



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ
ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ ΚΑΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ

**Μπορεί ο κourκουμάς να ωφελήσει ασθενείς με μη
αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος;
Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση
τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών**

Τσινάρης Ζαφείριος
Ιατρός Βιοπαθολόγος

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Επιβλέπων
Μπάγκος Παντελεήμων

Λαμία, 2022



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF SCIENCE
INFORMATICS AND COMPUTATIONAL

**Can turmeric benefit patients with nonalcoholic fatty
liver disease?
A systematic review and meta-analysis of randomized
controlled trials**

Zafeirios Tsinaris, MD

Master thesis

**Supervisor
Pantelis Bagos**

Lamia, 2022



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ
ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ ΚΑΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ «ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΑ»

**Μπορεί ο κourkouμάς να ωφελήσει ασθενείς με μη
αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος;
Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση
τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών**

Τσινάρης Ζαφείριος
Ιατρός Βιοπαθολόγος

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Επιβλέπων
Μπάγκος Παντελεήμων

Λαμία, 2022

«Υπεύθυνη Δήλωση μη λογοκλοπής και ανάληψης προσωπικής ευθύνης»

Με πλήρη επίγνωση των συνεπειών του νόμου περί πνευματικών δικαιωμάτων, και γνωρίζοντας τις συνέπειες της λογοκλοπής, δηλώνω υπεύθυνα και ενυπογράφως ότι η παρούσα εργασία με τίτλο [«Μπορεί ο κουρκουμάς να ωφελήσει ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος; Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών»] αποτελεί προϊόν αυστηρά προσωπικής εργασίας και όλες οι πηγές από τις οποίες χρησιμοποίησα δεδομένα, ιδέες, φράσεις, προτάσεις ή λέξεις, είτε επακριβώς (όπως υπάρχουν στο πρωτότυπο ή μεταφρασμένες) είτε με παράφραση, έχουν δηλωθεί κατάλληλα και ευδιάκριτα στο κείμενο με την κατάλληλη παραπομπή και η σχετική αναφορά περιλαμβάνεται στο τμήμα των βιβλιογραφικών αναφορών με πλήρη περιγραφή. Αναλαμβάνω πλήρως, ατομικά και προσωπικά, όλες τις νομικές και διοικητικές συνέπειες που δύναται να προκύψουν στην περίπτωση κατά την οποία αποδειχθεί, διαχρονικά, ότι η εργασία αυτή ή τμήμα της δεν μου ανήκει διότι είναι προϊόν λογοκλοπής.

Ο ΔΗΛΩΝ

Ημερομηνία

Υπογραφή

**Μπορεί ο κουρκουμάς να ωφελήσει ασθενείς με μη
αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος;
Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση
τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών**

Τριμελής Επιτροπή:

Παντελής Μπάγκος

Κοντού Παναγιώτα

Μπράλιου Γεωργία

Περιεχόμενα

Συνοτομογραφίες	10
Πίνακες-Διαγράμματα	12
Περίληψη	15
Abstract	16
Γενικό μέρος	17
1. Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος	18
1.1. Επιδημιολογία	18
1.2. Παράγοντες κινδύνου για NAFLD και NASH	19
1.3. Παθογένεια της NAFLD και της NASH	19
1.3.1. Υπόθεση «δυο-χτυπημάτων»	19
1.3.2. Υπόθεση «πολλαπλών χτυπημάτων»	20
Ηπατική στεάτωση	20
1.3.2.1. Αντίσταση στην ινσουλίνη σε ήπαρ και περιφέρεια	20
1.3.2.2. Παχυσαρκία και δυσλειτουργία λιπώδη ιστού	20
1.3.2.2.1. Αδипονεκτίνη	21
1.3.2.2.2. Λεπτίνη	21
1.3.2.3. Συσσώρευση λίπους στο ήπαρ	22
Από την στεάτωση στη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα	22
1.3.2.4. Λιποτοξικότητα	22
1.3.2.5. Μικροβίωμα του εντέρου	23
1.3.2.6. Φλεγμονή	23
1.3.2.7. Οξειδωτικό στρες	24
1.3.2.7.1. Στρες ενδοπλασματικού δικτύου	24
1.3.2.7.2. Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία	24
1.3.3. Εξέλιξη σε ίνωση	24
1.4. Κλινική εικόνα	25
1.5. Διάγνωση	25
1.5.1. Απεικονιστικές μέθοδοι	25
1.5.2. Εργαστηριακά ευρήματα	25
1.5.3. Βιοψία	26
1.6. Θεραπεία	26
2. Κουρκουμάς	28
2.1. Εισαγωγή	28
2.2. Ιστορική αναδρομή	28

2.3.	Χημική σύσταση	29
2.4.	Φαρμακευτικές δράσεις.....	29
2.5.	Μηχανισμοί δράσης.....	29
2.5.1.	Αντιοξειδωτικό.....	29
2.5.2.	Αντιφλεγμονώδες	30
2.5.3.	Σε ηπατική ίνωση	30
Ειδικό μέρος.....		31
3.	Υλικά και Μέθοδοι	32
3.1.	Ερευνητικό ερώτημα	32
3.2.	Πρωτόκολλο	32
3.3.	Στρατηγική αναζήτησης βιβλιογραφίας	32
3.4.	Κριτήρια ένταξης-αποκλεισμού μελετών.....	33
3.5.	Επιλογή μελετών	33
3.6.	Καταγραφή δεδομένων.....	34
3.7.	Αξιολόγηση ποιότητας μελετών	34
3.8.	Στατιστική ανάλυση	34
3.9.	Επιλογή μοντέλου επιδράσεων	35
3.10.	Ανίχνευση ετερογένειας.....	35
3.11.	Ανίχνευση ακραίων τιμών (outliers).....	36
3.12.	Συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης (publication bias).....	36
4.	Αποτελέσματα	37
4.1.	Επιλογή μελετών	37
4.2.	Χαρακτηριστικά μελετών	39
4.3.	Αξιολόγηση ποιότητας και μεροληψίας μελετών	41
4.4.	Συγκεντρωτικά αποτελέσματα	43
4.5.	AST.....	43
4.6.	ALT	44
4.7.	Σωματικό Βάρος	46
4.8.	Δείκτης Μάζας Σώματος	48
4.9.	Χοληστερόλη	50
4.10.	HDL	53
4.11.	LDL	55
4.12.	Τριγλυκερίδια	57
4.13.	Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη	59
4.14.	Ανάλυση υποομάδων και meta-regression.....	61
4.14.1.	AST.....	61

4.14.2.	ALT	62
4.14.3.	Βάρος.....	63
4.14.4.	BMI	64
4.14.5.	Χοληστερόλη.....	65
4.14.6.	HDL	66
4.14.7.	LDL	67
4.14.8.	Τριγλυκερίδια	68
4.14.9.	Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.....	69
5.	<i>Συζήτηση</i>	70
6.	<i>Παράρτημα</i>	72
7.	<i>Βιβλιογραφία</i>	75

Συντομογραφίες

Αγγλική συντομογραφία	Αγγλική Ονομασία	Ελληνική Ονομασία
AC	Abdomen Circumference	Περίμετρος κοιλιάς
ALP	Alkaline Phosphate	Αλκαλική φωσφατάση
ALT	Alanine Aminotransferase	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης
AST	Aspartate Aminotransferase	Ασπαρτική αμινοτρανφεράση
BMI	Body Mass Index	Δείκτης Μάζας Σώματος
cJNK	C-Jun N- Terminal Kinase	c-jun αμινοτελικής κινάσης
COX	Cyclooxygenase	Κυκλοξυγονάση
DAMPs	Damage-Associated Molecular Patterns	Σχετιζόμενα με βλάβη μοριακά πρότυπα
DBP	Diastolic Blood Pressure	Διαστολική αρτηριακή πίεση
ECM	Extracellular Matrix	Εξωκυττάριος χώρος
EGF	Epidermal Growth Factor	Επιδερμικός αυξητικός παράγοντας
FBI	Fasting Blood Insulin	Ινσουλίνη νηστείας
FBS	Fasting Blood Sugar	Σάκχαρο νηστείας
FFAs	Free Fatty Acids	Ελεύθερα λιπαρά οξέα
FFM	Fat Free Mass	
FLI	Fatty Liver Index	
FPG	Fasting Plasma Glucose	Γλυκόζη νηστείας πλάσματος
GOT	Glutamic Oxaloacetic Transaminase	Οξαλοξική τρανσαμινάση
GPT	Glutamate Pyruvate Transaminase	Πυροσταφυλική τρανσαμινάση
HbA1c	Glycated Hemoglobin	Γλυκοζηλιωμένη αιμοσφαιρίνη
HC	Hip Circumference	Περίμετρος ισχίου
HCC	Hepatocellular Carcinoma	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
HDL	High Density Lipoprotein	Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας
HOMA- IR	Homeostasis Model of Assessment Resistance	Δείκτης ινσουλινοαντίστασης HOMA
HOMA-β	Homeostasis Model of Assessment-Estimated B Cell Function	
hs-CRP	High-Sensitive C-Reactive Protein	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας
HSCs	Hepatic Stellate Cells	Αστεροειδή ηπατικά κύτταρα
HSI	Hepatic Steatosis Index	
IKK	Ikb Kinase	IκB κινάση
IL	Interleukin	Ιντερλευκίνη
iNOS	Inducible Nitric Oxide Synthase	προκλητή συνθάση νιτρικού οξειδίου

IR	Insulin Resistance	Ινσουλινοαντίσταση
IRS	Insulin Receptor Substrate	Υποδοχέας υποστρώματος ινσουλίνης
LAP	Lipid Accumulation Product	Δείκτης συσσώρευσης λίπους
LDL	Low Density Lipoprotein	Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας
LOS	Lipoxygenase	Λιποξυγενάσες
LPS	Lipopolysaccharide	Λιποπολυσακχαρίτης
MCP1	Monocyte Chemoattractant Protein	
MD	Mean Difference	Μέση διαφορά
MDA	Malondialdehyde	Μαλονδιαλδεΐδη
MMPs	Matrix Metalloproteinase	μεταλλοπρωτεϊνάσες δικτύου
NAFLD	Non Alcoholic Fatty Liver Disease	Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος
NASH	Non Alcoholic Steatohepatitis	Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα
NF-κB	Nuclear Factor-Kb	Πυρηνικός Παράγοντας-Κάπα Β
PPARα	Peroxisome Proliferator Activated Receptor	Ενεργοποιημένος υποδοχέας πολλαπλασιασμού των υπεροξεισωμάτων
QUICKI	Quantitative Insulin Sensitivity Check Index	
ROS	Reactive Oxygen Species	Ενεργές μορφές οξυγόνου
SBP	Systolic Blood Pressure	Συστολική αρτηριακή πίεση
SD	Standard Deviation	Τυπική απόκλιση
SREBP-1	Sterol Regulatory Element Binding Protein	Πρωτεΐνη δεσμεύουσα στοιχείο απόκρισης στερολών
TC	Total Cholesterol	Ολική χοληστερόλη
TG	Triglycerides	Τριγλυκερίδια
TGF-β	Transforming Growth Factor B	Μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας β
TNFα	Tumor Necrosis Factor A	Παράγοντας νέκρωσης όγκων α
VEFG	Vascular Endothelial Growth Factor	Αυξητικός παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου
VLDL	Very Low Density Lipoproteins	Λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας
WC	Waist Circumference	Περίμετρος μέσης
WHR	Waist-Hip Ratio	Αναλογία μέσης-γοφών
γGT	γ-Glutaminotranferase	γ-γλουταμινοτρανσφεράση

Πίνακες-Διαγράμματα

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά πρωτοκόλλων κλινικών δοκιμών	37
Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά μελετών	40
Πίνακας 3. Αξιολόγηση κινδύνου μεροληψίας μελετών.	42
Πίνακας 4. Συγκεντρωτικά αποτελέσματα μετα-ανάλυσης	43
Πίνακας 5. Ανάλυση υποομάδων με βάση τη διάρκεια μελέτης για την επίδραση της κουρκουμίνης στην AST	61
Πίνακας 6. Ανάλυση υποομάδων με βάση τη διάρκεια μελέτης για την επίδραση της κουρκουμίνης στην ALT.....	62
Πίνακας 7. Ανάλυση υποομάδων με βάση τη διάρκεια μελέτης για την επίδραση της κουρκουμίνης στο βάρος	63
Πίνακας 8. Ανάλυση υποομάδων με βάση τη διάρκεια μελέτης για την επίδραση της κουρκουμίνης στο BMI.....	64
Πίνακας 9. Ανάλυση υποομάδων με βάση τη διάρκεια μελέτης για την επίδραση της κουρκουμίνης στην ολική χοληστερόλη.....	65
Πίνακας 10. Ανάλυση υποομάδων με βάση τη διάρκεια μελέτης για την επίδραση της κουρκουμίνης στη HDL.....	66
Πίνακας 11. Ανάλυση υποομάδων με βάση τη διάρκεια μελέτης για την επίδραση της κουρκουμίνης στην LDL.....	67
Πίνακας 12. Ανάλυση υποομάδων με βάση τη διάρκεια μελέτης για την επίδραση της κουρκουμίνης στα τριγλυκερίδια	68
Πίνακας 13. Ανάλυση υποομάδων με βάση τη διάρκεια μελέτης για την επίδραση της κουρκουμίνης στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.....	69

Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής PRISMA.....	38
Εικόνα 2. Forest plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στην AST	43
Εικόνα 3. Funnel plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στην AST	44
Εικόνα 4. Forest plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στην ALT.....	45
Εικόνα 5. Funnel plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στην ALT.....	46
Εικόνα 6. Forest plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στο βάρος	47
Εικόνα 7. Funnel plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στο βάρος	48
Εικόνα 8. Forest plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στο BMI.....	49
Εικόνα 9. Funnel plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στο BMI.....	50
Εικόνα 10. Forest plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στην ολική χοληστερόλη.....	51
Εικόνα 11. Funnel plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στην ολική χοληστερόλη.....	52
Εικόνα 12. Trim-and-fill funnel plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στην ολική χοληστερόλη.....	52
Εικόνα 13. Forest plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στην HDL.....	53
Εικόνα 14. Funnel plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στην HDL....	54
Εικόνα 15. Trim-and-fill funnel plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στην HDL	54
Εικόνα 16. Forest plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στην LDL.....	55
Εικόνα 17. Funnel plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στην LDL.....	56
Εικόνα 18. Trim-and-fill funnel plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στην LDL	56
Εικόνα 19. Forest plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στα τριγλυκερίδια	57
Εικόνα 20. Funnel plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στα τριγλυκερίδια	58
Εικόνα 21. Trim-and-fill funnel plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στα τριγλυκερίδια	58
Εικόνα 22. Εικόνα 19. Forest plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.....	59
Εικόνα 23. Funnel plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.....	60
Εικόνα 24. Meta-regression plot της ανάλυσης υποομάδων με βάση τη διάρκεια μελέτης για την επίδραση της κουρκουμίνης στην AST.....	61
Εικόνα 25. Meta-regression plot της ανάλυσης υποομάδων με βάση τη διάρκεια μελέτης για την επίδραση της κουρκουμίνης στην ALT.....	62
Εικόνα 26. Meta-regression plot της ανάλυσης υποομάδων με βάση τη διάρκεια μελέτης για την επίδραση της κουρκουμίνης στο βάρος	63
Εικόνα 27. Meta-regression plot της ανάλυσης υποομάδων με βάση τη διάρκεια μελέτης για την επίδραση της κουρκουμίνης στο BMI.....	64
Εικόνα 28. Meta-regression plot της ανάλυσης υποομάδων με βάση τη διάρκεια μελέτης για την επίδραση της κουρκουμίνης στην ολική χοληστερόλη.....	65
Εικόνα 29. Meta-regression plot της ανάλυσης υποομάδων με βάση τη διάρκεια μελέτης για την επίδραση της κουρκουμίνης στην HDL.....	66
Εικόνα 30. Meta-regression plot της ανάλυσης υποομάδων με βάση τη διάρκεια μελέτης για την επίδραση της κουρκουμίνης στην LDL.....	67

Εικόνα 31. Meta-regression plot της ανάλυσης υποομάδων με βάση τη διάρκεια μελέτης για την επίδραση της κουρκουμίνης στα τριγλυκερίδια	68
Εικόνα 32. Meta-regression plot της ανάλυσης υποομάδων με βάση τη διάρκεια μελέτης για την επίδραση της κουρκουμίνης στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.....	69

Περίληψη

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος είναι η πιο κοινή αιτία χρόνιας ηπατικής νόσου παγκοσμίως. Ο στόχος αυτής της συστηματικής ανασκόπησης είναι να συνοψίσει όλα τα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη λήψη συμπληρωμάτων κουρκουμίνης στη μη αλκοολική ηπατική νόσο όσον αφορά τα ανθρωπομετρικά και εργαστηριακά αποτελέσματα.

Αναζητήσαμε το MEDLINE και το SCOPUS έως τις 30 Μαρτίου 2022 βάσει προκαθορισμένου πρωτοκόλλου (PROSPERO: CRD42021276319). Δύο ερευνητές εργάστηκαν ανεξάρτητα, επέλεξαν τις μελέτες, αξιολόγησαν τον κίνδυνο μεροληψίας και εξήγαγαν τα δεδομένα. Οι προκαθορισμένες εκβάσεις περιλάμβαναν σωματικό βάρος, δείκτη μάζας σώματος, δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, παραμέτρους λιπιδίων και γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.

Μετά τον αποκλεισμό μελετών, 16 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές 918 ασθενών συνολικά συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση.

Τα συμπληρώματα κουρκουμίνης ήταν πιο αποτελεσματικά από το εικονικό φάρμακο στη μείωση της AST (ΜΔ=-3.23, 95%ΔΕ: -5.70 έως -0.76, $p=0.01$), της ALT (ΜΔ=-5.79, 95%ΔΕ: -10.09 έως -1.49, $p=0.01$), και της ολικής χοληστερόλης (ΜΔ=-12.08, 95%ΔΕ: -24.04 έως -0.13, $p=0.04806$).

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ κουρκουμίνης και εικονικού φαρμάκου σε σωματικό βάρος (ΜΔ=-0.42, 95%ΔΕ: -1.25 έως 0.41, $p=0.29$), BMI (ΜΔ=-0.31, 95%ΔΕ: -0.68 έως 0.05, $p=0.08$), HDL (ΜΔ=0.83, 95%ΔΕ: -1.55 έως 3.21, $p=0.46$), LDL (ΜΔ=-7.65, 95%ΔΕ: -19.81 έως 4.50, $p=0.19$), των τριγλυκεριδίων (ΜΔ=-9.50, 95%ΔΕ: -21.85 έως 2.84, $p=0.12$) και HbA1c (ΜΔ=-0.17, 95%ΔΕ: -0.89 έως 0.56, $p=0.51$).

Οι μελέτες ήταν μικτής ποιότητας και υψηλής ετερογένειας. Οι αναλύσεις ευαισθησίας εξάλειψαν την ετερογένεια και επιβεβαίωσαν τη σημαντική επίδραση της κουρκουμίνης στη ολική χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια.

Η τρέχουσα ανασκόπηση καταλήγει στο συμπέρασμα ότι το συμπλήρωμα διατροφής κουρκουμίνης μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση στη ολική χοληστερόλη σε ασθενείς με μη αλκοολική ηπατική νόσο.

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease is the primary cause of chronic liver disease worldwide. The aim of this systematic review is to summarize all available evidence on curcumin supplementation in nonalcoholic liver disease regarding anthropometric and laboratory outcomes.

We searched MEDLINE and SCOPUS until the 30th of March 2022 according to a predefined protocol (PROSPERO: CRD42021276319). Two independent reviewers selected studies, assessed risk of bias and extracted data. Outcomes included body weight, body mass index, liver function tests, lipid parameters and glycosylated hemoglobin.

After excluding records according to predefined criteria, 16 randomized controlled trials of 918 patients in total were included in meta-analysis.

Curcumin supplements were more effective than placebo in lowering AST (MD=-3.23, 95%CI: -5.70 to -0.76, p=0.01), ALT (MD=-5.79, 95%CI: -10.09 to -1.49, p=0.01) and total cholesterol (MD=-12.08, 95%CI: -24.04 to -0.13, p=0.04806).

No statistically significant differences between curcumin and placebo were observed in body weight (MD=-0.42, 95%CI: -1.25 to 0.41, p=0.29), BMI (MD=-0.31, 95%CI: -0.68 to 0.05, p=0.08), HDL (MD=0.83, 95%CI: -1.55 to 3.21, p=0.46), LDL (MD=-7.65, 95%CI: -19.81 to 4.50, p=0.19), triglycerides (MD=-9.50, 95%CI: -21.85 to 2.84, p=0.12) and HbA1c (MD=-0.17, 95%CI: -0.89 to 0.56, p=0.51).

Trials were of mixed quality and high heterogeneity. Sensitivity analyses eliminated heterogeneity and confirmed the significant effect of curcumin in total cholesterol and triglycerides.

The current review concludes that curcumin dietary supplementation may have a beneficial effect on total cholesterol in patients with nonalcoholic liver disease.

Γενικό μέρος

1. Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος

Ο όρος «μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος» (Non Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) εμφανίζεται στην ιατρική βιβλιογραφία το 1980¹ και αναφέρεται στην παρουσία ηπατικής στεατώσεως επί απουσίας σημαντικής κατανάλωσης αλκοόλ. Ως ανώτατα αποδεκτά όρια ημερήσιας κατανάλωσης αλκοόλ έχουν προταθεί τα 10g για τις γυναίκες και τα 20g αιθανόλης για τους άνδρες, ποσότητα που αναλογεί σε ένα και δύο ποτά αντιστοίχως².

Κύρια χαρακτηριστικά της NAFLD είναι συσσώρευση λιπιδίων, κυρίως τριγλυκεριδίων, στα ηπατοκύτταρα καθώς και αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης. Περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα ηπατικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της κίρρωσης, η οποία που μπορεί τελικά να εξελιχθεί σε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.

Η NAFLD υποδιαιρείται ιστολογικά στην καλοθέςτερη μη αλκοολική λιπώδη ηπατοστεατώση (MAH), η οποία χαρακτηρίζεται από ανεύρεση μη ειδικής φλεγμονώδης διήθησης του ήπατος χωρίς ηπατοκυτταρική βλάβη, και την πιο σοβαρή μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH) όπου φλεγμονή και διόγκωση των ηπατοκυττάρων συνυπάρχουν.

Η NAFLD αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου τόσο για την ηπατική θνησιμότητα όσο και για τη θνησιμότητα από καρδιομεταβολική νόσο (καρδιακή νόσο, αρτηριακή υπέρταση, διαβήτη και εγκεφαλικά επεισόδια).

