



Review Article

Effect of Curcumin and Nanocurcumin on Improvement of the Periodontal Lesions in Diabetic Patients: A Systematic Review

AmirHossein Majbouri Yazdi¹, Marzyeh Mahmoudimanesh², Shima Abdolahi³, Mehdi Hares Abadi⁴, Maryam Yazdani⁵, Azar Shokri⁶, Yasaman Aleyasin⁷, Faria Jafarzadeh^{8*}

¹ D.D.S, School of Dentistry, North Khorasan, University of medical Sciences, Bojnourd, Iran

² Esfarayen Faculty of Medical Science, Esfarayen, Iran

³ Department of Nutrition, School of Public Health, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnourd, Iran

⁴ Instructor of Community Health Nursing, Department of Nursing, School of Nursing and, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnourd, Iran

⁵ Nurse, Imam Reza Hospital, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnourd, Iran

⁶ Vector-borne Diseases Research Center, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnourd, Iran

⁷ Department of Periodontics, School of Dentistry, North khorasan University of Medical Science, Bojnourd, Iran

⁸ Department of Internal Medicine, School of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnourd, Iran

***Corresponding author:** Faria Jafarzadeh, Address. E-mail: f.jafarzadeh@nkums.ac.ir.

DOI: [10.32592/nkums.16.1.35](https://doi.org/10.32592/nkums.16.1.35)

How to Cite this Article:

Majbouri Yazdi A, Mahmoudimanesh M, Abdolahi Sh, Hares Abadi M, Yazdani M, Shokri A, Aleyasin Y, Jafarzadeh F. Effect of Curcumin and Nanocurcumin on Improvement of the Periodontal Lesions in Diabetic Patients: A Systematic Review. J North Khorasan Univ Med Sci. 2024;16(1):35-43. DOI: 10.32592/nkums.16.1.35

Received: 11 Nov 2023

Accepted: 26 Dec 2023

Keywords:

Curcumin
Diabetes mellitus
Periodontal index
Periodontitis

Abstract

Introduction: Inflammatory gum disease is a complication of diabetes that can impact blood sugar control. Current treatments for diabetic patients, such as scaling and gum surgery, are invasive. The present study aimed to review the effectiveness of curcumin in improving periodontal lesions in diabetic patients.

Method: Four databases of Scopus, PubMed, Web of Science, and Google Scholar were searched for relevant studies without any time or language limitations. MeSH keywords and text words related to "curcumin," "periodontal lesions," and "diabetes" were used to search in the title-abstract field. The titles, abstracts, and full text of the studies were reviewed to identify eligible studies. The present study followed PRISMA guidelines for implementation and reporting.

Results: Finally, 10 studies were included in the review. The results showed that curcumin can reduce free radicals and inflammatory factors, improving inflammation. Gums in diabetic patients should be scaled alone or with invasive methods.

Conclusion: It seems curcumin may effectively reduce gum inflammation and bone loss in diabetic patients. However, to reach a reliable conclusion, further human studies are required in this field.



بررسی اثربخشی کور کومین و نانوکور کومین در بهبود ضایعات پریدنتال بیماران مبتلا به

دیابت: مرور سیستماتیک

امیرحسین مجبوری یزدی^۱، مرضیه محمودی منش^۲، شیما عبداللهی^۳، مهدی حارث آبادی^۴،
مریم یزدانی^۵، آذر شکری^۶، یاسمن آل یاسین^۷، فاریا جعفر زاده^{۸*}

^۱دکترای حرفه‌ای دندان پزشکی، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
^۲دکترای آمار زیستی، دانشکده علوم پزشکی اسفراین، اسفراین، ایران
^۳دکترای تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
^۴کارشناس ارشد پرستاری، مرکز تحقیقات اعتیاد و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
^۵کارشناس پرستاری، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
^۶دکترای انگل شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
^۷دکترای تخصصی پریدانتیکس، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
^۸دکترای فوق تخصصی غدد و متابولیسم بزرگسال، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
^{*}نویسنده مسئول: فاریا جعفرزاده، دکترای فوق تخصصی غدد و متابولیسم بزرگسال، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران. ایمیل: f.jafarzadeh@nkums.ac.ir

DOI: 10.32592/nkums.16.1.35

چکیده	تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۸/۲۰
مقدمه: بیماری التهابی لثه پنجمین عارضه شناخته شده بیماری دیابت است که علاوه بر مشکلات دهان و دندان، می‌تواند بر کنترل قند خون نیز تأثیرگذار باشد. درمان موجود در حال حاضر، شامل جراحی لثه است که از درمان‌های تهاجمی دشوار در بیماران دیابتی است. هدف ما در این مطالعه مرور بررسی اثربخشی کور کومین و نانوکور کومین در بهبود ضایعات پریدنتال در بیماران مبتلا به دیابت است.	تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۰/۰۵
روش کار: در این مطالعه مروری سیستماتیک، چهار پایگاه اسکوپوس، پایمد، ووس و گوگل اسکولار بدون محدودیت زمان و زبان تا ماه سپتامبر ۲۰۲۳ جست‌وجو شدند. جست‌وجو با استفاده از کلیدواژه‌های MeSH و کلمات متنی مرتبط با «کور کومین»، «ضایعات پریدنتال» و «دیابت» در عنوان و چکیده مقالات انجام شد. عناوین و چکیده‌ها و متن کامل مطالعات برای یافتن مطالعات واجد شرایط بررسی شد. مقالات پژوهشی اصیلی وارد مطالعه شدند که به بررسی اثر کور کومین یا نانوکور کومین بر شاخص‌های بهبود ضایعات پریدنتال در نمونه‌های دیابتیک انسانی یا حیوانی پرداخته بودند. مقالات گزارش کوتاه و مطالعات مروری حذف شدند. یافته‌ها: در نهایت، ۱۰ مطالعه واجد شرایط وارد این مرور سیستماتیک شدند. نتایج مطالعات نشان داد که کور کومین و نانوکور کومین با توجه به اثرهای آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی، می‌توانند باعث کاهش رادیکال‌های آزاد و همچنین، فاکتورهای التهابی مانند اینترلوکین‌ها و متالوپروتئینازها و کلاژنولیتیک‌ها شوند و به این ترتیب، موجب بهبود التهاب لثه در بیماران دیابتی به‌تنهایی یا در کنار روش‌های تهاجمی مانند جرم‌گیری شوند. نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که کور کومین و نانوکور کومین ممکن است در کاهش التهاب لثه و کاهش تحلیل استخوان در بیماران دیابتی مؤثر باشند. با این حال، برای دستیابی به نتیجه‌گیری قابل اعتماد، مطالعات انسانی بیشتری در این زمینه نیاز است.	واژگان کلیدی: کور کومین شاخص پریدنتال پریدنتائیتیس دیابت ملیتوس

مقدمه

به‌طوری که در سال ۲۰۱۹، حدوداً ۴۶۳ میلیون نفر مبتلا به این بیماری گزارش شده است و تخمین زده می‌شود که تا سال ۲۰۴۰، شیوع آن به حدود ۵۷۰ میلیون بیمار برسد [۷، ۸]. هم‌زمان با این افزایش، بیماری‌های مرتبط با دیابت نیز افزایش می‌یابند که بیماری التهابی لثه یکی از این موارد است. از طرفی، بیماری‌های پریدنتال خود می‌توانند تأثیر قابل توجهی بر وضعیت متابولیک در دیابت داشته باشند [۵].

