do EO e consequentemente de mediadores inflamatórios são a base de distúrbios biológicos, visto que parecem constituir a fisiopatologia da SM (TIAN *et al.*, 2020). Os curcuminoides desempenham dentre várias funções, uma ação anti-inflamatória nesses pacientes (BATENI *et al.*, 2021; PANAHI *et al.*, 2014). Eles podem diminuir a liberação de diversas citocinas, especialmente o TNF- $\alpha$  (YOSHIZAKI *et al.*, 2010), por inibir vários fatores de transcrição, como por exemplo o fator nuclear kappa B (NF-kB) e mediadores inflamatórios, como a p38 MAP Kinase (MAPK) e proteína quinase JNK (MOTTERLINI *et al.*, 2000; RUBY *et al.*, 1995), cicloxigenase -2 (COX-2), lipoxigenase, óxido nítrico sintase indutível (iNOS), fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) e PCR (BELCARO *et al.*, 2010).

Além disso, os curcuminoides apresentam propriedades antioxidantes que envolvem a modulação do EO/EN (LIU; LUO; WEI, 2019). Também podem suprimir a peroxidação lipídica, neutralizar radicais hidroxila e anion superóxido (RUBY *et al.*, 1995; SAHEBKAR, 2014), além de melhorar as atividades de enzimas antioxidantes como catalase (CAT), SOD, óxido nítrico sintase (NOx) e glutathiona peroxidase (GPx) (BALOGUN *et al.*, 2003; DISILVESTRO *et al.*, 2012; FANG *et al.*, 2009; JAIN *et al.*, 2009; LEE *et al.*, 2010; PANAHI *et al.*, 2012).

Dessa forma, foram encontrados 9 estudos que investigaram os efeitos da suplementação de curcumina e/ou curcuminoides em pacientes com SM (Tabela 5). Excluiu-se um, pois ele avaliou o efeito da curcumina apenas nas concentrações de citocinas séricas em sujeitos com SM, porém o mesmo trata de uma fração de um estudo já desenvolvido e que será abordado no decorrer desse tópico. Apenas um ensaio considerou só mulheres para constituírem a amostra.

Dentre esses oito estudos, cinco levaram em conta os parâmetros bioquímicos (BATENI *et al.*, 2021; KHEIRIPOUR *et al.*, 2021; OSALI, 2020; PANAHI *et al.*, 2014; YANG *et al.*, 2014), cinco os parâmetros antropométricos (ALIDADI *et al.*, 2021; BATENI *et al.*, 2021; KHEIRIPOUR *et al.*, 2021; OSALI, 2020; YANG *et al.*, 2014), três a pressão arterial (ALIDADI *et al.*, 2021; BATENI *et al.*, 2021; OSALI, 2020) e dois os parâmetros inflamatórios (OSALI, 2020; PANAHI *et al.*, 2015), além de um que avaliou a atividade antioxidante (GHAZIMORADI *et al.*, 2017).

No estudo de Bateni *et al.*, (2021) foi possível verificar que a concentração plasmática de TG reduziu significativamente no grupo de curcumina, assim como o HOMA-β. As concentrações plasmáticas de glicemia em jejum, HbA1c, insulina, HDL-C e HOMA-IR não mudaram significativamente. Em outro estudo que também utilizou nano-curcumina, também na mesma dosagem, porém um tempo menor de intervenção verificou que não houve diferenças significativas nos níveis séricos de HDL-C, LDL-C, TC e TG, porém diferentemente do estudo anterior, os resultados mostraram redução significativa na glicose plasmática de jejum, insulina e HOMA-IR. Entre os sexos, o HDL-C, apresentou aumento significativo após o período de tratamento, sendo que os maiores valores foram encontrados em mulheres (KHEIRIPOUR *et al.*, 2021). Ainda, quanto aos marcadores cardiometabólicos, Osali (2020) revelou redução significativa da

glicose, TG e aumento significativo do HDL-C em mulheres com SM, também com a utilização de nano-curcumina, na mesma dosagem dos estudos anteriores, porém com tempo de intervenção ainda menor.

Através da suplementação com curcuminoides, Panahi *et al.*, (2014) e Yang *et al.*, 2014 encontraram reduções significativas nos níveis séricos de LDL-C, não-HDL-C, CT, TG e elevação das concentrações HDL-C. Adicionalmente, para as mulheres, o grupo de extrato de curcumina resultou em diminuição significativa na relação CT/HDL-C. Quanto a glicose, não houve diferença significativa, entretanto, nas análises do subgrupo, houve tendência de redução da HbA1c no grupo extrato de curcumina, especialmente no subgrupo feminino (YANG *et al.*, 2014).

Os estudos que avaliaram os parâmetros antropométricos demonstraram resultados controversos. Yang *et al.*, (2014), Bateni *et al.*, (2021) e Kheiripour *et al.*, (2021) não encontraram diferenças significativas nos índices antropométricos, após a intervenção. Já Alidadi *et al.*, (2021) observaram uma redução estatisticamente significativa do peso corporal médio no grupo de intervenção em comparação com o grupo placebo, mas a composição corporal e outros parâmetros antropométricos não apresentaram alterações significativas (IMC, CC, RCQ). Por outro lado, Osali (2020), identificou diminuição significativa do IMC, peso e % de gordura corporal em mulheres com SM. Quanto a PA, apenas Alidadi *et al.* (2021) e Osali (2020) demonstraram reduções significativas dos níveis pressóricos

Sobre o efeito inflamatório da curcumina e curcuminoides em pacientes com SM, foram encontrados poucos estudos, contudo, todos mostraram efeitos positivos da ação anti-inflamatória e antioxidante da curcumina. A suplementação com combinação curcuminoide-piperina aumentou significativamente as atividades de SOD, reduziu as concentrações de MDA e de PCR em comparação com placebo (PANAHI *et al.*, 2015). Osali (2020) também observou redução significativa nos níveis de MDA e PCR com a suplementação de nano-curcumina, adicionalmente, o autor verificou diminuição significativa nas concentrações séricas de TNF-a e interleucina-6 (IL-6). Enfim, quanto ao efeito antioxidante, Ghazimoradi *et al.*, (2017) relataram que os níveis de equilíbrio pró-oxidante-antioxidante (PAB) aumentaram significativamente no grupo curcumina. Mesmo com menor frequência nos desfechos analisados, os marcadores inflamatórios e

de EO, mantiveram o impacto promissor da curcumina e/ou curcuminóides diante a inflamação e a oxidação.

Através das informações obtidas nesta revisão, observa-se um gama grande de ensaios sobre o efeito da ingestão da curcumina e dos curcuminóides diante aos fatores cardiometabólicos da SM, no entanto, existe carência de ensaios, especificadamente em mulheres com SM. Também se faz importante a definição e análise de outros desfechos, que possam indicar melhor os efeitos benéficos da curcumina, através dos mais diversos parâmetros cardiometabólicos, inflamatórios, de EO, ainda não explorados, tais como: determinação dos produtos avançados de oxidação proteica (AOPP), paraoxonase (PON), subprodutos de óxido nítrico (NOx), capacidade antioxidante total (TRAP), grupamento sulfidril (SH), dentre outros.

Dessa forma, novas pesquisas devem elucidar qual é o mecanismo de ação da curcumina e/ou curcuminóides e seu papel mediador diante a complexidade de todos os marcadores envolvidos na SM, a fim de trazer melhor compreensão sobre quais benefícios realmente podem ser designados à ela. Também se faz necessário a inclusão de entidades que viabilizem novas formulações químicas que favoreçam a ação desse composto bioativo em novos ensaios clínicos, e diminuir fatores que podem levar à complicações e inconclusões de pesquisas em andamento.

**Tabela 5** – Efeito da curcumina e/ou curcuminoides em indivíduos com SM

Parâmetros	T.I. (semanas)/dosagem (mg/dia)	Autores	
<b>Bioquímicos</b>	↓ concentração plasmática de TG ↓HOMA-β	12/80 (Nanocurcumina)	Bateni <i>et al.</i> , (2021)
	↓ glicose ↓TG ↑ HDL-C (mulheres com SM)	6/80 (Nanocurcumina)	Osali, (2020)
	↓ HDL-C (↑ para mulheres)	8/80 (Nanocurcumina)	Kheiripour <i>et al.</i> , (2021)
	↓LDL-C, ↓não-HDL-C, ↓CT, ↓TG ↑ HDL-C	8/1000 (Curcuminoides associado a piperina)	Panahi <i>et al.</i> , (2014)
	↓HbA1c (subgrupo feminino)	12/1890 (curcuminoides)	Yang <i>et al.</i> , (2014)
<b>Antropométricos</b>	↓ peso corporal médio	12/500 (curcuminoides)	Alidadi <i>et al.</i> , (2021)
	↓ IMC, ↓ peso, ↓ % de gordura corporal (mulheres com SM)	6/80 (Nanocurcumina)	Osali, (2020)
<b>Pressão arterial</b>	↓níveis pressóricos	12/500 (curcuminoides) 6/80 (Nanocurcumina)	Alidadi <i>et al.</i> , (2021) Osali, (2020)
	<b>Inflamatórios</b>	↓MDA, ↓PCR (nano-curcumina) ↑ SOD, ↓ MDA, ↓PCR, ↓TNF-α, ↓ (IL-6) (curcuminóide-piperina)	6/80 (Nanocurcumina)
<b>Atividade antioxidante</b>		↑ PAB	6/1000 (curcuminoides)

T.I.: Tempo de intervenção; TG: Triglicerídeos; HOMA- β: Avaliação do Modelo Homeostático – função das células beta pancreáticas HDL-C: Lipoproteína de Alta Densidade; SM: Síndrome metabólica; LDL-C: Lipoproteína de Baixa Densidade; CT: Colesterol Total; HbA1c: Hemoglobina Glicada; IMC: Índice de Massa Corporal; MDA: Malondialdeído; PCR: Proteína C-reativa; SOD: Superóxido Dismutase; TNF-α: Fator de Necrose Tumoral-alfa; IL-6: Interleucina-6; PAB: Equilíbrio Pró-Oxidante-Antioxidante.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Avaliar o efeito da ingestão de curcuminoides mais piperina nos marcadores metabólicos, inflamatórios, antropométricos e no estresse oxidativo em mulheres com SM.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Verificar se a curcumina é capaz de reduzir parâmetros antropométricos (peso corporal, IMC e CC) após o período de intervenção;
- Avaliar diferentes marcadores metabólicos, incluindo: ureia, creatinina, glicose, HOMA-IR, HOMA- $\beta$ , insulina, HbA1C, ácido úrico, proteína total (PT), albumina, CT, TG, HDL-C, LDL-C, PCR, ferritina, folato, vitamina B12 e homocisteína antes e após a suplementação de curcuminoides + piperina ou placebo;
- Determinar os níveis de biomarcadores antioxidantes (TRAP, PON 1 E SH) e de marcadores oxidantes (AOPP E NOx), no início do estudo e após 8 semanas de intervenção (placebo ou curcuminoides + piperina).

### **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **4.1 Sujeitos**

Foram recrutadas 48 mulheres com idades medianas de 64 e 55 anos, no grupo controle e CUR, respectivamente. O atendimento ocorreu no Ambulatório Multiprofissional de Atenção à Saúde da Mulher de Especialidade do Hospital Universitário (AEHU) da Universidade Estadual de Londrina (UEL) no Paraná.

Os critérios de inclusão consideraram o diagnóstico de SM caso a paciente apresentasse três ou mais das seguintes características: i) CC  $\geq$  88 cm; ii) HDL  $<$  50 mg/dL ou em uso de medicamentos antilipemiantes; iii) TG  $\geq$  150 mg/dl ou em uso de Medicamentos hipolipemiantes; iv) pressão arterial (PA) sistólica  $\geq$  130 e diastólica  $\geq$  85 mm/Hg ou em uso de anti-hipertensivo; v) Glicemia de

jejum (GJ)  $\geq 100$  mg/dl ou em uso de medicamentos, conforme definido por Alberti *et al.*, (2009).

Mulheres com doenças neurológicas ou doenças oncológicas, grávidas ou lactantes não foram incluídas, assim como, mulheres que faziam uso de fitoterápicos. Após a seleção, as pacientes responderam a uma anamnese, que incluiu informações pessoais e clínicas, e também foram submetidas a aferição de medidas antropométricas e PA, bem como avaliação do consumo alimentar em dois períodos distintos: início e após oito semanas. Adicionalmente, realizou-se uma bateria de análises bioquímicas em ambos os períodos.

#### 4.2 Projeto de estudo

Trata-se de um ensaio clínico controlado por placebo aprovado pelo comitê de ética local (protocolo nº 2.837.313). Após avaliação para elegibilidade e mediante aceite e consentimento das participantes, elas foram alocadas em dois grupos: 1) CUR, suplementados com curcuminoides + piperina ou (2) placebo. O grupo CUR recebeu dose diária de 1 g (500 mg b.i.d.) de curcuminoides - curcumina, demetoxicurcumina e bisdemetoxicurcumina (95% de curcuminoides) - na forma cápsulas. Para otimizar a biodisponibilidade dos curcuminoides (SHOBA *et al.*, 1998), 5 mg de piperina (Piperina 98%) foi adicionado a cada cápsula curcuminoide de 500 mg. O grupo placebo recebeu cápsulas contendo 100 g de amido. Os suplementos foram utilizados por um período de oito semanas para cada grupo.

Os pacientes foram acompanhados para controlar o uso de suplemento e placebo três vezes durante o estudo, a fim de controlar o consumo. Solicitou-se que as participantes trouxessem os recipientes de cápsulas para a contagem. Pacientes que interromperam o uso ou que consumiram menos de 90% das cápsulas, foram excluídas do estudo.

#### 4.3 Avaliação do consumo alimentar

O consumo alimentar foi determinado mediante recordatório de 24 horas (KARVETTI; KNUTS, 1985), com auxílio do software Dietbox<sup>®</sup>, programa que auxilia na quantificação de todos os alimentos e bebidas ingeridas no período de

24 horas anterior à entrevista no momento inicial e após 8 semanas de intervenção. Foram obtidas informações a respeito do consumo de macronutrientes, micronutrientes e fibras.

Todos as participantes foram instruídas a não alterarem seus hábitos alimentares durante o período de intervenção, assim como, foram incentivadas a não utilizarem a Curcuma longa no preparo dos alimentos.

#### 4.4 Avaliação antropométrica e da pressão arterial

O peso corporal foi obtido com a mulher vestindo roupas leves e sem calçados, na posição ortostática, com braços relaxados e pés juntos, em uma balança calibrada da marca welmy®, com capacidade de 150 kg, com precisão de 0.1 kg. Aferiu-se a altura utilizando um estadiômetro acoplado a balança com precisão de 0.1 cm, onde a paciente ficava descalça, com os pés juntos, em posição ereta e com o olhar fixo no horizonte sem inclinar ou estender a cabeça.

A partir dos valores de peso e altura calculou-se o IMC, adotando-se o padrão de referência da WHO (1997) para as mulheres adultas e de Lipschitz (1994) (LIPSCHITZ, 1994) para mulheres com idade igual ou superior a 60 anos.

