



CurCousin™

Calebina-A

**Recuperador
Metabólico
com Ação
Antiobesidade**



Pnfarma

CURCOUSIN™ (CALEBINA-A)

CurCousin™ é um potente suplemento nutricional, composto por 99% de Calebina-A, com benefícios comprovados para a saúde e no controle da síndrome metabólica. Possui efeitos antiobesidade, melhorando também a saúde hepática, osteoartrite, diabetes, dislipidemias e osteoporose.

Age no controle de processos inflamatórios, na liberação de adipocinas, reequilibrando os níveis hormonais de adiponectina e leptina, reestabelecendo assim, a sensação de saciedade.

Ensaios demonstram que o CurCousin™(Calebina-A) promove um emagrecimento saudável em indivíduos obesos e sobrepesados, por via da ação na diminuição da adipogênese, aumento da termogênese, na modulação da microbiota e aumentando a via de AMPK.

Recentemente, a Calebina-A também demonstrou estar envolvida nas atividades de modulação de histonas (Histona desacetilase e fator associado p300/CBP) que estão associadas a mecanismos epigenéticos (*Novaes et al., 2017*).

A Calebina-A possui atividade antioxidante dependente da concentração e inibição de DPP-4. Parece ser um inibidor não seletivo da ciclooxigenase e inibe a lipoxigenase, embora de forma discreta. Exibiu interações in vitro com CYP2D6 e CYP1A2.

POSOLOGIA

50mg divididas em 2 tomadas diárias, meia hora após as refeições

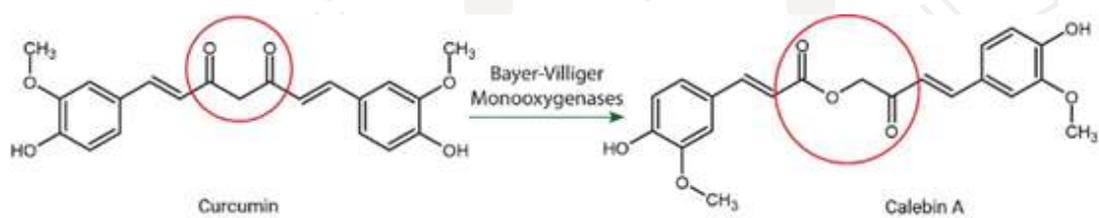
ORIGEM

A Calebina-A é encontrada naturalmente em quantidades vestigiais nas espécies de *Curcuma longa* e *Curcuma caesia* (representa 0,001% dos curcuminoides encontrados no açafrão).

Pertence à família dos ésteres ferulados, chamados calebenóides. A Calebina-A possui características estruturais diferentes e demonstra maior estabilidade química que a curcumina em meios ácidos e básicos. Sendo um éster ferulado, a Calebina-A, não possui a característica estrutural de curcuminóide, ou seja, estrutura 1, 3-dicetônica.

Esses diferenciais na estrutura, tornam a Calebina-A um agente mais potente na proteção das células PC12, contra a toxicidade beta-amiloide, com propriedades inibidoras de crescimento mais altas na linha celular de hepatoma humano HepG2, e um material potente para aliviar os fatores de risco da síndrome metabólica, incluindo controle de peso subjacente.

Embora a Calebina-A e a Curcumina sejam originárias da mesma planta e co-ocorram no rizoma, a Curcumina é altamente conjugada com coloração amarelo brilhante, enquanto a Calebina-A um branco acinzentado.



Diferenças nas estruturas químicas entre Curcumina e Calebina-A

CurCousin™ (Calebina-A) é o ativo ideal para apoiar a saúde metabólica por seus benefícios comprovados:

- Facilita a perda de peso corporal saudável, através da inibição da adipogênese
- Reduz LDL e melhora HDL
- Promove equilíbrio energético e termogênese
- Modula a microbiota intestinal
- Controla o nível de açúcar no sangue
- Melhora a circulação sanguínea

COMPROVAÇÃO DE EFICÁCIA

RECUPERAÇÃO METABÓLICA E REDUÇÃO DO PESO CORPORAL

Foram realizados estudos clínicos com o objetivo de evidenciar a segurança e eficácia do CurCousin™ (Calebina-A). Estudo randomizado, duplo-cego, monocêntrico e controlado por placebo, conduzido com 40 indivíduos obesos ou com sobrepeso, por 90 dias. Foi administrado cápsulas de Calebina-A, contendo 25mg (uma cápsula duas vezes ao dia) ou placebo. Participaram do estudo pacientes do sexo masculino e feminino com idade entre 20 e 65 anos e índice de massa corporal (IMC) entre 25 e 40 Kg/m². Os grupos para o estudo foram divididos na proporção de 1:1 para receber Calebina-A (n = 20) ou placebo (n = 20).

