

Kurkuminin Metabolik Sendrom Bileşenleri Üzerine Etkileri

Effects of Curcumin on Metabolic Syndrome Components

Can ERGÜN^a,
Murat URHAN^b

^aBeslenme ve Diyetetik Bölümü,
Bahçeşehir Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
İstanbul, TÜRKİYE

^bBeslenme ve Diyetetik Bölümü,
Ege Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
İzmir, TÜRKİYE

Received: 12.09.2018
Received in revised form: 21.12.2018
Accepted: 22.12.2018
Available online: 28.01.2019

Correspondence:
Can ERGÜN
Bahçeşehir Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü,
İstanbul, TÜRKİYE
can.ergun@hes.bau.edu.tr

ÖZET Kurkumin, zerdeçal olarak bilinen *Curcuma longa* isimli bitkinin köklerinden elde edilmiştir. Kurkuminin glikoliz aktivasyonu, hepatik glukoneogenezin inhibisyonu ve lipit metabolizmasının azaltılması yoluyla glukoz homeostazına aracılık etmektedir. Nükleer faktör-kappa B inhibitörü olan kurkumin insülin direncinin hafifletilmesinde yardımcıdır; peroksisom proliferatörü aktive reseptör gamayı aktive ederek hipoglisemik etkiler göstermekte ve böylece kan glukoz seviyelerindeki artışları baskılayabilmektedir. Kurkuminin insülin sekresyonu üzerinde bir etkiye sahip olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Arterlerdeki Ang II Tip-1 reseptörü ekspresyonunu düzenleyerek metabolik sendromun önemli bileşenlerinden biri olan hipertansiyon gelişimini önleyebilmektedir. Kurkuminlerin trigliserid düşürücü etkileri çeşitli deneysel çalışmalarda doğrulanmıştır. Trigliserid sentezini düşüren ve yağ asidi oksidasyonunu artıran lipit metabolizması üzerindeki etkisine ek olarak, kurkuminin bazal metabolik hızı ve bazı sitokinlerin salınımını artırarak vücut ağırlığını da azaltabileceğini gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Kurkuminlerin hepatik yağ birikimini azalttığı ve lipojenik faktörleri aşağı regüle ederek steatozu önlediği saptanmıştır. Ayrıca, sistemik inflamasyonun biyobelirteçlerini, hepatosit hasarını ve oksidatif stresi azaltmakta, insülin duyarlılığını ve glisemik kontrolü geliştirmektedir. Kurkumin, hepatik enzimler HMG-CoA redüktaz ve açıl CoA kolesterol açıltransferazı baskılayarak hepatik kolesterol ve total kolesterol seviyelerini düşürmektedir. Ek olarak, hepatik yağlı asit sentaz aktivitesini inhibe etmekte ve yağ asitlerinin beta oksidasyonunu artırmaktadır. Kurkuminin metabolik sendromun neden olduğu parametreleri düzelterek ve olumsuz etkilerini ortadan kaldırarak metabolik sendromun tedavisinde umut verici bir ajan olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kurkumin; metabolik sendrom; diabetes mellitus; hipertansiyon

ABSTRACT Curcumin is derived from the roots of the plant *Curcuma longa* known as turmeric. Curcumin mediates glucose homeostasis through activation of glycolysis, inhibition of hepatic gluconeogenesis and reducing lipid metabolism. As a nuclear factor kappa B inhibitor, curcumin helps to alleviate insulin resistance; activates peroxisome proliferator-activated receptor gamma and shows hypoglycemic effects and thus suppresses increases in blood glucose levels. There are studies showing that curcumin may have an effect on insulin secretion. By regulating the expression of the Ang II Type-1 receptor in the arteries, it can prevent the development of hypertension, an important component of the metabolic syndrome. The triglyceride-lowering effects of curcumin were confirmed in various experimental studies. In addition to the effects on the lipid metabolism, there is some evidence that curcumin can reduce body weight by increasing the basal metabolic rate and release of some cytokines. Curcumin was found to reduce hepatic fat accumulation and prevent steatosis by down-regulating lipogenic factors. In addition, it reduces the biomarkers of systemic inflammation, hepatocyte injury and oxidative stress, and improves insulin sensitivity and glycemic control. Curcumin reduces hepatic cholesterol and total cholesterol levels by inhibiting hepatic enzymes HMG-CoA reductase and acyl CoA cholesterol acyltransferase. In addition, it inhibits hepatic fatty acid synthase activity and increases beta oxidation of fatty acids. Curcumin is a promising agent in the treatment of metabolic syndrome by correcting the parameters caused by the metabolic syndrome and eliminating its negative effects.

Keywords: Curcumin; metabolic syndrome; diabetes mellitus; hypertension

Bitkisel ajanlar, alternatif ve tamamlayıcı tıpta en çok kullanılan ürünlerdir. Epidemiyolojik çalışmalarla elde edilen veriler, kırmızı üzümdeki resveratrol, soyadaki genistein ve zerdeçaldaki kurkumin gibi diyetle alınan bazı kimyasalların antioksidan, anti-inflamatuar, antikanser özellikleri bulunduğu fikrini desteklemektedir. Bu özellikler sayesinde geniş çeşitlilik gösteren birçok hastalığın önlenmesinde ve tedavisinde önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir.¹

Zingiberaceae familyasının önemli üyelerinden biri olan ve halk arasında “zerdeçal” olarak bilinen *Curcuma longa*; 1 m’ye kadar boylanabilen etli, sarı çiçekli, büyük yapraklı ve yumrulu çok yıllık otsu bir bitkidir. *Curcuma longa*’dan izole edilen bileşenlerin güçlü bir antioksidan etki gösterdiği ve lipit oksidasyonu üzerinde oldukça önemli olduğu saptanmıştır.^{2,3}

Kurkuminoidler (kurkumin, demetoksi-kurkumin, bisdemetoksi-kurkumin) zerdeçalın ana bileşenini oluşturmaktadır. Erime ısısı 183°C olan kurkuminin molekül formülü $C_{21}H_{20}O_6$ olup, zerdeçalın %3-5’ini oluşturmaktadır. Asidik özellik göstermekle birlikte; aseton, etanol ve metanolde çözünürken suda çözünmemektedir.⁴ Kurkuminin ışığa duyarlı olduğu ve bu nedenle kurkumin içeren örneklerin ışığa karşı korunması gerektiği belirtilmektedir. Kurkumin oldukça iyi tolere edilmesine rağmen; emilimi yavaş, biyoyararlılığı düşük ve sistemik eliminasyonu hızlıdır. Ancak kapsamlı farmakolojik veriler hâlen eksiktir.⁵ Sağlıklı bireylerde kurkuminin güvenliği ve maksimum tolerans dozunu incelemek amacıyla gerçekleştirilen çalışmalarda, 12 g/gün’e kadar kurkumin alımının katılımcılar üzerinde herhangi bir zararlı etki göstermediği saptanmıştır.⁶

METABOLİK SENDROM

Metabolik sendrom, Tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini artıran metabolik orijinli risk faktörleri demeti olarak tanımlanmaktadır. Bu risk faktörleri; aterojenik dislipidemi, yüksek kan basıncı, yüksek plazma glukozu ile birlikte, protrombotik ve proinflamatuar durumun artması şeklinde sıralanabilir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabo-

lizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu’na göre metabolik sendrom; insülin direnci ile başlayıp abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir.⁷

İNSÜLİN DİRENCİ, TİP 2 DM VE KURKUMİN İLİŞKİSİ

Deneysel çalışmalar, kurkuminin etkili bir antidiyabetik ajan olduğunu ileri sürmektedir. Kurkuminin glukoliz aktivasyonu, hepatik glukoneogenezin inhibisyonu ve lipit metabolizmasının azaltılması yoluyla glukoz homeostazına aracılık ettiği düşünülmektedir. Oral kurkumin takviyesi, genetik diyabetik KK-Ay farelerinde ve streptozotosin ile uyarılan diyabetik sıçanlarda görülen hiperglisemi tedavisinde etkili bulunmuştur.⁸