Para a aferição da CC, levou-se em conta o ponto médio entre o arco costal e a crista ilíaca (WHO, 2000), utilizando fita métrica inelástica. Suas medidas foram realizadas por quatro nutricionistas residentes treinadas, com a vestimenta da parte superior levantada. Também certificava-se que a fita estivesse justa, mas não a ponto de comprimir a pele e de forma paralela ao solo. Ressalta-se que as consultas de retorno sempre eram agendadas no mesmo período da primeira consulta, sejam elas no período matutino ou vespertino. Ainda, as participantes eram orientadas a retornarem com a mesma roupa da primeira da primeira consulta.

As aferições da PA se deram após vinte minutos de repouso com auxílio de esfigmomanômetro da marca Stethoscope®.

#### 4.5 Análises laboratoriais

A coleta de sangue foi realizada por pessoal treinado em sala apropriada no Ambulatório de especialidades do Hospital Universitário de Londrina (AEHU)

e as dosagens foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas (LAC) do Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná (HURNP). Coletou-se tubos sem anticoagulante (para obtenção de soro) com gel separador, um tubo contendo fluoreto de sódio para a determinação da glicemia e dois tubos contendo ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) com anticoagulante. As amostras de sangue foram obtidas após 12 horas de jejum. O plasma e o soro foram aliquotados e armazenados em freezer à - 80°C (Indrel®) até a realização dos testes.

Os níveis séricos de proteína C reativa (PCR) foram determinados por nefelometria (Dade-Behring), usando kits comerciais. Para a realização das análises de colesterol total (CT), colesterol HDL, triacilglicerol, ácido úrico, creatinina, uréia, glicose, hemoglobina glicada, ferritina, ferro, proteínas totais e albumina utilizou-se um auto-analisador bioquímico (Dimension- Siemens®), com kits Siemens. Para a determinação da LDL-c, utilizou-se a seguinte fórmula, sendo o valor de TG/5 uma estimativa da VLDL-c e todas as concentrações expressas em mg/dL. Para a determinação da LDL-C, utilizou-se a Equação 1, sendo o valor de TG/5 uma estimativa da VLDL-C. Todas as concentrações expressas em mg/dL (FRIEDEWALD; LEVY; FREDRICKSON, 1972):

$$LDL-C: \text{Colesterol total} - HDL-C (\text{Triglicerídeos}/5) \quad (\text{Equação 1})$$

Os níveis de insulina de jejum foram determinados por enzima imunoensaio em micropartículas (MEIA) no equipamento AXSYN (ABBOTT). Já os níveis séricos de vitamina B12, homocisteína e folato foram determinados pela metodologia de quimiluminescência utilizando o equipamento Architect (ABBOTT).

O HOMA-IR e HOMA-β são métodos utilizados para quantificar a resistência à insulina (RI) e a função das células beta pancreáticas (HAFFNER, 2003; MATTHEWS *et al.*, 1985). Calculou-se o índice HOMA-IR e HOMA-β através através das equações 2 e 3.

$$HOMA-IR = \frac{\text{glicemia de jejum (mmol/L)} \times \text{insulinemia de jejum (mU/L)}}{22,5} \quad (\text{Equação 2})$$

$$HOMA- \beta = (20 \times \text{insulinemia de jejum em U/mL}) / (\text{glicemia de jejum em mmol/L} - 3.5) \quad (\text{Equação 3})$$

#### Capacidade antioxidante total plasmática (TRAP)

A TRAP foi avaliada por quimiluminescência (QL) em uma adaptação do método da técnica descrita por Repetto *et al.*, 1996 (REPETTO *et al.*, 1996). Este experimento foi conduzido em um contador  $\beta$  marca Beckman® (EUA) modelo LS 6000, utilizando-se um modo de contagem não coincidente por 30 minutos, com uma faixa de resposta entre 300 a 620 nM. Os valores de TRAP foram corrigidos pelos níveis de ácido úrico e os dados estão apresentados como razão TRAP/ácido úrico.

#### Paraoxonase 1 (PON 1)

A determinação da atividade da PON 1 total e de suas isoformas AREase e CMPase, foram realizadas pela metodologia descrita por Richter, Jarvink e Furlong (2008). Realizou-se a leitura da reação com uma leitora de microplacas, marca Perkin Elmer®, modelo EnSpire (Waltham, MA, EUA) no comprimento de onda de 280nm para a determinação da atividade CMPase e 270nm para atividade AREase em alta concentração de sal e sem adição de sal. Durante 4 minutos (16 leituras com intervalo de 15 segundos entre as leituras) com a temperatura mantida a 25°. A atividade total da PON foi expressa em U/mL.

#### Grupamentos sulfidrila (SH)

A determinação dos SH de proteínas foi realizada no soro utilizando o método descrito previamente por Hu (1994) e adaptado para microplaca. O método de análise foi baseado na reação do ácido 5,5-ditiobis 2- 2 nitrobenzóico (DTNB) com o grupo sulfidrila de proteínas. A leitura da reação foi feita em uma leitora de microplaca marca Perkin Elmer® 3, modelo EnSpire (Waltham, MA, EUA) com o comprimento de onda de 412 nm. Os resultados foram expressos em  $\mu$ M.

#### Produtos avançados de oxidação proteica (AOPP)

Os AOPP foram determinados utilizando o método semiautomatizado descrito por Witko-Sarsat *et al* (1996). A leitura foi realizada com auxílio do

espectrofotômetro da marca Thermo Spectronic, modelo Helyos  $\alpha$ , no comprimento de onda de 340 nm. As concentrações de AOPP foram expressas em micromoles por litro ( $\mu\text{mol/L}$ ) de equivalentes de cloramina.

#### Subprodutos de óxido nítrico (NOx)

A medição da quantificação de NOx ocorreu através da determinação da concentração de nitritos no plasma. Para uma avaliação mais precisa, é necessário que os íons nitratos presentes sejam reduzidos a íons nitrito. Para esta transformação o meio de reação foi tratado com grânulos de cádmio. A concentração de nitritos foi avaliada colorimetricamente por meio do reagente de Griess (GUEVARA *et al.*, 1998; OLIVEIRA; CECCHINI, 2000).

#### 4.6 Análise estatística

A normalidade dos dados foi avaliada por assimetria e curtose, em seguida as comparações foram realizadas pelo teste não paramétrico de Wilcoxon para as comparações das amostras pareadas e o teste de Mann-Whitney para as comparações entre os grupos controle e intervenção. Subsequente o delta (%) foi avaliado com o intuito de verificar a magnitude das variações entre os grupos sendo calculado de acordo com a equação 4:

$$\text{Delta: } ((\text{momento 2} - \text{momento 1}) / \text{momento 1}) * 100 \quad (\text{Equação 4})$$

Para efeito de análise dessas variações, foram realizadas comparações entre os grupos controle e intervenção por meio de Modelos Lineares Generalizados (GLM). Também realizou-se o controle por idade, índice de massa corporal e uso de medicamentos, e a homogeneidade da amostra foi testada. As análises foram realizadas no software SPSS v.26.0, sendo considerada significância de 5%.

**IMPROVEMENT OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AFTER  
CURCUMIN SUPPLEMENTATION IN WOMEN WITH METABOLIC  
SYNDROME**

Kelly Cristiane Michalichen<sup>1\*</sup> (kelly.michalichen@uel.br);

Vinícius Muller Reis Weber<sup>2</sup> (viniciusweber@uel.br);

Hana Paula Schüroff<sup>3</sup> (hanaschuroff@gmail.com);

Taisa Carnelutt Chafrão<sup>3</sup> (taisa.carnelutt@uel.br);

Renata Lizandra Bueno Nascimento<sup>3</sup> (contatorenatabueno@hotmail.com)

Amanda Macena De Lara<sup>1</sup> (amanda.macena.lara@uel.br);

Thaís Dallmann Tomazeli<sup>1</sup> (thais.dallmann@uel.br);

Guilherme Martins Porto<sup>1</sup> (guilherme.martins@uel.br);

Bárbara Fiori Silva<sup>1</sup> (brbara.fiori@gmail.com);

Tawane Dancini Arduan<sup>1</sup> (tawanearduan.farma@uel.br);

Bruno Moraes de Oliveira<sup>1</sup> (br.moraesoliveira@uel.br)

Clisia Mara Carreira<sup>4</sup> (carreira@uel.br);

Danielle Venturini<sup>1</sup> (daniventurini@uel.br).

<sup>1</sup> Graduate Program in Clinical and Laboratory Pathophysiology at the State University of Londrina - UEL, Londrina, Paraná, Brazil.

<sup>2</sup> Study and Research Group on Experimental Physiology Applied to Physical Activity (LAFEAF), Department of Physical Education, State University of Midwestern Paraná – (Unicentro) Guarapuava, PR, Brazil.

<sup>3</sup> Resident Nutritionists in the Multiprofessional Program in Women's Health Care, State University of Londrina - UEL, Londrina, Paraná, Brazil.

<sup>4</sup> Coordinator of the Nutrition Course - State University of Londrina - UEL, Londrina, Paraná, Brazil

**\*Corresponding author**

Kelly Cristiane Michalichen

Master's Student of the Graduate Program in Clinical and Laboratory Pathophysiology, UEL, Health Sciences Center / University Hospital, Avenida Robert Koch, 60 – Vila Operária, Paraná,

CEP: 86038-350

Mobile: +55 (42) 99995 - 4470 Telephone: +55 (43) 3371 – 2359;

Email: [kelly.michalichen@uel.br](mailto:kelly.michalichen@uel.br)

## ABSTRACT

**Introduction:** Metabolic Syndrome (MS), understood as a set of cardiometabolic factors, culminates in oxidant/antioxidant imbalance and cardiovascular disease. Thus, complementary alternatives, such as the use of bioactive compounds, are necessary. **Aim:** to evaluate the effect of curcuminoids + piperine intake on anthropometric, metabolic, inflammatory and oxidative stress markers in women with MS. **Methodology:** In this placebo-controlled clinical trial, 48 women with MS were included. The CUR group (n=17) received curcuminoids + piperine (1000 mg and 10 mg, respectively) daily for 8 weeks. The placebo group (n=31) received 100 mg of starch/day. Different biochemical, inflammatory and anthropometric markers were measured at baseline and at the end of the study. In Addition, oxidative stress markers were determined, including plasma total reactive antioxidant potential (TRAP); paraoxonase 1 (PON-1); sulfhydryl group (SH); nitric oxide (NOx) and advanced oxidation protein products (AOPP). **Results:** Short-term supplementation with the curcuminoids + piperine combination significantly reduced waist circumference (117 cm vs 111.5 cm;  $p < 0.002$ ) as well as fasting blood glucose (118 mg/dL vs 109 mg/dL;  $p < 0.05$ ) in the CUR group, but had no effects on the other anthropometric and biochemical parameters. Furthermore, it maintained baseline TRAP, PON 1 and SH levels, unlike the control group, where significant decrease in TRAP (875.1  $\mu\text{M}$  vs 696.85  $\mu\text{M}$ ;  $p = 0.002$ ), PON 1 (174, 75 U/mL vs 135.37 U/mL;  $p = 0.002$ ) and SH activity (298.86  $\mu\text{M}$  vs 243.72  $\mu\text{M}$ ;  $p = 0.006$ ) was observed. **Conclusion:** curcuminoids + piperine supplementation reduced cardiovascular risk, given its impact on decreasing WC and fasting blood glucose.

**Keywords:** Women's Health; Visceral obesity; Nutrition; Oxidative stress and inflammation.

## INTRODUCTION

Over the years, several definitions of metabolic syndrome (MS) have been proposed (1–8) and in 2009, with the aim of facilitating comparisons between prevalence studies with MS, the different organizations that assigned the previous criteria published a single definition, which takes into account fasting glucose alterations, high blood pressure, hypertriglyceridemia, low high-density lipoprotein levels (HDL-c) or use of drug treatment to control these factors, in addition to visceral obesity (4).

MS, as well as obesity, is associated with low-grade chronic systemic inflammation, particularly in older women (9). In individuals with MS, the development of oxidative/nitrosative stress (O/NS) and consequently of inflammatory mediators are the basis of biological disorders, as they seem to constitute the pathophysiology of MS (10). Individuals who MS have significant risk of developing other diseases, including cardiovascular diseases and type-2 diabetes mellitus (DM2) (11).

Among several functions, some phytochemicals have been widely investigated for their beneficial effects in metabolic diseases such as MS and cardiovascular diseases (12), including the action of curcumin and/or curcuminoids, considering that they play an anti-inflammatory and antioxidant role (13,14). Curcumin is the most abundant diphenolic compound among the various natural curcuminoids extracted from *Curcuma longa* rhizomes, popularly known as turmeric (15). However, its action is potentiated if associated with the other two curcuminoids present in turmeric (demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin) (16).

Curcumin has antioxidant and anti-inflammatory properties that involve the O/NS modulation, which can help in MS management (17), decreasing the release of several cytokines by inhibiting several transcription factors and inflammatory mediators (18–21).

This may be due to the suppression of several cellular proteins, such as the nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B), signal transducer and activator of transcription proteins (STAT-3) and Wnt/ $\beta$ -catenin. In addition, it can activate

the cell signaling pathway of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- $\gamma$ ) and nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) (22–26).

Furthermore, individuals with MS also show decreases in total antioxidant capacity (27), which can be represented by plasma total reactive antioxidant potential (TRAP), as well as reduced levels of the sulfhydryl group (SH) and nitric oxide (NO $_x$ ) (28–30). All these interactions of curcumin with various signal transduction pathways are associated with improved insulin resistance, hyperglycemia, hyperlipidemia and evidence the strong relationship between OS and inflammation in MS, which results in the progression of cardiovascular risk (25,27).

Concomitant with the O/NS evaluation, the evaluation of anthropometric measurements and biochemical markers are important for a better clinical definition and monitoring of health conditions (31). They may aid in the investigation of markers that increase the risk of developing cardiovascular disease (CVD), such as elevated homocysteine, fasting blood glucose, and waist circumference values (32–34). Homocysteine is an intermediate product of the methionine metabolic pathway and its metabolism is influenced by folic acid and vitamin B12 concentrations, which control its conversion into methionine (35,36).

Considering that all these factors are directly related to MS, the aim of this study was to evaluate the effect of curcuminoid intake on metabolic, inflammatory, anthropometric and oxidative stress markers in women with MS.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **SUBJECTS**

Forty-eight women with mean age of 64 and 55 years were allocated into control and CUR groups, respectively. The study took place at the Multiprofessional Outpatient Women's Health Care Clinic of the University Hospital (AEHU), State University of Londrina (UEL), state of Paraná.

The inclusion criteria considered the diagnosis of MS if the patient had three or more of the following characteristics: i) WC  $\geq$  88 cm; ii) HDL  $<$  50 mg/dL or taking anti-lipid medications; iii) TG  $\geq$  150 mg/dL or using hypolipidemic drugs; iv) systolic blood pressure (SBP)  $\geq$  130 and diastolic blood pressure (DBP)  $\geq$  85 mm/Hg or using antihypertensive medication; v) fasting blood glucose (FG)  $\geq$  100 mg/dL or on the use of medication, as defined by Alberti et al., (2009) (4).