بیماری‌های التهابی لثه یکی از بیماری‌های شایع التهابی مزمن شناخته شده است و علت اصلی از دست دادن دندان در بسیاری از انسان‌ها در بزرگسالی است. بیماری‌های سیستمیک مختلف، از جمله دیابت شیرین، می‌توانند به بیماری التهابی لثه منجر شوند [۹-۱۱]. تعداد کل افراد مبتلا به این نوع دیابت در سراسر جهان در حال افزایش است و با افزایش شیوع چاقی، کم‌ تحرکی و شهرنشینی، این روند ادامه دارد،

ضدمیکروبی پیشنهاد شده است. کورکومین یک پلی فنول با مشتقات گیاهی است که عمدتاً از ریشه گیاه زردچوبه استخراج می شود و آن را نام شیمیایی ۱,۶-bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-hepta-1,6-diene-3,5-dione و فرمول C₂₁H₂₀O₆ معرفی کرده است [۲۳].

تحقیقات گسترده اثرهای ضدالتهابی، آنتی اکسیدانی، ضد رگ زایی، تنظیم کننده سیستم ایمنی، ضدباکتریایی و پروآپتوز کورکومین را نشان داده اند [۲۴]. به علاوه، به نظر می رسد که کورکومین در درمان بیماری هایی که منشأ التهابی دارند، نظیر آرتريت روماتوئید [۲۵]، بیماری التهابی روده [۲۶] و همچنین، بیماری های دهان، مانند بیماری مخاط دهان، لیکن پلان دهان، کارسینوم سلول سنگفرشی دهان و بیماری پریودنتال، می تواند مؤثر باشد [۲۷]. به تازگی، مطالعه ای متاآنالیز نشان داد که استفاده موضعی از کورکومین اثرهای بالینی مشابهی با کلرگزیدین دارد که استاندارد طلایی در کمک درمان SRP (Scaling and Root Planing) and درمان غیرجراحی لثه برای بیماری پریودنتال است [۲۸]. در مطالعه متاآنالیز دیگری، اثرهای درمانی کورکومین با NPT (treatment non-surgical periodontal) مقایسه شد. نتایج این مطالعه نشان داد که کورکومین می تواند به طور مؤثری، به کاهش شاخص لثه ای (gingival index) در بیماران منجر شود و می تواند کاندیدای مناسبی برای درمان کمکی بیماری پریودنتال باشد [۲۹].

با توجه به فراهمی زیستی پایین کورکومین، به تازگی استفاده از مکمل های نانوفرموله آن (نانوکورکومین) پیشنهاد می شود. مطالعات اخیر نشان داده اند که نانوکورکومین نسبت به کورکومین طبیعی، کارایی بیشتری در مهارکنندگی MMP دارد [۳۰، ۳۱]. با این حال، با توجه به وجود التهاب سیستمیک در بیماران مبتلا به دیابت، مشخص نیست که آیا کورکومین یا نانوکورکومین می تواند در این بیماران نیز مؤثر باشد. بنابراین، این مطالعه با طراحی مرور سیستماتیک و با هدف پاسخ به این سؤال پژوهشی که «آیا ترکیبات کورکومین و نانوکورکومین می توانند ضایعات پریودنتال را در بیماران مبتلا به دیابت در مراحل اولیه کنترل کنند؟» انجام شد.

روش کار

این مطالعه مروری سیستماتیک طبق دستورالعمل های PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) انجام شد.

در ابتدا، جستجوی اطلاعات در پایگاه های اطلاعاتی PubMed، Web of Sciences، Scopus و google scholar با هدف یافتن منابع مرتبط بدون هرگونه محدودیت زبانی و زمانی تا سپتامبر ۲۰۲۳ انجام شد. برای جستجو در پایگاه های اطلاعاتی مذکور، از کلمات کلیدی (واژه های MeSh و non-MeSh) مرتبط با «کورکومین»، «بیماری های پریودنتال» و «دیابت» در فیلد عنوان و چکیده استفاده شد. استراتژی جستجو در جدول ۱ نشان داده شده است.

بیماری های التهابی لثه را بافت میکروبی دهان، به ویژه باکتری های بی هوازی گرم منفی مانند *Por-phyromonas gingivalis* و متابولیت های سمی آن ها مانند لیپوپلی ساکاریدها (Lipopolysaccharides, LPS) و اندوتوکسین القا می کنند. فرایند فعال شدن پاسخ التهابی در میزبان به تخریب کلاژن و بافت همبند در لثه، اطراف دندان و تحلیل استخوان آلوئول منجر می شود [۱۰-۶]. مطالعات نشان داده اند که دیابت ممکن است به تشدید پاسخ های التهابی در بیماران منجر شود [۱۱]. به علاوه، به نظر می رسد که افزایش سطح گلوکز در مایع داخل شیار پریودنتال (Gingival crevicular fluid, GCF) می تواند باعث تکثیر میکروارگانیسم ها در زیر لثه شود که به افزایش حساسیت بافت پریودنتال و بیماری های لثه منجر می شود [۱۴-۱۲]. علاوه بر التهاب موضعی در بیماران مبتلا به دیابت، التهاب سیستمیک نیز در التهاب لثه در این بیماران نقش مهمی دارد. افزایش سطوح CRP (C-reactive protein) به عنوان یک پروتئین واکنشی فاز حاد، بیانگر بروز بیماری التهابی سیستمیک در این بیماران است. مطالعات نشان داده اند که افزایش تولید فاکتورهای التهابی و همچنین، عوامل استئوکلاستوزنیک به تخریب بافت های اطراف لثه، دندان و استخوان آلوئول منجر می شود [۱۶، ۱۵].

در مطالعه ای که در موش های دیابتی بدون میکروب (germ-free rats) انجام شد، مشخص شد که تولید و فعال شدن بسیاری از فاکتورهای التهابی، مانند ماتریکس متالوپروتئینازها (Matrix metalloproteinases, MMPs) که مشتق از عوامل میکروبی است، می تواند به تخریب کلاژن و بافت های همبند اطراف دندان منجر شود [۱۲]. در مطالعه دیگری، گلوب و همکارانش، فرایند دومرحله ای را در خصوص التهاب لثه توضیح دادند. اولین مرحله از این فرایند را میکروب های فلور نرمال دهان شروع می کنند و در دومین مرحله، پاسخ التهابی موضعی و سیستمیک به تخریب بافت های همبند داخل و خارج دهان منجر می شود [۱۸، ۱۷]. این فاکتورهای التهابی مانند MMP-9، خود می توانند باعث تخریب گیرنده انسولین و تشدید هایپرگلیسمی شوند [۱۹].

