



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Κουρκουμίνη και φλεγμονώδης νόσος του εντέρου

Κεπαπτσόγλου Βασιλική

Διαιτολόγος - Διατροφολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Φωτουλάκη Μαρία, Καθηγήτρια Παιδιατρικής - Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας, Ιατρική

Σχολή Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Ποταμιάνος Σπυρίδων, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου

Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Καψωριτάκης Ανδρέας, Καθηγητής Παθολογίας - Γαστρεντερολογίας, Ιατρική Σχολή

Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2020



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE



Curcumin and inflammatory bowel disease

Περιεχόμενα

Περιεχόμενα.....	2
Ευχαριστίες	4
Περίληψη	5
Λέξεις κλειδιά.....	5
Abstract	6
Key words	6
Εισαγωγή.....	7
Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου	8
Νόσος του Crohn	9
Ελκώδης κολίτιδα.....	10
Απροσδιόριστη κολίτιδα	10
Μηχανισμός IBD.....	11
Διάγνωση.....	13
Αίτια.....	13
Υποθρεψία	16
Στόχος θεραπείας.....	16
Θεραπεία.....	17
Διατροφή και IBD	18
Αποκλειστική Εντερική διατροφή	19
Παρεντερική διατροφή	20
Δίαιτα αποκλεισμού.....	21
Δίαιτα ειδικών υδατανθράκων	21
Αντιφλεγμονώδης δίαιτα	22
Δίαιτα χαμηλή σε FODMAPs	22
Μεσογειακή δίαιτα	23
Κουρκουμίνη	25
Λειτουργίες κουρκουμίνης.....	30
Καρδιαγγειακές διαταραχές	31
Μεταβολικές διαταραχές.....	31
Παχυσαρκία.....	31

Σακχαρώδης διαβήτης	32
Νευροεκφυλιστικές διαταραχές	32
Ηπατοχολικές διαταραχές.....	32
Βακτηριακές λοιμώξεις	33
Καρκίνος	33
Οξειδωτικό στρες	34
Αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες.....	34
Έρευνες.....	37
Συμπεράσματα	48
Βιβλιογραφία	50

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς και θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσους συνέβαλλαν στην ολοκλήρωση αυτής της προσπάθειας.

Ευχαριστώ την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, κυρία Μαρία Φωτουλάκη, για την πολύτιμη καθοδήγησή της, τα εύστοχα σχόλια και τις υποδείξεις της.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και τους συναδέλφους μου για τη στήριξη, την υπομονή και τη συμπαράστασή τους όλο αυτό το διάστημα μέχρι την ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας.

Περίληψη

Η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου είναι μια χρόνια πολυπαραγοντική αυτοάνοση ασθένεια του γαστρεντερικού συστήματος που χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή. Ο στόχος της θεραπείας είναι η μείωση της φλεγμονής και η βελτίωση των υπαρχόντων συμπτωμάτων. Ωστόσο, η θεραπεία με φάρμακα έχει αρκετές παρενέργειες. Γι' αυτό, τα τελευταία χρόνια έχουν κερδίσει έδαφος οι θεραπείες με φυσικά προϊόντα που είναι ακίνδυνα για τον οργανισμό, όπως ο κουρκουμάς.

Ο κουρκουμάς είναι ένα μπαχαρικό που προέρχεται από τη ρίζα του *Curcuma longa* Linn και χρησιμοποιείται στη μαγειρική, την ιατρική, το βάνιμο υφασμάτων και τα καλλυντικά. Αποτελείται από τέσσερα κουρκουμιοειδή, πτητικά έλαια, πρωτεΐνες, σάκχαρα και ρητίνες, με την κουρκουμίνη να βρίσκεται στην υψηλότερη κατά βάρος συγκέντρωση. Η κουρκουμίνη είναι ένα βιολογικά ενεργό, υδρόφοβο, φαινολικό συστατικό του κουρκουμά. Έρευνες απέδειξαν ότι η κουρκουμίνη μεταξύ άλλων έχει αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες.

Η κουρκουμίνη προκαλεί απόπτωση των φλεγμονωδών κυττάρων κατά την πρόωμη φάση της επούλωσης των πληγών και επιταχύνει τη διαδικασία επούλωσης μειώνοντας τη φλεγμονώδη φάση. Επίσης, η κουρκουμίνη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων αναστέλλοντας τις μεσολαβούμενες από τα T κύτταρα λειτουργίες του ανοσοποιητικού, οι οποίες παίζουν σημαντικό ρόλο στις χρόνιες εντερικές φλεγμονώδεις ασθένειες. Στο μόριο της κουρκουμίνης υπάρχουν δύο αρωματικοί δακτύλιοι και φαινολικά υδρογόνα τα οποία είναι υπεύθυνα για την αντιοξειδωτική της δράση. Στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου εκλύονται μεγάλες ποσότητες μονοξειδίου του αζώτου (NO) μέσω της επαγωγίμης συνθάσης του νιτρικού οξειδίου (iNOS). Η κουρκουμίνη έχει την ιδιότητα αναστολής της έκφρασης του iNOS και επαναφοράς των επιπέδων του NO σε φυσιολογικά επίπεδα.

Ωστόσο, έχει χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα, η απορρόφησή της από τον ανθρώπινο οργανισμό είναι μικρή και μεταβολίζεται και αποβάλλεται από αυτόν αρκετά γρήγορα. Συνεπώς, η κατανάλωση κουρκουμίνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί συμπληρωματικά με την κλασική φαρμακευτική αγωγή (μεσαλαμίνη), ώστε να επιτευχθούν τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα για την εξέλιξη της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου.

Λέξεις κλειδιά

κουρκουμίνη, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, νόσος του Chron, ελκώδης κολίτιδα

Abstract

Inflammatory bowel disease is a chronic multifactorial autoimmune disease of the gastrointestinal tract characterized by chronic inflammation. The goal of treatment is to reduce inflammation and improve existing symptoms. However, drug treatment has several side effects. That is why in recent years, treatments with natural products that are harmless to the body, such as turmeric, have gained ground.

Turmeric is a spice derived from the root of *Curcuma longa* Linn and is used in cooking, medicine, textile dyeing and cosmetics. It consists of four curcuminoids, volatile oils, proteins, sugars and resins. Curcumin is at the highest concentration by weight. Curcumin is a biologically active, hydrophobic, phenolic component of turmeric. Research has shown that curcumin, among other properties, has antioxidant and anti-inflammatory properties.

Curcumin causes apoptosis of inflammatory cells during the early phase of wound healing and accelerates the healing process by reducing the inflammatory phase. Curcumin also inhibits lymphocyte proliferation by inhibiting T cell-mediated immune functions, which play an important role in chronic intestinal inflammatory diseases. In the curcumin molecule there are two aromatic rings and phenolic hydrogens which are responsible for its antioxidant action. Inflammatory bowel disease releases large amounts of nitric oxide (NO) through inducible nitric oxide synthase (iNOS). Curcumin has the ability to inhibit iNOS expression and restore NO levels to normal levels.

However, it has low bioavailability, its absorption by the human body is low and it is metabolized and eliminated by it quite quickly. Therefore, curcumin consumption can be used in addition to classical medication (mesalamine) in order to achieve the best possible result in the progression of inflammatory bowel disease.

Key words

curcumin, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis

Εισαγωγή

Η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή, η οποία έχει βρεθεί ότι μακροπρόθεσμα μπορεί να προκαλέσει ακόμα και τη δημιουργία καρκίνου. Είναι αρκετά συχνή πάθηση και ταλαιπωρεί πολύ κόσμο παγκοσμίως. Τα συμπτώματά της σχετίζονται κυρίως με το γαστρεντερικό σύστημα και είναι αυτά που εμποδίζουν τους ασθενείς να έχουν μια καλύτερη ποιότητα ζωής. Η θεραπεία που ακολουθείται, κατά το πλείστον, είναι φαρμακευτική με αμινοσαλικυλικά, κορτικοστεροειδή, ανοσοκατασταλτικά ή βιολογικούς παράγοντες. Ωστόσο, αυτά τα φάρμακα προκαλούν δυσμενείς επιδράσεις στους ασθενείς, οι οποίοι αναζητούν άλλες μορφές θεραπείας με σκοπό την ανακούφιση των συμπτωμάτων τους.

Τα τελευταία χρόνια, έχει δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στην κατανάλωση κουρκουμίνης και τις ευεργετικές της δράσεις. Η κουρκουμίνη, όπως και άλλα φυσικά προϊόντα, έχει μεταξύ άλλων και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Εξαιτίας αυτών των ιδιοτήτων της, έχει μελετηθεί αρκετά και έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να μειώσει ή και να εξαλείψει τη φλεγμονή, που είναι κύριο χαρακτηριστικό των φλεγμονωδών ασθενειών. Με αυτόν τον τρόπο, βελτιώνεται η λειτουργία του εντερικού φραγμού, καθώς και οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου.

Συνεπώς, είναι σημαντικό να γίνουν περαιτέρω μελέτες, ώστε να προσδιοριστεί η ασφαλής δόση και χρονική διάρκεια της κατανάλωσης κουρκουμίνης. Αυτό θα προσφέρει στους ασθενείς την ευκαιρία για μια πιο ποιοτική ζωή, μέσω της αναζήτησης τρόπων, οι οποίοι θα οδηγήσουν τα συμπτώματά τους σε ύφεση.

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής είναι να ερευνηθούν οι πιθανές θεραπευτικές ιδιότητες που έχει η κουρκουμίνη στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου.

Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου

Η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου είναι μια αρκετά συχνή νόσος παγκοσμίως, η οποία άρχισε να αυξάνεται απότομα στο τέλος του 20^{ου} αιώνα. [1] Η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (IBD) είναι μια χρόνια αυτοάνοση ασθένεια του γαστρεντερικού συστήματος. Είναι πολυπαραγοντική διαταραχή με αλληλεπιδράσεις περιβαλλοντικών, ανοσολογικών και γενετικών παραγόντων. Κύρια χαρακτηριστικά της είναι το οξειδωτικό στρες, η αύξηση των προφλεγμονοδών κυτταροκινών και η διήθηση των λευκοκυττάρων. Προσβάλλει το γαστρεντερικό σωλήνα των νοσούντων και η έκταση της φλεγμονής εξαρτάται από την κατηγορία του IBD. Είναι προοδευτική ασθένεια και χαρακτηρίζεται από περιόδους ύφεσης και έξαρσης. [2, 3, 4, 5] Εμφανίζεται σε όλες τις ηλικίες και στα δύο φύλα, με μεγαλύτερη συχνότητα στους νέους 10-30 ετών. [6, 4] Όταν εκδηλώνεται στην παιδική ηλικία πριν τα 2 έτη (πρώιμη έναρξη), η νόσος είναι εκτεταμένη και εξελίσσεται ραγδαία και η πορεία της νόσου είναι βαρύτερη. [2]

Για τη νόσο του Crohn, η επίπτωση είναι 13-20 άτομα ανά 100.000 υγιή άτομα και για την ελκώδη κολίτιδα, ο επιπολασμός είναι 0,5-24,5 άτομα ανά 100.000 άτομα. Παρατηρείται μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στη Βόρεια Αμερική και την Ευρώπη από ότι στην Ασία και τη Μέση Ανατολή. [4, 7]

Λόγω περιβαλλοντικών παραγόντων, σε ανεπτυγμένες χώρες και αστικά κέντρα παρατηρείται αυξημένη συχνότητα της νόσου από ότι σε αναπτυσσόμενες χώρες και αγροτικούς πληθυσμούς. Επιπλέον, ο επιπολασμός αυξήθηκε μετά τη βιομηχανοποίηση και την αλλαγή στον τρόπο ζωής των ανθρώπων, δηλαδή τη δυτικοποίησή του. [8, 9] Οι χώρες με υψηλό επιπολασμό ακολουθούν μια διαφορετική διατροφή (κατανάλωση τροφίμων διαφορετικής ποιότητας και υιοθέτηση διαφορετικών διατροφικών συνηθειών) από τις χώρες με χαμηλό επιπολασμό, πράγμα το οποίο επιβεβαιώνει την παραπάνω άποψη. [10] Μέσα από έρευνες, παρατηρήθηκε ένα πολύ ενδιαφέρον φαινόμενο κατά το οποίο όταν κάποιοι άνθρωποι μεταναστεύουν από μια χώρα με χαμηλό επιπολασμό σε φλεγμονώδη νόσο του εντέρου προς μια χώρα με υψηλό επιπολασμό και υιοθετούν τις διατροφικές συνήθειες της χώρας στην οποία μεταναστεύουν αυξάνει ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου. [1, 10] Ερευνητές καταλήξαν στο συμπέρασμα ότι δεύτερης γενιάς μετανάστες στη Σουηδία έχουν σχεδόν ίδιο ποσοστό εμφάνισης της νόσου με τους γηγενείς πληθυσμούς της χώρας. [11]

Στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου κατατάσσονται η νόσος του Crohn (CD), η ελκώδης κολίτιδα (UC) και η απροσδιόριστη κολίτιδα. [6, 12] Τα συμπτώματα της νόσου μπορεί να είναι από ήπια έως σοβαρά και εξαρτώνται από την εντόπιση της νόσου και τη βαρύτητα και έκταση της φλεγμονής. Τα

κύρια συμπτώματα που είναι κοινά μεταξύ της νόσου του Crohn και της ελκώδους κολίτιδας είναι το κοιλιακό άλγος, η διάρροια, το αίμα στα κόπρανα, η κόπωση, οι κράμπες, ο πυρετός, η μείωση της όρεξης και η απώλεια βάρους. [13] Όσον αφορά τα παιδιά, η εμφάνιση της νόσου μπορεί να προκαλέσει καθυστέρηση στην αύξηση, καθυστερημένη εφηβεία, οστεοπενία, οστεοπόρωση και αναιμία. [14] Όπως γίνεται αντιληπτό, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου επηρεάζει την ποιότητα ζωής των ασθενών. [13]

Νόσος του Crohn

Η νόσος του Crohn δεν έχει συγκεκριμένη ηλικία έναρξης, συμπεριφορά και εντόπιση. [10] Προσβάλλει τη γαστρεντερική οδό τόσο των ενηλίκων όσο και των παιδιών. Η φλεγμονή μπορεί να επηρεάσει όλα τα στρώματα του εντέρου, δηλαδή είναι διατοιχωματική. Επίσης, είναι τμηματική και όχι συνεχόμενη και μπορεί να ξεκινήσει από τη στοματική κοιλότητα και να φτάσει ως το ορθό. Συνεπώς, ανάμεσα στα νοσούντα τμήματα υπάρχουν και υγιή. Υπάρχουν και κάποιες πιο δύσκολες περιπτώσεις όπου ενδέχεται να δημιουργηθούν πρωκτικά συρίγγια ή εντερικές στενώσεις. [2, 8]

Η διάγνωση της νόσου βασίζεται σε συνδυασμό κλινικών, εργαστηριακών, ενδοσκοπικών και ιστολογικών δεδομένων. [10]

Ως προς την παθολογία της νόσου, χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως για παράδειγμα του παράγοντα νέκρωσης του όγκου-α (TNF-α) και της ιντερφερόνης-γ (IFN-γ). [15]

Έχει αποδειχθεί ότι οι ασθενείς με νόσο του Crohn έχουν διαταραχή της φυσιολογικής χλωρίδας με λιγότερα αναερόβια βακτήρια στο έντερό τους από τον υγιή πληθυσμό. Αυτή η μείωση των βακτηρίων συμβαίνει λόγω της αύξησης του οξυγόνου στις περιοχές που υπάρχει φλεγμονή. Οι οργανισμοί της φυσιολογικής χλωρίδας βοηθούν τον ξενιστή για δύο λόγους. Αρχικά, παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου που αποτελούν πηγή ενέργειας για το επιθήλιο του κόλου. Επίσης, αυξάνουν τα ρυθμιστικά T κύτταρα (Treg) που βρίσκονται στο παχύ έντερο και μειώνουν τις ενδοκυτταρικές οδούς μεταγωγής σήματος, όπως ο πυρηνικός παράγοντας (NF-κB). [16]

Τα συμπτώματα που χαρακτηρίζουν τη νόσο του Crohn εξαρτώνται από την εντόπιση της νόσου και συμπεριλαμβάνονται το κοιλιακό άλγος, η διάρροια, η κόπωση, η αναιμία, ο πυρετός, τα πρωκτικά συρίγγια, η απώλεια βάρους και μυϊκής μάζας και η μειωμένη όρεξη. Οι βλεννοαιματηρές κενώσεις χαρακτηρίζουν την προσβολή του παχέος εντέρου. [8, 4]

Ελκώδης κολίτιδα

Η ελκώδης κολίτιδα χαρακτηρίζεται από φλεγμονή του βλεννογόνου, η οποία περιορίζεται μόνο στο παχύ έντερο. Ξεκινάει από το ορθό, είναι συνεχόμενη και η έκτασή της ποικίλει. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, υπάρχουν περίοδοι υφέσεων και υποτροπών. Μια πρόιμη υποτροπή ή η εμφάνιση της ασθένειας τα δύο πρώτα χρόνια οδηγεί σε κακή εξέλιξη της νόσου. [4, 10]

Η ελκώδης κολίτιδα προκαλεί αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του κόλου (περισσότερο από τον υγιή πληθυσμό) και ο κίνδυνος αυξάνεται όσο αυξάνεται η διάρκεια των συμπτωμάτων. [17, 4]

Ως προς την παθολογία της νόσου, χαρακτηρίζεται από αυξημένη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, άτυπη απόκριση των βοηθητικών T (Th2) κυττάρων, αυξημένη διαπερατότητα του εντερικού επιθηλίου και μειωμένη αυτοφαγία. [15, 4]

Τα συμπτώματα της ελκώδους κολίτιδας είναι διάφορα και περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, διάρροιες, κράμπες, κόπωση, απώλεια βάρους, πυρετό, εξέλκωση βλεννογόνου, πόνο στο ορθό, αδυναμία αφόδευσης και αιματηρές κενώσεις. [2, 4] Εκτός αυτών, παρατηρούνται και εξωεντερικές εκδηλώσεις. Τέτοιες είναι η αρθρίτιδα, το οζώδες ερύθημα, η ραγοειδίτιδα, και γαγγραινώδες πυόδερμα, καθώς και άλλες που αφορούν τα μάτια, το νευρικό σύστημα και τους πνεύμονες. [18, 19] Στα παιδιά εκδηλώνεται κυρίως με εκτεταμένη κολίτιδα. [2]

Απροσδιόριστη κολίτιδα

Υπάρχει ένα ποσοστό των ασθενών με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (5 - 15%) όπου δεν μπορεί να γίνει η κατηγοριοποίηση σε νόσο του Crohn ή ελκώδη κολίτιδα αξιολογώντας τις ιστολογικές και τις ενδοσκοπικές εξετάσεις. Εξαιτίας αυτού του γεγονότος, οι ασθενείς αυτοί χαρακτηρίζονται ως μη ταξινομημένοι με IBD (IBD-U). Το IBD-U είναι πιο συχνό στα παιδιά από ότι στους ενήλικες. Αν εξακολουθούν να μην μπορούν να τους κατηγοριοποιήσουν ακόμα και μετά την ιστολογία κολεκτομής, τότε η ασθένεια θα χαρακτηριστεί ως απροσδιόριστη κολίτιδα. [10]

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι οι διαφορές ανάμεσα στις διάφορες κατηγορίες της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου είναι μικρές και χρειάζονται αρκετές εξετάσεις, ώστε οι γιατροί να καταλήξουν και να ταξινομήσουν έναν ασθενή στη σωστή κατηγορία. Είναι πιο εύκολο για τους

παθολόγους να ξεχωρίσουν κάποιον που δεν έχει φλεγμονώδη νόσο του εντέρου από κάποιον που έχει, παρά να ξεχωρίσουν κάποιον με νόσο του Crohn από κάποιον με ελκώδη κολίτιδα. Γι' αυτό το λόγο, είναι αναγκαία η σύσταση μιας πολυεπιστημονικής ομάδας που θα αποτελείται από γιατρούς διαφόρων ειδικοτήτων, ώστε να κάνουν καλύτερη διάγνωση και να καταλήξουν σε ένα σωστό πόρισμα. Έρευνες έχουν δείξει ότι κάποιοι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ως αρχική διάγνωση, στην πορεία της νόσου θα επαναταξινομηθούν ως νόσο του Crohn, κολίτιδα του Crohn ή θα μεταφερθούν στην κατηγορία μη ταξινομημένοι με IBD. Από την άλλη, υπάρχει και ένα μικρό ποσοστό (0,6 - 3%) ασθενών με νόσο του Crohn που στην πορεία ταξινομείται ως ελκώδη κολίτιδα. [10]