Nükleer faktör-kappa B (NF-κB) inhibitörü olan kurkuminin insülin direncinin hafifletilmesinde rolü olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, peroksizom proliferatörü aktive reseptör gama (PPARγ)’yı aktive ederek hipoglisemik etkiler gösterdiği ve böylece kan glukoz seviyelerindeki artışları inhibe ettiği bildirilmektedir. Adipoz ve karaciğer dokusunda artan endoplazmik retikulum stresi obezite ile ilişkilidir. Bu stresi azaltabilen bileşiklerin, obezite fare modellerinde insülin direncini ve glisemik durumu iyileştirdiği bulunmuştur. Genetik olarak obez farelerde kurkumin tedavisi, hemoglobin A1c (HbA1c) yüzdesinde ve insülin direncinde önemli bir düşüşe neden olmuştur.⁹

Prediyabetik popülasyonda Tip 2 diabetes mellitus (Tip 2 DM) gelişimini geciktirmede kurkuminin etkinliğini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada, 9 ay süreyle kurkumin kullanımı sonucunda Tip 2 DM tanısı alan birey bulunmaz iken, plasebo alan gruptaki bireylerin %16,4’ü Tip 2 DM tanısı almıştır. Kurkumin ile tedavi edilen grup plasebo grubundan daha yüksek bir HOMA-β (sırasıyla 61,58 ve 48,72; $p<0,01$) ve daha düşük C-peptidi (sırasıyla 1,7 ve 2,17; $p<0,05$) olan daha iyi bir toplam β-hücresi fonksiyonu göstermiştir. Ayrıca, kurkumin ile tedavi edilen grupta, plasebo grubuna kıyasla daha düşük bir HOMA-IR seviyesi (sırasıyla 3,22 ve 4,04; $p<0,001$) ve daha yüksek adiponektin düzeyi (sırasıyla 22,46 ve 18,45; $p<0,05$)

belirlenmiştir. Kurkumin özütünün antiinflamatuar ve antidiyabetik özellikler gösterdiği, Tip 2 DM gelişimini geciktirebileceği, β -hücresi fonksiyonlarını iyileştirebileceği ve insülin direncini azaltabileceği bildirilmiştir.¹⁰

Kurkuminin sağlıklı kişilerde postprandiyal plazma glukozu, insülin seviyeleri ve glisemik indeks (Gİ) üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, sağlıklı 14 gönüllü değerlendirmeye alınmış; plasebo veya 6 g kurkumin içeren kapsüller ile birlikte standart 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulanmıştır. Glukoz ve insülin seviyelerini ölçmek için venöz kan örnekleri, OGTT'nin başlangıcından sonra sırasıyla 15 ve 30, 45, 60, 90 ve 120 dk sonra toplanmıştır. Kurkuminin yutulması, postprandiyal serum insülin seviyelerini artırmıştır, ancak sağlıklı deneklerde plazma glukoz seviyelerini veya Gİ'yi etkilememiştir. Sonuçlar, kurkuminin insülin sekresyonu üzerinde bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir.¹¹

Diyabetik sıçanların iskelet kasında kurkuminin serbest yağ asitleri [free fatty acids (FFA)]'ni azaltarak ve yağ asidi oksidasyonunu artırarak insülin direncini azalttığı saptanmıştır. Na ve ark., fazla kilolu/obez Tip 2 DM'li hastalara rastgele olarak 3 ay boyunca kurkumin (300 mg/gün) veya plasebo verdiklerinde, hastalarda kurkuminin açlık kan glukozu ($p<0,01$), HbA1c ($p=0,031$) ve insülin direncini (HOMA-IR) ($p<0,01$) önemli düzeyde azalttığını bulmuşlardır. Kurkuminler lipoprotein lipaz aktivitesinde artışa; ayrıca serum total FFA'larında ($p<0,01$) ve trigliseridlerde ($p=0,018$) anlamlı bir düşüşe neden olmuştur. Bu bulgular, Tip 2 DM'de kurkuminlerin glukoz düşürücü bir etkisi olduğunu, bunun da kısmen yağ asidi oksidasyonu ve kullanımının teşvik edilmesinden kaynaklanabilecek serum FFA'larındaki azalmaya bağlı olduğunu düşündürmektedir.¹²

Adiposit yağ asidi bağlayıcı protein [adipocyte fatty acid-binding protein (A-FABP)] adipositler tarafından üretilen majör bir sitoplazmik proteindir ve hücre içi yağ asidi trafiğine aracılık etmede önemli bir rol oynamaktadır. Son zamanlarda, A-FABP'nin metabolik sendromla yakından ilişkili olduğu bulunmuştur. Dolaşımdaki A-FABP, metabolik sendrom ve Tip 2 DM insidan-

sını tahmin etmek için bir belirteç olarak kullanılabilir. İnsan araştırmalarından elde edilen sonuçlar, serum A-FABP düzeyinin, hem obez hem de Tip 2 DM hastalarında serum lipitleri, C-reaktif protein (CRP) ve interlökin-6 (IL-6) düzeyleri ile pozitif olarak ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu sonuçlar, A-FABP'nin, metabolik sendromda hem metabolik hem de inflamasyon yolları ile ilişkili bir rolü olabileceğini göstermektedir.¹³

Tip 2 DM'li bireylere üç ay süreyle kurkumin takviyesi yapıldığında, serum A-FABP, CRP, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve IL-6 düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır. Ayrıca, kurkumin takviyesi ile serum süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi önemli derecede artmıştır. Serum A-FABP düzeylerindeki değişiklik, kurkumin ile takviye edilen kişilerde glukoz, FFA ve CRP düzeylerindeki değişikliklerle pozitif korelasyon göstermiştir. Bu sonuçlar, kurkuminlerin kısmen serum A-FABP seviyesinde azalma ile Tip 2 DM'de antidiyabetik etkiler gösterebileceğini düşündürmektedir.¹⁴

11 β -hidroksisteroit dehidrojenaz 1 (11 β -HSD1), metabolik sendromu alevlendirmek için karaciğer ve yağ dokularında lokal olarak glukokortikoidleri aktive etmektedir. Doku spesifik bir seviyede glukokortikoid eylemler 11 β -HSD1 enzimleri tarafından kontrol edilmektedir. 11 β -HSD1, karaciğer, adipoz ve iskelet kasları dâhil olmak üzere birçok dokuda ekspresyone edilmektedir. 11 β -HSD1 aktivitesinin artması sonucu kronik olarak yükselen lokal glukokortikoid etki; obezite, insülin direnci, Tip 2 DM ve kardiyovasküler komplikasyonlar ile karakterize olan metabolik sendromla ilişkilendirilmiştir.¹⁵

Kurkumin, insan ve sıçan 11 β -HSD1'in, rekabetçi bir inhibitörü olup metabolik sendrom tedavisinde seçici inhibitör olarak kullanılabilir. Kurkumin, 11 β -HSD2 üzerindeki inhibitör etki potansiyelleri açısından test edilmiştir. İki ay süreyle yüksek düzeyde yağ içeren diyetle beslenen metabolik sendromlu obez sıçanların diyetine 200 mg/kg kurkumin eklenmesiyle serum glukoz, kolesterol, trigliserid, düşük yoğunluklu lipoprotein [low density lipoprotein (LDL)] seviyelerinin azaldığı belirlenmiştir. Sonuç olarak, kurkuminin

metabolik sendromun tedavisinde 11 β -HSD1 inhibitörünü için bir potansiyel taşıdığı gösterilmiştir.¹⁶

