

Received: 16.07.2018
Accepted: 21.11.2018
Published: 08.05.2019

Przeciwglukacyjne właściwości kurkuminy

Anti-glycation activity of curcumin

Sabina Galiniak¹, Marek Biesiadecki², Bożena Czubat³, Dorota Bartusik-Aebisher¹

¹Zakład Biochemii i Chemii Ogólnej, Wydział Medyczny, Uniwersytet Rzeszowski

²Katedra Nauk Morfologicznych, Wydział Medyczny, Uniwersytet Rzeszowski

³Katedra Biochemii i Biologii Komórki, Wydział Biologiczno-Rolniczy, Uniwersytet Rzeszowski

Streszczenie

Kurkumina, związek z grupy polifenoli o charakterystycznym żółtopomarańczowym kolorze jest najbardziej aktywnym składnikiem kłącza ostryżu długiego *Curcuma longa L.* i zarazem składnikiem wielu mieszanek przyprawowych, w tym przyprawy curry. Ze względu na właściwości przeciwutleniające, przeciwzapalne i przeciwnowotworowe ma szerokie działanie terapeutyczne, dlatego jest badana od wielu lat. Ma ogromny potencjał w zapobieganiu wielu chorobom, dokładnie opisanych, z powodu nietoksyczności, a terapia z użyciem kurkuminy jest niedroga. Obecnie wiele badań koncentruje się na właściwościach przeciwglukacyjnych kurkuminy, która mogłaby być stosowana jako aktywny inhibitor glikacji, czyli nieenzymatycznego procesu łączenia grupy ketonowej lub aldehydowej cukru z wolną grupą aminową białka. W kilkuetapowej i skomplikowanej reakcji glikacji dochodzi do powstawania heterogennych końcowych produktów zaawansowanej glikacji, których generowanie nasilone jest z wiekiem, jak również w różnych stanach chorobowych, w tym cukrzyca czy chorobach neurodegeneracyjnych. Wielu badaczy opisuje rolę kurkuminy w zapobieganiu i leczeniu cukrzyca. Wiadomo, że polifenol ten wpływa korzystnie na hiperglikemię, insulinoporność i regenerację komórek wydzielniczych wysp trzustkowych. Wydaje się, że dodawanie kurkuminy, głównego składnika wielu przypraw, do pożywienia może pomóc większości osób w prewencji rozwoju chorób cywilizacyjnych, w tym cukrzyca i związanych z nią powikłań. W artykule przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat właściwości kurkuminy w eksperymentach w warunkach *in vitro*, jak również *in vivo*.

Słowa kluczowe: kurkumina • glikacja • cukrzyca • hiperglikemia

Summary

Curcumin, a compound belonging to the group of polyphenols with a characteristic yellow-orange color, is the most active ingredient of the long-leaved *Curcuma longa L.* and the ingredient of seasoning mixes, including curry spices. Due to its antioxidant, anti-inflammatory and anti-cancer properties, it has a wide range of therapeutic effects and has been studied for many years. Curcumin has enormous potential in preventing many diseases due to the widely described benefits of its use, it is non-toxic and additionally. Therapy with curcumin is low cost. Currently, many studies focus on the anti-glycation activity of curcumin, which could be used as an active inhibitor of glycation, i.e. a non-enzymatic process of combining a keto or aldehyde group of sugar with a free amino group of a protein. Finally, heterogeneous end products of advanced glycation are formed in the multistage and complicated glycation reaction. Formation of glycation products is intensified with age, as well as in various disease states, including diabetes or neurodegenerative diseases. Many literature data describe the role of curcumin in the prevention and treatment of diabetes. It is known that polyphenol

	has beneficial effects on hyperglycemia, insulin resistance and regeneration of secretory cells of pancreatic islets. It seems that addition of curcumin, the main ingredient of curry spice, to food could help people prevent the development of lifestyle diseases, including diabetes and its complications. The article presents the current state of knowledge on the curcumin anti-glycation properties <i>in vitro</i> as well as <i>in vivo</i> .
Keywords:	curcumin • glycation • diabetes • hyperglycemia
GICID	01.3001.0013.1934
DOI:	10.5604/01.3001.0013.1934
Word count:	1842
Tables:	–
Figures:	2
References:	71

Adres autorki: dr n. biol. Sabina Galiniak, Zakład Biochemii i Chemii Ogólnej, Wydział Medyczny, Uniwersytet Rzeszowski, ul. Warzywna 1a, 35-310 Rzeszów; e-mail: sgaliniak@ur.edu.pl

Wykaz skrótów: **AGEs** – końcowe produkty zaawansowanej glikacji (advanced glycation end products), **Glut3** – transporter glukozy 3 (glucose transporter 3), **HbA1c** – glikowana hemoglobina (glycated hemoglobin), **IL-6** – interleukina 6 (interleukin 6), **MCP-1** – białko chemotaktyczne monocytów (monocyte chemoattractant protein 1), **NF-κB** – czynnik transkrypcyjny κB (nuclear factor of κB-cells), **Nrf2** – czynnik jądrowy 2 (nuclear erythroid 2-related factor), **RAGE** – receptor końcowych produktów zaawansowanej glikacji (receptor for advanced glycation end products), **ROS** – reaktywne formy tlenu (reactive oxygen species), **STZ** – streptozotocyna (streptozotocin), **TNF-α** – czynnik martwicy nowotworu (tumor necrosis factor).

