

Kurkumin ve Kurkuminoidlerin Diyabetin Komplikasyonları Üzerine Etkisi, Doz Planlaması ve Biyoyaralanımı

The Effect of Curcumin and Curcuminoids on Complications of Diabetes Dosage Planning and Bioavailable

^{id} M. Ali ÇAKIR^a, ^{id} Oğuzhan KESKİN^{a,b}

^aKırklareli Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kırklareli, TÜRKİYE

^bKırklareli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlığı Yüksek Lisans Programı, Kırklareli, TÜRKİYE

ÖZET Kurkumin; kurkumin (diferuloilmetan) (%77), demetoksikurkumin (%17) ve bisdemetoksikurkumin (%3) olmak üzere *Curcuma longa* (zerdeçal) bitkisinin kökünden elde edilen doğal bir üründür. Diyabet, bozulmuş glukoz seviyesi ile devam eden metabolik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Dünya nüfusunun artması ile Tip 2 diyabet görülme sıklığındaki artış ilişkilidir. 2040 yılında toplam dünya nüfusunun %13,5'i kadarının diyabetli olacağı tahmin edilmektedir. Diyabet ve diyabetin komplikasyonları sonucu sadece 2012 yılında 1,5 milyon insan ölmüştür. Dünya çapında büyük bir prevalansı olan diyabet ve komplikasyonları ile baş edebilmek için etkili önleme yöntemleri gereklidir. Bu yöntemlerden birisi de kurkumin takviyesi yapılmasıdır. Biyoyaralanım, besin takviyesi olarak kurkumin kullanımında ana konudur. Kurkuminin vücuttan hızlıca atılması ve gastrointestinal sistemden az miktarda absorbe edilememesi biyoyaralanımını ve farmakokinetik etkilerini sınırlamaktadır. Birçok çalışmada, kurkuminin biyoyaralanımının azlığından bahsedilmektedir ve bu yararlanma oranının artırılması için multidisipliner çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir. Geleneksel Çin tıbbından bu yana yapılan çalışmalarda; kurkuminin antikanser, antiinflamatuvar, antioksidan gibi etkileri olan bir fitokimyasal olduğu belirtilmektedir. Kurkumin insülin direnci, hiperglisemi, hiperlipidemi ve adacık apoptozu ve nekrozu gibi diyabetin önde gelen komplikasyonlarının çoğunu olumlu şekilde etkilediği araştırmalarda gösterilmektedir. Kurkuminin klinik çalışmalarından elde edilen sonuçlarına göre diyabetik nefropati, mikroanjyopati ve retinopatiyi tedavi etmek için etkili bir ajan olduğu gösterilmiştir. Ancak kurkumin ile ilgili yapılan çalışmaların çok azı diyabet ve komplikasyonları üzerine odaklanmıştır. Bu derlemenin amacı, kurkuminin diyabet ve komplikasyonlarını önlemek için kullanılabilirliğini incelemektir.

ABSTRACT Curcumin; Curcuma (turmeric) is a natural product obtained from the root of the *Curcuma Longa* (turmeric) plant, which is curcumin (diferuloilmethane) (77%), demetoxicurcumin (17%) and bisdemethoxycurcumin (3%). Diabetes is defined as a metabolic disease that continues with impaired glucose level. The increase in the world population is associated with an increase in the frequency of type 2 diabetes. It is estimated that 13.5% of the total world population will have diabetes in 2040. As a result of diabetes and its complications, 1.5 million people died in 2012 alone. Effective prevention methods are necessary to deal with diabetes and its complications, which is a major prevalence worldwide. One of these methods is to make curcumin supplements. Bioavailability is the main issue in the use of curcumin as a nutritional supplement. The rapid removal of curcumin from the body and its low absorption from the gastrointestinal tract limits its bioavailability and pharmacokinetic effects. In many studies, the low bioavailability of curcumin is mentioned and it is stated that multidisciplinary studies are needed to increase this utilization rate. In studies conducted since traditional Chinese medicine, curcumin is stated to be a phytochemical with effects such as anti cancer, anti-inflammatory and antioxidant. Studies show that curcumin has positive effects on many of the leading complications of diabetes, such as insulin resistance, hyperglycemia, hyperlipidemia, and islet apoptosis and necrosis. Curcumin has been shown to be an effective agent to treat diabetic nephropathy, microangiopathy and retinopathy, according to results from clinical trials. However, few studies of curcumin have focused on diabetes and its complications. The aim of this review is to examine the usability of curcumin to prevent diabetes and its complications.

Anahtar Kelimeler: Kurkumin; diyabet; retinopati; nöropati; demetoksikurkumin; diyabetin komplikasyonları

Keywords: Curcumin; diabetes; retinopathy; neuropathy; demethoxycurcumin; diabetes complications

Bitkilerde doğal olarak bulunan bileşiklerin hastalıkların tedavisinde kullanma fikri, başta ilaç sanayi olmak üzere birçok alanda devrim başlatmıştır. Bit-

kilerde doğal olarak oluşan polifenoller; minimum yan etkileri, düşük maliyetleri ve bolluğu nedeniyle önem kazanmıştır.¹ Son zamanlarda nutrasötikler kar-

Correspondence: M. Ali ÇAKIR

Kırklareli Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kırklareli, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: malicakir@klu.edu.tr



Peer review under responsibility of Journal of Traditional Medical Complementary Therapies.

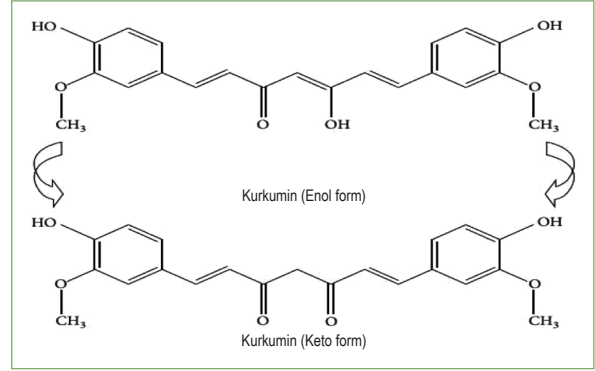
Received: 26 Feb 2020

Accepted: 10 Mar 2020

Available online: 29 Jan 2021

2630-6425 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

diyometabolik hastalıkların iyileştirilmesi için umut verici adaylar olarak ortaya çıkması özellikle Tip 2 diyabet, dislipidemi ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının [non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)] tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu nutrasötikler arasında kurkumin; antidiyabetik, antilipid düşürücü ve hepatoprotektif etkileri nedeniyle özellikle ön plana çıkmaktadır.² Geleneksel Çin tıbbından bu yana yapılan çalışmalarda, kurkuminin antikanser, antiinflamatuvar, antioksidan gibi çok çeşitli etkilere sahip bir fitokimyasal olduğu belirtilmektedir. Fakat kurkuminin çok az çalışmada diyabet tedavisi üzerine etkileri yayımlanmıştır.³ Yayımlanan bu çalışmalar da kurkumin insülin direnci, hiperglisemi, hiperlipidemi, adacık apoptozu ve nekrozu gibi diyabetin önde gelen komplikasyonlarının çoğunu olumlu şekilde etkileyebileceği belirtilmektedir.⁴ Diyabetin komplikasyonlarından olan retinopati, nöropati, nefropatinin kötü etkileri kurkumin tarafından ortaya konan, pleiotropik antioksidan savunmasının düzenlenmesi ve hücrel sinyal yollarının modülasyonu yoluyla antiinflamatuvar aktiviteye bağlı olarak oluşan yararlı etkiler ile azaltılabileceği düşünülmektedir.⁵ Bu çalışmada, kurkuminin antidiyabetik özellikleri ve diyabetik komplikasyonlar üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık. Kurkuminin batı dünyasında kullanılmaya başlaması XIV. yüzyıla kadar dayanmaktadır. Vogel tarafından 140 yıldan daha önce izole edildi ve Lampe tarafından kurkumin türevleri 1913 yılında sentezlendi. Ancak zerdeçal bitkisinin içeriğindeki etken bileşik olan kurkumin (diferuloilmetan) yüzlerce yıldır geleneksel Çin tıbbi ve Ayurvedik tıpta karaciğer hastalıkları, romatizmal hastalıklar, diyabet, ateroskleroz, enfeksiyon hastalıkları ve kanser gibi hastalıkların tedavisinde Asya ülkelerinde kullanılmıştır.⁶ Kurkumin, kapsamlı biyolojik aktiviteleri ve hücrel mekanizmaları olan doğal bir üründür. Alzheimer hastalığı, kanserler, diyabet, diyabetik periferik nöropati (DPN) ve inflamasyon gibi hastalıkların tedavisinde etkili bir rol oynadığı gösterilmektedir.⁷ Kurkumin; kurkumin (diferuloilmetan) (%77), demetoksikurkumin (%17) ve bisdemetoksikurkumin (%3) olmak üzere *Curcuma longa*, (zerdeçal) bitkisinin kökünden elde edilen doğal bir üründür.⁸ Kurkuminin; çiğ zerdeçalda %0,3-5,4'ü oranında bulunan, çeşitli inflamatuvar ko-



ŞEKİL 1: Kurkuminin keton ve enol yapısı.