HİPERTANSİYON VE KURKUMİN İLİŞKİSİ

Esansiyel hipertansiyonun altında genellikle insülin direnci bulunmaktadır. İnsülinin santral sempatik aktiviteyi artırıp, böbrekten su ve tuz tutulumunu uyararak beklenen hipertansif etkisi, normal fizyolojik koşullar altında oluşturduğu periferik damar genişlemesine bağlı hipotansif etkisiyle dengelenmiştir. İnsülin direnci varlığında, periferik vazodilatör etkisine de direnç geliştiğinden dengelenememiş vazopresör etkisiyle hipertansiyon oluşturduğu düşünülmektedir.¹⁷

Renin-anjiyotensin sistemi (RAS), arteriyel kan basıncının en önemli düzenleyicilerinden biridir ve RAS aktivasyonu, hipertansiyonun patogeneze bağlıdır. Başlıca RAS efektör peptidi olan anjiyotensin II (Ang II), iki farklı reseptöre bağlanmaktadır: Ang II Tip-1 reseptörü (AT1R) ve Ang II Tip-2 (AT2R) reseptörü. Çoğu Ang II hareketi AT1R yoluyla iletilmektedir. Bu nedenle, AT1R antagonistleri hipertansiyonu olan hastalarda kan basıncını düşürmektedir.¹⁸

Kurkuminin vasküler düz kas hücrelerinde AT1R ekspresyonunu nasıl düzenlediği ve Ang II ile indüklenen hipertansiyonda bu düzenlemenin fizyolojik öneminin araştırıldığı bir çalışmada elde edilen sonuçlar, kurkuminin vasküler düz kas hücrelerinde konsantrasyon ve zamana bağlı bir şekilde AT1R ekspresyonunu azalttığını göstermiştir. Kurkuminin, arterlerdeki AT1R ekspresyonunu düzenleyerek hipertansiyon gelişimini önlediği ortaya konmuştur.¹⁹

Büyük bir kurkumin metaboliti olan tetrahidrokurkumin [tetrahydrocurcumin (THC)], güçlü antioksidan ve kardiyoprotektif özelliklere sahiptir. Nakmareong ve ark., N-nitro-L-arginin metil ester (L-NAME) ile indüklenen hipertansiyonu olan sıçanlarda THC'nin hemodinamik durum, aortik esneklik ve oksidatif stres üzerindeki etkisini değerlendirdikleri çalışmada, hipertansif durumun kurulduğu dört ve beşinci haftalarda günde 50 veya 100 mg/kg dozunda THC'yi günlük olarak uygulamışlardır.²⁰

L-NAME uygulamasından sonra sıçanlarda kan basıncı, periferik vasküler direnç, aort sertliği ve oksidatif strese belirgin artışlar bulunmuş; THC uygulaması, aortik duvar kalınlığını ve sertliğini azaltarak bu zararlı etkileri önemli ölçüde tersine çevirmiştir. Gözlemlenen bu olumlu etkiler artmış aortik endotelial nitrik oksit sentaz ekspresyonu, artmış plazma nitrat/nitrit, azaltılmış süperoksit üretimi ile azalan oksidatif stres ve artmış kan glutasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışma, THC'nin nitrik oksit yetersizliği koşulları altında kardiyovasküler değişikliklere karşı korunmak için bir besin takviyesi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.²⁰

Hipertansiyonla ilişkili endotelial disfonksiyon, büyük ölçüde siklooksijenaz-2 [cyclooxygenase-2 (COX-2)] ile fazla vazokonstriktör oluşumuna bağlıdır. Deneysel ve klinik bulgular, hipertansiyonda endotelial disfonksiyonun başlangıcında ve gelişiminde COX-2 tarafından üretilen vazokonstriktörler ve reaktif oksijen türlerinin önemli rol oynadığını göstermektedir.^{21,22} Demetoksikurkumin [demethoxycurcumin (DMC)]'in Wistar-Kyoto sıçanlarının renal arterlerinde Ang II'nin neden olduğu endotelial disfonksiyonu önlediği gösterilmiş ve DMC'nin COX-2 ekspresyonunu azaltabileceği ve hipertansiyonda endotel fonksiyonu iyileştirebileceği bildirilmiştir.²³

DİSLİPİDEMİLER VE KURKUMİN İLİŞKİSİ

Kurkuminlerin trigliserid düşürücü etkileri çeşitli deneysel çalışmalarda doğrulanmıştır. Sağlıklı bireylerde randomize kontrollü çalışmalarda, kurkuminler, obezite ve dislipidemi olan hastalar ve diyabetli olanlarda plazma trigliserid düzeylerini etkin bir şekilde düşürmüştür.²⁴⁻²⁶

Trigliserid düşürücü etkilerine ek olarak, kurkuminlerin hepatik yağ birikimini azalttığı ve lipojenik faktörleri aşağı regüle ederek steatozu önlediği (sterol düzenleyici element bağlayıcı protein-1, yağ asidi sentazı, asetil-CoA karboksilaz, asil koenzim A: kolesterol asiltransferaz, 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A redüktaz) ve karaciğerde adenosin monofosfat ile aktive olan protein kinaz sinyalini aktive ettiği saptanmıştır.²⁷

Kurkuminler ayrıca, sistemik inflamasyonun biyobelirteçlerini (CRP ve NF- κ B ile ilişkili sitokinler), hepatosit hasarını ve oksidatif stresi azaltmakta, insülin duyarlılığını ve glisemik kontrolü geliştirmektedir. PPAR- α ve PPAR- γ 'ı aktive etmekte, yağ asidi β -oksidasyonunu ve ağırlık kaybını teşvik etmektedir. Tüm bu etkiler nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının önlenmesi, metabolik sendrom ve obezite tedavisinin merkezinde rol almaktadır. Lipoprotein lipaz da dâhil olmak üzere çoklu hedefler ile etkileşimleri nedeni ile kurkuminlerin trigliserid bakımından zengin lipoproteinlerin hem sentezini hem de katabolizmasını etkilemesi beklenmektedir.²⁸

Hidroksi metil glutaryl CoA (HMG-CoA) redüktaz, karaciğerdeki kolesterol biyosentezinde yer alan bir enzimdir. Kurkuminin karaciğer HMG-CoA redüktaz aktivitesini inhibe edebildiği ve karaciğerde bu enzimi kodlayan *HMGR* geninin aktivitesini azaltabildiği gösterilmiştir. HMG-CoA redüktaz inhibitörleri, hepatosit membranındaki LDL reseptörünü artırarak kolesterol seviyesini düşürmekte ve böylece LDL'nin eliminasyonunu artırmaktadır.²⁹

Kurkumin, hepatik enzimler HMG-CoA redüktaz ve açıl CoA kolesterol açıltransferazı (ACAT) baskılayarak hepatik kolesterol ve total kolesterol seviyelerini düşürmektedir. Ek olarak hepatik yağlı asit sentaz (FAS) aktivitesini inhibe etmekte ve yağ asitlerinin beta oksidasyonunu artırmaktadır. Kurkuminin FAS'yi özellikle düşürmesi, yağ depolanmasında etkili bir azalmaya yol açmıştır.³⁰

Kolesterol 7a-hidroksilaz (CYP7A1), safra asidinin kolesterolden biyosentezinde hız sınırlayıcı adımı katalize eden, karaciğere özgü bir enzimdir. Kurkuminin hipokolesterolemik rolünü belirleyebilmek için yapılan bir çalışmada, erkek Sprague-Dawley sıçanlarına %45 oranında yüksek yağlı bir diyet veya 8 hafta boyunca kurkumin (ağırlıkça %0,1) ile takviye edilmiş aynı diyet uygulanmıştır. Kurkumin diyeti kontrol grubuna göre serum trigliseridi %27, total kolesterolü %33,8 ve LDL-kolesterolü %56 oranında azaltmıştır. Kurkumin takviyeli diyet de kontrol grubuna göre aterosklerotik indeks önemli ölçüde (%48) düşürmüştür. Kurku-

min takviyeli diyetle beslenen sıçanlarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hepatik serum trigliserid düzeyi %41 oranında anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,05$). Kurkumin diyeti kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hepatik CYP7A1 mRNA düzeyini 2,16 kat artırmıştır ($p<0,05$). Bu bulgular, *CYP7A1* gen ekspresyonundaki artışın, kurkuminin hipokolesterolemik etkisini kısmen de olsa açıklayabileceğini düşündürmektedir.³¹