علاوه بر این، در بیماران دیابت نوع یک و دو، احتمال تحلیل استخوان فک و همین طور، استخوان های سایر قسمت های بدن (استئوپروز) وجود دارد [۲۰]. در واقع، سیتوکاین های التهابی که در بیماری دیابت افزایش می یابند، می توانند به تحلیل استخوان در اطراف دندان، لثه و همین طور، استخوان های اسکلت بدن منجر شوند [۵]. واسطه اصلی در بیماری های التهابی لثه و تخریب استخوان، اینترلوکین IL-6 و IL-1β (به عنوان عامل فعال کننده استئوکلاست) است [۲۱].

عمدتاً در چنین شرایطی، درمان با آنتی بیوتیک هایی نظیر مترونیدازول، آموکسی سیلین و تتراسایکلین به صورت سیستمیک یا موضعی مطرح می شود، اگرچه استفاده از آنتی بیوتیک ها همواره بحث برانگیز است؛ زیرا مقاومت آنتی بیوتیکی حتی با مصرف موضعی آن اتفاق می افتد و این تهدیدی برای سلامت عمومی جهانی است [۲۲]. بنابراین، استفاده از درمان های جایگزین، به ویژه استفاده از عوامل طبیعی با عملکرد

جدول ۱. کلیدواژه‌های استفاده شده در جست‌وجوی پایگاه‌های اطلاعاتی

کلیدواژه‌های مرتبط با کورکومین ("curcumin" [MeSH Terms] OR "curcumin" [Title/Abstract] OR "curcumin*" [Title/Abstract] OR "*curcumin" [Title/Abstract] OR curcuma [Title/Abstract] OR Turmeric [Title/Abstract] OR Diferuloylmethane [Title/Abstract] OR Mervia [Title/Abstract])
کلیدواژه‌های مرتبط با بیماری‌های پریودنتال periodontal diseases [MeSH Terms] OR periodontal diseases[Title/Abstract] OR periodontal disease [Title/Abstract] OR periodontium [MeSH Terms] OR periodontium [Title/Abstract] OR periodontics [MeSH Terms] OR periodontics [Title/Abstract] OR periodontitis [MeSH Terms] OR periodontitis [Title/Abstract] OR periodontal [Title/Abstract] OR parodontosis [Title/Abstract] OR gingival disease[Title/Abstract] OR gum inflammation [Title/Abstract] OR periodontitides [Title/Abstract] OR pericementitis [Title/Abstract] OR pericementitides [Title/Abstract]
کلیدواژه‌های مرتبط با دیابت "diabetes mellitus" [MeSH Terms] OR "diabetes mellitus" [Title/Abstract] OR "diabet*" [Title/Abstract] OR "dm1" [Title/Abstract] OR "dmi" [Title/Abstract] OR "dm2" [Title/Abstract] OR "dmii" [Title/Abstract] OR "glycated hemoglobin" [MeSH Terms] OR "glycated hemoglobin" [Title/Abstract]

انتشار، طراحی مطالعه، دوز و نحوه تجویز کورکومین، مدت‌زمان درمان و نتایج مطالعه بود که دو نفر از همکاران به‌طور مستقل، آن‌ها را از مقالات استخراج و در فایل اکسل پیش‌ساخته توسط محقق ثبت کردند. سپس، اطلاعاتی که دو محقق استخراج کرده بودند، با هم مقایسه شد و موارد اختلاف با بحث و گفت‌وگو برطرف شد. در مواردی که اطلاعات در مقالات به‌طور کامل گزارش نشده بود یا در مواردی که متن کامل مقالات در دسترس نبود، متن کامل مقاله از نویسنده مسئول آن مقاله از طریق ایمیل درخواست شد.

یافته‌ها

در جست‌وجوی اولیه، تعداد ۱۲۸ مطالعه حاصل شد که ۱ مورد آن تکراری بود. پس از غربالگری مطالعات بر اساس عناوین و خلاصه آن‌ها، ۱۰ مقاله مرتبط برای بررسی متن کامل انتخاب شدند که تمام این مقالات معیار ورود به مرور سیستماتیک در مطالعه حاضر را داشتند. نمودار ۱ فرایند انتخاب مقالات واجد شرایط را نشان می‌دهد.

جدول ۳ مشخصات مطالعات وارد شده را نشان می‌دهد. مطالعات بین سال‌های ۲۰۱۵ تا ۲۰۲۳ انجام شده بودند. طول مدت درمان از ۱ هفته الی ۱۶ هفته در مطالعات متفاوت بود و مطالعات در کشورهای مختلف (۴ مورد از آمریکا، ۲ مورد از برزیل، ۲ مورد از اندونزی، ۱ مورد از رومانی و ۱ مورد از عراق) انجام شده بود. هیچ‌یک از مطالعات عارضه جانبی خاصی را برای کورکومین گزارش نکردند. جدول ۴ خطر سوگیری را برای مطالعات وارد شده نشان می‌دهد.

پس از تهیه فهرست اولیه مقالات، ابتدا عناوین آن‌ها را دو نفر از همکاران طرح بررسی کردند و موارد تکراری حذف شدند. سپس، عنوان و چکیده مقالات باقی‌مانده با دقت مطالعه شد و مقالات فاقد معیارهای ورود به این مطالعه حذف شدند و سپس، متن کامل مقالات باقی‌مانده بررسی شد. در نهایت، مقالات واجد شرایط با توجه به معیارهای ورود و خروج، انتخاب و سایر مقالات خارج شدند. هرگونه اختلاف‌نظر در این زمینه از طریق بحث و گفت‌وگو با محقق اصلی برطرف شد. مقالات پژوهشی اصلی وارد این مطالعه شدند که به بررسی اثر کورکومین یا نانوکورکومین بر شاخص‌های بهبود ضایعات پریودنتال یا شاخص‌های التهابی و آنتی‌اکسیدان‌ها در نمونه‌های دیابتیک (انسانی یا حیوانی) پرداخته بودند. به‌علاوه، مقالات گزارش کوتاه و مطالعات مروری حذف شدند. شاخص PICOT در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول ۲. PICOT

جمعیت مورد مطالعه (P)	نمونه‌های دیابتیک مبتلا به بیماری‌های لته
مداخله مدنظر (I)	کورکومین یا نانوکورکومین به‌صورت خوراکی یا موضعی
گروه کنترل / مقایسه (C)	افراد سالم یا افراد دیابتیک فاقد بیماری لته
پیامدها (O)	تمام پیامدهای مرتبط با وضعیت سلامت لته یا شاخص‌های التهابی و آنتی‌اکسیدان‌ها
زمان (T)	بدون محدودیت