Os indivíduos foram instruídos a tomar uma cápsula pelo menos 30 minutos após a refeição, duas vezes ao dia (2 cápsulas por dia). Não houve efeitos colaterais relatados pelos participantes como resultado da suplementação.

Redução do peso corporal: O presente estudo avaliou a eficácia da Calebina-A na perda de peso, perfil lipídico e nível sérico de adiponectina em comparação com o grupo placebo. A suplementação com Calebina-A- por 90 dias resultou em redução estatisticamente significativa no peso corporal (Gráfico 1).

Alterações nas Circunferências da Cintura: A suplementação com Calebina-A resultou em redução estatisticamente significativa na cintura (Gráfico 1).

Melhoria na suplementação sérica de adiponectina: Calebina-A resultou em (p<0,01) aumento na concentração sérica de adiponectina em comparação com o grupo placebo (Gráfico 2). Esta observação sugere a redução do armazenamento de gordura nos indivíduos suplementados com a Calebina-A.

Modulação de Marcadores Séricos e Perfil Lipídico: Os Gráficos 2 e 3 ilustram que a suplementação com a Calebina-A por 90 dias resultou em uma diminuição significativa

dos níveis de leptina e da Proteína C reativa (Hs-CRP) ($p < 0,01$) em comparação com o placebo. Essa melhora nos níveis Hs-CRP (Proteína C reativa) no grupo suplementado com a Calebina-A sugere um forte potencial do ativo na melhora da saúde cardiovascular em humanos obesos.

Observou-se que a suplementação com a Calebina-A diminuiu significativamente os níveis de colesterol total, colesterol LDL e triglicerídeos e aumentou os níveis de colesterol HDL ($p < 0,0001$) (Gráfico 4).

Alteração Parâmetros Físicos

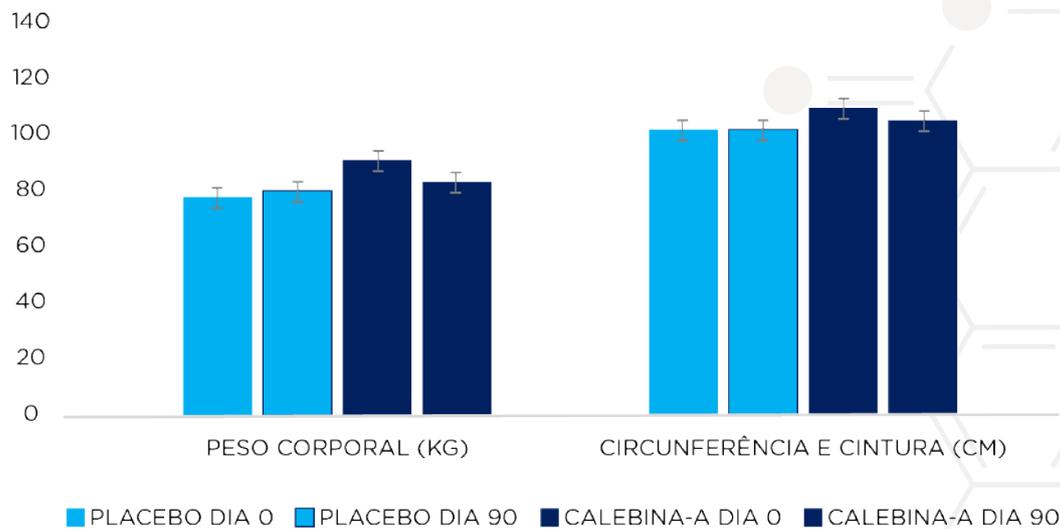


Gráfico 1: Alterações nos parâmetros físicos desde a linha de base até o dia 90 no grupo placebo e no grupo Calebina-A