Asai ve ark., orta derecede yüksek yağlı diyetle (15 g soya yağı/100 g diyet) beslenen sıçanlarda kurkumin takviyesinin etkisini değerlendirdikleri çalışmada, sıçanları üç gruba ayırmışlardır (Kontrol (CONT): Sadece diyet alan; CUR0,2: 0,2 g kurkumin/100 g diyet; CUR1,0: 1 g kurkumin/100 g diyet). CUR1,0 sıçanlarında karaciğer triaçilgliserol ve kolesterol konsantrasyonları ile çok düşük yoğunluklu lipoprotein [very low density lipoprotein (VLDL)] fraksiyonundaki plazma triaçilgliserollerini CONT sıçanlarından anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Hem CUR0,2 hem de CUR1,0 sıçanlarının hepatik asil-CoA oksidaz aktivitesi, CONT sıçanlarından önemli ölçüde daha yüksek çıkmıştır. Ayrıca, epididimal adipoz doku ağırlığı, doza bağımlı bir şekilde kurkuminlerin alımı ile önemli ölçüde azalmıştır. Bu sonuçlar, diyetsel kurkuminlerin muhtemelen yağ asidi metabolizmasındaki değişimlere bağlı olarak in vivo lipit düşürücü potansiyele sahip olduğunu göstermektedir.³²

Başka bir çalışmada ise hiperlipidemi modeli oluşturmak için erkek sıçanlar yüksek yağlı bir diyet [high-fat diet (HFD)] ile beslenmiştir. Kurkumin ve piperinin birlikte uygulanması serum ve karaciğerde total kolesterol, trigliserid ve LDL-kolesterol seviyelerini düşürürken yüksek yoğunluklu lipoprotein [high density lipoprotein (HDL)]-kolesterol seviyelerini önemli ölçüde artırmıştır. Kurkumin ve piperinin birlikte uygulanması, ApoA1, lesitin kolesterol açıltransferaz (LCAT), kolesterol 7a-hidroksilaz (CYP7A1) ve düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü (LDLR) aktivitesinin ve gen ekspresyonunun önemli bir yukarı regülasyonuna neden olmuştur. Bu sonuçlar, kurkumin ve piperinin birlikte uygulanmasının, HLP'nin tedavisi için umut verici bir kombinasyon olup; ApoA1, CYP7A1, LCAT ve LDLR'nin aktivitesini ve gen

ekspresyonunu artırarak kurkuminin hipokolesterolemik etkilerini güçlendirdiğini göstermiştir.³³

OBEZİTE VE KURKUMİN İLİŞKİSİ

Kurkumin, enerji metabolizmasının modülasyonu, inflamasyon ve anjiyogenezin baskılanması gibi çeşitli mekanizmalarla adipozite ve lipit metabolizması üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Vasküler endotelial büyüme faktörü [vascular endothelial growth factor (VEGF)], bazik fibroblast büyüme faktörü ve epidermal büyüme faktörü yanı sıra anjiyopietin ve hipoksi-indüklenebilir faktörler-1 α dâhil olmak üzere çeşitli faktörlerin aşağı regülasyonu yoluyla, kurkumin anjiyogenezini bastırmaktadır.² Adipoz dokudaki anjiyogenezin inhibisyonu, adipoz doku büyümesini ve dolayısıyla obeziteyi önlemek için bir strateji olarak kullanılabilir.³⁴

Kurkumin takviyesinin, adipogenez ve lipogenezde esas olarak adipoz dokuda bulunan ve temel transkripsiyon faktörleri olan PPAR γ ve CCAAT bağlayıcı protein α (C/EBP α)'nin transkripsiyon faktörlerini baskıladığı bulunmuştur. Kurkumin ayrıca, adipoz dokunun büyüme ve gelişmesine neden olan preadipozitlerin adipozitlere dönüşümünü baskılamaktadır. Kurkumin bu etkisini kısmen PPAR γ transkripsiyon faktörünün ekspresyonunu baskılayarak gerçekleştirmektedir. Bu nedenle, bu transkripsiyon faktörlerinin kurkumin ile baskılanması, kurkuminin adipogenez baskılanmasına katkıda bulunduğu bir başka potansiyel mekanizmadır.³⁵

Yağ dokusu; adipositler, makrofajlar, endotelial hücreler ve kök hücreler gibi birçok hücre tipinden oluşmaktadır. Enerji regülasyonu işlevini sürdürmek için, adipoz doku adiponektin ve leptin gibi adipokinler ve tüm TNF- α ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinler üretmektedir. Obezite, adipoz dokudan IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını artırmaktadır. IL-6'nın artan serum seviyeleri, CRP'nin hepatik sentezini artırmaktadır.³⁶

Bir çalışmada, 30 obez birey, dört hafta boyunca günlük 1 g kurkumin veya plasebo almış ve iki haftalık boşaltma periyodunun ardından her bir grup başka bir dört hafta boyunca alternatif tedavi

rejimine verilmiştir. Kurkumin tedavisi ile ortalama serum IL-1 β (p=0,042), IL-4 (p=0,008) ve VEGF (p=0,01) anlamlı olarak azalmıştır. Mevcut denemenin bulguları, kurkuminin IL-1 β , IL-4 ve VEGF'nin dolaşımdaki konsantrasyonlarını değiştirerek immünomodülatör etkiler gösterebileceğini ileri sürmüştür.³⁷

Kurkuminlerin plazma CRP konsantrasyonları üzerindeki etki düzeyini araştırmak amacıyla randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Metabolik sendromlu 117 hastaya sekiz hafta boyunca rastgele olarak kurkumin (n=59; bırakma=9) veya plasebo (n=58; bırakma=8) verilmiştir. Kurkuminler, günlük 1 g dozunda uygulanmış ve oral biyoyararlılığını artırmak için piperinle (10 mg/gün) takviye edilmiştir. Kurkumin+piperin kombinasyonu ile takviye plasebo ile karşılaştırıldığında, serum SOD aktivitesi ile MDA ve CRP konsantrasyonlarını azaltmıştır. Kurkuminler doğal, güvenli ve etkili CRP düşürücü ajanlar olarak kabul edilebilmektedir.³⁸

Son bilimsel araştırmalar, kurkuminin kronik inflamasyonu baskılamak için doğrudan beyaz adipoz doku ile etkileştiğini ortaya koymaktadır. Obezite ve inflamasyon NF- κ B transkripsiyon faktörünün aktivasyonu ile bağlantılıdır. Farelerde yapılan genetik çalışmalar, hepatosit ve makrofajlardaki NF- κ B aktivitesinin kesintiye uğramasının, obezite ortamında insülin direncinin gelişimini azalttığını göstermiştir. Yağ dokusunda kurkumin, inflamatuvar ajanların neden olduğu makrofaj infiltrasyonunu ve NF- κ B aktivasyonunu inhibe etmektedir. Kurkumin güçlü proinflamatuvar adipokin TNF- α , monosit kemoatraktan protein-1 ve plazminojen aktivatör inhibitör tip-1 ekspresyonunu azaltmakta ve adiponektin ekspresyonunu indüklemektedir. Kurkumin ayrıca, adiposit farklılaşmasını inhibe etmek ve antioksidan aktiviteyi artırmak için etkilidir. Bu çeşitli mekanizmalar sayesinde kurkumin obeziteyi ve olumsuz etkilerini azaltmaktadır.³⁹

Sterol düzenleyici element bağlayıcı protein [sterol regulatory element-binding proteins (SREBP)]'ler kolesterol, yağ asidi ve trigliserid biyosentezinde rol oynayan genlerin ekspresyonunu düzenleyen majör transkripsiyon faktörleridir.