Μηχανισμός IBD

Η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου χαρακτηρίζεται από την άνιση έκκριση προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών. Υπάρχει υπέρμετρη αύξηση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και ανεπαρκής έκκριση των αντιφλεγμονωδών. Η κατάσταση αυτή οδηγεί σε μη ειδική φλεγμονώδη απόκριση στο έντερο. [19]

Φυσιολογικά, ο γαστρεντερικός σωλήνας καλύπτεται από βλεννογόνο και, έτσι, παρέχεται η δυνατότητα για πέψη των τροφών, απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών, αλλά και ανοσολογική ανοχή έναντι φυσικών ή χημικών βλαβών. [4] Παρ' όλα αυτά, κατά τη διάρκεια της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, δημιουργείται διαταραχή στο επιθηλιακό φραγμό. Αυτό έχει ως συνέπεια την αυξημένη εντερική διαπερατότητα σε βακτήρια, το οποίο οδηγεί στην ενεργοποίηση των υποδοχέων τύπου Toll (TLR), των μακροφάγων και των δενδριτικών κυττάρων, καθώς και την αύξηση διαφοροποίησης των T κυττάρων. Έπειτα, ενεργοποιούνται τα βοηθητικά T κύτταρα, αφού πρώτα αναγνωρισθεί το αντιγόνο από τα TLR και ενεργοποιηθεί τυχαία ο NF-κB από τα εντερικά μακροφάγα. [20, 21] Αυτή η ενεργοποίηση του NF-κB οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως TNF-α, IFN-γ, ιντερλευκίνη-1β (IL-1β), IL-6, IL-8 και IL-12. [22, 23, 20]

Το NF-κB p65 υπάρχει σε μεγάλες ποσότητες στο βλεννογόνο του επιθηλίου του εντέρου, στα επιθηλιακά κύτταρα των κρυπτών και στα μονοπύρρηνα του χορίου του βλεννογόνου στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Το NF-κB εντοπίζεται στον πυρήνα κατά κύριο λόγο και λιγότερο στο κυτταρόπλασμα. Το NF-κB p65 μπλοκάρει την οδό έκφρασης του NF-κB και, συνεπώς, μειώνεται η IL-1 και η IL-8. Έτσι, ελαχιστοποιείται η παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. [19]

Η φλεγμονή προκαλεί αύξηση του TNF- α , ο οποίος ενεργοποιεί δύο μόρια: την επαγωγίμη συνθάση μονοξειδίου του αζώτου (iNOS) που με τη σειρά της αυξάνει την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO), και το NF- κ B, το οποίο μεταφέρεται στον πυρήνα και ενεργοποιεί τα γονίδια φλεγμονής βλεννογόνου (π.χ. IL-6, IL-8, IL-1 β , IL-10, TNF- α) με επακόλουθη συνέπεια τη δημιουργία δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS). [4]

Οι ROS παράγονται φυσιολογικά στον οργανισμό σε πολύ μικρές ποσότητες. Είναι απαραίτητες για την επιβίωση του οργανισμού, ωστόσο όταν αυξάνεται υπέρμετρα η παραγωγή τους μπορεί να προκαλέσουν δυσμενές επιπτώσεις. Η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή των ROS και του υπεροξυνιτρώδους από τα φαγοκύτταρα που εισέρχονται στο βλεννογόνο. Κάποια αντιοξειδωτικά, όπως η κουρκουμίνη, το ροσμαρινικό οξύ και οι φαινόλες, επιδρούν σε κάποια ένζυμα και, έτσι, μειώνουν τα επίπεδα των ROS στον οργανισμό. [4]

Το iNOS και το NO παίζουν σημαντικό ρόλο στην ελκώδη κολίτιδα, όπως φαίνεται από μια έρευνα που έγινε σε ποντίκια. Στη συγκεκριμένη έρευνα έγινε αφαίρεση του iNOS γονιδιακά και αποδείχθηκε ότι υπήρξε σημαντική βελτίωση της ελκώδους κολίτιδας. [4]

Η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου περιλαμβάνει ανοσολογικές αποκρίσεις ενάντια σε βακτηριακά αντιγόνα. [2] Τα T κύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στη νόσο, καθώς εκκρίνουν αυξημένες ποσότητες προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Συνεπώς, η θεραπεία που έχει ως στόχο τη μείωση αυτών των T κυττάρων συμβάλει στη βελτίωση της πορείας της νόσου. [20]

Τα Tregs λεμφοκύτταρα έχουν την ικανότητα να καταστέλλουν τη λειτουργία των τελεστικών T κυττάρων. Ωστόσο, η ισορροπία των ρυθμιστικών T κυττάρων και των τελεστικών T κυττάρων αλλάζει στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, με αποτέλεσμα να συνεισφέρει στην εξέλιξη της νόσου. [20]

Τα βοηθητικά T κύτταρα (TH) χωρίζονται σε κατηγορίες. Η κάθε κατηγορία έχει διαφορετικό μηχανισμό παραγωγής κυτταροκινών σε ανοσοαποκρίσεις. [2] Στη νόσο του Crohn ενεργοποιούνται τα TH1 και TH17 κύτταρα και στην ελκώδη κολίτιδα τα TH2 και TH9. [21] Η ενεργοποίηση των TH1 ενισχύεται από την IL-12 και προκαλεί έκκριση της IFN γ , του TNF α , της IL-1 β , της IL-6 και της IL-17. Η αντίστοιχη ενεργοποίηση των TH2 ενισχύεται από τα φυσικά T κύτταρα φονείς (NKT) που παράγουν την IL-13 και προκαλεί, με τη σειρά της, έκκριση των IL-4, IL-5, IL-6 και IL-10. Η υπερέκφραση της IL-9 συμβαίνει με τη διακοπή ενεργοποίησης των TH9 και μειώνει την επούλωση πληγών, αλλάζει την εντερική διαπερατότητα και εντείνει την οξεία κολίτιδα. [2, 13, 24]

Διάγνωση

Η διάγνωση της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και η κατηγοριοποίησή της είναι δύσκολη, καθώς δεν υπάρχει μια συγκεκριμένη εξέταση που να την αποδεικνύει. Για να καταλήξει ο γιατρός στο συμπέρασμα ότι ένας ασθενής πάσχει από τη νόσο, θα πρέπει να αξιολογήσει την κλινική εικόνα του ασθενούς, την αιματολογική εικόνα (αναιμία, δείκτες φλεγμονής), την καλπροτεκτίνη κοπράνων, τα αποτελέσματα από την ενδοσκόπηση ανώτερου και κατώτερου πεπτικού και των βιοψιών τους, απεικονιστικά ευρήματα από εντερογραφία εντέρου, μαγνητική και αξονική τομογραφία κοιλίας. [4]

Αίτια

Τα αίτια που δημιουργούν τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου είναι ακόμη άγνωστα [20], αλλά πιστεύεται ότι είναι πολυπαραγοντικά [25]. Οι παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη της νόσου ενδέχεται να είναι γενετικοί, μικροβιακοί και περιβαλλοντικοί. [25] Στους περιβαλλοντικούς παράγοντες ανήκει η διατροφή, το κάπνισμα, η υγιεινή, ο θηλασμός, η σκωληκοειδεκτομή, οι λοιμώξεις, οι εμβολιασμοί, η πρόσληψη αντισυλληπτικών [26], οι αλλαγές στην εντερική χλωρίδα και το ανοσοποιητικό σύστημα, η γενετική προδιάθεση [8] και η δυσλειτουργία του εντερικού φραγμού [20].

Ο εντερικός φραγμός υπάρχει ώστε να εμποδίζει τα προφλεγμονώδη μόρια (τοξίνες, αντιγόνα, παθογόνα) να εισέρχονται στον αυλό του εντέρου και από εκεί στους ιστούς και το κυκλοφορικό σύστημα. Συνεπώς, η διαταραχή του εντερικού φραγμού μπορεί να οφείλεται στην εισαγωγή στον οργανισμό βιολογικών ή χημικών παθογόνων μέσω της διατροφής. [27]

Όσον αφορά στις αλλαγές της εντερικής χλωρίδας, υπάρχει μια σχέση συνεργασίας ανάμεσα στο μικροβίωμα και το έντερο. Τα μικρόβια του εντέρου για να επιβιώσουν χρειάζονται τροφή που τη λαμβάνουν από τη διατροφή του ατόμου. Επίσης, βοηθάνε τον οργανισμό μετατρέποντας κάποια στοιχεία των τροφών σε άλλα χρήσιμα στοιχεία, ρυθμίζουν την ανοσιακή απόκριση και βοηθάνε την άμυνα έναντι των παθογόνων. Μια μεταβολή στο εντερικό μικροβίωμα μπορεί να προκαλέσει γαστρεντερικές παθήσεις. Για παράδειγμα, στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου παρατηρείται αύξηση των επιβλαβών βακτηρίων και μείωση των προστατευτικών βακτηρίων για τον οργανισμό. [4] Αλλαγή στο εντερικό μικροβίωμα μπορεί να συμβεί και μετά την έκθεση σε αντιβιοτικά αυξάνοντας, έτσι, τον κίνδυνο εμφάνισης φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, κυρίως σε παιδιά. [2]

Η διατροφική κατάσταση που περιλαμβάνεται στους περιβαλλοντικούς παράγοντες παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση. [25] Η αλλαγή των διαιτητικών συνηθειών και η δυτικοποίηση του τρόπου ζωής αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης εντερικής φλεγμονής. Αντίθετα, η προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή έχει την ιδιότητα να λειτουργεί ευεργετικά και να μειώνει τη φλεγμονή. [28] Σε περίπτωση φλεγμονής του εντέρου, τα σάκχαρα δεν απορροφώνται, καθώς αναστέλλεται από τα κύτταρα της ψηκτροειδούς παρυφής η παραγωγή ενζύμων που τα διασπούν (π.χ. σακχαράση, μαλτάση, λακτάση). Τα σάκχαρα που δεν απορροφώνται μετακινούνται στο παχύ έντερο όπου αλληλεπιδρούν μαζί με τα βακτήρια. [29]

Η διατροφή που ακολουθούσαν οι παλαιότερες γενεές ήταν πολύ διαφορετική από τη σημερινή. Εκείνες τις εποχές, η συχνότητα εμφάνισης της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου ήταν πολύ μικρότερη από ότι τώρα. Το χαρακτηριστικό που άλλαξε κατά κύριο λόγο είναι η ελάττωση των φυτικών τροφών και η ραγδαία αύξηση κατανάλωσης των τροφών ζωικής προέλευσης. Αυτό είχε ως συνέπεια τη μείωση των βακτηρίων που είναι υπεύθυνα για τη διάσπαση των φυτικών ινών και, επομένως, την αλλαγή του εντερικού μικροβιώματος. Μια ακόμα συνέπεια της αύξησης κατανάλωσης ζωικών τροφών είναι η αύξηση των ξενοβιοτικών που εισέρχονται στον οργανισμό μέσω της τροφής και κυρίως μέσω των κρεάτων. [30] Εκτός της αύξησης κρεατικών, η διατροφή του «Δυτικού Κόσμου» περιλαμβάνει και μειωμένη πρόσληψη ψαριών, το οποίο οδηγεί σε μείωση της πρόσληψης ω-3 λιπαρών οξέων και, συνεπώς, σε μείωση της αναλογίας ω-3:ω-6. [29] Η αναλογία αυτή επηρεάζεται και από την αύξηση κατανάλωσης χοιρινού και βοδινού κρέατος, μαργαρινών, ηλιελαίου και καλαμποκιού, οι οποίες είναι τροφές με ω-6 λιπαρά οξέα. [31] Άλλα χαρακτηριστικά της δυτικοποιημένης διατροφής είναι η αύξηση της κατανάλωσης ζάχαρης, λόγω της αυξημένης προσθήκη της σε επεξεργασμένα τρόφιμα, η αύξηση κατανάλωσης κορεσμένων λιπαρών οξέων και η μείωση κατανάλωσης πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και ειδικά τα μακράς αλύσου πολυακόρεστα οξέα. [29]

Η δυτικοποίηση έφερε αλλαγές, εκτός από τη διατροφή των ενηλίκων, και στη διατροφή των βρεφών. Πλέον, πολλές μητέρες δε θηλάζουν τα παιδιά τους, αλλά τους χορηγούν τεχνητό βρεφικό γάλα. [29] Η ανάπτυξη της εντερικής μικροχλωρίδας είναι πολύ σημαντική και λαμβάνει χώρα τους πρώτους μήνες της ζωής. Βοηθάει στην ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος και στην ακεραιότητα του βλεννογόνου και δημιουργεί ανοσία στα αντιγόνα των τροφίμων. Ευεργετική επίδραση στη μικροχλωρίδα έχει ο θηλασμός, ο οποίος δρα προστατευτικά στην εμφάνιση φλεγμονώδους νόσου του εντέρου. [31]

Όσον αφορά στις φυτικές ίνες, τα βακτήρια του εντέρου τις διασπούν σε λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου, τα οποία έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Ωστόσο, δεν έχουν όλες οι φυτικές ίνες τα ίδια

αποτελέσματα στον οργανισμό. Έχει αποδειχθεί ότι μόνο αυτές που προέρχονται από τα φρούτα έχουν θετική επίδραση στη μείωση της νόσου του Crohn. Αντίθετα, βρέθηκε ότι δεν έχουν αυτή τη θετική επίδραση οι φυτικές ίνες που προέρχονται από άλλες πηγές, όπως για παράδειγμα, δημητριακά, ολικής άλεσης προϊόντα και λαχανικά. [7] Μια άλλη έρευνα έδειξε ότι αν καταναλώνονται 24,3g φυτικών ινών την ημέρα θα μειωθεί κατά 40% ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου του Crohn. [8]

Καταλήγοντας, ενδιαφέροντα αποτελέσματα υπήρχαν σε μελέτες που εξέτασαν τη σχέση του αλκοόλ με την ανάπτυξη της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου. Απέδειξαν ότι υπάρχει θετική συσχέτιση της κατανάλωσης αλκοόλ με την εμφάνιση ελκώδους κολίτιδας. Ωστόσο, το αντίθετο αποτέλεσμα δημιουργείται όταν το αλκοόλ συνοδεύεται με κάπνισμα. Όσον αφορά στη νόσο του Crohn, δεν υπάρχει διαφορά στην ανάπτυξή της ανάμεσα σε άτομα που καταναλώνουν αλκοόλ τουλάχιστον τέσσερις φορές την εβδομάδα και σε άτομα που δεν καταναλώνουν καθόλου. [8]

Μία πολύ σημαντική συνέπεια της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου είναι οι ανεπάρκειες σε θρεπτικά συστατικά που δημιουργούνται στους ασθενείς. Υπάρχουν πολλοί λόγοι για την εμφάνιση των ανεπαρκειών αυτών. Κάποιοι από αυτούς είναι η δυσαπορρόφηση, οι διαταραχές της πέψης, η ανορεξία, οι αυξημένες ενεργειακές ανάγκες και οι ανάγκες σε θρεπτικά συστατικά και η τήρηση μιας διατροφής που βασίζεται στον αποκλεισμό κάποιων συγκεκριμένων τροφών. [32] Παραδείγματα θρεπτικών συστατικών που βρίσκονται σε ανεπάρκεια στα άτομα με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου αναφέρονται παρακάτω. Η πρόσληψη σουλφασαλαζίνης ως θεραπεία της ασθένειας οδηγεί σε έλλειψη φυλλικού οξέος. [8] Η χρόνια διάρροια οδηγεί σε ανεπάρκεια ψευδαργύρου και μαγνησίου. Η απώλεια αίματος προκαλεί ανεπάρκεια σιδήρου. Η δυσαπορρόφηση προκαλεί ανεπάρκειες σε φυλλικό οξύ και βιταμίνες D και B12. [32] Η ανεπάρκεια βιταμίνης B12 μπορεί να οφείλεται και στην εκτομή του τελευταίου τμήματος του εντέρου, μια κατάσταση συχνή σε αυτούς τους ασθενείς. Η έλλειψη των βιταμινών B μπορεί να προκαλέσουν υπερομοκυστεϊναιμία και μακροκυτταρική αναιμία. [8] Άλλα θρεπτικά συστατικά στα οποία μπορεί να έχουν ελλείψεις οι ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου είναι οι βιταμίνες B6 [33], B1, A, C, E και K, η νιασίνη, το ασβέστιο, το σελήνιο και ο χαλκός. [34] Συνεπώς, είναι κατανοητό ότι οι ασθενείς αυτοί καλό θα ήταν να ελέγχουν συστηματικά τις αποθήκες τους σε θρεπτικά συστατικά και σε περίπτωση εμφάνισης ανεπάρκειας, να φροντίζουν ώστε με την κατάλληλη θεραπεία να επανέρχονται σε φυσιολογικά επίπεδα. [35]

Υποθρεψία

Η διατροφή, επομένως, των ασθενών με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου είναι υπεύθυνη για την εξέλιξη της ασθένειας, τις διατροφικές ανεπάρκειες, αλλά και την υποθρεψία. Το 20 - 75% των ασθενών έχει υποθρεψία [15] εκ των οποίων το 33% είναι σε φάση ύφεσης [36]. Τα αίτια είναι διάφορα. Σε αυτά ανήκουν η δυσαπορρόφηση, η εντερική φλεγμονή, η ανεπαρκής διατροφική πρόσληψη, οι τυχόν απώλειες που συμβαίνουν λόγω των φαρμάκων [37], η βακτηριακή υπερανάπτυξη [6] και η αλληλεπίδραση μεταξύ θρεπτικών συστατικών και φαρμάκων [36]. Κυρίως οι ασθενείς με νόσο του Crohn υποφέρουν από υποθρεψία παρά αυτοί με ελκώδη κολίτιδα, καθώς η φλεγμονή τους επηρεάζει όλο το γαστρεντερικό σωλήνα, σε αντίθεση με την ελκώδη κολίτιδα που επηρεάζει μόνο το κόλον. Υποθρεψία δεν υπάρχει μόνο στους ενήλικες. Εμφανίζεται και στα παιδιά, και κυρίως σε αυτά που πάσχουν από νόσο του Crohn. [35] Συμπτώματα της υποθρεψίας των ενηλίκων είναι η αυξημένες ημέρες παραμονής στο νοσοκομείο, η αυξημένη νοσοκομειακή θνησιμότητα και το ποσοστό των μολύνσεων. Στα παιδιά, προκαλεί καθυστερημένη σωματική ανάπτυξη και εφηβεία. [38]

Συνεπώς, χρήσιμο είναι να γίνεται σε συστηματική βάση αξιολόγηση υποθρεψίας σε αυτούς τους ασθενείς, ώστε να προλάβουν την υποθρεψία σε αρχικά στάδια και να την αντιμετωπίσουν με τα κατάλληλα μέσα. [35] Ένας τρόπος αντιμετώπισης είναι η πρόσληψη διατροφικών συμπληρωμάτων από του στόματος εφόσον δεν μπορούν να καλυφθούν οι ενεργειακές του ανάγκες μέσω της διατροφής. Τα συμπληρώματα αυτά είναι πλούσια σε πρωτεΐνες, βιταμίνες και μέταλλα. Ωστόσο, η μέγιστη ενεργειακή τους περιεκτικότητα είναι 600 kcal την ημέρα. Σε περίπτωση που συνεχίζει να είναι μικρότερη η ενεργειακή πρόσληψη από την ενεργειακή ανάγκη, θα πρέπει να καταφύγει ο ασθενής στην εντερική σίτιση για την κάλυψη των αναγκών του. [39]

Στόχος θεραπείας

Η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου είναι μια ασθένεια που διαρκεί εφ' όρου ζωής. Μέχρι στιγμής, όμως, δεν έχει βρεθεί θεραπεία. [25] Πρωταρχικός στόχος της διαχείρισης της νόσου είναι η επίτευξη και η παράταση της περιόδου ύφεσης όσο το δυνατόν περισσότερο και η αναστολή της εξέλιξής της. [12] Άλλοι στόχοι είναι η μείωση των συμπτωμάτων και της φλεγμονής, η ελαχιστοποίηση των παρενεργειών των φαρμάκων, η σωστή ανάπτυξη σε παιδιατρικούς ασθενείς [25], η επαναφορά της διατροφικής κατάστασης και η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών [40].