Women with neurological or oncological diseases, those pregnant or lactating were not included, as well as those on the use of herbal medicines. After selection, patients responded to an anamnesis, which included personal and clinical information, and were also submitted to anthropometric measurements and blood pressure (BP) measurement, as well as assessment of food consumption in two different periods: baseline and after eight weeks. Additionally, biochemical analyses were carried out in both periods.

## DESIGN

This is a placebo-controlled clinical trial approved by the local ethics committee (protocol No. 2.837.313). After evaluation for eligibility and upon acceptance and consent, participants were allocated into two groups: 1) CUR, supplemented with curcuminoids + piperine or (2) placebo. The CUR group received daily dose of 1 g (500 mg bid) of curcuminoids - curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin (95% of curcuminoids) in the capsule form. To optimize the bioavailability of curcuminoids (37), 5 mg of piperine (98% piperine) were added to each 500 mg curcuminoid capsule. The placebo group received capsules containing 100 g of starch. Supplements were used for an eight-week period for each group.

Patients were followed to control supplement and placebo use three times during the study in order to control consumption. Participants were asked to bring capsule containers for counting. Patients who discontinued use or who consumed less than 90% of capsules were excluded from the study.

## FOOD CONSUMPTION ASSESSMENT

Food consumption was determined by means of a 24-hour recall (38), with the aid of the Dietbox® software, which helped to quantify all food and beverages consumed in the 24-hour period prior to the interview, at baseline and after 8 weeks of intervention. Information was obtained regarding the consumption of macronutrients, micronutrients and fiber.

All participants were instructed not to change their eating habits during the intervention period and encouraged not to use *Curcuma longa* in food preparation.

## ANTHROPOMETRIC AND BLOOD PRESSURE EVALUATION

Body weight was obtained with participant wearing light clothes and barefoot in the orthostatic position, with relaxed arms and feet together, on a calibrated welmy® scale with capacity of 150 kg and accuracy of 0.1 kg. Height was measured using stadiometer attached to the scale with accuracy of 0.1 cm, where the patient was barefoot, with feet together, in an erect position and with gaze fixed on the horizon without tilting or extending head.

Weight and height values were used to calculate BMI (weight/height<sup>2</sup>), adopting the WHO reference standard (1997) (38) for adult women and Lipschitz (1994) (39) for women with age equal to or greater than 60 years.

To measure WC, the midpoint between the costal arch and the iliac crest (40) was taken into account, using an inelastic measuring tape. Measurements were taken by four trained female resident nutritionists, with the upper garment lifted. It was also verified that the tape was tight, but not so tight as to compress the skin and parallel to the ground. It is noteworthy that return appointments were always scheduled in the same period as the first appointment, whether in the morning or afternoon. In addition, participants were instructed to return with the same clothes as the first appointment.

BP measurements were taken after twenty minutes of rest with the aid of a Stethoscope® sphygmomanometer.

Equipment brand

## LABORATORY ANALYSES

Blood collection was performed by trained personnel in an appropriate room at the Multiprofessional Outpatient Women's Health Care Clinic of the University Hospital (AEHU) and measurements were performed at the Clinical Analysis Laboratory (LAC) of the Regional University Hospital of Northern Paraná (HURNP). Tubes without anticoagulant (to obtain serum) with separating gel, one tube containing sodium fluoride for blood glucose determination and two tubes containing ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA) with anticoagulant were used. Blood samples were obtained after a 12-hour fasting period. Plasma and serum were aliquoted and stored in freezer at -80°C (Indrel®) until tests were performed.

Serum C-reactive protein (CRP) levels were determined by nephelometry (Dade-Behring) using commercial kits. For total cholesterol (TC), HDL cholesterol, triacylglycerol, uric acid, creatinine, urea, glucose, glycated hemoglobin, ferritin, iron, total proteins and albumin analyses, biochemical autoanalyzer (Dimension-Siemens®) with Siemens kits was used. To determine LDL-c, the following formula was used, with the TG/5 value being an estimate of VLDL-c and all concentrations were expressed in mg/dL. Equation 1 was used to determine LDL-c, with the TG/5 value being an estimate of VLDL-C. All concentrations were expressed in mg/dL (41):

$$LDL-C: Total Cholesterol - HDL-C - (Triglycerides/5) \quad (\text{Equation 1})$$

Fasting insulin levels were determined by microparticle enzyme immunoassay (MEIA) on the AXSYN equipment (ABBOTT). Serum Vitamin B12, homocysteine and folic acid levels were determined by the chemiluminescence methodology using the Architect equipment (ABBOTT).

HOMA-IR and HOMA- $\beta$  are methods used to quantify insulin resistance (IR) and pancreatic beta cell function, respectively (42,43). The HOMA-IR and HOMA- $\beta$  index were calculated through equations 2 and 3.

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{fasting blood glucose (mmol/L)} \times \text{fasting insulin (mU/L)}}{22.5} \quad (\text{Equation 2})$$

$$\text{HOMA-}\beta = \frac{20 \times \text{fasting insulinemia in U/mL}}{\text{fasting glucose in mmol/L} - 3.5} \quad (\text{Equation 3})$$

#### Plasma total reactive antioxidant potential (TRAP)

TRAP was evaluated by chemiluminescence (QL) in an adaptation of the method of technique described by Repetto et al., 1996 (44). This experiment was carried out in a Beckman® (USA) model LS 6000  $\beta$  counter, using a non-coincident counting mode for 30 minutes, with response range from 300 to 620 nM. TRAP values were corrected for uric acid levels and data are presented as TRAP/uric acid ratio.

#### Paraoxonase 1 (PON 1)

The total PON 1 activity and its isoforms AREase and CMPase was determined using methodology described by Richter, Jarvink and Furlong (2008) (45). The reaction was read using Perkin Elmer® microplate reader model EnSpire (Waltham, MA, USA) at wavelength of 280 nm for the determination of CMPase activity and 270 nm for AREase activity at high salt concentration and without salt addition for 4 minutes (16 readings with interval of 15 seconds between readings), with temperature maintained at 25°. Total PON activity was expressed in U/mL.

### Sulfhydryl groups (SH)

SH of proteins were determined in serum using method previously described by Hu (1994) (30) and adapted for microplate. The analysis method was based on the reaction of the 5,5-dithiobis 2-2 nitrobenzoic acid (DTNB) with the sulfhydryl group of proteins. The reaction reading was performed on Perkin Elmer® 3 microplate reader, model EnSpire (Waltham, MA, USA) with wavelength of 412 nm. Results were expressed in  $\mu\text{M}$ .

### Advanced Oxidation Protein Products (AOPP)

AOPP were determined using the semi-automated method described by Witko-Sarsat et al. (1996) (46). Reading was performed using Thermo Spectronic spectrophotometer model Helyos  $\alpha$  at wavelength of 340 nm. AOPP concentrations were expressed in micromoles per liter ( $\mu\text{mol/L}$ ) of chloramine equivalents.

### Nitric oxide (NO<sub>x</sub>) by-products

NO<sub>x</sub> quantification was assessed by determining the plasma nitrite concentration. For a more accurate assessment, it is necessary that nitrate ions are reduced to nitrite ions. For this transformation, the reaction medium was treated with cadmium granules. The nitrite concentration was colorimetrically evaluated using the Griess reagent (29,47).

## STATISTICAL ANALYSIS

Data normality was assessed by asymmetry and kurtosis, then, comparisons were performed using the Wilcoxon nonparametric test for paired samples and the Mann-Whitney test for comparisons between control and intervention groups. Subsequently, delta (%) was evaluated in order to verify the magnitude of variations between groups, being calculated according to equation 4:

$$\text{Delta: } ((\text{moment 2} - \text{moment 1}) / \text{moment 1}) * 100 \quad (\text{Equation 4})$$

In order to analyze these variations, comparisons were performed between control and intervention groups using Generalized Linear Models (GLM). Control for age, body mass index and drug use was also carried out, and the sample homogeneity was tested. Analyses were performed using the SPSS v.26.0 software with 5% significance level.

## RESULTS

Forty-eight women completed the study, including 17 in the CUR group and 31 in the placebo group. Curcuminoids were safe and no serious adverse events were reported during the study period.

The clinical and anthropometric characteristics of study participants at baseline and after the intervention period in both groups are shown in Table 1. The use of continuous medication was present in 98% of participants (n = 47). A total of 71% of participants (n = 22) were using lipid-lowering drugs in the placebo group and 76% (n = 13) in the CUR group, 58% of participants (n = 18) were using hypoglycemic agents in the placebo group and 59% (n = 10) in the CUR group. Almost all participants used antihypertensive drugs in the CUR group (99%; n=16) and 84% (n=26) used them in the placebo group.

When analyzing the anthropometric characteristics, WC significantly reduced in the CUR group (117 vs 111.5; p<0.002), and the variation percentage also showed significant difference (4.783; p<0.005) (Figure 1), while body mass and BMI did not show significant differences.

DBP (77 vs 83; p<0.005) and SBP (118 vs 130; p<0.001) significantly increased in the placebo group after 8 weeks of study, which was not observed in the CUR group. Additionally, the CUR group had higher levels when compared to the placebo group at baseline (Table 1). Significant difference was observed between groups at baseline for WC (p<0.05), as well as for SBP (p =

0.036) and DBP ( $p = 0.007$ ), where lower values of these parameters were found in the placebo group.

As for food consumption (Supplementary table), no significant differences in macronutrient intake were observed between groups; however, when analyzing micronutrients, vitamin E showed significant increase in the placebo group after the study period.

Table 2 shows the biochemical markers of women with MS. The results showed reduction in fasting blood glucose (118 vs 109;  $p < 0.05$ ), iron (73 vs 60;  $p < 0.05$ ), and folate (12.9 vs 10.7;  $p < 0.05$ ) in the CUR group. On the other hand, creatinine (0.73 vs 0.8;  $p < 0.05$ ), albumin (3.6 vs 3.7;  $p < 0.05$ ) and vitamin B12 (388 vs 441;  $p < 0.05$ ) levels showed significant increase in the CUR group when compared to baseline.

The placebo group showed significant reductions in HbA1C (6.5 vs 6.3;  $p < 0.05$ ), total protein (TP) (7.26 vs 7.1;  $p < 0.05$ ) and albumin values (3.79 vs 3.67;  $p < 0.05$ ), with TP showing significant differences in both moments and groups ( $p < 0.05$ ), with higher median values in the CUR group. However, the variation percentage of all biochemical markers presented above did not differ significantly.

O/NS markers are shown in Table 3. The placebo group had significantly decreased TRAP (875.1  $\mu\text{M}$  vs 696.85  $\mu\text{M}$ ;  $p = 0.002$ ), PON 1 (174.75 U/mL vs 135.37 U/mL;  $p = 0.002$ ) and SH levels (298.86  $\mu\text{M}$  vs 243.72  $\mu\text{M}$ ;  $p = 0.006$ ), antioxidant substances after 8 weeks of the study when compared to baseline, which was not observed in the CUR group ( $p > 0.05$ ). The variation percentage showed significant difference for TRAP values between groups (Figure 2).

## **DISCUSSION**

The results of this placebo-controlled clinical trial suggest that treating women with MS with curcuminoids plus piperine for 8 weeks had an effect on reducing WC and fasting glucose when compared with the placebo group.

Phytotherapeutic agents have been widely investigated for their beneficial effects on metabolic diseases, including the action of curcuminoids (12–14,48–52). As a risk factor for these diseases, including MS, there is obesity, affecting almost all physiological body functions (53,54), especially visceral obesity, which is supported by increased WC (55).

Curcumin may decrease the expression of PPAR- $\gamma$  and the *Janus Kinase* enzyme (JAK), inflammatory mediators that can lead to the development of obesity (56–60). Its action involved in the reduction of central obesity is mainly due to the downregulation of the 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 enzyme (11 $\beta$ -HSD1) involved in the activation of cholesterol and glucocorticoids, being a potential cause of MS (61–63). The increase in intracellular glucocorticoid levels converts cortisone in humans into cortisol through the 11-reductase activity in most intact cells, including adipocytes, and precisely because of this mechanism of action, 11 $\beta$ -HSD1 is closely linked to visceral obesity (64,65). In the study conducted by Hu et al., (2013) (61), for example, curcumin showed inhibitory activity against 11  $\beta$ -HSD1 in human cells.

Other studies that have evaluated WC in individuals with MS differed from results found in the present study, and no significant reductions in WC were found in these patients (13,48,50), including a study on MS performed only with women carried out by Ali et al., (2020) (51). In the present study, weight and BMI did not differ significantly in the CUR group; however, their medians significantly differed between groups at both moments, with higher values in the CUR group. These data demonstrate that WC reduction in the CUR group was independent of weight reduction, as well as BMI, corroborating the role of curcumin in reducing visceral obesity, especially because the WC variation percentage differed significantly between groups.

Patients with MS are known to have elevated plasma glucose levels (60), and in this study, the results showed that fasting blood glucose was significantly reduced with curcuminoid supplementation compared to baseline. A possible mechanism for the role of turmeric in glucose homeostasis is the activation of glycolysis, preventing gluconeogenesis, thus reducing blood glucose levels (67).

Curcumin may also be effective in lowering the glycemic index due to its ability to measure inflammatory and anti-inflammatory factors, especially by inhibiting NF- $\kappa$ B and activating PPAR- $\gamma$ , thereby improving insulin secretion and sensitivity and preventing increased fasting blood glucose (66).

In our study, significant decrease in HbA1c levels was observed in the control group; however, the variation percentage did not differ significantly. In the other glycemic and insulin resistance markers, no relevant changes were observed. Hodaei et al. (2019) (68) observed that 1,500 mg of curcuminoids significantly reduced glucose in patients with DM, but found no appreciable effects on HOMA-IR and HbA1c. Kheiripour et al., (2021) (48) also found significant reduction in fasting plasma glucose, but unlike the present study, insulin and HOMA-IR were significantly reduced in patients with MS after supplementation with 80 mg/day of nano-curcumin for 8 weeks.

Significant reductions in blood pressure were not observed in the CUR group; however, significant increase in SBP, as well as in DBP, was observed in the control group. The increase in blood pressure in the placebo group may reflect a significant decrease in the antioxidant agents evaluated, given that redox imbalance may be associated with the pathogenesis of hypertension (69–71). Among studies that evaluated BP in patients supplemented with curcuminoids in individuals with MS, Alidadi *et al.*, (2021) (50) and Osali (2020) (51) demonstrated significant reductions in blood pressure levels, while Bateni et al., (2021) (13) found no significant differences.

Although creatinine increased significantly in the CUR group, values are within reference values. Only Na et al., (2014) evaluated serum creatinine in individuals with MS and found no significant differences in serum values after intervention with 300 mg of curcuminoids.