Kurkuminin SREBP ekspresyonunu in vitro olarak inhibe ettiği saptanmıştır. SREBP'nin kurkumin ile inhibisyonu kolesterol ve yağ asidinin biyosentezini azaltmıştır. Kurkumin in vivo olarak karaciğer veya adipoz dokularında HFD kaynaklı vücut ağırlığı artışını, yağ birikimini ve HFD ile uyarılan obez farelerde serum lipit seviyeleri ile insülin duyarlılığını iyileştirmiştir. Kurkumin, karaciğer veya adipoz dokularında SREBP'lerin hedef genleri ve metabolizma ile ilişkili genleri düzenlemekte, bu da düşük lipit seviyesine ve insülin direncinin gelişmesine doğrudan katkıda bulunabilmektedir.⁴⁰

Fruktoz açısından zengin diyetlerin tüketilmesinin hem insanlar hem de kemirgenlerde dislipidemi, insülin direnci, kardiyovasküler hastalık ve hipertrigliseridemi ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar artmaktadır.⁴¹⁻⁴³ Hipertrigliseridemi, serbest yağ asidi oluşumunu artıran hepatik de novo lipogenezin (DNL) uyarılmasından kaynaklanabilmektedir. Yüksek fruktozla beslenen Wistar sıçanlarında kurkuminin hiperlipidemi ve hepatik steatoz üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, kurkumin uygulaması fruktoz ile beslenen sıçanlarda vücut ağırlığı (280,6±7,4 g), karaciğer ağırlığı (2,5±0,2 g/100 g vücut ağırlığı), adipoz ağırlığı (1,4±0,3 g/100 g vücut ağırlığı), plazma TAG (86,1±13,5 mg/dL) ve VLDL-kolesterol (17,2±2,7 mg/dL) seviyelerini düşürmüştü; HDL-kolesterol (28,4±4,5 mg/dL) düzeylerini artırmıştır. Kurkumin takviyesi TAG içeriğini önemli ölçüde düşürmüştü ve karaciğerde LXR-α (%43) ve SREBP1c (%59), ATP sitrat liyaz (ACLY) (%95), ACC (%50) ve FAS (%77) ekspresyonunu baskılamıştır. Sonuç olarak, kurkumin tedavisi lipit metabolizmasının modülasyonu yoluyla yüksek fruktoza bağlı yağlı karaciğer, lipit düzensizlikleri ve obeziteyi iyileştirmiş; karaciğerde lipogenik enzimlerin ve transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu azaltmıştır. Çalışma sonunda kurkuminin destekleyici olarak diyet kaynaklı obezite ve yol açtığı komplikasyonların önlenmesi ve yönetilmesinde yararlı olabileceği fikri ortaya çıkmıştır.⁴⁴

Yapılan bir çalışmada, kurkuminin (50 veya 100 mg/kg/gün) farelerde besin alımını etkilemeden vücut ağırlığı ve yağ kütlesini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, kurkumin farelerde soğuk

toleransını artırmıştır. Bu etki, muhtemelen beyaz adipositlerin ortaya çıkması ve beyaz adipoz dokuda [white adipose tissue (WAT)] termojenik gen ekspresyonunun ve mitokondriyal biyogenezin artması ile gerçekleşmiştir. Ayrıca, kurkumin WAT'de beta 3 adrenerjik reseptör (β3AR) gen ekspresyonunu artırmakta ve WAT kahverengileşmesini indükleyebilen bir hormon olan plazma norepinefrin seviyelerini yükseltmektedir. Birlikte ele alındığında, bu verilerin, kurkuminin norepinefrin-β3AR yoluyla WAT'nin kahverengileşmesini indükleyerek potansiyel olarak obeziteyi önleyebileceğini göstermektedir.⁴⁵

Daha önceki çalışmalarda kurkuminin, kahverengi adiposit-spesifik genlerin ekspresyonunu artırarak primer beyaz adipositlerin kahverengileşmesine yol açtığı gösterilmiştir. Yağ dokusunun kahverengileşmesi etkisinden sorumlu hedef proteinlerin araştırıldığı bir çalışmada, kurkumin ile işlem görmüş kültüre beyaz adipositler kullanılmış; hormona duyarlı lipazın (HSL) kahverengileşmenin belirteçleri ile yüksek düzeyde ilişkili olduğu bulunmuştur. Kurkuminin HSL ve diğer kahverengileşmeye özgü belirteçlerin düzeylerini artırması, lipolizin desteklenmesi ve lipogenezin baskılanmasında bir rolü olduğu fikrini oluşturmaktadır.⁴⁶

Adiposit farklılaşması, obezitenin gelişmesinde olgun adipositlerin sayısını belirlemede önemli bir süreçtir. Adipozit farklılaşmasında kurkuminin fonksiyonu ve altta yatan mekanizmaların araştırıldığı bir çalışmada, kurkuminin hem 3T3-L1 fare hücrelerinde hem de hücre içi lipit birikimi belirlenen insan primer preadipositlerinde anti-adipojenik fonksiyon gösterdiği saptanmıştır. Kurkuminin adiposit farklılaşmasının erken evresinde mitotik klonal genişleme sürecinin modülasyonunda büyük ölçüde rol oynayan bir antiadipojenik diyet biyoaktif bileşendir.⁴⁷

VÜCUT AĞIRLIĞINDAKİ KAYIPLAR VE KURKUMİN İLİŞKİSİ

Obez farelerde kurkumin ile diyet tedavisi önemli vücut ağırlığı kaybına ve yağsız dokuda bir artışa neden olmuştur. Adipogenezde rol oynayan anahtar transkripsiyonel proteinlerin inhibisyonu, kurkumin ile beslenen farelerde görülen ağırlık

kaybını ve adipoz dokudaki azalmayı açıklayabilmektedir. Proinflamatuvar sitokinler ve CRP'lerin seviyelerinde azalma ile birlikte ağırlık kaybında artış meydana gelmektedir.⁴⁸

Yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde in vitro ve in vivo çalışmalardan elde edilen kanıtlar, kurkumin takviyesinin (500 mg/kg diyet) bazal metabolik hızı artırabildiğini ve böylece ağırlık kaybı ve enerji harcanmasına katkıda bulunduğunu göstermiştir. Vücut ağırlığının kaybı ve yağsız kitle yüzdesindeki artış, obez kişilerde azalan insülin direnci ve kardiyovasküler sağlığın iyileştirilmesi yönünden son derece faydalıdır. Bu nedenle, serum trigliserid sentezini düşüren ve yağ asidi oksidasyonunu artıran lipit metabolizması üzerindeki etkisine ek olarak, kurkuminin bazal metabolik hızı ve bazı sitokinlerin salınımını artırarak vücut ağırlığını da azaltabileceğini gösteren kanıtlar bulunmaktadır.⁹

Metabolik sendrom tanısı almış fazla kilolu bireylerde, 30 günlük diyet tedavisi uygulandığında vücut ağırlığının %2'sinden daha azını kaybedenlere kurkumin kompleksiyle birlikte fosfatidilserin fitoz formunda veya saf fosfatidilserin eklenerek 30 gün daha diyet sürdürüldüğünde vücut ağırlığının (%1,88'den %4,91'e), yağ yüzdesinin (%0,70'ten %8,43'e), bel çevresinin (%2,36'dan %4,14'e), kalça çevresinin (%0,9'dan %2,51'e) ve beden kitle indeksinin (%2,10'dan %6,43'e) azalması daha belirgin hâle getirmiştir. Tolerans düzeyinin her iki tedavi için de çok iyi olduğu bildirilmiştir. Bulgular, biyoaktif bir kurkumin formunun iyi tolere edildiğini ve fazla kilolu kişilerde ağırlık yönetimini olumlu yönde etkileyebileceğini göstermektedir.⁴⁹