Alterações Hormonais

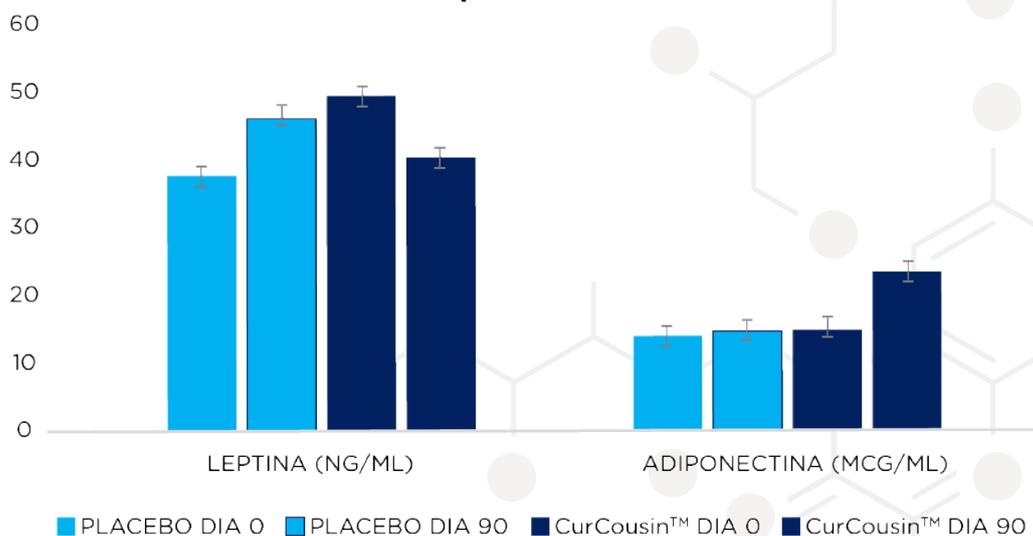


Gráfico 2: A concentração sérica de leptina (média \pm DP) e adiponectina (média \pm DP) dos indivíduos suplementados com Calebina-A e placebo foi comparada na triagem e após 90 dias. Ao final do estudo, Calebina-A confere redução significativa ($p < 0,01$) no nível de leptina em comparação ao grupo placebo e aumento significativo da adiponectina ($p < 0,01$) em comparação com grupo placebo

Marcador Inflamatório Risco Doença Cardiovascular

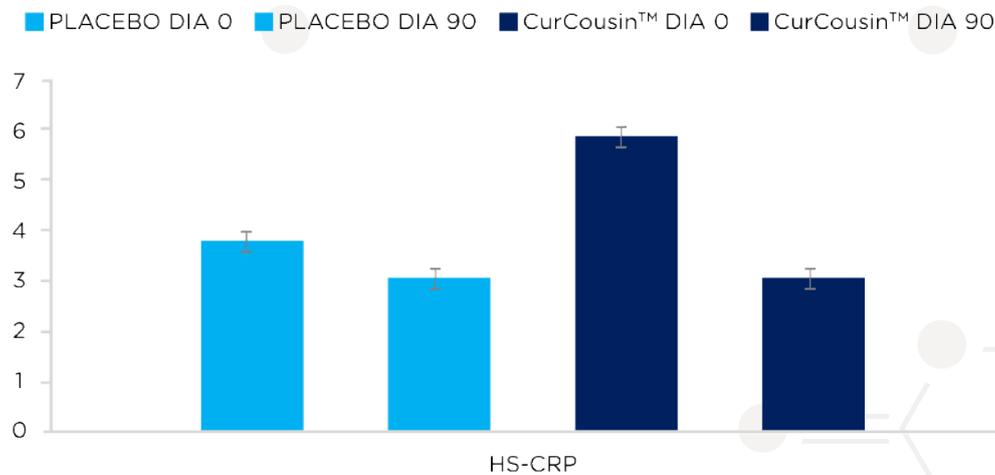


Gráfico 3: A concentração de Proteína C reativa (Hs-CRP) (média \pm SD) de indivíduos suplementados com Calebina-A e placebo foram comparados na triagem e após 90 dias. Ao final do estudo, Calebina-A confere redução significativa ($P < 0,01$) no nível de Proteína C reativa (Hs-CRP) em comparação com grupo placebo