Θεραπεία

Η φλεγμονή της νόσου χαρακτηρίζεται ως χρόνια και διακοπτόμενη. Επομένως, η θεραπεία της απαιτεί φαρμακευτικές αγωγές για μεγάλο χρονικό διάστημα, οι οποίες πρέπει να συνδυάζονται με άλλες ή να εναλλάσσονται ανά διαστήματα με σκοπό την επίτευξη καλύτερων αποτελεσμάτων. [2] Υπάρχουν τρεις επιλογές διαχείρισης τη νόσου: τα φάρμακα, το χειρουργείο και η εντερική διατροφή. Υπάρχουν διαφορετικά είδη φαρμάκων που χορηγούν οι γιατροί για αυτήν την ασθένεια. Οι κατηγορίες των φαρμάκων είναι τα αμινοσαλικυλικά, τα κορτικοστεροειδή, τα ανοσοκατασταλτικά και οι βιολογικοί παράγοντες. [41]

Τα αμινοσαλικυλικά είναι η πρώτη θεραπεία για ήπια με μέτρια νόσο. Τα κορτικοστεροειδή, που δε βοηθούν στη διατήρηση της ύφεσης, είναι πιο αποτελεσματικά σε μέτρια προς σοβαρή νόσο. Τα ανοσοκατασταλτικά (π.χ. αζαθιοπρίνη, μεθοτρεξάτη [4]) έχουν αργή δράση και προκαλούν τοξικότητα. Γι' αυτό και δεν είναι στις πρώτες επιλογές των γιατρών. Στους βιολογικούς παράγοντες ανήκουν οι αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (π.χ. IL-10), οι αναστολείς των προφλεγμονωδών κυτταροκινών (π.χ. υποδοχέας αντι-IL-6), οι αναστολείς της ενεργοποίησης των T κυττάρων και αναστολείς των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπου περιλαμβάνονται οι ανταγωνιστές του TNF-α. [2]

Οι θεραπείες που ακολουθούνται πιο συχνά είναι ένας συνδυασμός ανοσοκατασταλτικών, αντι-TNF-α και αντιφλεγμονωδών (στεροειδή) φαρμάκων. [4] Πολλές φορές, βέβαια, έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία των ασθενών με ήπια μέχρι σοβαρά συμπτώματα, όπως μόλυνση, κατάθλιψη και οστεοπόρωση. [23]

Τα αμινοσαλικυλικά έχει βρεθεί ότι προκαλούν διάρροια, εμετό, ναυτία, πονοκέφαλο και καύσο [2]. Τα κορτικοστεροειδή μπορεί να προκαλέσουν αυξημένη όρεξη, πρόσληψη βάρους, μείωση της άλιπης και οστικής μάζας, αύξηση της πρωτεϊνικής απώλειας, διαβήτη, αύξηση μολύνσεων, υπέρταση, ακμή και τριχοφυΐα. [2, 31, 37] Τα ανοσοκατασταλτικά προκαλούν συμπτώματα, όπως κοιλιακό πόνο, δυσπεψία, πονοκέφαλο, αλωπεκία, αρθραλγία και μυελοκαταστολή. [2] Η σουλφασαλαζίνη προκαλεί αιμολυτική αναιμία. [37] Τέλος, η μεσαλαμίνη μειώνει την άλιπη μάζα και η μεθοτρεξάτη προκαλεί ναυτία. [31]

Τα κορτικοστεροειδή μπορεί να επιδεινώνουν τη διατροφική κατάσταση των ασθενών. Γι' αυτό χρησιμοποιείται η ειδική διατροφή ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε παιδιά και νέους με στόχο να επέλθει ύφεση της νόσου. Συνέπεια αυτού είναι η επίτευξη της σωστής ανάπτυξης και του σωστού ύψους πριν ακόμα γίνει η ωρίμανση των οστών. [25]

Διατροφή και IBD

Οι μισοί περίπου ασθενείς με νόσο του Crohn πιστεύουν ότι η διατροφή είναι η αιτία εμφάνισης της νόσου και ότι είναι αυτή που επηρεάζει την εξέλιξή της είτε θετικά είτε αρνητικά. [32] Γι' αυτό, όλο και περισσότεροι ασθενείς στρέφονται στην αλλαγή των διατροφικών τους συνηθειών με σκοπό τη μείωση των συμπτωμάτων τους σε περίοδο έξαρσης, αλλά και ύφεσης. [10] Ως θεραπεία μπορεί να εφαρμοστεί αποκλειστικά η διατροφική παρέμβαση ή να υπάρχει συνδυασμός της διατροφής με κάποια φαρμακευτική αγωγή. Στη δεύτερη περίπτωση παρατηρήθηκε βελτίωση των αποτελεσμάτων και της διάρκειάς τους, καθώς και ελάττωση των κινδύνων. Όταν χρησιμοποιείται ως θεραπεία η διατροφική παρέμβαση, μπορούν να ρυθμιστούν τα όρια όπου επιτυγχάνεται ασφάλεια, διατροφική επάρκεια και ισορροπία, πράγμα το οποίο είναι δύσκολο να γίνει με τη φαρμακευτική αγωγή. [40]

Ο κύριος στόχος της διατροφής είναι να επέλθει η ύφεση της νόσου και η διατήρησή της όσο περισσότερο γίνεται. Ακόμα, στοχεύει στη μείωση των συμπτωμάτων των φαρμακευτικών αγωγών. [31] Η διατροφή πλεονεκτεί σε σχέση με τα φάρμακα στο γεγονός ότι μπορεί να γίνει με τέτοιο τρόπο, ώστε να εξασφαλίζεται η ισορροπία, η διατροφική επάρκεια, αλλά και η ασφάλεια των ασθενών. [40]

Η θεραπεία που είναι βασισμένη στη διατροφή μπορεί να είναι εντατική, να διαρκέσει για μεγάλο χρονικό διάστημα (π.χ. μήνες) και να χρειάζεται μεγάλες αλλαγές στις υπάρχουσες διατροφικές συνήθειες. Ωστόσο, είναι εξατομικευμένη και βασίζεται στις ανάγκες του καθενός και αυτό βοηθάει τους ασθενείς να την τηρούν. [40] Η εξατομικευμένη διατροφή συμβάλλει και στην εξακρίβωση των ατομικών δυσανεγιών σε τρόφιμα και κατ' επέκταση στη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους. [29] Οι ασθενείς καλό θα είναι να κρατάνε ημερολόγιο καταγραφής συμπτωμάτων για κάθε τρόφιμο. Αυτό θα τους βοηθήσει να καταλαβαίνουν καλύτερα ποια τρόφιμα είναι αυτά που τους ενοχλούν και να αποφεύγουν την κατανάλωσή τους. [42] Πάνω από τα μισά παιδιά της Αμερικής βρέθηκε ότι αποφεύγουν κάποιες τροφές που τους πειράζουν. Σε αυτές ανήκουν τα γαλακτοκομικά, τα πικάντικα τρόφιμα, οι ξηροί καρποί, το καλαμπόκι και τα προϊόντα που περιέχουν γλουτένη. [43]

Για καλύτερη διατροφική θεραπεία και σωστή συμβουλευτική κρίνεται αναγκαίο όλοι οι ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου να επισκεφτούν ένα διαιτολόγο [35], διότι δεν αρκεί μόνο να έχουν επαρκή ενεργειακή πρόσληψη, αλλά χρειάζεται να ρυθμίσουν και άλλα διατροφικά θέματα. [44]

Παρότι πρέπει να είναι εξατομικευμένες οι συμβουλές του διαιτολόγου, υπάρχουν κάποιες γενικές διατροφικές συστάσεις που καλό είναι να ακολουθούν όλοι οι ασθενείς. Αυτές είναι οι εξής: [28]

- Μικρά και συχνά γεύματα
- Αποφυγή τροφίμων μετά από αυτοπαρακολούθηση που μπορεί να προκαλέσουν συμπτώματα

- Περιορισμός τροφίμων με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες
- Αποφυγή αλκοόλ και καφεΐνης
- Λήψη επαρκούς ποσότητας υγρών
- Λήψη βιταμινών και μετάλλων

Σύμφωνα με την Εταιρεία Κλινικής Διατροφής και Μεταβολισμού (ESPEN), οι ενεργειακές ανάγκες των ασθενών με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου δεν έχουν μεγάλη διαφορά με αυτές του γενικού υγιούς πληθυσμού. Αντίθετα, οι πρωτεΐνες πρέπει να αυξάνονται σε 1,2 - 1,5 g / kg την ημέρα όταν η νόσος βρίσκεται σε έξαρση. Όταν βρίσκεται σε περίοδο ύφεσης, δεν υπάρχει λόγος για αυξημένη πρόσληψη πρωτεϊνών, η οποία θα πρέπει να κυμαίνεται στο 1 g / kg την ημέρα, δηλαδή όπως στο γενικό πληθυσμό. Οι ασθενείς συνίσταται να ακολουθούν μια διαίτα πλούσια σε φρούτα, λαχανικά και ω-3 λιπαρά οξέα και μειωμένη σε ω-6 λιπαρά οξέα. Επίσης, προτείνεται η χορήγηση σκευασμάτων σιδήρου στους ασθενείς που έχουν ανεπάρκεια. Όλες αυτές, βέβαια, οι συστάσεις της ESPEN βασίζονται στην κλινική εμπειρία της ομάδας της και όχι σε αποδεδειγμένα επιστημονικά στοιχεία. [35]

Με τα χρόνια αναπτύχθηκαν διάφορα μοντέλα ειδικών διαιτών για τους ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Τα πιο διαδεδομένα από αυτά είναι η εντερική και η παρεντερική διατροφή, η διαίτα αποκλεισμού, η διαίτα ειδικών υδατανθράκων, η αντιφλεγμονώδης διαίτα, η διαίτα χαμηλή σε FODMAPs και η μεσογειακή διαίτα.

Αποκλειστική Εντερική διατροφή

Η αποκλειστική εντερική διατροφή περιλαμβάνει σκεύασμα με υγρό διάλυμα που χορηγείται στον ασθενή για 6 - 8 εβδομάδες, χωρίς την πρόσληψη άλλης τροφής. [45] Οι διάφορες φόρμουλες είναι η στοιχειακή διατροφή (που έχει ως βάση τα αμινοξέα), η ημιστοιχειακή (που έχει ως βάση τα ολιγοπεπτίδια) και η πολυμερής (που έχει ως βάση τις πρωτεΐνες). [25, 33] Τα στοιχειακά και ημιστοιχειακά διαλύματα είναι υποαλλεργικά, λόγω της απουσίας πρωτεϊνών και μεγάλων μορίων που μπορεί να θεωρηθούν από τον οργανισμό ως αντιγόνα. [33]

Στα παιδιά με νόσο του Crohn, η αποκλειστική εντερική διατροφή έχει τα ίδια αποτελέσματα με τα στεροειδή. Στους ενήλικες, είναι αποτελεσματική στην επίτευξη ύφεσης, αλλά όχι τόσο όσο τα κορτικοστεροειδή. Ωστόσο, ενώ φαίνεται να είναι αποτελεσματική στη νόσο του Crohn, δεν ισχύει το

ίδιο με την ελκώδη κολίτιδα. Στην Ασία, αλλά και σε άλλα μέρη του πλανήτη, είναι πλέον πρωταρχική θεραπεία. [33] Τέλος, είναι αποτελεσματική στην πρόληψη των επιπλοκών μετά από χειρουργείο, καθώς και στο συρίγγιο. [46]

Πέρα από τα πλεονεκτήματα αυτής της διατροφής, υπάρχουν και κάποια μειονεκτήματα που οδηγούν στη μη τήρησή της από τους ασθενείς. Σε αυτά ανήκουν η δυσκολία τήρησης μιας δίαιτας που δεν έχει καθόλου στερεά τροφή και η άσχημη γεύση και μυρωδιά των σκευασμάτων κυρίως λόγω της παρουσίας αμινοξέων. [47]

Εκτός από την αποκλειστική εντερική διατροφή, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και η μερική εντερική διατροφή, η οποία είναι πιο ευέλικτη και αποτελεσματική για τη διατήρηση της ύφεσης, αλλά όχι στον ίδιο βαθμό με την αποκλειστική. [48] Η μερική εντερική διατροφή συμβαίνει όταν αντικαθίσταται το 35-50% της συνήθους πρόσληψης διατροφής με φόρμουλα τεχνητής εντερικής διατροφής. [49] Κάποια από τα πλεονεκτήματα αυτής της διατροφής είναι ότι μειώνει την εντερική φλεγμονή και διαμορφώνει το εντερικό μικροβίωμα, πράγμα το οποίο είναι σημαντικό για τους ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Τέλος, τα θρεπτικά συστατικά της τεχνητής διατροφής μπορούν να απορροφηθούν πιο εύκολα από αυτά που βρίσκονται στα τρόφιμα και, έτσι, μειώνεται το φορτίο του εντέρου και επέρχεται ευκολότερα η διατροφική ισορροπία. [50]

Παρεντερική διατροφή

Η παρεντερική διατροφή έχει καλά αποτελέσματα σε ασθενείς με νόσο του Crohn και με την υιοθέτησή της μπορεί να αποφύγουν το χειρουργείο βραχυπρόθεσμα. Ωστόσο, δεν είναι ακόμα γνωστές οι συνέπειες της μη πρόσληψης τροφής από το στόμα και της πλήρης ανάπαυσης του εντέρου. Σε μια μελέτη που έγινε, τα αποτελέσματα φάνηκε ότι ήταν παρόμοια στην ομάδα του συνδυασμού παρεντερικής διατροφής και ανάπαυσης του εντέρου με την ομάδα συνδυασμού παρεντερικής διατροφής και λήψης τροφής από το στόμα. [48] Λαμβάνοντας υπ' όψη όλες τις πληροφορίες, η ESPEN, το 2017, προτείνει να μη χρησιμοποιούνται στην πρώτη γραμμή θεραπείας για τη διατήρηση της ύφεσης ούτε η παρεντερική, αλλά ούτε και η εντερική διατροφή. [35] Ωστόσο, μεταγενέστερες έρευνες έδειξαν ότι ο συνδυασμός μερικής εντερικής διατροφής με δίαιτα αποκλεισμού έχει καλύτερα αποτελέσματα από την αποκλειστική εντερική διατροφή όσον αφορά τη διάρκεια της ύφεσης και της μείωσης της φλεγμονής και, συνεπώς, συστήνεται ως θεραπεία πρώτης γραμμής. [51, 52]

Δίαιτα αποκλεισμού

Η δίαιτα αποκλεισμού, όπως λέει και το όνομά της, αποτρέπει την κατανάλωση συγκεκριμένων τροφών, οι οποίες προκαλούν δυσβίωση και βακτηριακή μετατόπιση, λόγω της μεταβολής της λειτουργίας φραγμού του ξενιστή και της μεταβολής των βακτηριακών και ιογενών παραγόντων. Τα τρόφιμα αυτά που αποκλείονται από τη διατροφή των ασθενών είναι τα μη παστεριωμένα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα επεξεργασμένα κρέατα, τα ζωικά λίπη, τα κονσερβοποιημένα τρόφιμα, οι γαλακτοματοποιητές, τα θειώδη άλατα, οι καραγενάνες και οι μαλτοδεξτρίνες. [34, 46, 53] Η δίαιτα αυτή έχει βρεθεί από έρευνες ότι μειώνει τη φλεγμονή και προκαλεί ύφεση της ασθένειας στο 70 - 80% των παιδιών. [45]

Δίαιτα ειδικών υδατανθράκων

Πρόκειται για μια δίαιτα αποκλεισμού συγκεκριμένων υδατανθράκων και επεξεργασμένων τροφίμων. [46] Πιο συγκεκριμένα, αποτρέπεται η κατανάλωση δισακχαριτών και αμυλοπηκτίνης, καθώς αυτά τα μόρια δεν μπορούν να διασπαστούν από τα ένζυμα των μικρολαχμών του εντέρου λόγω της μεγαλύτερης ποσότητας βλέννας που παράγεται ως αμυντικός μηχανισμός στον τραυματισμό του βλεννογόνου. Η κατάσταση αυτή προκαλεί δυσπεψία στους ασθενείς. Γι' αυτό αποφεύγουν την κατανάλωση λακτόζης, μαλτόζης, ισομαλτόζης, σακχαρόζης, αλεύρων, πατατών, γάλακτος, καλαμποκιού, τυριών με υψηλή περιεκτικότητα σε λακτόζη και κάποιων συντηρητικών. [33] Επιτρέπονται σχεδόν όλα τα φρούτα, μερικά λαχανικά (αυτά που περιέχουν περισσότερη αμυλόζη από αμυλοπηκτίνη [34]), τα αυγά, τα κρέατα, οι ξηροί καρποί [46] και τα γαλακτοκομικά προϊόντα με χαμηλή περιεκτικότητα σε λακτόζη [33]. Προτείνεται οι πάσχοντες να ακολουθούν τη δίαιτα για ένα έτος κατά τη διάρκεια της νόσου και για ένα ακόμα έτος αφού σταματήσουν τα συμπτώματα. Μετά τα δύο αυτά έτη, θα ξεκινήσει η φάση επανεισαγωγής τροφών, η οποία θα πρέπει να γίνεται σε εβδομαδιαία βάση και παράλληλα να παρατηρούνται τα συμπτώματα που θα έχει ο ασθενείς. Η δίαιτα θα πρέπει να συνεχιστεί εφόσον υπάρχουν συμπτώματα από την επανεισαγωγή των τροφών. [54] Ωστόσο, επειδή είναι δύσκολη η προσκόλληση σε μια τέτοια δίαιτα για τόσο μεγάλο χρονικό διάστημα, πολλοί ασθενείς καταναλώνουν και τρόφιμα που απαγορεύονται, όπως καλαμπόκι, ρύζι, πατάτες και βρώμη. Αυτή η παρέμβαση, όμως, στη δίαιτα μπορεί να επιδεινώσει τη δραστηριότητα της νόσου. [34]

Αντιφλεγμονώδης διαίτα

Ορισμένοι υδατάνθρακες, όπως για παράδειγμα κάποια άμυλα, η επεξεργασμένη ζάχαρη και η γλουτένη, ενισχύουν τα παθογόνα βακτήρια του εντέρου και προκαλούν δυσβίωση. [55] Η διαίτα αυτή βασίζεται στη μείωση αυτών των υδατανθράκων, των συνολικών και των κορεσμένων λιπαρών οξέων, στη λήψη πρεβιοτικών και προβιοτικών, στην τροποποίηση της υφής των τροφίμων για την καλύτερη απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών και στον εντοπισμό των ανεπαρκειών. [34] Προτείνει την κατανάλωση φυτικών πρωτεϊνών ως κύρια πηγή πρωτεΐνης και τη λήψη από τη διατροφή αντιφλεγμονωδών συστατικών, όπως βιταμίνη C, E, B6, νιασίνη, β-καροτένιο, μαγνήσιο και ψευδάργυρο. [54] Τέλος, φαίνεται να έχει καλά αποτελέσματα όπως παρατηρήθηκε και από μια έρευνα όπου αποδείχθηκε ότι μειώθηκαν τα συμπτώματα των ασθενών. Οι ασθενείς ύστερα από ένα μήνα υιοθέτησης της διαίτας κατάφεραν να περιορίσουν και τη φαρμακευτική τους αγωγή. [55]

Δίαιτα χαμηλή σε FODMAPs

Μια διατροφή χαμηλή σε FODMAPs (ζυμώσιμοι ολιγοσακχαρίτες, δισακχαρίτες, μονοσακχαρίτες και πολυόλες) έχει ως στόχο την αποφυγή των υδατανθράκων βραχείας αλύσου, οι οποίοι αντιδρούν με τα βακτήρια του εντέρου και προκαλούν φούσκωμα, αέρια και κοιλιακό άλγος. Σύμφωνα με αυτή τη διαίτα, επιτρέπεται η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, συνίσταται η χρησιμοποίηση μονοακόρεστων λιπαρών (π.χ. ελαιόλαδο) κατά το μαγείρεμα και η αντικατάσταση του κόκκινου κρέατος με ψάρια. Ωστόσο, υπάρχει ένα πιθανό πρόβλημα, το οποίο, βέβαια, δεν έχει αποδειχθεί ακόμα. Η διαίτα απαγορεύει την πρόσληψη φρουκτόζης, φρουκτοολιγοσακχαριτών και ινουλίνης. Αυτά τα μόρια ανήκουν στα πρεβιοτικά και, έτσι, η έλλειψή τους μπορεί να επιδεινώσει τη δυσβίωση που ήδη υπάρχει στους ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. [33]

Τα τρόφιμα χωρίζονται σε χαμηλά, μέτρια και υψηλά σε FODMAPs. Στα προϊόντα χαμηλής περιεκτικότητας ανήκουν τα γαλακτοκομικά χωρίς λακτόζη, οι φράουλες, η βρώμη κ.ά. Στα μέτριας περιεκτικότητας, που καταναλώνονται σε συγκεκριμένες μερίδες, ανήκουν τα λαχανάκια Βρυξελλών. Και, τέλος, στα υψηλής περιεκτικότητας σε FODMAPs ανήκουν τα γαλακτοκομικά προϊόντα με λακτόζη, το καρπούζι, το σιτάρι, τα κρεμμύδια, το ροδάκινο κ.ά. [54]

Από μελέτες έχει βρεθεί ότι η τήρηση της διαίτας μειώνει τα συμπτώματα των ασθενών, αλλά όχι τη φλεγμονή. [46]