WPROWADZENIE

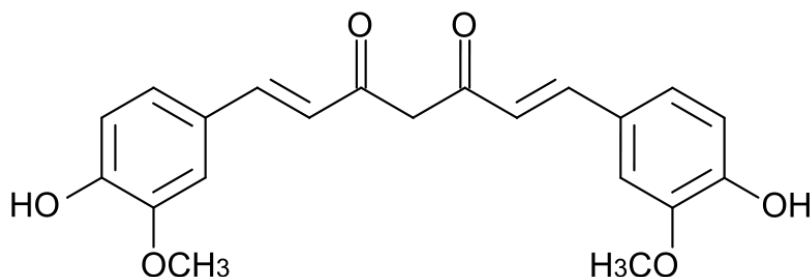
Kurkumina jest naturalnym produktem występującym w kłączu ostrzyżu długiego *Curcuma longa* L. z rodziny imbirowatych. Ostrzyż długi występuje w Azji, gdzie powszechnie jest stosowany w tradycyjnej medycynie Dalekiego Wschodu jako skuteczny lek w chorobach układu oddechowego. Kurkumina wchodzi w skład wielu przypraw, m.in. mieszanki curry, w której stanowi około 0,1-0,58%. Związek ten można również spożywać w postaci świeżego kłącza ostrzyżu długiego, w którym jego zawartość wynosi 0,33-1,55%. Najwięcej kurkuminy (0,58-3,14%) występuje w kurkumie, czyli sproszkowanym kłączu rośliny, które także jest dostępne w handlu [8, 63].

Kurkumina jest polifenolem o nazwie chemicznej 1,7-bis [4-hydroksy-3-metoksyfenylo] -1,6-heptadien-3,5-dion, ale bywa nazywana także diferuloilometanem (ryc. 1).

Już w niewielkiej dawce, ma wiele korzystnych właściwości zdrowotnych, które wynikają głównie z jej aktywności przeciwutleniających i przeciwzapalnych. Molekularne podstawy właściwości tego związku wynikają ze zdolności do modulacji cząsteczek sygnałowych. Badania wskazują, że polifenol może inhibować transkrypcję czynnika jądrowego NF-κB, szlak sygnałowy Wnt/β-*kat*enina, jak również może aktywować recep-

tory aktywowane przez proliferatory peroksydomów czy czynnik transkrypcyjny Nrf2. Kurkumina obniża ekspresję genów adipokin, w tym TNF-α, IL-6, leptyny i rezystyny oraz zwiększa aktywność adiponektyn [3]. Polifenol ten reguluje aktywność kinaz i reduktaz białkowych, glioksalazy I, deacetylazy i acetylazyhistonowej, białek nośnikowych, proteasomów oraz kwasów nukleinowych [25].

Stwierdzono, że kurkumina jest skutecznym przeciwutleniaczem o dużej mocy antyoksydacyjnej w zmiataniu ROS, w tym rodnika ponadtlenkowego i hydroksylowego. Aktywność antyoksydacyjna tego związku, podobnie jak innych polifenoli, jest związana z budową chemiczną: z grupami hydroksylowymi obecnymi w aromatycznych strukturach pierścieniowych. Hamuje peroksydację lipidów i chelatuje metale skuteczniej niż standardowe antyoksydanty [4]. Powoduje również inhibicję enzymów, takich jak lipooksygenaza i cyklooksygenaza, które katalizują powstawanie ROS, które w nadmiarze uszkadzają lipidy, cukry, białka i kwasy nukleinowe [48]. Ten bioaktywny związek zapobiega również agregacji białek, w tym amyloidu, lizozymu, insuliny czy białek prionowych [27], przeciwdziałając w ten sposób odkładaniu trwałych złogów białkowych, które są związane z rozwojem wielu zaburzeń, w tym choroby Alzheimera i cukrzycy typu 2 [17].



Ryc. 1. Struktura kurkuminy

Wiadomo, że ten związek wykazuje działanie neuroprotektoryjne w urazach mózgu i chorobach neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera i Parkinsona [12, 18, 48]. Badania prowadzone przez Kanga i wsp. [30] wykazały, że kurkumina stymuluje różnicowanie komórek macierzystych w kierunku neuronów w warunkach *in vitro*, jak również pobudza neurogenezę u dorosłych osób. Co więcej, stymuluje wytwarzanie czynników wzrostu zaangażowanych w proces gojenia się ran [64]. W badaniach prowadzonych przez Zhanga i wsp. [70], wykazano, że kurkumina znacząco spowalnia progres najczęstszej choroby stawów - osteoartrozy, redukując utratę proteoglikanów macierzy zewnątrzkomórkowej chrząstki stawowej, zmniejszając zapalenie błony maziowej i ekspresję mediatorów prozapalnych, co zmniejsza nasilenie bólu.

Związek ten ma również silne właściwości przeciwnowotworowe. Wykazano, że kurkumina w warunkach *in vitro* i *in vivo* hamuje proliferację lub indukuje apoptozę komórek nowotworowych wątroby [42], jelita grubego [38], piersi [15] oraz płuc [39].

Kurkumina jest jednym z wielu związków, które opóźniają proces starzenia organizmu. Wykazano, że ciągłe podawanie kurkuminy obniża odkładanie się barwnika starzenia - lipofuscyny, a także chroni przed działaniem uszkodzeń oksydacyjnych w mózgu starzejących się szczurów [8]. Co więcej, związek ten zwiększa średnią długość życia *Drosophila melanogaster* regulując ekspresję genu dysmutazy ponadtlenkowej oraz obniżając akumulację dialdehydu malonowego, który jest głównym produktem peroksydacji lipidów [57].