KIRMIZI KAN HÜCRESİ VE KURKUMİN İLİŞKİSİ

Kurkumin, lipit metabolizmasını modüle ederek ve aterogenezi baskılayarak sağlık üzerinde olumlu etkiler gösterebilmektedir. Yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP-4/aP2) ve CD36 ekspresyonu, makrofajlarda lipit birikiminde ve aterogeneze foam hücre oluşumunda önemli faktörlerdir. Kurkuminin makrofajlarda aP2 ve CD36 ekspresyonundaki değişikliklerle aterogenezin baskılanmasına aracılık edebileceğini göstermektedir.⁵⁰

Metabolik sendromlu hastalarda 12 hafta boyunca kurkumin ekstresi verilmesinin (1.890 mg/gün) HDL-kolesterol seviyesini anlamlı olarak artırdığı (40,96±8,59 mg/dL'den 43,76±2,79 mg/dL'ye, p<0,05) LDL-kolesterol seviyesini ise anlamlı olarak azalttığı bulunmuştur (120,55±36,81 mg/dL'den 106,51±25,02 mg/dL'ye, p<0,05). Kurkumin takviyesi metabolik sendromlu hastalarda vücut ağırlığı ve glukoz homeostazında bir iyileşme oluşturmamıştır. Günlük kurkumin tüketimi, özellikle metabolik sendromlu hastalarda kolesterol ile ilişkili parametreleri değiştirmek için alternatif bir seçenek olabilmektedir.⁵¹

Yüksek yağlı diyetle bağlı aterogenez, inflamasyon ve steatohepatoz üzerine kurkuminin artan dozlarının bu moleküler aracılara etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada Ldlr (-/-) fareleri, az yağlı [low fat (LF)] veya yüksek yağlı [high fat (HF)] diyet kurkumin takviyesiyle birlikte (500 HF+LC; 1.000 HF+MC; 1.500 HF+HC mg/kg diyet) 16 hafta boyunca gözlemlenmiştir. Diyetin orta dozlarında (500-1.000 mg/kg) kurkumin, aortta IL-6'nın aortik ekspresyonunda ve çeşitli inflamatuvar sitokinlerin kan seviyelerinin bastırılmasında etkili olmuştur, fakat daha yüksek bir dozda (HF+HC, 1500 mg/kg diyet), bu parametrelerin bazılarını olumsuz etkilemiştir. Düşük doz kurkuminin aterogenezi modüle ettiği mekanizmalardan biri, aterogeneze anahtar oyuncular olan makrofajlarda aP2 ve CD36 ekspresyonunun baskılanmasıdır. Genel olarak, kurkuminin bu etkileri doza bağımlıdır; spesifik olarak, HF diyetindeki bir orta doz kurkumin dozunun daha yüksek bir kurkumin dozundan daha etkili olduğu görülmektedir.⁵⁰

Kurkumin aterosklerozun gerilemesinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Batı tarzı diyetle beslenen farelere düşük dozda kurkumin (0,3 mg/gün/fare) ile oral takviye verildiğinde aterosklerotik lezyonlarda belirgin azalma olmuştur. Kurkuminin gözlenen antiaterojenik etkisinin değişmiş lipit metabolizmasına bağlı olmadığı, aterosklerotik lezyonların gelişimine olan etkisinden dolayı olduğu öne sürülmüştür. Kurkuminin vasküler endotel hücreleri üzerinde antiproliferatif etkileri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, kurkumin kardiyovasküler sistemin düzgün

çalışması için gerekli NOS gibi anahtar enzimleri etkileyebilmektedir.⁵²

Heme oksijenaz-1 (HO-1) enziminin, hücreleri oksidatif strese karşı koruduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalar, kurkuminin, HO-1'i indükleyebileceğini göstermiştir. Kurkuminin antiaterojenik etkisinin, bu özelliğinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Özetle; kurkuminin aterosklerotik lezyonları azaltarak, vasküler endotel hücre proliferasyonunu inhibe ederek, NO üretimini azaltarak ve HO-1 enzimini indükleyerek kardiyovasküler hastalıklardan koruma sağladığını gösteren kanıtlar mevcuttur.⁵³

Paraoksonaz-1 (PON1) enzimi, HDL-kolesterol yapısında yer alan ve oxLDL yapısındaki lipit peroksitleri hidrolize ederek lipoprotein oksidasyonunu önleyici role sahip bir enzimdir. Bu özelliği nedeni ile ateroskleroza karşı koruyucu özelliği olabileceği düşünülmüş ve in vitro çalışmalarda bu etkisi gösterilmiştir. Klinik çalışmalar sonucunda, koroner arter hastalığı saptanmış olan hastalarda serum PON1 seviyesinin, sağlıklı kişilere göre daha düşük bulunmuş olması da bu görüşü desteklemektedir.^{54,55}

Toll-benzeri reseptör 4 [toll-like receptor 4 (TLR4)]'ün aterosklerozun patogenezinde kritik bir rol oynadığı bildirilmiştir. Bir çalışmada; kurkuminin, TLR4 ekspresyonunu inhibe ederek ApoE devre dışı (ApoE-/-) farelerinde ateroskleroz gelişimini baskılayıp baskılamayacağı araştırılmıştır. ApoE-/-fareleri, 16 hafta boyunca kurkumin ile birlikte veya ilave edilmeksizin yüksek yağlı bir diyetle beslenmiştir. Kurkumin takviyesi aterosklerotik TLR4 ekspresyonunu ve makrofaj infiltrasyonunu önemli ölçüde düşürmüştür. Kurkumin ayrıca, aortik IL-1 β , TNF- α , VCAM-1 ve ICAM-1 ekspresyonunu, NF-kB aktivitesini azaltmıştır. Sonuçlar, kurkuminin en azından kısmen TLR4 ekspresyonunu ve bununla ilişkili inflammatuar reaksiyonu inhibe ederek ateroskleroza karşı koruduğunu göstermektedir.⁵⁶

Lipokalin-2 [lipocalin-2 (LCN2)], aterosklerozun en umut verici biyobelirteçlerinden biri olarak bilinmektedir. Bir çalışmada, kurkuminin ApoE-/-farelerde, diyetle indüklenen aterosklerozu azalt-

tığı gösterilmiştir. Bu durum LCN2'nin aşağı-regülasyonu, antihiperlipidemik etkisi ve inflamasyonun inhibisyonu ile ilişkilidir.⁵⁷

LDL'lerin majör bir bileşeni olan apoB, lipit metabolizmasında önemli bir yere sahiptir. LDL'lerin taşınmasından sorumludur ve LDL reseptör aracılı endositoz yoluyla hücre tarafından tutulumuna aracılık etmektedir. Yüksek plazma LDL seviyeleri arter duvarlarında plak oluşumuna katkıda bulunmakta, bu da sonunda arterleri tıkayabilmekte ve kardiyovasküler hastalığa neden olabilmektedir.⁵⁸ Yapılan bir çalışmada, kurkuminin apoB mRNA ekspresyon seviyesini geliştirerek lipit metabolizmasını düzenleyip düzenlemediği analiz edilmiştir. Apolipoprotein B mRNA düzenleme enzimi (APOBEC-1) mRNA ve protein seviyeleri gerçek zamanlı olarak analiz edilmiştir. Kurkuminin 70 μ M'ye kadar olan konsantrasyonlarının, 24 saatte primer sıçan hepatositleri üzerinde anlamlı bir sitotoksik etki göstermediği gösterilmiştir. Kurkumin 15 μ M'de APOBEC-1 mRNA ve proteinin ekspresyonunu önemli ölçüde artırmış ve apoB mRNA'nın ekspresyon seviyesini %3,13'ten %7,53'e çıkardığı görülmüştür. Kurkuminin 15 μ M'lik bir konsantrasyonda apoB-48 seviyesini artırdığını ve primer sıçan hepatositlerinde APOBEC-1 ekspresyonunu artırarak apoB-100 seviyesini azalttığı; böylece, ateroskleroz için önleyici olduğu gösterilmiştir.⁵⁹