Μεσογειακή διαίτα

Η μεσογειακή διαίτα έχει ευεργετικά αποτελέσματα στις χρόνιες ασθένειες, καθώς έχει βρεθεί ότι μειώνει τα επίπεδα των φλεγμονωδών παραγόντων. Η διαίτα είναι πλούσια σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, ω-3 λιπαρά οξέα, φυτικές ίνες, πολυφαινόλες, ξηρούς καρπούς και φυτικά τρόφιμα και φτωχή σε κορεσμένα και τρυνας λιπαρά οξέα και κόκκινο κρέας. [32, 54]

Οι ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου έχουν συχνά άγχος για το τι πρέπει να κάνουν για να ελαττώσουν τα συμπτώματα της ασθένειας. Έτσι, παρατηρείται ένας υπερβολικός περιορισμός της διατροφής ή αλλαγή στον τύπο του φαγητού με στόχο τη βελτίωση των συμπτωμάτων. Συνεπώς, κρίνεται αναγκαίο οι επαγγελματίες υγείας να κατανοήσουν τις σκέψεις, τις επιθυμίες, καθώς και τα εμπόδια που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς. Μόνο με αυτόν τον τρόπο, θα καταφέρουν να συνεργαστούν με τους ασθενείς, να τους εκπαιδεύσουν σωστά και να τους δώσουν τις κατάλληλες συμβουλές για να βελτιώσουν τη διατροφική τους κατάσταση και να μειώσουν τα συμπτώματα της ασθένειας ή των φαρμάκων. [56]

Αρκετοί είναι εκείνοι οι ασθενείς, στους οποίους η φαρμακευτικές αγωγές δεν έχουν κάποιο αποτέλεσμα ή έχουν παρενέργειες στον οργανισμό. [57] Έτσι, ψάχνουν άλλες θεραπείες που είναι πιο αποτελεσματικές και πιο ασφαλείς και πολλοί από αυτούς καταλήγουν σε συμπληρωματικές και εναλλακτικές θεραπείες. [58] Είναι προϊόντα ή θεραπείες διαφορετικές από τις συνηθισμένες αγωγές και έχουν ευεργετικά αποτελέσματα στην εξέλιξη της νόσου. [5]

Οι λόγοι για τους οποίους οι ασθενείς θεωρούν ότι είναι καλύτερες οι εναλλακτικές θεραπείες είναι οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές τους και οι παρενέργειες και η αναποτελεσματικότητα των συμβατικών θεραπειών. Πιστεύεται ότι με την τήρηση των εναλλακτικών θεραπειών θα βελτιωθεί όχι μόνο η διατροφή, αλλά και ο τρόπος ζωής. [5] Ωστόσο, υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί στη χρήση των εναλλακτικών θεραπειών. Πρώτα απ' όλα, ενδέχεται να γίνουν ιατρικά λάθη λόγω της άγνοιας των προμηθευτών και των ασθενών για αυτό το αντικείμενο. Είναι πολύ σημαντικό, επομένως, να γνωρίζουν οι ασθενείς σχετικά με τους κινδύνους και τα οφέλη αυτών των θεραπειών. [57] Επίσης, μπορεί να υπάρξουν δυσμενείς επιδράσεις, αλλά και τοξικότητα σε κάποια όργανα. [5] Ακόμα, ενδέχεται να προκύψουν αλληλεπιδράσεις των θεραπειών αυτών μεταξύ άλλων φαρμάκων. Αυτό μπορεί να συμβεί κυρίως στους ηλικιωμένους, οι οποίοι παίρνουν πολλά φάρμακα μέσα στην ημέρα. [57] Τέλος, βρέθηκε ότι η συμμόρφωση είναι μειωμένη στη χρήση των εναλλακτικών μεθόδων από ότι των συμβατικών. [5]

Έχει βρεθεί ότι οι μισοί ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου χρησιμοποιούν κάποια μορφή των εναλλακτικών θεραπειών. Οι εναλλακτικές θεραπείες περιλαμβάνουν βότανα, προβιοτικά, συμπληρώματα διατροφής και σωματικές ή πνευματικές δραστηριότητες. [5] Αυτά που χρησιμοποιούν περισσότερο οι ασθενείς είναι τα βότανα, οι βιταμίνες, τα προβιοτικά, η διατροφή, η ομοιοπαθητική, το μασάζ και η ρεφλεξολογία. [57] Κάποια κινέζικα φάρμακα, για παράδειγμα, επιταχύνουν τη θεραπεία του έλκους, μειώνουν τα συμπτώματα της ασθένειας και των φαρμάκων και βελτιώνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών. [19]

Τα τελευταία χρόνια παρατηρήθηκε αύξηση του ενδιαφέροντος για συγκεκριμένα βότανα, τα οποία φαίνεται να είναι ευεργετικά στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Ένα από αυτά είναι και το μπαχαρικό κουρκουμάς.

Κουρκουμίνη

Η κουρκουμίνη είναι ένα από τα συστατικά του κίτρινου μπαχαρικού κουρκουμά, ενός φυτού του οποίου η επιστημονική ονομασία είναι *Curcuma longa* Linn. Το *Curcuma longa* Linn υπάγεται στην οικογένεια των Zingiberaceae. [2] Είναι ένα αιωνόβιο φυτό που καλλιεργείται σε τροπικές και υποτροπικές περιοχές της Νότιας Ασίας. Η μεγαλύτερη παραγωγή κουρκουμά γίνεται στην Ινδία. [59]

Από διατροφικής απόψεως περιέχει 70% υδατάνθρακες, 13% υγρασία, 6% πρωτεΐνες, 6% αιθέρια έλαια (φελανδρένιο, σαβενένιο, κινεόλη, βορνεόλη, ζιγγιβερίνη και σεσκιτερπένια), 5% λίπος, 3% ανόργανα άλατα (κάλιο, ασβέστιο, φώσφορος, σίδηρος και νάτριο), 3–5% κουρκουμινοειδή και ίχνη βιταμινών (B1, B2, C και νιασίνη). [60]

Γι' αυτόν το λόγο κατέχει και μια πολύ σημαντική θέση στην κουζίνα αρκετών ασιατικών χωρών, όπως για παράδειγμα της Ινδίας, της Κίνας, της Ταϊλάνδης και της Πολυνησίας. Το χρησιμοποιούν κυρίως για να προσθέσουν γεύση και χρώμα σε διάφορα φαγητά, όπως το ρύζι, τα μακαρόνια και τα λαχανικά. [61] Ως φυσική χρωστική, περιλαμβάνεται και στον κατάλογο των πρόσθετων τροφίμων στην κατηγορία των χρωστικών και στις ετικέτες τροφίμων το συναντάμε ως χρωστική E100. [59] Μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε μόνο του είτε σε συνδυασμό με άλλα μπαχαρικά, όπως συμβαίνει για παράδειγμα στο κάρυ. Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται ότι έχει μπει στις ευρωπαϊκές και αμερικάνικες κουζίνες αν και δεν αποτελεί παραδοσιακό στοιχείο αυτών των πολιτισμών. [62]

Επίσης, χρησιμοποιείται εδώ και χιλιάδες χρόνια στην εναλλακτική ιατρική που ονομάζεται Αγιουρβέδα. Έχει εφαρμοστεί μεταξύ άλλων σε στομαχικές διαταραχές, διαταραχές δέρματος, ανορεξία, διαβήτη και ρευματισμούς. [63]

Το 1815 οι Vogel και Pelletier απομόνωσαν για πρώτη φορά την κουρκουμίνη. [63] Το 1870 ο Daube ταυτοποίησε την κρυσταλλική της μορφή [63] και το 1913 ο Lampe συνέθεσε κουρκουμίνη. [64] Τη δεκαετία του 1970 ξεκίνησαν να εμφανίζονται τα πρώτα άρθρα σχετικά με την κουρκουμίνη, όπου μελετούνταν οι αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές και αντιβακτηριδιακές ιδιότητές της. Το 2014 και ύστερα εκτοξεύτηκαν οι δημοσιεύσεις σχετικά με την κουρκουμίνη, με την Κίνα και την Ινδία να καταλαμβάνουν την πρωτιά. [65]

Η κουρκουμίνη είναι η κύρια φυσική πολυφαινόλη, μια φυσική ουσία, δηλαδή, που παράγεται κυρίως από το ρίζωμα (υπόγειο στέλεχος) του *Curcuma longa* Linn [66, 5, 19] Αποκαλείται αλλιώς και διφερουλομεθάνη και ο χημικός της τύπος είναι 1,7-bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione ($C_{21}H_{20}O_6$). [62, 66] Το 2–9% του ξηρού βάρους του κουρκουμά περιλαμβάνει

τα κουρκουμνοειδή, τα οποία είναι υπεύθυνα και για το χρώμα του. Το *Curcuma longa* Linn περιλαμβάνει εκτός από την κουρκουμίνη και άλλα κουρκουμνοειδή. [59] Συνολικά, αποτελείται από τέσσερα κουρκουμνοειδή (κουρκουμίνη, διμεθοξικουρκουμίνη, δισδιμεθοξικουρκουμίνη και κυκλοκουρκουμίνη), πτητικά έλαια (νατλαντόνη, τομερόνη και ζιγκκιβερόνη), πρωτεΐνες, σάκχαρα και ρητίνες, με την κουρκουμίνη να βρίσκεται στην υψηλότερη κατά βάρος συγκέντρωση. [3, 59, 20] Το 77% του βάρους των κουρκουμνοειδών αποτελείται από κουρκουμίνη, το 17% από διμεθοξικουρκουμίνη και το 3% από δισδιμεθοξικουρκουμίνη. [67] Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι η κουρκουμίνη είναι το συστατικό του κουρκουμά με τη μεγαλύτερη βιοδραστικότητα και τις περισσότερες ευεργετικές επιδράσεις σε παθολογικές καταστάσεις, γι' αυτό και χρησιμοποιείται ευρέως στις έρευνες. [68]

Η κουρκουμίνη αποτελείται από δύο αρωματικούς δακτυλίους, των οποίων τα φαινολικά υδρογόνα δίνουν αντιοξειδωτική δράση στο μόριο και επηρεάζουν ευεργετικά την υγεία του ανθρώπου. [66, 20] Επίσης, έχει δύο ταυτομερείς μορφές, δηλαδή υπάρχει ταυτομέρεια κετο-ενόλης. [60] Η κετο μορφή υπερέχει σε όξινες και ουδέτερες συνθήκες και η ενολη είναι σταθερή σε βασικές συνθήκες. [66, 65] Οι διάφορες δράσεις της κουρκουμίνης στηρίζονται στις μορφές κετο-ενόλης. [66] Η κουρκουμίνη είναι αδιάλυτη σε θερμοκρασία περιβάλλοντος σε όξινα και ουδέτερα υδατικά διαλύματα, ενώ, λόγω του ότι είναι λιπόφιλη, διαλύεται επαρκώς στα λίπη, σε οργανικούς διαλύτες, όπως την αιθανόλη, την ακετόνη και τη μεθανόλη, καθώς και σε αλκαλικά διαλύματα. [66, 60, 65]

Η κουρκουμίνη μέσα στον ανθρώπινο οργανισμό βρίσκεται κυρίως στο αίμα και σε μικρότερη ποσότητα σε ελεύθερη μορφή. Είναι αρκετά ασταθής χημική ένωση και παράγει αρκετά προϊόντα αποδόμησης. [69] Η κουρκουμίνη, όπως και άλλες φυσικές ουσίες, έχει περιορισμένη διάρκεια ζωής και δεν απορροφάται αποτελεσματικά. [70]

Υπάρχουν κάποιες ενώσεις που έχουν δομή παρόμοια με αυτή της κουρκουμίνης και κατηγοριοποιούνται σε «παράγωγα κουρκουμίνης», «ανάλογα κουρκουμίνης» και «μεταλλικά σύμπλοκα κουρκουμίνης». Σε αντίθεση με τα ανάλογα της κουρκουμίνης, συχνά δε λαμβάνονται απευθείας από την κουρκουμίνη. Υπόκεινται σε συγκεκριμένες τροποποιήσεις με σκοπό τη σύνθεσή τους. Οι τροποποιήσεις αυτές περιλαμβάνουν ακετυλίωση, αλκυλίωση, γλυκοσυλίωση και αμινοακετυλίωση της φαινολικής υδροξυλομάδας, απομεθυλίωση των μεθοξυ ομάδων. Βέβαια, η σύγκριση της δραστικότητας της κουρκουμίνης και των παραγώγων της είναι δύσκολη λόγω της ποικιλίας των δοκιμασιών και των συστημάτων ανάλυσης που χρησιμοποιούνται στις μελέτες. [71]

Έχει βρεθεί ότι η κουρκουμίνη είναι ένα συστατικό με ευεργετικές δράσεις σε πολλούς τομείς της υγείας των οργανισμών. Ωστόσο, υπάρχει ένα μειονέκτημα το οποίο έχουν κλιθεί να αντιμετωπίσουν οι ερευνητές, ώστε να αυξηθεί η δράση της και να χρησιμοποιείται σε περισσότερες κλινικές

εφαρμογές. Το μειονέκτημα αυτό είναι η χαμηλή βιοδιαθεσιμότητά της. [2] Γι' αυτό και όταν η πρόσληψή της είναι χαμηλή, πιθανόν να έχει μικρή έως και καθόλου επίδραση στα συμπτώματα και την έκβαση κάποιων νόσων. Παρ' όλα αυτά υπάρχουν κλινικές μελέτες που δείχνουν καλά αποτελέσματα με την κατανάλωση κουρκουμίνης από ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Για παράδειγμα, έχει βρεθεί ότι 150 mg κουρκουμίνης παρουσιάζουν θετικές επιδράσεις στον ανθρώπινο οργανισμό, καθώς μειώνουν τα επίπεδα ορού των προφλεγμονωδών κυτταροκινών. [22, 13]

Η χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα της κουρκουμίνης είναι συνέπεια αρκετών καταστάσεων, όπως για παράδειγμα της χαμηλής απορροφησιμότητας, του γρήγορου μεταβολισμού της στο ήπαρ και το πλάσμα και της γρήγορης αποβολής της από τον οργανισμό. Επιπλέον, άλλες αιτίες που συνεπάγονται τη χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα της κουρκουμίνης είναι η χαμηλή διαλυτότητά της σε υδατικά διαλύματα, η χαμηλή βιοδιανομή της στα κύτταρα και τους ιστούς του οργανισμού, η μικρή ημίσεια ζωή και τα χαμηλά επίπεδα ορού. [71, 2, 13, 67] Τέλος, έχει βρεθεί ότι η κουρκουμίνη ενώνεται με διάφορες πρωτεΐνες (π.χ. αλβουμίνη), γεγονός το οποίο συμβάλει στη χαμηλή βιοδιαθεσιμότητά της. [22]

Έρευνες έδειξαν ότι μετά την από του στόματος χορήγηση κουρκουμίνης, δεν ανιχνεύτηκε σημαντική ποσότητα αυτής στο πλάσμα, τα υψηλότερα επίπεδα κουρκουμίνης βρέθηκαν στο έντερο, μικρές ποσότητες στον ορό, αλλά σχεδόν καθόλου σε άλλους ιστούς. [59] Πιο αναλυτικά, υπάρχουν αρκετές απώλειες της ουσίας, καθώς η κουρκουμίνη, ως πολυφαινόλη, δεν απορροφάται πλήρως από το λεπτό έντερο. Η μεγαλύτερη ποσότητα αυτής αποβάλλεται με τα κόπρανα και έτσι καταλήγει ένα μικρό ποσοστό μόνο να απορροφάται από το λεπτό έντερο. Η ποσότητα που δεν απορροφάται μεταφέρεται στο παχύ έντερο, όπου αλληλεπιδρά με το μικροβίωμα του παχέος εντέρου. Τα βακτήρια του παχέος εντέρου καταβολίζουν τις πολυφαινόλες, και κατ' επέκταση την κουρκουμίνη, σε μικρότερα στοιχεία. Πιο συγκεκριμένα, η κουρκουμίνη μετατρέπεται σε τετραϋδροκουρκουμίνη από τα ένζυμα του εντέρου. Η τετραϋδροκουρκουμίνη είναι αυτή που εμποδίζει την κολίτιδα και τον καρκίνο του παχέος εντέρου στα ποντίκια. Με άλλα λόγια, ένας μεταβολίτης της κουρκουμίνης (π.χ. τετραϋδροκουρκουμίνη) μπορεί να είναι πιο ενεργός από την ίδια την κουρκουμίνη. [22, 9, 67]

Από έρευνες σε αρουραίους εξήχθη το συμπέρασμα ότι η βιοδιαθεσιμότητα της κουρκουμίνης είναι περίπου 1%. Επομένως, μεγάλες δόσεις κουρκουμίνης (3.600 – 12.000 mg) είναι απαραίτητες με σκοπό την επίτευξη των ευεργετικών ιδιοτήτων της. [66] Σε άλλη έρευνα βρέθηκε ότι η μέγιστη αύξηση κουρκουμίνης στον ορό βρίσκεται μεταξύ πρώτης και δεύτερης ώρας από τη στιγμή της πρόσληψης και έκτοτε παρατηρείται σταδιακή μείωση τις επόμενες δώδεκα ώρες. Τέλος, η αποβολή της μέσω των ούρων δεν ήταν ανιχνεύσιμη. [64]

Συνεπώς, εξαιτίας της χαμηλής βιοδιαθεσιμότητας της κουρκουμίνης, έχει εμποδιστεί η χρησιμοποίησή της σε διάφορες ασθένειες. Γι' αυτόν το λόγο, οι ερευνητές προσπαθούν τις τελευταίες δεκαετίες να βρουν τρόπους ώστε να αυξήσουν τη βιοδιαθεσιμότητά της, να παρατείνουν την κυκλοφορία της στον οργανισμό και να αυξήσουν την κυτταρική διαπερατότητά της για να μπορεί να έχει καλύτερα αποτελέσματα στην υγεία των ασθενών. [64, 67]

Τα τελευταία χρόνια πληθώρα φυσικών και συνθετικών αναλόγων κουρκουμίνης έχουν συντεθεί με σκοπό τη βελτίωση του φαρμακολογικού προφίλ της κουρκουμίνης, όπως για παράδειγμα την αύξηση βιοδιαθεσιμότητάς της και της σταθερότητάς της, καθώς και τη βελτίωση των θεραπευτικών δυνατοτήτων της. Ωστόσο, για την αποτελεσματικότητά τους υπάρχουν διαφωνίες στην επιστημονική κοινότητα. [64, 2]

Άλλος τρόπος ενίσχυσης της βιοδιαθεσιμότητας της κουρκουμίνης είναι η ταυτόχρονη λήψη και άλλων ουσιών. Τέτοιες ουσίες που βοηθούν στη βελτίωση της βιοδιαθεσιμότητας είναι τα ανοσοενισχυτικά, τα νανοσωματίδια, τα λιποσώματα, τα μικκύλια και τα φωσφολιπιδικά σύμπλοκα. [67] Παραδείγματα ανοσοενισχυτικών είναι η πιπερίνη, η κουερσετίνη και η σιλιμπίνη, τα οποία εμποδίζουν το γρήγορο μεταβολισμό της κουρκουμίνης, ενισχύουν την κυτταρική απορρόφησή της, παρεμβαίνουν στα ένζυμα που είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό της και μεταβάλλουν τη φαρμακοκινητική της. [3, 67]

Το ανοσοενισχυτικό που μελετήθηκε περισσότερο είναι η πιπερίνη. Η πιπερίνη είναι συστατικό των *Piper nigrum* και *Piper longum* και είναι αναστολέας της ηπατικής και εντερικής γλυκουρονιδίωσης. Η επικουρική λήψη πιπερίνης έχει βρεθεί ότι μπορεί να αυξήσει τη βιοδιαθεσιμότητα της κουρκουμίνης κατά 20 φορές. [71, 67, 5]

Για την απόκτηση καλύτερων αποτελεσμάτων της κουρκουμίνης στον οργανισμό και εξαιτίας της χαμηλής βιοδιαθεσιμότητάς της, καλό θα είναι να αυξηθεί και η ποσότητα κατανάλωσής της. Είναι ανεκτή από τον οργανισμό και ακόμα και σε μεγάλες δόσεις δε φαίνεται να είναι τοξική στα ζώα, αλλά ούτε και στους ανθρώπους. [64] Μέσα από κλινικές μελέτες, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η υψηλή από του στόματος πρόσληψη κουρκουμινοειδών (μέχρι 12 g/ημέρα) είναι πολύ καλά ανεκτή με ελάχιστες ήπιες δυσμενείς επιδράσεις, οι πιο συχνές εκ των οποίων είναι η διάρροια, η ναυτία, ο κοιλιακός πόνος και η δυσπεψία. [72, 73, 60]