Mimo doniesień o niewątpliwych korzyściach tego polifenolu, jednym z głównych problemów związanych z przyjmowaniem kurkuminy jest niewielka jej biodostępność, która prawdopodobnie jest spowodowana słabym wchłanianiem, szybkim metabolizmem i eliminacją [5]. Cheng i wsp. [13] wykazali, że w surowicy najwyższe stężenie kurkuminy, które wynosi 1,75 μM , obserwuje się po około 1-2 godzinach po doustnym spożyciu wysokiej

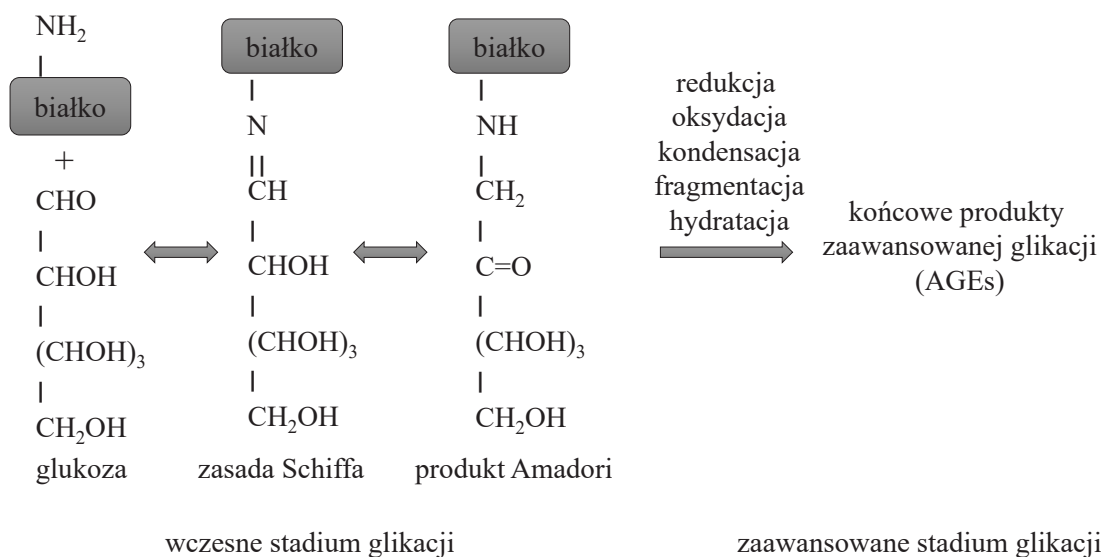
dawki (8 g/dzień). Stąd, w celu zwiększenia poprawy biodostępności tego związku przygotowuje się bardziej złożone preparaty, w tym nanocząstki, nanorurki, liposomy, micelle czy kompleksy fosfolipidów zawierające kurkuminę [46].

Glikacja

Glikacja jest nieenzymatyczną reakcją między ketonową lub aldehydową grupą cukru a aminową grupą białka, która prowadzi do powstania końcowych produktów zaawansowanej glikacji - AGEs. AGEs są heterogenną, złożoną grupą związków powstającą w trzech stadiach. Początkowo, w ciągu pierwszych kilku godzin, cukier - głównie glukoza, wiąże się z wolną grupą aminową białka, powstaje zasada Schiffa. Następnie zasada Schiffa ulega przegrupowaniu chemicznym do bardziej stabilnych produktów Amadori, które określa się mianem wczesnych produktów glikacji. Produkty tego stadium w zaawansowanym etapie ulegają dalszym reakcjom chemicznym, które doprowadzają do sieciowania białek, a finalnym produktem tych reakcji są AGEs, które mogą się odkładać w tkankach [19, 65, 67, 69] (ryc. 2).

Wprawdzie glikacja jest procesem zachodzącym w warunkach fizjologicznych, to jej nasilenie zaobserwowano w warunkach hiperglikemii [58], komplikacji cukrzycowych [41, 69], chorobach neurodegeneracyjnych [51, 53] oraz chorobach układu krążenia [28].

Wiadomo, że glikacja białek osocza działa niekorzystnie: zmienia aktywność płytek krwi, generuje ROS, zaburza fibrynozę czy rozregulowuje prawidłową pracę układu immunologicznego [58]. Wiadomo, że z wiekiem lub w różnych stanach patologicznych zmienia się równowaga między powstawaniem i usuwaniem produktów glikacji, a to zaburza pracę narządów. Glikacja wpływa na przestrzenną strukturę białek i ich stabilność [61], a także na oddziaływanie między białkami lub białkami i lekami [11].



Ryc. 2. Powstawanie końcowych produktów zaawansowanej glikacji (AGEs)

Oprócz powstawania produktów glikacji *in vivo*, AGEs występują również w żywności i papierosach. Wśród produktów spożywczych szczególnie bogatych w AGEs można wskazać produkty wysoko przetworzone i żywność pochodzenia zwierzęcego [54]. Około 2/3 spożytych produktów glikacji w pożywieniu pozostaje w organizmie, gdzie akumuluje się w tkankach, a tylko 1/3 jest wydalana [31]. Obecnie wiele badań koncentruje się na znalezieniu skutecznych inhibitorów glikacji, które mogłyby być w przyszłości zastosowane jako aktywne leki przeciwiglikacyjne pacjentów z zaburzeniami związanymi z hiperglikemią. Wiadomo, że to naturalne antyoksydanty, zwłaszcza polifenole, mają silne właściwości przeciwiglikacyjne [24, 52].