Serum albumin demonstrated significant increase and decrease in CUR and placebo groups, respectively. This result may be related to the lower water intake presented by the CUR group compared to the placebo group at the pre-intervention moment, since the interstitial albumin concentration is reduced with

hydration (72). Probably, the reduction in serum albumin also resulted in significant decrease in total proteins in the placebo group.

Significant decrease in iron and folic acid, as well as significant increase in vitamin B12 was observed in the CUR group; however, homocysteine values, a sulfur amino acid synthesized by the body, have not changed. Homocysteine, in turn, is an intermediate product of the methionine metabolic pathway and its metabolism is influenced by the folic acid and vitamin B12 concentrations, which control its conversion into methionine (35,73).

The significant reduction in serum iron in the present study can be explained by the capacity of *Curcuma longa* to inhibit iron absorption, especially at high doses (74), as observed in the study carried out by Smith and Ashar (2019) (75), who reported the first case of iron deficiency anemia due to *Curcuma longa* supplementation. However, no studies were found to justify the possible reduction in folic acid after curcuminoid supplementation, as well as increase in vitamin B12 levels.

Finally, when evaluating the effect of curcuminoids on O/NS, no significant differences were observed in the CUR group; however, the antioxidant substances (TRAP, PON 1, SH); which are reduced under oxidative stress conditions (76), did not decrease in the CUR group, as observed in the placebo group. *Curcuma longa* did not increase antioxidant defenses, but was able to maintain baseline levels of these markers unchanged after intervention.

In general, curcuminoids have antioxidant and anti-inflammatory properties that involve the O/NS modulation (17), decreasing the release of several cytokines by inhibiting several transcription factors and inflammatory mediators (18–21). However, few studies have evaluated the antioxidant and anti-inflammatory effect of curcumin and curcuminoids in patients with MS in relation to O/NS markers evaluated in the present work. A study carried out by Ghazimoradi *et al.*, (2017) found that the levels of pro-oxidant-antioxidant balance (PAB) increased significantly in the curcumin group (52).

The present study investigated the efficacy of curcuminoids against some O/NS markers, as well as biochemical markers in patients with MS. In addition,

few studies have evaluated the cardiometabolic effects of curcuminoids in women with MS. Furthermore, the use of a bioavailability-optimized preparation of curcuminoids in this study provides strong evidence for the use of curcuminoids in the monitoring of patients with MS, mainly in the reduction of visceral obesity, as well as in the control of fasting blood glucose levels.

However, this study had some limitations, such as the small number of participants in the CUR group. In addition, the follow-up duration of the present study was short. It is possible that long-term supplementation may be needed to determine the actual impact of curcumin, particularly on OS parameters.

Another limitation was the use of the 24-hour food recall, which is subject to errors in the current intake representation. However, no dietary assessment method that measures true and usual food intake is available to researchers (77,78). Even applied once, this survey seeks to estimate absolute intake through its “open” format (79). In addition, it was sought to encourage participants to remember the food consumed, focusing on the detailed description of foods and amounts.

## **CONCLUSION**

The results found in the present study reinforce the importance of supplemental treatment with curcuminoids + piperine in reducing visceral obesity, as well as in glycemic control, two important cardiovascular risk factors present in patients with MS, in addition to maintaining baseline levels of antioxidant markers. Thus, complementary therapies, such as the use of curcuminoids + piperine, are important for the improvement of cardiometabolic parameters, in addition to being a viable and economical alternative. Further studies are needed to confirm current findings and analyze the impact of curcuminoid supplementation on OS markers.

## REFERENCES

1. Gupta A, Gupta V. Metabolic syndrome : What are the risks for humans ? 2010;4(5):204–12.
2. Haller H. Epidemiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia. *Z Gesamte Inn Med.* 1977;32:124–8.
3. Gerald B. P. Relationship between serum sex hormones and glucose, insulin, and lipid abnormalities in men with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1977;74(1729–1733).
4. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International . *Circulation.* 2009;120(16):1640–5.
5. Expert panel on detection evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report (NCEP) -adult treatment panel III. *J Am Med Assoc.* 2001;285(19):2486–97.
6. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation.* 2005;112(17):2735–52.
7. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition , Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications Part 1 : Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Provisional Report of a WHO Consultation. 1998;539–53.
8. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med [Internet].* 2006 May;23(5):469–80. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x>
9. Mathur N, Pedersen BK. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. *Mediators Inflamm.* 2008;2008.
10. Tian C, Hao L, Yi W, Ding S, Xu F. Polyphenols, Oxidative Stress, and Metabolic Syndrome. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020.
11. Goldenberg R, Punthakee Z. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Can J Diabetes.* 2013;37(SUPPL.1):8–11.
12. Birudaraju D, Cherukuri L, Kinninger A, Chaganti BT, Shaikh K, Hamal S, et al. A combined effect of Curcumin, Eicosapentaenoic acid (Omega-3s), Astaxanthin and Gamma -linoleic acid (Omega-6) (CEAG) in healthy volunteers- a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr ESPEN [Internet].* 2020;35(xxxx):174–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2019.09.011>
13. Bateni Z, Rahimi HR, Hedayati M, Afsharian S, Goudarzi R, Sohrab G. The effects of nano-curcumin supplementation on glycemic control, blood pressure,

- lipid profile, and insulin resistance in patients with the metabolic syndrome: A randomized, double-blind clinical trial. *Phyther Res*. 2021;35(7):3945–53.
14. Panahi Y, Khalili N, Hosseini MS, Abbasinazari M, Sahebkar A. Lipid-modifying effects of adjunctive therapy with curcuminoids-piperine combination in patients with metabolic syndrome: Results of a randomized controlled trial. *Complement Ther Med [Internet]*. 2014;22(5):851–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctim.2014.07.006>
  15. Chainani-Wu N. Safety and Anti-Inflammatory Activity of Curcumin: A Component of Tumeric ( *Curcuma longa* ). *J Altern Complement Med [Internet]*. 2003 Feb;9(1):161–8. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/107555303321223035>
  16. Li R, Qiao X, Li Q, He R, Ye M, Xiang C, et al. Metabolic and pharmacokinetic studies of curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin in mice tumor after intragastric administration of nanoparticle formulations by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci [Internet]*. 2011;879(26):2751–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchromb.2011.07.042>
  17. Liu K, Luo M, Wei S. The bioprotective effects of polyphenols on metabolic syndrome against oxidative stress: Evidences and perspectives. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019.
  18. Motterlini R, Foresti R, Bassi R, Green CJ. Curcumin, an antioxidant and anti-inflammatory agent, induces heme oxygenase-1 and protects endothelial cells against oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2000;28(8):1303–12.
  19. Ruby AJ, Kuttan G, Dinesh Babu K, Rajasekharan KN, Kuttan R. Anti-tumour and antioxidant activity of natural curcuminoids. *Cancer Lett*. 1995;94(1):79–83.
  20. Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M, Pellegrini L, Ledda A, Grossi MG, et al. Product-evaluation registry of Meriva®, a curcumin-phosphatidylcholine complex, for the complementary management of osteoarthritis. *Panminerva Med [Internet]*. 2010 Jun;52(2 Suppl 1):55–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20657536>
  21. Yoshizaki T, Schenk S, Imamura T, Babendure JL, Sonoda N, Bae EJ, et al. SIRT1 inhibits inflammatory pathways in macrophages and modulates insulin sensitivity. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2010;298(3):419–28.
  22. Disilvestro RA, Joseph E, Zhao S, Bomser J. Diverse effects of a low dose supplement of lipidated curcumin in healthy middle aged people. *Nutr J*. 2012;11(1):2–9.
  23. Mohammadi A, Sahebkar A, Iranshahi M, Amini M, Khojasteh R, Ghayour-mobarhan M, et al. *Ptr4715.Pdf*. 2012;(November 2011).
  24. Panahi Y, Kianpour P, Mohtashami R, Jafari R, Simental-Mendiá LE, Sahebkar A. Curcumin Lowers Serum Lipids and Uric Acid in Subjects with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2016;68(3):223–9.

25. Shehzad A, Ha T, Subhan F, Lee YS. New mechanisms and the anti-inflammatory role of curcumin in obesity and obesity-related metabolic diseases. *Eur J Nutr*. 2011;50(3):151–61.
26. Alsharif FJ, Almuhtadi YA. The effect of curcumin supplementation on anthropometric measures among overweight or obese adults. *Nutrients*. 2021;13(2):1–14.
27. Venturini D, Simão ANC, Sripes NA, Bahls LD, Melo PAS, Belinetti FM, et al. Evaluation of oxidative stress in overweight subjects with or without metabolic syndrome. *Obesity* [Internet]. 2012;20(12):2361–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2012.130/nature06264>
28. Bryan S, Barezgay B, Spicer D, Singal PK, Khaper N. Redox-inflammatory synergy in the metabolic syndrome. *Can J Physiol Pharmacol* [Internet]. 2013 Jan;91(1):22–30. Available from: <http://www.nrcresearchpress.com/doi/10.1139/cjpp-2012-0295>
29. Guevara I, Iwanejko J, Dembińska-Kieć A, Pankiewicz J, Wanat A, Anna P, et al. Determination of nitrite/nitrate in human biological material by the simple Griess reaction. *Clin Chim Acta*. 1998;274(2):177–88.
30. Hu ML. Measurement of protein thiol groups and glutathione in plasma. *Methods Enzymol*. 1994;233(C):380–5.
31. Sperandio N, Priore SE. Inquéritos antropométricos e alimentares na população Brasileira: Importante fonte de dados para o desenvolvimento de pesquisas. *Cienc e Saude Coletiva*. 2017;22(2):499–508.
32. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and Risk of Ischemic Heart Disease and Stroke. *JAMA* [Internet]. 2002 Oct 23;288(16):2015. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70353071&from=export%0Ahttp://dx.doi.org/10.1159/000259689>
33. Spencer EA, Pirie KL, Stevens RJ, Beral V, Brown A, Liu B, et al. Diabetes and modifiable risk factors for cardiovascular disease: the prospective Million Women Study. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2008 Dec 18;23(12):793–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10654-008-9298-3>
34. Després JP, Couillard C, Gagnon J, Bergeron J, Leon AS, Rao DC, et al. Race, visceral adipose tissue, plasma lipids, and lipoprotein lipase activity in men and women: The health, risk factors, exercise training, and genetics (HERITAGE) family study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(8):1932–8.
35. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol*. 1969;56(1):111–28.
36. Kumar A, Dhamgaye S, Maurya IK, Singh A, Sharma M, Prasad R. Curcumin targets cell wall integrity via calcineurin-mediated signaling in *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(1):167–75.
37. Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R, Srinivas PSSR. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med*. 1998;64(4):353–6.

38. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic of obesity. Rep WHO Consult Obesity. 1997;
39. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care*. 1994;21(1):55–67.
40. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic of obesity. Tech Rep Ser 894. 2000;
41. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. 1972;18(6):499–502.
42. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412–9.
43. Haffner SM. Insulin resistance, inflammation, and the prediabetic state. *Am J Cardiol*. 2003;92(4 A):18–26.
44. Repetto M, Reides C, Gomez Carretero ML, Costa M, Griemberg G, Llesuy S. Oxidative stress in blood of HIV infected patients. *Clin Chim Acta*. 1996;255(2):107–17.
45. Richter RJ, Jarvik GP, Furlong CE. Determination of paraoxonase 1 status without the use of toxic organophosphate substrates. *Circ Cardiovasc Genet*. 2008;1(2):147–52.
46. VERONIQUE WITKO-SARSAT, MIRIAM FRIEDLANDER CC-B, To NGUYEN-KHOA, ANH THU NGUYEN, JOHANNA ZINGRAFF PJ, DESCAMPS-LATSCHA and B. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int*. 1996;49:304—1313.
47. Oliveira FJDA, Cecchini R. Oxidative stress of liver in hamsters infected with *Leishmania (L.) chagasi*. *J Parasitol*. 2000;86(5):1067–72.
48. Kheiripour N, Khodamoradi Z, Ranjbar A, Borzouei S. The positive effect of short-term nano-curcumin therapy on insulin resistance and serum levels of afamin in patients with metabolic syndrome. *Avicenna J Phytomedicine*. 2021;11(2):146–53.
49. Yang YS, Su YF, Yang HW, Lee YH, Chou JI, Ueng KC. Lipid-lowering effects of curcumin in patients with metabolic syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phyther Res*. 2014;28(12):1770–7.
50. Alidadi M, Sahebkar A, Eslami S, Vakilian F, Jarahi L, Alinezhad-Namaghi M, et al. The Effect of Curcumin Supplementation on Pulse Wave Velocity in Patients with Metabolic Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. In: Barreto GE, Sahebkar A, editors. *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952 [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 1–11. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1308). Available from: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-64872-5>
51. Osali A. Aerobic exercise and nano-curcumin supplementation improve inflammation in elderly females with metabolic syndrome. *Diabetol Metab*

- Syndr [Internet]. 2020;12(1):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00532-4>
52. Ghazimoradi M, Saberi-Karimian M, Mohammadi F, Sahebkar A, Tavallaie S, Safarian H, et al. The Effects of Curcumin and Curcumin–Phospholipid Complex on the Serum Pro-oxidant–Antioxidant Balance in Subjects with Metabolic Syndrome. *Phyther Res.* 2017;31(11):1715–21.
  53. Bell JA, Sabia S, Singh-Manoux A, Hamer M, Kivimäki M. Healthy obesity and risk of accelerated functional decline and disability. *Int J Obes.* 2017;41(6):866–72.
  54. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism* [Internet]. 2019;92:6–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005>
  55. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation tasALBERTI, K. G. M. M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epid. *Circulation.* 2009;120(16):1640–5.
  56. Wang SL, Ying L, Ying W, Chen YF, Na LX, Li ST, et al. Curcumin, a potential inhibitor of Up-regulation of TNF-alpha and IL-6 induced by palmitate in 3T3-L1 adipocytes through NF-kappaB and JNK pathway. *Biomed Environ Sci.* 2009;22(1):32–9.
  57. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Görgün CZ, Uysal KT, Maeda K, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* [Internet]. 2002 Nov;420(6913):333–6. Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=12447443&retmode=ref&cmd=prlinks%0Apapers3://publication/doi/10.1038/nature01137>
  58. Rahmani S, Asgary S, Askari G, Keshvari M, Hatamipour M, Feizi A, et al. Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Curcumin: A Randomized Placebo-controlled Trial. *Phyther Res.* 2016;(March):1540–8.
  59. Alappat L, Awad AB. Curcumin and obesity: Evidence and mechanisms. *Nutr Rev.* 2010;68(12):729–38.
  60. Mousavi SM, Milajerdi A, Varkaneh HK, Gorjipour MM, Esmailzadeh A. The effects of curcumin supplementation on body weight, body mass index and waist circumference: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2020;60(1):171–80. Available from: <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1517724>
  61. Hu GX, Lin H, Lian QQ, Zhou SH, Guo J, Zhou HY, 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):1–7.
  62. Baziar N, Parohan M. The effects of curcumin supplementation on body mass index, body weight, and waist circumference in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and dose–response meta-analysis of randomized controlled trials. *Phyther Res.* 2020;34(3):464–74.