şulları tedavi etmek için özellikle Ayurvedik ilaç olarak uzun bir kullanım öyküsü bulunmaktadır (Şekil 1).⁹ Kurkuminin, transkripsiyon faktörleri, kinazlar, enzimler, adezyon molekülleri, proteazlar, hücre yüzeyi reseptörleri, taşıyıcılar ve apoptotik faktörler gibi hedeflerinin geniş çeşitliliği bu doğal ürünü potansiyel olarak bakteriyel ve viral hastalıklar, inflamasyon, kanser, nörodejeneratif hastalıklar ve şeker hastalığı gibi hastalıkların tedavisi için uygun hâle getirmektedir.⁸ Kurkumin, diabetes mellitus hastalığı ve komplikasyonlarının önlenmesinde potansiyel bir tedavi yöntemi olarak dikkat çekmektedir.⁴ Ayrıca diyabete odaklanan kurkumin, hiperglisemiyi iyileştirme ve kardiyovasküler hastalıklar, nefropati, retinopati ve endotel disfonksiyonu dâhil olmak üzere makro ve mikrovasküler komplikasyonlar üzerine de faydalı etki göstermesi nedeniyle de dikkat çekmektedir. Bu amaçla kullanılan kurkumin, gliseminin kontrolünde, diyabetik komplikasyonları hafifletmekte, bunun yanı sıra kurkumin antidiyabetik ajanlarla veya diğer fotokimyasallarla kombinasyonlarının kullanılmasıyla da etkinliğinin artırılmasına ilişkin umut verici bulgular elde edilmektedir.¹⁰

Kemirgen modellerinde yapılan çalışmalarda, kurkuminin antioksidan, antiinflamatuvar, hipoglisemik ve antikanser yönleri de dâhil olmak üzere çeşitli yönleri aydınlatılmaya çalışılmıştır. Kurkumin, kan şekerini ve kan lipidlerini düşüren diğer kimyasal ilaçlara nispeten güvenli ve ucuz bir besin takviyesidir. Bu derlemede, glisemi ve diyabet ile ilgili karaciğer bozuklukları, adiposit disfonksiyonu, nöropati, nefropati, vasküler hastalıklar, pankreatik bo-

zukluklar ve diğer komplikasyonlar için kurkumin uygulamalarına ilişkin güncel çalışmalar, literatür ışığında gözden geçirilmek istenmiştir. Bu derlemede ayrıca diyabet önleme ve tedavisine ek kurkuminoid bileşiklerinin uygulamaları da yer almaktadır.

Diyabetin komplikasyonlarının kaynağı ve diyabet gelişimindeki önemli yollardan birkaçı; protein kinaz-C (PKC) aktivasyonu, hücre içi sorbitol birikimi, ileri glikasyon son ürünlerinin [advanced glycation end products (AGE)] ve mitokondriyal süperoksitin oluşumudur.¹¹ Kurkuminin son zamanlardaki çalışmalarda diyabet gelişimini önlediği, in vivo insülin direncini azalttığı ve β-hücre fonksiyonunu geliştirdiği bildirilmektedir. Kurkumin tedavisi, pankreas adacıklarından küçük pankreas adacıklarının sayısını ve lenfosit infiltrasyonunu artırmıştır. Kemik iliği transplantasyonunda kurkuminin eklenmesi, adacık rejenerasyonunu ve insülin sekresyonunu artırmıştır. Kurkumin ve analogları, insanda bazal insülin sekresyonunu artırmaktadır. Kurkumin anyon kanallarının açılma ve aktivasyonunu artırır ve membran potansiyelini depolarize eder, böylece elektronik aktivite ve insülin salınımı artırılmış olur. Kurkuminin pankreas β-hücrelerindeki uyarıcı etkisi diyabetik hipoglisemi gelişmesine katkıda bulunduğu bildirilmektedir.⁴

Kurkuminin, nefropati, retinopati ve diyabetin beyin sapındaki nörokimyasal değişiklikler gibi çeşitli diyabetik komplikasyonlara karşı olumlu terapötik etkileri bildirilmiştir.⁹ Kurkumin müdahalesinin prediyabetik popülasyondaki Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) gelişimini önemli ölçüde engelleyebildiği bildirilmiş, artmış homeostatik model değerlendirme-beta [homeostasis model assesment-beta (HOMA-β)] ve azaltılmış C-peptid ile gösterilen b-hücre işlevlerini geliştirdiği bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada, kurkumin ile tedavi edilen grup, plasebo grubuyla karşılaştırıldığında kurkumin ile tedavi edilen grupta HOMA-insülin direncinin [insulin resistance (IR)] anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu arada, istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen kurkumin müdahalesi insülin oranını azaltma eğilimindedir.^{4,12} Aynı çalışmada, kurkumin takviyesinin T2DM gelişimini azalttığı, β-hücre fonksiyonlarını geliştirdiği ve ölümünü engelleyebildiği böylece hayvanlarda insülin diren-

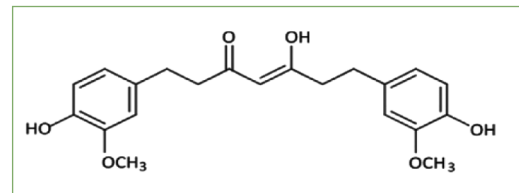
cini azalttığı ifade edilmiştir. Bu çalışmada, kurkumin tedavisi olan grubun kan C-peptid seviyesi plasebo olan gruptan önemli düzeyde az bulunmuştur.¹²

KURKUMİNOİDLER

Kurkuminoidler, kurkumine benzer biyolojik aktiviteler sergilemektedir. Zerdeçalın ekstraktından türetilen kurkuminoidler, peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör aktivasyonu-γ aktivasyonu ile kan glukoz düzeylerinde artışın belirgin olarak bastırmıştır ve T2DM'li KK-A (y) farelerde insan adiposit farklılaşmasını uyarmıştır. Kurkumin ile karşılaştırıldığında, kurkuminoidlerin çözünürlüğü ve biyoyararlanımı daha geliştirmiştir. Yani suda çözünebilir kurkumin türevi, oksijenaz (HO) indüksiyonu gibi antidiyabetik etkilere sahiptir ve pankreas, karaciğer ve aortta lipid peroksitlerin azalması ile lipid profilini geliştirdiği bildirilmiştir.¹³ Yapılan bir çalışmada; kurkuminoidler, sıçan beyinlerinde gelişen diyabetik komplikasyonları antioksidan savunma mekanizmalarını hızlandırarak ve mitokondriyal disfonksiyonu hafifleterek iyileştirmiştir.⁴ Chuengsamarn ve ark. tarafından yapılan bir klinik araştırma, 250 mg kurkuminoid tedavisi alan veya 9 ay süreyle plasebo alan ön diyabet hastalarında gerçekleştirilmiştir.¹² Elde ettikleri sonuç ise plasebo grubun %16,4'ünde diyabet gelişmiş, bu gruptaki hastaların b-hücre fonksiyonu azalarak insülin direncine gelişirken, kurkuminoid tedavisi alan grupta ise diyabet gelişmediği gösterilmiştir.¹⁴

GLUKOZ DÜŞÜRÜCÜ ETKİLERE SAHİP KURKUMİN ANALOGLARI

Kurkumin analoglarından bazıları glukoz düşürücü etkiler göstermektedir. Bu analoglardan birisi olan Tetrahidrokurkumin, sentetik bir bileşiktir ve önemli bir kurkumin metabolitidir (Şekil 2). İn vitro ve in vivo deneyler ile tetrahidrokurkuminin, kan glukoz-