Kurkumina - inhibitor glikacji

Dane literaturowe wskazują, że kurkumina hamuje generowanie AGEs w warunkach *in vitro* oraz *in vivo*. Mechanizm, dzięki któremu polifenol ten może być inhibitorem glikacji prawdopodobnie wynika z jej właściwości antyoksydacyjnych, w tym zdolności do zmiatania ROS.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach, u których indukowano cukrzycę przez podanie STZ wykazano, że dieta, w której jest kurkuminy 0,5% obniża stężenie glukozy we krwi i moczu w stopniu podobnym jak aminoguanidyna, która jest standardowym inhibitorem glikacji [16]. Podobnie, w badaniach prowadzonych przez Babu i Srinivasan [7] na tym samym modelu zwierzęcym zaobserwowano, że bioaktywny związek obniża masę wątroby i peroksydację lipidów w porównaniu do grupy zwierząt zdrowych, jednak nie zaobserwowano wpływu tego polifenolu na poziom glukozy we krwi i jej wydalanie z moczem. Niemniej jednak, inne badania dowodzą,

że podawanie kurkuminy gryzoniom z indukowaną eksperymentalnie cukrzycą obniża poziom cukru we krwi, HbA1c [6] i zmniejsza insulinooporność [40, 55]. Suplementacja kurkuminy w dawce 100 mg/kg masy ciała przez 7 tygodni szczurów z cukrzycą indukowaną STZ obniża poziom prozapalnych cytokin TNF- α , IL-6 i MCP-1, jak również obniża stężenie glukozy i HbA1c we krwi. Podwyższenie poziomu tych cytokin może prowadzić do rozwoju insulinooporności i stanów zapalnych naczyń krwionośnych [29]. W badaniach El-Moselhy i wsp. [21] zaobserwowano, że związek ten w dawce 80 mg/kg masy ciała obniżając poziom TNF- α wykazuje działanie przeciwhiperglikemiczne i obniża insulinooporność u szczurów karmionych dietą wysokotłuszczową.

Podawanie diety z dodatkiem 0,1% polifenolu myszom karmionym pożywieniem bogatym w AGEs normalizuje poziom prozapalnych i przeciwzapalnych cytokin, chemokin, karboksymetylowizyny – jednego z AGEs, białka C-reaktywnego i HbA1c [59]. Obniża również poziom glukozy we krwi, peroksydację lipidów oraz zwiększa średnicę wysp trzustkowych i aktywność enzymów antyoksydacyjnych u myszy z cukrzycą indukowaną STZ [20]. Wykazano, że kurkumina korzystnie wpływa na regenerację wysp trzustkowych u myszy z indukowaną laboratoryjnie cukrzycą [1] i poprawia funkcjonowanie komórek β w warunkach *in vitro* [50]. Polifenol zapobiega apoptozie komórek wydzielniczych wysp trzustkowych przez łagodzenie procesów zapalnych [22, 49].

Gutierrez i wsp. [26] wykazali, że jogurt z dodatkiem kurkuminy normalizuje poziom cukru, aktywność aminotransferaz asparaginianowych i alaninowych oraz białkomocz u zwierząt z cukrzycą indukowaną STZ. Natomiast Parsaeyan [44] dowiodła, że podawanie przez

6 tygodni tego bioaktywnego związku w postaci dwóch kapsulek po 250 mg pacjentom z cukrzycą typu 2 obniża w surowicy poziom fruktozaminy, która jest stosowana jako test kontrolny do retrospektywnej oceny stężenia glukozy. Podobnie, stosowanie przez 3 miesiące diety śródziemnomorskiej wzbogaconej o kurkuminę znacząco zmniejsza stężenie nie tylko AGEs, ale także receptora końcowych produktów zaawansowanej glikacji – RAGE w surowicy u osób intensywnie ćwiczących [14].

Kurkumina i powikłania cukrzycowe

Obecnie cukrzyca jest słusznie uznawana za chorobę cywilizacyjną, a także jedną z głównych przyczyn umieralności na całym świecie. Hiperglikemia, wspólna cecha cukrzyca typu 1 i 2, może powodować poważne powikłania ze względu na jej przewlekły charakter. Do najczęstszych komplikacji cukrzycowych należą powikłania sercowo-naczyniowe, nefropatia, neuropatia i retinopatia [43].

Wykazano, że kurkumina może zapobiegać rozwojowi powikłań cukrzycowych, do których należy kardiomiopatia cukrzycowa. Podawana dożyłkowo w dawce 150 mg/kg masy ciała/dzień przeciwdziała zapaleniu i zwłóknieniu mięśnia sercowego, a także apoptozie kardiomiocytów [37]. Polifenol obniża poziom stresu oksydacyjnego i akumulację AGEs w tkance mięśniowej poprzecznie prążkowanej sercowej u szczurów z cukrzycą wywołaną eksperymentalnie [2].

Ponadto zaobserwowano, że kurkumina zapobiega apoptozie komórek kanalików nerkowych [67] i komórek mezangialnych [35], co leży u podłoża rozwoju nefropatii cukrzycowej. Podawanie przez 16 tygodni kurkuminy w dawce 200 mg/kg masy ciała/dzień myszom z indukowaną cukrzycą przeciwdziała hipertrofii nerek, rozrostowi matriksu mezangialnego, a także obniża albuminurię i ekspresję genów kolagenu typu IV i fibronektyny w korze nerki [36].