داده‌های استخراجی از مطالعات شامل نام خانوادگی نویسنده، سال

جدول ۳. ویژگی مطالعاتی که به بررسی اثر کورکومین یا نانوکورکومین بر بهبود ضایعات پریودنتال در نمونه‌های دیابتیک پرداختند

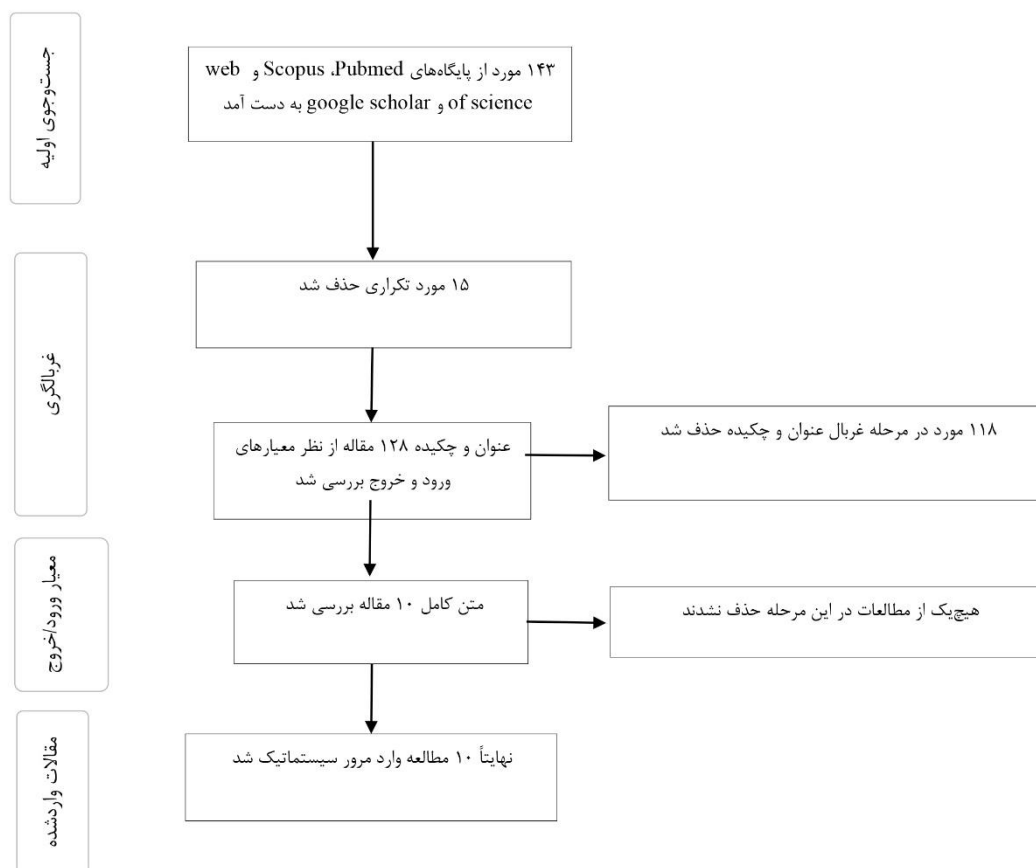
نویسنده (سال) / کشور	دوز / روش مصرف	طول مدت مطالعه	گروه‌های مطالعه	نتایج مطالعه
مطالعات انسانی				
Ivanaga و همکاران (۲۰۱۹) / برزیل (۱۴)	۱۰۰ میلی‌گرم در لیتر محلول کورکومین برای شست‌وشو	یک نوبت	(۱) جرم‌گیری	بهبود عمق پاکت پریودنتال در گروه ۲ در مقایسه با گروه ۱ بهبود میزان چسبندگی کلینیکیال لته در گروه ۴ در مقایسه با گروه ۳
			(۲) جرم‌گیری + کورکومین	
			(۳) جرم‌گیری + LED	
			(۴) جرم‌گیری + کورکومین + LED	
Aji و همکاران (۲۰۲۱) / اندونزی (۱۳)	۱۰ میلی‌گرم ژل کورکومین	۴ هفته	(۱) کورکومین + کورتاژ (شانزده پاکت)	کاهش عمق پاکت پریودنتال و خون‌ریزی لته در گروه ۱ در مقایسه با گروه ۲
			(۲) کورتاژ (دوازده پاکت)	

ادامه جدول ۳

مطالعات حیوانی				
Iova و همکاران (۲۰۲۱) / رومانی (۲۰)	۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم / گاواژ خوراکی کور کومین	۱۰ هفته	(۱) پریدنتیت دیابتی	کاهش استرس اکسیداتیو در بافت لثه و خون در گروه ۲ و ۴ در مقایسه با گروه ۱ و ۳
			(۲) پریدنتیت دیابتی + کور کومین	
			(۳) پریدنتیت دیابتی + درمان روتین	
			(۴) پریدنتیت دیابتی + کور کومین + درمان روتین	
Pimentel و همکاران (۲۰۲۰) / برزیل (۲۲)	۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم / گاواژ خوراکی کور کومین	۴ هفته	(۱) پریدنتیت دیابتی + دارونما	بهبود ضایعات تحلیل استخوانی پریدنتال و کاهش اینترلوکین و TNF در گروه ۴ در مقایسه با گروه ۲ و ۳
			(۲) پریدنتیت دیابتی + کور کومین	
			(۳) پریدنتیت دیابتی + انسولین	
			(۴) پریدنتیت دیابتی + کور کومین + انسولین	کاهش قند خون در گروه ۲ و ۳ و ۴ در مقایسه با گروه ۱
Handajani و همکاران (۲۰۱۵) / اندونزی (۱۹)	۱۰، ۳۰ و ۵۰ میکروگرم در میلی لیتر محلول کور کومین	۱ هفته	(۱) ۱۰، ۳۰ و ۵۰ میکرولیتر در میلی لیتر محلول کور کومین	بهبود لثه در تمام دوزهای گروه ۱
			(۲) گروه مثبت (گلی بنگلاید)	دوزهای بالاتر کور کومین اثر بهبود بیشتری بر ضایعات لثه داشت.
			(۳) گروه منفی (پروپیلن گلیکول)	
Deng و همکاران (۲۰۲۱) / آمریکا (۱۶)	۳۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن / گاواژ خوراکی نانوکور کومین	۳ هفته	(۱) پریدنتیت دیابتی	کاهش سیتوکین های التهابی در گروه ۲ در مقایسه با گروه ۱
			(۲) پریدنتیت دیابتی + نانو کور کومین	بهبود ضایعات تحلیل استخوانی در گروه ۲ در مقایسه با گروه ۱ مهار حجم و تراکم مواد معدنی (پریدنتیت و پوکی استخوان ناشی از دیابت) در گروه ۲ در مقایسه با گروه ۱ عدم تغییر در سطح قند خون در گروه ۲ در مقایسه با گروه ۱
Elburki و همکاران (۲۰۱۷) / آمریکا (۱۷)	۳۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن / گاواژ خوراکی نانوکور کومین	۳ هفته	(۱) پریدنتیت دیابتی	کاهش تحلیل استخوان آلئول، کاهش اینترلوکین ۱ بتا، اینترلوکین ۶، ماتریکس متالوپروتئیناز ۹ و فاکتور هسته ای کاپا بی در گروه ۲ در مقایسه با گروه ۱
			(۲) پریدنتیت دیابتی + نانو کور کومین	عدم تأثیر بر قند خون در گروه ۲ در مقایسه با گروه ۱ کاهش تحلیل استخوان، کاهش اینترلوکین ۱-بتا و اینترلوکین ۶، کاهش ماتریکس متالوپروتئیناز در گروه ۲ در مقایسه با گروه ۱
Elburki و همکاران (۲۰۱۶) / آمریکا (۱۸)	۳۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن / گاواژ خوراکی نانوکور کومین	۳ هفته	(۱) پریدنتیت دیابتی	
			(۲) پریدنتیت دیابتی + نانو کور کومین	
Chenar Anwar و همکاران (۲۰۲۲) / عراق (۲۱)	۱۲ میکروگرم بر میلی لیتر ژل کور کومین	۱۰ هفته	(۱) درمان گروه پریدنتیت دیابتی با جرم گیری + ژل کور کومین	
			(۲) درمان گروه پریدنتیت دیابتی با کور کومین	افزایش سطح آنزیم های آنتی اکسیدان (گلوتاتیون پراکسیداز، کاتالاز، سوپراکسیداز دیسموتاز) و کاهش مالون دی آلدید در گروه ۲ در مقایسه با گروه ۴
			(۳) درمان گروه پریدنتیت دیابتی با جرم گیری	
			(۴) گروه پریدنتیت دیابتی بدون درمان	
Bhatt و همکاران (۲۰۲۳) / آمریکا (۱۵)	۳۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن / گاواژ خوراکی نانوکور کومین	۱۶ هفته	(۱) سالم	کاهش فعالیت پاتولوژیک ماتریکس متالوپروتئیناز ۹ در پلاسما و در بافت لثه، کاهش سطوح سیتوکاین ها مانند اینترلوکین ۱-بتا، رزولین و بهبود استئوپروز دیابتی در گروه ۳ در مقایسه با گروه ۲
			(۲) دیابتی	
			(۳) دیابتی + نانو کور کومین	عدم تغییر در سطح قند خون در گروه ۳ در مقایسه با گروه ۲