Σε μια έρευνα που έγινε όπου οι ασθενείς λάμβαναν κουρκουμίνη, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές τοξικολογικές μεταβολές που να σχετίζονται με τη θεραπεία, ούτε αλλαγές βάρους και αλλαγές στους οφθαλμούς, την αιματολογία και την ανάλυση ούρων. [22]

Ωστόσο, παρά την απουσία σοβαρών δυσμενών επιπτώσεων από τη συστηματική κατανάλωση κουρκουμίνης, οι επιστήμονες είναι επιφυλακτικοί με την κατανάλωση υψηλών δόσεων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης λόγω του ενδεχόμενου κινδύνου πρόωρων συστολών της μήτρας. [74]

Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) έχει χαρακτηρίσει την κουρκουμίνη ως μια ουσία ασφαλή που δεν έχει καμία τοξική επίδραση στον οργανισμό. Η επαρκής ημερήσια πρόσληψη (ADI) της κουρκουμίνης σύμφωνα με τη Διεθνή Οργάνωση Τροφίμων και Γεωργίας (FAO), τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) και την Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) είναι 0-3 mg/kg. Αυτό σημαίνει ότι ένας υγιής άνθρωπος με βάρος σώματος 70 kg μπορεί να καταναλώσει 4-10 g κουρκουμά ημερησίως. [61]

Τέλος, υπάρχουν κάποιες ανησυχίες στην επιστημονική κοινότητα σχετικά με το αν η πρόσληψη κουρκουμίνης επιδρά στην αναστολή κάποιων ενζύμων που είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό ορισμένων φαρμάκων, στην εξασθένιση του DNA και στη χηλίωση του σιδήρου. [61] Επομένως, χρειάζονται αρκετές μελέτες ακόμα με σκοπό να μελετηθούν και να αξιολογηθούν οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις, καθώς και η τοξικότητα της κουρκουμίνης όταν αυτή καταναλώνεται σε μεγάλες δόσεις για μεγάλο χρονικό διάστημα. [72]

Λειτουργίες κουρκουμίνης

Εδώ και αιώνες, ο κουρκουμάς χρησιμοποιείται τόσο στην κουζίνα όσο και στην ιατρική. Έχει ποικίλες φαρμακευτικές ιδιότητες και η κύρια εφαρμογή του ήταν για την αντιμετώπιση πεπτικών προβλημάτων και φλεγμονωδών καταστάσεων, όπως για παράδειγμα δυσπεψία, μετεωρισμό και γαστρικά και δωδεκαδακτυλικά έλκη. [64, 5]

Παράδειγμα αποτελεί η κατανάλωση κουρκουμά με ζεστό γάλα, το οποίο βοηθάει στη θεραπεία του βήχα και των αναπνευστικών προβλημάτων. Επίσης, ο ψητός κουρκουμάς χορηγείται ως αντιδυσεντερικός παράγοντας. [64]

Η κουρκουμίνη είναι ένα θεραπευτικό μόριο με πολλές ευεργετικές ιδιότητες, στις οποίες περιλαμβάνονται η αντιφλεγμονώδης, η αντιοξειδωτική, η αντικαρκινική, η αντιβακτηριδιακή, η αντιπηκτική, η υποχοληστερολαιμική, η νευροπροστατευτική, η ηπατοπροστατευτική, η ραδιοπροστατευτική, η αντιμεταλλαξιογόνος, η αυτοάνοση δράση και η επούλωση πληγών. [75, 2, 61, 24]

Έτσι, συμβάλλει στη θεραπεία πολλών και διάφορων ασθενειών. Παραδείγματα αυτών των ασθενειών είναι η αρθρίτιδα, ο καρκίνος, ο διαβήτης, οι καρδιαγγειακές και νευρολογικές παθήσεις, η κίρρωση του ήπατος, ο σχηματισμός χολολίθων και η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου. [2] Ο λόγος για τον οποίο η κουρκουμίνη έχει ευεργετικές ιδιότητες σε όλες αυτές τις ασθένειες είναι διότι επηρεάζει ένα πλήθος μοριακών στόχων στους οποίους περιλαμβάνονται παράγοντες μεταγραφής, υποδοχείς, κινάσες, φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, καθώς και άλλα ένζυμα. [71]

Επομένως, κυρίως λόγω των αντιφλεγμονωδών, αλλά και λόγω των αντιοξειδωτικών, αντικαρκινικών και νευροπροστατευτικών ιδιοτήτων, η κουρκουμίνη θεωρείται πολύ καλή θεραπεία για τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. [13] Ο κύριος μηχανισμός δράσης της κουρκουμίνης είναι του NF-κB, της IL-1 και του TNF-α. [2] Ακόμα, η κουρκουμίνη έχει την ιδιότητα να αναστέλλει το μετατροπέα σήματος και ενεργοποιητή της μεταγραφής 3 (STAT-3), την πρωτεΐνη κινάσης που ενεργοποιείται με μιτογόνο p38 και τις κυτταροκίνες των TH1 βοηθητικών κυττάρων. [11]

Τέλος, έχει βρεθεί ότι αναστέλλει μια πρωτεΐνη που εμπλέκεται στον περιορισμό της πρόσληψης της σουλφασαλαζίνης αυξάνοντας έτσι κατά 3,2 φορές τα επίπεδά της στον ορό. Η κουρκουμίνη αποκλείει, επίσης, το TNF-α παρόμοια με το infliximab και αλληλεπιδρά με άλλα φάρμακα. [57]

Καρδιαγγειακές διαταραχές

Η κουρκουμίνη έχει καρδιοπροστατευτικά αποτελέσματα μέσω της αναστολής του οξειδωτικού στρες, της φλεγμονής και της απόπτωσης. [67] Μειώνει τη συνθετάση του νιτρικού οξειδίου (NOS) και την οξείδωση του νιτρικού οξειδίου (NO) και έτσι εμποδίζει την εξέλιξη των καρδιαγγειακών προβλημάτων, αφού η ανοσοποιητική ή επαγωγή (iNOS) και ενδοθηλιακή (eNOS) συνθετάση νιτρικού οξειδίου παίζουν σημαντικό ρόλο στη νόσο. [64]

Επίσης, η κουρκουμίνη μειώνει το NF- κ B, καθώς και την έκφραση των TNF- α , IL-1 και IL-6, και μπλοκάρει τα ανεξάρτητα μονοπάτια ενεργοποιημένης από μιτογόνα πρωτεΐνης κινάσης (MAPK). Αυτές οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της συμβάλλουν στην ελάττωση των καρδιαγγειακών επιπλοκών. [64] Επιπλέον, η ενεργοποίηση της Janus κινάσης/μεταγωγέα σημάτων και του ενεργοποιητή της μεταγραφής (JAK2/STAT3) από την κουρκουμίνη οδηγεί σε μείωση της ισχαιμίας. [61] Τέλος, η κουρκουμίνη με τη μείωση της χαμηλής πυκνότητας σε λιποπρωτεΐνες χοληστερόλης (LDL) και των τριγλυκεριδίων και την αύξηση της υψηλής πυκνότητας σε λιποπρωτεΐνες χοληστερόλης (HDL) βοηθάει στον καλύτερο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών. [67]

Μεταβολικές διαταραχές

Μια μικρού βαθμού χρόνια φλεγμονή μπορεί να συσχετιστεί και να οδηγήσει σε παχυσαρκία και διαβήτη. Η κουρκουμίνη δρα σε αυτές τις καταστάσεις μειώνοντας τη διαφοροποίηση των προλιποκυττάρων σε λιποκύτταρα και την αγγειογένεση του λιπώδους ιστού. Επίσης, αυξάνει την έκφραση της αδιπονεκτίνης και μειώνει τη λεπτίνη, τη ρεζιστίνη και τη βισφατίνη. [67]

Παχυσαρκία

Η κουρκουμίνη μειώνει τη διήθηση από ή με μακροφάγα και τη λεπτίνη και τους υποδοχείς της στο λιπώδη ιστό. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, αυξάνει την έκφραση της αδιπονεκτίνης, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της δραστηριότητας του NF- κ B, πράγμα το οποίο έχει θετικό αποτέλεσμα στην παχυσαρκία. [61]

Σακχαρώδης διαβήτης

Η κύρια αιτία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου II είναι η φλεγμονή και επηρεάζει το συκώτι, τα νεφρά, τον εγκέφαλο και την καρδιά. Η κουρκουμίνη βοηθά στη διαχείριση του διαβήτη μέσω της μείωσης της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης, της αύξησης της έκφρασης των γονιδίων του μεταφορέα της γλυκόζης (GLUT2, GLUT3 και GLUT4) και της ενεργοποίησης της ενεργοποιημένης με μονοφωσφορική αδενοσίνη πρωτεΐνης κινάσης (AMPK). Επίσης, αυξάνει την πρόσληψη γλυκόζης από τα κύτταρα και μειώνει την υπερλιπιδαιμία και την αντίσταση στην ινσουλίνη ελαττώνοντας, έτσι, τη γλυκόζη του αίματος. [61, 67]

Νευροεκφυλιστικές διαταραχές

Η κουρκουμίνη έχει την ικανότητα να εμποδίζει τις πρωτεϊνικές αλλαγές που συμβαίνουν φυσιολογικά στο σώμα με το πέρασμα του χρόνου, δηλαδή τη γήρανση, καθώς και να διατηρεί την πρωτεϊνική ομοιόσταση. Επομένως, εκτός όλων των άλλων ιδιοτήτων της, η κουρκουμίνη μπορεί και εμποδίζει τις ασθένειες που σχετίζονται με τη γήρανση. Η γήρανση είναι παράγοντας κινδύνου για νευροεκφυλιστικές διαταραχές και προκαλείται από χρόνια φλεγμονή. [61, 76] Εκτός από τη γήρανση, η κουρκουμίνη μπορεί να αποτρέψει και άλλες νευροεκφυλιστικές διαταραχές, όπως το Alzheimer και το Parkinson, κυρίως εξαιτίας των αντιοξειδωτικών και αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων της. [67]

Ηπατοχολικές διαταραχές

Από μελέτες βρέθηκε ότι η κουρκουμίνη έχει και ηπατοπροστατευτική δράση λόγω μείωσης της ηπατικής βλάβης που προκαλεί το αρσενικό και η παρακεταμόλη. Η παρακεταμόλη μειώνει την ολική πρωτεΐνη στο πλάσμα, την αλβουμίνη και τη σφαιρίνη, και αυξάνει τη χολερυθρίνη. [64] Τέλος, είναι ζωτικής σημασίας να δίνεται προσοχή στην κατανάλωση κουρκουμίνης από αυτούς που έχουν χολόλιθους, καθώς μπορεί να προκαλέσει συσπάσεις της χοληδόχου κύστης. [77]

Βακτηριακές λοιμώξεις

Η θεραπεία των βακτηριακών λοιμώξεων γίνεται με τη χορήγηση αντιβιοτικών, τα οποία, ωστόσο, δεν είναι πλέον πολύ αποτελεσματικά λόγω της αντίστασης των βακτηρίων σε αυτά, αλλά και λόγω των παρενεργειών. Γι' αυτό το λόγο, τελευταία, οι ασθενείς στρέφονται σε άλλους τρόπους θεραπείας, όπως είναι τα θεραπευτικά φυτά, για παράδειγμα ο κουρκουμάς. Η κουρκουμίνη έχει αντιιικές και αντιμυκητιασικές ιδιότητες και μπορεί να ρυθμίσει τη μικροχλωρίδα του εντέρου. [20, 76] Παραδείγματα βακτηριακών λοιμώξεων είναι η λοίμωξη από *H. Pylori* και από *E. Coli*. Η χορήγηση κουρκουμίνης μπορεί να βοηθήσει και τις δύο αυτές καταστάσεις. Στην πρώτη περίπτωση βοηθάει στην εκρίζωση του *H. Pylori* εμποδίζοντας την ανθεκτικότητα του οργανισμού στη μετρονιδαζόλη. Η λοίμωξη από *E. Coli* προκαλεί φλεγμονή στο έντερο και η κουρκουμίνη έχει αποδειχτεί ότι έχει καλά αποτελέσματα σε αυτούς τους ασθενείς λόγω της αντιφλεγμονώδους ιδιότητάς της και της ιδιότητάς της να ρυθμίζει την εντερική μικροχλωρίδα. [72, 20]

Καρκίνος

Η κουρκουμίνη έχει επιδράσεις σε διάφορα στάδια του καρκίνου, όπως ο μετασχηματισμός, η έναρξη, η ανάπτυξη και η εισβολή του όγκου, η αγγειογένεση και η μετάσταση. Καταστέλλει την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων μέσω της οδού πολλαπλασιασμού των κυττάρων, της οδού επιβίωσης των κυττάρων, της οδού καταστολής του όγκου, της οδού υποδοχέα θανάτου και πολλών άλλων κυτταρικών οδών σήματος. Επίσης, αυξάνει την αποτελεσματικότητα της ακτινοθεραπείας και, έτσι, μπορεί να φέρει τους ασθενείς ένα βήμα πιο κοντά στη θεραπεία. [61] Λόγω αυτής της χημειοπροστατευτικής της δράσης, φαίνεται ότι είναι πολύ καλή συμπληρωματική θεραπεία στους ασθενείς με κολίτιδα, οι οποίοι είναι πιθανό να αναπτύξουν καρκίνο του κόλου. [78] Έχει βρεθεί ότι μειώνει διάφορους τύπους καρκίνου (π.χ. κόλου, παγκρέατος, προστάτη, μαστού, πνεύμονα). [61] Όσον αφορά στον καρκίνο του γαστρεντερικού, η κουρκουμίνη πιθανόν να μειώνει την ανάπτυξη τους εξαιτίας της αυξημένης βιοδιαθεσιμότητάς της στη γαστρεντερική οδό. [71] Τέλος, έχει βρεθεί ότι η κουρκουμίνη έχει θετική επίδραση και σε τύπους καρκίνου που είναι δύσκολη η θεραπεία τους, όπως το μελάνωμα και το γλοιοβλάστωμα. [76]

Οξειδωτικό στρες

Το οξειδωτικό στρες είναι μια κατάσταση κατά την οποία μεταβάλλεται η ισορροπία ανάμεσα στην αντιοξειδωτική άμυνα και την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ελεύθερες ρίζες και αντιδραστικοί μεταβολίτες). Αυτή η διαταραχή της ισορροπίας μπορεί να επιφέρει προβλήματα στα κύτταρα και να έχει δυσμενείς επιπτώσεις στον οργανισμό. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου παίζουν σημαντικό ρόλο στις οδούς των NF-κB και TNF-α, τα οποία είναι σημαντικά μόρια αφού εμπλέκονται στη φλεγμονώδη απάντηση. [3]

Όταν υπάρχει φλεγμονή στον οργανισμό, το iNOS παράγει ανεξέλεγκτα νιτρικό οξείδιο. Η χρόνια διέγερση του iNOS που υπάρχει σε φλεγμονώδεις ασθένειες του εντέρου μπορεί να οδηγήσει σε αποσύνθεση της εντερικής ακεραιότητας. Έχει βρεθεί ότι ποντίκια με κολίτιδα που δεν έχουν επάρκεια σε iNOS δεν αναπτύσσουν φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Στην ανεπάρκεια του iNOS συντελεί και η κουρκουμίνη, η οποία αναστέλλει την παραγωγή του. [20]

Η κουρκουμίνη, εκτός από αναστολέας των δραστικών μορφών οξυγόνου, είναι και αναστολέας των δραστικών μορφών αζώτου. Έτσι, η ουσία αυτή αποκτά και προστατευτικό της ρόλο έναντι της οξειδωτικής βλάβης του DNA και των πρωτεϊνών, στην οποία οφείλονται πολλές χρόνιες παθήσεις, όπως για παράδειγμα οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες, ο καρκίνος, η γήρανση και η αθηροσκλήρωση. [71] Το οξειδωτικό στρες μπορεί να προκαλέσει τοξικότητα από βαρέα μέταλλα. Η κουρκουμίνη έχει την ιδιότητα να ενώνεται με αυτά τα βαρέα μέταλλα (π.χ. χαλκός, υδράργυρος, αρσενικό, κάδμιο) και να κάνει σταθερά σύμπλοκα μειώνοντας έτσι την τοξικότητα του οργανισμού. [60]

Επίσης, η κουρκουμίνη μειώνει το NF-κB, την κυκλοοξιγενάση (COX-1, COX-2), τη λιποξυγενάση (LOX), τον TNF-α, την IFN-γ, αυξάνει τα αντιοξειδωτικά και επηρεάζει την οδό σηματοδότησης των κινασών MAPK και ERK (κινάση ενεργοποιημένη με εξωκυτταρικό υποδοχέα). [62]

Αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες

Η κουρκουμίνη είναι ένα μόριο με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, ελαττώνει, δηλαδή, οξείες και χρόνιες φλεγμονές. [64] Οι ιδιότητές της αυτές οφείλονται στις φαινολικές ομάδες, το υδροξύλιο και το μεθοξύλιο που έχει στο μόριό της. [61]

Οι οδοί σηματοδότησης που μεσολαβούν την απόκριση του φλεγμονώδους ιστού στα κύτταρα του ανοσοποιητικού είναι ο NF-κB, η JAK/STAT και η MAPK. [79]

Ο NF-κB εμπλέκεται στη φλεγμονή, καθώς και σε διάφορους τύπους καρκίνου. [64] Τα κυριότερα επακόλουθά του είναι η φλεγμονή, ο πολλαπλασιασμός, η αγγειογένεση, η απόπτωση, η επιβίωση κυττάρων, η ανοσία και η έκφραση πολλών γονιδίων που παίζουν ρόλο στις φλεγμονώδεις και ανοσιακές αποκρίσεις. [2] Υπό κανονικές συνθήκες, οι πρωτεΐνες NF-κB είναι ανενεργές, βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα [64] και καταστέλλονται από τις ανασταλτικές πρωτεΐνες IκB, που είναι αναστολείς του NF-κB. [79] Όταν διεγερθούν οι IκB, αποικοδομούνται από το σύμπλοκο IκB κινάσης (IKK). Η ενεργοποίηση αυτού οφείλεται σε κυτταροκίνες, κυτταρικό στρες, αυξητικούς παράγοντες και μικροβιακά συστατικά. [20] Κατά τη φλεγμονή, ενεργοποιούνται κάποιες κινάσες και φωσφορυλιώνονται και αποικοδομούνται οι αναστολείς ενεργοποίησης, όπως για παράδειγμα ο IκB. Μετά, οι πρωτεΐνες NF-κB ενεργοποιούνται και μετακινούνται στον πυρήνα. [64] Εκεί, ξεκινάει τη μεταγραφή φλεγμονωδών γονιδίων (π.χ. IL-1β, IL-12, TNF-α, COX-2 και iNOS). [20] Ο παράγοντας αυτός προκαλεί την παραγωγή προφλεγμονωδών ουσιών. Τέτοιες είναι η IL-1, η IL-6, η C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και ο TNF-α. Η αύξηση του TNF-α διαταράσσει το επιθηλιακό φράγμα δρώντας ενάντια στα επιθηλιακά κύτταρα. [80] Άλλες προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες που παίζουν ρόλο στις αποκρίσεις είναι η IL-8, η IL-12 και η INF-γ. [79] Οι κυτταροκίνες είναι μικρά πρωτεϊνικά μόρια που είναι υπεύθυνα για την κυτταρική σηματοδότηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Είναι, με άλλα λόγια, μεσολαβητές του φλεγμονώδους πόνου. [73]

Η οδός σηματοδότησης JAK/STAT ρυθμίζει τη φλεγμονή των ανοσοκυττάρων μεταβιβάζοντας το σήμα των υποδοχέων κυτταροκινών τύπου 1 και 2 ως απάντηση σε διάφορες προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Στην οδό αυτή ανήκουν τέσσερις κινάσες και επτά STAT. [79]

Τα MAPK είναι συστατικά μιας σειράς καταστάσεων που προκαλούνται από εξωκυτταρικά ερεθίσματα και οδηγούν σε φλεγμονώδεις κυτταρικές αποκρίσεις. [62] Επομένως, παίζουν κι αυτά ρόλο στην παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Είναι μια ομάδα πρωτεϊνικών κινασών σερίνης-θρεονίνης. Έχουν ρόλο στον πολλαπλασιασμό, την κυτταρική διαφοροποίηση και τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις. Στις κατηγορίες MAPK ανήκουν η ενεργοποιημένη με εξωκυτταρικό υποδοχέα κινάση (ERK), η p38 και η C-Jun N-τερματική κινάση (JNK). [79] Τα MAPK ενεργοποιούνται στα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα και αυξάνουν το COX-2 και το iNOS, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν μεγαλύτερη βλάβη στο επιθήλιο. [20]

Ο TNF χωρίζεται σε δύο κατηγορίες. Η πρώτη είναι ο TNF-α που βρίσκεται στα μακροφάγα και η δεύτερη είναι ο TNF-β, ο οποίος βρίσκεται στα λεμφοκύτταρα. [22] Έχει την ιδιότητα να αντιδρά με τους υποδοχείς του και παράγει αντιφλεγμονώδεις και προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Αυτό συμβαίνει κάθε φορά μετά από έναν τραυματισμό. [2]

Η COX-2 είναι ένα ένζυμο που είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε προσταγλανδίνες [71] και παίζει σημαντικό ρόλο στη φλεγμονή και την ανάπτυξη όγκου [64].