1.1. Επιδημιολογία

Αν και η ακριβής επίπτωση της NAFLD είναι δύσκολο να υπολογιστεί, αποτελεί πάραυτα τη συχνότερη αιτία ηπατοπάθειας παγκοσμίως³. Εκτιμάται ότι προσβάλλει το 17-46% των ενηλίκων⁴ στις δυτικές χώρες και το 5-18% των ενηλίκων στις χώρες της Ασίας⁵. Ο επιπολασμός της συνεχίζει συνεχώς να αυξάνεται παράλληλα με τα ποσοστά παχυσαρκίας και διαβήτη τύπου 2. Το 75% ασθενών με ΣΔ τύπου 2 καθώς και αντίστοιχο ποσοστό παχύσαρκων ατόμων έχει NAFLD⁶.

Παρά τα πολύ υψηλά αυτά ποσοστά, ο επιπολασμός της νόσου θεωρείται υποεκτιμημένος και η πραγματική συχνότητα παραμένει άγνωστη καθώς μόνο η βιοψία ήπατος μπορεί να θέσει την διάγνωση. Λόγω του επεμβατικού χαρακτήρα αυτής της διαγνωστικής μεθόδου, δεν είναι δυνατή η διεξαγωγή μελετών πληθυσμού. Ως εκ τούτου, οι περισσότερες μελέτες βασίζονται σε απεικονιστικές μεθόδους και εργαστηριακά κριτήρια, με τα οποία όμως δεν είναι δυνατή η διάκριση της μη αλκοολικής ηπατοστεατώσεως (MAH) από τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH).

Στην Ελλάδα σε μία πολυκεντρική μελέτη του 2007 σε αιμοδότες⁷, ο επιπολασμός, με κριτήριο τον εργαστηριακό προσδιορισμό των ηπατικών ενζύμων, υπολογίστηκε στο 17.6%. Σημειωτέον, οι αιμοδότες θεωρούνται υγιής πληθυσμός και συχνά χρησιμοποιούνται ως ομάδα ελέγχου, επομένως το ποσοστό αυτό μπορεί να θεωρηθεί ως baseline. Σύμφωνα με μια νεκροτομική μελέτη⁸, ο επιπολασμός της ήταν 71%, όπου το 31% αφορούσε MAH και το 40% NASH. Αξίζει να σημειωθεί ότι η πιο συχνή αιτία θανάτου του πληθυσμού αυτής της μελέτης ήταν καρδιοαγγειακά επεισόδια που συνήθως συνυπάρχουν με παθήσεις όπως ο ΣΔ που επομένως αυξάνουν και την πιθανότητα για NAFLD, καθώς και ότι το ηλικιακό προφίλ τους που ήταν άνω των 60 ετών σε ποσοστό 68%.

Η επιτακτική ανάγκη για ενημέρωση και ευαισθητοποίηση του γενικού πληθυσμού για τις επιπτώσεις της NAFLD, οδήγησε στην καθιέρωση ετήσιας Παγκόσμιας Ημέρας για την NASH τη δεύτερη Πέμπτη του Ιουνίου.

1.2. Παράγοντες κινδύνου για NAFLD και NASH

Η NAFLD θεωρείται ως ηπατική εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου καθώς η πρωτοπαθής NAFLD περιλαμβάνει όλα τα κλασικά κλινικά συμπτώματα του μεταβολικού συνδρόμου, δηλαδή αύξηση περιμέτρου μέσης (κεντρική παχυσαρκία), αρτηριακή υπέρταση, υψηλή γλυκόζη νηστείας, αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων καθώς και μειωμένα επίπεδα λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL)⁹. Παχυσαρκία και διαβήτης σχετίζονται στενά με τη NAFLD και με την παρουσία σοβαρότερων ιστολογικών βλαβών.

Χαρακτηριστικά όπως φύλο, φυλή, ηλικία, σωματική δραστηριότητα και διατροφή έχουν κατά καιρούς συσχετιστεί με την NAFLD χωρίς όμως την καθολική αποδοχής τους ως παράγοντες κινδύνου.

Επίσης έχουν διερευνηθεί συσχετίσεις με μεταβολικές παθήσεις όπως η υποβηταλιποπρωτεϊναιμία, η ανεπάρκεια A1-αντιθρυψίνης, το σύνδρομο Weber-Christian και η λιποδυστροφία καθώς και με κλινικές οντότητες όπως ανεπάρκεια υπόφυσης και υποθαλάμου, το σύνδρομο Reye και το Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο (ΣΑΑΥ).

Ήδη από το 2006¹⁰, μελέτες έχουν επισημάνει τη δυσμενή συσχέτιση με το σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών (PCOS), το οποίο, σε μια συστηματική ανασκόπηση του 2011¹¹ προτάθηκε ως «ωθητική έκφραση του μεταβολικού συνδρόμου».

Τέλος, λοιμώξεις με HCV (hepatitis C virus) και HIV (human immunodeficiency virus), επαγγελματική έκθεση σε οργανικούς διαλυτές και πετροχημικά, η κατανάλωση τοξικών μανιταριών καθώς και λήψη φαρμακευτικών ουσιών (κορτικοστεροειδή, μεθοτρεξάτη, αντιρετροϊκή θεραπεία) φαίνεται να συμβάλουν στην ηπατική στεάτωση.

Η NAFLD εμφανίζεται συχνά σε παχύσαρκους ακόμη και επί απουσίας αντίστασης στην ινσουλίνη. Λόγω της συσσώρευσης σπλαγχνικού λίπους αυξάνεται η απελευθέρωση κυκλοφορόντων ελεύθερων λιπαρών οξέων, οδηγώντας κατ' επέκταση σε ηπατική βλάβη. Παράλληλα, η απώλεια μυϊκής μάζας, περιορίζει έναν σημαντικό κυτταρικό στόχο για τη δράση της ινσουλίνης, συνεισφέροντας περαιτέρω στην ανοχή στη γλυκόζη.

1.3. Παθογένεια της NAFLD και της NASH

Η παθογένεια της NAFLD και της NASH καθότι πολύπλοκη και πολυπαραγοντική, δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη, αλλά είναι αποδεκτό ότι είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης γενετικών, μεταβολικών, περιβαλλοντικών και διατροφικών παραγόντων¹².

Παραμένει ασαφές γιατί παρατηρείται τέτοια ετερογένεια στις κλινικές εκδηλώσεις που αναπτύσσουν οι ασθενείς, που κυμαίνονται από τη φλεγμονή και τη διήθηση ως την ίνωση, την κίρρωση και το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.

1.3.1. Υπόθεση «δυο-χτύπημάτων»

Έχουν προταθεί αρκετά θεωρητικά μοντέλα που προσπαθούν να εξηγήσουν την παθογένεια της NAFLD. Αρχικά, το 1998, προτάθηκε η υπόθεση των δύο χτύπημάτων¹³. Σύμφωνα με αυτή, το πρώτο χτύπημα προκαλείται από υπερβολική συσσώρευση λίπους στα ηπατοκύτταρα. Σε αυτό το πρώτο χτύπημα εμπλέκονται παράγοντες όπως δίαιτα πλούσια σε λίπη, καθιστική ζωή, παχυσαρκία και αντίσταση στην ινσουλίνη.

Ως αποτέλεσμα, το ήπαρ καθίσταται ευάλωτο στο δεύτερο χτύπημα, το οποίο προκαλείται από διάφορες μεταβολικές διαταραχές που οδηγούν τελικά σε φλεγμονή και ανάπτυξη ίνωσης¹⁴. Αργότερα, το 2016 θεωρήθηκε ότι η υπόθεση των δύο χτύπημάτων

παρέχει μια υπερβολικά απλουστευμένη ερμηνεία της παθογένειας της NASH και κατά συνέπεια, προτάθηκε η θεωρία των πολλαπλών χτυπημάτων¹⁵.

1.3.2. Υπόθεση «πολλαπλών χτυπημάτων»

Περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως η υπερβολική κατανάλωση τροφών πλούσιων σε θερμίδες, καθώς και η γενετική προδιάθεση ενδεχομένως συμβάλουν στην ανάπτυξη της αντίστασης στην ινσουλίνη, της παχυσαρκίας, της δυσλειτουργίας του λιπώδους ιστού και των μεταβολών του εντερικού μικροβιώματος, που συνολικά συμμετέχουν στην ανάπτυξη και εξέλιξη της νόσου¹⁶. Επιπλέον, στην παθογένεια της NASH συμμετέχουν ενδοκυτταρικά φαινόμενα καθώς και η αλληλεπίδραση των ηπατοκυττάρων, των κυττάρων Kupffer και των αστεροειδών κυττάρων του ήπατος (Hepatic Stellate Cells, HSCs)¹⁷.

Ηπατική στεάτωση

1.3.2.1. Αντίσταση στην ινσουλίνη σε ήπαρ και περιφέρεια

Η ινσουλίνη, είναι ορμόνη με αναβολική δράση, εκκρίνεται από τα β-κύτταρα των παγκρεατικών νησιδίων του Langerhans. Είναι υπεύθυνη για τη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα και τη λιπιδική ομοιόσταση. Δρα σε διάφορους μεταβολικούς ιστούς, κυρίως στο ήπαρ, στους σκελετικούς μύες και στο λιπώδη ιστό, προάγοντας την πρόσληψη γλυκόζης.

Στο λιπώδη ιστό διεγείρει τη λιπογένεση, επάγοντας τη σύνθεση τριγλυκεριδίων διαμέσου εστεροποίησης των λιπαρών οξέων, και αναστέλλει τη λιπόλυση.

Στο ήπαρ διεγείρει τη γλυκογένεση, ενεργοποιεί τη de novo λιπογένεση επάγοντας τη σύνθεση τριγλυκεριδίων, αναστέλλει τη γλυκονογένεση και καταστέλλει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης.

Ως αντίσταση στην ινσουλίνη ορίζεται ως η ασθενής βιολογική απόκριση στην ινσουλίνη, παρά τα φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε γενετικούς ή περιβαλλοντικούς παράγοντες ή και στα δύο¹⁸. Επί ινσουλινοαντίστασης, καθίσταται αναποτελεσματική η αντιρρόπηση της λιπόλυσης, με αποτέλεσμα την αύξηση κυκλοφορόντων ελεύθερων λιπαρών οξέων στο πλάσμα, τα οποία μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας εισέρχονται στο ήπαρ.

Ακολουθεί μετατροπή των λιπαρών οξέων σε τριγλυκερίδια (εστεροποίηση) τα οποία υπό φυσιολογικές συνθήκες απομακρύνονται με τη μορφή πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL). Αντίθετα, σε έδαφος NAFLD τα τριγλυκερίδια εναποθέτονται στα ηπατοκύτταρα ως λιποσταγονίδια.

Κύρια χαρακτηριστικά της NAFLD είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη και η συσσώρευση λίπους στο ήπαρ (στεάτωση). Ωστόσο, παραμένει αδιευκρίνιστο αν η ινσουλινοαντίσταση προηγείται της NAFLD ή είναι αποτέλεσμα αυτής.

1.3.2.2. Παχυσαρκία και δυσλειτουργία λιπώδη ιστού

Φυσιολογικά ο λιπώδης ιστός αντιστοιχεί στο 15-20% του σωματικού βάρους των ανδρών και στο 20-25% του βάρους των γυναικών. Πέρα από το ρόλο του ως αποθήκη ενέργειας, διαδραματίζει και σημαντική ενδοκρινική λειτουργία.

Η παχυσαρκία οδηγεί σε αύξηση τόσο της έκτασης του λιπώδους ιστού όσο και της συσσώρευση λιπιδίων στα λιποκύτταρα. Αυτό έχει ως συνέπεια την ενεργοποίηση των μεταβολικών μονοπατιών φλεγμονής c-JNK και Iκκβ, που με τη σειρά τους οδηγούν σε μειωμένη ευαισθησία του λιπώδους ιστού στην ινσουλίνη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε αυξημένη λιπόλυση στον λιπώδη ιστό¹⁹ και επομένως, η παχυσαρκία θεωρείται παράγοντας κινδύνου για αντίσταση στην ινσουλίνη.

Ουσίες που εκκρίνονται από τα λιποκύτταρα και ονομάζονται «αδιποκίνες» ή «λιποκίνες» περιλαμβάνουν κυτταροκίνες, όπως ο TNF-α και η IL-6, καθώς και μόρια όπως η αδιπονεκτίνη και η λεπτίνη και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και εξέλιξη της νόσου²⁰.

1.3.2.2.1. Αδιπονεκτίνη

Η αδιπονεκτίνη, μια ορμόνη που παράγεται κυρίως από τα λιποκύτταρα, εμπλέκεται στον μεταβολισμό των λιπιδίων και ενισχύει τόσο την κάθαρση τους από το πλάσμα όσο και τη β-οξειδωση των λιπαρών οξέων στους μυς. Επίσης έχει άμεσες αντιφλεγμονώδεις δράσεις, καταστέλλοντας την παραγωγή του TNF-α²¹.

Θεωρείται ότι έχει ηπατοπροστατευτικές επιδράσεις²² και βρέθηκε να μετριάζει την ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη καταστέλλοντας τη γλυκογονόλυση και τη λιπογένεση και ενισχύοντας τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης²³. Επιπλέον, βρέθηκε να παρουσιάζει αντι-ινωτική δράση²⁴ αφού μέσω της καταστολής της ενεργοποίησης των κυττάρων Kupffer και των HSCs περιορίζει την ίνωση.

Η έκφραση της αδιπονεκτίνης είναι αντιστρόφως ανάλογη με το μέγεθος των λιποκυττάρων, το βαθμό εναπόθεσης λίπους και το βαθμό ινσουλινοαντίστασης²⁵ και βρέθηκε μειωμένη σε χρόνιες μεταβολικές παθήσεις όπως η παχυσαρκία και ο διαβήτης. Επίσης, χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης στο πλάσμα εντοπίζονται σε ασθενείς με NAFLD και προμηνύουν τον κίνδυνο NASH²⁶.

Ανεπάρκειά της σχετίζεται με την παχυσαρκία, την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη αλλά και τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία. Μειωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης ανευρίσκονται σε ασθενείς με NAFLD και NASH αλλά και σε διαβητικούς και παχύσαρκους.

Θετική συσχέτιση αναφέρεται μεταξύ της συγκέντρωσης αδιπονεκτίνης και των επιπέδων HDL χοληστερόλης.

1.3.2.2.2. Λεπτίνη

Η λεπτίνη παράγεται κυρίως στον λιπώδη ιστό και διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση του σωματικού βάρους καθώς αποτελεί σηματοδοτικό μόριο κορεσμού.

Συμμετέχει στη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής μέσω αναστολής της όρεξης και διεγείρει την κατανάλωση ενέργειας²⁷. Κύριος φυσιολογικός της ρόλος είναι να σηματοδοτεί την ύπαρξη ανεπαρκών αποθεμάτων ενέργειας ενώ αποτελεί επίσης δείκτη της εναπόθεσης λίπους. Επιπλέον, εμποδίζει τη συσσώρευση λιπιδίων στο ήπαρ, διεγείρει την έκκριση ινσουλίνη ενώ απουσία λεπτίνης σχετίζεται με μαζική παχυσαρκία.

Σε παχύσαρκους και ασθενείς με NASH αναπτύσσεται αντίσταση στη λεπτίνη, με αποτέλεσμα να αυξάνονται τα επίπεδα της λεπτίνης²⁸, με υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης να υποδεικνύουν πιο σοβαρές περιπτώσεις NAFLD²⁹. Αυξημένα επίπεδα λεπτίνης σχετίζονται με αυξημένη γλυκονεογένεση και μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης, με επακόλουθο την υπεργλυκαιμία και την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη³⁰.

Τέλος, η λεπτίνη ενδέχεται να συμβάλλει στην ανάπτυξη ίνωσης στη ΜΑΗ μέσω ενεργοποίησης των HSCs.

1.3.2.3. Συσσώρευση λίπους στο ήπαρ

Κύρια πηγή συσσώρευσης ηπατικού λίπους αποτελούν τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (ΕΛΟ) που προέρχονται κυρίως από τη διατροφή. Η κατανάλωση τροφών πλούσια σε λίπη και σάκχαρα αυξάνουν την απόδοση και συσσώρευση λίπους στο ήπαρ καθώς και την ηπατική de novo λιπογένεση, αντίστοιχα. Τα ΕΛΟ που φτάνουν στο ήπαρ από το λιπώδη ιστό ή το έντερο είτε οξειδώνονται μέσω τη β-οξείδωσης στα μιτοχόνδρια είτε αποθηκεύονται με τη μορφή τριγλυκεριδίων.

Επί εδάφους ινσουλινοαντίστασης, λόγω υπερβολικής λιπόλυσης λιπώδους ιστού, λίπος με τη μορφή των μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων ρέει προς το ήπαρ. Επιπλέον, η ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη συμβάλλει στην υπερινσουλιναίμια και στην αυξημένη ηπατική συσσώρευση λίπους μέσω αναστολής της β-οξείδωσης των ΕΛΟ και προαγωγής της de novo λιπογένεσης, επιδεινώνοντας έτσι τη στεατώση. Η ηπατική de novo λιπογένεση βρέθηκε αυξημένη σε ασθενείς με NAFLD³¹.

Από την στεατώση στη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα

1.3.2.4. Λιποτοξικότητα

Ο όρος «λιποτοξικότητα» χρησιμοποιείται για να περιγράψει τις τοξικές επιδράσεις των ΕΛΟ στο κύτταρο, καθώς λειτουργούν ως ενεργές μορφές οξυγόνου (ROS)³². Στοιχεία από τρέχουσες μελέτες υποδηλώνουν ότι η λιποτοξικότητα είναι το χτύπημα που ευθύνεται για τη βλάβη των ηπατοκυττάρων και την εξέλιξη της NASH³³.

Η υπερβολική συσσώρευση ΕΛΟ μπλοκάρει το σηματοδοτικό μονοπάτι της ινσουλίνης, μια διαδικασία που ονομάζεται λιποτοξικότητα, και οδηγεί σε μειωμένη έκκριση λιποκινών και κυτταροκινών³⁴.

Η συσσώρευση μεταβολιτών των λιπιδίων στο ήπαρ συνεισφέρει στην ανάπτυξη λιποτοξικότητας. Ειδικότερα, η συσσώρευση μη εστεροποιημένων ΕΛΟ, συμβάλει στην ανάπτυξη φλεγμονής και μη αναστρέψιμης κυτταρικής βλάβης. Επιπλέον, η αυξημένη de novo λιπογένεση σχετίζεται με εμφάνιση κυτταρικής βλάβης³⁵. Αντίθετα, η συσσώρευση τριγλυκεριδίων στο ήπαρ δεν είναι από μόνη της ηπατοτοξική και μπορεί να εξισορροπεί την υπερβολική συσσώρευση ΕΛΟ³⁶.

Εκτός από τα τριγλυκερίδια στο ήπαρ ασθενών με NAFLD και NASH παρατηρείται συσσώρευση και χοληστερόλης. Η χοληστερόλη είναι ένα από τα κύρια λιποτοξικά μόρια που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της NASH³⁷. Μελέτες έχουν δείξει ότι, τόσο η ενδοκυττάρια όσο και η εξωκυττάρια συσσώρευση χοληστερόλης οδηγεί στην παραγωγή κρυστάλλων χοληστερόλης και στην έκφραση και έκκριση φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως ο TNF-α και η IL-6, οι οποίες προάγουν την ηπατοκυτταρική βλάβη και τον κυτταρικό θάνατο³⁸.

1.3.2.5. Μικροβίωμα του εντέρου

Έχει αποδειχθεί ότι οι αλλαγές στη μικροβιακή χλωρίδα παίζουν ρόλο στη λιποτοξικότητα καθώς επηρεάζει τα μεταβολικά μονοπάτια ενώ εντερικά μικρόβια έχουν ενοχοποιηθεί ως πιθανή πηγή ηπατοτοξικής οξειδωτικής βλάβης.

Μελέτες υποδηλώνουν ότι η σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος παίζει ρόλο τόσο στις φλεγμονώδεις αντιδράσεις όσο και στην ανάπτυξη ίνωσης σε ασθενείς με NAFLD³⁹. Ένας προτεινόμενος μηχανισμός αφορά την παραγωγή ενδογενούς αιθανόλης⁴⁰. Η αιθανόλη απορροφάται εύκολα στην πυλαία κυκλοφορία του αίματος και μπορεί να προκαλέσει ιστολογικές αλλαγές παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται στη NAFLD.

Τα εντερικά βακτήρια μπορεί επίσης να συμμετέχουν στην προαγωγή ηπατικής φλεγμονής μέσω της παραγωγής ενδοτοξίνης του βακτηριακού λιποπολυσακχαρίτη (LPS), ενός συμπλέγματος σακχάρων και λιπαρών οξέων που αποτελεί τμήμα της εξωτερικής κυτταρικής μεμβράνης των Gram-αρνητικών βακτηρίων.

Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν την αδρανοποίηση της χολίνης, μιας υδατοδιαλυτής βιταμίνης που συμμετέχει στον μεταβολισμό των λιπών. Τέλος, διάφορα συστατικά της διατροφής, όπως τα trans λιπαρά οξέα και η φρουκτόζη, μπορούν να οδηγήσουν άμεσα σε στεάτωση και ηπατική φλεγμονή.

1.3.2.6. Φλεγμονή

Επί εδάφους NAFLD, διάφοροι παράγοντες συμβάλλουν στα αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών κυτταροκινών τόσο στο ήπαρ όσο και συστηματικά⁴¹. Τα υψηλά επίπεδα ΕΛΟ συμμετέχουν στην ανάπτυξη ηπατικής ινσουλινοαντίστασης μέσω της ενεργοποίησης των μονοπατιών c-JNK και IκKB στο ήπαρ, που αμφότερα προάγουν τη χρόνια φλεγμονή.

Σε ασθενείς με NASH έχει παρατηρηθεί επίμονη ενεργοποίηση του μονοπατιού NF-κΒ⁴², που οδηγεί στην υπερβολική παραγωγή κυτταροκινών όπως ο TNF-α και η IL-6. Αυτή η αυξημένη ηπατική παραγωγή κυτταροκινών οδηγεί σε ιστολογικές αλλοιώσεις χαρακτηριστικές της NASH, όπως η διήθηση από ουδετερόφιλα, ο σχηματισμός σωματίων Mallory καθώς και ηπατοκυτταρική νέκρωση. Αυξημένα επίπεδα TNF-α σχετίζονται με την έκταση της ιστολογικής βλάβης⁴³.

Δυστυχώς, η χρόνια φλεγμονή μπορεί να προάγει την καρκινογένεση και έτσι να συμμετέχει στην εξέλιξη της νόσου σε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα⁴⁴.

Επιπλέον, παχυσαρκία και η δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού οδηγούν σε μείωση των επιπέδων αδιπονεκτίνης, η οποία έχει αντιφλεγμονώδη δράση μέσω της παρεμπόδισης της ενεργοποίησης του NF-κΒ και της μείωσης της απελευθέρωσης TNF-α και IL-6.