Polifenol zapobiega również neuropatii cukrzycowej przez inhibicję stresu oksydacyjnego, łagodząc ból neuropatyczny u szczurów z cukrzycą, którym podawano ten związek w dawce 200 mg/kg masy ciała/dzień [71]. Podobnie u gryzoni z cukrzycą indukowaną STZ, związek ten osłabia hiperalgeziję przez inhibicję TNF- α i jego receptora [33, 56]. Kurkumina osłabia alłodynię, czyli uczucie nieprzyjemnego doznania wywołanego mechanicznie, związanego z neuropatią cukrzycową, a także obniża masę u szczurów z indukowaną cukrzycą [10]. Polifenol ten, podawany doustnie w dawce 60 mg/kg m.c., wykazuje działanie

neuroprotektoryjne zapobiegając zmianom indukowanym hiperglikemią w mózdzku, w tym obniżając ekspresję genu esterazy acetylocholinowej, receptorów cholinergicznym i transport glukozy przez transportery Glut3 [45].

Kurkumina zapobiega ultrastrukturalnym zmianom w siatkówce wywołanym przez hiperglikemię, w tym ścięczeniu siatkówki, apoptozie komórek zwojowych, pogrubieniu błony podstawnej i zaburzeniu funkcjonowania fotoreceptorów w błonie komórkowej [60]. Podawana doustnie w postaci roztworu w dawce 100 mg/kg m.c./dzień chroni naczynia krwionośne siatkówki przed uszkodzeniem przez inhibicję kinazy białkowej II zależnej od wapnia/kalmoduliny, która jest zaangażowana w regulację transkrypcji NF- κ B, powodując uwalnianie cytokin zapalnych i rozwój retinopatii cukrzycowej [32]. Już 0,01% kurkuminy lub 0,5% kurkumy w diecie opóźnia rozwój zaćmy u szczurów z modelową cukrzycą zapobiegając agregacji krystaliny w soczewkach i przeciwdziałając stresowi oksydacyjnemu wywołanemu warunkami hiperglikemii [60]. Badania prowadzone przez Grama i wsp. [23] wykazały, że podawanie nanocząstek zawierających kurkuminę jest skuteczniejsze w opóźnianiu rozwoju zaćmy niż polifenol w postaci roztworu u szczurów z cukrzycą indukowaną STZ. Wynika to z wpływu kurkuminy na szlak polioli, glikację białek, dystrybucję krystaliny i stres oksydacyjny.

Cukrzyca typu 2 towarzyszy często niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, które może doprowadzić do jej zwłóknienia. Tang i Chen [62] wykazali, że kurkumina hamuje aktywację komórek gwieździstych wątroby przez produkty glikacji, chroniąc przed postępującym zwłóknieniem wątroby. Ochronne działanie związku polega na aktywacji Nrf2 i inhibicji wewnątrzkomórkowego szlaku sygnalizacyjnego leptyny, co obniża stres oksydacyjny. Polifenol ten w stężeniu 20 μ M hamuje ekspresję genu RAGE przez zwiększenie aktywności ligazy γ -glutamyl-cysteinową i stymulację syntezy glutationu, eliminując wpływ AGEs na aktywację komórek gwieździstych wątroby [34].

Podsumowując, kurkumina może być stosowana jako potencjalny środek terapeutyczny w cukrzycy, głównie ze względu na jej korzystny wpływ na insulinooporność, hiperglikemię oraz regenerację komórek wysp trzustkowych, a także właściwości antyoksydacyjne i przeciwzapalne. Większość badaczy sugeruje, że związek korzystnie działa w progresji choroby. Stosunkowo niski koszt, bezpieczeństwo stosowania i liczne dowody skuteczności sprawiają, że kurkumina powinna być uwzględniona w codziennej diecie.

PIŚMIENICTWO

[1] Abdel Aziz M.T., El-Asmar M.F., Rezaq A.M., Mahfouz S.M., Wassef M.A., Fouad H.H., Ahmed H.H., Taha F.M.: The effect of a novel curcumin derivative on pancreatic islet regeneration in experimental type-1 diabetes in rats (long term study). *Diabetol. Metab. Syndr.* 2013; 5: 75

[2] Abdel-Mageid A.D., Abou-Salem M.E., Salaam N.M., El-Garhy H.A.: The potential effect of garlic extract and curcumin nanoparticles against complication accompanied with experimentally induced diabetes in rats. *Phytomedicine*, 2018; 43: 126-134