63. Kumari M, Chandola T, Brunner E, Kivimaki M. A nonlinear relationship of generalized and central obesity with diurnal cortisol secretion in the Whitehall II study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4415–23.
64. Napolitano A, Voice MW, Edwards CRW, Seckl JR, Chapman KE. 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase 1 in adipocytes: Expression is differentiation-dependent and hormonally regulated. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1998;64(5–6):251–60.
65. Berger J, Tanen M, Elbrecht A, Hermanowski-Vosatka A, Moller DE, Wright SD, et al. Peroxisome Proliferator-activated Receptor- $\gamma$  Ligands Inhibit Adipocyte 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Expression and Activity. *J Biol Chem.* 2001;276(16):12629–35.
66. Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Luechapudiporn R, Phisalaphong C, Jirawatnotai S. Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(11):2121–7.
67. Zahid Ashraf M, Hussain ME, Fahim M. Antiatherosclerotic effects of dietary supplementations of garlic and turmeric: Restoration of endothelial function in rats. *Life Sci.* 2005;77(8):837–57.
68. Hodaei H, Adibian M, Nikpayam O, Hedayati M, Sohrab G. The effect of curcumin supplementation on anthropometric indices, insulin resistance and oxidative stress in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind clinical trial. *Diabetol Metab Syndr [Internet].* 2019;11(1):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0437-7>
69. Viridis A, Bacca A, Colucci R, Duranti E, Fornai M, Materazzi G, et al. Endothelial dysfunction in small arteries of essential hypertensive patients: Role of cyclooxygenase-2 in oxidative stress generation. *Hypertension.* 2013;62(2):337–44.
70. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Tang EHC, Feletou M. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol.* 2009;196(2):193–222.
71. Montezano AC, Dulak-Lis M, Tsiropoulou S, Harvey A, Briones AM, Touyz RM. Oxidative stress and human hypertension: Vascular mechanisms, biomarkers, and novel therapies. *Can J Cardiol [Internet].* 2015;31(5):631–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2015.02.008>
72. Qiu XL, Brown L V., Parameswaran S, Marek VW, Ibbott GS, Lai-Fook SJ. Effect of hyaluronidase on albumin diffusion in lung interstitium. *Lung.* 1999;177(5):273–88.
73. Kumar A, Palfrey HA, Pathak R, Kadowitz PJ, Gettys TW, Murthy SN. The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health. *Nutr Metab.* 2017;14(1):1–12.
74. Tuntipopipat S, Zeder C, Siriprapa P, Charoenkiatkul S. Inhibitory effects of spices and herbs on iron availability. *Int J Food Sci Nutr.* 2009;60(SUPPL. 1):43–55.
75. Smith TJ, Ashar BH. Iron Deficiency Anemia Due to High-dose Turmeric. *Cureus.* 2019;11(1):2017–20.

76. Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem* [Internet]. 1968;25:192–205. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0003269768900924>
77. Daniel L., Schacter; Daniel T., Gilbert; Daniel M. W. *Semantic and episodic memory*. 2nd ed. New York, NY: worth; 2011. 240–241 p.
78. National Institutes of Health; National Cancer Institute. *Dietary Assessment Primer, 24-hour Dietary Recall (24HR) At a Glance*. [Internet]. [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://dietassessmentprimer.cancer.gov/>
79. DeBiasse MA, Bowen DJ, Quatromoni PA, Quinn E, Quintiliani LM. Feasibility and Acceptability of Dietary Intake Assessment Via 24-Hour Recall and Food Frequency Questionnaire among Women with Low Socioeconomic Status. *J Acad Nutr Diet* [Internet]. 2018;118(2):301–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2017.08.011>

## TABLES

**Table 1** - Clinical and anthropometric data of study participants at baseline and after the intervention period.

	Placebo (31)		CUR (17)	
	<i>Baseline</i>	<i>Follow-up</i>	<i>Baseline</i>	<i>Follow-up</i>
<b>Age (years)</b>	64 (57 – 74)		55 (49 – 62)	
<b>Body Mass (Kg)</b>	82.1 (73.5 - 89.7)*	80.7 (73 – 88.7)*	92.5 (84.75 – 111.15)*	93 (83.35 – 109.25)*
<b>Heigh (cm)</b>	157 (153 – 158)		1.54 (1.51 - 1.63)	
<b>BMI (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	33.29 (30.59 - 37.36)*	33.2 (30.73 - 36.26)*	40.31 (436.56 - 41.4)*	40.24 (36.56 - 41.34)*
<b>WC (cm)</b>	107 (99 – 115.7)*	107.5 (97.3 – 113.5)	<b>117 (108.5 - 131.25)*</b>	<b>111.5 (103 – 118)</b>
<b>SBP (mmHg)</b>	<b>118 (105-130)*</b>	<b>130 (118-151)</b>	130 (125 – 139)*	120 (120 - 130)
<b>DBP (mmHg)</b>	<b>77 (69-84)*</b>	<b>83 (76-91)</b>	85 (80 – 92.5)*	80 (80-90)

Values expressed as median and interquartile range. Comparisons were made between Baseline and Follow-up. BMI: Body Mass Index; WC: waist circumference; DBP: diastolic blood pressure; SBP: diastolic blood pressure. \*Significant differences between groups; Values in bold significant differences between baseline and after intervention. \*P<0.05.

**Table 2** – Biochemical markers of study participants at baseline and after intervention.

	Placebo (31)		CUR (17)	
	<i>Baseline</i>	<i>Follow-up</i>	<i>Baseline</i>	<i>Follow-up</i>
Urea (mg/dL)	36(30-43)	36(27-40)	26(22-39.5)	29(20-36.5)
Creatinine (mg/dL)	0.89 (0.75-1.01)	0.8(0.71-0.92)	<b>0.73(0.69-0.96)</b>	<b>0.8(0.7-1.02)</b>
Glucose (mg/dL)	110(100-145)	111(98-134)	<b>118(103-187)</b>	<b>109(92-174)</b>
Homa IR	4.91(2.80-7.25)	3.98(2.39-7.41)	5.60(3.67-9.31)	4.35(3.06-7.25)
Homa Beta	89.80(53.71-146.03)	94.19(66.9-154.08)	114(70.89-147.39)	122.94(74.28-203.43)
Insulin ( $\mu$ U/mL)	13.2(10.1-19.9)	11.8(9.3-21)	15.3(12.35-22.15)	14.2(9.15-23.25)
HbA1C (%)	<b>6.5(5.80-7.80)</b>	<b>6.3(5.5-8.1)</b>	6.5(5.9-8.5)	6.3(5.7-8)
Uric acid (mg/dL)	4.9(4-5.50)	4.5(3.7-5.6)	4.6(3.8-4.95)	4.5(4-5.10)
TP (g/dL)	<b>7.26(6.88-7.47)*</b>	<b>7.1(6.62-7.38)*</b>	7.7(7.15-8.15)*	7.7(7.1-7.95)*
Albumin (g/dL)	<b>3.79(3.62-4.04)*</b>	<b>3.67(3.49-3.93)</b>	<b>3.6(3.4-3.8)*</b>	<b>3.7(3.55-3.9)</b>
TC (mg/dL)	175(153-199)	181(141-210)	177(157-234)	196(151-223.5)
HDL(mg/dL)	42(39-51)	43(37-50)	47(39-54.5)	43(40-52)
LDL (mg/dL)	94(79-131)	108(76-130)	102(82.5-135)	101(77.5-127)
TG (mg/dL)	151(117-235)	140(90-228)	148(98.5-196.5)	125(98.5-208.5)
TC/HDL	3.91(3.33-4.82)	3.96(3.06-5.31)	3.86(3.39-4.53)	4.24(3.18-4.82)
LDL/HDL	2.4(1.91-2.97)	2.26(1.63-3.25)	2.36(1.89-2.76)	2.56(1.68-2.87)
CRP (mg/ L)	4(2.3-6.1)	4.8(2.2-6.7)	7.1(3.85-10.85)	6.35(3.4-8.75)
Ferritin (ng/mL)	131.1(55.13-165.8)	106.29(61.54-172.42)	83.55(59.6-159.7)	93.24(55.16-159.84)
Iron (mcg/dL)	76(59-103)	76(59.75-89.75)	<b>73(56.5-100.5)</b>	<b>60(50-87.5)</b>
Folate (ng/mL)	10.5(8.2-13.2)	10.05(7.98-11.83)	<b>12.9(11.58-14.55)</b>	<b>10.7(8.8-12.75)</b>
Vitamin B12 (ng/mL)	362(289-567)	374(284-587)	<b>388(256.5-490)</b>	<b>441(287-513)</b>
Homocysteine (umol / L)	8.57(7.16-11.16)	8.83(7.71-10.8)	8.5(6.93-11.18)	9.36(7.24-11.09)

Values expressed as median and interquartile range. Comparisons were made between Baseline and Follow-up. \*significant differences between groups; Values in bold significant differences between baseline and follow-up. Homa ( $\beta$ ): pancreatic beta cell function; Homa IR: insulin resistance; TP: Total proteins; TC: Total Cholesterol; HDL: High Density Lipoprotein; LDL: Low Density Lipoprotein; TG: Triacylglycerol; HbA1c: Glycated Hemoglobin; CRP: C-reactive protein. Reference values: urea: 15 to 38; creatinine: 0.60 to 1.00; glucose: 70 to 100; HOMA-IR: <2.5; fasting insulin: 2.7 to 10.4; HbA1C: 4.8 to 6; uric acid: 2.6 to 6; TP: 6.4 to 8.2; albumin: 3.4 to 5; TC: <200; HDL-C: >50; LDL: <130; TG: <150; CRP:  $\leq$ 5; ferritin: 5 to 204; iron: 50 to 170 mcg/dL; folate: 3.1 to 20.5; vitamin B12: 187 to 883; homocysteine: up to 7. \*P<0.05.

**Table 3** – Oxidative stress markers at baseline and after intervention of study participants

	Placebo (31)		CUR (17)	
	<i>Baseline</i>	<i>Follow-up</i>	<i>Baseline</i>	<i>Follow-up</i>
TRAP ( $\mu\text{M}$ )	<b>875.1(749.94-970.51)</b>	<b>696.85(562.86- 787.77)</b>	805.72(733.93-910.39)	818.57(744.10-873.01)
PON-1 (U/mL)	<b>174.75(154.75-204.01)</b>	<b>135.37(70.68-163.64)</b>	170.17(132.29-201.06)	167.945(90.32-199.94)
NO <sub>x</sub> ( $\mu\text{M}$ )	5.91(4.6-8.1)	4.65(3.58-8.21)	5.05(3.74-7.14)	5.37678(4.15-7.97)
SH ( $\mu\text{M}$ )	<b>298.86(258.6-356.92)</b>	<b>243.72(179.42-318.16)</b>	283(243.7-247.27)	262.25(224.74-335.16)
AOPP ( $\mu\text{mol/L}$ )	121.48(80.51-184.12)	118.26(40.32-487.16)	165.96(114.25-234.33)	174.27(38.08-522.19)

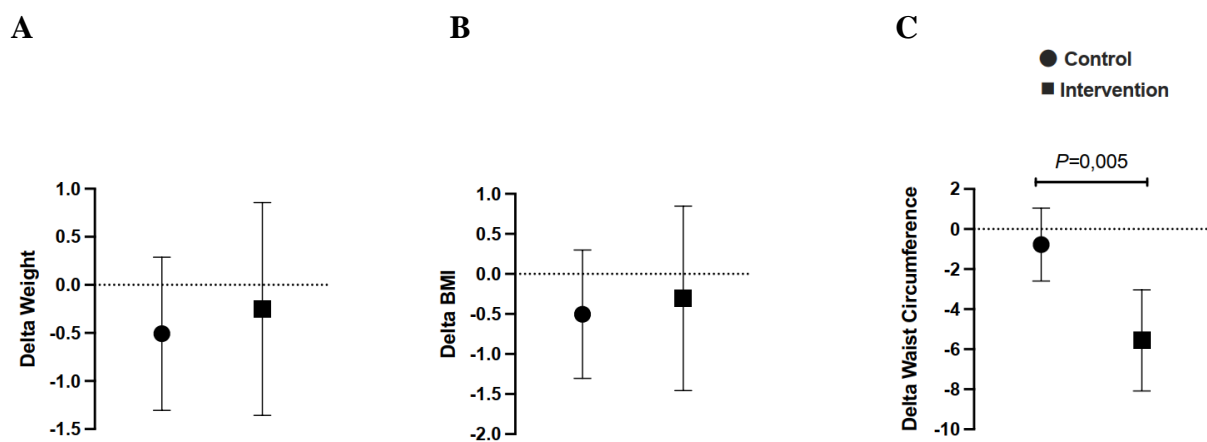
Values expressed as median and interquartile range. Comparisons were made between Baseline and Follow-up. \*significant differences between groups; Values in bold significant differences between baseline and follow-up. TRAP: plasma total reactive antioxidant potential; PON-1: paraoxonase 1; NO<sub>x</sub>: nitric oxide; SH: sulfhydryl group; AOPP: advanced oxidation protein products. \*P<0.05.