Μέσα από έρευνες βρέθηκε ότι η κουρκουμίνη καταστέλλει προφλεγμονώδεις οδούς που σχετίζονται με χρόνιες ασθένειες [3] και αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των φλεγμονωδών κυττάρων, την αγγειογένεση και τη μετάσταση μέσω διάφορων μορίων [61]. Ακόμα, μειώνει τη φλεγμονή στη φλεγμονώδη νόσου του εντέρου αυξάνοντας τις αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και μειώνοντας τη μη απαραίτητη μεταφορά διά μέσου των επιθηλιακών κυττάρων. [26] Πιο συγκεκριμένα, αναστέλλει την έκφραση του ενζύμου 5-LOX και του COX-2 [61] μέσω της αναστολής του NF-κB και της IKK. [20] Συνεπώς, λόγω της μείωσης του COX-2, μειώνεται και η σύνθεση προσταγλανδινών. [71] Επιπλέον, μειώνει την έκφραση της iNOS, του TNF-α, των IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 [72] και της IFN-γ μέσω της αλληλεπίδρασης με άλλα μόρια. Τέτοια μόρια είναι ο NF-κB, ο JAK/STAT, η MAPK και η β-κατενίνη. [79] Η κουρκουμίνη μειώνει το NF-κB, το p38 MAPK και το STAT3 μειώνοντας την έκφραση του TNF-α και της IL-1β. [66] Εκτός από τη μείωση της έκφρασης του TNF, η κουρκουμίνη συμβάλει και στην αναστολή της κυτταρικής σηματοδότησης που μεσολαβείται από τον TNF. Η αναστολή του TNF-α μπορεί να γίνει και με μονοκλωνικά αντισώματα που βρίσκονται σε κάποια φάρμακα, όπως το infliximab. [22] Ακόμα, η κουρκουμίνη έχει την ιδιότητα να μειώνει την παραγωγή νιτρώδους στο βλεννογόνο του παχέος εντέρου [68] και να αυξάνει την παραγωγή της IL-10 [22]. Η IL-10 έχει την ιδιότητα να αναστέλλει την έκφραση της IL-1β και γενικά των προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Ωστόσο, η εξωγενής χορήγηση IL-10 δεν είναι αποτελεσματική, καθώς έχει μικρό χρόνο ημίσειας ζωής. [63]

Επομένως, για να επιτευχθεί ο στόχος και να μειωθούν τα συμπτώματα των ασθενών, είναι αναγκαίο να μειωθεί το NF-κB. [62] Η μείωση της έκφρασης του NF-κB μπορεί να γίνει είτε με την άμεση αναστολή του είτε με την αναστολή της διαδικασίας ενεργοποίησής του. [79] Η κουρκουμίνη έχει την ιδιότητα να αναστέλλει την αποικοδόμηση του IκB και, συνεπώς, αναστέλλεται η ενεργοποίηση του NF-κB. [27]

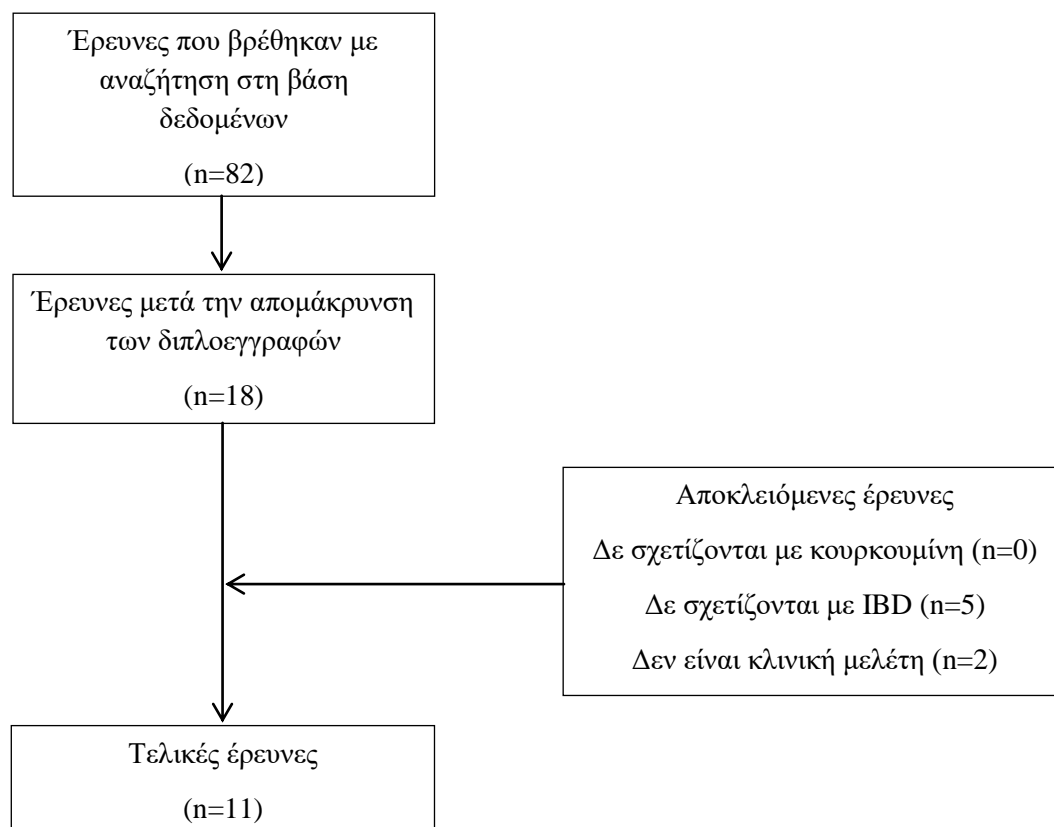
Τέλος, βρέθηκε ότι η κουρκουμίνη στην πρώιμη φάση επούλωσης των πληγών οδηγεί σε απόπτωση των φλεγμονωδών κυττάρων. Στη συνέχεια, μειώνει τη φλεγμονώδη φάση και προκαλεί επιτάχυνση της διαδικασίας επούλωσης. Εκτός από την επούλωση των πληγών, η κουρκουμίνη έχει επιδράσεις στη σύνθεση κολαγόνου, τη διαφοροποίηση και τη μετανάστευση ινοβλαστών. [76]

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, η κουρκουμίνη εμπλέκεται σε δράσεις πολλών μορίων δημιουργώντας ευεργετικά αποτελέσματα για τη θεραπεία της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου [76], καθώς και άλλων γαστρεντερικών παθήσεων, όπως για παράδειγμα το σύνδρομο βραχέως εντέρου και τη μόλυνση από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού [67]

Έρευνες

Έχουν γίνει κάποιες έρευνες για την αποτελεσματικότητα της κουρκουμίνης στους ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Έγινε αναζήτηση των ερευνών αυτών στο PubMed από την αρχή μέχρι τον Ιανουάριο του 2021. Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν «Curcumin» ή «Turmeric» ή «Tumeric» και «IBD» ή «Inflammatory Bowel Disease» ή «Crohn Disease» ή «Ulcerative Colitis». Το μόνο φίλτρο που χρησιμοποιήθηκε ήταν αυτό σχετικά με τον τύπο του άρθρου και, έτσι, επιλέχθηκαν μόνο οι κλινικές μελέτες, οι μεταanalύσεις και οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες.

Οι τελικές έρευνες, μετά την απομάκρυνση των διπλοεγγραφών και των ερευνών που δε σχετίζονται με το θέμα ή δεν είναι κλινικές μελέτες, είναι 11 (Σχήμα 1) και είναι δημοσιευμένες από το 2005 έως το 2020. Από αυτές τις 11 έρευνες, οι 7 είναι μεμονωμένες μελέτες και οι 4 είναι μεταanalύσεις.



Σχήμα 1. Επιλογή ερευνών

Η πρώτη έρευνα που δημοσιεύθηκε ήταν αυτή των Holt et al. [81] το 2005, οι οποίοι διεξήγαγαν μια μελέτη σε δέκα ασθενείς 28-65 ετών (5 άνδρες και 5 γυναίκες). Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Η μία ομάδα αποτελούνταν από 5 ασθενείς με ελκώδη πρωκτίτιδα ή πρωκτοσιγμοειδίτιδα και λάμβαναν 550 mg κουρκουμίνης δύο φορές την ημέρα για 1 μήνα και, μετά, 550 mg κουρκουμίνης τρεις φορές την ημέρα για άλλον 1 μήνα. Η άλλη ομάδα αποτελούνταν από 5 ασθενείς με νόσο του Crohn και λάμβαναν 360 mg κουρκουμίνης τρεις φορές την ημέρα για 1 μήνα και, μετά, 360 mg κουρκουμίνης τέσσερις φορές την ημέρα για 2 μήνες.

Μετά το τέλος της μελέτης, βρέθηκε ότι όλοι οι ασθενείς της πρώτης ομάδας παρουσίασαν βελτίωση ($p < 0,02$) σύμφωνα με ένα σκορ που περιλάμβανε ενδοσκοπική αξιολόγηση, καθώς και αξιολόγηση των κενώσεων, του πόνου και της φαρμακευτικής αγωγής. Ωστόσο, ένας από τους πέντε ασθενείς σταμάτησε, λόγω έλλειψης θεραπευτικού αποτελέσματος και ελαφράς επιδείνωσης του συριγγίου.

Οι επιστήμονες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η κατανάλωση κουρκουμίνης μείωσε τη φλεγμονώδη απόκριση σε 4 από τους 5 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και σε 4 από τους 5 ασθενείς με νόσο του Crohn.

Όπως και στην προηγούμενη μελέτη, στη μελέτη των Suskind et al. [82] δεν υπάρχει ομάδα που κατανάλωνε εικονικό φάρμακο. Η έρευνα αυτή αποτελούνταν από 11 παιδιά ασθενείς ηλικίας 11-18 ετών, όπου οι 6 είχαν νόσο του Crohn και οι 5 είχαν ελκώδη κολίτιδα. Από αυτούς, οι 6 έπαιρναν μεσαλαμίνη ως θεραπεία και οι 5 αντι-TNF βιολογική θεραπεία. Συμπληρωματικά με τη θεραπεία τους, τους χορηγήθηκαν κάψουλες κουρκουμίνης των 500 mg. Στην αρχή της παρέμβασης έπαιρναν 2 κάψουλες την ημέρα για 3 εβδομάδες. Μετά, για άλλες 3 εβδομάδες, αυξήθηκε η δόση σε 1 g δύο φορές την ημέρα και, τέλος, για άλλες 3 εβδομάδες η δόση έγινε 2 g δύο φορές την ημέρα. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν στην αρχή της παρέμβασης, καθώς και την τρίτη, την έκτη και την ένατη εβδομάδα. Δύο ασθενείς αποχώρησαν από τη μελέτη, γεγονός το οποίο δεν είχε κάποια σχέση με τη χορήγηση της κουρκουμίνης. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε κάποιο πρόβλημα με την κατανάλωση κουρκουμίνης, ακόμα και στις υψηλές δόσεις που τους χορηγούνταν τις τελευταίες εβδομάδες.

Οι εργαστηριακές μελέτες παρέμειναν εντός του φυσιολογικού εύρους κατά τη διάρκεια της μελέτης. Σε 3 ασθενείς παρατηρήθηκε μείωση της ενεργότητας της ελκώδους κολίτιδας ή της νόσου του Crohn σε παιδιά (PUCAI ή PCDAI). Δύο ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα είχαν βαθμολογίες PUCAI μειωμένες κατά 20 βαθμούς, πράγμα το οποίο υποδηλώνει ύφεση. Η βαθμολογία των ασθενών με

νόσου του Crohn μειώθηκε από 5 σε 0 υποδηλώνοντας βελτίωση. Τέλος, κανένας από τους ασθενείς δεν παρουσίασε υποτροπή ή επιδείνωση των συμπτωμάτων του κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Συνεπώς, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, η κουρκουμίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως επικουρική θεραπεία για τους ασθενείς που θέλουν συνδυασμό συμβατικών και εναλλακτικών φαρμάκων χωρίς να προκληθούν σημαντικές παρενέργειες.

Το 2017 δημοσιεύθηκε μια μετανάλυση από τους Simadibrata et al. [83], οι οποίοι κατέληξαν στις τρεις μελέτες των Lang et al., Singla et al. και Hanai et al. που πληρούσαν τα κριτήριά τους. Τα κριτήρια αποκλεισμού της ομάδας ήταν οι μελέτες παρατήρησης, οι μελέτες που περιλάμβαναν ανήλικους ασθενείς, εγκύους ή ζώα, μελέτες που αξιολογούσαν και άλλες παραμέτρους εκτός από τη συντήρηση ή την ύφεση της νόσου, καθώς και μελέτες που αξιολογούσαν την επίδραση άλλου φαρμάκου εκτός από το συνδυασμό κουρκουμίνης και τυπικής θεραπείας.

Καταλήγοντας, συμπεράναν ότι η κουρκουμίνη μπορεί να προκαλέσει ή να διατηρήσει την ύφεση σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα χωρίς να προκληθούν σημαντικές παρενέργειες. Ωστόσο, ανέφεραν ότι καλό θα ήταν να πραγματοποιηθούν περισσότερες μελέτες με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών, ώστε να αρχίσει η κουρκουμίνη να προτείνεται ως επικουρική θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας.

Μια ακόμα μετανάλυση έγινε από τους Grammatikopoulou et al. [84], οι οποίοι κατέληξαν σε τρεις μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια του πρωτοκόλλου που είχαν σχεδιάσει. Οι μελέτες αυτές είναι των Hanai et al., Lang et al. και Kedia et al. Τα κριτήρια εισαγωγής ανέφεραν ότι πρέπει οι ασθενείς των ερευνών να είναι ενήλικες άνθρωποι και όχι παιδιά ή ζώα και να χωρίζονται σε δύο ομάδες εκ των οποίων η μία να λαμβάνει, εκτός από τη φαρμακευτική αγωγή, από του στόματος κουρκουμίνη (όχι κλύσμα) και η άλλη εικονικό φάρμακο ή τίποτα.

Συμπερασματικά, στοιχεία από τις μεμονωμένες μελέτες έδειξαν ότι η κουρκουμίνη μπορεί να είναι ευεργετική στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Ωστόσο, στα συγκεντρωτικά δεδομένα, οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι με βάση τα τρέχοντα διαθέσιμα στοιχεία, η από του στόματος ανοσοενισχυτική κουρκουμίνη δε φαίνεται να συμβάλλει ούτε στην επίτευξη της ύφεσης, ούτε στη βελτίωση της κλινικής ανταπόκρισης μεταξύ ενήλικων ασθενών με ήπια έως μέτρια ελκώδη κολίτιδα. Βέβαια, το γεγονός ότι δεν υπάρχουν αποδεδειγμένα ευεργετικά αποτελέσματα της κουρκουμίνης στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, δε σημαίνει ότι δεν είναι αποτελεσματική η δράση. Χρειάζεται, όμως, επιπλέον μελέτες, ώστε να συλλεχθούν περισσότερα στοιχεία για αυτή τη μέθοδο θεραπείας.

Άλλη μια μετανάλυση δημοσιεύθηκε το 2018 από τους Iqbal et al. [85]. Σύμφωνα με τους ερευνητές, επιλέχθηκαν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που είχαν σκοπό τη μελέτη της κουρκουμίνης σε συνδυασμό με τη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας. Επίσης, ήθελαν οι μελέτες αυτές να περιλαμβάνουν την αξιολόγηση της κλινικής ή ενδοσκοπικής απόκρισης, καθώς και να μην επικεντρώνονται μόνο στην πρόληψη της υποτροπής της νόσου. Οι μελέτες, λοιπόν, που πληρούσαν τα κριτήρια αυτά, ήταν των Lang et al., Singla et al. και Banerjee et al.

Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο συνδυασμός κουρκουμίνης με θεραπεία μεσαλαμίνης αυξάνει την πιθανότητα κλινικής ύφεσης. Ωστόσο, ενώ υπήρχε κλινική βελτίωση και ενδοσκοπική ύφεση και βελτίωση, δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Συνεπώς, χρειάζεται η διεξαγωγή μεγαλύτερων ερευνών για να υπάρξουν πιο αξιόπιστα αποτελέσματα. Τέλος, αναφέρεται ότι η κουρκουμίνη είναι ασφαλής, οικονομική και μπορεί να μειώσει αρκετά το φόρτο της υγειονομικής περίθαλψης.

Η πιο πρόσφατη δημοσιευμένη μετανάλυση έγινε το 2019 από τους Zheng et al. [86]. Η τελική εισαγωγή των έξι ερευνών (Kedia et al., Lang et al., Singla et al., Hanai et al., Banerjee et al. και Masoodi et al.) στη μετανάλυση έγινε με βάση τρία κριτήρια εισαγωγής και τρία κριτήρια αποκλεισμού. Τα κριτήρια εισαγωγής ήταν οι ασθενείς των ερευνών να είναι ενήλικες με ήπια-μέτρια ελκώδη κολίτιδα, οι έρευνες να είναι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες με σκοπό τη διερεύνηση του ρόλου της κουρκουμίνης και, τέλος, να αναφέρουν κλινική ή ενδοσκοπική ύφεση και αλλαγή στη δραστηριότητα της νόσου. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν οι ασθενείς να είναι ανήλικοι με σοβαρή ελκώδη κολίτιδα, να μην αναφέρονται κάποια στατιστικά δεδομένα και οι έρευνες να μην αναφέρουν κάποιες πληροφορίες σχετικά με τη μελέτη.

Οι Kedia et al. [87] έκαναν, μια έρευνα σε 62 ενήλικες ασθενείς στην Ινδία το 2003-2005 (27 μήνες συνολικά). Ο στόχος τους ήταν να αξιολογηθεί ο ρόλος της από του στόματος πρόσληψης κουρκουμίνης στην πρόκληση κλινικής ύφεσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ελκώδη κολίτιδα.

Αυτή η μελέτη ήταν μια μεμονωμένη κεντρική προοπτική τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο. Όπως και στις προηγούμενες μελέτες, οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Στη μία ομάδα, που αποτελούνταν από 29 ασθενείς, χορηγήθηκε από του στόματος κουρκουμίνη σε συνδυασμό με μεσαλαμίνη (2,4 g / ημέρα σε τρεις διαιρεμένες δόσεις) και στην άλλη, που αποτελούνταν από 33 ασθενείς, χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο με μεσαλαμίνη στην ίδια

ποσότητα και συχνότητα με την πρώτη ομάδα. Οι ασθενείς λάμβαναν 1 κάψουλα τρεις φορές την ημέρα για 8 εβδομάδες. Η κάψουλα αυτή ήταν είτε το εικονικό φάρμακο, είτε καθαρή κουρκουμίνη (150 mg).

Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν με ενδοσκοπικές και βιοχημικές εξετάσεις στην αρχή της παρέμβασης, καθώς και κατά την τέταρτη και όγδοη εβδομάδα αυτής.

Η κλινική ύφεση παρατηρήθηκε στους 9 από τους 29 ασθενείς (31,03%) στην ομάδα της κουρκουμίνης και στους 9 από τους 33 ασθενείς (27,27%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου κατά την όγδοη εβδομάδα. Ωστόσο, η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,745$).

Μελετήθηκε και ο δείκτης ενεργότητας της νόσου, ο οποίος παρέμεινε σταθερός μεταξύ τέταρτης και όγδοης εβδομάδας. Οι 6 από τους 29 ασθενείς (20,69%) στην ομάδα της κουρκουμίνης ανέφεραν βελτίωση του δείκτη κατά 3 ή περισσότερες μονάδες, έναντι των 12 στους 33 ασθενείς (36,36%) της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Και σε αυτήν την περίπτωση, όμως, η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,175$).

Όσον αφορά την επούλωση του βλεννογόνου, επιτεύχθηκε στους 10 από τους 29 ασθενείς (34,48%) της ομάδας της κουρκουμίνης και στους 10 από τους 33 ασθενείς (30,30%) της ομάδας του εικονικού φαρμάκου, χωρίς, ωστόσο, η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική ($p = 0,725$).