Η φλεγμονή επιδεινώνει περαιτέρω την ηπατική ινσουλινοαντίσταση μέσω της έκθεσης του ήπατος σε IL-6 και TNF-α⁴⁵. Ο TNF-α προάγει την ινσουλινοαντίσταση διεγείροντας τη λιπόλυση των λιποκυττάρων. Επιπλέον, βρέθηκε ότι η IL-6 προάγει την ινσουλινοαντίσταση μέσω της καταστολής της έκφρασης του IRS.

Ο NF-κΒ αποτελεί πρωταρχικό παράγοντα φλεγμονωδών αντιδράσεων και ασθενειών, καθώς εξυπηρετεί μοριακές συνδέσεις μεταξύ των μεταβολικών, οξειδωτικών, ανοσοποιητικών και φλεγμονωδών συστημάτων⁴⁶.

1.3.2.7. Οξειδωτικό στρες

Το οξειδωτικό στρες και η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων φαίνεται να είναι από τους πιο σημαντικούς μηχανισμούς, ανεξάρτητα από τις αρχικές αιτίες παθολογίας της NAFLD. Το οξειδωτικό στρες σε ασθενείς με NAFLD οφείλεται κατά κύριο λόγο σε δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων.

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (ROS), μέσω της υπεροξειδωσής των λιπιδίων εξαντλούν αντιοξειδωτικά ένζυμα, όπως η βιταμίνη E, και καθιστούν το ήπαρ ευάλωτο σε οξειδωτική βλάβη. Οι ελεύθερες ρίζες προάγουν την εξέλιξη της νόσου, μέσω της ενεργοποίησης της IL-6 αλλά και του TNF- α , που αυξάνει την κυτταρική απόπτωση. Επίσης ενεργοποιούν τον TGF- β , που προάγει την ίνωση, ενώ ελαττώνουν την αδιπονεκτίνη⁴⁷.

1.3.2.7.1. Στρες ενδοπλασματικού δικτύου

Η συσσώρευση κορεσμένων λιπαρών οξέων στα ηπατικά κύτταρα σε ασθενείς με NAFLD διαπιστώθηκε ότι προκαλεί στρες του ενδοπλασματικού δικτύου. Ως αποτέλεσμα παρατηρείται ενεργοποίηση του σηματοδοτικού μονοπατιού c-JNK, επιδεινώνοντας περαιτέρω την ηπατική ινσουλινοαντίσταση και τη φλεγμονή⁴⁸.

1.3.2.7.2. Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία

Η NAFLD χαρακτηρίζεται από μεταβολές τόσο στη δομή όσο και τη λειτουργία των μιτοχονδρίων. Πιο συγκεκριμένα, η υπέρμετρη συσσώρευση ΕΛΟ στα ηπατοκύτταρα προκαλεί αύξηση της διαπερατότητας της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης, ενώ η υπερβολική μιτοχονδριακή β -οξείδωση, εξαιτίας της υπερφόρτωσης με ΕΛΟ, αυξάνει την παραγωγή ROS και επιδεινώνει περαιτέρω το οξειδωτικό στρες⁴⁹.

Παράλληλα, η ενεργοποίηση του NF- κ B από τις ROS επιδεινώνει κι άλλο τη μιτοχονδριακή βλάβη και συνεισφέρει περαιτέρω στην ανάπτυξη φλεγμονής.

1.3.3. Εξέλιξη σε ίνωση

Φυσική συνέπεια της χρόνιας ηπατικής βλάβης είναι η ηπατική ίνωση.

Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, οι ROS και η κυτταρική νέκρωση παίζουν κύριο ρόλο στην εξέλιξη της NASH σε ίνωση μέσω της ενεργοποίησης των HSCs⁵⁰. Τα HSCs, έχουν κεντρικό ρόλο στην ινογένεση και την έκφραση προ-ινωτικών κυτταροκινών και ευθύνονται για την εναπόθεση κολλαγόνου και τον σχηματισμό ουλής. Σε περιπτώσεις χρόνιας φλεγμονής, τα HSCs ενεργοποιούνται από σήματα που απελευθερώνονται από τα κύτταρα Kupffer⁵¹ και εκκρίνουν τεράστιες ποσότητες κολλαγόνου, που οδηγεί τελικά σε ίνωση⁵². Επιπλέον, η απελευθέρωση κυτταροκινών από τα ενεργοποιημένα HSCs συνεισφέρει περαιτέρω στη φλεγμονή και την ίνωση⁵³.

Τέλος, βρέθηκε ότι η συσσώρευση ΕΛΟ στο ήπαρ διεγείρει τη σηματοδότηση του TGF- β , γεγονός που υποδηλώνει τον σημαντικό ρόλο που διαδραματίζουν τα ΕΛΟ στην εξέλιξη της νόσου σε ίνωση.

1.4. Κλινική εικόνα

Οι ασθενείς με NAFLD είναι ασυμπτωματικοί στο 45% ως 100% των περιπτώσεων⁵⁴ και έτσι παραμένουν, στην πλειοψηφία τους, αδιάγνωστοι. Συχνά αναφέρουν εύκολη κόπωση καθώς και αίσθημα βάρους στο υποχόνδριο. Κατά τη κλινική εξέταση, το ήπαρ συνήθως είναι μαλακό ή φυσιολογικής σύστασης ενώ διαπιστώνεται ηπατομεγαλία σε περισσότερο από 50% των ασθενών.

Η υποψία υποκείμενης NAFLD τίθεται όταν κατά εργαστηριακό έλεγχο ρουτίνας παρατηρηθούν αυξημένες τρανσαμινάσες και γ-GT είτε απεικονιστικά σε υπερηχογράφημα ασθενών χωρίς ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ. Παρόλα αυτά δεν αποκλείεται οι εργαστηριακές εξετάσεις να είναι φυσιολογικές, καθιστώντας ακόμα πιο δύσκολη την έγκαιρη διάγνωση.

1.5. Διάγνωση

Το ιατρικό ιστορικό σε συνδυασμό με απεικονιστικές και εργαστηριακές εξετάσεις χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της NAFLD και η διάγνωση επιβεβαιώνεται με βιοψίας ήπατος⁵⁵.

1.5.1. Απεικονιστικές μέθοδοι

Διάφορες απεικονιστικές μέθοδοι (υπερηχογράφημα(US), αξονική τομογραφία(CT), μαγνητική τομογραφία(MRI)) μπορούν να ανιχνεύσουν τη NAFLD αλλά μέσω καμίας δεν είναι δυνατή η εκτίμηση της έκτασης της ίνωσης καθώς και των ιστολογικών αλλοιώσεων, κριτήρια που χρησιμοποιούνται στο διαχωρισμό MAH-NASH⁵⁶.

Το υπερηχογράφημα, παρά τους περιορισμούς του, έχει καθιερωθεί ως η πιο διαδεδομένη μέθοδος αξιολόγησης της ηπατικής στεάτωσης, καθότι είναι αναίμακτη, χαμηλού κόστους, οι ασθενείς δεν εκτίθενται σε ακτινοβολία και έχει υψηλή ειδικότητα για τη νόσο. Η ευαισθησία της μεθόδου ποικίλει, εξαρτάται από το ποσοστό ηπατικής στεάτωσης ενώ ξεπερνά το 90% όταν η στεάτωση αφορά >30% των ηπατοκυττάρων. Κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο παρατηρείται ηπατομεγαλία και αύξηση της ηχογένειας (σήμα πιο φωτεινό από το φυσιολογικό) εξαιτίας της αυξημένης εναπόθεσης λίπους.

Η ελαστογραφία αποτελεί μια διαδεδομένη και εφαρμοσμένη υπερηχογραφική μέθοδο κατά την οποία ανιχνεύεται η σκληρότητα και ελαστικότητα των ιστών. Κατέχει σημαντική θέση στο διαχωρισμό ασθενών με ηπατική νόσο σε χαμηλού και ενδιάμεσου-υψηλού κινδύνου ηπατικής ίνωσης⁵⁷.

1.5.2. Εργαστηριακά ευρήματα

Στην συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων NAFLD, η εργαστηριακή διερεύνηση του ασθενή αποκαλύπτει αυξημένες τιμές της αλανινικής (ALT) ή/ και ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST)⁵⁸. Οι τιμές τους είναι συνήθως 2-4 φορές πάνω από τις ανώτατες φυσιολογικές και ο λόγος AST/ALT είναι συνήθως μικρότερος της μονάδας. Η ανεύρεση του λόγου AST/ALT>1 υποδηλώνει πιο προχωρημένη νόσο⁵⁹. Αξίζει να σημειωθεί ότι φυσιολογικά επίπεδα τρανσαμινασών δεν αποκλείουν την παρουσία φλεγμονής και ίνωσης.

Επιπλέον έχει παρατηρηθεί αύξηση της γ-γλουταμυλοτρανσφεράσης (γGT) αλλά και μικρή αύξηση της φερριτίνης. Επίσης έχει αναφερθεί μεμονωμένη αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης (ALP)⁶⁰. Τέλος, με τη τεχνική του ανοσοφθορισμού συχνά ανιχνεύονται αντιπυρηνικά (ANA) αυτοαντισώματα καθώς και αντισώματα έναντι λειών μυϊκών ινών (ASMA) σε χαμηλούς τίτλους (<1/160).

1.5.3. Βιοψία

Αν και η βιοψία ήπατος αποτελεί εξέταση αναφοράς, “gold standard”, για τη διάγνωση της NAFLD, σε πολλές περιπτώσεις μπορεί να τεθεί μια πιθανή διάγνωση με βάση το ιστορικό του ασθενούς, τις εργαστηριακές εξετάσεις και τα απεικονιστικά ευρήματα, εφόσον έχουν αποκλειστεί άλλες διαταραχές.

Πρωτεύον εύρημα είναι παρουσία λιπιδίων εντός του ηπατικού παρεγχύματος σε ποσοστό > 5%, ποσοστό που αποτελεί και κριτήριο για τη διάγνωση NAFLD. Ανάλογα με το ποσοστό αυτό η στεάτωση χαρακτηρίζεται ως ήπια (<33%), μέτρια (33-66%) και σοβαρή (>66%). Άλλα ευρήματα είναι η ύπαρξη φλεγμονής, ηπατοκυτταρικής βλάβης με τη μορφή διόγκωσης (ballooning) και λυτικής νέκρωσης σε έδαφος NASH.

1.6. Θεραπεία

Παρά τις μακροχρόνιες προσπάθειες τις επιστημονικής κοινότητας, μέχρι στιγμής κανένα θεραπευτικό σχήμα δεν έχει εγκριθεί για την αντιμετώπιση της NAFLD. Η προσέγγιση των ιατρών είναι εξατομικευμένη για κάθε ασθενή και τροποποιείται σύμφωνα με τους παράγοντες κίνδυνου που ανιχνεύονται, με απώτερο στόχο τη μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας που οφείλονται σε ηπατικές βλάβες και καρδιαγγειακά επεισόδια.

Πρώτο βήμα των θεραπευτικών προσεγγίσεων είναι η ενημέρωση των ασθενών σχετικά με τα οφέλη που μπορεί να προσφέρει η αλλαγή τρόπου ζωής. Τροποποίηση των διατροφικών συνηθειών και αύξηση της σωματικής δραστηριότητας με επακόλουθη απώλεια σωματικού βάρους έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη. Συνιστάται αεροβική άσκηση σε τακτική βάση καθώς και μια δίαιτα βασισμένη στα μεσογειακά πρότυπα, πλούσια σε ακόρεστα λιπαρά οξέα, λαχανικά και φρούτα και τροφές με ελάχιστη γλυκόζη και κορεσμένα λιπαρά. Επιπλέον, οι βαριατρικές χειρουργικές επεμβάσεις είναι μια επιλογή που εκτιμάται σε περιπτώσεις νοσογόνου παχυσαρκία.

Οι φαρμακευτικές προσεγγίσεις έχουν επικεντρωθεί σε ουσίες της κατηγορίας «ευαισθητοποιητές ινσουλίνης», με κύριους εκπροσώπους τη μετφορμίνη και τις θειαζολιδινεδιόνες 2ης γενιάς, και λιγότερο σε αντιοξειδωτικές και υπολιπιδαιμικές ενώσεις⁶¹. Η μετφορμίνη συμβάλλει στον έλεγχο της γλυκονεογένεσης στο ήπαρ και βοηθά στη ελάττωση της συγκέντρωσης των λιπιδίων στον ορό. Οι θειαζολιδινεδιόνες έχουν δράση αγωνιστή του PPAR-γ (υποδοχέας γ του υπεροξειδισώματος) και έτσι περιορίζουν την παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ.

Η α-τοκοφερόλη (βιταμίνη E), έχει αντιοξειδωτική δράση που αδρανοποιεί τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και προλαμβάνει την λιπιδική υπεροξειδωση. Σύμφωνα με τις αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες⁶² συνιστάται να χορηγείται σε μη διαβητικούς ασθενείς με επιβεβαιωμένη, κατόπιν βιοψίας, MAH. Ωστόσο, η μακροχρόνια λήψη μεγάλων δόσεων α-τοκοφερόλης συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα ανάπτυξης προστατικού καρκίνου⁶³.

Υπολιπιδαιμικά σκευάσματα που δοκιμάστηκαν στην NAFLD είναι οι στατίνες, που δρουν αναστέλλοντας την σύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ , και η εζετιμίμη, που επιδρά στην εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης⁶⁴.

2. Κουρκουμάς

Σήμερα ζούμε σε μια εποχή όπου το 80% του παγκόσμιου πληθυσμού δεν έχει πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας και ιατροφαρμακευτική περίθαλψη κυρίως λόγω κοινωνικοοικονομικών παραγόντων. Για ένα κομμάτι του υπόλοιπου 20%, η σύγχρονη ιατρική αποδεικνύεται αναποτελεσματική ή έχει πολλές παρενέργειες.

Προκύπτει επομένως η ανάγκη για εξερεύνηση των πιθανών θεραπευτικών επιδράσεων φυτικών ουσιών που είναι ευρέως προσιτές και προσβάσιμες σε όλους. Η εποχή επιτάσσει να αναβιώσουμε τη φαρμακευτική χρήση παραφαρμακευτικών σκευασμάτων και φυτών και ένα από αυτά είναι ένα αρχαίο βότανο και μπαχαρικό, ο κουρκουμάς.

Παραφαρμακευτικά σκευάσματα, όπως αυτά που περιέχουν κουρκουμίνη, φαίνεται να προσελκύουν όλο και περισσότερο την προσοχή της επιστημονικής κοινότητας, ιδιαιτέρως σε νόσους στις οποίες δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία, όπως είναι, στη συγκεκριμένη περίπτωση, η NAFLD. Ο συγγραφέας ευελπιστεί ότι αυτή η μελέτη θα καταφέρει να "προσθέσει μπαχαρικό στη ζωή όλων".

2.1. Εισαγωγή

Κουρκούμη η μακρά (*Curcuma longa*) ή Κουρκούμη η οικιακή (*C. domestica*), είναι οι επιστημονικές ονομασίες του γνωστού σε όλους κουρκουμά ή κιτρινόριζας (*turmeric*). Είναι διαδεδομένο σε όλες τις τροπικές και υποτροπικές περιοχές του κόσμου και καλλιεργείται ευρέως στην Ινδία και την Κίνα. Έχει μακρά ιστορία χρήσης ως φυτική θεραπεία, ιδίως στην Κίνα, την Ινδία και την Ινδονησία.

Πρόκειται για πολυετές πώδες φυτό, και όπως όλα τα μέλη της οικογένειας των Ζιγγιβεριδών (*Zingiberaceae*), στην οποία ανήκει, έχει υπόγεια ριζώματα. Το ρίζωμα (η απλούστερα «ρίζα») είναι μέρος του φυτού που χρησιμοποιείται τόσο για μαγειρικούς όσο και φαρμακευτικούς σκοπούς. Οι ουσίες που αποθηκεύονται σε ένα ρίζωμα, οι λεγόμενες αποθησαυριστικές ουσίες, είναι άμυλα, σάκχαρα, πρωτεΐνες και μερικές φορές και λίπη.

Τα αποξηραμένα ριζώματα του *C. longa* είναι πολύ πλούσια σε πολυφαινολικές ενώσεις που ονομάστηκαν κουρκουμινοειδή και σε αυτά οφείλεται το χαρακτηριστικό κίτρινο χρώμα του κουρκουμά. Το πιο δραστικό συστατικό του κουρκουμά είναι η κουρκουμίνη (διφερουλοϋμεθάνιο), η οποία αποτελεί το 2 έως 5% του μπαχαρικού.

Αν και υπάρχουν πάνω από 100 είδη *Curcuma*, κουρκουμινοειδή έχουν απομονωθεί σε μερικά μόνο από αυτά τα [*C. aromatica* (άγριος κουρκουμάς), *C. longa*, *C. xanthorrhiza* (κουρκουμάς της Ιάβας)] ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό κουρκουμίνης βρέθηκε να περιέχεται στο είδος *C. longa*.

2.2. Ιστορική αναδρομή

Ο κουρκουμάς είναι ένα από τα πιο αρχαία μπαχαρικά που γνωρίζει η ανθρωπότητα. Χρησιμοποιείται εδώ και αιώνες ως καρύκευμα για να αρωματίζει και νοστιμεύει το φαγητό, ως χρωστική ουσία αλλά και ως βότανο για τη αντιμετώπιση πλήθους παθολογικών καταστάσεων. Απέκτησε ιδιαίτερη σημασία μετά την ανακάλυψη ότι, όταν προστίθεται σε διάφορα παρασκευάσματα τροφίμων, βοηθά στη διατήρηση της φρεσκάδας και βελτιώνει τη γεύση.

Ο κουρκουμάς αναφέρεται στα γραπτά του Ιταλού εξερευνητή Μάρκο Πόλο, ο οποίος τον έμαθε κατά τη διάρκεια του ταξιδιού του στην Κίνα και την Ινδία γύρω στο 1290 μ.Χ.. Κατά τη διάρκεια της βρετανικής αποικιοκρατίας της Ινδίας ο κουρκουμάς συνδυάστηκε με διάφορα άλλα μπαχαρικά και μετονομάστηκε σε "σκόνη κάρυ", όπως έγινε γνωστός στη Δύση. Ο κουρκουμάς είναι ένα γνωστό φάρμακο που χρησιμοποιείται στην αρχαία ινδική παραδοσιακή ιατρική, χρησιμεύοντας ως φυτικό φάρμακο πολλαπλών χρήσεων για τους θεραπευτές της Αγιουρβέδα, καθώς και για τους θεραπευτές της κινεζικής ιατρικής.

2.3. Χημική σύσταση

Η κουρκουμίνη απομονώθηκε για πρώτη φορά πριν από περίπου δυο αιώνες το 1815 από τους Vogel και Pelletier⁶⁵ και δομή της προσδιορίστηκε το 1913 από τους Lampe και Milobedeska⁶⁶ ως $C_{21}H_{20}O_6$.

Το 1953, ο Srinivasan⁶⁷, υπέβαλε εκχύλισμα κουρκουμά σε χρωματογραφία στήλης και απέδειξε ότι αποτελείται από ένα μείγμα αναλόγων στο οποίο η κουρκουμίνη I (διφερουλοϋμεθάνιο) ήταν το κύριο συστατικό. Πρότεινε ότι οι δύο κύριες ουσίες που συνοδεύουν την κουρκουμίνη ήταν η διμεθοξυκουρκουμίνη (κουρκουμίνη II) και η δις-διμεθοξυκουρκουμίνη (κουρκουμίνη III). Αρκετές δεκαετίες αργότερα, το 1993, απομονώθηκε και η κυκλοκουρκουμίνη⁶⁸.

Η αναλογία των τριών κουρκουμινωειδών στον κουρκουμά διαφέρει ανάλογα με την ποικιλία. Η περιεκτικότητα σε κουρκουμίνη I βρέθηκε να κυμαίνεται από 52% έως 63%, σε κουρκουμίνη II από 19% έως 27% και σε κουρκουμίνη III από 18% έως 28%. Δεν είναι σαφές αν παρουσιάζουν την ίδια δραστηριότητα.

Η κουρκουμίνη είναι η ουσία που προσδίδει στον κουρκουμά τις περισσότερες από τις θεραπευτικές του ιδιότητες. Η κουρκουμίνη είναι υδρόφοβο μόριο και επομένως αδιάλυτη σε νερό ουδέτερου και όξινου pH αλλά διαλυτή σε αιθανόλη, μεθανόλη, αλκάλια, κετόνες, οξικό οξύ και χλωροφόρμιο, ακετόνη, αιθανόλη και έλαια. Για το λόγο αυτό, για την απομόνωσή της χρησιμοποιείται ένας οργανικός διαλύτης.

2.4. Φαρμακευτικές δράσεις

Παρά το εντυπωσιακά ευρύ φάσμα μοριακών στόχων της κουρκουμίνης, η κλινική εφαρμογή της περιορίζεται λόγω της χημικής της αστάθειας και της χαμηλής της βιοδιαθεσιμότητας. Ερευνητές έχουν αποδείξει την ευαισθησία της κουρκουμίνης στο φως, επομένως πρότειναν τα βιολογικά δείγματα που περιέχουν κουρκουμίνη να προστατεύονται από το φως.

Η κουρκουμίνη παρουσιάζει διάφορες φαρμακολογικές δραστηριότητες λόγω της ικανότητάς της να αλληλεπιδρά με διάφορους μοριακούς στόχους, συμπεριλαμβανομένων ενζύμων, υποδοχέων, παραγόντων μεταγραφής, αυξητικών παραγόντων, ορμονών, κυτταροκινών, λιποκινών και μορίων προσκόλλησης⁶⁹.

Η κουρκουμίνη έχει αποδειχθεί ότι έχει διάφορες βιολογικές επιδράσεις, επιδεικνύοντας αντιφλεγμονώδεις⁷⁰ αλλά και αντιοξειδωτικές⁷¹ ιδιότητες.

2.5. Μηχανισμοί δράσης

2.5.1. Αντιοξειδωτικό

Έχουν περάσει περισσότερα από 60 χρόνια από τότε που ο Denham Harman⁷² πρότεινε ότι οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (ROS) που παράγονται κατά την αερόβια αναπνοή προκαλούν συσσωρευτική βλάβη, με αποτέλεσμα τη γήρανση και το θάνατο.

Η κουρκουμίνη βρέθηκε να προστατεύει τις βιολογικές μεμβράνες από οξειδωτικές βλάβες που προκαλούνται από την υπεροξείδωση των λιπιδίων, μέσω της απομάκρυνσης των αντιδραστικών ελεύθερων ριζών (ROS).

Η κουρκουμίνη περιέχει μια ποικιλία λειτουργικών ομάδων, συμπεριλαμβανομένης της β-δικετόνης, διπλών δεσμών άνθρακα και φαινυλικών δακτυλίων⁷³, που προσδίδουν σε αυτή αντιοξειδωτικές ικανότητες.

Η ηπατοπροστατευτική δράση της κουρκουμίνης μπορεί να προέρχεται από την αντιοξειδωτική της δράση και την απορρόφηση των ελεύθερων ριζών .