Alterações Metabólicas

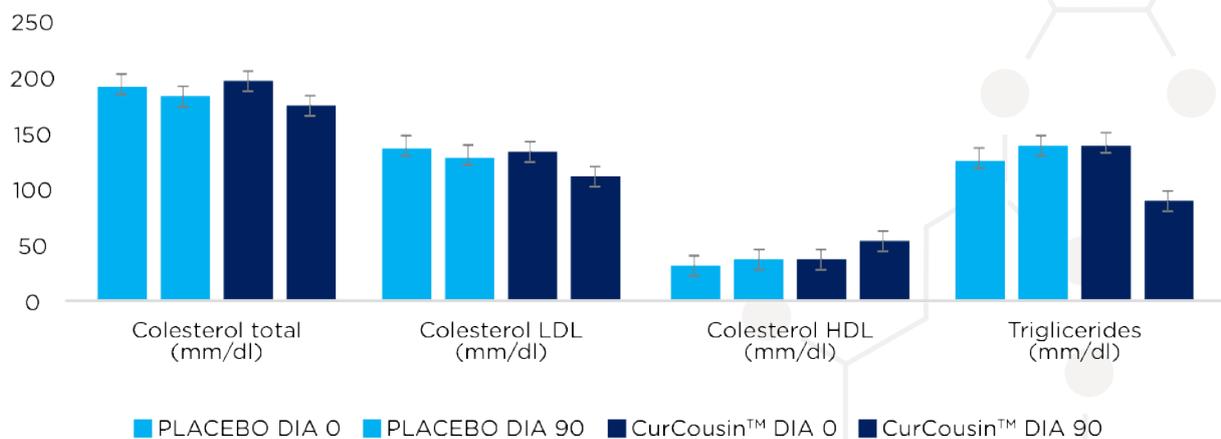


Gráfico 4: Alterações nos marcadores metabólicos de gordura sérica desde o início até o dia 90 no grupo placebo e no grupo suplementado com Calebina-A

Efeitos adversos: Nenhum evento adverso importante foi relatado durante este estudo.

Avaliações de segurança: Sinais vitais como pressão arterial, frequência respiratória, frequência de pulso e quaisquer parâmetros laboratoriais anormais foram considerados para avaliações de segurança. Nenhuma alteração clinicamente significativa foi registrada para exame físico descritivo em ambos os grupos Calebina-A e Placebo. Além disso, nenhum valor laboratorial anormal clinicamente significativo foi identificado e nenhuma alteração estatisticamente significativa nos sinais vitais foi observada desde a linha de base até as visitas finais. Não houve eventos adversos graves observados neste estudo.

ESTUDO DE SEGURANÇA

A análise de segurança do CurCousin™ (Calebina-A) foi realizada de acordo com as diretrizes da Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) (Majeed M et al., 2015)

- Não mutagênico no estudo AMES (anti-mutagenicidade) in vitro
- Estudo agudo de dose única, estudo subagudo de 28 dias, toxicidade subcrônica de 90 dias, toxicidade reprodutiva foram conduzidos em ratos e descobriram que CurCousin™ (Calebina-A) é seguro para consumo

ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS

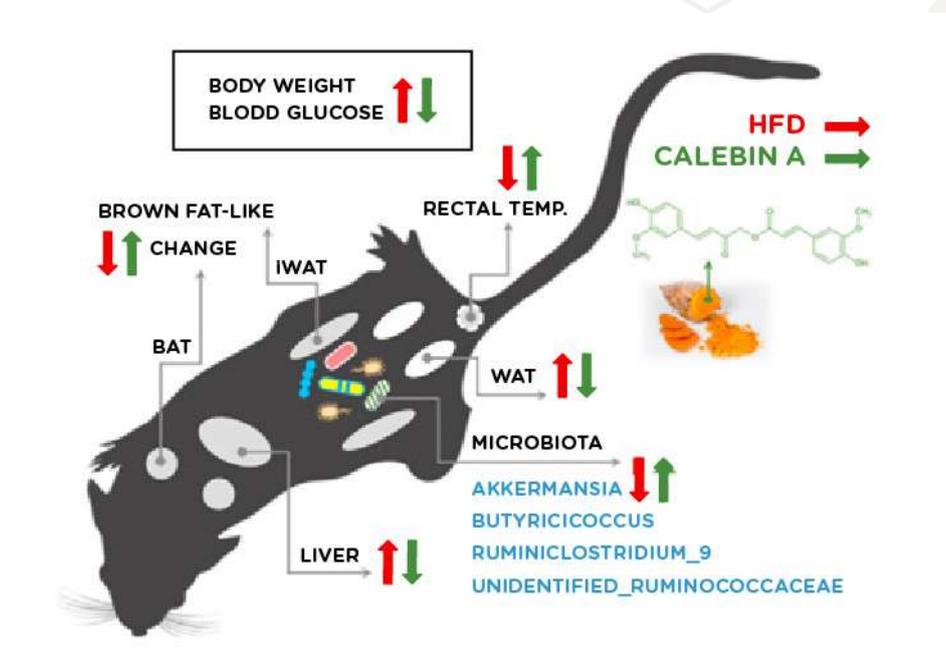
MANEJO DA SÍNDROME METABÓLICA

a) Redução da Deposição de Gordura/Obesidade

A administração de CurCousin™(Calebina-A) reduziu a diferenciação dos adipócitos depositadores de gordura e inibiu o acúmulo de lipídios nos adipócitos 3T3-L1 por meio da diminuição do número de células. Além disso, CurCousin™(Calebina-A) induziu lipólise em adipócitos diferenciados em camundongos com dieta rica em gordura. CurCousin™ (Calebina-A) é eficaz na prevenção do ganho de peso corporal e adiposidade induzidos por dieta rica em gordura (Lai et al., 2015). ([DOI.ORG/10.1002/MNFR.201400809](https://doi.org/10.1002/MNFR.201400809))

b) Promoção da Termogênese e Correção da Disbiose

Em um estudo recente, descobriu-se outras vias de ação do CurCousin™(Calebina-A) em modelos de obesidade induzida por dieta rica em gordura. Eles descobriram que o CurCousin™(Calebina-A) tem uma boa função de termogênese e é um novo modulador da microbiota para prevenir a incidência de obesidade. Os animais alimentados com CurCousin™(Calebina-A) perderam não apenas peso, mas mostraram um aumento nas espécies de Akkermansia muciniphila, cuja população é diminuída sob condições de obesidade. ([DOI.ORG/10.1016/J.JTCME.2022.01.001](https://doi.org/10.1016/J.JTCME.2022.01.001))



c) Esteatose Hepática

Os ácidos graxos livres elevados do tecido adiposo e da ingestão dietética são transportados para o fígado e estimulam a lipogênese levando à esteatose hepática ou fígado gorduroso. A doença hepática gordurosa não alcoólica é um distúrbio hepático comum caracterizado pelo aumento do tamanho do fígado e está principalmente associado à obesidade. Em ratos alimentados com alto teor de gordura, a administração de CurCousin™(Calebina-A) induziu lipólise em adipócitos diferenciados. A administração de CurCousin™ (Calebina-A) também resultou na redução significativa em triglicerídeos hepáticos, acúmulo de lipídios, infiltração inflamatória e degeneração em balão do fígado.

CurCousin™(Calebina-A) ajudou a prevenir e tratar a obesidade e a doença hepática gordurosa não alcoólica (Lai et al., 2015). ([DOI: 10.1002/mnfr.201400809](https://doi.org/10.1002/mnfr.201400809))

d) Hiperlipidemia

A administração de CurCousin™(Calebina-A) reduziu significativamente os níveis séricos de colesterol total e triglicerídeos em camundongos alimentados com dieta rica em gordura, indicando o efeito de CurCousin™ (Calebina-A) na melhora da homeostase lipídica causada pela dieta rica em gordura (Lai et al., 2015). ([DOI: 10.1002/mnfr.201400809](https://doi.org/10.1002/mnfr.201400809))

e) Marcadores séricos aprimorados

Adipocinas como a leptina e a adiponectina são os hormônios produzidos pelos tecidos adiposos brancos, que desempenham um papel fundamental nos processos de homeostase energética. Essas adipocinas também controlam o metabolismo e a imunidade.

CurCousin™(Calebina-A) modulou favoravelmente as adipocinas em camundongos alimentados com dieta rica em gordura (Figura 2). Propriedades modulatórias notáveis do CurCousin™(Calebina-A) incluíram inibição da produção de leptina, aumento da expressão de adiponectina e inibição da inflamação local (adipócito) e sistêmica causada por citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina (IL)- 6 e IL-1 β .