SONUÇ

Bulgular, biyoaktif bir kurkumin formunun iyi tolere edildiğini ve aşırı kilolu kişilerde kilo yönetimini olumlu yönde etkileyebileceğini göstermektedir.⁴⁹ Adipoz dokudaki anjiyogenezin inhibisyonu, adipoz doku büyümesini ve dolayısıyla obeziteyi önlemek için bir strateji olarak kullanılabilir ve obezitenin olumsuz etkilerini azaltabilmektedir.³⁴ Doğal, güvenli ve etkili CRP düşürücü ajanlar olarak kabul edilebilmekteler ve inflamasyonun önlenmesini sağlamaktadırlar.³⁸ Düzenli tüketimi özellikle metabolik sendromlu hastalarda kolesterolle ilişkili parametreleri değiştirmek için alternatif bir seçenek olarak kullanılabilir.^{29,30} Ateroskleroz sürecini oluşturan reaksiyonların inhibe edilmesiyle ateroskleroza karşı koruyabilmekte ve insülin sekresyonu üze-

rinde olumlu etkiler göstererek Tip 2 DM'nin gelişimini geciktirebilmekte, β -hücresi fonksiyonlarını iyileştirebilmekte, β -hücresi ölümünü önleyebilmekte ve insülin direncini azaltabilmektedir.¹⁰ Ayrıca, antihipertansif etkiler göstererek hipertansiyon üzerinde olumlu etkiler göstermektedir.¹⁹ Bu bulgular, kurkuminin metabolik sendromun neden olduğu parametreleri düzelterek ve olumsuz etkilerini ortadan kaldırarak metabolik sendromun tedavisinde umut verici bir ajan olduğunu düşündürmektedir.²

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet,

gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Can Ergün; **Kaynak Taraması:** Can Ergün, Murat Urhan; **Makalenin Yazımı:** Can Ergün; **Eleştirel İnceleme:** Can Ergün, Murat Urhan.

KAYNAKLAR

1. Akpolat M, Tarladaçalışır Y, Uz YH, Metin M, Kızılay G. [The use of curcumin in cancer treatment]. Yeni Tıp Dergisi. 2010;27:142-7.
2. Kocaadam B, Şanlıer N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. Crit Rev Food Sci Nutr. 2017;57(13):2889-95. [Crossref] [PubMed]
3. Jayaprakasha GK, Jagan L, Sakariah KK. Chemistry and biological activities of *C. longa*. Trends Food Sci Technol. 2005;16(12):533-48. [Crossref]
4. Jurenka JS. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research. Altern Med Rev. 2009;14(2):141-53. [PubMed]
5. Prasad S, Gupta SC, Tyagi AK, Aggarwal BB. Curcumin, a component of golden spice: from bedside to bench and back. Biotechnol Adv. 2014;32(6):1053-64. [Crossref] [PubMed]
6. Lao CD, Ruffin MT 4th, Normolle D, Heath DD, Murray SI, Bailey JM, et al. Dose escalation of a curcuminoid formulation. BMC Complement Altern Med. 2006;6:10. [Crossref] [PubMed] [PMC]
7. Balkan F. [Metabolic syndrome]. Ankara Medical Journal. 2013;13(2):85-90.
8. Kuroda M, Mimaki Y, Nishiyama T, Mae T, Kishida H, Tsukagawa M, et al. Hypoglycemic effects of turmeric (*Curcuma longa* L. rhizomes) on genetically diabetic KK-Ay mice. Biol Pharm Bull. 2005;28(5):937-9. [Crossref] [PubMed]
9. Weisberg SP, Leibel R, Tortoriello DV. Dietary curcumin significantly improves obesity-associated inflammation and diabetes in mouse models of diabetes. Endocrinology. 2008;149(7):3549-58. [Crossref] [PubMed] [PMC]
10. 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. [Crossref] [PubMed] [PMC]
11. Wickenberg J, Ingemansson SL, Hlebowicz J. Effects of *Curcuma longa* (turmeric) on postprandial plasma glucose and insulin in healthy subjects. Nutr J. 2010;9:43. [Crossref] [PubMed] [PMC]
12. Na LX, Li Y, Pan HZ, Zhou XL, Sun DJ, Meng M, et al. Curcuminoids exert glucose-lowering effect in type 2 diabetes by decreasing serum free fatty acids: a double-blind, placebo-controlled trial. Mol Nutr Food Res. 2013;57(9):1569-77. [Crossref] [PubMed]
13. Terra X, Quintero Y, Auguet T, Porras JA, Hernández M, Sabench F, et al. FABP 4 is associated with inflammatory markers and metabolic syndrome in morbidly obese women. Eur J Endocrinol. 2011;164(4):539-47. [Crossref] [PubMed]
14. Na LX, Yan BL, Jiang S, Cui HL, Li Y, Sun CH. Curcuminoids target decreasing serum adipocyte-fatty acid binding protein levels in their glucose-lowering effect in patients with type 2 diabetes. Biomed Environ Sci. 2014;27(11):902-6. [PubMed]
15. Saiah E. The role of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in metabolic disease and therapeutic potential of 11beta-HSD1 inhibitors. Curr Med Chem. 2008;15(7):642-9. [Crossref] [PubMed]
16. Hu GX, Lin H, Lian QQ, Zhou SH, Guo J, Zhou HY, et al. Curcumin as a potent and selective inhibitor of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1: improving lipid profiles in high-fat-diet-treated rats. PLoS One. 2013;8(3):e49976. [Crossref] [PubMed] [PMC]
17. Onat A, Yazıcı M, Sarı İ, Türkmen S, Unuzun B, Uyarel H, et al. [The risk factor survey of 2003 in western Turkey indicates trend to declining coronary mortality and urban overall mortality]. Türk Kardiyol Dem Arş. 2003;31: 762-9.
18. Nguyen Dinh Cat A, Touyz RM. A new look at the renin-angiotensin system--focusing on the vascular system. Peptides. 2011;32(10):2141-50. [Crossref] [PubMed]
19. Yao Y, Wang W, Li M, Ren H, Chen C, Wang J, et al. Curcumin exerts its anti-hypertensive effect by down-regulating the AT1 receptor in vascular smooth muscle cells. Sci Rep. 2016;6:25579. [Crossref] [PubMed] [PMC]
20. Nakmareong S, Kukongviriyapan U, Pakdeechote P, Kukongviriyapan V, Kongyingoes B, Donpunha W, et al. Tetrahydrocurcumin alleviates hypertension, aortic stiffening and oxidative stress in rats with nitric oxide deficiency. Hypertens Res. 2012;35(4):418-25. [Crossref] [PubMed]
21. Hsu SJ, Lee JY, Lin TY, Hsieh YH, Huang HC, Lee FY, et al. The beneficial effects of curcumin in cirrhotic rats with portal hypertension. Biosci Rep. 2017;37(6). [Crossref] [PubMed]
22. Silva BR, Pernomian L, De Paula TD, Grando MD, Bendhack LM. Endothelial nitric oxide synthase and cyclooxygenase are activated by hydrogen peroxide in renal hypertensive rat aorta. Eur J Pharmacol. 2017;814:87-94. [Crossref] [PubMed]