ŞEKİL 2: Tetrahidrokurkumin'in yapısı.

zunu düşürmede, karbonhidrat metabolizmasının geliştirilmesinde, karaciğer, böbrek hasarını iyileştirmede, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz ve glutatyon transferaz gibi çoklu antioksidan enzimlerin aktivitelerinin geri kazandırılmasında kurkuminden daha etkili olduğu bilinmektedir. Tetrahidrokurkumin'in vitro AMPK'yi [adenozin monofosfat (AMP) ile aktive edilmiş protein kinaz (AMPK)] aktifleştirilmesinde kurkuminden 100.000 kat daha güçlü olduğu bildirilmiştir.⁸

Tetrahidrokurkumin, insülinin spesifik reseptörlerine bağlanmasını iyileştirerek ve süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz ve glutatyon transferaz gibi enzimlerin aktivitelerinin artmasını, reaktif oksijenlerin azalmasını sağlayarak antioksidan etki oluşturur. Bununla birlikte insülin salınımını ve duyarlılığını artırır. Bu etki ile antidiyabetik etki oluşturmuş olur.⁸

KURKUMİNİN VÜCUT AĞIRLIĞI VE GIDA ALIMI ÜZERİNE ETKİSİ

Gelişmekteki ülkelerde, aşırı kiloluluk ve obezite hızla artmaktadır. Birkaç çalışmada kurkuminin; obezite, inflamasyon, diyabetik risk faktörlerine karşı etkilerinin olabileceğini ifade etmiştir.^{15,16} Yapılan bir metaanaliz çalışmasında ise kurkumin takviyelerinin lipid fraksiyonuna yararının olmadığını ifade etmiştir. Ayrıca glisemik indekslerle ilgili mevcut sonuçlar yetersiz ve tutarsız olduğu bildirilmektedir.¹⁷ Kurkuminin beden kitle indeksi (BKİ) üzerine olan etkilerinin değerlendirmeleri klinik olarak sistematik değil ve tutarsızdır.¹⁸ Kurkumin destek ürünlerinin önemli olduğu bilinmektedir fakat vücut kütlesi üzerine önemli bir etkisi bulunamamıştır.¹⁹ Yapılan çalışmalarda, kurkumin takviyesinin diyabetik olmayan farelerin vücut ağırlığını etkilemediği ancak diyabetik grupların vücut ağırlığındaki azalmayı bastırıldığı bulunmuştur. Kurkumin ile desteklenen farelerin nihai vücut ağırlığı, diyabetik gruba kıyasla 1,5 kat daha yüksek bulunmuştur.²⁰

Kurkumin, insülin türevi etki göstererek kan şekerinin hücre içerisine geçişini sağlar ve hücrelerdeki glukozun glikojene dönüşmesini ve glukoz lipid dönüşümlerini sağlayan metabolizmaları aktive ederek kilo kaybında azalmaya sebep olabileceği düşünülmektedir.

KURKUMİNİN DİYABET KOMPLİKASYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Diyabet, kan glukoz seviyesinin bozukluğu ile kendini gösteren bir metabolik hastalıktır. 2040 yılında toplam dünya nüfusunun %13,5'i kadarının diyabetli olacağı tahmin edilmektedir. Diyabet ve diyabetin komplikasyonları sonucu sadece 2012 yılında 1,5 milyon insan ölmüştür. Diyabetin komplikasyonlarına ilaveten özellikle kardiyovasküler hastalıklar ve diğer hastalıkların oluşturduğu risk faktörlerinden dolayı 2,2 milyon insan ölüm riski altındadır. Dünya çapında önemli bir yük hâline gelen diyabet, özellikle az gelişmiş ülkeleri etkilemektedir. Dünya çapında diyabet sorunları ile baş edebilmek için etkili önleme yöntemleri ve etkin yönetimler gerekmektedir.²¹ T2DM ile artan mortalite ve morbidite oranı sıklıkla; nöropati, retinopati, endotel disfonksiyon, dislipidemi ve enflamasyon yüzünden artan oksidatif stres ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilendirilmektedir.²² Kurkuminin kan değerleri üzerindeki etkileri; total kolesterolü, kan basıncını, miyokardiyal infarksiyon ve tromboz, romatizmal hastalıklardan korunmak ve ya olumsuz etkilerini önemli bir miktarda azaltarak göstermektedir. Hodaei ve ark.nın çalışmasında, kurkumin, diyabet ve yüksek kan şekeri komplikasyonlarının tedavisinde terapötik bir ajan olarak kullanılabilirliği belirtilmiştir.²³ Kurkumin tedavisi, diyabet ve diyabetin komplikasyonlarını hastalığın başlangıç evresinde belirgin bir şekilde geciktirebildiği gibi bazı durumlarda pankreatik lökosit infiltrasyonunu inhibe ederek ve insülin salgılayan hücreleri koruyarak otoimmün diyabeti önlediği belirtilmiştir.²⁴ Benzer bir çalışmada ise kurkuminin antioksidan ve antiinflamatuvar aktivitelerinin, çeşitli hiperglisemiye bağlı komplikasyonlarda antidiyabetik bir ajan olarak kullanımını doğrulayabileceği belirtilmektedir.⁹ Deney hayvanları üzerinde yapılan bir çalışmada, kurkumin takviyesinin glukoz ve lipid metabolizması bozukluklarını önemli ölçüde düzelttiği bulunmuştur. Kurkuminin, insülin duyarlılığını da artırıp, T2DM sıçanlarının insülin direncini iyileştirebileceği bulunmuştur. Aynı çalışmada, kurkumin takviyesi yapılan grubun açlık kan şekerinin, kurkumin takviyesi yapılmayan gruba göre anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur.³ Başka bir kemirgen çalışmasında ise kurkumin takviyesinin diyabe-

tik olmayan sıçan gruptaki kan şekeri düzeyini de-
ğiştirmediği ancak diyabetik sıçan grubundaki kan
glukoz düzeyini ilk haftadan itibaren önemli ölçüde
düşürdüğü tespit edilmiştir.²⁰ Azhdari ve ark. ise kur-
kumin takviyesinin kan şekeri (p=0,01), trigliserit-
ler (p<0,001), yüksek yoğunluklu lipoprotein
kolesterol (p=0,003) ve diyastolik kan basıncı
(p=0,007) seviyelerinde anlamlı iyileşme gösterdi-
ğini bildirmektedir. Kurkumin takviyesinin, bel
çevresi ölçümünde (p=0,6) ve sistolik kan basıncı dü-
zeyinde (p=0,269) istatistiksel olarak önemli bir de-
ğişikliğe neden olmamasına rağmen kurkumin
takviyesinin metabolik sendromun bileşenlerini iyi-
leřtirdięi bulunmuştur.²⁵ Ancak Zhang ve ark.na
göre kurkuminin klinik çalışmalarından elde edilen
sonuçlarının yetersiz olduğu, şimdiye kadar diya-
betik nefropati, mikroanjyopati ve retinopatiji te-
davi etmek için kurkuminin kullanılmasının
insanlarda mevcut olmasına rağmen, diyabet ve diğer
ilişkili bozuklukların sınırlandırılmasında kurkumi-
nin potansiyelini teyit etmek için yapılan çalışmala-
rın artırılması gerekliliği vurgulamaktadırlar.⁴