- [3] Aggarwal B.B.: Targeting inflammation-induced obesity and metabolic diseases by curcumin and other nutraceuticals. *Annu. Rev. Nutr.*, 2010; 30: 173-199
- [4] Ak T., Gülçin I.: Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin. *Chem. Biol. Interact.*, 2008; 174: 27-37
- [5] Anand P., Kunnumakkara A.B., Newman R.A., Aggarwal B.B.: Bioavailability of curcumin: Problems and promises. *Mol. Pharm.*, 2007; 4: 807-818
- [6] Arun N., Nalini N.: Efficacy of turmeric on blood sugar and polyol pathway in diabetic albino rats. *Plant Foods. Hum. Nutr.*, 2002; 57: 41-52
- [7] Babu P.S., Srinivasan K.: Influence of dietary curcumin and cholesterol on the progression of experimentally induced diabetes in albino rat. *Mol. Cell. Biochem.*, 1995; 152: 13-21
- [8] Bahl J.R., Bansal R.P., Garg S.N., Gupta M.M., Singh V., Goel R., Kumar S.: Variation in yield of curcumin and yield and quality of leaf and rhizome essential oils among Indian land races of turmeric *Curcuma Longa* L. *Proc. Indian Natn. Sci. Acad.*, 2014; 80: 143-156
- [9] Bala K., Tripathy B.C., Sharma D.: Neuroprotective and anti-ageing effects of curcumin in aged rat brain regions. *Biogerontology*, 2006; 7: 81-89
- [10] Banafshe H.R., Hamidi G.A., Noureddini M., Mirhashemi S.M., Mokhtari R., Shoforpour M.: Effect of curcumin on diabetic peripheral neuropathic pain: possible involvement of opioid system. *Eur. J. Pharmacol.*, 2014; 723: 202-206
- [11] Baraka-Vidot J., Planesse C., Meilhac O., Militello V., van den Elsen J., Bourdon E., Rondeau P.: Glycation alters ligand binding, enzymatic, and pharmacological properties of human albumin. *Biochemistry*, 2015; 54: 3051-3062
- [12] Chen M., Du Z.Y., Zheng X., Li D.L., Zhou R.P., Zhang K.: Use of curcumin in diagnosis, prevention, and treatment of Alzheimer's disease. *Neural Regen. Res.*, 2018; 13: 742-752
- [13] Cheng A.L., Hsu C.H., Lin J.K., Hsu M.M., Ho Y.F., Shen T.S., Ko J.Y., Lin J.T., Lin B.R., Ming-Shiang W., Yu H.S., Jee S.H., Chen G.S., Chen T.M., Chen C.A. i wsp.: Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res.*, 2001; 21: 2895-2900
- [14] Chilelli N.C., Ragazzi E., Valentini R., Cosma C., Ferrareso S., Lappolla A., Sartore G.: Curcumin and *Boswellia serrata* modulate the glyco-oxidative status and lipo-oxidation in master athletes. *Nutrients*, 2016; 8. pii: E745
- [15] Choudhuri T., Pal S., Agwarwal M.L., Das T., Sa G.: Curcumin induces apoptosis in human breast cancer cells through p53-dependent Bax induction. *FEBS Lett.*, 2002; 512: 334-340
- [16] Chougala M.B., Bhaskar J.J., Rajan M.G., Salimath P.V.: Effect of curcumin and quercetin on lysosomal enzyme activities in streptozotocin-induced diabetic rats. *Clin. Nutr.*, 2012; 31: 749-755
- [17] Dobson C.M.: Protein aggregation and its consequences for human disease. *Protein Pept. Lett.*, 2006; 13: 219-227
- [18] Dong W., Yang B., Wang L., Li B., Guo X., Zhang M., Jiang Z., Fu J., Pi J., Guan D., Zhao R.: Curcumin plays neuroprotective roles against traumatic brain injury partly via Nrf2 signaling. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2018; 346: 28-36
- [19] Dong X.N., Qin A., Xu J., Wang X.: In situ accumulation of advanced glycation endproducts (AGEs) in bone matrix and its correlation with osteoclastic bone resorption. *Bone*, 2011; 49: 174-183
- [20] El-Azab M.F., Attia F.M., El-Mowafy A.M.: Novel role of curcumin combined with bone marrow transplantation in reversing experimental diabetes: Effects on pancreatic islet regeneration, oxidative stress, and inflammatory cytokines. *Eur. J. Pharmacol.*, 2011; 658: 41-48
- [21] El-Moselhy M.A., Taye A., Sharkawi S.S., El-Sisi S.F., Ahmed A.F.: The antihyperglycemic effect of curcumin in high fat diet fed rats. Role of TNF- α and free fatty acids. *Food Chem. Toxicol.*, 2011; 49: 1129-1140