**Supplementary table** – Water intake and food consumption of study participants at baseline and after 8 weeks of intervention

	Placebo (31)		CUR (17)	
	<i>Baseline</i>	<i>Follow-up</i>	<i>Baseline</i>	<i>Follow-up</i>
Water Intake (ml)	2000 (2000 – 2500)*	2000 (2000 – 2000)	<b>1500 (1250 – 2000)*</b>	<b>2000 (1500 – 2250)</b>
Energy (kcal/day)	1217 (911-1780.3)	1292.1 (988.31-1552.58)	1291.37(978.2-2040)	1382,85(1029,49-1843,32)
Protein (g/ day)	49.17 (34.8-69.33)	61.76(32.05-77.32)	52.57(30.97-78.35)	51,75(39,71-60,32)
Carbohydrate (g/ day a)	156.5(111.2-217.2)	156.25(111.27-219.4)	144.04(115.53-272.2)	181,39(116,12-226,69)
Total sugar (g)	20.12(5.0-44.4)	24.32(5.12-59.12)	23.61(14.19-34.6)	32,86(8,98-58,67)
Total fat (g/ day)	41.1(33.1-63.55)	48.79(31.28-56.78)	47.33(31.19-86.61)	54,4(36,34-74,25)
MUFA (g/ day)	12.8(9.58-21.91)	13.68(8.9-17.27)	15.73(7.45-29.48)	18,89(11,54-21,66)
PUFA (g/ day)	10.32(7.45-14.8)	8.73(5.96-14.5)	10.12(5.74-14.69)	9,77(8,36-26,48)
Saturated fats (g/ day)	13.3(8.74-19.99)	14.7(9.25-18.13)	19.44(8.01-30.66)	16,39(11,72-22,44)
Trans fats (g/ day)	0.40(0.1-1.11)	0.42(0-1.59)	0.94(0.01-1.74)	0,72(0,21-1,27)
Dietary fiber (g/ day)	10.3(8.7-13.8)	10.75(8.6-18.73)	14.08(8.35-27.42)	18,9(9,84-24,97)
Calcium (mg)	267.62(151.1-460.8)	263.77(165.43-502.0)	448.13(187.65-554.37)	446,55(208,24-554,92)
Iron (mg)	6.39(5.23-10.93)	8.2(5.77-12.11)	6.62(4.83-10.91)	8,15(6,59-10,23)
Magnesium (mg)	125.87(102.16-169.8)	158.3(91.36-198.9)	145.2(121.22-161.92)	179,22(124,45-228,79)
Potassium (mg)	1186.22(1013.8-1703.03)	1504.1(999.88-1915.67)	1725.17(1000.12-1951)	1660,19(1315,8-2115,06)
Selenium (mcg)	51.2(32.03-87.3)	67.31(33.8-82.55)	41.45(24.79-91.66)	60,77(46,65-101,07)
Sodium (mg)	962.3(681.4-1650.06)	854.56(495.38-1439.07)	935.39(676.42-1752.97)	1123,46(791,89-1980,62)
Vitamin A (mcg)	110.0(82.0-291.08)	125.61(57.98-300.01)	237.15(145.1-367.12)	211,49(138,23-316,67)
Vitamin C (mg)	27.76(16.09-41.65)	30.66(20.97-70.16)	51.82(8.81-116.90)	46,32(26,12-143,60)
Vitamin E (mg)	12.33(9.8-16.9)*	10.21(5.68-14.45)	9.46(2.45-12.67)*	11,17(7,92-21,9)
Zinc (mg)	5.3(3.68-8.3)	7.33(3.73-10.54)	5.62(3.22-8.26)	6,55(4,15-8,01)

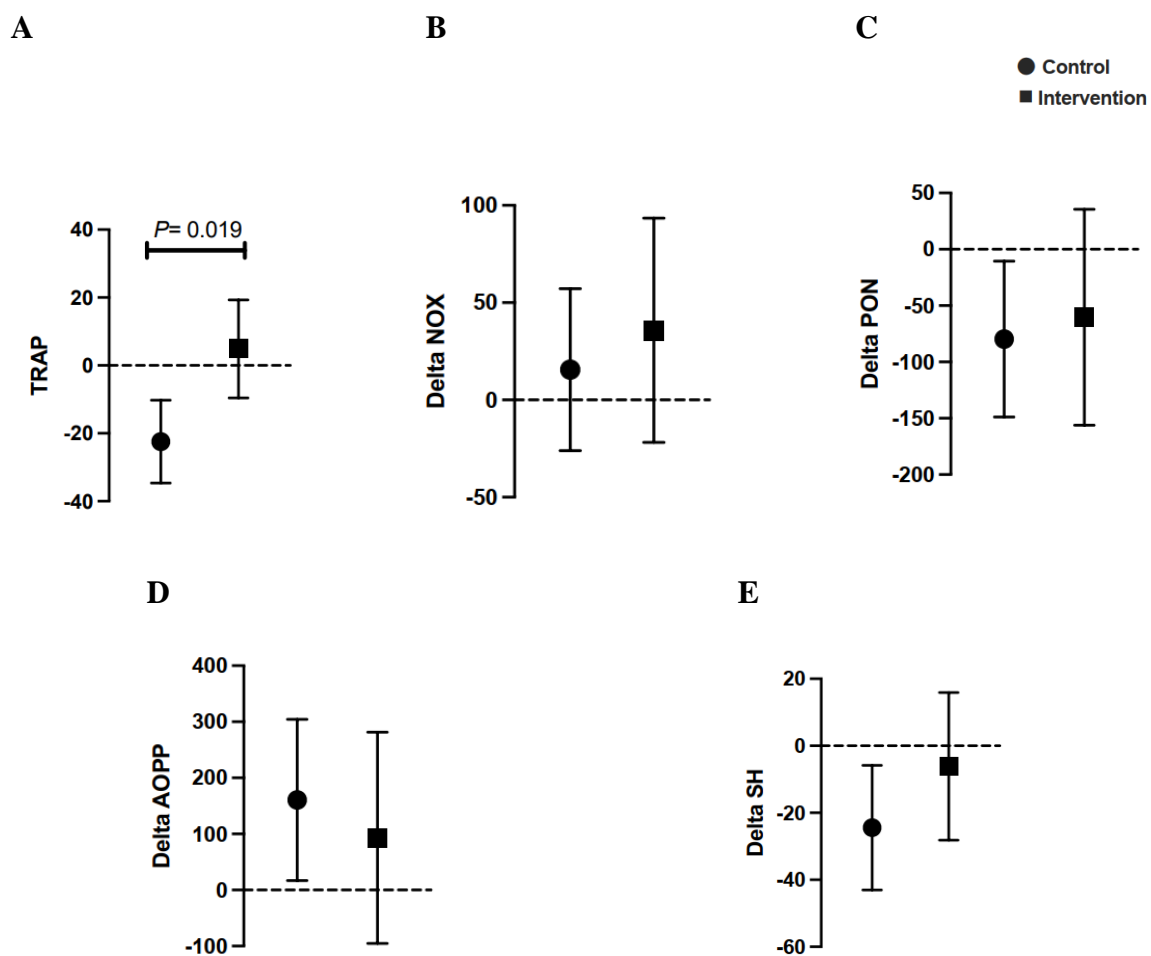
Values expressed as median and interquartile range. Comparisons were made between Baseline and Follow-up. \*significant differences between groups; Values in bold significant differences between Baseline and Follow-up. MUFA: monounsaturated fatty acids; PUFA: polyunsaturated fatty acids. \*P<0.05.

## FIGURES



**Figure 1** - Magnitude of variations in anthropometric markers between groups of study participants

Values were expressed as mean and confidence interval. BMI: Body Mass Index



**Figure 2** - Magnitude of variations in oxidative stress markers between groups of study participants

Values were expressed as mean and confidence interval. TRAP: total reactive antioxidant potential; NOx: Nitric oxide metabolites; PON: paraoxonase 1 activity; AOPP: advanced oxidation protein products; SH: Sulfhydryl group.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

### **Artigo 1:**

- Identificou-se um número expressivo de estudos que utilizaram a curcumina e/ou curcuminóides que avaliaram os efeitos cardioprotetores da mesma na SM ou em seus marcadores isoladamente. Entretanto, foi possível observar divergências e inconclusões nos resultados. Por fim, poucos avaliaram esses efeitos em mulheres com SM, especialmente diante ao papel mediador da curcumina e curcuminóides no EO/EN.

### **Artigo 2:**

- A suplementação com 1000 mg + 10 mg de piperina, foi capaz de reduzir a CC após o período de intervenção;
- Alguns alguns marcadores metabólicos sofreram alterações; incluindo o aumento da creatinina, albumina e da vitamina B12 e redução da glicose, ferro e folato após a suplementação de 1000 mg curcuminóides + 10 mg de piperina;
- Houve manutenção dos níveis basais dos biomarcadores antioxidantes (TRAP, PON 1 E SH) após 8 semanas de intervenção com suplementação de 1000 mg curcuminóides + 10 mg piperina

## 6 REFERÊNCIAS

ADIBIAN, M. *et al.* The effects of curcumin supplementation on high-sensitivity C-reactive protein, serum adiponectin, and lipid profile in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Phytotherapy Research**, [s. l.], v. 33, n. 5, p. 1374–1383, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1002/ptr.6328>

ALAPPAT, L.; AWAD, A. B. Curcumin and obesity: Evidence and mechanisms. **Nutrition Reviews**, [s. l.], v. 68, n. 12, p. 729–738, 2010. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2010.00341.x>

ALBERTI, K. G. M. M. *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation tasALBERTI, K. G. M. M. *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epid. **Circulation**, [s. l.], v. 120, n. 16, p. 1640–1645, 2009a. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>

ALBERTI, K. G. M. M. *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International . **Circulation**, [s. l.], v. 120, n. 16, p. 1640–1645, 2009b. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>

ALBERTI, K. G. M. M.; ZIMMET, P. Z. Definition , Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications Part 1 : Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Provisional Report of a WHO Consultation. [s. l.], p. 539–553, 1998.

ALBERTI, K. G. M. M.; ZIMMET, P.; SHAW, J. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. **Diabetic Medicine**, [s. l.], v. 23, n. 5, p. 469–480, 2006. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x>

ALIDADADI, M. *et al.* The Effect of Curcumin Supplementation on Pulse Wave Velocity in Patients with Metabolic Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *In*: BARRETO, G. E.; SAHEBKAR, A. (org.). **Angewandte Chemie International Edition**, 6(11), 951–952. Cham: Springer International Publishing, 2021. (Advances in Experimental Medicine and Biology).v. 1308, p. 1–11. Available at: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-64872-5\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-64872-5_1)

ALLYSON K. PALMER, J. L. K. Aging and Adipose Tissue: Potential Interventions for Diabetes and Regenerative Medicine. **Physiology & behavior**, [s. l.], v. 15, p. 97–105, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>

ALSHARIF, F. J.; ALMUHTADI, Y. A. The effect of curcumin supplementation on anthropometric measures among overweight or obese adults. **Nutrients**, [s. l.], v. 13, n. 2, p. 1–14, 2021. Available at:

<https://doi.org/10.3390/nu13020680>

ANAND, P. *et al.* Bioavailability of curcumin: Problems and promises. **Molecular Pharmaceutics**, [s. l.], v. 4, n. 6, p. 807–818, 2007. Available at: <https://doi.org/10.1021/mp700113r>

ANDERSON, T. J. *et al.* The new dyslipidemia guidelines: What is the debate? **Canadian Journal of Cardiology**, [s. l.], v. 31, n. 5, p. 605–612, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.11.007>

ASADI, S. *et al.* Nano curcumin supplementation reduced the severity of diabetic sensorimotor polyneuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized double-blind placebo- controlled clinical trial. **Complementary Therapies in Medicine**, [s. l.], v. 43, n. October 2018, p. 253–260, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.02.014>

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. **Phytotherapy Research**, [s. l.], v. 33, n. 5, p. 1289–1301, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1002/ptr.6323>

BALOGUN, E. *et al.* Curcumin activates the haem oxygenase-1 gene via regulation of Nrf2 and the antioxidant-responsive element. **Biochemical Journal**, [s. l.], v. 371, n. 3, p. 887–895, 2003. Available at: <https://doi.org/10.1042/BJ20021619>

BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Oxidative stress: Relations between the formation of reactive species and the organism's defense. **Quimica Nova**, [s. l.], v. 29, n. 1, p. 113–123, 2006. Available at: <https://doi.org/10.1590/s0100-40422006000100021>

BATENI, Z. *et al.* The effects of nano-curcumin supplementation on glycemic control, blood pressure, lipid profile, and insulin resistance in patients with the metabolic syndrome: A randomized, double-blind clinical trial. **Phytotherapy Research**, [s. l.], v. 35, n. 7, p. 3945–3953, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1002/ptr.7109>

BAZIAR, N.; PAROHAN, M. The effects of curcumin supplementation on body mass index, body weight, and waist circumference in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and dose–response meta-analysis of randomized controlled trials. **Phytotherapy Research**, [s. l.], v. 34, n. 3, p. 464–474, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1002/ptr.6542>

BELCARO, G. *et al.* Product-evaluation registry of Meriva®, a curcumin-phosphatidylcholine complex, for the complementary management of osteoarthritis. **Panminerva medica**, [s. l.], v. 52, n. 2 Suppl 1, p. 55–62, 2010. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20657536>

BELL, J. A. *et al.* Healthy obesity and risk of accelerated functional decline and disability. **International Journal of Obesity**, [s. l.], v. 41, n. 6, p. 866–872, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.51>

BENGMARK, S. Curcumin, an atoxic antioxidant and natural NFκB,

cyclooxygenase-2, lipoxygenase, and inducible nitric oxide synthase inhibitor: A shield against acute and chronic diseases. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, [s. l.], v. 30, n. 1, p. 45–51, 2006. Available at: <https://doi.org/10.1177/014860710603000145>

BIRUDARAJU, D. *et al.* A combined effect of Cavacurcumin, Eicosapentaenoic acid (Omega-3s), Astaxanthin and Gamma –linoleic acid (Omega-6) (CEAG) in healthy volunteers- a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Clinical Nutrition ESPEN**, [s. l.], v. 35, n. xxxx, p. 174–179, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2019.09.011>

BRADFORD, P. G. Curcumin and obesity. **BioFactors**, [s. l.], v. 39, n. 1, p. 78–87, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1002/biof.1074>

BRASIL. **Vigitel Brasil 2018: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquerito telefônico**. [S. l.: s. n.], 2019. *E-book*.

CHAINANI-WU, N. Safety and Anti-Inflammatory Activity of Curcumin: A Component of Tumeric ( Curcuma longa ). **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 161–168, 2003. Available at: <https://doi.org/10.1089/107555303321223035>

CHEN, D. *et al.* Medicine: Increase in activity during calorie restriction requires Sirt1. **Science**, [s. l.], v. 310, n. 5754, p. 1641, 2005. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.1118357>

CHEN, J. *et al.* Curcumin and its promise as an anticancer drug: An analysis of its anticancer and antifungal effects in cancer and associated complications from invasive fungal infections. **European Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 772, p. 33–42, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.12.038>

CHOOI, Y. C.; DING, C.; MAGKOS, F. The epidemiology of obesity. **Metabolism: Clinical and Experimental**, [s. l.], v. 92, p. 6–10, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005>

CHUENG SAMARN, S. *et al.* Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 35, n. 11, p. 2121–2127, 2012. Available at: <https://doi.org/10.2337/dc12-0116>

CHUENG SAMARN, S. *et al.* Reduction of atherogenic risk in patients with type 2 diabetes by curcuminoid extract: A randomized controlled trial. **Journal of Nutritional Biochemistry**, [s. l.], v. 25, n. 2, p. 144–150, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.09.013>

COHEN, H. Y. *et al.* Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. **Science**, [s. l.], v. 305, n. 5682, p. 390–392, 2004. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.1099196>

DANA EI, G. *et al.* National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. **The Lancet**, [s. l.], v. 378, n. 9785, p. 31–40, 2011. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60679-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60679-X)

DI MARTINO, R. M. C. *et al.* Recent progress on curcumin-based therapeutics: a patent review (2012-2016). Part I: Curcumin. **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, [s. l.], v. 27, n. 5, p. 579–590, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1080/13543776.2017.1276566>

DISILVESTRO, R. A. *et al.* Diverse effects of a low dose supplement of lipidated curcumin in healthy middle aged people. **Nutrition Journal**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 2–9, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1186/1475-2891-11-79>

DOLATI, S. *et al.* The effect of curcumin supplementation and aerobic training on anthropometric indices, serum lipid profiles, C-Reactive protein and insulin resistance in overweight women: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Journal of Obesity and Metabolic Syndrome**, [s. l.], v. 29, n. 1, p. 47–57, 2020. Available at: <https://doi.org/10.7570/jomes19055>

EBRAHIMKHANI, S.; GHAVAMZADEH, S.; MEHDIZADEH, A. The effects of vitamin D and curcuminoids supplementation on anthropometric measurements and blood pressure in type 2 diabetic patients with coexisting hypovitaminosis D: A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. **Clinical Nutrition ESPEN**, [s. l.], v. 37, p. 178–186, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.02.017>

EINHORN, D. *et al.* American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. **Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. 237–252, 2003. Available at: <https://doi.org/10.4158/ep.9.s2.5>

ESATBEYOGLU, T. *et al.* Curcumin-from molecule to biological function. **Angewandte Chemie - International Edition**, [s. l.], v. 51, n. 22, p. 5308–5332, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1002/anie.201107724>

ESMAILY, H. *et al.* An investigation of the effects of curcumin on anxiety and depression in obese individuals: A randomized controlled trial. **Chinese Journal of Integrative Medicine**, [s. l.], v. 21, n. 5, p. 332–338, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11655-015-2160-z>

EXPERT PANEL ON DETECTION EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS. Executive summary of the third report (NCEP) -adult treatment panel III. **Journal of American Medical Association**, [s. l.], v. 285, n. 19, p. 2486–2497, 2001.