جدول ۴: خطر سوگیری مطالعات وارد شده

نویسنده (سال)	سؤال پژوهشی مشخص	تخصیص تصادفی	ریزش زیر ۲۰ درصد	سنجش دقیق پیامد	متغیرهای کوواریت	دوره پیگیری مناسب
Ivanaga و همکاران (۲۰۱۹)	بله	بله	بله	بله	بله	بله
Aji و همکاران (۲۰۲۱)	بله	خیر	بله	بله	بله	خیر
Iova و همکاران (۲۰۲۱)	بله	بله	بله	بله	بله	بله
Bhatt و همکاران (۲۰۲۳)	بله	بله	بله	بله	بله	بله
Elburki و همکاران (۲۰۱۶)	بله	خیر	بله	بله	بله	بله
Pimentel و همکاران (۲۰۲۰)	بله	خیر	بله	بله	بله	بله
Handajani و همکاران (۲۰۱۵)	بله	بله	بله	بله	بله	خیر
Deng و همکاران (۲۰۲۱)	بله	خیر	بله	بله	بله	بله
Elburki و همکاران (۲۰۱۷)	بله	بله	بله	بله	بله	بله
Chenar Anwar و همکاران (۲۰۲۲)	بله	بله	بله	بله	بله	بله



نمودار ۱. مراحل انتخاب مطالعات

مطالعات انسانی

از ۱۰ مطالعه واجد شرایط، دو مطالعه در نمونه‌های انسانی (یک مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی شده و دیگری به صورت نیمه تجربی تک گروه) انجام شده بود [۱۳، ۱۴]. در مجموع، ۴۱ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو در این مطالعات وارد شدند. در یک مورد، کورکومین به صورت ۱۰۰ میلی گرم در دسی لیتر به مقدار ۱ سی سی داخل محل ضایعه تزریق شد و در مطالعه دیگر، کورکومین به صورت ژل موضعی استفاده شد. نتایج یک مطالعه انسانی نشان داد که کورکومین می تواند همراه با LED (Light-emitting diode) و جرم گیری باعث بهبود عمق پاکت پریدونتال و بهبود ظرفیت آنتی اکسیدانی و ضدالتهابی در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو شود [۳۲]. در مطالعه دیگر، استفاده از ژل موضعی کورکومین به مقدار ۳ تا ۵ میلی لیتر پس از کورتاژ، به بهبود در شاخص لثه به میزان ۵۱/۶۱ درصد و بهبود در عمق پاکت لثه به میزان ۴۲/۸۵ درصد در مقایسه با گروه کنترل منجر شد [۱۳].

مطالعات حیوانی

هشت مطالعه حیوانی (۳۷۸ موش نر بالغ) در این مرور سیستماتیک وارد شدند [۱۵-۲۲]. در مطالعات حیوانی، کورکومین یا نانوکورکومین به صورت گاوآذ خوراکی در دوزهای مختلف به ازای کیلوگرم وزن موش تجویز شده بود. در یک مطالعه، ژل کورکومین با دوز ۱۲/۵ میکروگرم بر میلی لیتر

استفاده شد [۲۱]. نتایج مطالعات حیوانی نشان داد که درمان با کورکومین یا نانوکورکومین باعث بهبود معنی داری در بافت لثه [۱۹]، استرس اکسیداتیو و فاکتورهای التهابی در بافت لثه و خون [۱۸-۲۲، ۲۰]، کاهش تحلیل استخوان [۱۵-۱۷، ۲۳، ۲۲]، کاهش تجمع ماکروفاژها و بهبود فعالیت کموتاکتیک [۱۶]، کاهش ماتریکس متالوپروتئیناز ۹ [۱۵، ۱۶، ۱۸] و پره زولوپین [۱۵، ۱۶] می شود. اگرچه برخی مطالعات نشان دادند که کورکومین باعث بهبود شاخص های گلیسمی نیز می شود [۲۰، ۲۲]، سه مطالعه اثر معنی داری بر قند خون و هموگلوبین A1C در نمونه های تحت درمان مشاهده نکردند [۱۵، ۱۶، ۱۸].