- [22] Ganugula R., Arora M., Jaisamut P., Wiwattanapatapee R., Jørgensen H.G., Venkatpurwar V.P., Zhou B., Rodrigues Hoffmann A., Basu R., Guo S., Majeti N.V.: Nano-curcumin safely prevents streptozotocin-induced inflammation and apoptosis in pancreatic beta cells for effective management of Type 1 diabetes mellitus. *Br. J. Pharmacol.*, 2017; 174: 2074-2084
- [23] Grama C.N., Suryanarayana P., Patil M.A., Raghu G., Balakrishna N., Kumar M.N., Reddy G.B.: Efficacy of biodegradable curcumin nanoparticles in delaying cataract in diabetic rat model. *PLoS One*, 2013; 8: e78217
- [24] Grzegorzczak-Karolak I., Gołab K., Gburek J., Wysokińska H., Matkowski A.: Inhibition of advanced glycation end-product formation and antioxidant activity by extracts and polyphenols from *Scutellaria alpina* L. and *S. altissima* L. *Molecules*, 2016; 21: E739
- [25] Gupta S.C., Prasad S., Kim J.H., Patchva S., Webb L.J., Priyadarshini I.K., Aggarwal B.B.: Multitargeting by curcumin as revealed by molecular interaction studies. *Nat. Prod. Rep.*, 2011; 28: 1937-1955
- [26] Gutierrez V.O., Pinheiro C.M., Assis R.P., Vendramini R.C., Pepato M.T., Brunetti I.L.: Curcumin-supplemented yoghurt improves physiological and biochemical markers of experimental diabetes. *Br. J. Nutr.*, 2012; 108: 440-448
- [27] Hasanbašić S., Jahić A., Berbić S., Žnidarič M.T., Žerovnik E.: Inhibition of protein aggregation by several antioxidants. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2018; 2018: 8613209
- [28] Hegab Z., Gibbons S., Neyses L., Mamas M.A.: Role of advanced glycation end products in cardiovascular disease. *World J. Cardiol.*, 2012; 4: 90-102
- [29] Jain S.K., Rains J., Croad J., Larson B., Jones K.: Curcumin supplementation lowers TNF-alpha, IL-6, IL-8, and MCP-1 secretion in high glucose-treated cultured monocytes and blood levels of TNF-alpha, IL-6, MCP-1, glucose, and glycosylated hemoglobin in diabetic rats. *Antioxid. Redox Signal.*, 2009; 11: 241-249
- [30] Kang S.K., Cha S.H., Jeon H.G.: Curcumin-induced histone hypoacetylation enhances caspase-3-dependent glioma cell death and neurogenesis of neural progenitor cells. *Stem Cells Dev.*, 2006; 15: 165-174
- [31] Koschinsky T., He C.J., Mitsuhashi T., Bucala R., Liu C., Buenting C., Heitmann K., Vlassara H.: Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997; 94: 6474-6479
- [32] Li J., Wang P., Ying J., Chen Z., Yu S.: Curcumin attenuates retinal vascular leakage by inhibiting calcium/calmodulin-dependent protein kinase II activity in streptozotocin-induced diabetes. *Cell. Physiol. Biochem.*, 2016; 39: 1196-1208
- [33] Li Y., Zhang Y., Liu D.B., Liu H.Y., Hou W.G., Dong Y.S.: Curcumin attenuates diabetic neuropathic pain by downregulating TNF- α in a rat model. *Int. J. Med. Sci.*, 2013; 10: 377-381
- [34] Lin J., Tang Y., Kang Q., Feng Y., Chen A.: Curcumin inhibits gene expression of receptor for advanced glycation end-products (RAGE) in hepatic stellate cells in vitro by elevating PPAR γ activity and attenuating oxidative stress. *Br. J. Pharmacol.*, 2012; 166: 2212-2227
- [35] Liu J.P., Feng L., Zhu M.M., Wang R.S., Zhang M.H., Hu S.Y., Jia X.B., Wu J.J.: The in vitro protective effects of curcumin and demethoxycurcumin in *Curcuma longa* extract on advanced glycation end products-induced mesangial cell apoptosis and oxidative stress. *Planta Med.*, 2012; 78: 1757-1760
- [36] Lu M., Yin N., Liu W., Cui X., Chen S., Wang E.: Curcumin ameliorates diabetic nephropathy by suppressing NLRP3 inflammasome signaling. *Biomed Res. Int.*, 2017; 2017: 1516985
- [37] Lv F.H., Yin H.L., He Y.Q., Wu H.M., Kong J., Chai X.Y., Zhang S.R.: Effects of curcumin on the apoptosis of cardiomyocytes and the expression of NF- κ B, PPAR- γ and Bcl-2 in rats with myocardial infarction injury. *Exp. Ther. Med.*, 2016; 12: 3877-3884