KURKUMİNİN KAN HbA1C KONSANTRASYONU, PLAZMA BİYOBELİRTEÇLERİ VE İNSÜLİN DİRENCİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Oksidatif strese karşı inhibe edici rolü nedeniyle,
kurkuminin birçok in vitro ve in vivo arařtırmada in-
sülin direncini, diyabeti ve diyabetin komplikasyon-
larını hafiflettiği gösterilmiştir.²⁶ Bir çalışmada ise
T2DM hastalarına metformin ile zerdeçal takviyesi
yapıldığında, hem açlık kan şekeri hem de HbA1C
düzeyleri, tek başına alınan metformine kıyasla
önemli ölçüde azaldığı belirtilmektedir. Bu bulgular
ile zerdeçalın, kan şekeri, oksidatif stres ve inflamasyon
üzerinde faydalı etkilere sahip olduğu gösteril-
miştir.²⁷ Chuengsamarn ve ark.na göre diyabetik
gruplar arasında kurkumin ile muamele edilen grup,
plasebo grubuna kıyasla düşük HOMA-IR seviyesi
(3,22'ye karşı 4,04) ve daha yüksek adiponektin se-
viyesi (22,46'ya karşı 18,45) gösterdiğini ifade et-
mektedir.¹² Adiponektin seviyesinin artmasıyla daha
az inflamatuvar etki oluşmaktadır. Diyabetik gruplar-
daki kan HbA1C konsantrasyonları, diyabetik olma-
yan gruplara göre yaklaşık 3 kat fazladır, ancak

kurkumin takviyesi, diyabetik gruplardaki kan
HbA1C konsantrasyonunu %7,8 oranında düşürmüş-
tür.²⁰ Bir başka çalışmada, kurkumin takviyesi ile
kandaki glukoz ve HbA1C düzeylerini azalttığı ve in-
sülin duyarlılığını artırdığı bildirilmektedir.²⁴ Benzer
bir çalışmada ise kurkuminin obezite, T2DM, me-
tabolik sendrom ve alkolsüz karaciğer hasarı için
yaygın patolojik bir mekanizma olan insülin diren-
cini azalttığı belirtilmiş ve bahsedilen faydalarına
rağmen, kurkuminin klinik uygulamalardaki etki-
sini intestinal sistemdeki sınırlı emilimi, hızlı me-
tabolize olması, düşük biyoyararlanımından dolayı
sınırlanmaktadır. Bu yüzden kurkuminin klinik uy-
gulamalardaki kullanımı için daha fazla çalışmaya ih-
tiyaç vardır.²

KURKUMİNİN PLAZMA KAN LİPİD SEVİYELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Kurkumin ve kurkuminoidler, antiinflamatuvar ve an-
tioksidatif özellikleriyle antidiyabetik madde gibi
davranır, aynı zamanda β-adacık glutatyon seviyesini
arttırır ve bu nedenle oksidatif stresin neden olduğu
hasarı düşürürler. Bu etkisi ile antioksidan savunma
mekanizmalarını uyarır ve mitokondriyal dis-
fonksiyonun azaltılmasını sağlayarak diyabetik sı-
çanlarda post-diyabetik beyin komplikasyonlarının
gelişmesinin yanı sıra pankreasta, karaciğerde ve aor-
tadaki oksidasyonunu düşürerek lipid profilinin dü-
zelmesini sağlamış oldukları bildirilmektedir.²⁴
Benzer bir çalışmada ise plazma yağ asidi, toplam ko-
lesterol ve trigliserid (TG) konsantrasyonları, diya-
betik gruplarda diyabetik olmayan gruplara göre
anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ancak kurku-
min takviyesi, plazma yağ asidini %17, toplam ko-
lesterolü %19 ve TG konsantrasyonlarını %10
oranında olacak şekilde lipid profilini önemli ölçüde
düşürdüğü ifade edilmiştir.²⁰ Benzer bir başka çalış-
mada ise kurkumin, kemirgen hayvan modellerinde
ve ayrıca çift kör NAFLD klinik çalışmasında, hi-
perkolesterolemi ve dislipidemiye karşı faydalı etki-
ler gösterdiğini, dislipidemi ve NAFLD'ye karşı
koruyucu olduğu belirtilmektedir. Kurkuminin bađır-
sak emiliminin düşük olması ve hidrofobik özellik-
leri yüzünden zayıf suda çözünürlüğü terapötik
etkilerini sınırlar. Bu durum, düşük oral biyoyararla-
nıma neden olur.²⁸

KURKUMİNİN ADİPOZ DOKU DİSFONKSİYONU ÜZERİNE ETKİSİ

Adipoz doku üzerinde bir antiobezite ajanı olarak etkili olduğu kanıtlanmış birkaç fitokimyasal bileşik vardır ancak bunların etkili olabilmesi için böbrekten idrar ile atılmalarının fazla olması nedeniyle oral olarak yüksek miktarda kullanılması gerekmektedir. Metabolik fonksiyonları üzerinde yoğun olarak çalışılan bu fitokimyasallara örnek olarak resveratrol, genistein ve kurkumin verilebilir.²⁹ Adipoz doku, tüm vücut glukoz homeostazının kontrolünde önemli rol oynar. Adiponektin, T2DM'nin patogenezinde pozitif bir rol oynadığı bilinen antiinflamatuvar bir sitokindir. Daha yüksek bir adiponektin düzeyinin T2DM riskini önemli ölçüde düşürdüğü bulunmuştur. Kurkumin takviyesi, adiponektin düzeylerini önemli ölçüde artırdığı ifade edilmektedir. T2DM gelişimi, adiponektin salınımının düzenlenmesini gerektirebilir.⁴ Yapılan birkaç çalışmada ise kurkuminin adiponektin sekresyonunu düzenleyerek insan adiposit farklılaşmasını uyardığını ve adipoz dokuda makrofaj birikimini veya aktivasyonunu baskıladığını ortaya koymuştur.³⁰⁻³³ Kurkuminin antiobezite etkisi olduğu bilinmesine rağmen adipogenezin inhibisyonunun altında yatan mekanizmalar hakkında çok az şey bilinmektedir. Bir başka çalışmada ise düşük doz ($\leq 20 \mu\text{m}$) kurkuminin hücre canlılığını etkilemediğini göstermiştir. 3T3-L1 preadipositleri, tek başına veya 5, 10, 15 veya 20 μm kurkumin ile 1 saat süreyle inkübe edildi. Dokuz gün boyunca aynı kurkumin konsantrasyonunun varlığında veya yokluğunda adiposit farklılaşması indüklendiği ve daha sonra hücre içi trigliserit içeriği ve farklılaşmanın etkinliğini değerlendirmek için Oil Red O ölçümü yapılmıştır. Kurkumin, hücre içi trigliserit içeriğini doza bağlı bir şekilde düşürdüğü belirlenmiş ve düşük doz kurkuminin adiposit farklılaşması üzerinde antiadipojenik bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.³⁴

KURKUMİNİN DİYABETLE İLİŞKİLİ KARACİĞER BULGULARI ÜZERİNE ETKİSİ

Karaciğer hastalıkları, dünyadaki önemli sağlık sorunları arasında geniş yer tutmaktadır. Gelişmiş ülkelerde karaciğer hastalıklarının başlıca nedeni olarak aşırı beslenme ve alkolün kötüye kullanımı gösterilirken, Afrika ve Asya'daki karaciğer hastalıklarının ana

sebebi ise özellikle virüs ve parazitlerden kaynaklanan bulaşıcı hastalıklardır. Karaciğer hastalıklarının dünyadaki prevalansı ve mortalite oranı artmaktadır. Kemirgen modellemesi yapılan bir çalışmada, diyabetik sıçanlarda 8 hafta boyunca diyetlerinde kurkumin takviyesi ile beslendiklerinde, daha az albümin, üre, kreatin ve inorganik fosfor salındığı bulunmuştur. Oral kurkumin uygulamasının, toplam lipid, kolesterol, TG ve düşük yoğunluklu lipoprotein [low density lipoprotein (LDL)] kolesterolü seviyelerini azaltabildiği belirtilmektedir. Aynı çalışmada, düşük doz kurkuminin (2 gün boyunca 45 mg/gün) oral olarak verilmesinin, 63 akut koroner sendromlu hastada toplam kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde bir azalma eğilimi gösterdiği ifade edilmiştir.⁴ Buonomo ve ark. yaptıkları çalışmada, kurkuminoid bileşiklerinin, serbest radikallerin oluşturduğu lipid peroksidasyonunu azaltarak serbest radikal temizleyicileri olarak hareket edebileceğini göstermiştir.³⁵ Bir başka çalışmada ise artmış hepatik lipid düzenleyici enzim aktiviteleri, kurkumin takviyeli grupta diyabetik gruplara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.²⁰ Diyabetik sıçanlarla yapılan bir başka çalışmada ise 2 ay boyunca 45mg/gün kurkumin uygulamasının karaciğer ağırlığının, plazma ve idrarda lipid peroksidasyon ürünlerinin seviyelerinde azalmalara sebep olduğu belirtilmektedir. Bu dozun, diyabetik karaciğer yetersizliği olan sıçanlarda total lipid, kolesterol, TG ve LDL seviyelerinde de azalmalara sebep olduğu belirtilmektedir.⁸ Zhang ve ark.'nın çalışmasında ise kurkumin bileşiklerinin diyabetik farelerde karaciğer mikrovaskülerini yeniden geliştirerek, karaciğer dokularını onardığı ve bu dokuların yenilediğini bulmuştur.⁴ Benzer bir çalışmada ise NAFLD olan kişilerde 8 hafta boyunca 70 mg/gün kurkumin takviyesi alımından sonra BKİ ve karaciğer yağ durumunda önemli bir düşüş gözlemlendiği belirtilmektedir.¹⁸ Rashid ve ark. diyabet dolayısıyla dalaktaki beyaz ve kırmızı pulp hücrelerin de oluşan hasarın kurkumin takviyesi ile önemli ölçüde eski hâline geldiğini belirtmektedir.¹