23. Li Y, Tian D, Zhu C, Ren L. Demethoxycurcumin preserves renovascular function by downregulating COX-2 expression in hypertension. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016: 9045736. [Crossref] [PubMed] [PMC]
24. Ferguson JJA, Stojanovski E, MacDonald-Wicks L, Garg ML. Curcumin potentiates cholesterol-lowering effects of phytosterols in hypercholesterolaemic individuals. A randomised controlled trial. *Metabolism.* 2018;82:22-35. [Crossref] [PubMed]
25. Qin S, Huang L, Gong J, Shen S, Huang J, Ren H, et al. Efficacy and safety of turmeric and curcumin in lowering blood lipid levels in patients with cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr J.* 2017;16(1):68. [Crossref] [PubMed] [PMC]
26. Panahi Y, Ahmadi Y, Teymouri M, Johnston TP, Sahebkar A. Curcumin as a potential candidate for treating hyperlipidemia: a review of cellular and metabolic mechanisms. *J Cell Physiol.* 2018;233(1):141-52. [Crossref] [PubMed]
27. Um MY, Hwang KH, Ahn J, Ha TY. Curcumin attenuates diet-induced hepatic steatosis by activating AMP-activated protein kinase. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2013;113(3):152-7. [Crossref] [PubMed]
28. Sahebkar A. Curcuminoids for the management of hypertriglyceridaemia. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(2):123. [Crossref] [PubMed]
29. Rachmawati H, Soraya IS, Kurniati NF, Rahma A. In vitro study on antihypertensive and antihypercholesterolemic effects of a curcumin nanoemulsion. *Sci Pharm.* 2016;84(1): 131-40. [Crossref] [PubMed] [PMC]
30. Alappat L, Awad AB. Curcumin and obesity: evidence and mechanisms. *Nutr Rev.* 2010; 68(12):729-38. [Crossref] [PubMed]
31. Kim M, Kim Y. Hypocholesterolemic effects of curcumin via up-regulation of cholesterol 7 α -hydroxylase in rats fed a high fat diet. *Nutr Res Pract.* 2010;4(3):191-5. [Crossref] [PubMed] [PMC]
32. Asai A, Miyazawa T. Dietary curcuminoids prevent high-fat diet-induced lipid accumulation in rat liver and epididymal adipose tissue. *J Nutr.* 2001;131(11):2932-5. [Crossref] [PubMed]
33. Tu Y, Sun D, Zeng X, Yao N, Huang X, Huang D, et al. Piperine potentiates the hypocholesterolemic effect of curcumin in rats fed on a high fat diet. *Exp Ther Med.* 2014;8(1):260-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
34. Bae MK, Kim SH, Jeong JW, Lee YM, Kim HS, Kim SR, et al. Curcumin inhibits hypoxia-induced angiogenesis via down-regulation of HIF-1. *Oncol Rep.* 2006;15(6):1557-62. [PubMed]
35. Meydani M, Hasan ST. Dietary polyphenols and obesity. *Nutrients.* 2010;2(7):737-51. [Crossref] [PubMed] [PMC]
36. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis.* 2000;148(2):209-14. [Crossref]
37. Ganjali S, Sahebkar A, Mahdipour E, Jamialahmadi K, Torabi S, Akhlaghi S, et al. Investigation of the effects of curcumin on serum cytokines in obese individuals: a randomized controlled trial. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:898361. [Crossref] [PubMed] [PMC]
38. Panahi Y, Hosseini MS, Khallil N, Naimi E, Majeed M, Sahebkar A. Antioxidant and anti-inflammatory effects of curcuminoid-piperine combination in subjects with metabolic syndrome: a randomized controlled trial and an updated meta-analysis. *Clin Nutr.* 2015;34(6): 1101-8. [Crossref] [PubMed]
39. Bradford PG. Curcumin and obesity. *Biofactors.* 2013;39(1):78-87. [Crossref] [PubMed]
40. Ding L, Li J, Song B, Xiao X, Zhang B, Qi M, et al. Curcumin rescues high fat diet-induced obesity and insulin sensitivity in mice through regulating SREBP pathway. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2016;304:99-109. [Crossref] [PubMed]
41. Taskinen MR, Söderlund S, Bogl LH, Hakkarainen A, Matikainen N, Pietiläinen KH, et al. Adverse effects of fructose on cardiometabolic risk factors and hepatic lipid metabolism in subjects with abdominal obesity. *J Intern Med.* 2017;282(2):187-201. [Crossref] [PubMed]
42. Crescenzo R, Cigliano L, Mazzoli A, Cancelliere R, Carotenuto R, Tussellino M, et al. Early effects of a low fat, fructose-rich diet on liver metabolism, insulin signaling, and oxidative stress in young and adult rats. *Front Physiol.* 2018;9:411. [Crossref] [PubMed] [PMC]
43. Schultz A, Barbosa-da-Silva S, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Differences and similarities in hepatic lipogenesis, gluconeogenesis and oxidative imbalance in mice fed diets rich in fructose or sucrose. *Food Funct.* 2015;6(5):1684-91. [Crossref] [PubMed]
44. Maithilikarpagaselvi N, Sridhar MG, Swaminathan RP, Sripradha R, Badhe B. Curcumin inhibits hyperlipidemia and hepatic fat accumulation in high-fructose-fed male wistar rats. *Pharm Biol.* 2016;54(12):2857-63. [Crossref] [PubMed]
45. Wang S, Wang X, Ye Z, Xu C, Zhang M, Ruan B, et al. Curcumin promotes browning of white adipose tissue in a norepinephrine-dependent way. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;466(2):247-53. [Crossref] [PubMed]
46. Kim SW, Choi JH, Mukherjee R, Hwang KC, Yun JW. Proteomic identification of fat-browning markers in cultured white adipocytes treated with curcumin. *Mol Cell Biochem.* 2016;415(1-2):51-66. [Crossref] [PubMed]
47. Kim CY, Le TT, Chen C, Cheng JX, Kim KH. Curcumin inhibits adipocyte differentiation through modulation of mitotic clonal expansion. *J Nutr Biochem.* 2011;22(10):910-20. [Crossref] [PubMed]
48. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation.* 2002;105(7):804-9. [Crossref] [PubMed]
49. Di Piero F, Bressan A, Ranaldi D, Rapacioli G, Giacomelli L, Bertuccioli A. Potential role of bioavailable curcumin in weight loss and omental adipose tissue decrease: preliminary data of a randomized, controlled trial in overweight people with metabolic syndrome. Preliminary study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(21):4195-202. [PubMed]
50. Hasan ST, Zingg JM, Kwan P, Noble T, Smith D, Meydani M. Curcumin modulation of high fat diet-induced atherosclerosis and steatohepatosis in LDL receptor deficient mice. *Atherosclerosis.* 2014;232(1):40-51. [Crossref] [PubMed]
51. 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. *Phytother Res.* 2014;28(12):1770-7. [Crossref] [PubMed]
52. Olszanecki R, Jawień J, Gajda M, Mateuszuk L, Gebaska A, Korabiowska M, et al. Effect of curcumin on atherosclerosis in apoE/LDLR-double knockout mice. *J Physiol Pharmacol.* 2005;56(4):627-35. [PubMed]
53. 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. [Crossref]
54. Tarçın Ö. [Paraoxonase-1 and coronary heart diseases]. *Marmara Medical Journal.* 2011; 24(1):59-63.
55. Jang EM, Choi MS, Jung UJ, Kim MJ, Kim HJ, Jeon SM, et al. Beneficial effects of curcumin on hyperlipidemia and insulin resistance in high-fat-fed hamsters. *Metabolism.* 2008; 57(11):1576-83. [Crossref] [PubMed]
56. Zhang S, Zou J, Li P, Zheng X, Feng D. Curcumin protects against atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice by inhibiting toll-like receptor 4 expression. *J Agric Food Chem.* 2018;66(2):449-56. [Crossref] [PubMed]
57. Wan Q, Liu ZY, Yang YP, Liu SM. Effect of curcumin on inhibiting atherogenesis by down-regulating lipocalin-2 expression in apolipoprotein E knockout mice. *Biomed Mater Eng.* 2016;27(6):577-87. [Crossref] [PubMed]
58. Feng M, Rached F, Kontush A, Chapman MJ. Impact of lipoproteins on atherobiology: emerging insights. *Cardiol Clin.* 2018;36(2): 193-201. [Crossref] [PubMed]
59. Tian N, Li X, Luo Y, Han Z, Li Z, Fan C. Curcumin regulates the metabolism of low density lipoproteins by improving the C-to-U RNA editing efficiency of apolipoprotein B in primary rat hepatocytes. *Mol Med Rep.* 2014;9(1):132-6. [Crossref] [PubMed]