Επιπλέον, 4 ασθενείς από την ομάδα της κουρκουμίνης και 2 από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ανέφεραν επιδείνωση των κλινικών συμπτωμάτων και αυτός ήταν ο λόγος που διέκοψαν τη συνεργασία τους.

Συμπερασματικά, δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική θετική επίδραση της χρήσης κουρκουμίνης στην απόκριση, την ύφεση ή την επούλωση του βλεννογόνου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Δηλαδή, η από του στόματος χορήγηση κουρκουμίνης χαμηλής δόσης (450 mg ανά ημέρα) δεν ήταν αποτελεσματική στην πρόκληση ύφεσης σε ήπιες έως μέτριες περιπτώσεις ελκώδους κολίτιδας.

Οι Lang et al. [88] διεξήγαγαν μια μελέτη από το 2011 μέχρι το 2014 (36 μήνες συνολικά) σε ασθενείς 18-70 ετών σε τρεις χώρες (Ισραήλ, Χονγκ Κονγκ και Κύπρο). Ο σκοπός της μελέτης ήταν να εξετάσει την αποτελεσματικότητα της κουρκουμίνης ως συμπληρωματική θεραπεία μαζί με βελτιστοποιημένη θεραπεία με μεσαλαμίνη ώστε να προκληθεί ύφεση σε ενεργούς ασθενείς με ήπια έως μέτρια ελκώδη κολίτιδα. Ήταν μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλή-τυφλή μελέτη 50 ασθενών με ενεργό ήπια έως μέτρια ελκώδη κολίτιδα, οι οποίοι έλαβαν μέγιστη

δόση στοματικής και τοπικής θεραπείας μεσαλαμίνης (από του στόματος 4 g / ημέρα και τοπικό κλύσμα / υπόθετο) και μετά από 2 εβδομάδες δεν ανταποκρίθηκαν θετικά στην εξέλιξη της νόσου. Δηλαδή, οι ασθενείς που είχαν ακόμα συμπτώματα ενεργού ήπιας έως μέτριας ελκώδους κολίτιδας παρά τις 2 εβδομάδες βελτιστοποιημένης (από το στόμα) και τοπικής θεραπείας με μεσαλαμίνη εισήχθησαν στη δοκιμή.

Οι ασθενείς μοιράστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες. Στη μία ομάδα, που αποτελούνταν από 26 άτομα, δόθηκαν κάψουλες κουρκουμίνης (3 g / ημέρα) και στην άλλη, που αποτελούνταν από 24 άτομα, δόθηκε πανομοιότυπο εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς λάμβαναν για 1 μήνα από 3 κάψουλες πριν τα γεύματα σε 2 δόσεις ημερησίως. Επιπρόσθετα, όλοι τους έπαιρναν τη βελτιστοποιημένη και τοπική μεσαλαμίνη.

Μετά από ένα μήνα θεραπείας βρέθηκε ότι στους 14 από τους 26 ασθενείς (53,8%) που έλαβαν κουρκουμίνη επιτεύχθηκε κλινική ύφεση. Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε κλινική ύφεση σε κανέναν από τους 24 ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο ($p = 0,01$). Ως προς την κλινική βελτίωση, παρατηρήθηκε επίτευξή της σε 17 από τους 26 ασθενείς (65,3%) στην ομάδα της κουρκουμίνης και σε 3 από τους 24 ασθενείς (12,5%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p < 0,001$).

Ενδοσκοπική αξιολόγηση είχε γίνει μόνο για τους 38 ασθενείς, από τους οποίους οι 22 ανήκαν στην ομάδα της κουρκουμίνης και οι 16 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στην ομάδα της κουρκουμίνης, στους 8 από τους 22 ασθενείς (36,3%) προκλήθηκε ενδοσκοπική ύφεση, ενώ στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου κανένας από τους 16 ασθενείς (0%) δεν ήρθε σε ενδοσκοπική ύφεση ($p = 0,043$).

Ενδοσκοπική βελτίωση παρατηρήθηκε στους 10 από τους 22 ασθενείς (45,4%) της ομάδας της κουρκουμίνης και σε κανέναν από τους 16 ασθενείς (0%) που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p < 0,01$).

Εννιά από τους ασθενείς της μελέτης λάμβαναν και ανοσοτροποποιητικά ταυτόχρονα με μεσαλαμίνη (4 στην ομάδα της κουρκουμίνης και 5 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Ο παράγοντας αυτός δε φαίνεται να επηρέασε τα αποτελέσματα. Το δείγμα, ωστόσο, ήταν πολύ μικρό και αποκλείστηκε από τη στατιστική ανάλυση.

Οι επιστήμονες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η κατανάλωση κουρκουμίνης αν χορηγείται επικουρικά με τη θεραπεία μεσαλαμίνης είναι καλύτερη από το συνδυασμό εικονικού φαρμάκου και μεσαλαμίνης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ενεργή ελκώδη κολίτιδα μόνο όσον αφορά την πρόκληση κλινικής και ενδοσκοπικής ύφεσης. Ανέφεραν, επίσης, ότι δεν παρατηρήθηκαν παρενέργειες αυτού του συνδυασμού.

Το 2008-2009 (12 μήνες συνολικά) πραγματοποιήθηκε μια έρευνα από τους Singla et al. [89] στην Ινδία σε 45 ενήλικες ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια περιφερική ελκώδη κολίτιδα (εμπλοκή < 25 cm). Οι ασθενείς που λάμβαναν μεσαλαμίνη από το στόμα συμπεριλήφθηκαν εάν η δόση ήταν σταθερή για περισσότερο από 8 εβδομάδες.

Υπήρχαν δύο ομάδες στη μελέτη. Στην πρώτη χορηγούνταν στους ασθενείς κλύσμα NCB-02, που είναι μια τυποποιημένη παρασκευή της κουρκουμίνης, σε συνδυασμό με από του στόματος χορήγηση μεσαλαμίνης (5-αμινοσαλικυλικό οξύ ή 5-ASA). Σε αυτήν την ομάδα ανήκαν 23 ασθενείς. Στη δεύτερη ομάδα, όπου ανήκαν 22 ασθενείς, χορηγούνταν κλύσμα εικονικού φαρμάκου μαζί με από του στόματος χορήγηση 5-ASA. Ωστόσο, μόνο 14 ασθενείς από την ομάδα του NCB-02 και 16 ασθενείς από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Αυτοί οι ασθενείς που τη διέκοψαν ήταν είτε λόγω επιδείνωσης των συμπτωμάτων τους είτε λόγω μη προσέλευσής τους κατά την αξιολόγηση.

Το NCB-02 είναι ένα τυποποιημένο εκχύλισμα *Curcuma longa* που περιέχει 72% κουρκουμίνη, 18,08% διμεθοξυκουρκουμίνη και 9,42% δισδιμεθοξυκουρκουμίνη. Το κλύσμα του NCB-02 ή του εικονικού φαρμάκου χορηγούνταν στους ασθενείς μία φορά την ημέρα για 8 εβδομάδες. Κάθε κλύσμα NCB-02 περιείχε 140 mg παρασκευάσματος NCB-02 διαλυμένο σε 20 ml νερού. Εκτός από τις φαρμακευτικές αγωγές που χρησιμοποιούσε κάθε ομάδα (κλύσμα NCB-02 ή εικονικό φάρμακο), όλοι οι ασθενείς λάμβαναν από του στόματος μεσαλαμίνη σε δόση 800 mg δύο φορές την ημέρα.

Μετά το πέρας των 8 εβδομάδων, 13 από τους 23 ασθενείς (56,5%) της ομάδας NCB-02 είχαν ανταπόκριση στη θεραπεία έναντι των 8 από τους 22 ασθενείς (36,4%) της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο, αυτή η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική ($p = 0,18$). Κλινική ύφεση παρατηρήθηκε στους 10 από τους 23 ασθενείς (43,5%) στην ομάδα του NCB-02, ενώ στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκε στους 5 από τους 22 (22,7%). Βέβαια, ούτε σε αυτήν την περίπτωση υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0,14$) μεταξύ των δύο ομάδων. Τέλος, όσον αφορά την ενδοσκοπική βελτίωση, πάλι δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0,29$). Πιο συγκεκριμένα, στους 12 από τους 23 ασθενείς (52,2%) της ομάδας του NCB-02 υπήρξε βελτίωση ενδοσκοπικά, έναντι των 8 από τους 22 ασθενείς (36,4%) της ομάδας του εικονικού φαρμάκου.

Οι επιστήμονες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο συνδυασμός χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής με από του στόματος κουρκουμίνη οδηγεί σε δύσκολη συμμόρφωση από τη μεριά των ασθενών λόγω της παρουσίας γαστρεντερικών παρενεργειών, όπως για παράδειγμα η δυσπεψία. Ωστόσο, στην έρευνα που χορηγούνταν κλύσμα κουρκουμίνης δεν παρατηρήθηκαν τέτοια συμπτώματα στους

ασθενείς. Επομένως, φαίνεται ότι η χορήγηση κουρκουμίνης με κλύσμα έχει καλύτερα αποτελέσματα από το εικονικό φάρμακο, ακόμα και αν η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική.

Οι Hanai et al. [90] διεξήγαγαν μια μελέτη στην Ιαπωνία από το 2004 μέχρι το 2005 (16 μήνες συνολικά) σε ασθενείς 13-65 ετών. Ο σκοπός της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της κουρκουμίνης ως θεραπεία διατήρησης σε ασθενείς με ήπια ελκώδη κολίτιδα. Ήταν διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 89 ασθενών με ελκώδη κολίτιδα, οι οποίοι λάμβαναν κατά τη διάρκεια της μελέτης σουλφασαλαζίνη ή μεσαλαμίνη.

Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες. Η μία ομάδα, που αποτελούνταν από 45 ασθενείς, λάμβανε καθημερινά 2 g κουρκουμίνης για 6 μήνες. Η άλλη ομάδα, που αποτελούνταν από 44 ασθενείς, λάμβανε ένα πανομοιότυπο με την κουρκουμίνη εικονικό φάρμακο.

Πριν το τέλος της μελέτης, 7 ασθενείς (2 από την ομάδα της κουρκουμίνης και 5 από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου) αποχώρησαν κατά βούληση και, έτσι έμειναν 43 ασθενείς στην ομάδα της κουρκουμίνης και 39 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, 2 από τους 43 ασθενείς (4,55%) από την ομάδα της κουρκουμίνης και 8 από τους 39 ασθενείς (20,51%) από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου υποτροπίασαν ($p = 0,04$). Ακόμα, στην ομάδα της κουρκουμίνης η ενεργότητα της νόσου μειώθηκε και ο ενδοσκοπικός δείκτης αυξήθηκε, ενώ στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου η ενεργότητα της νόσου αυξήθηκε και δεν παρατηρήθηκε αλλαγή στον ενδοσκοπικό δείκτη. Έξι μήνες μετά το τέλος της μελέτης, 8 ασθενείς από την ομάδα της κουρκουμίνης και 6 ασθενείς από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου υποτροπίασαν χωρίς να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Τέλος, κανέναν από τους ασθενείς δεν αντιμετώπισε σοβαρές παρενέργειες λόγω της πρόσληψης κουρκουμίνης.

Οι ερευνητές κατέληξαν στο γεγονός ότι η κουρκουμίνη είναι αποτελεσματική και ασφαλής για τη θεραπεία των φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου.

Ο στόχος της έρευνας που πραγματοποιήθηκε από τους Banerjee et al. [91] ήταν να μελετήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια μιας βιοενισχυμένης κουρκουμίνης όταν χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική θεραπεία στην πρόκληση κλινικής και ενδοσκοπικής ύφεσης σε 69 ασθενείς με ήπια έως μέτρια ενεργή ελκώδη κολίτιδα.

Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία και κατατάχθηκαν 34 από αυτούς στην ομάδα της βιοενισχυμένης κourκουμίνης και 35 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στους ασθενείς και των δύο ομάδων χορηγούνταν δόση μεσαλαμίνης. Η κourκουμίνη που καταλάωναν ήταν των 50 mg δύο φορές την ημέρα. Αξιολογήθηκαν στις 6 εβδομάδες και στους 3 μήνες ως προς την κλινική απόκριση, την κλινική ύφεση και την ενδοσκοπική ύφεση. Ακόμα, υπήρχε παρακολούθηση στους 6 και στους 12 μήνες για την αξιολόγηση της διατήρησης της ύφεσης.

Στην αξιολόγηση που έγινε 6 εβδομάδες μετά την αρχή της παρέμβασης, παρατηρήθηκε ότι 15 από τους 34 ασθενείς (44,1%) στην ομάδα της κourκουμίνης παρουσίασαν κλινική ύφεση και 14 από τους 34 ασθενείς (35,3%) παρουσίασαν ενδοσκοπική ύφεση. Αντίθετα, κανένας από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου δεν παρουσίασε ούτε κλινική, αλλά ούτε και ενδοσκοπική ύφεση ($p < 0,01$). Ως προς την κλινική ανταπόκριση, οι 18 από τους 34 ασθενείς (52,9%) στην ομάδα της κourκουμίνης εμφάνισαν κλινική ανταπόκριση, σε αντίθεση με τους 5 από τους 35 ασθενείς (14,3%) της ομάδας του εικονικού φαρμάκου ($p = 0,001$).

Στους 3 μήνες, βρέθηκε ότι 19 από τους 34 ασθενείς (55,9%) στην ομάδα της κourκουμίνης και 2 από τους 35 ασθενείς (5,7%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου εμφάνισαν συμπτώματα κλινικής ύφεσης. Η ενδοσκοπική ύφεση προκλήθηκε στους 16 από τους 34 ασθενείς (44%) της ομάδας της κourκουμίνης και στους 2 από τους 35 ασθενείς (5,7%) της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Τέλος, η κλινική ανταπόκριση παρατηρήθηκε στους 20 από τους 34 ασθενείς (58,8%) της ομάδας της κourκουμίνης και στους 10 από τους 35 ασθενείς (28,6%) της ομάδας του εικονικού φαρμάκου.

Έξι μήνες μετά την αρχή της παρέμβασης, παρατηρήθηκε ότι οι 18 από τους 19 ασθενείς (95%) της ομάδας της κourκουμίνης που είχαν εμφανίσει κλινική ύφεση στους 3 μήνες, διατήρησαν αυτήν την ύφεση. Αντίστοιχα, στους 12 μήνες, οι 16 από τους 19 ασθενείς (84%) διατήρησαν την ύφεση. Ωστόσο, κανένας από τους 2 ασθενείς της ομάδας του εικονικού φαρμάκου που είχε κλινική ύφεση στους 3 μήνες, δε διατήρησε την ύφεση αυτή.

Συμπερασματικά, η χορήγηση χαμηλής δόσης βιοενισχυμένης κourκουμίνης επικουρικά με τη μέγιστη δόση μεσαλαμίνης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ενεργή ελκώδη κολίτιδα βρέθηκε ότι έχει καλύτερα αποτελέσματα ως προς τη διατήρηση της κλινικής και ενδοσκοπικής ύφεσης μακροπρόθεσμα. Επίσης, η ποσότητα της χορηγηθείσας βιοενισχυμένης κourκουμίνης αποδείχθηκε ότι είναι ασφαλής και δεν έχει αξιόλογες παρενέργειες.

Οι Masoodi et al. [18] το 2017 (2 μήνες συνολικά) διεξήγαγαν μια διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη στο Ιράν σε 56 ενήλικες ασθενείς με ήπια έως μέτρια ελκώδη κολίτιδα. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα μιας νανοδιαμόρφωσης των κουρκουμοειδών στη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας.

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες με παρόμοια χαρακτηριστικά. Η μία λάμβανε νανοκύτταρα κουρκουμοειδών (80 mg τρεις φορές ημερησίως) και μεσαλαμίνη (3 g / ημέρα), και η άλλη εικονικό φάρμακο και μεσαλαμίνη (3 g / ημέρα). Μετρήσεις έγιναν κατά την έναρξη της μελέτης, 2 εβδομάδες και 4 εβδομάδες μετά την έναρξη.

Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ως προς τις συνήθειες του εντέρου, την ύπαρξη αίματος στα κόπρανα, τη συχνότητα κλινικών εκδηλώσεων (έναρξη, 2 και 4 εβδομάδες από την έναρξη) και την αναγκαιότητα αφόδευσης (έναρξη και 2 εβδομάδες από την έναρξη). Ωστόσο, στις 4 εβδομάδες από την έναρξη της μελέτης, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση ($p = 0,041$) της αναγκαιότητας για αφόδευση στην ομάδα της κουρκουμίνης. Ακόμα, η γενική εικόνα των ασθενών δεν παρουσίασε αλλαγή κατά την έναρξη και τις δύο εβδομάδες της μελέτης, αλλά στην τέταρτη εβδομάδα βρέθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση αυτής. Επιπλέον, ο δείκτης ενεργότητας της νόσου μειώθηκε στατιστικά σημαντικά ($p = 0,05$) στην ομάδα της κουρκουμίνης κατά την τέταρτη εβδομάδα. Τέλος, η συχνότητα των αρνητικών επιδράσεων που σχετίζονται με τα φάρμακα δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική μείωση ($p = 0,53$).

Συνεπώς, τα νανοκύτταρα κουρκουμοειδών έχουν σημαντική κλινική ανταπόκριση, καθώς μειώνουν την αναγκαιότητα αφόδευσης και την ενεργότητα της ελκώδους κολίτιδας και βελτιώνουν την ευεξία των ασθενών. Έτσι, ο συνδυασμός αυτών με άλλα φάρμακα μπορεί να βοηθήσουν στη θεραπεία της νόσου.

Επομένως, οι Zheng et al. [86] λαμβάνοντας υπόψη και τις έξι αυτές μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι «η κουρκουμίνη είναι ένα αποτελεσματικό και ασφαλές φάρμακο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί μαζί με την τυπική θεραπεία (μεσαλαμίνη από του στόματος ή κλύσμα) στη διαχείριση της ελκώδους κολίτιδας». Χρειάζεται, όμως, να γίνουν περαιτέρω μελέτες ώστε να προσδιοριστεί η κατάλληλη δόση, χρονική διάρκεια και τρόπος χορήγησης.

Τέλος, η μόνη δημοσιευμένη μελέτη που έγινε μετά τη μετανάλυση των Zheng et al. είναι μια διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη των Sadeghi et al. [23] που πραγματοποιήθηκε το

2018 (9 μήνες συνολικά) στο Ιράν σε 70 ασθενείς 18-70 ετών με ήπια έως μέτρια ελκώδη κολίτιδα. Ο σκοπός της μελέτης αυτής ήταν η αξιολόγηση της επίδρασης της κουρκουμίνης στη βελτίωση της δραστηριότητας της ελκώδους κολίτιδας.

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Η κάθε μία αποτελούνταν από 35 ασθενείς και η μία ήταν η ομάδα της κουρκουμίνης και η άλλη η ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στην ομάδα της κουρκουμίνης δόθηκαν 1500 mg κουρκουμίνης (3 κάψουλες των 500 mg) ημερησίως για 8 εβδομάδες. Στους ασθενείς της άλλης ομάδας, δόθηκαν κάψουλες εικονικού φαρμάκου. Εάν οι ασθενείς από την ομάδα της κουρκουμίνης μέχρι το τέλος της παρέμβασης κατανάλωναν λιγότερες από το 90% των καψουλών που τους δόθηκαν, θα αποκλείονταν από τη μελέτη. Συνολικά, αποκλείστηκαν 4 από τους 35 ασθενείς από την ομάδα της κουρκουμίνης και 3 από τους 35 ασθενείς από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, για ιατρικούς, προσωπικούς λόγους ή μη τήρηση των κανόνων.

Παρατηρήθηκε κλινική ύφεση στο 83,9% των ασθενών της ομάδας της κουρκουμίνης, έναντι του 43,8% των ασθενών της ομάδας του εικονικού φαρμάκου ($p = 0,001$). Κλινική βελτίωση παρουσιάστηκε στο 93,5% των ασθενών της ομάδας της κουρκουμίνης και στο 59,4% των ασθενών της ομάδας του εικονικού φαρμάκου ($p < 0,001$). Ο δείκτης ενεργότητας της νόσου μειώθηκε στατιστικά σημαντικά ($p = 0,001$) και στις δύο ομάδες.

Συμπερασματικά, η καθημερινή πρόσληψη κουρκουμίνης βελτίωσε την κλινική ύφεση, την κλινική βελτίωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Έτσι, σύμφωνα με τους ερευνητές, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί επικουρικά με τη φαρμακευτική αγωγή για την αποτελεσματική θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας.