بحث

پریودنتیت نوعی بیماری التهابی مزمن شایع است که با تخریب ساختارهای نگه دارنده دندان ها یا پریودنشیوم که شامل بافت پریودنتال و استخوان آلوئولار است، مشخص می شود. این بیماری شیوع بالایی دارد (پریودنتیت شدید ۱۰ تا ۱۵ درصد بزرگسالان را تحت تأثیر قرار می دهد) و اثرهای منفی متعددی بر کیفیت زندگی می گذارد [۲۶-۲۴]. داده های اپیدمیولوژیک تأیید می کنند که دیابت عامل خطری اصلی برای پریودنتیت است. ابتلا به پریودنتیت در افراد دیابتی، تقریباً سه برابر افزایش می یابد [۲۷]. ارتباط واضحی بین درجه هایپرگلیسمی و شدت پریودنتیت وجود دارد [۲۸]. مکانیسم های پاتوفیزیولوژیک در

کاهش دهد [۱۳].

Sharma و همکارانش، نشان دادند که کورکومین با مهار تکثیر، تولید آنتی‌بادی (IgG1 و IgG2a) و ترشح لنفوکین (IL-1، IL-4، IL-6 و TNF- α)، فعالیت لنفوسیت‌های T و B و ماکروفاژها را عمدتاً از طریق کاهش CD28 و CD80 و تنظیم مثبت CTLA-4 سرکوب می‌کند. به‌علاوه، در این مطالعه، کورکومین ترشح IL-8، MCP-1 و TNF- α را در پاسخ به گلوکز بالا (۳۵ میلی‌مولار) در مونوسیت‌های U937 مهار کرد [۳۳]. این اثرها در موش‌های دیابتی القا شده با STZ نیز دیده شد. در این مطالعه، سطوح خونی IL-6، MCP-1، TNF- α ، گلوکز، HbA1c و استرس اکسیداتیو به‌طور قابل توجهی به‌دنبال استفاده از کورکومین کاهش یافت [۳۴]. علاوه بر این، در مطالعه دیگری، کورکومین آزادسازی سیتوکین‌های پیش‌التهابی و استیل‌اسیون هیستون را در سلول‌های مونوسیت انسانی (THP-1) از طریق افزایش فعالیت هیستون داستیلازها (HDACs) و کاهش فعالیت هیستون استیل ترانسفراز (HAT) مهار کرد [۳۵].

در بسیاری از مطالعات، اثر کاهندگی قند خون کورکومین بررسی شده است. به نظر می‌رسد که کورکومین از مسیرهای زیر می‌تواند اثرهای مطلوبی بر سطح قند خون داشته باشد: کورکومین می‌تواند سطوح فاکتور نکروز تومور- α [۳۶] و اسیدهای چرب آزاد پلاسما [۳۷] را کاهش دهد. کورکومین همچنین، فعال‌سازی فاکتور هسته‌ای کاپا B [۳۸] و پروتئین کریونیل [۳۹]، پراکسیداسیون لیپیدی [۴۰] و فعالیت‌های آنزیم لیزوزومی (N-acetyl- β -d-glucosaminidase، β -d-glucuronidase) را مهار می‌کند [۴۱].

علاوه بر این، کورکومین می‌تواند سطوح مواد واکنش‌دهنده تیوباربتوریک اسید (TBARS) و فعالیت سوربیتول دهیدروژناز (SDH) را کاهش دهد [۴۲، ۴۳]. کورکومین توانایی القای فعال شدن گیرنده فعال شده توسط تکثیرکننده پراکسی‌زوم گاما (PPAR- γ) را دارد [۴۴]. کورکومین همچنین، می‌تواند سطح انسولین پلاسما و فعالیت لیپوپروتئین لیپاز (LPL) را افزایش دهد [۴۵]. همچنین، کورکومین در فعال کردن آنزیم‌های کبدی مرتبط با گلیکولیز، گلوکونئوتیک و فرایند متابولیک لیپید و همچنین، در فعال کردن عملکرد فاکتور هسته‌ای مرتبط با اریترئوئید ۲ (Nrf2) نقش دارد [۴۶]. با این حال، سه مطالعه در این مرور سیستماتیک اثری از تغییر در قند خون مشاهده نکردند. این نتایج می‌تواند به‌دلیل دوز متفاوت، روش تجویز و یا طول اثرهای مفیدی از کورکومین بر بهبود پریدونتیت دیابتی دیده شد. می‌توان این‌طور نتیجه گرفت که کورکومین مستقل از قند خون، در بهبود التهاب بافت لثه و پریدونتیت دیابتی نقش دارد.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعاتی که در این مرور سیستماتیک وارد شدند، نشان داد که کورکومین یا نانوکورکومین به‌طور قابل توجهی، بیومارک‌های التهابی

این ارتباط به‌طور کامل شناخته نشده‌اند، اما جنبه‌هایی از عملکرد سیستم ایمنی، فعالیت نوتروفیل‌ها، فاکتورهای التهابی و سیتوکین‌ها در این ارتباط مطرح‌اند [۳۳، ۳۴]. مطالعات اخیر از وجود رابطه دوطرفه بین دیابت و پریدونتیت حمایت می‌کنند [۲۸-۳۰]. بیماری پریدونتال تأثیر نامطلوبی بر نتایج دیابت دارد [۳۱]؛ بنابراین، سلامت دهان و بافت پریدونتال باید به‌عنوان یکی از اجزای جدایی‌ناپذیر مدیریت دیابت، مدنظر قرار گیرد [۲۸].

کورکومین و نانوکورکومین در سال‌های اخیر، به‌دلیل داشتن پتانسیل درمانی، به‌طور گسترده برای تعدیل سیستم ایمنی و اثرهای ضدالتهابی در پریدونتیت مرتبط با دیابت مطالعه شده‌اند. کورکومین و نانوکورکومین به‌عنوان آنتی‌اکسیدانی کارآمد، از بدن در برابر عوارض ناشی از استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند. این اثر به‌خصوص در بیماری‌های التهابی لثه در بیماران دیابتی نوع دو مطرح است [۳۲].

در مطالعه مرور سیستماتیک حاضر، مطالعاتی که از پتانسیل آنتی-اکسیدانی کورکومین و نانوکورکومین در درمان پریدونتیت دیابتی استفاده کرده بودند، بررسی شدند. ده مطالعه وارد این مرور سیستماتیک شدند که از این بین، دو مطالعه بالینی [۱۳، ۱۴] و هشت مطالعه پیش‌بالینی بودند [۱۵-۱۷، ۱۹-۲۳]. تمام این مطالعات، حتی در صورت استفاده از یک دوز از محلول کورکومین، اثرهای مفیدی را بر بهبود شاخص‌های التهابی و بهبود بافت لثه و استخوانی مشاهده کردند. مطالعه Mohammad و همکارانش، نشان داد که کورکومین می‌تواند به کاهش مالون‌دی‌آلدهید (یکی از بیومارک‌های استرس اکسیداتیو) به‌صورت موضعی و سیستمیک منجر شود [۲۱]. شاخص-های آنتی‌اکسیدانی هم در بافت لثه و هم در خون، در چندین مطالعه، به‌دنبال استفاده از کورکومین یا نانوکورکومین افزایش یافتند [۱۸-۱۵، ۲۰-۲۲]. کورکومین و نانوکورکومین می‌توانند در کاهش التهاب بافت همبند سیستمیک و التهاب بافت لثه مؤثر باشند و همچنین، به‌طور قابل توجهی از تحلیل استخوان آلوئل شده جلوگیری کنند و تولید فاکتورهای التهابی نظیر IL-1 β ، IL-6، MMP9، MMP8 و MMP2 را به مقدار زیادی سرکوب کنند [۱۷].