Η ικανότητα της να αναστέλλει το οξειδωτικό στρες και τον NF-κΒ, ενός παράγοντα «κλειδί» στο μονοπάτι της φλεγμονής, οι οποίοι έχουν αιτιολογικούς ρόλους στην προώθηση της ηπατικής βλάβης⁷⁴.

Η κουρκουμίνη έχει αποδειχθεί ότι αμβλύνει την υπεροξείδωση των λιπιδίων μέσω της αύξησης των ηπατικών επιπέδων γλουταθειόνης (κύριο αντιοξειδωτικό του οργανισμού μας)^{75,76}.

Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός είναι ότι η κουρκουμίνη μπορεί να αποδομηθεί σε φερούλικό οξύ και βανιλίνη, δύο ουσίες που θεωρούνται ισχυρά φυσικά αντιοξειδωτικά.

2.5.2. Αντιφλεγμονώδες

Οι αντιφλεγμονώδεις δράσεις της κουρκουμίνης έχουν αποδοθεί στη καταστολή του NF-κΒ⁷⁷ καθώς και στην αναστολή της επαγωγής των COX-2, LOX, iNOS και της παραγωγής κυτταροκινών όπως η ιντερφερόνη και ο TNF-α.

Επιπροσθέτως, η αντιφλεγμονώδης δράση πιθανώς να οφείλεται στην ικανότητα του κουρκουμά να μειώνει τα επίπεδα ισταμίνης.

Ο σημαντικότερος αντιφλεγμονώδης μηχανισμός της κουρκουμίνης βασίζεται στις θετικές επιδράσεις του στις προσταγλανδίνες. Δρα ως ισχυρός αναστολέας της κυκλοοξυγενάσης και της παραγωγής προσταγλανδίνης E2, με αποτέλεσμα τη μείωση της φλεγμονής.

2.5.3. Σε ηπατική ίνωση

Η ανάπτυξη ηπατικής ίνωσης επιφέρει μεταβολές τόσο στην ποσότητα όσο και στην ποιότητα του εξωκυττάριου χώρου (ECM)⁷⁸. Η αναδιαμόρφωση του ECM ελέγχεται από μια ομάδα ενζύμων που ονομάζονται matrix metalloproteinases (MMPs)⁷⁹ την έκφραση των οποίων επηρεάζει η κουρκουμίνη⁸⁰. Επιπλέον, η κουρκουμίνη έχει βρεθεί να αναστέλλει την ηπατική ίνωση⁸¹.

Ειδικό μέρος

3. Υλικά και Μέθοδοι

3.1. Ερευνητικό ερώτημα

Δεδομένης της μεγάλης διάστασης των απόψεων που επικρατούν σχετικά με τις πιθανώς ευεργετικές δράσεις της κουρκουμίνης, πραγματοποιήσαμε μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών (randomized controlled trials, RCTs) προκειμένου να αξιολογήσουμε την επίδραση της κουρκουμίνης σε ανθρωπομετρικούς δείκτες καθώς και εργαστηριακές παραμέτρους.

Ένα ορθώς διατυπωμένο ερευνητικό ερώτημα θα πρέπει να είναι δομημένο με τη μορφή PICOS :

- **P**atient /**P**roblem, ασθενής ή πρόβλημα
- **I**ntervention, παρέμβαση
- **C**omparison, σύγκριση
- **O**utcome, έκβαση
- **S**tudy Design, είδος μελετών

Πιο συγκεκριμένα, στην παρούσα μελέτη :

- ο πληθυσμός που θα μελετηθεί είναι ενήλικες ασθενείς με NAFLD (P),
- η παρέμβαση είναι σκευάσματα κουρκουμίνης (I),
- η θεραπεία ελέγχου θα είναι εικονικό φάρμακο (placebo) (C),
- οι υπό διερεύνηση εκβάσεις είναι η επίδραση της κουρκουμίνης σε σωματικό βάρος, δείκτη μάζας σώματος (body mass index, BMI), AST, ALT, χοληστερόλη (total cholesterol, TC), HDL, LDL, τριγλυκερίδια (total triglycerides, TG) και γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) (O).
- το είδος των μελετών που θα περιληφθεί θα είναι RCTs (S)

Σκοπός της συγκεκριμένης ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης είναι να μελετήσει την πιθανή επίδραση συμπληρωμάτων κουρκουμίνης σε ασθενείς με NAFLD σε σχέση με τις προαναφερθείσες εκβάσεις. Συνοψίζει όλα τα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη λήψη συμπληρωμάτων κουρκουμίνης στη μη αλκοολική ηπατική νόσο όσον αφορά τα ανθρωπομετρικά και εργαστηριακά αποτελέσματα. Παράλληλα η μετα-ανάλυση ενισχύει τη στατιστική ισχύ των αποτελεσμάτων δίνοντας τη δυνατότητα γενίκευσης των συμπερασμάτων στον πληθυσμό ασθενών με NAFLD.

3.2. Πρωτόκολλο

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση σχεδιάστηκε και διενεργήθηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, του καθιερωμένου πρότυπου για την παρουσίαση επιστημονικών στοιχείων, PRISMA 2020⁸².

Στη στρατηγική αναζήτησης και στον καθορισμό των κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού μελετών ακολουθήθηκε ένα προσχεδιασμένο πρωτόκολλο που καταχωρήθηκε στη βάση δεδομένων PROSPERO με αριθμό CRD42021276319.

3.3. Στρατηγική αναζήτησης βιβλιογραφίας

Δύο ερευνητές πραγματοποίησαν εκτενείς αναζητήσεις στις βάσεις δεδομένων PubMed και SCOPUS με καταληκτική ημερομηνία αναζήτησης τις 30 Μαρτίου 2022.

Χρησιμοποιήθηκαν προκαθορισμένες λέξεις-κλειδιά, όπως “nafld”, “non alcoholic fatty liver”, “fatty liver”, “nash”, “steatohepatitis”, “curcuma”, “curcuminoid”, “curcumin” και “turmeric” καθώς και τελεστές Boolean (AND, OR). Πιο συγκεκριμένα, η αναζήτηση έγινε με τον όρο (string) :

(nafld OR "non alcoholic fatty liver" OR "fatty liver" OR nash OR steatohepatitis) AND (curcuma OR curcuminoid OR curcumin OR turmeric)

Επιπροσθέτως, πραγματοποιήσαμε χειροκίνητη βιβλιογραφική αναζήτηση των παραπομπών των συμπεριληφθέντων άρθρων για τυχόν μελέτες που απουσίαζαν από τα αποτελέσματα της αρχικής αναζήτησης.

3.4. Κριτήρια ένταξης-αποκλεισμού μελετών

Επιλέξιμες μελέτες ήταν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με NAFLD, στις οποίες η παρέμβαση με διατροφικά συμπληρώματα που περιείχαν κουρκουμίνη σε οποιαδήποτε μορφή συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο.

Όλες οι μελέτες που ανέφεραν αποτελέσματα σχετικά με την επίδραση του συμπληρώματος κουρκουμίνης σε ανθρωπομετρικούς δείκτες (σωματικό βάρος, BMI) καθώς και στις εργαστηριακές παραμέτρους (AST, ALT, TC, HDL, LDL, TG και HbA1c) συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση ανεξάρτητα από το μέγεθος του δείγματος και τη διάρκεια της παρέμβασης.

Κριτήρια αποκλεισμού ήταν: μελέτες που χρησιμοποιούσαν μείγματα που περιείχαν ουσίες εκτός από κουρκουμινοειδή με ή χωρίς πιπερίνη, δημοσιεύσεις που δεν ήταν μελέτες παρέμβασης, μελέτες που δεν αφορούσαν ασθενείς με NAFLD, μελέτες με ένα σκέλος καθώς και μελέτες χωρίς παρουσία ομάδας σύγκρισης (control group).

Άρθρα μελετών με το ίδιο πρωτόκολλο που πραγματοποιήθηκαν την ίδια χρονική περίοδο συγχωνεύθηκαν για την αξιολόγηση καθώς θεωρήθηκε ότι περιλάμβαναν επικαλυπτόμενα δείγματα πληθυσμού. Επιλέχθηκε η επικοινωνία μέσω ηλεκτρονικής αλληλογραφίας με τους συγγραφείς αυτών των άρθρων προς παροχή περαιτέρω διευκρινίσεων.

3.5. Επιλογή μελετών

Όλες οι εγγραφές που ανακτήθηκαν με τη στρατηγική αναζήτησης εισήχθησαν στο πρόγραμμα βιβλιογραφικών αναφορών Zotero για την αφαίρεση διπλοεγγραφών, τη συγχώνευση των βιβλιογραφικών παραπομπών και την απλούστευση της διαδικασίας αναθεώρησης.

Δύο ερευνητές που εργάστηκαν ανεξάρτητα (ΖΤ και ΧΘ), εξέτασαν αρχικά το σύνολο των αποτελεσμάτων της αναζήτησης σε επίπεδο τίτλου και περίληψης. Όλες οι μελέτες που ήταν σχετικές με το ερευνητικό ερώτημα και πληρούσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια συμπεριλήφθηκαν στο στάδιο ανάγνωσης πλήρους κειμένου.

Τα πλήρη κείμενα των άρθρων διαβάστηκαν και επιλέχθηκαν ανεξάρτητα από τους ΖΤ και ΧΘ. Σε όλα τα στάδια της διαλογής τυχόν διαφωνίες επιλύθηκαν με συζήτηση και συναίνεση.

3.6. Καταγραφή δεδομένων

Δύο ερευνητές (ΖΤ και ΧΘ) εξήγαγαν ανεξάρτητα τα δεδομένα σε προκαθορισμένη φόρμα στο πρόγραμμα Calc του πακέτου LibreOffice. Εκεί για κάθε συμπεριληφθείσα μελέτη καταγράφηκαν τα εξής στοιχεία: το όνομα του πρώτου συγγραφέα και το έτος δημοσίευσης (αναγνωριστικό μελέτης), ο αριθμός καταχώρισης και ο τόπος διεξαγωγής της μελέτης, το μέγεθος δείγματος και η διάρκεια της μελέτης (σε εβδομάδες), το είδος σκεύασματος κουρκουμίνης που χορηγήθηκε και η (κατά προσέγγιση) αντιστοιχία σε κουρκουμινοειδή καθώς και οι εκβάσεις που μελετήθηκαν.

Επιπλέον, από κάθε μελέτη εξήχθησαν για όλες τις υπό διερεύνηση παραμέτρους τα σχετικά αποτελέσματα, οι μέσοι όροι και οι τυπικές αποκλίσεις και των δύο ομάδων κατά την έναρξη και στο τέλος της δοκιμής.

Επικοινωνήσαμε με τους αντίστοιχους συγγραφείς για να ζητήσουμε δεδομένα που έλειπαν ή δεν είχαν καταγραφεί επαρκώς.

Τελικά, οι φόρμες εξαγωγής δεδομένων συγκρίθηκαν και συγχωνεύθηκαν έπειτα από συζήτηση και ομοφωνία.

3.7. Αξιολόγηση ποιότητας μελετών

Οι δυο ερευνητές εργάστηκαν ανεξάρτητα και αξιολόγησαν την ποιότητα των μελετών που συμπεριλήφθηκαν για τις ανθρωπομετρικές και εργαστηριακές εκβάσεις ξεχωριστά.

Μόνο τα άρθρα πλήρους κειμένου υποβλήθηκαν σε αξιολόγηση του κινδύνου μεροληψίας με τη χρήση της τελευταίας έκδοσης του Cochrane Risk of Bias Tool (RoB 2)⁸³.

Το εργαλείο RoB 2 χρησιμοποιήθηκε από τους δύο ανεξάρτητους ερευνητές για την αξιολόγηση της μεθοδολογικής ποιότητας των εργασιών. Η κλίμακα αυτή περιλαμβάνει επτά κριτήρια, τα οποία είναι τα εξής:

- επιλεκτική μεροληψία (τυχαιοποίηση-random sequence generation και απόκρυψη κατανομής-allocation concealment),
- μεροληψία εκτέλεσης (τυφλοποίηση ασθενών και ερευνητών-participants and personnel blinding),
- μεροληψία εντοπισμού (detection bias),
- μεροληψία απώλειας (ελλιπή δεδομένα έκβασης-attrition bias)
- μεροληψία αναφοράς (επιλεκτική αναφορά αποτελέσματος-reporting bias) και
- οποιοδήποτε άλλο είδος μεροληψίας⁸⁴.

Με βάση τις συστάσεις του εγχειριδίου της Cochrane και του αλγορίθμου του RoB 2, ο βαθμός μεροληψίας κάθε μελέτης καταγράφηκε ως "χαμηλός", "μέτριος" ή "υψηλός" κίνδυνος μεροληψίας. Οι διαφωνίες επιλύθηκαν με συζήτηση.

3.8. Στατιστική ανάλυση

Όλες οι υπό εξέταση παράμετροι είναι συνεχείς (continuous) μεταβλητές και καθώς όλες οι επιμέρους μελέτες χρησιμοποιούν τις ίδιες μονάδες μέτρησης στην αναφορά των αποτελεσμάτων, ο υπολογισμός του συνολικού μεγέθους επίδρασης (pooled effect size) έγινε με βάση τη μέση διαφορά (mean difference, MD) και των αντίστοιχων τυπικών αποκλίσεων (SD).

Βασικό πλεονέκτημα της χρήσης της μέσης διαφοράς είναι ότι το αποτέλεσμα είναι άμεσα εύληπτο και η ερμηνεία του δεν απαιτεί περαιτέρω υπολογισμούς και μετατροπές (transformations).

Για τις μελέτες που αναφερόταν μόνο το τυπικό σφάλμα (SE), το SD υπολογίστηκε με τον τύπο $SD = SE \times \sqrt{n}$, όπου n είναι το πλήθος των συμμετεχόντων. Στις μελέτες που οι τιμές δεν εκφράζονταν ως μέση τιμή \pm SD αλλά ως διάμεσος (median) και ενδοτεταρτημοριακό εύρος (IQR) για τη μετατροπή έγινε χρήση της μεθοδολογίας των Wan και συν.⁸⁵

Τέλος, για τις μελέτες που δεν ανέφεραν την τυπική απόκλιση για τη μέση διαφορά, έγινε υπολογισμός της με τη function "imputeSD" της βιβλιοθήκης "MKmisc" που βασίζεται στην προσέγγιση που περιγράφεται στην αντίστοιχη ενότητα στο εγχειρίδιο Cochrane⁸⁶. Για τον υπολογισμό του SD κάθε έκβασης επιλέξαμε την τιμή correlation coefficient (corr) που παρέχει το ευρύτερο διάστημα εμπιστοσύνης και, ως εκ τούτου, κάνει αυστηρότερη για την ανάλυση.

Πραγματοποιήθηκε ποσοτική ανάλυση για κάθε έκβαση, όποτε υπάρχουν επαρκή δεδομένα, με το RStudio 2022.02.0+443 "Prairie Trillium" και τη βιβλιοθήκη metafor⁸⁷.

Για όλες τις αναλύσεις, η τιμή $p < 0.05$ (two-tailed P value) αποτέλεσε όριο στατιστικής σημαντικότητας.

3.9. Επιλογή μοντέλου επιδράσεων

Καθώς συνδυάζονται δεδομένα από μελέτες με διαφορετικά πρωτόκολλα, διαφορετικές στρατηγικές παρακολούθησης των ασθενών καθώς και με διαφορές στις παρεμβάσεις (χορηγούμενη δόση, διάρκεια) που πραγματοποιούνται σε διαφορετικούς πληθυσμούς για την κατασκευή του συνδυασμένου (combined) διαστήματος εμπιστοσύνης, επιλέχθηκε η εφαρμογή του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων (random effects model). Η επιλογή αυτή έχει το πλεονέκτημα ότι επιτρέπει τη γενίκευση των αποτελεσμάτων στον γενικό πληθυσμό.

Μεγέθη επίδρασης με αρνητικό πρόσημο υποδεικνύουν υπεροχή της θεραπείας με κουρκουμά.

Για τον ακριβέστερο υπολογισμό του διαστήματος εμπιστοσύνης γύρω από το συνολικό αποτέλεσμα εφαρμόστηκαν οι διορθώσεις Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman για να μειωθεί ο κίνδυνος ψευδώς θετικού αποτελέσματος⁸⁸.

Υπολογίστηκε επιπλέον ένα διάστημα πρόβλεψης (95% prediction interval)⁸⁹. Το διάστημα πρόβλεψης αποτυπώνει την εκτιμώμενη (μέση) έκβαση στον υποθετικό πληθυσμό μελετών από τον οποίο το σύνολο των μελετών που περιλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση θεωρείται τυχαία επιλογή. Ωστόσο, το διάστημα πρόβλεψης είναι αξιόπιστο μόνο όταν τα μεγέθη των μελετών είναι παρόμοια και η μεταξύ τους ετερογένεια μεγάλη ($I^2 > 30\%$)⁹⁰.

3.10. Ανίχνευση ετερογένειας

Για την εκτίμηση του μεγέθους της ετερογένειας (τ^2) εφαρμόστηκε ο εκτιμητής περιορισμένης μέγιστης πιθανοφάνειας (restricted maximum likelihood, REML)⁹¹. Η μέθοδος αυτή προτιμήθηκε, αντί του Der Simonian-Laird (DL), καθώς ο DL μπορεί να μεροληπτικός, ειδικά όταν ο αριθμός των μελετών είναι μικρός και η ετερογένεια μεταξύ τους μεγάλη^{92,93,94}.

Η ποσοτικοποίηση της ετερογένειας μεταξύ των μελετών αξιολογήθηκε με το τεστ Cochrane Q ⁹⁵ και το δείκτη I^2 ⁹⁶.

Πιο αναλυτικά, για το Q -test ελέγχεται η μηδενική υπόθεση (H_0) ότι υπάρχει ομοιογένεια μεταξύ των μελετών. Επομένως, αν η τιμή p είναι μεγαλύτερη από την τιμή $\alpha(0.05)$, τότε

αδυνατούμε να απορρίψουμε την H_0 και, ως εκ τούτου υπάρχει ομοιογένεια μεταξύ των μελετών. Αντίθετα, αν η τιμή p είναι μικρότερη από 0.05, μπορούμε να απορρίψουμε τη H_0 και υποδεικνύει ύπαρξη ετερογένειας μεταξύ των μελετών.

Το I^2 εκφράζει το ποσοστό της διακύμανσης των εκτιμήσεων που οφείλεται αποκλειστικά στην ετερογένεια των μελετών και όχι σε σφάλμα δειγματοληψίας ενώ παράλληλα αποτυπώνει τον βαθμό μη επικάλυψης των διαστημάτων εμπιστοσύνης. Επιπροσθέτως, αποκαλύπτει ποιο ποσοστό της παρατηρούμενης διακύμανσης θα παρέμενε αν μπορούσαμε να εξαλείψουμε το σφάλμα δειγματοληψίας - αν δηλαδή μπορούσαμε με κάποιο τρόπο να παρατηρήσουμε το πραγματικό μέγεθος επίδρασης σε όλες τις μελέτες της ανάλυσης. Σύμφωνα με το εγχειρίδιο της Cochrane⁹⁷ τιμές:

- 0% έως 40%: υποδηλώνουν μη σημαντική ετερογένεια,
- 30% έως 60%: υποδηλώνουν μέτρια ετερογένεια,
- 50% έως 90%: υποδηλώνουν σημαντική ετερογένεια,
- 75% έως 100%: υποδηλώνουν σοβαρή ετερογένεια.

3.11. Ανίχνευση ακραίων τιμών (outliers)

Για να ελεγχθεί η ύπαρξη ακραίων τιμών (outliers) και μελετών που ασκούν υπερβολική επιρροή στο μοντέλο στις πραγματοποιήθηκε υπολογισμός των αποστάσεων Cook⁹⁸ και των studentized residuals⁹⁹.

3.12. Συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης (publication bias)

Ο εντοπισμός τυχόν μεροληψίας δημοσίευσης ελέγχθηκε μέσω διαγραμμάτων funnel, τα οποία εξετάστηκαν με τα τεστ παλινδρόμησης του Egger¹⁰⁰ και rank correlation test¹⁰¹. Εύρεση τιμών $p < 0.05$ υποδεικνύει ασυμμετρία του διαγράμματος funnel και επομένως την ύπαρξη μεροληψίας δημοσίευσης. Στις περιπτώσεις που εντοπίστηκαν ενδείξεις μεροληψίας δημοσίευσης, εφαρμόστηκε η τεχνική Trim and Fill¹⁰² για τη διόρθωση του σφάλματος δημοσίευσης.

4. Αποτελέσματα

4.1. Επιλογή μελετών

Η αναζήτηση παρείχε συνολικά 746 αποτελέσματα, 286 προερχόμενα από την PubMed και 460 την Scopus. Επίσης ανιχνεύθηκαν 9 και 99 πρωτόκολλα μελετών από τις βάσεις καταχώρησης κλινικών δοκιμών ClinicalTrials.gov και IRCT αντίστοιχα.

Μετά την αφαίρεση των διπλοεγγραφών, εξετάστηκαν 549 μελέτες σε επίπεδο τίτλου – περιλήψεων. Μετά από προσεκτική ανάγνωση των περιλήψεων και την εφαρμογή των κριτηρίων ένταξης – αποκλεισμού, 519 άρθρα αφαιρέθηκαν καθώς είτε ήταν εκτός του σκοπού της παρούσας μελέτης είτε δεν πληρούσαν τα κριτήρια PICOS που αναφέρονται εκτενώς στην ενότητα «3.1. Ερευνητικό ερώτημα».

Τα υπόλοιπα 30 άρθρα εξετάστηκαν ως πλήρη κείμενα και από αυτά αποκλείστηκαν τα 7 ως εξής: 1 αφορούσε βιβλιογραφική ανασκόπηση¹⁰³, 1 εξετάζε ως παρέμβαση μίγμα κουρκουμίνης με άλλες ουσίες¹⁰⁴, 1 αφορούσε μελέτη ενός σκέλους χωρίς σύγκριση με placebo¹⁰⁵, 2 δεν συμπεριέλαβαν πληθυσμό με NAFLD^{106,107} και 2 άρθρα δεν εξέταζαν τις προκαθορισμένες εκβάσεις της παρούσας ανασκόπησης^{108,109}. Από την αναζήτηση των βιβλιογραφιών των σχετικών περιλήψεων εντοπίστηκε μία επιπλέον αναφορά περιλήψης¹¹⁰ υπό τη μορφή ανακοίνωσης σε συνέδριο που όμως δεν είναι διαθέσιμη ως πλήρες δημοσιευμένο κείμενο.