FANG, X. D. *et al.* Curcumin ameliorates high glucose-induced acute vascular endothelial dysfunction in rat thoracic aorta. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, [s. l.], v. 36, n. 12, p. 1177–1182, 2009. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2009.05210.x>

FERGUSON, J. J. A. *et al.* Curcumin potentiates cholesterol-lowering effects of phytosterols in hypercholesterolaemic individuals. A randomised controlled trial. **Metabolism: Clinical and Experimental**, [s. l.], v. 82, p. 22–35, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.12.009>

FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of

the preparative ultracentrifuge. [s. l.], v. 18, n. 6, p. 499–502, 1972.

FUNAMOTO, M. *et al.* Effects of Highly Absorbable Curcumin in Patients with Impaired Glucose Tolerance and Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. **Journal of Diabetes Research**, [s. l.], v. 2019, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1155/2019/8208237>

GANUGULA, R. *et al.* Nano-curcumin safely prevents streptozotocin-induced inflammation and apoptosis in pancreatic beta cells for effective management of Type 1 diabetes mellitus. **British Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 174, n. 13, p. 2074–2084, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1111/bph.13816>

GHAZIMORADI, M. *et al.* The Effects of Curcumin and Curcumin–Phospholipid Complex on the Serum Pro-oxidant–Antioxidant Balance in Subjects with Metabolic Syndrome. **Phytotherapy Research**, [s. l.], v. 31, n. 11, p. 1715–1721, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1002/ptr.5899>

GLANTZOUNIS, G. *et al.* Uric Acid and Oxidative Stress. **Current Pharmaceutical Design**, [s. l.], v. 11, n. 32, p. 4145–4151, 2005. Available at: <https://doi.org/10.2174/138161205774913255>

GOLDENBERG, R.; PUNTHAKEE, Z. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. **Canadian Journal of Diabetes**, [s. l.], v. 37, n. SUPPL.1, p. 8–11, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2013.01.011>

GOOZEE, K. G. *et al.* Examining the potential clinical value of curcumin in the prevention and diagnosis of Alzheimer’s disease. **British Journal of Nutrition**, [s. l.], v. 115, n. 3, p. 449–465, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1017/S0007114515004687>

GRUNDY, S. M. *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. **Circulation**, [s. l.], v. 112, n. 17, p. 2735–2752, 2005. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>

GUEVARA, I. *et al.* Determination of nitrite/nitrate in human biological material by the simple Griess reaction. **Clinica Chimica Acta**, [s. l.], v. 274, n. 2, p. 177–188, 1998. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(98\)00060-6](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(98)00060-6)

GUPTA, A.; GUPTA, V. Metabolic syndrome : What are the risks for humans ? [s. l.], v. 4, n. 5, p. 204–212, 2010.

HAFFNER, S. M. Insulin resistance, inflammation, and the prediabetic state. **The American journal of cardiology**, [s. l.], v. 92, n. 4 A, p. 18–26, 2003. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(03\)00612-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(03)00612-X)

HAIGIS, M. C.; GUARENTE, L. P. Mammalian sirtuins - Emerging roles in physiology, aging, and calorie restriction. **Genes and Development**, [s. l.], v. 20, n. 21, p. 2913–2921, 2006. Available at: <https://doi.org/10.1101/gad.1467506>

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. Free radicals in biology and

medicine. **Oxford university press**, [s. l.], 2015.

HAN, G. *et al.* [Study on stability of curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin]. **Zhongguo Zhong yao za zhi = Zhongguo zhongyao zazhi = China journal of Chinese materia medica**, [s. l.], v. 33, n. 22, p. 2611–2614, 2008. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19216153>

HARIRI, M.; HAGHIGHATDOOST, F. Effect of Curcumin on Anthropometric Measures: A Systematic Review on Randomized Clinical Trials. **Journal of the American College of Nutrition**, [s. l.], v. 37, n. 3, p. 215–222, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1080/07315724.2017.1392263>

HATAMIPOUR, M. *et al.* Novel nanomicelle formulation to enhance bioavailability and stability of curcuminoids. **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**, [s. l.], v. 22, n. 3, p. 282–289, 2019. Available at: <https://doi.org/10.22038/ijbms.2019.32873.7852>

HEWLINGS, S. J.; KALMAN, D. S. Curcumin: A review of its effects on human health. **Foods**, [s. l.], v. 6, n. 10, p. 1–11, 2017. Available at: <https://doi.org/10.3390/foods6100092>

HIROSUMI, J. *et al.* A central role for JNK in obesity and insulin resistance. **Nature**, [s. l.], v. 420, n. 6913, p. 333–336, 2002. Available at: <https://doi.org/10.1038/nature01137>

HODAEI, H. *et al.* The effect of curcumin supplementation on anthropometric indices, insulin resistance and oxidative stress in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind clinical trial. **Diabetology and Metabolic Syndrome**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 1–8, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0437-7>

HOSSEINI, A.; HOSSEINZADEH, H. Antidotal or protective effects of *Curcuma longa* (turmeric) and its active ingredient, curcumin, against natural and chemical toxicities: A review. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 99, n. January, p. 411–421, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.01.072>

HU, G. X. *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**, [s. l.], v. 8, n. 3, p. 1–7, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049976>

JABCZYK, M. *et al.* Curcumin and its potential impact on microbiota. **Nutrients**, [s. l.], v. 13, n. 6, p. 1–12, 2021a. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu13062004>

JABCZYK, M. *et al.* Curcumin in metabolic health and disease. **Nutrients**, [s. l.], v. 13, n. 12, p. 1–12, 2021b. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu13124440>

JAIN, S. K. *et al.* Curcumin supplementation lowers TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, and MCP-1 secretion in high glucose-treated cultured monocytes and blood levels of TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1, glucose, and glycosylated hemoglobin in diabetic rats. **Antioxidants and Redox Signaling**, [s. l.], v. 11, n. 2, p. 241–249, 2009.

Available at: <https://doi.org/10.1089/ars.2008.2140>

KALLUF L. **A Fitoterapia na Saúde da Mulher: Ação e Prescrição dos Compostos Bioativos nos Ciclos de Vida da Mulher**. 1<sup>a</sup> edição. Itapecerica da Serra-SP: [s. n.], 2019.

KARVETTI, R. L.; KNUTS, L. R. Validity of the 24-hour dietary recall. **Journal of the American Dietetic Association**, [s. l.], v. 85, n. 11, p. 1437–1442, 1985. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4056262>

KASI, P. D. *et al.* Molecular targets of curcumin for cancer therapy: An updated review. **Tumor Biology**, [s. l.], v. 37, n. 10, p. 13017–13028, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5183-y>

KAUR, J. A comprehensive review on metabolic syndrome. **Cardiology Research and Practice**, [s. l.], v. 2014, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1155/2014/943162>

KHAJEHDEHI, P. *et al.* Oral supplementation of turmeric attenuates proteinuria, transforming growth factor- $\beta$  and interleukin-8 levels in patients with overt type 2 diabetic nephropathy: A randomized, double-blind and placebo-controlled study. **Scandinavian Journal of Urology and Nephrology**, [s. l.], v. 45, n. 5, p. 365–370, 2011. Available at: <https://doi.org/10.3109/00365599.2011.585622>

KHEIRIPOUR, N. *et al.* The positive effect of short-term nano-curcumin therapy on insulin resistance and serum levels of afamin in patients with metabolic syndrome. **Avicenna Journal of Phytomedicine**, [s. l.], v. 11, n. 2, p. 146–153, 2021. Available at: <https://doi.org/10.22038/AJP.2020.16698>

KIM, J. H. *et al.* Korean turmeric is effective for dyslipidemia in human intervention study. **Journal of Ethnic Foods**, [s. l.], v. 3, n. 3, p. 213–221, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jef.2016.08.006>

KULIE, T. *et al.* Obesity and women's health: An evidence-based review. **Journal of the American Board of Family Medicine**, [s. l.], v. 24, n. 1, p. 75–85, 2011. Available at: <https://doi.org/10.3122/jabfm.2011.01.100076>

KUMAR, A. *et al.* Curcumin targets cell wall integrity via calcineurin-mediated signaling in candida albicans. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s. l.], v. 58, n. 1, p. 167–175, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1128/AAC.01385-13>

KUMARI, M. *et al.* A nonlinear relationship of generalized and central obesity with diurnal cortisol secretion in the Whitehall II study. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 95, n. 9, p. 4415–4423, 2010. Available at: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2105>

LATIF, R. *et al.* Effects of Turmeric on Cardiovascular Risk Factors, Mental Health, and Serum Homocysteine in Overweight, Obese Females. **Alternative therapies in health and medicine**, [s. l.], v. 27, n. S1, p. 114–119, 2021. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32088675>

LEE, H. S. *et al.* Curcumin inhibits TNF $\alpha$ -induced lectin-like oxidised LDL

receptor-1 (LOX-1) expression and suppresses the inflammatory response in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) by an antioxidant mechanism. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 25, n. 5, p. 720–729, 2010. Available at: <https://doi.org/10.3109/14756360903555274>

LI, R. *et al.* Metabolic and pharmacokinetic studies of curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin in mice tumor after intragastric administration of nanoparticle formulations by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, [s. l.], v. 879, n. 26, p. 2751–2758, 2011. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2011.07.042>

LIPSCHITZ, D. A. Screening for nutritional status in the elderly. **Primary Care**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 55–67, 1994.

LIU, K.; LUO, M.; WEI, S. The bioprotective effects of polyphenols on metabolic syndrome against oxidative stress: Evidences and perspectives. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [s. l.], v. 2019, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1155/2019/6713194>

MARTINEZ-GONZALEZ, M. A.; BES-RASTROLLO, M. Dietary patterns, Mediterranean diet, and cardiovascular disease. **Current Opinion in Lipidology**, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 20–26, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000044>

MATTHEWS, D. R. *et al.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, [s. l.], v. 28, n. 7, p. 412–419, 1985. Available at: <https://doi.org/10.1007/BF00280883>

MOHAMMADI, A. *et al.* Ptr4715.Pdf. [s. l.], n. November 2011, 2012.

MOKHTARI, M.; RAZZAGHI, R.; MOMEN-HERAVI, M. The effects of curcumin intake on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Phytotherapy Research**, [s. l.], v. 35, n. 4, p. 2099–2107, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1002/ptr.6957>

MOMTAZI, A. A. *et al.* Role of microRNAs in the Therapeutic Effects of Curcumin in Non-Cancer Diseases. **Molecular Diagnosis and Therapy**, [s. l.], v. 20, n. 4, p. 335–345, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40291-016-0202-7>

MOTTERLINI, R. *et al.* Curcumin, an antioxidant and anti-inflammatory agent, induces heme oxygenase-1 and protects endothelial cells against oxidative stress. **Free Radical Biology and Medicine**, [s. l.], v. 28, n. 8, p. 1303–1312, 2000. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(00\)00294-X](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(00)00294-X)

MOUSAVI, S. M. *et al.* The effects of curcumin supplementation on body weight, body mass index and waist circumference: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, [s. l.], v. 60, n. 1, p. 171–180, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1517724>

NA, L. X. *et al.* Curcuminoids exert glucose-lowering effect in type 2 diabetes by decreasing serum free fatty acids: A double-blind, placebo-controlled trial. **Molecular Nutrition and Food Research**, [s. l.], v. 57, n. 9, p. 1569–1577, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201200131>

NELSON, K. M. *et al.* The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 60, n. 5, p. 1620–1637, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00975>

NIEMAN, D. C. *et al.* Influence of Red Pepper Spice and Turmeric on Inflammation and Oxidative Stress Biomarkers in Overweight Females: A Metabolomics Approach. **Plant Foods for Human Nutrition**, [s. l.], v. 67, n. 4, p. 415–421, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11130-012-0325-x>

OLIVEIRA, F. J. D. A.; CECCHINI, R. Oxidative stress of liver in hamsters infected with *Leishmania (L.) chagasi*. **Journal of Parasitology**, [s. l.], v. 86, n. 5, p. 1067–1072, 2000. Available at: [https://doi.org/10.1645/0022-3395\(2000\)086\[1067:OSOLIH\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1645/0022-3395(2000)086[1067:OSOLIH]2.0.CO;2)

OSALI, A. Aerobic exercise and nano-curcumin supplementation improve inflammation in elderly females with metabolic syndrome. **Diabetology and Metabolic Syndrome**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 1–7, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00532-4>

PANAHI, Y. *et al.* Antioxidant and anti-inflammatory effects of curcuminoid-piperine combination in subjects with metabolic syndrome: A randomized controlled trial and an updated meta-analysis. **Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 34, n. 6, p. 1101–1108, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.12.019>

PANAHI, Y. *et al.* Antioxidant effects of curcuminoids in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. **Inflammopharmacology**, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 25–31, 2017a. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10787-016-0301-4>

PANAHI, Y. *et al.* Curcumin Lowers Serum Lipids and Uric Acid in Subjects with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, [s. l.], v. 68, n. 3, p. 223–229, 2016a. Available at: <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000406>

PANAHI, Y. *et al.* Curcuminoids modify lipid profile in type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. **Complementary Therapies in Medicine**, [s. l.], v. 33, n. May, p. 1–5, 2017b. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2017.05.006>

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. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 82, p. 578–582, 2016b. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.05.037>

PANAHI, Y. *et al.* Effects of Curcuminoids Plus Piperine on Glycemic, Hepatic and Inflammatory Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. **Drug Research**, [s. l.], v. 68, n. 7, p. 403–409, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0044-101752>

PANAHI, Y. *et al.* Improvement of sulphur mustard-induced chronic pruritus, quality of life and antioxidant status by curcumin: Results of a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **British Journal of Nutrition**, [s. l.], v. 108, n. 7, p. 1272–1279, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1017/S0007114511006544>

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. **Complementary Therapies in Medicine**, [s. l.], v. 22, n. 5, p. 851–857, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2014.07.006>