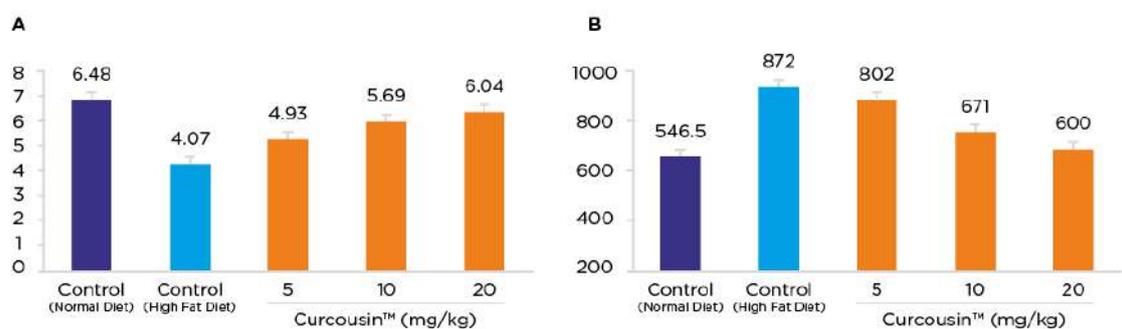


Figura 2: Concentração dos níveis de (A) adiponectina (ng/ml), (B) leptina (pg/ml) no soro de animais experimentais

e) Prevenção de Danos Ósseos

CurCousin™ (Calebina-A) suprimiu efetivamente a osteoclastogênese induzida por mieloma múltiplo e células de câncer de mama por meio da inibição da via de sinalização NF- κ B, que é obrigatória para a osteoclastogênese induzida por RANKL (Tyagi et al., 2016). Assim, o CurCousin™(Calebina-A) pode efetivamente gerenciar lesões ósseas

secundárias associadas ao câncer e doenças não malignas, como osteoporose pós-menopausa e artrite reumatoide. ([DOI: 10.1016/J.ABB.2016.02.013](https://doi.org/10.1016/J.ABB.2016.02.013))

f) Tratamento da Artrite

CurCousin™(Calebina-A) mostrou potencial atividade protetora para a cartilagem articular de mamíferos de danos patológicos em modelos animais. Para estudos de inflamação, a artrite adjuvante foi induzida em ratos de ambos os sexos pela injeção de Mycobacterium tuberculosis inativado pelo calor e analisou o efeito de CurCousin™ (Calebina-A) na melhora do edema da pata e os marcadores associados. Os estudos in vivo revelaram que o CurCousin™(Calebina-A) reduziu significativamente a inflamação aguda e o edema em ratos induzidos por carragenina.

Efeito de CurCousin™ no edema da pata em ratos artríticos induzidos por adjuvante

Produtos Testados	Dose mg/kg pó	% atividade inibitória
CurCousin™ (Calebina-A)	2,5	19,21
	5	31,16
	10	39,4
	20	43,44
Ácido acetilsalicílico (padrão)	100	38,5

Além disso, o CurCousin™(Calebina-A) pode efetivamente modular o sistema imunológico celular inibindo a expressão de células CD4+ e CD8+ e citocinas associadas e mostrou atividade antiartrítica significativa

CONCLUSÃO

Os estudos demonstram que CurCousin™(Calebina-A) é eficaz e seguro no apoio a saúde metabólica, no gerenciamento de peso corporal saudável, inibindo a adipogênese, modulando as adipocinas, diminuindo marcadores inflamatórios. Além disso pode ser o candidato ideal para o tratamento de osteoporose, da esteatose hepática e dores articulares.