KURKUMİNİN DİYABETİK NÖROPATİ ÜZERİNE ETKİSİ

DPN, diyabette en sık görülen kronik nörolojik komplikasyonlardan biridir. Dünya Sağlık Örgü-

tü'nün (DSÖ) tahminine göre 2025 yılına kadar diyabetik hastaların %30-50'sinde DPN olacaktır. Diyabetik nöropati, hiperglisemiye bağlı periferik sinir hasarının şiddetli sonucudur ve yaygınlığı uzun süren hastalığı olan hastaların %40-50'sinde görülmektedir.⁹ Bu tür rahatsızlıkların, diyabetik mikrovasküler hasar, artmış AGE'ler ve aktive PKC'den kaynaklandığı düşünülmektedir. Kurkumin takviyesi ile diyabetik periferik nöropatik ağrıları rahatlatır.⁷ Bunun yanı sıra kurkumin; lipid peroksidasyonu, indirgenmiş glutasyon, protein karbonil içeriği ve antioksidan enzim aktivitelerinde meydana gelen değişiklikleri tersine çevirerek diyabetik nöropati gelişimini de etkin bir şekilde bastırdığı belirtilmiştir.⁴ Kurkuminin diyabetik nöropati ile ilişkili sensorimotor bozuklukları iyileştiren anti tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz aktivitesini önleme etkisi sergilediği de bildirilmektedir.⁹

KURKUMİNİN DİYABETİK NEFROPATİ ÜZERİNE ETKİSİ

Böbrek hücrelerinden mesanjial hücrelerinin genişlemesi, böbrekte kollajen, fibronektin ve laminin gibi ekstrasellüler matris proteinlerinin birikimi, glomerüller ve tübüler taban zarlarının kalınlaşması, tubulointerstisyel fibroz, glomerüloskleroz ve böbrek endotel disfonksiyonu gibi patolojik değişiklikler diyabetik böbreklerde görülmektedir.⁹ Diyabetik nefropati ise kalıcı albüminüri, glomerüler filtrasyon hızındaki progresif azalma ve artmış arteryel kan basıncı ile karakterize edilen klinik bir sendromdur ve diyabetik hastalarda morbidite ve mortalitenin ana sebebidir.⁴ Kurt ve ark.na göre diyabetik nefropati, başka bir böbrek hastalığı olmadan, diyabetli bir hastada sürekli idrar albümin çubuğunun pozitif olması veya günde 300 mg'dan fazla albümin çıkışı olarak tanımlanmaktadır.³⁶ Zhang ve ark.nın çalışmasında, kurkuminin son evre böbrek yetersizliği üzerindeki olumlu etkisini doğrulanmakla beraber kurkuminin, transformasyon büyüme faktörü- β [transforming growth factor (TGF- β)], interlökin-8 (IL-8) ve üriner protein düzeylerini azalttığı belirtilmektedir.⁴ Bir başka çalışmada ise kurkuminin, histon proteinlerinin epigenetik düzenlenmesi yoluyla hareket ettiği ve streptozotokin (STZ) verilen sıçanlarda diyabetik nefropatiyi iyileştirdiği bildirilmektedir. Kurkuminin

etki ettiği sinyal yoluna bakılmaksızın, kurkuminin böbreklerde antioksidan savunmaların indüklenmesi ve reaktif oksijen türevlerinin [reactive oxygen species (ROS)] aracılık ettiği oksidatif stresin ve inflammatuar kaskadının azalması yoluyla nefropatiyi azalttığı ifade edilmektedir. Kurkumin takviyesi ile proteinüri ve N-asetil-D-glukozaminidaz (NAG), laktat dehidrogenaz (LDH), alkalın, asit fosfatazlar gibi böbrek enzimlerinin sızıntısının engelleyerek böbrek fonksiyonunu ve bütünlüğünü artırdığı belirtilmektedir.⁹ Benzer bir çalışmada da kurkumin, üre azotu kan seviyesinin ve kreatin klirensi artırması, albüminüri ve enzimürinin (NAG, LDH, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz ve alkalın/asit fosfatazlar) azaltılması ile destekleyici etkisini gösterdiği belirtilmektedir.⁸ Böbreklerdeki lipid birikiminin, diyabetik nefropatinin gelişimine sebep olan bir faktör olduğu bildirilmektedir.³⁷ Sterol düzenleyici element bağlama proteini [sterol regulatory element binding protein (SREBP-1c)], lipid metabolizmasının önemli bir regülatörüdür ve bu da diyabetik böbreklerde lipid birikimine katkıda bulunur. SREBP-1c ise AMPK'nin etkisi ile böbreklerde lipid birikimini bastırılabilceği ifade edilmektedir.⁸ Ayrıca yapılan birkaç çalışma, kurkumin kaynaklı AMPK stimülasyonunun, böbrekler üzerindeki hipergliseminin sonuçlarını iyileştirmek için uygun olduğunu göstermiştir. Hayvan deneyleriyle yapılan bazı çalışmalar, kurkuminin diyabetik nefropati üzerine yararlı etkileri olduğunu bildirmektedir. Buna ilaveten açık uçlu T2DM ile ilişkili nefropati hastalarında, oral zerdeçal takviyesinin, glomerüler filtrasyon ve inflamasyon üzerindeki yararlı etkilerinin de olduğu bildirilmiştir.^{9,37-39}

KURKUMİNİN DİYABETİK RETİNOPATİ ÜZERİNE ETKİSİ

Diyabetik retinopati, retinadaki mikrovasküler komplikasyonlar ile başlayan ve malnütrisyon nedeniyle retinal hücrelerin dejenerasyona uğraması sonucu görme kaybı gibi ciddi sonuçlara yol açan bir hastalıktır.⁹ Diyabetik retinopati, diyabetin kısmen önlenbilir ancak henüz iyileştirilemez ikincil komplikasyonudur ve DSÖ tarafından göz hastalıklarının öncülleri listesine eklenmiştir. Diyabet boyunca glisemik kontrol kan basıncı insülin direnci beslenme ve genetik faktörler diyabetik retinopati sü-

recini ve hızını etkileyebilir.⁴⁰ Ayrıca Jeenger ve ark., retinopatinin patogenezinde esas olarak oksidatif stresin ve inflamasyonun etkili olduğunu belirtmektedirler. İnsan retinal endotel hücrelerinde yapılan in vitro bir çalışmada, kurkuminin vasküler endotelial büyüme faktörü [vascular endothelial growth factor (VEGF)] ekspresyonunu azaltarak yüksek glukoz kaynaklı hücre proliferasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir. Kurkuminin Ca⁺² aracılı stromalderif faktör (SDF-1 α) aktivasyonunu inhibe ederek ve aynı zamanda SDF-1 α aracılı fosfatidilinositol 3-kinaz/treonin protein kinaz (PI3K/AKT) aktivasyonu ile retinal endotel hücresi migrasyonunu inhibe etmektedir.⁹ İnsan retinal endotelial hücrelerinde yapılan bir in vitro çalışmada ise kurkuminin yüksek glukoz kaynaklı hücre çoğalmasını VEGF ekspresyonunu azaltarak inhibe ettiği gösterilmiştir.⁴¹