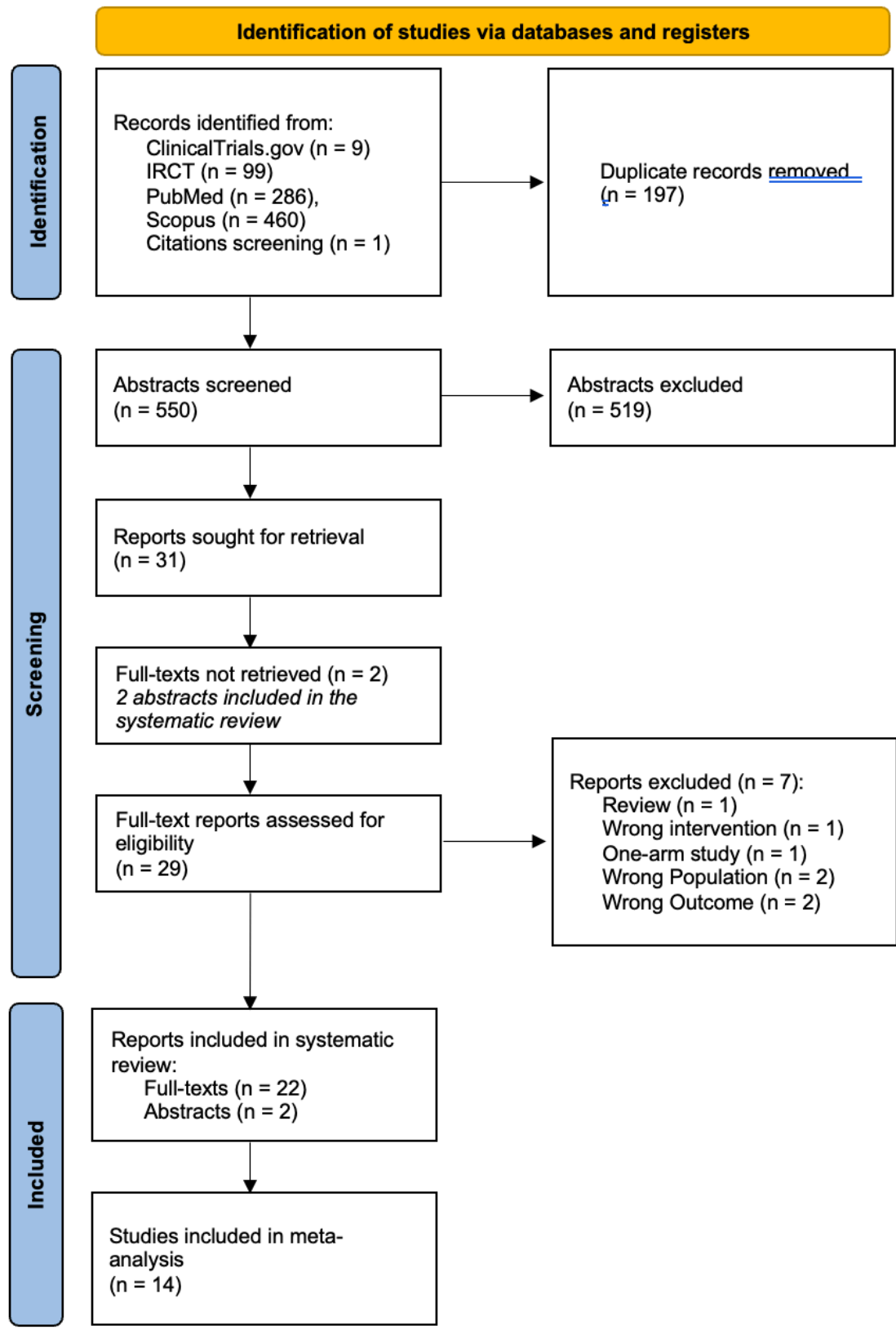
Οι 24 δημοσιεύσεις που συμπεριλήφθηκαν τελικά στην ανασκόπηση αντιστοιχούν σε 18 διαφορετικές κλινικές δοκιμές, από τις οποίες οι δύο^{111,112} συμπεριλαμβάνονται στη συστηματική ανασκόπηση με τη μορφή περίληψης. Η μία¹¹³ είναι διαθέσιμη αποκλειστικά με τη μορφή περίληψης ενώ η δεύτερη¹¹⁴ είναι διαθέσιμη ως πλήρες κείμενο μόνο στα περσικά.

Από την αναζήτηση στις βάσεις καταγραφής κλινικών δοκιμών ανιχνεύθηκαν 12 πρωτόκολλα σχετικά με το κλινικό ερώτημα, από τα οποία τα 4 δεν αντιστοιχούν στις 18 δημοσιευμένες κλινικές δοκιμές. Τα πρωτόκολλα αυτά αναφέρονται στον Πίνακα 1.

Author (year)	Trial registration	Study location	Sample size	Study Duration (weeks)	Daily Intervention	Outcomes
Hekmatdoost (2018)	NCT02908152	Iran	50	12	Curcumin 1500mg	Hepatic steatosis, Glucose, HbA1c, ALT, AST
Askari (2019)	IRCT20121216011763N39	Iran	60	12	Curcumin 500mg	ALT, AST, fibrosis, steatosis, HDL, LDL, TC, TG, FBS, height, weight, WC, BMI
Askari (2020)	IRCT20121216011763N42	Iran	60	12	curcumin-piperine 500mg	TG, TC, HDL, LDL, Weight, BMI, WC, FBS, ALT, AST, Steatosis, fibrosis
Askari (2020)	IRCT20121216011763N47	Iran	60	12	500mg curcumin+ 5mg piperine	TG, TC, HDL, LDL, Weight, BMI, WC; FBS; ALT, AST, steatosis, BP, fibrosis, Hs-CRP

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά πρωτοκόλλων κλινικών δοκιμών

Στην Εικόνα 1 παρουσιάζονται αναλυτικά οι λεπτομέρειες της διαδικασίας εντοπισμού, αποκλεισμού και επιλογής των μελετών.



Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής PRISMA

4.2. Χαρακτηριστικά μελετών

Τα αποτελέσματα προκύπτουν από 16 μελέτες με συνολικά 918 συμμετέχοντες.

Δύο μελέτες αντιστοιχούν σε περιλήψεις, με συνολικά 120, συμμετέχοντες. Στη μελέτη των Chirarongsathorn και συν.¹¹⁵, συμμετείχαν 53 ασθενείς νοσοκομείου στην Μπανγκόκ (Ταϊλάνδη), αλλά ο συγγραφέας αναφέρει δεδομένα μόνο για 20 ασθενείς. Αυτοί οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν κουρκουμίνη (απροσδιόριστη δόση ή σκεύασμα) ή εικονικό φάρμακο. Η μέση διαφορά για την ALT ήταν μη στατιστικώς σημαντική. Στη μελέτη των Pakzad και συν.¹¹⁶, συμμετείχαν 100 ασθενείς που έλαβαν κουρκουμίνη ή εικονικό φάρμακο για 8 εβδομάδες και τα αποτελέσματα ήταν στατιστικώς σημαντικά υπέρ της κουρκουμίνης για τις εκβάσεις ALT και AST.

Στη μετα-ανάλυση συμπεριλήφθηκαν 14 μελέτες με συνολικά 798 συμμετέχοντες. Οι 13 μελέτες παρέχουν αποτελέσματα για τις εκβάσεις AST, 12 για ALT και BMI, οι 11 για το βάρος, την HDL, τη LDL, τα τριγλυκερίδια και την ολική χοληστερόλη και οι 4 για τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.

Δέκα μελέτες είχαν διάρκεια 8 εβδομάδες, 5 είχαν διάρκεια 12 εβδομάδες ενώ σε μια δεν αναφέρεται η διάρκεια.

Στις περισσότερες μελέτες, συνολικά 14, η διάγνωση της ΜΑΛΝΗ τέθηκε ή επιβεβαιώθηκε με υπερηχογράφημα ήπατος. Μόνο σε μία μελέτη¹¹⁷ χρησιμοποιήθηκε η ελαστογραφία. Σε μία μελέτη¹¹⁸ δεν αναφέρεται η μέθοδος διάγνωσης της NAFLD.

Στον Πίνακα 2 συνοψίζονται τα χαρακτηριστικά όλων των μελετών.

	Author (year)	Trial registration	Study location	Sample size (starting/final)	Study Duration (weeks)	Daily Intervention	Outcomes
1*	Chirapongsathorn (2012) ¹¹⁹	NA	Bangkok, Thailand	53/20	NA	Curcumin (no information on dose or formulation)	ALT
2	Panahi (2016) ¹²⁰ Panahi (2017) ¹²¹	IRCT201512252564N2	Tehran, Iran	102/87	8	Phytosomal Curcumin 1000mg (Meriva®)	TC, LDL, HDL, TG, HbA1c, BMI, ALT, AST Non-HDL-C, Uric acid, FPG, Insulin, HOMA-IR, HOMA-β, QUICKI, WC, SBP, DBP, Total bilirubin, Direct bilirubin, ALP, Hepatic vein flow velocity, Portal vein diameter, Liver size
3	Rahmani(2016) ¹²²	IRCT2014110511763N18	Isfahan, Iran	80/77	8	Amorphous curcumin dispersion 1000mg	TC, LDL, HDL, TG, BMI, Weight, ALT, AST, HbA1c, FBS, NAFLD severity via Ultrasound
4	Navekar (2017) ¹²³ Ghaffari (2018) ¹²⁴ Ghaffari (2019) ¹²⁵	IRCT201406183664N12	Tabriz, Iran	46/42	12	Turmeric Powder 3000mg	Weight, BMI, AST, ALT, FBS, Insulin, HOMA-IR, Leptin, Steatosis, Physical activity, NAFLD grade, MDA (malondialdehyde), TAC (total antioxidant capacity), hs-CRP, TNF-α, IL-6, WC, ALP, TG/HDL-C, LDL-C/HDL-C
5	Pakzad (2019) ¹²⁶	IRCT20170722035222N2	Iran	100	8	Curcumin 20mg	AST, ALT, hs-CRP, liver sonography
6	Jazayeri-Tehrani (2017) ¹²⁷ Jazayeri-Tehrani (2019) ¹²⁸	IRCT2016071915536N3	Tehran, Iran	84/44	12	Nano-micellar curcumin 80 mg (SinaCurcumin®)	Weight, BMI, ALT, AST, TC, LDL, TG, HDL, HbA1c, Fat Mass (%), WC, SBP, DBP, FBS, Nesfatin, FBI, TNF-α, IL-6, hs-CRP, HOMA-IR, QUICKI
7	Mirhafez (2019) ¹²⁹	IRCT2015052322381N1	Neyshabur, Iran	65/61	8	Phospholipidated curcumin 250mg (Meriva®)	Weight, BMI, TG, TC, HDL, LDL, AST, ALT, Leptin, Adiponectin, Leptin: Adiponectin ratio, FBS
8	Panahi (2019) ¹³⁰	UMIN000033774	Tehran, Iran	70/70	12	Curcumin 500mg (C3 Complex®) + 5mg piperine (BioPerine®)	ALT, AST, TG, TC, LDL, HDL, HbA1c, TIBC, Fe, Ferritin, LDH, FPG, ALK, BIL, ALB, BUN, Cr, TSH, WBC, RBC, Hb, HCT, Plt, ESR, NAFLD severity via Ultrasound
9	Saadati (2018) ¹³¹ Saadati (2019) ¹³² Saadati (2019) ¹³³	IRCT20100524004010N24	Tehran, Iran	52/50	12	Curcumin 1500mg (BCM-95®_BIO-CURCUMIN®)	Weight, BMI, ALT, AST, TG, HDL, LDL, TC, WC, GGT, HC, Waist/hip ratio, Energy intake, Physical activity (MET.h.d), Serum glucose, Insulin, HOMA-IR, QUICKI, Fibrosis, Steatosis, TNF-α, hs-CRP, NF-kB activity in PBMCs,
10	Chashmnia (2019) ¹³⁴	IRCT2015052322381N1	Neyshabur, Iran	58/45	8	Phytosomal Curcumin 250mg (Meriva®)	Weight, BMI, TC, TG, LDL, HDL, ALT, AST, ALP, FFM, FBS, Total Bilirubin, Direct Bilirubin, Creatinine, Urea
11	Saberi-Karimian (2020) ¹³⁵	IRCT201702209662N12	Isfahan, Iran	55/49	8	Curcumin 500mg (C3 Complex®) + 5mg piperine (BioPerine®)	Weight, BMI, HDL, LDL, TC, TG, ALT, AST, WC, FBG, SBP, DBP, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, VEGF, Interferon γ, TNFα, IL-1α, IL-1β, MCP-1, EGF, NAFLD severity via Ultrasound
12	Hariri (2020) ¹³⁶	IRCT2015052322381N1	Neyshabur, Iran	54/45	8	Phytosomal Curcumin 250mg (Meriva®)	Weight, BMI, ALT, AST, WC, HC, Waist/Hip, Body fat percent, OHdg, MLH1_1, MLH1_2, MSH
13	Moradi Kelardeh (2016) ¹³⁷ Moradi Kelardeh (2020) ¹³⁸	IRCT20190103042219N1	Isfahan, Iran	22/22	12	Curcumin 80mg as Nanomicelle	Weight, BMI, ALP, Total Bilirubin, PLT, AST/ALT ratio, Liver structure
14	Jarhahzadeh (2021) ¹³⁹	IRCT2015092924262N1	Ahvaz, Iran	64/64	8	Turmeric 2000mg	ALT, AST, TG, TC, LDL, HDL, VLDL, Cholesterol/HDL ratio, LDL/HDL ratio, GGT, AST/ALT ratio, FBS, MDA, NAFLD severity via Ultrasound
15	Mirhafez (2021) ¹⁴⁰ Mirhafez (2021) ¹⁴¹	IRCT2015052322381N1	Neyshabur, Iran	80/72	8	Phospholipidated curcumin 250mg (Meriva®)	Weight, BMI, TC, TG, HDL, LDL, AST, ALT, Body fat mass, HC, AC, WHR, NC, FBG, SBP, DBP, ALP, NAFLD grade, WC, HC, waist/hip, body fat percent, fat free mass, CML, 8-OHdg, sREAG
16	Mirhafez (2021) ¹⁴²	IRCT2015052322381N1	Neyshabur, Iran	79/70	8	Curcumin 500mg (C3 Complex®) + 5mg piperine (BioPerine®)	Weight, BMI, TG, TC, HDL, LDL, AST, ALT, HC, AC, WHR, Body fat mass, ALP, FBG, SBP, DBP, NAFLD grade

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά μελετών

4.3. Αξιολόγηση ποιότητας και μεροληψίας μελετών

Η μελέτη των Chirapongsathorn και συν.¹⁴³ ήταν δύσκολο να ερμηνευθεί επειδή ήταν διαθέσιμη μόνο σε μορφή περίληψης, είχε τυπογραφικά λάθη και το χρονικό διάστημα που έχει παρέλθει χωρίς να έχει προκύψει δημοσίευση υποδηλώνει ενδεχόμενη ύπαρξη μεθοδολογικών προβλημάτων. Για τους παραπάνω λόγους αξιολογήθηκε ως υψηλού κινδύνου μεροληψίας.

Επιπρόσθετα, για την ενότητα D3 των ελλιπών δεδομένων (missing data) αξιολογήσαμε ως υψηλό ποσοστό ελλιπών δεδομένων ένα ποσοστό >10%. Συνολικά, από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη στατιστική ανάλυση, 3 παρουσιάζουν χαμηλό κίνδυνο μεροληψίας, 8 παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο μεροληψίας ενώ 5 παρουσιάζουν μέτριο κίνδυνο μεροληψίας.

Στον Πίνακα 3 παρουσιάζεται συνοπτικά η αξιολόγηση του κινδύνου μεροληψίας για κάθε μελέτη που συμπεριλήφθηκε.

Study ID	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Chirapongsathorn2012	Laboratory findings	!	-	-	-	!	-
Panahi2016+2017	Laboratory Findings	!	!	-	!	+	-
Panahi2016+2017	Anthropometric measurements	!	!	-	!	+	-
Rahmani2016	Laboratory Findings	-	!	+	-	+	-
Rahmani2016	Anthropometric measurements	-	!	+	-	+	-
Navekar2017	Laboratory Findings	+	!	+	+	!	!
Navekar2017	Anthropometric measurements	+	!	+	+	!	!
Pakzad2019	Laboratory findings	!	!	-	-	+	-
Jazayeri2019	Laboratory Findings	+	+	+	+	+	+
Jazayeri2019	Anthropometric measurements	+	+	+	+	+	+
Mirhafez2019	Laboratory Findings	+	!	+	+	+	!
Mirhafez2019	Anthropometric measurements	+	!	+	+	+	!
Panahi2019	Laboratory findings	!	!	+	+	+	!
Saadati2019	Laboratory Findings	!	!	+	+	+	!
Saadati2019	Anthropometric measurements	!	!	+	+	+	!
Chashmniam2019	Laboratory findings	+	+	-	+	+	-
Chashmniam2019	Anthropometric measurements	+	+	-	+	+	-
Saberi2020	Laboratory Findings	+	+	+	+	+	+
Saberi2020	Anthropometric measurements	+	+	+	+	+	+
Hariri2020	Laboratory findings	+	+	-	+	+	-
Hariri2020	Anthropometric measurements	+	+	-	+	+	-
Moradi2020	Laboratory findings	+	+	+	+	+	+
Moradi2020	Anthropomertic measurements	+	+	+	+	+	+
Jarhahzede2021	Laboratory Findings	!	!	+	+	+	!
Mirhafez2021+piperine	Laboratory Findings	+	+	-	+	+	-
Mirhafez2021+piperine	Anthropometric measurements	+	+	-	+	+	-
Mirhafez2021+phytosome	Laboratory findings	!	+	-	+	+	-
Mirhafez2021+phytosome	Anthropometric measurements	!	+	-	+	+	-

Πίνακας 3. Αξιολόγηση κινδύνου μεροληψίας μελετών.

D1 = Randomization process, **D2** = Deviations from the intended interventions, **D3** = Missing outcome data, **D4** = Measurement of the outcome, **D5** = Selection of the reported result
 + = Low risk, ! = Some concerns, - = High risk

4.4. Συγκεντρωτικά αποτελέσματα

Έκβαση	Αριθμός μελετών	Αριθμός Συμμετεχόντων	Mean difference	SE	Lower CI	Upper CI	p value	I ² (%)
AST	13	816	-3.23	1.13	-5.70	-0.76	0.01	80.48
ALT	12	774	-5.79	1.95	-10.09	-1.49	0.01	73.81
Βάρος	11	618	-0.42	0.37	-1.25	0.41	0.29	66.93
BMI	12	701	-0.31	0.16	-0.68	0.05	0.08	73.79
Χοληστερόλη	11	729	-12.08	5.37	-24.04	-0.13	0.04806	87.74
HDL	11	729	0.83	1.07	-1.55	3.21	0.46	86.73
LDL	11	729	-7.65	5.46	-19.81	4.50	0.19	92.65
Τριγλυκερίδια	11	729	-9.50	5.54	-21.85	2.84	0.12	74.50
HbA1c	4	318	-0.17	0.23	-0.89	0.56	0.51	91.10

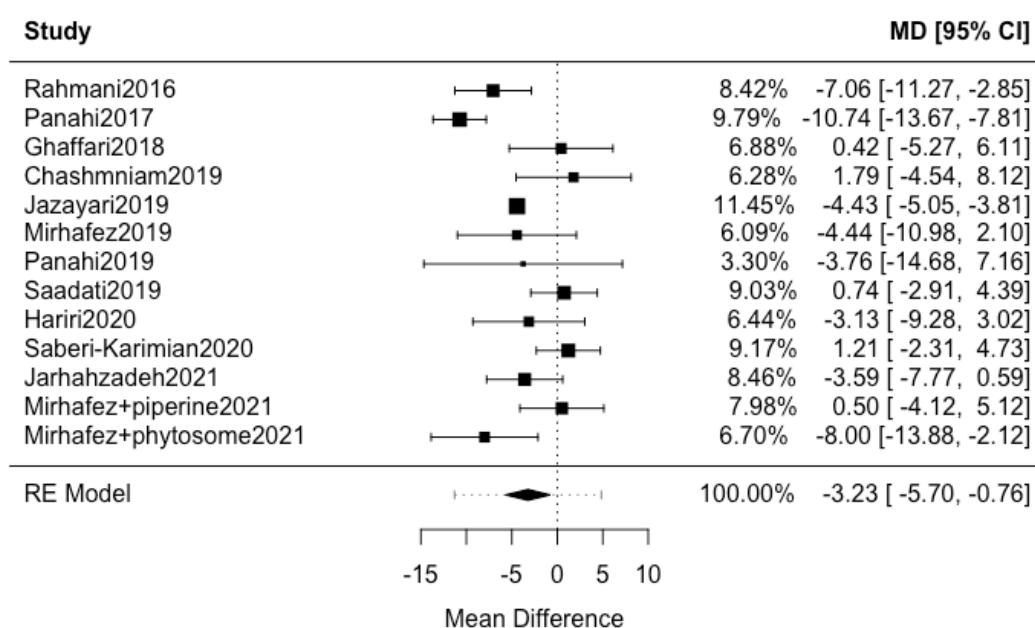
Πίνακας 4. Συγκεντρωτικά αποτελέσματα μετα-ανάλυσης

4.5. AST

Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν συνολικά 13 μελέτες. Οι διαφορές μέσων τιμών κυμάνθηκαν από -10.74 έως 1.79 και στην πλειοψηφία των μελετών (8 από 13) ήταν αρνητικές.

Με βάση το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, η εκτιμώμενη μέση διαφορά ήταν -3.28 (95% ΔΕ: -5.66 έως -0.90). Συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, τα επίπεδα της AST στον ορό ασθενών που λάμβαναν κουρκουμίνη ήταν στατιστικώς σημαντικά μειωμένα ($p=0.01$).

Forest Plot for AST

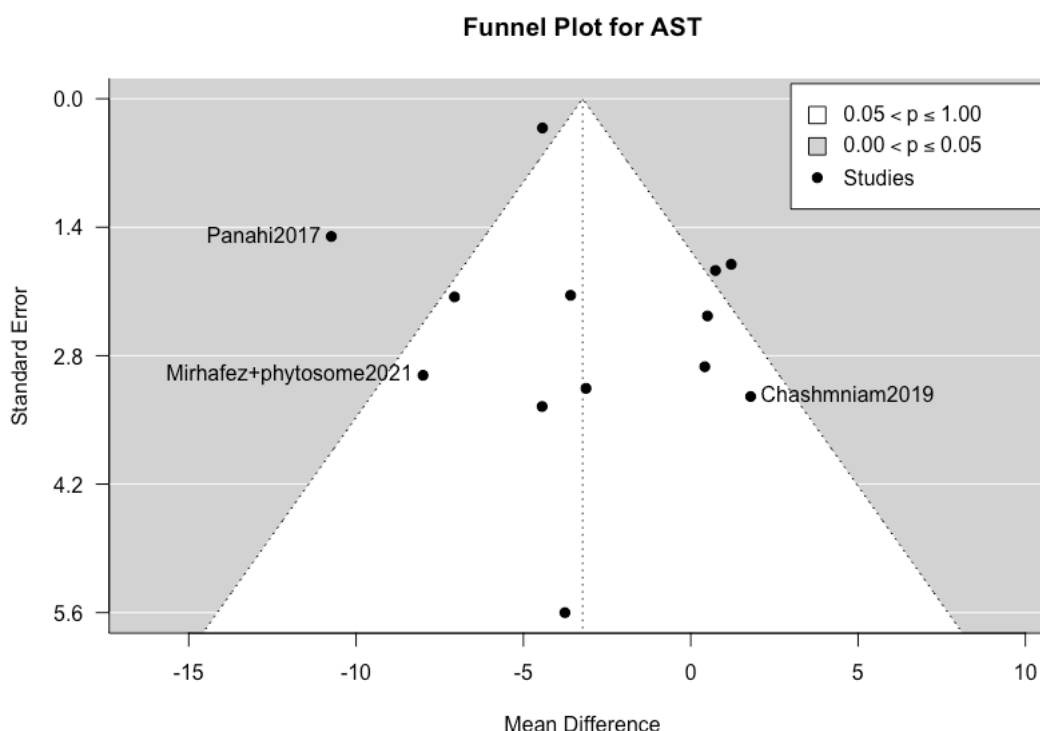


Εικόνα 2. Forest plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στην AST

Οι μελέτες ήταν ετερογενείς, με $\tau^2=12.43$, $Q(df=12)=49.30$ με $p<0.01$ και $I^2=80.48\%$.