Referências Bibliográficas

- Buhrmann C, Popper B, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB e Shakibaei M (2019). Evidência de que a calebina A, um componente da *Curcuma longa* suprime a proliferação mediada por NF- κ B, invasão e metástase de câncer colorretal humano induzida por TNF- β (linfotoxina). *Nutrients* , 11(2), 2904; doi:10.3390/nu11122904
- Buhrmann C, Kunnumakkara AB, Popper B, Majeed M, Aggarwal BB e Shakibaei M (2020). Calebina A potencializa o efeito de 5-FU e TNF- β (linfotoxina α) contra células de câncer colorretal humano: Papel potencial de NF- κ B. *Jornal Internacional de Ciências Moleculares* , 21(7), 2393
- Goenka S, Nagabhushanam K, Majeed M e Simon SR (2019). Calebin-A, um análogo curcuminoide inibe a melanogênese induzida por α -MSH em células de melanoma de camundongo B16F10. *Cosméticos* , 6(3), 51
- Lai CS, Liao SN, Tsai ML, Kalyanam N, Majeed M, Majeed A, Ho CT e Pan MH. (2015). Calebin-A inibe a adipogênese e a esteatose hepática na obesidade induzida por dieta rica em gordura via ativação da sinalização AMPK. *Molecular Nutrition & Food Research* , 59(10), 1883-1895
- Lee PS, Lu YY, Nagabhushanam K, Ho CT, Mei HC e Pan MH (2022). Calebin-A previne a obesidade induzida por HFD em camundongos, promovendo a termogênese e modulando a microbiota intestinal. *Jornal de Medicina Tradicional e Complementar* , doi.org/10.1016/j.jtcm.2022.01.001
- Majeed A, Majeed M, Thajuddin N, Arumugam S, Ali F e Beede K (2019). Biotransformação da curcumina em calebina-A: um novo curcuminóide farmacologicamente importante da espécie curcuma. *Journal of Pure and Applied Microbiology* , 13(2), 1159-1168
- Majeed A, Majeed M, Thajuddin N, Arumugam S, Ali F, Beede K, Adams SJ e Gnanamani M (2019). Bioconversão de curcumina em calebina-A pelo fungo endofítico *Ovatospora brasiliensis* EPE-10 MTCC 25236 associado a *Curcuma caesia* . *AMB Express* , 9(1), 1-13
- Majeed A, Nagabhushanam K, Majeed M, Thomas SM e Thajuddin N (2017). Uma síntese rápida, verde e livre de grupos protetores de um potente metabólito secundário calebina-A e seus análogos. *Georg Thieme Verlag Stuttgart · Nova York — SynOpen*, 1 , 125-128
- Majeed M, Majeed A, Pandey A, Lad PS e Vuppala KK (2016). Eficácia e tolerabilidade de uma nova formulação para controle de peso em indivíduos obesos: um estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. *International Journal of Ayurveda and Pharma Research* , 4(11), 10-17
- Majeed M, Nagabhushanam K, Natarajan S, Bani S, Pandey A e Karri SK (2015). Investigação da toxicidade oral de dose repetida (90 dias), toxicidade reprodutiva/desenvolvimento e potencial mutagênico de 'Calebin A'. *Toxicology Reports* , 2, 580-589
- Novaes JT, Lillico R, Sayre CL, Nagabhushanam K, Majeed M, Chen Y, Ho EA, Oliveira ALDP, Martinez SE, Alrushaid S, Davies NM and Lakowski TM (2017). Disposição, metabolismo e atividade de inibição da histona desacetilase e acetiltransferase da tetrahidrocurcumina e outros curcuminóides. *Farmacêutica* , 9(4), 45
- Oliveira ALDP, Martinez SE, Nagabhushnam K, Majeed M, Alrushaid S, Sayre CL e Davies NM (2015). Calebin A: Desenvolvimento analítico para estudo farmacocinético, elucidação de atividades farmacológicas e análise de conteúdo de produtos naturais para a saúde. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences* , 18(4), 494-514
- Pan MH, Chiou YS, Kalyanam N, Ho CT e Ding B (2017). Preparação de lipossomas de calebina-A e sua antiproliferação em células cancerígenas humanas. *Journal of Analytical and Pharmaceutical Research*, 5(2), 00137. doi: 10.15406/japlr.2017.05.00137
- Tyagi AK, Prasad S, Majeed M e Aggarwal BB (2016). A calebina A regula negativamente a osteoclastogênese através da supressão da sinalização RANKL. *Archives of Biochemistry and Biophysics* , 593, 80-89
- Tyagi AK, Prasad S, Majeed M e Aggarwal BB (2017). A calebina A, um novo componente da cúrcuma, suprime a sobrevivência celular regulada por NF- κ B e os produtos gênicos inflamatórios, levando à inibição do crescimento celular e à quimiossensibilização. *Phytomedicine* , 34, 171-181