KURKUMİNİN DİYABETİK KARDİOVASKÜLER BULGULAR ÜSTÜNE ETKİSİ

Diyabetik vasküler hastalıklar, kandaki yüksek glukozun vücudun herhangi bir yerindeki büyük ve küçük kan damarlarına hasar verebildiği, eritrositlerde ciddi hasara neden olabildiği belirtilmektedir.⁸ Zhang ve ark.nın çalışmasında ise kurkumin, yüksek dozda glukozla maruz bırakılan eritrositlerdeki protein glikozilasyonunu ve lipid peroksidasyonunu önlediğini ve böylece glukoz kullanımını artırdığını göstermiştir. Bu etkinin sebebi olarak, kurkuminin insan eritrosit zar enzimlerini normalize etmede ve aldoz redüktaz aktivitesinin inhibisyonu yoluyla sorbitol birikimini baskılamasına bağlı olduğunu belirtmiştir.⁴ Benzer bir çalışmada da kurkuminin, aldoz redüktaz ve alyuvar hücresi zar enzimlerini düzenleyerek koruyucu olarak etki ettiği belirtilmektedir.⁸

Kurkuminin diyabetiklerde vasküler endotel fonksiyon üzerindeki etkisini doğrulamak için yapılan klinik bir çalışmada, kurkuminin 8 hafta boyunca oral olarak verilmesi, vasküler endotel fonksiyonunun iyileşmesine, oksidatif stres ve inflamatuvar sitokinlerin azalmasına neden olduğu gösterilmiştir.¹⁴ Diyabetik aterosklerozlu insanlarda kurkumin takviyesi, insan monosit türevi makrofajlardaki LOX-1 yolu boyunca köpük hücre oluşumunu inhibe ettiği görülmüştür. Kurkumin takviyesinin di-

yabetik sıçanlarda hipertansiyona bağlı hem HO-1 indükleyerek TNF- α ve aort ROS'u azaltarak abartılı vasküler kontraktiletiyi iyileştirmiştir.⁴

Uzun süredir devam eden diyabetin başlıca komplikasyonları olan oksidatif stres, apoptoz ve inflamasyon birkaç mekanizma yoluyla diyabetik kardiyomiyopatiye neden olduğu gösterilmiştir. Kurkumin takviyesinin: kalp fonksiyonunu geliştirdiği ve transkripsiyonel koaktivatör p300 aktivitesini inhibe ederek kardiyak fibrozu zayıflattığı belirtilmiştir.⁸ Zhang ve ark.nın çalışmasına göre kurkumin, STZ ile indüklenen diyabetik sıçanlarda antioksidan aktivitesi ve PKC inhibisyonu yoluyla diyabete bağlı endotel hücresi disfonksiyonunu geliştirdiği belirtilmiştir. Kurkumin, endotel nitrik oksit sentazını (eNOS) ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) seviyelerini düşürerek daha az oksidatif DNA hasarı ve protein hasarı oluşmasına neden olduğu belirtilmiştir. Kurkumin, metilglioksalı insan umbilikal ven endotel hücrelerinde tutarak AGE'lerin birikmesini engellemektedir.⁴ Klinik bir araştırma ise lekitinize edilmiş bir kurkumin formülasyonunun diyabetik mikroanjyopati, retinopatide ve ödem üzerinde yararlı etkileri olduğunu göstermiştir.⁴² Zheng ve ark.nın çalışmasında ise kurkuminin güçlü bir antiinflamatuvar ajan olduğu ve diyabetik kardiyomiyopatinin [diabetic cardiomyopathy (DCM)] iyileştirilmesi için faydalı olduğu gösterilmektedir.⁴³

KURKUMİNİN DİYABET KAYNAKLI İNFLAMASYON ÜZERİNE ETKİSİ

İnflamasyon diyabetin ana nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir ve inflamasyona neden olan sebepler azaltılarak iyileştirilebilir. Kurkuminin diyabet üzerindeki olumlu etkisinin, bağışıklık sistemini uyarma yeteneğine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Kurkuminin proliferasyonu ise antikor üretimini [immünoglobulin (Ig) G1 ve IgG2a] ve lenfokin salınımını (IL-4, IL-1, IL-6 ve TNF- α) inhibe ederek T ve B-lenfositleri ve makrofajların aktivitelerini baskılamaktadır.⁴ Kurkumin, proinflamatuvar T yardımcı Tip 1 lenfosit farklılaşması için anahtar transkripsiyon faktörü olan T hücrelerinde eksprese edilen T kutusu modülasyonu yoluyla proliferasyon ve interferon- γ üretimini bozan T lenfosit yanıtını modülasyona uğrattığı belirlenmiştir. Kurkumin takvi-

yesinin, T hücre reseptörü uyarılmış nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı lenfositlerinde nükleer faktör-κB aktivasyonunu azaltmakta olduğu gösterilmiştir.²⁴

KURKUMİNİN ANTIOKSİDAN ETKİSİ

Hücre içi ROS düzeyi, protein karbonil içeriği, antioksidan enzimlerin aktiviteleri ve hücre metabolitler hücre içindeki oksidatif stres durumunu ifade ettiği bilinmektedir.²⁴ Kurkumin, oksidatif strese karşı korunmak ve hayvan deneylerin de antioksidan kapasiteyi geliştirmek için yaygın olarak kullanılan zincir kırıcı antioksidan, fenolik bir ajan olarak tanımlanmaktadır.^{1,43,44}

Zheng ve ark., oksidatif stresin diyabet ve DCM gelişimine katıldığını, ROS, diyabet ve DCM patogeneğinde önemli bir rol oynadığı bildirmektedir.⁴³ Bu açıdan dolaşımdaki ROS düzeylerinin artmasının da diyabet gelişiminde rol oynadığını bilinmektedir. Bu amaçla diyabet tedavisi için antioksidan tedavileri kullanılması hız kazanmaktadır. Kurkumin takviyesinin oral yol ile verildiği sıçanlardaki diyabette STZ'nin oksidatif stres üzerindeki etkisini azaltma yeteneği gösterdiği ifade edilmiştir.⁴⁴ Benzer bir çalışmada ise kurkumin doza bağımlı olarak, Ca²⁺ girişini ve PKC aktivitesini inhibe ederek, phorbol-12, miristat-13, asetat ve tapsigargin kaynaklı ROS oluşumunu ortadan kaldırdığı ifade edilmektedir.⁴ Hayvan deneyleri ile ilgili yapılan bir çalışmada, kurkumin takviyesinin, malondialdehit konsantrasyonu ve H₂O₂ konsantrasyonlarını önemli ölçüde azalttığı, serumunda veya karaciğerinde antioksidan enzimlerin aktivitelerini arttırdığı gösterilmektedir.⁴⁵

KURKUMİNİN BİYİYARLANIMI

Biyoyarlanım, besin takviyesi olarak kurkumin kullanımında ana konudur. Kurkuminin vücuttan hızlıca atılması ve gastrointestinal sistemden az miktarda absorbe edilememesi biyoyarlanımını ve farmakokinetik etkilerini sınırlar. Düşük oral biyoyarlanım, zayıf suda çözünbilme stabilitesi ve uygun iletim sistemlerinin olmaması, kurkuminin kemoterapötik etkisini sınırlamaktadır.^{9,13} Bu açıdan yapılan çalışmalar, intestinal emilim ve vücuda dağılımı gibi kurkuminin biyoyarlanımını artırıcı yeni teknik ve çözücüler geliştirmeye

odaklanmış durumdadır. Bu yaklaşımlara örnek olarak nanomiselleri, nanopartikülleri, lipozomları ve fosfolipid kompleksleri verilebilir.²² Bu yaklaşımlardan birisi olan kurkuminin fitozomal formda fosfolipidlerle kompleksidir, bu fitokimyasalların bağırsak emilimini ve metabolik stabilitesini iyileştirerek kurkuminin biyoyarlanımını artırmak için kullanılan etkili bir yöntemdir.² Bir başka yaklaşımda ise kapsüllemeler ile zayıf çözünür ilaçların biyoyarlanımını artırmayı hedeflemektedir. Sudirman ve ark., kurkuminin, kitosan ve polietilen glikol gibi polimerleri içeren kapsülleme ajanı olarak kullanmıştır. Bunların içerisinde biyouyumlu, biyobozunur olması ve yüksek ilaç yükleme etkinliği gibi olumlu özelliklerinden dolayı kitosan, daha iyi bir kapsülleyici ajan olarak kullanılmaktadır. Kitosan ile kapsüllemiş kurkumin, yüksek kapsüllenebilirlik yeteneği ve nanoparçacıkların küçük boyutunun yanı sıra artan biyoyarlanım gösterdiğini belirtmektedir.⁴⁶