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου είναι μια συχνή πάθηση σε πολλές χώρες του πλανήτη με άγνωστη μέχρι στιγμής αιτιολογία. Πιθανόν μια αιτία της νόσου να είναι η διατροφή. Γι' αυτό πολλοί ασθενείς επιδιώκουν να αλλάξουν διατροφή και τρόπο ζωής, με σκοπό την ανακούφιση των συμπτωμάτων τους. Διάφορα είδη διαιτών έχουν μελετηθεί και εφαρμοστεί από τους ασθενείς. Ωστόσο, δεν υπάρχει ειδική δίαιτα για τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου που να επιφέρει ύφεση της ενεργής νόσου στους ασθενείς. [35]

Υπάρχουν, όμως, κάποιες τροφές ή συστατικά αυτών που είναι ευεργετικά και έχουν θετική επίδραση στα συμπτώματα αρκετών ασθενών. Αυτές είναι οι λεγόμενες εναλλακτικές μορφές θεραπείας. Οι ασθενείς θεωρούν αυτές τις μορφές θεραπείας ως πιο φυσικές και τις προτιμούν έναντι των φαρμακευτικών αγωγών. Ωστόσο, αυτό δε σημαίνει ότι είναι απαραίτητα και ασφαλείς ή ανώτερες σε σχέση με τις υπόλοιπες θεραπείες. [92]

Μία από αυτές τις θεραπείες που έχει μελετηθεί τα τελευταία χρόνια είναι και η κουρκουμίνη, η οποία, λόγω των αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων της, έχει βρεθεί ότι μειώνει το NF-κB και, συνεπώς, μειώνονται και οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες IL-1, IL-6 και ο TNF-α. Η κουρκουμίνη θεωρείται εναλλακτική μορφή θεραπείας και για την ελκώδη κολίτιδα, αλλά και για τη νόσο του Crohn. [80] Ωστόσο, υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί στη χρήση της. Έχει χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα, η απορρόφησή της από τον ανθρώπινο οργανισμό είναι μικρή και μεταβολίζεται και αποβάλλεται από αυτόν αρκετά γρήγορα. Η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων κουρκουμίνης έχει βρεθεί ότι έχει καλύτερα αποτελέσματα στη θεραπεία της νόσου. Σε μεγάλες δόσεις (μέχρι και 12g/ημέρα) θεωρείται ασφαλής, δεν είναι τοξική και δεν έχει παρενέργειες στον άνθρωπο. [64, 13, 20] Είναι, όμως, ακόμα ασαφές αν η πρόσληψη μεγάλων δόσεων κουρκουμίνης για παρατεταμένο χρονικό διάστημα είναι τοξική ή αν έχει επιπλέον ευεργετικές ιδιότητες. [74]

Οι επιστήμονες προσπάθησαν να αυξήσουν με κάποιο τρόπο τη βιοδιαθεσιμότητα της κουρκουμίνης με απώτερο σκοπό τη βελτιστοποίηση της δράσης της. Για το λόγο αυτό, δημιούργησαν τα συνθετικά ανάλογα κουρκουμίνης, ώστε να αυξηθεί η βιολογική δραστηριότητα και οι φυσιολογικές επιδράσεις της. [61]

Εκτός από τα συνθετικά ανάλογα κουρκουμίνης, μελετήθηκε πολύ και η προσθήκη νανοκυττάρων κουρκουμινωειδών στο κοινό πρωτόκολλο θεραπείας της νόσου, ώστε να αυξηθεί η αποτελεσματικότητα των αγωγών. [18] Μέσα από μελέτες βρέθηκε ότι η συμπληρωματική χορήγηση κουρκουμίνης μαζί με άλλα φάρμακα (π.χ. μεσαλαμίνη) έχει καλύτερα αποτελέσματα από ότι η

χορήγηση μόνο φαρμάκων. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην αναστολή φλεγμονωδών οδών από την κουρκουμίνη ή στη συνεργική δράση των δύο ουσιών. [83]

Πρόσφατες οδηγίες από την Ευρωπαϊκή Οργάνωση Νόσου του Crohn και Κολίτιδας (ECCO) προτείνουν τη χορήγηση κουρκουμίνης ως επικουρική θεραπεία με σκοπό την πρόκληση ύφεσης και τη διατήρησή της. [16] Ωστόσο, θα πρέπει να γίνουν περισσότερες μελέτες ώστε να εξεταστούν οι ενδεχόμενες παρενέργειες στον οργανισμό του ασθενούς. [92]

Βιβλιογραφία

1. Lomer M. Dietary and nutritional considerations for inflammatory bowel disease. *Proc Nutr Soc.* 2011;70(3):329-335.
2. Vecchi Brumatti L, Marcuzzi A, Tricarico P, Zanin V, Girardelli M, Bianco A. Curcumin and Inflammatory Bowel Disease: Potential and Limits of Innovative Treatments. *Molecules.* 2014;19(12):21127-21153.
3. He Y, Yue Y, Zheng X, Zhang K, Chen S, Du Z. Curcumin, Inflammation, and Chronic Diseases: How Are They Linked?. *Molecules.* 2015;20(5):9183-9213.
4. Khan I, Samson S, Grover A. Antioxidant Supplements and Gastrointestinal Diseases: A Critical Appraisal. *Med Princ Pract.* 2017;26(3):201-217.
5. Picardo S, Altuwajjri M, Devlin S, Seow C. Complementary and alternative medications in the management of inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2020;13:1-15.
6. Altomare R, Damiano G, Abruzzo A, Palumbo V, Tomasello G, Buscemi S et al. Enteral Nutrition Support to Treat Malnutrition in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients.* 2015;7(4):2125-2133.
7. Limketkai B, Ihezor-Ejiofor Z, Gjuladin-Hellon T, Parian A, Matarese L, Bracewell K et al. Dietary interventions for induction and maintenance of remission in inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;:1-83.
8. Owczarek D, Rodacki T, Domagała-Rodacka R, Cibor D, Mach T. Diet and nutritional factors in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2016;22(3):895-905.
9. Sugihara K, Morhardt T, Kamada N. The Role of Dietary Nutrients in Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol.* 2019;9:1-16.
10. Lamb C, Kennedy N, Raine T, Hendy P, Smith P, Limdi J et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2019;68(Suppl 3):s1-s106.
11. Limdi J. Dietary practices and inflammatory bowel disease. *Indian J Gastroenterol.* 2018;37(4):284-292.
12. Durchschein F, Petritsch W, Hammer H. Diet therapy for inflammatory bowel diseases: The established and the new. *World J Gastroenterol.* 2016;22(7):2179-2194.
13. Mazieiro R, Frizon R, Barbalho S, Goulart R. Is Curcumin a Possibility to Treat Inflammatory Bowel Diseases?. *J Med Food.* 2018;21(11):1077-1085.
14. Scholz D. The Role of Nutrition in the Etiology of Inflammatory Bowel Disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2011;41(9):248-253.

15. Neuman M, Nanau R. Inflammatory bowel disease: role of diet, microbiota, life style. *Translational Research*. 2012;160(1):29-44.
16. Magen R, Shaoul R. Alternative & complementary treatment for pediatric inflammatory bowel disease. *Transl Pediatr*. 2019;8(5):428-435.
17. Gupta S, Patchva S, Aggarwal B. Therapeutic Roles of Curcumin: Lessons Learned from Clinical Trials. *AAPS J*. 2012;15(1):195-218.
18. Masoodi M, Mahdiabadi M, Mokhtare M, Agah S, Kashani A, Rezaeidoost A et al. The efficacy of curcuminoids in improvement of ulcerative colitis symptoms and patients' self-reported well-being: A randomized double-blind controlled trial. *J Cell Biochem*. 2018;119(11):9552-9559.
19. Lu P, Zhao Y. Targeting NF- κ B pathway for treating ulcerative colitis: comprehensive regulatory characteristics of Chinese medicines. *Chin Med*. 2020;15(1):1-25.
20. Burge K, Gunasekaran A, Eckert J, Chaaban H. Curcumin and Intestinal Inflammatory Diseases: Molecular Mechanisms of Protection. *Int J Mol Sci*. 2019;20(8):1912.
21. Marton L, Goulart R, Carvalho A, Barbalho S. Omega Fatty Acids and Inflammatory Bowel Diseases: An Overview. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19):4851.
22. Aggarwal B, Gupta S, Sung B. Curcumin: an orally bioavailable blocker of TNF and other pro-inflammatory biomarkers. *Br J Pharmacol*. 2013;169(8):1672-1692.
23. Sadeghi N, Mansoori A, Shayesteh A, Hashemi S. The effect of curcumin supplementation on clinical outcomes and inflammatory markers in patients with ulcerative colitis. *Phytother Res*. 2019;34(5):1-11.
24. Cunha Neto F, Marton L, de Marqui S, Lima T, Barbalho S. Curcuminoids from *Curcuma Longa*: New adjuvants for the treatment of crohn's disease and ulcerative colitis?. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018;59(13):2136-2143.
25. Alhagahmad M, Day A, Lemberg D, Leach S. An update of the role of nutritional therapy in the management of Crohn's disease. *J Gastroenterol*. 2012;47(8):872-882.
26. Rossi R, Whyand T, Murray C, Hamilton M, Conte D, Caplin M. The role of dietary supplements in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(12):1357-1364.
27. Sreedhar R, Arumugam S, Thandavarayan R, Karuppagounder V, Watanabe K. Curcumin as a therapeutic agent in the chemoprevention of inflammatory bowel disease. *Drug Discov Today*. 2016;21(5):843-849.
28. Reddavid R, Rotolo O, Caruso M, Stasi E, Notarnicola M, Miraglia C et al. The role of diet in the prevention and treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Acta Biomed*. 2018;89(Supplement 9):60-75.

29. Laing B, Lim A, Ferguson L. A Personalised Dietary Approach—A Way Forward to Manage Nutrient Deficiency, Effects of the Western Diet, and Food Intolerances in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 2019;11(7):1532.
30. Rizzello F, Spisni E, Giovanardi E, Imbesi V, Salice M, Alvisi P et al. Implications of the Westernized Diet in the Onset and Progression of IBD. *Nutrients*. 2019;11(5):1033.
31. Wędrychowicz A, Zając A, Tomasiak P. Advances in nutritional therapy in inflammatory bowel diseases: Review. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):1045-1066.
32. Taylor L, Almutairdi A, Shommu N, Fedorak R, Ghosh S, Reimer R et al. Cross-Sectional Analysis of Overall Dietary Intake and Mediterranean Dietary Pattern in Patients with Crohn's Disease. *Nutrients*. 2018;10(11):1761.
33. Kakodkar S, Mutlu E. Diet as a Therapeutic Option for Adult Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46(4):745-767.
34. Kaenkumchorn T, Kesavan A. Dietary Management of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Med Food*. 2019;22(11):1092-1099.
35. Forbes A, Escher J, Hébuterne X, Klęk S, Krznaric Z, Schneider S et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2017;36(2):321-347.
36. Yoon J. Nutritional approach as therapeutic manipulation in inflammatory bowel disease. *Intest Res*. 2019;17(4):463-475.
37. Ryan J, Hanes D, Bradley R, Contractor N. Effect of a Nutrition Support Formula in Adults With Inflammatory Bowel Disease: A Pilot Study. *Glob Adv Health Med*. 2019;8:1-8.
38. Nguyen D, Limketkai B, Medici V, Saire Mendoza M, Palmer L, Bechtold M. Nutritional Strategies in the Management of Adult Patients with Inflammatory Bowel Disease: Dietary Considerations from Active Disease to Disease Remission. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016;18(10):55.
39. Stoner P, Kamel A, Ayoub F, Tan S, Iqbal A, Glover S et al. Perioperative Care of Patients with Inflammatory Bowel Disease: Focus on Nutritional Support. *Gastroenterol Res Pract*. 2018;2018:1-13.
40. Green N, Miller T, Suskind D, Lee D. A Review of Dietary Therapy for IBD and a Vision for the Future. *Nutrients*. 2019;11(5):947.
41. Lee J, Allen R, Ashley S, Becker S, Cummins P, Gbadamosi A et al. British Dietetic Association evidence-based guidelines for the dietary management of Crohn's disease in adults. *J Hum Nutr Diet*. 2013;27(3):207-218.
42. Hou J, Lee D, Lewis J. Diet and Inflammatory Bowel Disease: Review of Patient-Targeted Recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(10):1592-1600.

43. Phatak U, Alper A, Pashankar D. Complementary and Alternative Medicine Use in Children With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(2):157-160.
44. Shaoul R, Day A. Nutritional regulators of intestinal inflammation. *Curr Opin Gastroenterol.* 2019;35(6):486-490.
45. Levine A, El-Matary W, Van Limbergen J. A Case-Based Approach to New Directions in Dietary Therapy of Crohn's Disease: Food for Thought. *Nutrients.* 2020;12(3):880.
46. Damas O, Garces L, Abreu M. Diet as Adjunctive Treatment for Inflammatory Bowel Disease: Review and Update of the Latest Literature. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2019;17(2):313-325.
47. Yamamoto T, Shimoyama T, Kuriyama M. Dietary and enteral interventions for Crohn's disease. *Curr Opin Biotechnol.* 2017;44:69-73.
48. Lee D, Albenberg L, Compher C, Baldassano R, Piccoli D, Lewis J et al. Diet in the Pathogenesis and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2015;148(6):1087-1106.
49. Di Caro S, Fragkos K, Keetarut K, Koo H, Sebeos-Rogers G, Saravanapavan H et al. Enteral Nutrition in Adult Crohn's Disease: Toward a Paradigm Shift. *Nutrients.* 2019;11(9):2222.
50. Yang H, Feng R, Li T, Xu S, Hao X, Qiu Y et al. Systematic review with meta-analysis of partial enteral nutrition for maintenance of remission in Crohn's disease. *Nutr Res.* 2020;.
51. Levine A, Wine E, Assa A, Boneh R, Shaoul R, Kori M et al. Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology.* 2019;157(2):440-450.
52. van Rheenen P, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher J, Fagerberg U et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis.* 2020;.
53. Levine A, Rhodes J, Lindsay J, Abreu M, Kamm M, Gibson P et al. Dietary Guidance From the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(6):1381-1392.
54. Weber A, Shah N, Sauk J, Limketkai B. Popular Diet Trends for Inflammatory Bowel Diseases: Claims and Evidence. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2019;17(4):564-576.
55. Sasson A, Ananthakrishnan A, Raman M. Diet in Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;.
56. Zhou Y, Ma X, Chen Y. Dietary Practices of Chinese Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Nurs.* 2014;37(1):60-69.
57. Rahman H, Kim M, Leung G, Green J, Katz S. Drug-Herb Interactions in the Elderly Patient with IBD: a Growing Concern. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2017;15(4):618-636.

58. Langhorst J, Wulfert H, Lauche R, Klose P, Cramer H, Dobos G et al. Systematic Review of Complementary and Alternative Medicine Treatments in Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohns Colitis*. 2014;9(1):86-106.
59. Kunwar A, Priyadarsini K. Curcumin and its role in chronic diseases. Springer. 2016;:1-25.
60. Kotha R, Luthria D. Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects. *Molecules*. 2019;24(16):2930.
61. Kocaadam B, Şanlıer N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(13):2889-2895.
62. Baliga M, Joseph N, Venkataranganna M, Saxena A, Ponemone V, Fayad R. Curcumin, an active component of turmeric in the prevention and treatment of ulcerative colitis: preclinical and clinical observations. *Food Funct*. 2012;3(11):1109.
63. Mollazadeh H, Cicero A, Blesso C, Pirro M, Majeed M, Sahebkar A. Immune modulation by curcumin: The role of interleukin-10. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;59(1):89-101.
64. Noorafshan A, Ashkani-Esfahani S. A Review of Therapeutic Effects of Curcumin. *Curr Pharm Des*. 2013;19(11):2032-2046.
65. Yeung A, Horbańczuk M, Tzvetkov N, Mocan A, Carradori S, Maggi F et al. Curcumin: Total-Scale Analysis of the Scientific Literature. *Molecules*. 2019;24(7):1393.
66. Pulido-Moran M, Moreno-Fernandez J, Ramirez-Tortosa C, Ramirez-Tortosa M. Curcumin and Health. *Molecules*. 2016;21(3):264.
67. Hay E, Lucariello A, Contieri M, Esposito T, De Luca A, Guerra G et al. Therapeutic effects of turmeric in several diseases: An overview. *Chem Biol Interact*. 2019;310:108729.
68. Wang Y, Tang Q, Duan P, Yang L. Curcumin as a therapeutic agent for blocking NF- κ B activation in ulcerative colitis. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2018;40(6):476-482.
69. Tsuda T. Curcumin as a functional food-derived factor: degradation products, metabolites, bioactivity, and future perspectives. *Food Funct*. 2018;9(2):705-714.
70. Ferguson L, Barnett M. Why Are Omics Technologies Important to Understanding the Role of Nutrition in Inflammatory Bowel Diseases?. *Int J Mol Sci*. 2016;17(10):1763.
71. Rajasekaran S. Therapeutic potential of curcumin in gastrointestinal diseases. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2011;2(1):1-14.
72. Patcharatrakul T, Gonlachanvit S. Chili Peppers, Curcumins, and Prebiotics in Gastrointestinal Health and Disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016;18(4):19.
73. Pagano E, Romano B, Izzo A, Borrelli F. The clinical efficacy of curcumin-containing nutraceuticals: An overview of systematic reviews. *Pharmacol Res*. 2018;134:79-91.
74. Garg S, Ahuja V, Sankar M, Kumar A, Moss A. Curcumin for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;.

75. Ali T, Shakir F, Morton J. Curcumin and Inflammatory Bowel Disease: Biological Mechanisms and Clinical Implication. *Digestion*. 2012;85(4):249-255.
76. Bachmeier B, Melchart D. Therapeutic Effects of Curcumin—From Traditional Past to Present and Future Clinical Applications. *Int J Mol Sci*. 2019;20(15):3757.
77. Taylor R, Leonard M. Curcumin for Inflammatory Bowel Disease: A Review of Human Studies. *Altern Med Rev*. 2011;16(2):152-156.
78. Parian A, Limketkai B, Shah N, Mullin G. Nutraceutical Supplements for Inflammatory Bowel Disease. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(4):551-558.
79. Kahkhaie K, Mirhosseini A, Aliabadi A, Mohammadi A, Mousavi M, Haftcheshmeh S et al. Correction to: Curcumin: a modulator of inflammatory signaling pathways in the immune system. *Inflammopharmacology*. 2019;27(5):885-900.
80. Schneider A, Hossain I, VanderMolen J, Nicol K. Comparison of remicade to curcumin for the treatment of Crohn's disease: A systematic review. *Complement Ther Med*. 2017;33:32-38.
81. Holt P, Katz S, Kirshoff R. Curcumin Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A Pilot Study. *Dig Dis Sci*. 2005;50(11):2191-2193.
82. Suskind D, Wahbeh G, Burpee T, Cohen M, Christie D, Weber W. Tolerability of Curcumin in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(3):277-279.
83. Simadibrata M, Halimkesuma C, Suwita B. Efficacy of Curcumin as Adjuvant Therapy to Induce or Maintain Remission in Ulcerative Colitis Patients: an Evidence-based Clinical Review. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med*. 2017;49(4):363-368.
84. Grammatikopoulou M, Gkiouras K, Theodoridis X, Asteriou E, Forbes A, Bogdanos D. Oral Adjuvant Curcumin Therapy for Attaining Clinical Remission in Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2018;10(11):1737.
85. Iqbal U, Anwar H, Quadri A. Use of Curcumin in Achieving Clinical and Endoscopic Remission in Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Med Sci*. 2018;356(4):350-356.
86. Zheng T, Wang X, Chen Z, He A, Zheng Z, Liu G. Efficacy of adjuvant curcumin therapy in ulcerative colitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;35(5):722-729.
87. Kedia S, Bhatia V, Thareja S, Garg S, Mouli V, Bopanna S et al. Low dose oral curcumin is not effective in induction of remission in mild to moderate ulcerative colitis: Results from a randomized double blind placebo controlled trial. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017;8(2):147-154.

88. Lang A, Salomon N, Wu J, Kopylov U, Lahat A, Har-Noy O et al. Curcumin in Combination With Mesalamine Induces Remission in Patients With Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(8):1444-1449.e1.
89. Singla V, Pratap Mouli V, Garg S, Rai T, Choudhury B, Verma P et al. Induction with NCB-02 (curcumin) enema for mild-to-moderate distal ulcerative colitis — A randomized, placebo-controlled, pilot study. *J Crohns Colitis*. 2014;8(3):208-214.
90. Hanai H, Iida T, Takeuchi K, Watanabe F, Maruyama Y, Andoh A et al. Curcumin Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis: Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(12):1502-1506.
91. Banerjee R, Pal P, Penmetsa A, Kathi P, Girish G, Goren I et al. Novel Bioenhanced Curcumin With Mesalamine for Induction of Clinical and Endoscopic Remission in Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2020;Publish Ahead of Print.
92. Lin S, Cheifetz A. The Use of Complementary and Alternative Medicine in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;14(7):415-425.