PERRONE, D. *et al.* Biological and therapeutic activities, and anticancer properties of curcumin (Review). **Experimental and Therapeutic Medicine**, [s. l.], v. 10, n. 5, p. 1615–1623, 2015. Available at: <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2749>

PU, Y. *et al.* Dietary curcumin ameliorates aging-related cerebrovascular dysfunction through the ampk/uncoupling protein 2 pathway. **Cellular Physiology and Biochemistry**, [s. l.], v. 32, n. 5, p. 1167–1177, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1159/000354516>

RAHMANI, S. *et al.* Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Curcumin: A Randomized Placebo-controlled Trial. **Phytotherapy Research**, [s. l.], n. March, p. 1540–1548, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1002/ptr.5659>

REPETTO, M. *et al.* Oxidative stress in blood of HIV infected patients. **Clinica Chimica Acta**, [s. l.], v. 255, n. 2, p. 107–117, 1996. Available at: [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(96\)06394-2](https://doi.org/10.1016/0009-8981(96)06394-2)

RÓŻAŃSKI, G. *et al.* Curcumin and biochemical parameters in metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD)—A review. **Nutrients**, [s. l.], v. 13, n. 8, p. 1–13, 2021. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu13082654>

RUBY, A. J. *et al.* Anti-tumour and antioxidant activity of natural curcuminoids. **Cancer Letters**, [s. l.], v. 94, n. 1, p. 79–83, 1995. Available at: [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(95\)03827-J](https://doi.org/10.1016/0304-3835(95)03827-J)

RUDOLPH, V.; FREEMAN, B. A. Cardiovascular consequences when nitric oxide and lipid signaling converge. **Circulation Research**, [s. l.], v. 105, n. 6, p. 511–522, 2009. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.202077>

SAHEBKAR, A. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials investigating the effects of curcumin on blood lipid levels. **Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 33, n. 3, p. 406–414, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.09.012>

SCHWARZ, P. E. *et al.* Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice. **Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme**, [s. l.], v. 41, n. 2, p. 86–97, 2009. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0028-1087203>

SHAFABAKHSH, R. *et al.* Curcumin administration and the effects on psychological status and markers of inflammation and oxidative damage in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease. **Clinical Nutrition ESPEN**, [s. l.], v. 40, n. xxx, p. 77–82, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.09.029>

SHEHZAD, A. *et al.* New mechanisms and the anti-inflammatory role of curcumin in obesity and obesity-related metabolic diseases. **European Journal of Nutrition**, [s. l.], v. 50, n. 3, p. 151–161, 2011. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00394-011-0188-1>

SHOBA, G. *et al.* Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. **Planta Medica**, [s. l.], v. 64, n. 4, p. 353–356, 1998. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-2006-957450>

STANIĆ, Z. Curcumin, a Compound from Natural Sources, a True Scientific Challenge – A Review. **Plant Foods for Human Nutrition**, [s. l.], v. 72, n. 1, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11130-016-0590-1>

THOTA, R. N. *et al.* Dietary supplementation with curcumin reduce circulating levels of glycogen synthase kinase-3B and islet amyloid polypeptide in adults with high risk of type 2 diabetes and Alzheimer's disease. **Nutrients**, [s. l.], v. 12, n. 4, 2020. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu12041032>

TIAN, C. *et al.* Polyphenols, Oxidative Stress, and Metabolic Syndrome. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [s. l.], v. 2020, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1155/2020/7398453>

UCHIO, R. *et al.* Curcuma longa extract improves serum inflammatory markers and mental health in healthy participants who are overweight: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Nutrition Journal**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 1–14, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12937-021-00748-8>

UCHIO, R. *et al.* Hot water extract of Curcuma longa L. Improves serum inflammatory markers and general health in subjects with overweight or prehypertension/mild hypertension: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Nutrients**, [s. l.], v. 11, n. 8, p. 1–17, 2019. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu11081822>

WANG, S. L. *et al.* Curcumin, a potential inhibitor of Up-regulation of TNF-alpha and IL-6 induced by palmitate in 3T3-L1 adipocytes through NF-kappaB and JNK pathway. **Biomedical and Environmental Sciences**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 32–39, 2009. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0895-3988\(09\)60019-2](https://doi.org/10.1016/S0895-3988(09)60019-2)

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic of obesity. **Report of the WHO Consultation of Obesity**, [s. l.], 1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic of obesity. **Technical Report Series 894**, [s. l.], 2000.

YANG, Y. S. *et al.* Lipid-lowering effects of curcumin in patients with metabolic syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Phytotherapy Research**, [s. l.], v. 28, n. 12, p. 1770–1777, 2014. Available at:

<https://doi.org/10.1002/ptr.5197>

YOSHIZAKI, T. *et al.* SIRT1 inhibits inflammatory pathways in macrophages and modulates insulin sensitivity. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 298, n. 3, p. 419–428, 2010. Available at: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00417.2009>

YUAN, F. *et al.* A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials on the Effects of Turmeric and Curcuminoids on Blood Lipids in Adults with Metabolic Diseases. **Advances in Nutrition**, [s. l.], v. 10, n. 5, p. 791–802, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1093/advances/nmz021>

YUSUF, S. *et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. **The Lancet**, [s. l.], v. 364, n. 9438, p. 937–952, 2004. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9)

ZAMANI, S. K.; REZAGHOLIZADEH, D. M. Effect of eight-week curcumin supplementation with endurance training on glycemic indexes in middle age women with type 2 diabetes in Iran, A preliminary study. **Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews**, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 963–967, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.04.002>

ZHANG, D. *et al.* Curcumin and diabetes: a systematic review.: Full Text Finder Results. **Hindawi Publishing Corporation**, [s. l.], v. 2013, n. 1, p. 1–16, 2013. Available at: <http://resolver.ebscohost.com.libproxy.txstate.edu/openurl/?sid=Entrez%3APubMed&id=pmid%3A24348712&linksourcecustid=3402>

ZHOU, H.; S. BEEVERS, C.; HUANG, S. The Targets of Curcumin. **Current Drug Targets**, [s. l.], v. 12, n. 3, p. 332–347, 2012. Available at: <https://doi.org/10.2174/138945011794815356>

## APÊNDICE A



CONSELHO DE ÉTICA EM  
PESQUISA ENVOLVENDO  
SERES HUMANOS

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE  
LONDRINA - UEL



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Ingestão de curcumina (açafraão) na melhora do risco cardiovascular de pacientes com síndrome metabólica.

**Pesquisador:** Danielle Venturini

**Área Temática:**

**Versão:** 8

**CAAE:** 57814416.1.0000.5231

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.837.313

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo clínico aleatorizado, com cerca de 100 indivíduos (idade 18 a 60 anos) do sexo feminino com síndrome metabólica atendidos no Ambulatório de Clínica Médica e de Cardiologia do Hospital Universitário de Londrina. Serão selecionadas mulheres com padrão alimentar semelhante e que não tenham o hábito de ingerirem produtos à base de curcumina /ou produtos com atividade antioxidante. Serão excluídos pacientes com doenças renais, hepáticas, gastrointestinais e neoplásicas, assim como em uso de medicamentos que interferirem no perfil lipídico e/ou glicêmico e uso contínuo de anti-inflamatórios. As pacientes hipertensas continuarão fazendo uso de sua medicação habitual. As pacientes serão alocadas aleatoriamente em dois grupos. O grupo curcumina (CUR) irá ingerir diariamente 1 cápsula contendo 1g de curcumina + 10mg de piperina. O grupo controle (CG) irá ingerir uma cápsula por dia de placebo. Os dois grupos serão suplementados por 8 semanas. As coletas de sangue e demais medidas serão efetuadas antes do início da ingestão de cápsulas de curcumina ou placebo e após 8 semanas da utilização diária dos mesmos. A curcumina é um polifenol natural encontrado na raiz da *Curcuma longa*, erva encontrada tradicionalmente na Ásia que apresenta diversas propriedades, dentre elas, ação antioxidante, anti-inflamatória, anti-mutagênica, antimicrobiana e antineoplásica. A SM é caracterizada pela dislipidemia com hipertriglicerolemia e diminuição dos níveis de HDL, circunferência abdominal aumentada

**Endereço:** LABESC - Sala 14

**Bairro:** Campus Universitário

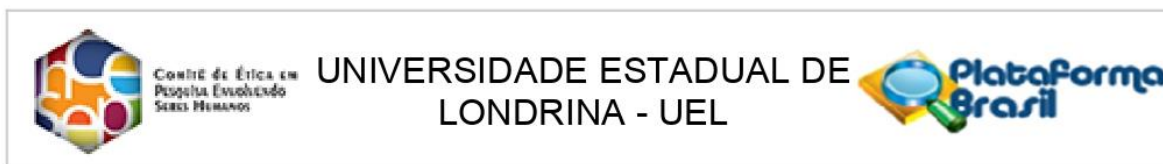
**CEP:** 86.057-970

**UF:** PR

**Município:** LONDRINA

**Telefone:** (43)3371-5455

**E-mail:** cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 2.837.313

alterações no metabolismo de glicose e hipertensão arterial. São critério de inclusão mulheres entre 18 e 60 anos com síndrome metabólica, com padrão alimentar semelhante e que não tenham o hábito de ingerirem produtos à base curcumina e/ou produtos com atividade antioxidante. Serão excluídas pacientes com doenças renais, hepáticas, gastrointestinais e neoplásicas, assim como em uso de medicamentos que interferirem no perfil lipídico e/ou glicêmico e uso contínuo de anti-inflamatórios.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

O objetivo primário é avaliar o efeito da ingestão de curcumina nos marcadores metabólicos, inflamatórios e no estresse oxidativo em pacientes com síndrome metabólica. Os objetivos secundários são verificar se a curcumina é capaz de reduzir o peso corporal e a pressão arterial dos pacientes com SM; Avaliar os parâmetros metabólicos e inflamatórios antes e após a suplementação de curcumina; Determinar os níveis dos marcadores de estresse oxidativo antes e após a ingestão de curcumina. Determinar se a curcumina promove efeito na secreção de adipocinas pelo tecido adiposo.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Segundo a pesquisadora o estudo tem segurança no que diz respeito à utilização da curcumina pelo período proposto, uma vez que é um condimento utilizado há anos e na dosagem que será utilizada, é desprovido de efeitos colaterais. Os participantes desse estudo terão coletas de sangue por punção venosa em duas etapas, no momento basal e após 8 semanas de intervenção. Caso algum participante necessite de qualquer atendimento, de qualquer natureza, o mesmo será orientado a procurar a pesquisadora responsável e ela fará o encaminhamento ao profissional que seja capaz de atender à solicitação. Essa equipe de profissionais faz atendimento no AEHU. Benefícios citados são que espera-se que haja melhora significativa nos parâmetros metabólicos, inflamatórios e no estresse oxidativo com o uso da curcumina em pacientes com SM. Se a efetividade for comprovada, os pacientes poderão reduzir os medicamentos utilizados rotineiramente para a melhora dos fatores de risco cardiovascular.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa é relevante.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Trata se de análise de PENDÊNCIAS no recurso apresentado. A pesquisadora apresentou previamente a autorização da instituição proponente, folha de rosto assinado pela chefe de

**Endereço:** LABESC - Sala 14

**Bairro:** Campus Universitário

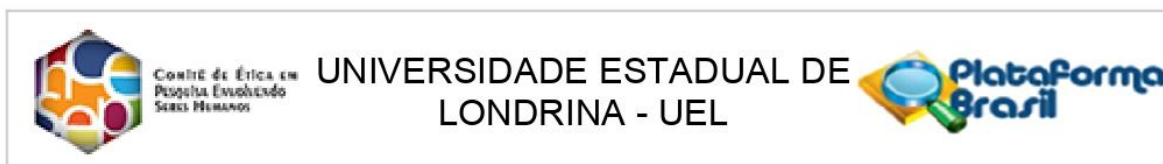
**UF:** PR

**Município:** LONDRINA

**CEP:** 86.057-970

**Telefone:** (43)3371-5455

**E-mail:** cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 2.837.313

Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas. O TCLE foi rerepresentado em forma de convite e apresenta informações em linguagem clara e acessível. A pesquisadora informa a composição do placebo e assegura conforme solicita a Resolução 466/III.2 os benefícios resultantes da pesquisa caso a hipótese seja comprovada para o grupo placebo. Foi anexado um documento com cronograma readequado que prevê a coleta de material biológico no período de setembro de 2018 a fevereiro de 2019 porém no cronograma de execução das informações básicas permanece o cronograma anterior com coleta prevista para 05/09/2016 a 28/02/2017. A pesquisadora anexou documento informando que não tem mais acesso para modificar o cronograma nas informações básicas.

#### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências ou inadequações.

#### Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Recurso do Parecer	recurso.pdf	16/08/2018 08:56:07		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_atualizado.doc	16/08/2018 08:44:43	Danielle Venturini	Aceito
Recurso do Parecer	recurso.pdf	01/08/2018 11:31:54		Aceito
Outros	doc_2018.pdf	01/08/2018 11:31:39	Danielle Venturini	Aceito
Recurso do Parecer	recurso.pdf	28/06/2018 13:15:57		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_2018.pdf	28/06/2018 13:15:00	Danielle Venturini	Aceito
Recurso do Parecer	recurso.pdf	15/05/2018 17:29:49		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Recurso.doc	15/05/2018 17:29:37	Danielle Venturini	Aceito
Cronograma	Cronograma_2018.doc	15/05/2018 17:28:03	Danielle Venturini	Aceito
Cronograma	Cronograma_2018.doc	15/05/2018 17:22:25	Danielle Venturini	Aceito

**Endereço:** LABESC - Sala 14

**Bairro:** Campus Universitário

**UF:** PR

**Telefone:** (43)3371-5455

**CEP:** 86.057-970

**Município:** LONDRINA

**E-mail:** cep268@uel.br



Conselho de Ética em  
Pesquisa Envolvendo  
Serres Humanos

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE  
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 2.837.313

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_683646.pdf	23/04/2018 17:04:10		Aceito
Outros	Parecer_Danielle_Venturini.pdf	12/07/2016 11:16:33	Danielle Venturini	Aceito
Outros	Termo_confidencialidade.pdf	12/07/2016 11:14:29	Danielle Venturini	Aceito
Orçamento	orcamento.doc	15/04/2016 14:55:32	Danielle Venturini	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	infraestrutura.doc	15/04/2016 14:54:00	Danielle Venturini	Aceito
Cronograma	cronograma.doc	15/04/2016 14:52:07	Danielle Venturini	Aceito
Folha de Rosto	digitalizar0001.pdf	15/04/2016 14:49:01	Danielle Venturini	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

LONDRINA, 22 de Agosto de 2018

Assinado por:

**Alexandrina Aparecida Maciel Cardelli**  
(Coordenador)

**Endereço:** LABESC - Sala 14

**Bairro:** Campus Universitário

**UF:** PR

**Município:** LONDRINA

**CEP:** 86.057-970

**Telefone:** (43)3371-5455

**E-mail:** cep268@uel.br