Kurkuminin oral biyoyarlanımının iyileştirilmesi için mikronizasyon, nanonizasyon, amorf katı dispersiyon, piperine ile kombinasyon, hidroksipropil-β siklodekstrin kompleksi ve püskürtülerek kurutulmuş kurkumin-süt kompozisyonu ile kompleks oluşturma gibi çeşitli teknikleri denenmiştir. Nanoemülsiyonları oluşturulan kurkumin takviyesinin, daha büyük fizyolojik kurkumin konsantrasyonlarına ulaştığı ve diyabetik nöropati ile ilişkili duyu ve motor sinir bozukluklarında saf kurkuminden daha fazla gelişme sağladığı belirtilmiştir. Ayrıca NF-κB inhibisyonu yoluyla IL-6, TNF-α ve iNOS gibi proinflamatuvar mediyatörlerin ekspresyonunu azaltarak nöropati ile ilişkili nöroinflamasyonu azalttığı tespit edilmiştir.⁹ Ayrıca kurkuminin sınırlı çözünürlük ve zayıf biyoyarlanımının üstesinden gelmek için çoklu yaklaşımlara da ihtiyaç duyulmaktadır. Bunlar kurkuminoidlerin sentezi ve nanoparçacıklar, lipozomal kapsülleme, emülsiyonlar ve sürekli salınan tabletler gibi kurkuminin yeni formülasyonlarının geliştirilmesini içermektedir.⁴ Benzer bir çalışmada ise kurkuminin terapötik olarak kullanılmasında kısıtlı biyoaktivitesi, hızlı metabolizması sebebiyle büyük sınırlamalar gözlemlendiğini belirtmektedir.⁵ Bu açıdan kurkuminin oral biyoyarlanım sınırlamaları aşılabılırsa, diyabet ve diyabetin komplikasyonlarının tedavisinde terapötik bir seçenek olabileceği düşünülmektedir.⁴

KURKUMİNİN DOZ PLANLAMASI

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından “genel olarak güvenli kabul edilir” bileşikler içerisinde yer alan kurkumin her bir porsiyon başına 20 mg’a kadar olan seviyelerde bir gıda katkı maddesi olarak kabul edildiği bildirilmektedir.^{47,48} Benzer bir çalışmada ise kurkumin takviyesinin 3 ay boyunca 8.000 mg/güne kadar yüksek dozda alındıktan sonra bile güvenli olduğu gösterilmiştir.⁴⁹ Benzer bir çalışmada ise 500-1.000 mg’lık bir dozda kurkumin takviyesinin günlük olarak alınması, diyabet ve komplikasyonlarıyla ilişkili zararlı etkileri tıbbi uzmanlar tarafından önerildiği gibi önleyebileceği belirtilmiştir.⁹ Ghosh ve ark. ise çalışmasında, kurkumini, biyolojik olarak aktif ve nispeten güvenli ve tolere edilebilir bir ürün olarak belirtmektedir. Günlük 8 g kurkumin alınmasının toksik olmadığını belirtmektedirler.⁵⁰ Kurkuminin günlük kullanım dozu hakkında farklı görüş ve miktarlar incelenen çalışmalarda ifade edilmiştir. Belirtilen bu miktarların çoğunda güvenli olarak bulunmuştur. Ancak kurkumin olağan dozlarda güvenli olmasına rağmen Khajehdehi yaptığı çalışmada ise kurkuminin uzun süreli kullanımına bağlı olarak peptik ülser, gastrointestinal rahatsızlık ve eş zamanlı antikoagülan kullanıldığında kanamaya neden olma eğilimi gibi problemler olabileceğini ifade etmiştir.⁵¹

SONUÇ

Bu derlemede, kurkuminin diyabetin komplikasyonları üzerine etkilerini incelemeye çalıştık. Sonuç olarak, kurkumin diabetes mellitus hastalığının öncül

belirtileri ve ilk evrelerindeki komplikasyonlarını azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Kurkumin tedavisi hastalığın erken safhalarında etkili olmakla birlikte orta ve geç dönemlerde bu tedavinin anlamlı bir etkisi yoktur. Kurkuminin hastalığın geç safhalarında oksidatif stresi önleyemeyişinin nedeni, aşırı derecede serbest radikal üretilmesidir. Birçok çalışmada, kurkuminin biyoyararlanımının azlığından bahsedilmektedir ve bu yararlanma oranının artırılması için mevcut teknolojilerin geliştirilmesine ya da yeni teknolojiler ile multidisipliner çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Kurkuminin terapötik potansiyelini ve gelecekte diyabet ve diyabetin komplikasyonlarını önlemede yeni bir ilaç olarak kullanılması için derinlemesine araştırılması gereklidir.

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 ve-rilecek 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: M. Ali Çakır; **Kaynak Taraması:** M. Ali Çakır, Oğuzhan Keskin; **Makalenin Yazımı:** M. Ali Çakır, Oğuzhan Keskin; **Eleştirel İnceleme:** M. Ali Çakır.