- [38] Marjaneh R.M., Rahmani F., Hassanian S.M., Rezaei N., Hashemzahi M., Bahrami A., Ariakia F., Fiuji H., Sahebkar A., Avan A., Khazaei M.: Phytosomal curcumin inhibits tumor growth in colitis-associated colorectal cancer. *J. Cell. Physiol.*, 2018; 233: 6785-6798
- [39] Mehta H.J., Patel V., Sadikot R.T.: Curcumin and lung cancer - a review. *Target. Oncol.*, 2014; 9: 295-310
- [40] Na L.X., Zhang Y.L., Li Y., Liu L.Y., Li R., Kong T., Sun C.H.: Curcumin improves insulin resistance in skeletal muscle of rats. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2011; 21: 526-533
- [41] Negre-Salvayre A., Salvayre R., Augé N., Pamplona R., Portero-Otin M.: Hyperglycemia and glycation in diabetic complications. *Antioxid. Redox Signal.*, 2009; 11: 3071-3109
- [42] Pan Z., Zhuang J., Ji C., Cai Z., Liao W., Huang Z.: Curcumin inhibits hepatocellular carcinoma growth by targeting VEGF expression. *Oncol. Lett.*, 2018; 15: 4821-4826
- [43] Papatheodorou K., Banach M., Edmonds M., Papanas N., Papazoglou D.: Complications of Diabetes. *J. Diabetes Res.*, 2015; 2015: 189525
- [44] Parsaeyan N.: Effect of curcumin supplementation on fructosamine level, blood lipids, lipid peroxidation and hepatic enzymes in type 2 diabetics. *IJDO*; 2015; 7: 55-61
- [45] Peeyush K.T., Gireesh G., Jobin M., Paulose C.S.: Neuroprotective role of curcumin in the cerebellum of streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci.*, 2009; 85: 704-710
- [46] Prasad S., Tyagi A.K., Aggarwal B.B.: Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice. *Cancer Res. Treat.*, 2014; 46: 2-18
- [47] Putteeraj M., Lim W.L., Teoh S.L., Yahaya M.F.: Flavonoids and its neuroprotective effects on brain ischemia and neurodegenerative diseases. *Curr. Drug. Targets*, 2018; 19: 1710-1720
- [48] Rao C.V.: Regulation of COX and LOX by curcumin. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2007; 595: 213-226
- [49] Rashid K., Sil P.C.: Curcumin enhances recovery of pancreatic islets from cellular stress induced inflammation and apoptosis in diabetic rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2015; 282: 297-310
- [50] Rouse M., Younés A., Egan J.M.: Resveratrol and curcumin enhance pancreatic β -cell function by inhibiting phosphodiesterase activity. *J. Endocrinol.*, 2014; 223: 107-117
- [51] Sadowska-Bartosz I., Adamczyk-Sowa M., Galiniak S., Mucha S., Pierzchala K., Bartosz G.: Oxidative modification of serum proteins in multiple sclerosis. *Neurochem. Int.*, 2013; 63: 507-516
- [52] Sadowska-Bartosz I., Bartosz G.: Prevention of protein glycation by natural compounds. *Molecules*, 2015; 20: 3309-3334
- [53] Salahuddin P., Rabbani G., Khan R.H.: The role of advanced glycation end products in various types of neurodegenerative disease: a therapeutic approach. *Cell. Mol. Biol. Lett.*, 2014; 19: 407-437
- [54] Scheijen J.L., Clevers E., Engelen L., Dagnelie P.C., Brouns F., Stehouwer C.D., Schalkwijk C.G.: Analysis of advanced glycation end-products in selected food items by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry: Presentation of a dietary AGE database. *Food Chem.*, 2016; 190: 1145-1150
- [55] Seo K.I., Choi M.S., Jung U.J., Kim H.J., Yeo J., Jeon S.M., Lee M.K.: 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: 995-1004
- [56] Sharma S., Kulkarni S.K., Agrewala J.N., Chopra K.: Curcumin attenuates thermal hyperalgesia in a diabetic mouse model of neuropathic pain. *Eur. J. Pharmacol.*, 2006; 536: 256-261
- [57] Shen L.R., Xiao F., Yuan P., Chen Y., Gao Q.K., Parnell L.D., Meydani M., Ordovas J.M., Li D., Lai C.Q.: Curcumin-supplemented diets increase superoxide dismutase activity and mean lifespan in *Drosophila*. *Age*, 2013; 35: 1133-1142
- [58] Singh V.P., Bali A., Singh N., Jaggi A.S.: Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J. Physiol. Pharmacol.*, 2014; 18: 1-14
- [59] Sowndhar Rajan B., Manivasagam S., Dhanusu S., Chandrasekar N., Krishna K., Kalaiarasu L.P., Babu A.A., Vellaichamy E.: Diet with high content of advanced glycation end products induces systemic inflammation and weight gain in experimental mice: Protective role of curcumin and gallic acid. *Food Chem. Toxicol.*, 2018; 114: 237-245
- [60] Suryanarayana P., Saraswat M., Mrudula T., Krishna T.P., Krishnaswamy K., Reddy G.B.: Curcumin and turmeric delay streptozotocin-induced diabetic cataract in rats. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2005; 46: 2092-2099
- [61] Szkudlarek A., Sułkowska A., Maciążek-Jurczyk M., Chudzik M., Równicka-Zubik J.: Effects of non-enzymatic glycation in human serum albumin. Spectroscopic analysis. *Spectrochim. Acta A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, 2016; 152: 645-653
- [62] Tang Y., Chen A.: Curcumin eliminates the effect of advanced glycation end-products (AGEs) on the divergent regulation of gene expression of receptors of AGEs by interrupting leptin signaling. *Lab. Invest.*, 2014; 94: 503-516
- [63] Tayyem R.F., Heath D.D., Al-Delaimy W.K., Rock C.L.: Curcumin content of turmeric and curry powders. *Nutr. Cancer*, 2006; 55: 126-131
- [64] Tejada S., Manayi A., Daglia M., Nabavi S.F., Sureda A., Hajheydari Z., Gortzi O., Pazoki-Toroudi H., Nabavi S.M.: Wound healing effects of curcumin: A review. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 2016; 17: 1002-1007
- [65] Vistoli G., De Maddis D., Cipak A., Zarkovic N., Carini M., Aldini G.: Advanced glycoxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): an overview of their mechanisms of formation. *Free Radic. Res.*, 2013; 47, Suppl. 1: 3-27
- [66] Wei Y., Gao J., Qin L., Xu Y., Shi H., Qu L., Liu Y., Xu T., Liu T.: Curcumin suppresses AGEs induced apoptosis in tubular epithelial cells via protective autophagy. *Exp. Ther. Med.*, 2017; 14: 6052-6058
- [67] Yamagishi S., Fukami K., Matsui T.: Evaluation of tissue accumulation levels of advanced glycation end products by skin autofluorescence: A novel marker of vascular complications in high-risk patients for cardiovascular disease. *Int. J. Cardiol.*, 2015; 185: 263-268
- [68] Yang F., Yu J., Ke F., Lan M., Li D., Tan K., Ling J., Wang Y., Wu K., Li D.: Curcumin alleviates diabetic retinopathy in experimental diabetic rats. *Ophthalmic. Res.*, 2018; 60: 43-54
- [69] Younus H., Anwar S.: Prevention of non-enzymatic glycosylation (glycation): Implication in the treatment of diabetic complication. *Int. J. Health Sci.*, 2016; 10: 261-277
- [70] Zhang Z., Leong D., Xu L., He Z., Wang A., Navati M., Kim S.J., Hirsh D.M., Hardin J.A., Cobelli N.J., Friedman J.M., Sun H.B.: Curcumin slows osteoarthritis progression and relieves osteoarthritis-associated pain symptoms in a post-traumatic osteoarthritis mouse model. *Arthritis Res. Ther.*, 2016; 18: 128
- [71] Zhao W.C., Zhang B., Liao M.J., Zhang W.X., He W.Y., Wang H.B., Yang C.X.: Curcumin ameliorated diabetic neuropathy partially by inhibition of NADPH oxidase mediating oxidative stress in the spinal cord. *Neurosci. Lett.*, 2014; 560: 81-85

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.