Το διάστημα πρόβλεψης (95% prediction interval) υπολογίζεται από -11.30 έως 4.84 (διακεκομμένη γραμμή εκατέρωθεν του διαμαντιού). Ως εκ τούτου, αν και το μέσο αποτέλεσμα εκτιμάται ότι είναι αρνητικό, σε ορισμένες μελέτες το πραγματικό αποτέλεσμα είναι θετικό.

Η αξιολόγηση των studentized residuals έδειξε ότι δεν υπάρχει ένδειξη ακραίων τιμών στο πλαίσιο αυτού του μοντέλου. Σύμφωνα με τις αποστάσεις Cook, καμία από τις μελέτες δεν θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι έχει υπερβολική επιρροή.



Εικόνα 3. Funnel plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στην AST

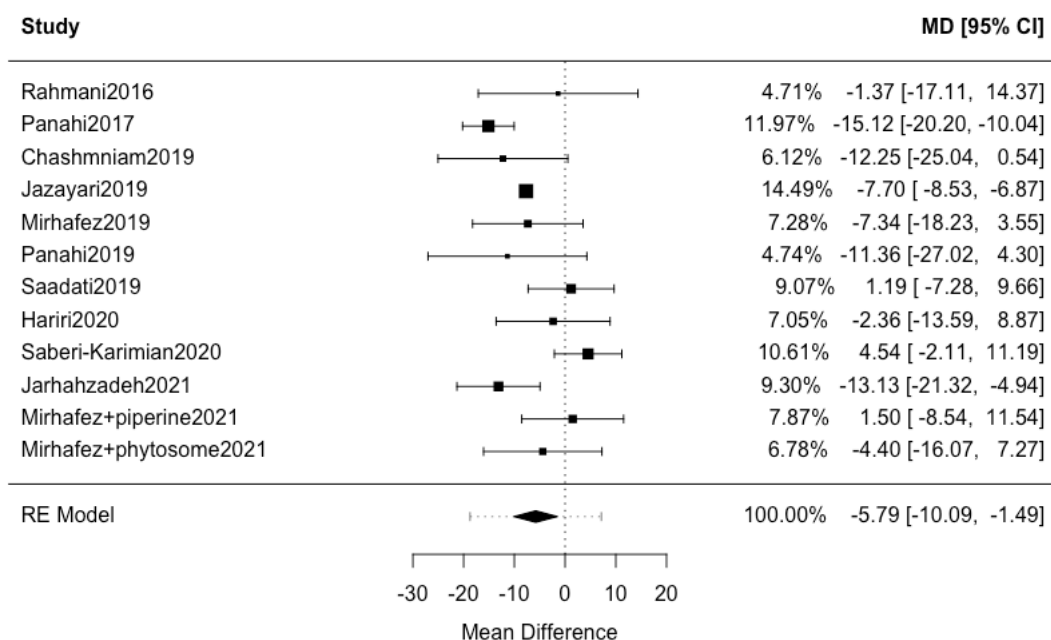
Ούτε το rank correlation test ($p=0.95$) ούτε το test γραμμικής παλινδρόμησης Egger ($p=0.61$) υποδεικνύουν ασυμμετρία του funnel plot. Η μέθοδος "trim and fill" δεν εκτιμά έλλειψη μελετών.

4.6. ALT

Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν συνολικά 12 μελέτες. Οι διαφορές μέσων τιμών κυμάνθηκαν από -15.12 έως 4.54, και στην πλειοψηφία των μελετών (9 από 12) ήταν αρνητικές.

Με βάση το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, η εκτιμώμενη μέση διαφορά ήταν -5.79 (95% ΔΕ: -10.09 έως -1.49). Συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, τα επίπεδα της ALT στον ορό ασθενών που λάμβαναν κουρκουμίνη ήταν στατιστικώς σημαντικά μειωμένα ($p=0.01$).

Forest Plot for ALT

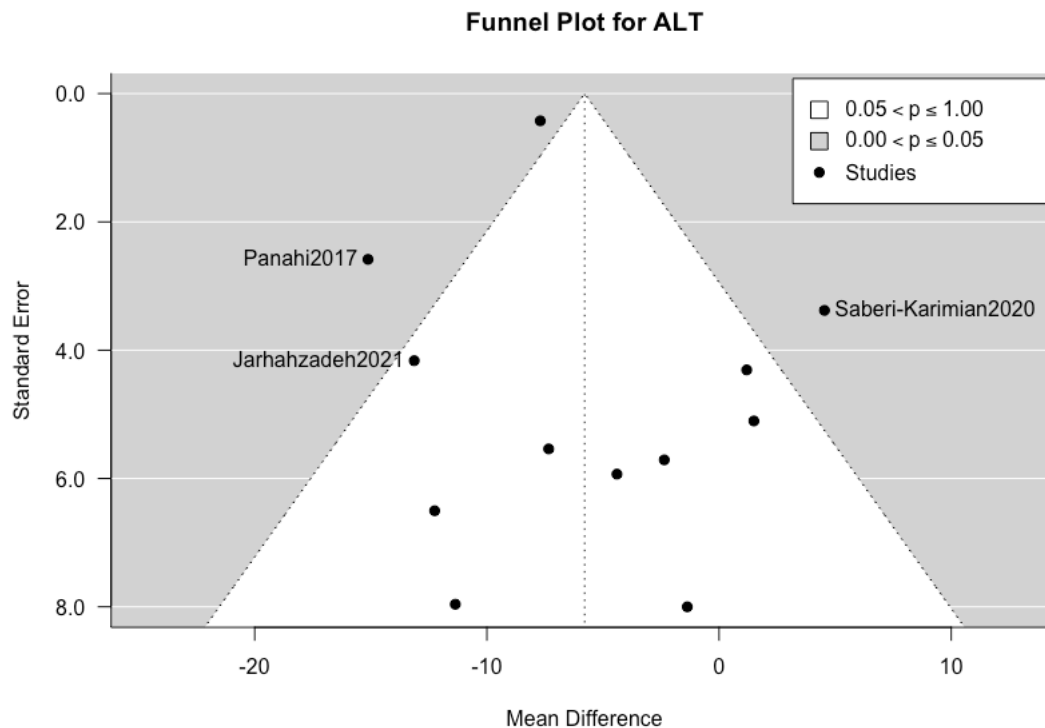


Εικόνα 4. Forest plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στην ALT

Οι μελέτες ήταν ετερογενείς, με $\tau^2=30.77$, $Q(df=11)=32.78$ με $p<0.01$ και $I^2=73.81\%$.

Το διάστημα πρόβλεψης (95% prediction interval) υπολογίζεται από -18.73 έως 7.15 (διακεκομμένη γραμμή εκατέρωθεν του διαμαντιού). Ως εκ τούτου, αν και το μέσο αποτέλεσμα εκτιμάται ότι είναι αρνητικό, σε ορισμένες μελέτες το πραγματικό αποτέλεσμα είναι θετικό.

Η αξιολόγηση των studentized residuals έδειξε ότι δεν υπάρχει ένδειξη ακραίων τιμών στο πλαίσιο αυτού του μοντέλου. Σύμφωνα με τις αποστάσεις Cook, καμία από τις μελέτες δεν θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι έχει υπερβολική επιρροή.



Εικόνα 5. Funnel plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στην ALT

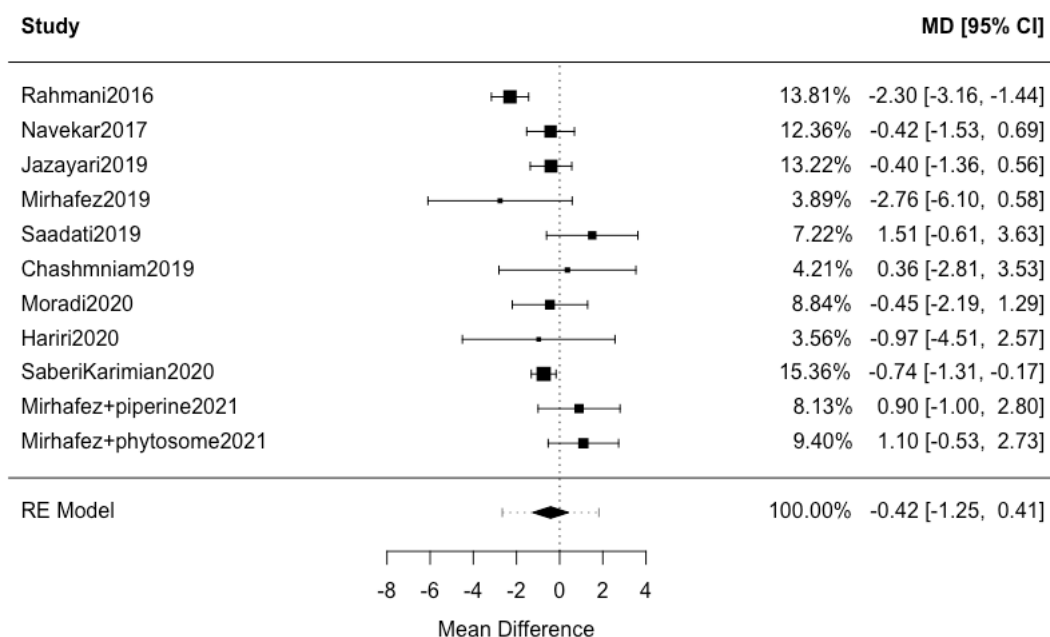
Ούτε το rank correlation test ($p=0.95$) ούτε το test γραμμικής παλινδρόμησης Egger ($p=0.70$) υποδεικνύουν ασυμμετρία του funnel plot. Η μέθοδος "trim and fill" δεν εκτιμά έλλειψη μελετών.

4.7. Σωματικό Βάρος

Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν συνολικά 11 μελέτες. Οι διαφορές μέσω τιμών κυμάνθηκαν από -2.76 έως 1.51, και στην πλειοψηφία των μελετών (7 από 11) ήταν αρνητικές.

Με βάση το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, η εκτιμώμενη μέση διαφορά ήταν -0.42 (95% ΔΕ: -1.25 έως 0.41). Συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, το σωματικό βάρος των ασθενών που λάμβαναν κουρκουμίνη δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά μειωμένο ($p=0.29$).

Forest Plot for Weight



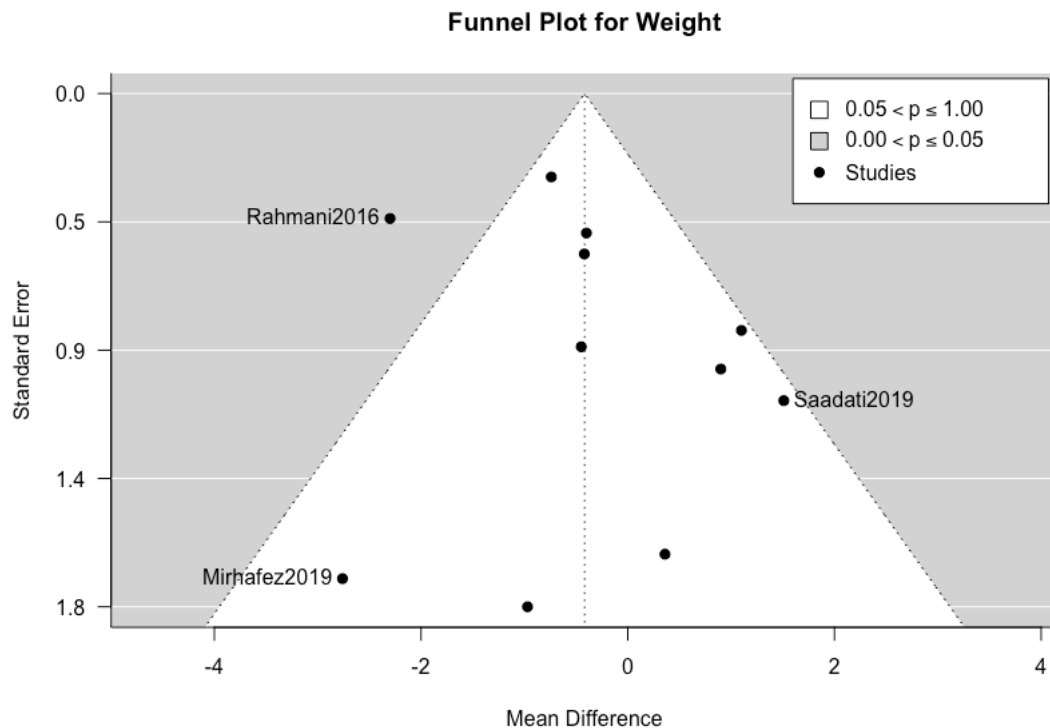
Εικόνα 6. Forest plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στο βάρος

Οι μελέτες ήταν ετερογενείς, με $\tau^2=0.87$, $Q(df=10)=27.49$ με $p<0.01$ και $I^2=66.93\%$.

Το διάστημα πρόβλεψης (95% prediction interval) υπολογίζεται από -2.66 έως 1.22 (διακεκομμένη γραμμή εκατέρωθεν του διαμαντιού). Ως εκ τούτου, αν και το μέσο αποτέλεσμα εκτιμάται ότι είναι αρνητικό, σε ορισμένες μελέτες το πραγματικό αποτέλεσμα είναι θετικό.

Η αξιολόγηση των studentized residuals αποκάλυψε ότι η μελέτη Rahmani2016 (residual=-3.19) ενδεχομένως αποτελεί ακραία τιμή (outlier). Με βάση την απόσταση Cook, καμία μελέτη δεν ασκεί υπερβολική επιρροή στο μοντέλο.

Μετά την αφαίρεση της μελέτης Rahmani2016 τα αποτελέσματα έχουν ως εξής: $MD=-0.25$, (95% ΔΕ: -0.86 έως 0.36), $p=0.38$ και $\tau^2=0.13$, $Q(df=9)=11.76$ με $p=0.38$ και $I^2=20.58\%$. Το νέο διάστημα πρόβλεψης είναι από -1.27 έως 0.77.



Εικόνα 7. Funnel plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στο βάρος

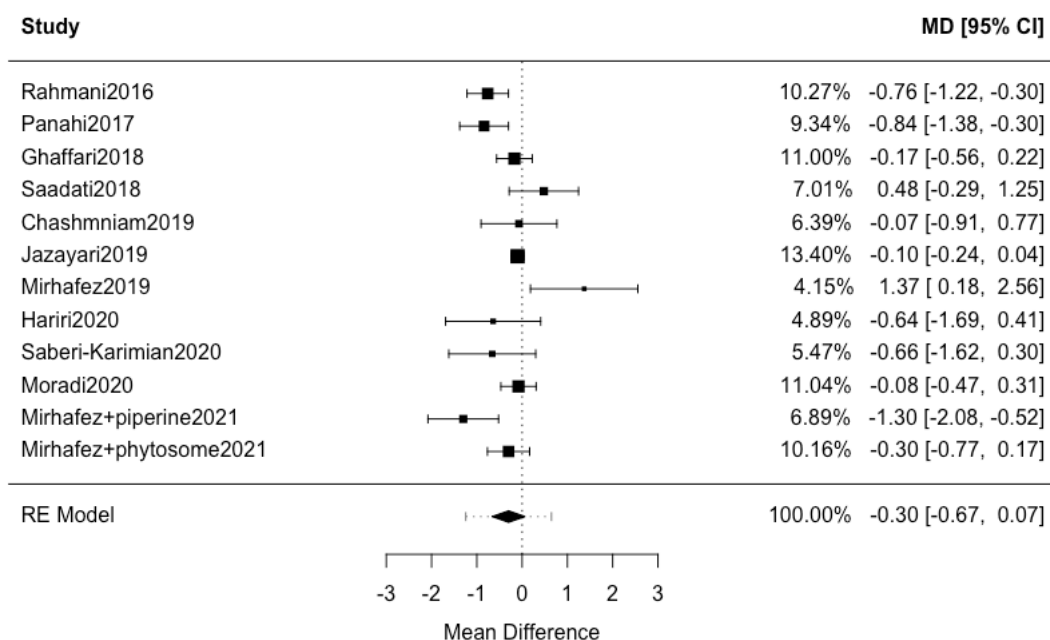
Ούτε το rank correlation test ($p=1.00$) ούτε το test γραμμικής παλινδρόμησης Egger ($p=0.52$) υποδεικνύουν ασυμμετρία του funnel plot. Η μέθοδος "trim and fill" δεν εκτιμά έλλειψη μελετών.

4.8. Δείκτης Μάζας Σώματος

Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν συνολικά 12 μελέτες. Οι διαφορές μέσω των τιμών κυμάνθηκαν από -1.30 έως 1.37, και στην πλειοψηφία των μελετών (10 από 12) ήταν αρνητικές.

Με βάση το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, η εκτιμώμενη μέση διαφορά ήταν -0.30 (95% ΔΕ: -0.67 έως 0.07). Συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, ο δείκτης μάζας σώματος των ασθενών που λάμβαναν κουρκουμίνη δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά μειωμένο ($p=0.10$).

Forest Plot for BMI

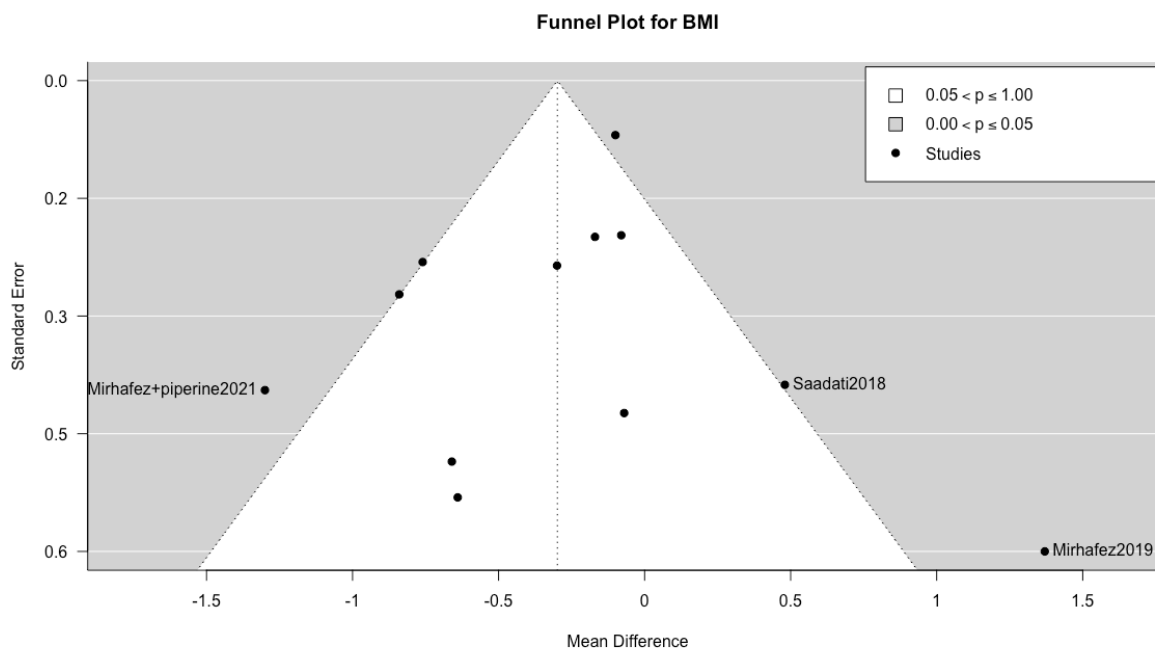


Εικόνα 8. Forest plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στο BMI

Οι μελέτες ήταν ετερογενείς, με $\tau^2=0.16$, $Q(df=11)=32.85$ με $p<0.01$ και $I^2=74.10\%$.

Το διάστημα πρόβλεψης (95% prediction interval) υπολογίζεται από -1.25 έως 0.65 (διακεκομμένη γραμμή εκατέρωθεν του διαμαντιού). Ως εκ τούτου, αν και το μέσο αποτέλεσμα εκτιμάται ότι είναι αρνητικό, σε ορισμένες μελέτες το πραγματικό αποτέλεσμα είναι θετικό.

Η αξιολόγηση των studentized residuals έδειξε ότι δεν υπάρχει ένδειξη ακραίων τιμών στο πλαίσιο αυτού του μοντέλου. Σύμφωνα με τις αποστάσεις Cook, καμία από τις μελέτες δεν θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι έχει υπερβολική επιρροή.



Εικόνα 9. Funnel plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στο BMI

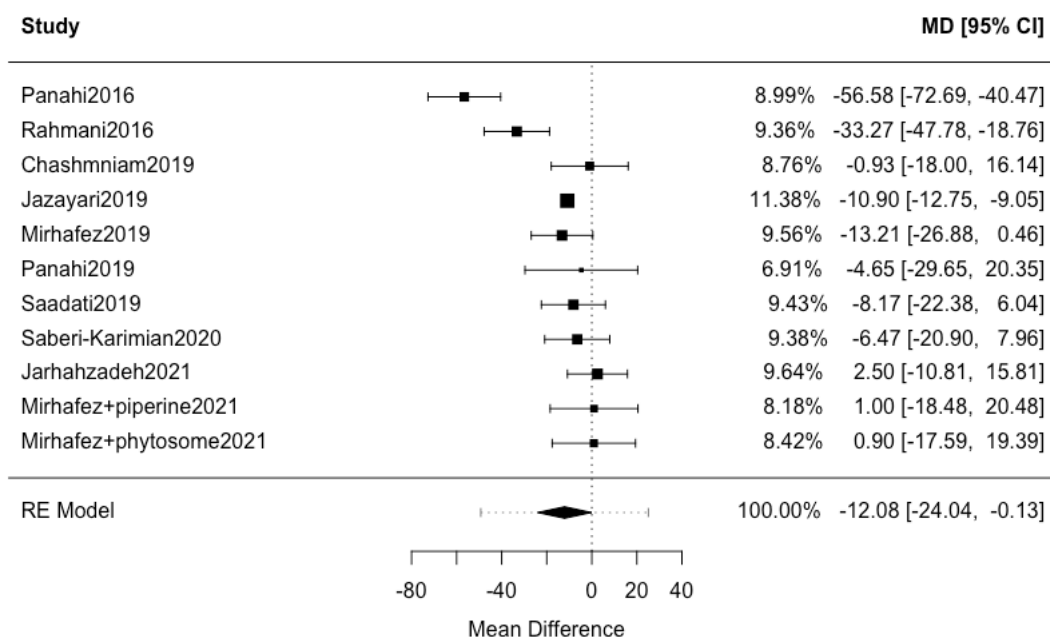
Ούτε το rank correlation test ($p=0.74$) ούτε το test γραμμικής παλινδρόμησης Egger ($p=0.70$) υποδεικνύουν ασυμμετρία του funnel plot. Η μέθοδος "trim and fill" δεν εκτιμά έλλειψη μελετών.