KAYNAKLAR

- Rashid K, Chowdhury S, Ghosh S, Sil PC. Curcumin attenuates oxidative stress induced NfκB mediated inflammation and endoplasmic reticulum dependent apoptosis of splenocytes in diabetes. *Biochem Pharmacol*. 2017;143:140-55. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Cicero AFG, Sahebkar A, Fogacci F, Bove M, Giovannini M, Borghi C. Effects of phytosomal curcumin on anthropometric parameters, insulin resistance, cortisolemia and non-alcoholic fatty liver disease indices: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Nutr*. 2020;59(2):477-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Su LQ, Wang YD, Chi HY. Effect of curcumin on glucose and lipid metabolism, FFAs and TNF-α in serum of type 2 diabetes mellitus rat models. *Saudi J Biol Sci*. 2017;24(8):1776-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Zhang DW, Fu M, Gao SH, Liu JL. Curcumin and diabetes: a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:636053. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Ghosh S, Banerjee S, Sil PC. The beneficial role of curcumin on inflammation, diabetes and neurodegenerative disease: A recent update. *Food Chem Toxicol*. 2015;83:111-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Radomska-Leśniewska DM, Osiecka-Iwan A, Hyc A, Gózdź A, Dąbrowska AM, Skopiński P. Therapeutic potential of curcumin in eye diseases. *Cent Eur J Immunol*. 2019;44(2):181-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Lv J, Cao L, Zhang R, Bai F, Wei P. A curcumin derivative J147 ameliorates diabetic peripheral neuropathy in streptozotocin (STZ)-induced DPN rat models through negative regulation AMPK on TRPA1. *Acta Cir Bras*. 2018;33(6):533-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Rivera-Mancía S, Lozada-García MC, Pedraza-Chaverri J. Experimental evidence for curcumin and its analogs for management of diabetes mellitus and its associated complications. *Eur J Pharmacol*. 2015 ;756:30-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Jeenger MK, Shrivastava S, Yerra VG, Naidu VG, Ramakrishna S, Kumar A. Curcumin: a pleiotropic phytonutrient in diabetic complications. *Nutrition*. 2015;31(2):276-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Roxo DF, Arcaro CA, Gutierrez VO, Costa MC, Oliveira JO, Lima TFO, et al. Curcumin combined with metformin decreases glycemia and dyslipidemia, and increases paraoxonase activity in diabetic rats. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Jiang CS, Liang LF, Guo YW. Natural products possessing protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) inhibitory activity found in the last decades. *Acta Pharmacol Sin*. 2012;33(10):1217-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- 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](#)]
- Akolade JO, Oloyede HOB, Onyenekwe PC. Encapsulation in chitosan-based polyelectrolyte complexes enhances antidiabetic activity of curcumin. *J Funct Foods*. 2017;35:584-94. [[Crossref](#)]
- Sunagawa Y, Katanasaka Y, Hasegawa K, Morimoto T. Clinical applications of curcumin. *PharmaNutrition*. 2015;3(4):131-5. [[Crossref](#)]
- 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. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Vickers NJ. Animal communication: when i'm calling you, will you answer too? *Curr Biol*. 2017;27(14):R713-R715. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Saraf-Bank S, Ahmadi A, Paknahad Z, Maracy M, Nourian M. Effects of curcumin on cardiovascular risk factors in obese and overweight adolescent girls: a randomized clinical trial. *Sao Paulo Med J*. 2019;137(5):414-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Akbari M, Lankarani KB, Tabrizi R, Ghayour-Mobarhan M, Peymani P, Ferns G, et al. The effects of curcumin on weight loss among patients with metabolic syndrome and related disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol*. 2019;10:649. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- 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. *Phytother Res*. 2020;34(3):464-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Seo KI, Choi MS, Jung UJ, Kim HJ, Yeo J, Jeon SM, et al. Effect of curcumin supplementation on blood glucose, plasma insulin, and glucose homeostasis related enzyme activities in diabetic db/db mice. *Mol Nutr Food Res*. 2008;52(9):995-1004. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Poolsup N, Suksomboon N, Kurnianta PDM, Deawjaroen K. Effects of curcumin on glycemic control and lipid profile in prediabetes and type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(4):e0215840. Retraction in: *PLoS One*. 2020;15(5):e0233919. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Pivari F, Mingione A, Brasacchio C, Soldati L. Curcumin and type 2 diabetes mellitus: prevention and treatment. *Nutrients*. 2019;11(8):1837. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- 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*. 2019;11:41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Karłowicz-Bodalska K, Han S, Freier J, Smolenski M, Bodalska A. Curcuma longa as medicinal herb in the treatment of diabetic complications. *Acta Pol Pharm*. 2017;74(2):605-10. [[PubMed](#)]
- Azhdari M, Karandish M, Mansoori A. Metabolic benefits of curcumin supplementation in patients with metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytother Res*. 2019;33(5):1289-301. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Lu X, Wu F, Jiang M, Sun X, Tian G. Curcumin ameliorates gestational diabetes in mice partly through activating AMPK. *Pharm Biol*. 2019;57(1):250-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Bi X, Lim J, Henry CJ. Spices in the management of diabetes mellitus. *Food Chem*. 2017;217:281-93. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Yang JW, Yeo HK, Yun JH, Lee JU. Theracurmin (Highly Bioavailable Curcumin) prevents high fat diet-induced hepatic steatosis development in mice. *Toxicol Res*. 2019;35(4):403-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Ariamoghaddam AR, Ebrahimi-Hosseinzadeh B, Hatamian-Zarmi A, Sahraei R. In vivo anti-obesity efficacy of curcumin loaded nanofibers transdermal patches in high-fat diet induced obese rats. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2018;92:161-71. Erratum in: *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2020;106:110149. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Woo HM, Kang JH, Kawada T, Yoo H, Sung MK, Yu R. Active spice-derived components can inhibit inflammatory responses of adipose tissue in obesity by suppressing inflammatory actions of macrophages and release of monocyte chemoattractant protein-1 from adipocytes. *Life Sci*. 2007;80(10):926-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Ohara K, Uchida A, Nagasaka R, Ushio H, Ohshima T. The effects of hydroxycinnamic acid derivatives on adiponectin secretion. *Phytomedicine*. 2009;16(2-3):130-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Weisberg SP, Leibel R, Tortoriello DV. Dietary curcumin significantly improves obesity-associated inflammation and diabetes in mouse models of diabesity. *Endocrinology*. 2008;149(7):3549-58. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]

33. Pérez-Torres I, Ruiz-Ramírez A, Ba-os G, El-Hafidi M. Hibiscus sabdariffa Linnaeus (Malvaceae), curcumin and resveratrol as alternative medicinal agents against metabolic syndrome. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2013;11(1):25-37. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)]
34. Wu LY, Chen CW, Chen LK, Chou HY, Chang CL, Juan CC. Curcumin attenuates adipogenesis by inducing preadipocyte apoptosis and inhibiting adipocyte differentiation. *Nutrients*. 2019;11(10):2307. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)] [[PMC](#)]
35. Buonomo AR, Scotto R, Nappa S, Arcopinto M, Salzano A, Marra AM, et al. The role of curcumin in liver diseases. *Arch Med Sci*. 2019;15(6):1608-20. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)] [[PMC](#)]
36. Kurt M, Atmaca A, Gürelek A. [Diabetic nephropathy]. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2004;35:12-7. [[Link](#)]
37. Soetikno V, Sari FR, Sukumaran V, Lakshmanan AP, Harima M, Suzuki K, et al. Curcumin decreases renal triglyceride accumulation through AMPK-SREBP signaling pathway in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats. *J Nutr Biochem*. 2013;24(5):796-802. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)]
38. Wang C, He X, Huang Q, Fu X, Liu S. Physicochemical properties and application of micronized cornstarch in low fat cream. *J Food Eng*. 2013;116(4):881-8. [[Crossref](#)]
39. Sun LN, Yang ZY, Lv SS, Liu XC, Guan GJ, Liu G. Curcumin prevents diabetic nephropathy against inflammatory response via reversing caveolin-1 Tyr14 phosphorylation influenced TLR4 activation. *Int Immunopharmacol*. 2014;23(1):236-46. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)]
40. Platania CBM, Fidilio A, Lazzara F, Piazza C, Geraci F, Giurdanella G, et al. Retinal protection and distribution of curcumin in vitro and in vivo. *Front Pharmacol*. 2018;9:670. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)] [[PMC](#)]
41. Premanand C, Rema M, Sameer MZ, Sujatha M, Balasubramanyam M. Effect of curcumin on proliferation of human retinal endothelial cells under in vitro conditions. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(5):2179-84. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)]
42. Steigerwal R, Nebbioso M, Appendino G, Belcaro G, Ciammaichella G, Cornelli U, et al. Meriva®, a lecithinized curcumin delivery system, in diabetic microangiopathy and retinopathy. *Panminerva Medica*. 2012;54(1 Suppl 4):11-6. [[Link](#)]
43. Zheng J, Cheng J, Zheng S, Feng Q, Xiao X. Curcumin, a polyphenolic curcuminoid with its protective effects and molecular mechanisms in diabetes and diabetic cardiomyopathy. *Front Pharmacol*. 2018;9:472. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)] [[PMC](#)]
44. Bulboacă AE, Porfire AS, Tefas LR, Boarescu PM, Bolboacă SD, Stănescu IC, et al. Liposomal curcumin is better than curcumin to alleviate complications in experimental diabetic mellitus. *Molecules*. 2019;24(5):846. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)] [[PMC](#)]
45. Niu Y, He J, Ahmad H, Shen M, Zhao Y, Gan Z, et al. Dietary curcumin supplementation increases antioxidant capacity, upregulates nrf2 and hmx1 levels in the liver of piglet model with intrauterine growth retardation. *Nutrients*. 2019;11(12):2978. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)] [[PMC](#)]
46. Sudirman S, Lai CS, Yan YL, Yeh HI, Kong ZL. Histological evidence of chitosan-encapsulated curcumin suppresses heart and kidney damages on streptozotocin-induced type-1 diabetes in mice model. *Sci Rep*. 2019;9(1):15233. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)] [[PMC](#)]
47. Becit M, Aydın S, Başaran N. [Evaluation of therapeutic and toxic effects of curcumin: review]. *Türkiye Klin J Pharm Sci*. 2017;6(2):126-42. [[Crossref](#)]
48. Nelson KM, Dahlin JL, Bisson J, Graham J, Pauli GF, Walters MA. The essential medicinal chemistry of curcumin. *J Med Chem*. 2017;60(5):1620-37. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)] [[PMC](#)]
49. Gupte PA, Giramkar SA, Harke SM, Kulkarni SK, Deshmukh AP, Hingorani LL, et al. Evaluation of the efficacy and safety of Capsule Longvida® Optimized Curcumin (solid lipid curcumin particles) in knee osteoarthritis: a pilot clinical study. *J Inflamm Res*. 2019;12:145-52. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)] [[PMC](#)]
50. Ghosh S, Banerjee S, Sil PC. The beneficial role of curcumin on inflammation, diabetes and neurodegenerative disease: A recent update. *Food Chem Toxicol*. 2015;83:111-24. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)]
51. Khajehdehi P. Turmeric: Reemerging of a neglected Asian traditional remedy. *J Nephropathol*. 2012;1(1):17-22. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)] [[PMC](#)]