همچنین، کورکومین و نانوکورکومین دارای اثرهای ضدالتهابی در التهاب لثه و پریدونتیت ناشی از دیابت، علی‌رغم هاپرگلیسمی شدید هستند [۲۳].

کورکومین طبیعی و انسولین، هر دو تأثیر مشابهی بر قند خون دارند و باعث بهبود سطح استخوان آلوئل و کنترل قند خون و کاهش سطح سیتوکین‌های پیش‌التهابی می‌شوند [۲۲]. علاوه بر این، کورکومین و نانوکورکومین دارای اثر آنتی‌اکسیدانی بر بیومارک‌های استرس اکسیداتیو در پریدونتیت القایی هستند [۲۰]. کورکومین عاملی مؤثر در تمیز کردن سطح ریشه و تسریع در بهبود پاکت‌های پریدونتال در بیماران دیابتی به شمار می‌رود و استفاده از ژل خورراکی کورکومین پس از کورتاژ، می‌تواند التهاب انساج پریدونتال را در بیماران دیابتی

سپاسگزاری

این مقاله برگرفته از رساله دکتری آقای امیرحسین مجبوری یزدی با عنوان «بررسی اثربخشی کورکومین و نانوکورکومین در بهبود ضایعات پریودنتال بیماران مبتلا به دیابت: مرور سیستماتیک» با کد اخلاق IR.NKUMS. REC.1402.022 است. بدین ترتیب، پژوهشگران از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی قدردانی می‌کنند.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تضاد منافع را بیان نکرده‌اند.

References

- Golub LM, Lee HM. Periodontal therapeutics: Current host-modulation agents and future directions. *Periodontol* 2000. 2020;82(1):186-204. DOI: 10.1111/prd.12315 PMID: 31850625
- Liu R, Bal HS, Desta T, Krothapalli N, Alyassi M, Luan Q, et al. Diabetes enhances periodontal bone loss through enhanced resorption and diminished bone formation. *J Dent Res*. 2006;85(6):510-14. DOI: 10.1177/154405910608500606 PMID: 16723646
- Preshaw PM. Diabetes and periodontitis: what's it all about?. *Practical Diabetes*. 2013;30(1):9-10a. [Link]
- Singh N, Ranjan V, Zaidi D, Shyam H, Singh A, Lodha D, et al. Insulin catalyzes the curcumin-induced wound healing: An in vitro model for gingival repair. *Indian J Pharmacol*. 2012;44(4):458-462. DOI: 10.4103/0253-7613.99304 PMID: 23087505
- Taylor GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Ann Periodontol*. 2001;6(1):99-112. DOI: 10.1902/annals.2001.6.1.99 PMID: 11887478
- Ryan ME, Carnu O, Kamer A. The influence of diabetes on the periodontal tissues. *J Am Dent Assoc*. 2003;134:34S-40S. DOI: 10.14219/jada.archive.2003.0370 PMID: 18196671
- Genco RJ. Host responses in periodontal diseases: current concepts. *J Periodontol*. 1992;63:338-55. DOI: 10.1902/jop.1992.63.4s.338 PMID: 1573548
- Gu Y, Walker C, Ryan ME, Payne JB, Golub LM. Non-antibacterial tetracycline formulations: clinical applications in dentistry and medicine. *J Oral Microbiol*. 2012;4(1):192-27. DOI: 10.3402/jom.v4i0.19227 PMID: 23071896
- Van Dyke TE. Commentary: periodontitis is characterized by an immuno-inflammatory host-mediated destruction of bone and connective tissues that support the teeth. *J Periodontol*. 2014;85(4):509-11. DOI: 10.1902/jop.2014.130701 PMID: 24678865
- Xiao E, Graves D. Impact of diabetes on the protective role of FOXO1 in wound healing. *J Dent Res*. 2015;94(8):1025-26. DOI: 10.1177/0022034515586353 PMID: 25978971
- Chang K, Ramamurthy N, McNamara T, Genco R, Golub L. Infection with a gram-negative organism stimulates gingival collagenase production in nondiabetic and diabetic germfree rats. *J Clin Periodontol*. 1988;23(4):239-44. DOI: 10.1111/j.1600-0765.1988.tb01365.x PMID: 2846815
- Aji NRAS, Karina VM, Hafiyah OA, Murdiastuti K, Syaify A. Effect of the application of curcumin (Curcuma Longa) oral gel on periodontal inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia*. 7(3):160-64. DOI: 10.22146/majkedgind.69036
- Ivanaga CA, Miessi DMJ, Nuernberg MAA, Claudio MM, Garcia VG, Theodoro LH. Antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) with curcumin and LED, as an enhancement to scaling and root planing in the treatment of residual pockets in diabetic patients: A randomized and controlled split-mouth clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2019;27:388-95. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2019.07.005 PMID: 31301434
- Bhatt HD, Golub LM, Lee HM, Kim J, Zimmerman T, Deng J, et al. Efficacy of a novel pleiotropic MMP-inhibitor, CMC2. 24, in a long-term diabetes rat model with severe hyperglycemia-induced oral bone loss. *J Inflamm Res*. 2023;779-92. DOI: 10.2147/JIR.S399043 PMID: 36860795
- Deng J, Golub LM, Lee HM, Raja V, Johnson F, Kucine A, et al. A novel modified-curcumin promotes resolvin-like activity and reduces bone loss in diabetes-induced experimental periodontitis. *J Inflamm Res*. 2021;14:5337-47. DOI: 10.2147/JIR.S330157 PMID: 34703272
- Elburki M, Moore D, Terezakis N, Zhang Y, Lee HM, Johnson F, et al. A novel chemically modified curcumin reduces inflammation-mediated connective tissue breakdown in a rat model of diabetes: periodontal and systemic effects. *J Periodontol Res*. 2017;52(2):186-200. DOI: 10.1111/jre.12381 PMID: 27038334
- Elburki MS, Rossa C, Guimaraes MR, Goodenough M, Lee HM, Curylofo FA, et al. A novel chemically modified curcumin reduces severity of experimental periodontal disease in rats: initial observations. *Mediators Inflamm*. 2014;2014 :959471. DOI: 10.1155/2014/959471 PMID: 25104884
- Handajani J, Narissi DH. The effects of Curcuma zedoaria oil on high blood sugar level and gingivitis. *Dent J*. 2015;69:69-73. [Link]
- Iova GM, Calniceanu H, Popa A, Szuhaneck CA, Marcu O, Ciavoi G, et al. The antioxidant effect of curcumin and rutin on oxidative stress biomarkers in experimentally induced periodontitis in hyperglycemic Wistar rats. *Molecules*. 2021;26(5):1332. DOI: 10.3390/molecules26051332
- Mohammad CA, Ali KM, Sha AM, Gul SS. Antioxidant effects of curcumin gel in experimental induced diabetes and periodontitis in rats. *Biomed Res Int*. 2022 :7278064. DOI: 10.1155/2022/7278064 PMID: 35592526
- Pimentel SP, Casati MZ, Ribeiro FV, Corrêa MG, Franck FC, Benatti BB, et al. Impact of natural curcumin on the progression of experimental periodontitis in diabetic rats. *J Periodontol Res*. 2020;55(1):41-50. DOI: 10.1111/jre.12683
- Elburki MS, Rossa C, Guimarães-Stabili MR, Lee HM, Curylofo-Zotti FA, Johnson F, et al. A chemically modified curcumin (CMC 2.24) inhibits nuclear factor κ B activation and inflammatory bone loss in murine models of LPS-induced experimental periodontitis and diabetes-associated natural periodontitis. *Inflamm*. 2017;40:1436-49. DOI: 10.1007/s10753-017-0587-4 PMID: 28534138
- Fox C. New considerations in the prevalence of periodontal disease. *Curr Opin Dent*. 1992;2:5-11. PMID: 1520938
- Fox CH, Jette AM, McGuire SM, Feldman HA, Douglass CW.