4.9. Χοληστερόλη

Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν συνολικά 11 μελέτες. Οι διαφορές μέσω τιμών κυμάνθηκαν από -56.58 έως 2.50, και στην πλειοψηφία των μελετών (8 από 11) ήταν αρνητικές.

Με βάση το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, η εκτιμώμενη μέση διαφορά ήταν -12.08 (95% ΔΕ: -24.04 έως -0.13). Συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, η χοληστερόλη των ασθενών που λάμβαναν κουρκουμίνη ήταν στατιστικώς σημαντικά μειωμένη ($p=0.04806$).

Forest Plot for Total Cholesterol



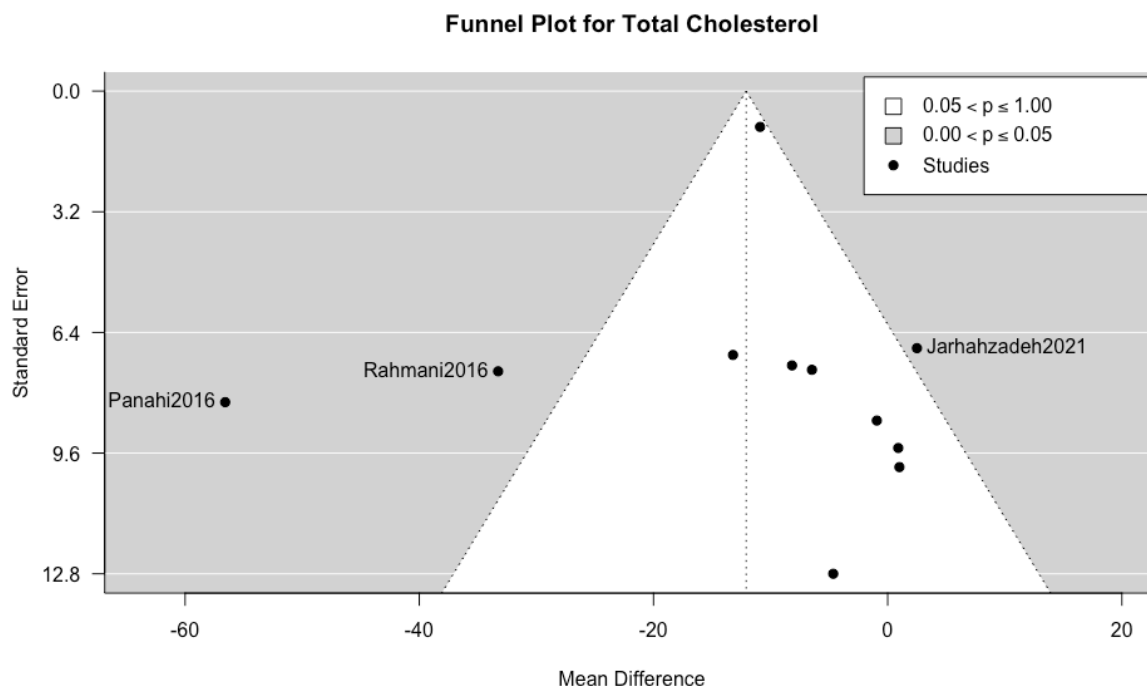
Εικόνα 10. Forest plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στην ολική χοληστερόλη

Οι μελέτες ήταν ετερογενείς, με $\tau^2=249.87$, $Q(df=10)=48.99$ με $p<0.01$ και $I^2=87.74\%$.

Το διάστημα πρόβλεψης (95% prediction interval) υπολογίζεται από -49.28 έως 25.11 (διακεκομμένη γραμμή εκατέρωθεν του διαμαντιού). Ως εκ τούτου, αν και το μέσο αποτέλεσμα εκτιμάται ότι είναι αρνητικό, σε ορισμένες μελέτες το πραγματικό αποτέλεσμα είναι θετικό.

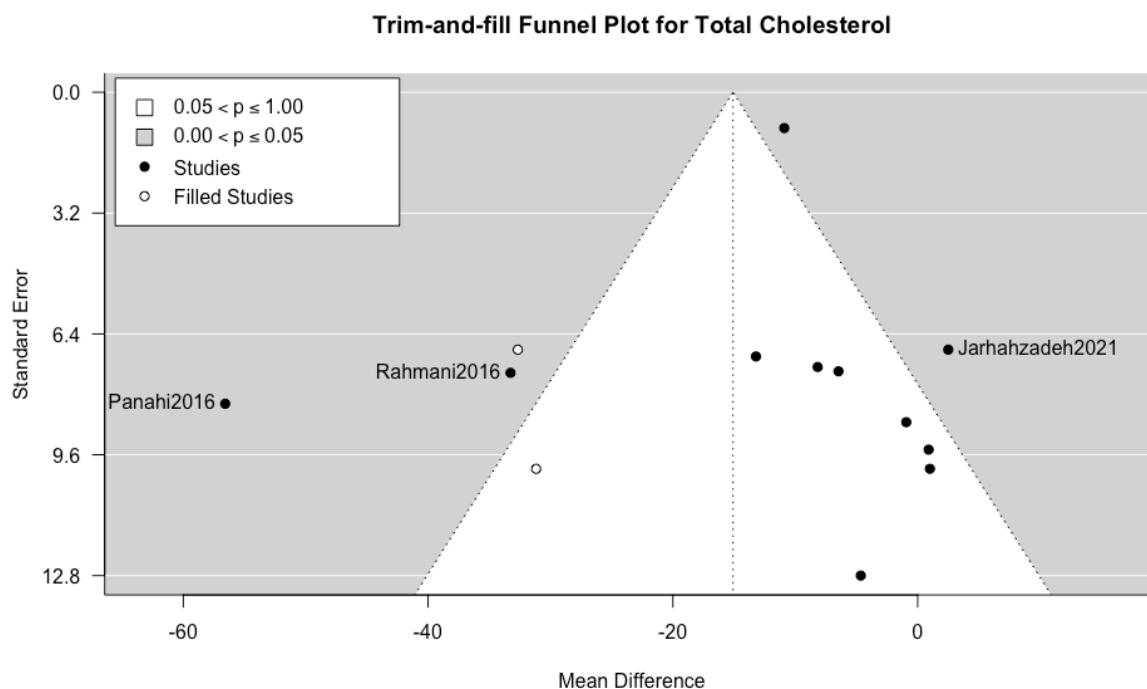
Η αξιολόγηση των studentized residuals αποκάλυψε ότι η μελέτη Panahi2016 (residual = -4.21) ενδεχομένως αποτελεί ακραία τιμή (outlier). Με βάση την απόσταση Cook (cook.d=0.49), η ίδια μελέτη φαίνεται να ασκεί υπερβολική επιρροή στο μοντέλο.

Μετά την αφαίρεση της μελέτης Panahi2016 τα αποτελέσματα έχουν ως εξής: $MD= -8.31$, (95% ΔΕ: -15.74 έως -0.87), $p=0.03$ και $\tau^2=52.92$, $Q(df=9)=18.06$ με $p=0.03$ και $I^2= 60.46\%$. Το νέο διάστημα πρόβλεψης υπολογίζεται από -26.37 έως 9.75.



Εικόνα 11. Funnel plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στην ολική χοληστερόλη

Ούτε το rank correlation test ($p=1.00$) ούτε το test γραμμικής παλινδρόμησης Egger ($p=0.80$) υποδεικνύουν ασυμμετρία του funnel plot. Η μέθοδος "trim and fill" προβλέπει την έλλειψη δύο μελετών από τη αριστερή πλευρά του διαγράμματος.



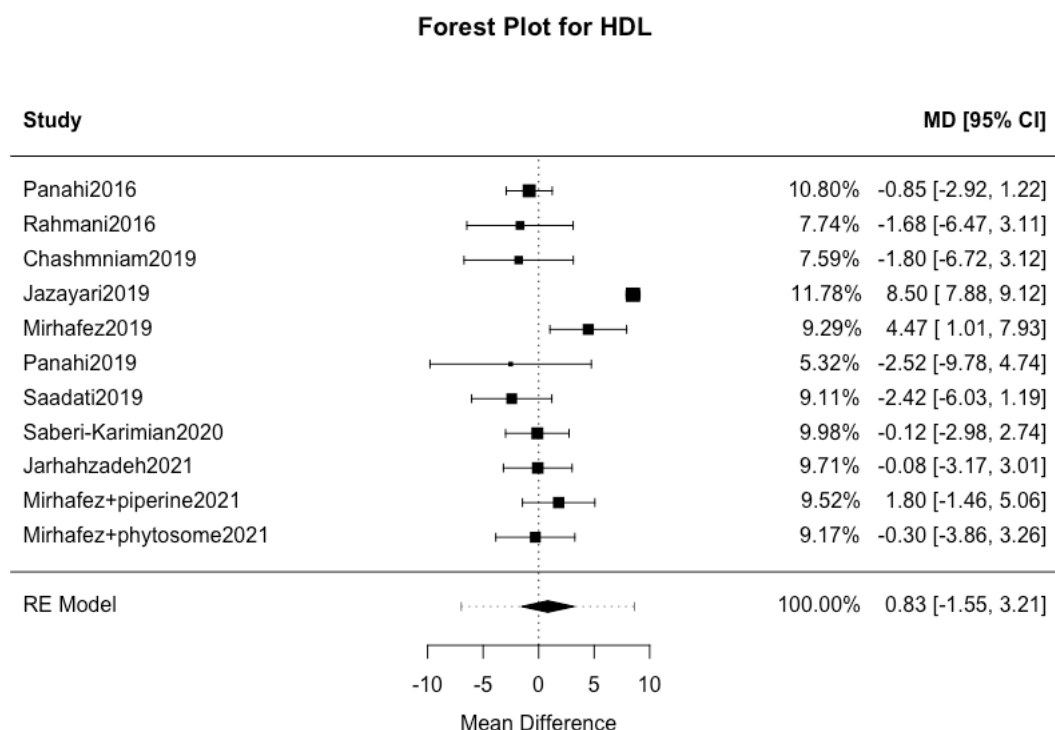
Εικόνα 12. Trim-and-fill funnel plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στην ολική χοληστερόλη

Μετά τη συμπλήρωση του γραφήματος, η εκτιμώμενη μέση διαφορά ήταν -15.09 (95% ΔΕ: -24.77 έως -5.41) και εξακολουθεί να παραμένει στατιστικώς μη σημαντική ($p < 0.01$).

4.10. HDL

Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν συνολικά 11 μελέτες. Οι διαφορές μέσω των τιμών κυμάνθηκαν από -2.52 έως 8.50, και στην πλειοψηφία των μελετών (8 από 11) ήταν αρνητικές.

Με βάση το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, η εκτιμώμενη μέση διαφορά ήταν 0.83 (95% ΔΕ: -1.55 έως 3.21). Συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, τα επίπεδα HDL χοληστερόλης στον ορό των ασθενών που λάμβαναν κουρκουμίνη δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά αυξημένα ($p = 0.46$).



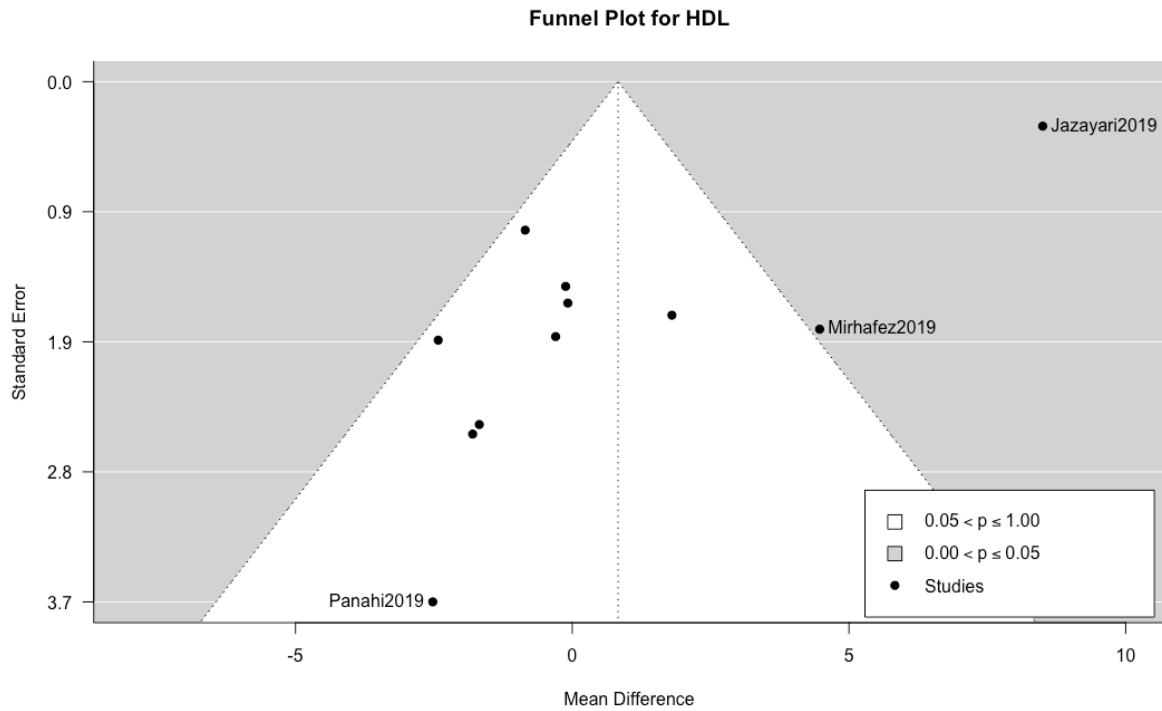
Εικόνα 13. Forest plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στην HDL

Οι μελέτες ήταν ετερογενείς, με $\tau^2 = 11.11$, $Q(df=10) = 200.40$ με $p < 0.01$ και $I^2 = 86.73\%$.

Το διάστημα πρόβλεψης (95% prediction interval) υπολογίζεται από -6.97 έως 8.63 (διακεκομμένη γραμμή εκατέρωθεν του διαμαντιού). Ως εκ τούτου, αν και το μέσο αποτέλεσμα εκτιμάται ότι είναι αρνητικό, σε ορισμένες μελέτες το πραγματικό αποτέλεσμα είναι θετικό.

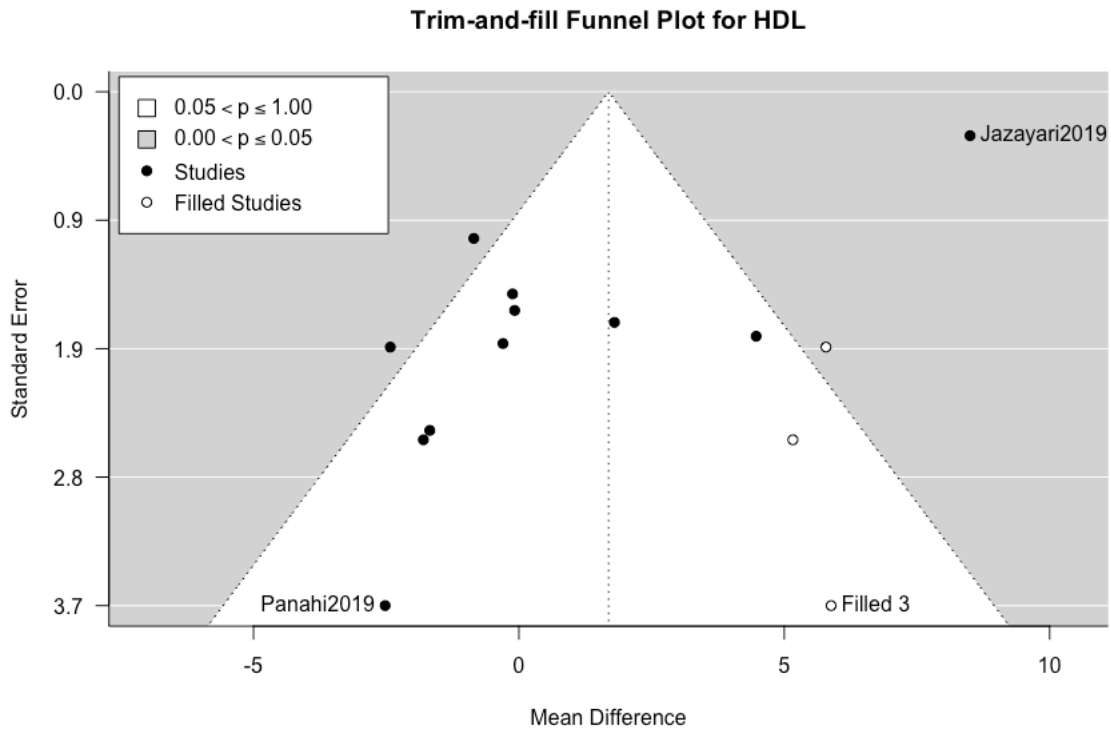
Η αξιολόγηση των studentized residuals αποκάλυψε ότι η μελέτη Jazayari2019 (residual=7.41) ενδεχομένως αποτελεί ακραία τιμή (outlier). Με βάση την απόσταση Cook (cook.d=0.71), η ίδια μελέτη φαίνεται να ασκεί υπερβολική επιρροή στο μοντέλο.

Μετά την αφαίρεση της μελέτης Jazayari2019 τα αποτελέσματα έχουν ως εξής: $MD = -0.07$, (95% ΔΕ: -1.50 έως 1.36), $p = 0.51$ και $\tau^2 = 0.83$, $Q(df=9) = 11.43$ με $p = 0.25$ και $I^2 = 21.57\%$. Το νέο διάστημα πρόβλεψης υπολογίζεται από -2.59 έως 2.44.



Εικόνα 14. Funnel plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στην HDL

Το test γραμμικής παλινδρόμησης Egger ($p=0.01$) υποδεικνύει ασυμμετρία του funnel plot σε αντίθεση με το rank correlation test ($p=0.45$). Η μέθοδος "trim and fill" προβλέπει την έλλειψη τριών μελετών από τη δεξιά πλευρά του διαγράμματος.



Εικόνα 15. Trim-and-fill funnel plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στην HDL

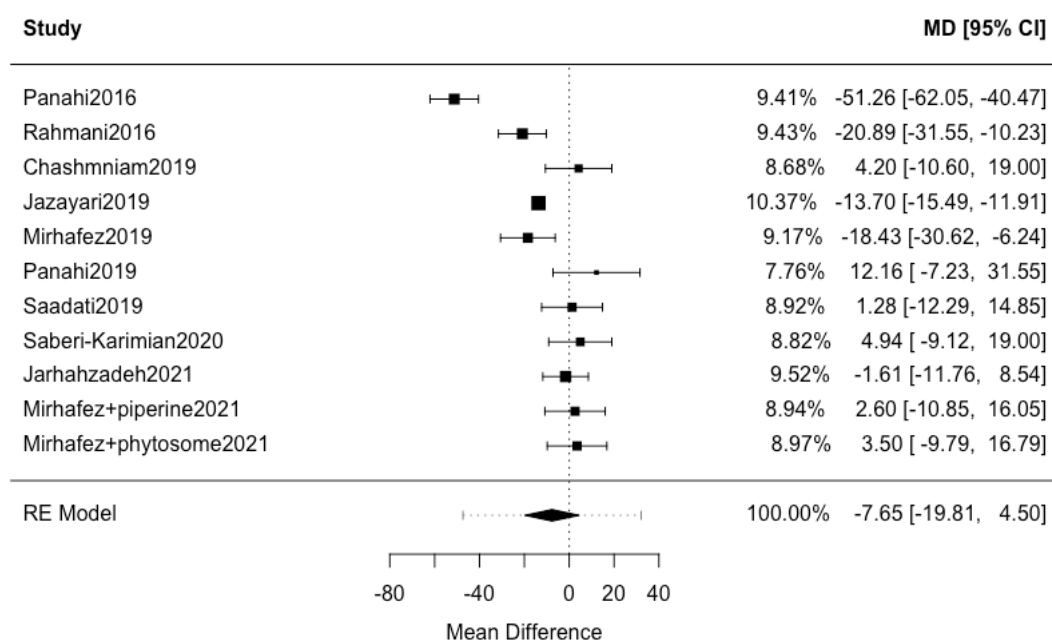
Μετά τη συμπλήρωση του γραφήματος, η εκτιμώμενη μέση διαφορά ήταν 1.69 (95% ΔΕ: -0.34 έως 3.72) και εξακολουθεί να παραμένει στατιστικώς μη σημαντική (p=0.10).

4.11. LDL

Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν συνολικά 11 μελέτες. Οι διαφορές μέσω των τιμών κυμάνθηκαν από -51.26 έως 12.16. Σε 6 από αυτές η μέση διαφορά είχε θετικό πρόσημο και σε 5 αρνητικό.

Με βάση το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, η εκτιμώμενη μέση διαφορά ήταν -7.65 (95% ΔΕ: -19.81 έως 4.50). Συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, τα επίπεδα LDL χοληστερόλης στον ορό των ασθενών που λάμβαναν κουρκουμίνη δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά μειωμένα (p=0.19).