- Periodontal disease among New England elders. *J Periodontol*. 1994;65(7):676-84. DOI: 10.1902/jop.1994.65.7.676 PMID: 7608844
26. Kelly M, Steele J, Nuttall N, Bradnock G, Morris J, Nunn J, et al. The condition of supporting structures. Adult Dental Health Survey: Oral Health in the United Kingdom. 2000. [Link]
 27. Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol*. 2000; 2007;44(1):127-153. DOI: 10.1111/j.1600-0757.2006.00193.x PMID: 17474930
 28. Preshaw P, Alba A, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*. 2012;55:21-31. DOI: 10.1007/s00125-011-2342-y PMID: 22057194
 29. Deshpande K, Jain A, Sharma R, Prashar S, Jain R. Diabetes and periodontitis. *J Indian Soc Periodontol*. 2010;14(4):207. DOI: 10.4103/0972-124X.76917 PMID: 21731243
 30. Preshaw PM, Bissett SM. Periodontitis and diabetes. *Br Dent J*. 2019;227(7):S77-84. DOI: 10.1038/s41415-019-0794-5 PMID: 31605062
 31. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Summary of revisions: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Supplement_1):S5-S9. DOI: 10.2337/dc23-Srev PMID: 36507641
 32. Gurav AN. Periodontal therapy—an adjuvant for glycemic control. *Diabetes Metab Syndr*. 2012;6(4):218-23. DOI: 10.1016/j.dsx.2012.09.007 PMID: 23199544
 33. Sharma S, Chopra K, Kulkarni S, Agrewala J. Resveratrol and curcumin suppress immune response through CD28/CTLA-4 and CD80 co-stimulatory pathway. *Clin Exp Immunol*. 2007;147(1):155-163. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2006.03257.x PMID: 17177975
 34. Jain SK, Rains J, Croad J, Larson B, Jones K. Curcumin supplementation lowers TNF- α , IL-6, IL-8, and MCP-1 secretion in high glucose-treated cultured monocytes and blood levels of TNF- α , IL-6, MCP-1, glucose, and glycosylated hemoglobin in diabetic rats. *Antioxid Redox Signal*. 2009;11(2):241-49. DOI: 10.1089/ars.2008.2140 PMID: 18976114
 35. Yun JM, Jialal I, Devaraj S. Epigenetic regulation of high glucose-induced proinflammatory cytokine production in monocytes by curcumin. *J Nutr Biochem*. 2011;22(5):450-58. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2010.03.014 PMID: 20655188
 36. El-Azab MF, Attia FM, El-Mowafy AM. 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(1):41-8. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.02.010 PMID: 21349269
 37. El-Moselhy MA, Taye A, Sharkawi SS, El-Sisi SF, Ahmed AF. The antihyperglycemic effect of curcumin in high fat diet fed rats. Role of TNF- α and free fatty acids. *Food Chem Toxicol*. 2011;49(5):1129-40. DOI: 10.1016/j.fct.2011.02.004 PMID: 21310207
 38. Soetikno V, Sari FR, Veeraveedu PT, Thandavarayan RA, Harima M, Sukumaran V, et al. Curcumin ameliorates macrophage infiltration by inhibiting NF- κ B activation and proinflammatory cytokines in streptozotocin induced-diabetic nephropathy. *Nutr Metab (Lond)*. 2011;8(1):1-11. DOI: 10.1186/1743-7075-8-35 PMID: 21663638
 39. Suryanarayana P, Satyanarayana A, Balakrishna N, Kumar PU, Reddy GB. Effect of turmeric and curcumin on oxidative stress and antioxidant enzymes in streptozotocin-induced diabetic rat. *Med Sci Monit*. 2007;13(12):BR286-292. PMID: 18049430
 40. Yousef MI, El-Demerdash FM, Radwan FM. Sodium arsenite induced biochemical perturbations in rats: ameliorating effect of curcumin. *Nutr Metab (Lond)*. 2008;46(11):3506-11. DOI: 10.1016/j.fct.2008.08.031
 41. Chougala MB, Bhaskar JJ, Rajan M, Salimath PV. Effect of curcumin and quercetin on lysosomal enzyme activities in streptozotocin-induced diabetic rats. *Hum Nutr Clin Nutr*. 2012;31(5):749-55. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.02.003
 42. Murugan P, Pari L. Influence of tetrahydrocurcumin on erythrocyte membrane bound enzymes and antioxidant status in experimental type 2 diabetic rats. *J Ethnopharmacol*. 2007;113(3):479-86. DOI: 10.1016/j.jep.2007.07.004 PMID: 17693046
 43. Pari L, Murugan P. Tetrahydrocurcumin prevents brain lipid peroxidation in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Med Food*. 2007;10(2):323-29. DOI: 10.1089/jmf.2006.058
 44. Nishiyama T, Mae T, Kishida H, Tsukagawa M, Mimaki Y, Kuroda M, et al. Curcuminoids and sesquiterpenoids in turmeric (*Curcuma longa* L.) suppress an increase in blood glucose level in type 2 diabetic KK-Ay mice. *J Agric Food Chem*. 2005;53(4):959-63. DOI: 10.1021/jf0483873 PMID: 15713005
 45. 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. DOI: 10.1002/mnfr.200700184 PMID: 18398869
 46. He HJ, Wang GY, Gao Y, Ling WH, Yu ZW, Jin TR. Curcumin attenuates Nrf2 signaling defect, oxidative stress in muscle and glucose intolerance in high fat diet-fed mice. *World J Diabetes*. 2012;3(5):94. DOI: 10.4239/wjdv3.i5.94 PMID: 22645638