Forest Plot for LDL



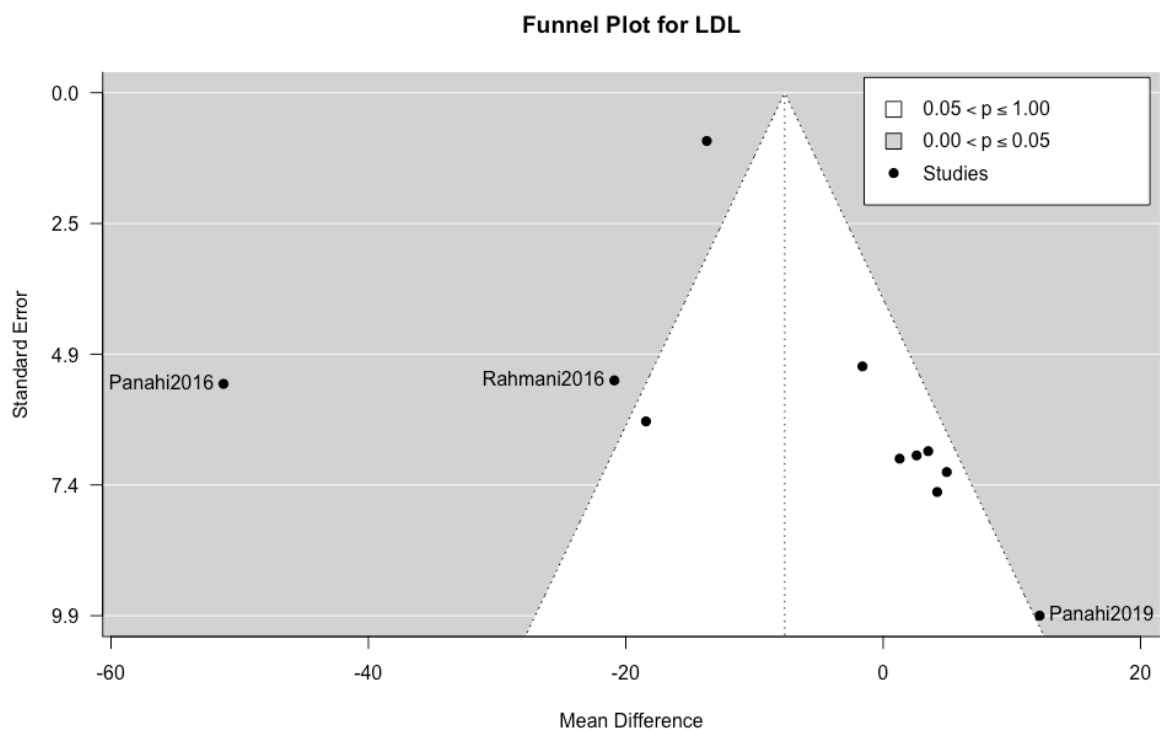
Εικόνα 16. Forest plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στην LDL

Οι μελέτες ήταν ετερογενείς, με $\tau^2=288.18$, $Q(df=10) = 89.79$ με $p<0.01$ και $I^2=92.65\%$.

Το διάστημα πρόβλεψης (95% prediction interval) υπολογίζεται από -47.38 έως 32.08 (διακεκομμένη γραμμή εκατέρωθεν του διαμαντιού). Ως εκ τούτου, αν και το μέσο αποτέλεσμα εκτιμάται ότι είναι αρνητικό, σε ορισμένες μελέτες το πραγματικό αποτέλεσμα είναι θετικό.

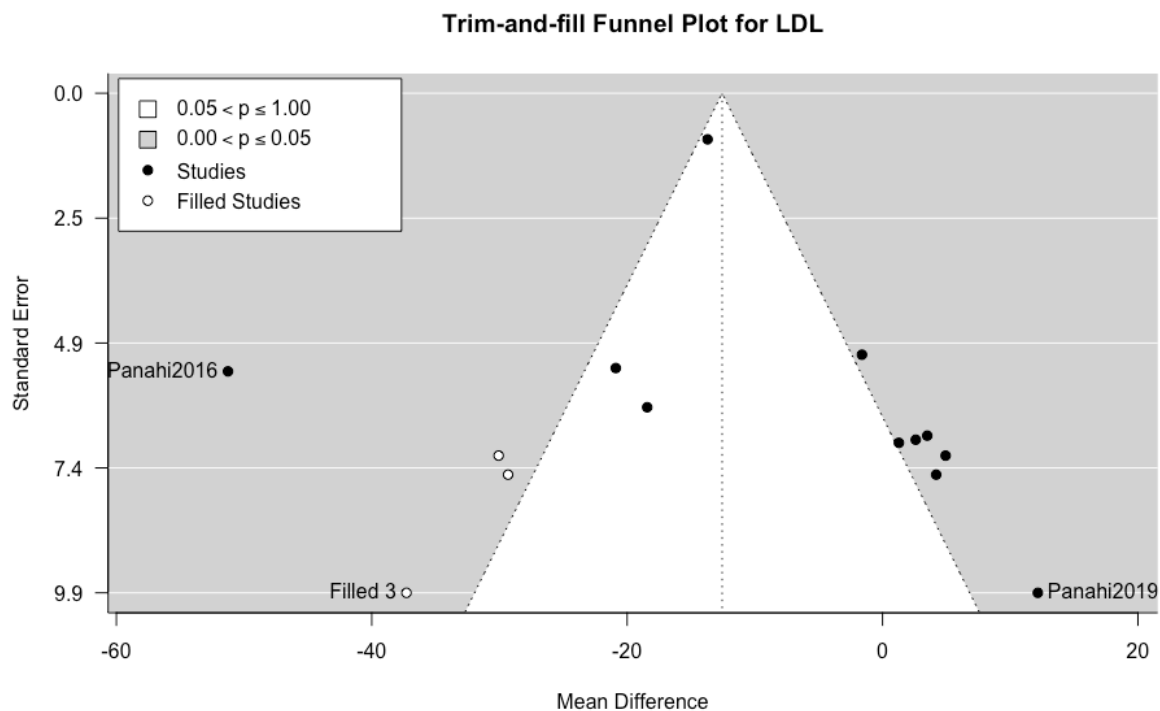
Η αξιολόγηση των studentized residuals αποκάλυψε ότι η μελέτη Panahi2016 (residual=4.24) ενδεχομένως αποτελεί ακραία τιμή (outlier). Με βάση την απόσταση Cook (cook.d=0.46), η ίδια μελέτη φαίνεται να ασκεί υπερβολική επιρροή στο μοντέλο.

Μετά την αφαίρεση της μελέτης Panahi2016 τα αποτελέσματα έχουν ως εξής: $MD= -3.97$, (95% ΔΕ: -11.87 έως 3.93), $p=0.29$ και $\tau^2= 84.55$, $Q(df=9)=40.73$ με $p< 0.01$ και $I^2= 78.18\%$. Το νέο διάστημα πρόβλεψης υπολογίζεται από -26.22 έως 18.28.



Εικόνα 17. Funnel plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στην LDL

Το rank correlation test ($\rho=0.02$) υποδεικνύει ασυμμετρία του funnel plot σε αντίθεση με το test γραμμικής παλινδρόμησης Egger ($\rho=0.17$). Η μέθοδος "trim and fill" προβλέπει την έλλειψη τριών μελετών από την αριστερή πλευρά του διαγράμματος.



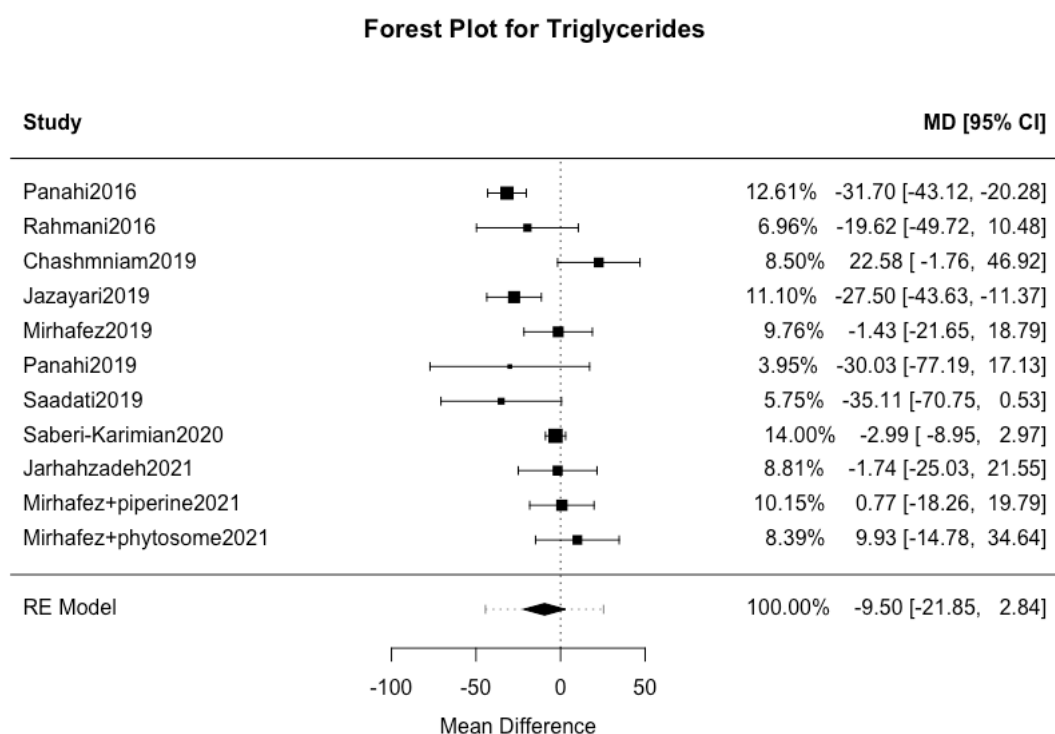
Εικόνα 18. Trim-and-fill funnel plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στην LDL

Μετά τη συμπλήρωση του γραφήματος, η εκτιμώμενη μέση διαφορά ήταν -12.56 (95% ΔΕ: -22.46 έως -2.66) και πλέον γίνεται στατιστικώς σημαντική ($p=0.01$).

4.12. Τριγλυκερίδια

Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν συνολικά 11 μελέτες. Οι διαφορές μέσω τιμών κυμάνθηκαν από -35.11 έως 22.58, και στο σύνολο των μελετών (8 από 11) ήταν αρνητικές.

Με βάση το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, η εκτιμώμενη μέση διαφορά ήταν -9.50 (95% ΔΕ: -21.85 έως 2.84). Συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, τα επίπεδα τριγλυκεριδίων στον ορό των ασθενών που λάμβαναν κουρκουμίνη δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά μειωμένα ($p=0.12$).

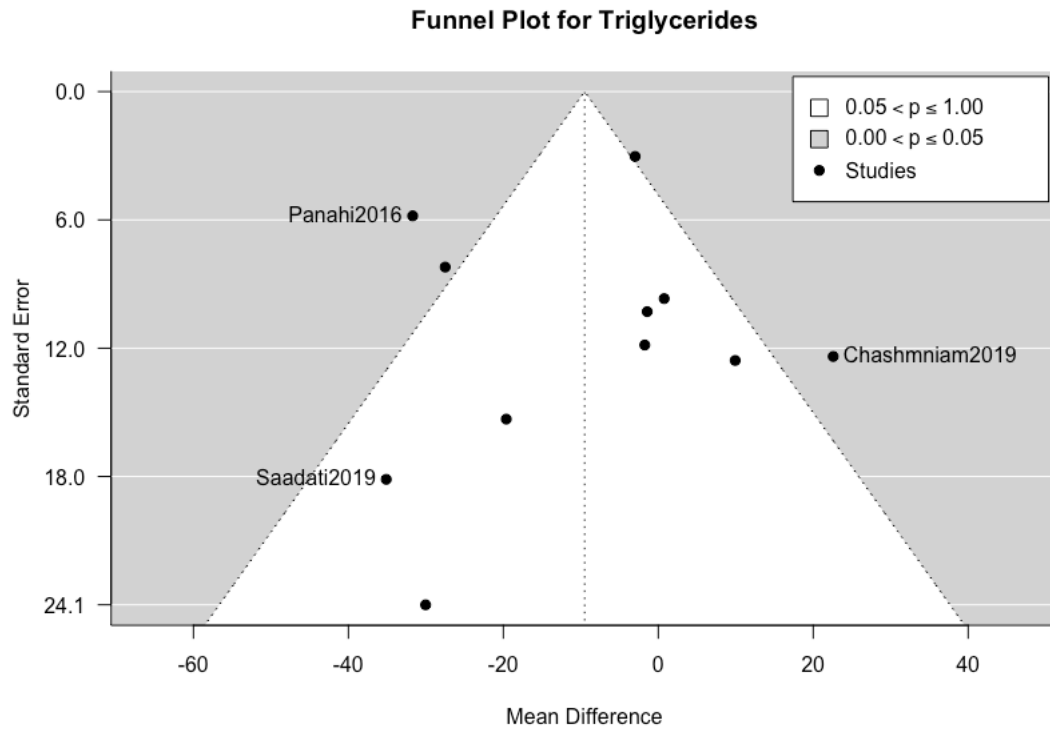


Εικόνα 19. Forest plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στα τριγλυκερίδια

Οι μελέτες ήταν ετερογενείς, με $\tau^2=214.88$, $Q(df=10) = 38.05$ με $p<0.01$ και $I^2=74.50\%$.

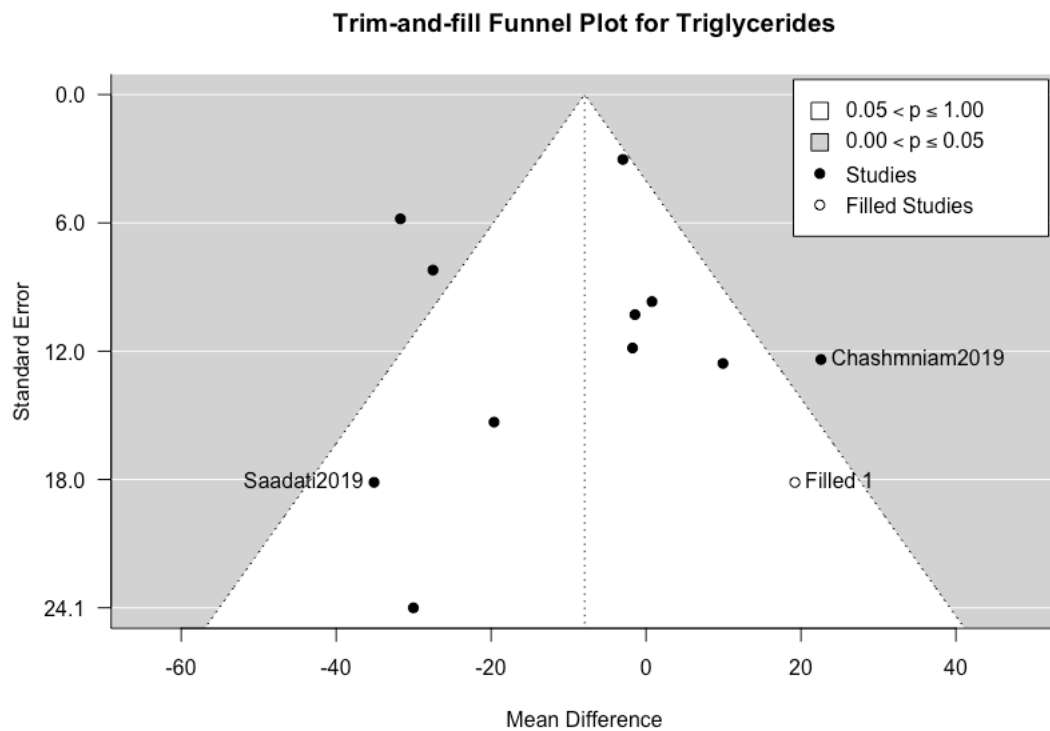
Το διάστημα πρόβλεψης (95% prediction interval) υπολογίζεται από -44.42 έως 25.41 (διακεκομμένη γραμμή εκατέρωθεν του διαμαντιού). Ως εκ τούτου, αν και το μέσο αποτέλεσμα εκτιμάται ότι είναι αρνητικό, σε ορισμένες μελέτες το πραγματικό αποτέλεσμα είναι θετικό.

Η αξιολόγηση των studentized residuals έδειξε ότι δεν υπάρχει ένδειξη ακραίων τιμών στο πλαίσιο αυτού του μοντέλου. Σύμφωνα με τις αποστάσεις Cook, καμία από τις μελέτες δεν θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι έχει υπερβολική επιρροή.



Εικόνα 20. Funnel plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στα τριγλυκερίδια

Ούτε το rank correlation test ($p=0.65$) ούτε το test γραμμικής παλινδρόμησης Egger ($p=0.80$) υποδεικνύουν ασυμμετρία του funnel plot. Η μέθοδος "trim and fill" προβλέπει την έλλειψη μίας μελέτης από τη δεξιά πλευρά του διαγράμματος.



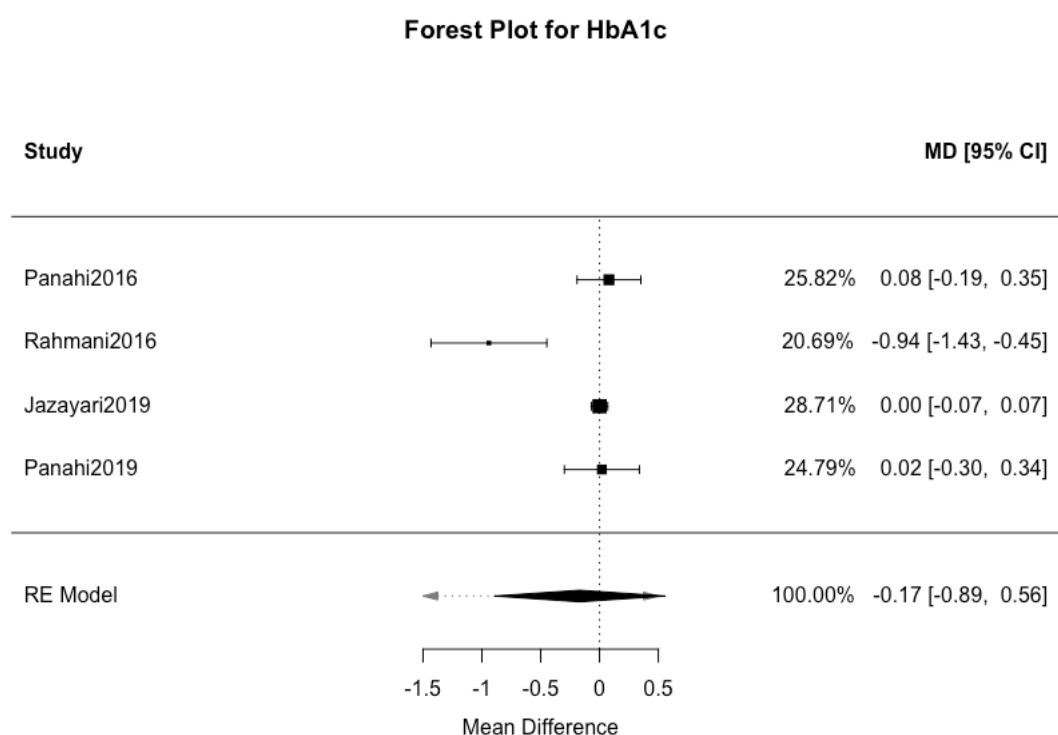
Εικόνα 21. Trim-and-fill funnel plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στα τριγλυκερίδια

Μετά τη συμπλήρωση του γραφήματος, η εκτιμώμενη μέση διαφορά ήταν -7.93 (95% ΔΕ: -18.74 έως 2.89) και παραμένει μη στατιστικώς σημαντική ($p=0.15$).

4.13. Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν συνολικά 4 μελέτες. Οι διαφορές μέσω τιμών κυμάνθηκαν από -0.94 έως 0.08.

Με βάση το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, η εκτιμώμενη μέση διαφορά ήταν -0.17 (95% ΔΕ: -0.89 έως 0.56). Συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνης στον ορό των ασθενών που λάμβαναν κουρκουμίνη δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά μειωμένα ($p=0.51$).



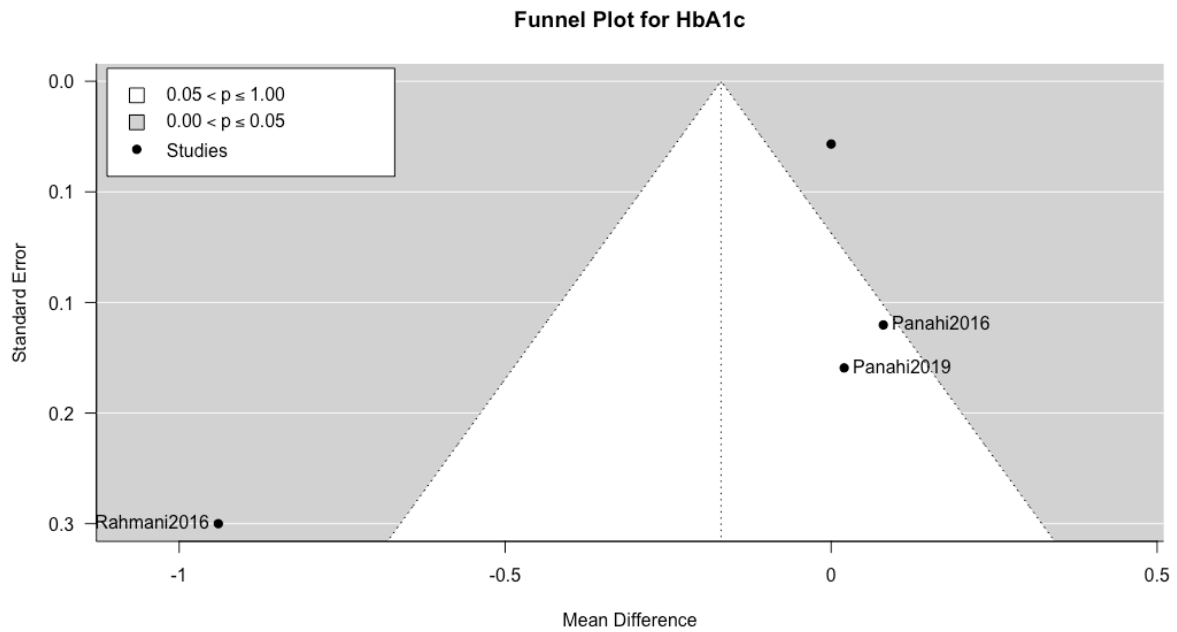
Εικόνα 22. Εικόνα 19. Forest plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

Οι μελέτες ήταν ετερογενείς, με $\tau^2=0.16$, $Q(df=3)=14.26$ με $p<0.01$ και $I^2=91.10\%$.

Το διάστημα πρόβλεψης (95% prediction interval) υπολογίζεται από -1.63 έως 1.29 (διακεκομμένη γραμμή εκατέρωθεν του διαμαντιού). Ως εκ τούτου, αν και το μέσο αποτέλεσμα εκτιμάται ότι είναι αρνητικό, σε ορισμένες μελέτες το πραγματικό αποτέλεσμα είναι θετικό.

Η αξιολόγηση των studentized residuals αποκάλυψε ότι η μελέτη Rahmani2016 (residual=-9.30) ενδεχομένως αποτελεί ακραία τιμή (outlier). Με βάση την απόσταση Cook, καμία μελέτη δεν ασκεί υπερβολική επιρροή στο μοντέλο.

Μετά την αφαίρεση της μελέτης Rahmani2016 τα αποτελέσματα έχουν ως εξής: $MD= 0.01$, (95% ΔΕ: -0.05 έως 0.06), $p=0.72$ και $\tau^2=0.00$, $Q(df=2)=0.32$ με $p=0.85$ και $I^2=0.00\%$. Το νέο διάστημα πρόβλεψης υπολογίζεται από -0.05 έως 0.06.



Εικόνα 23. Funnel plot για την επίδραση της κουρκουμίνης έναντι placebo στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

Ούτε το rank correlation test ($p=0.08$) ούτε το test γραμμικής παλινδρόμησης Egger ($p=0.28$) υποδεικνύουν ασυμμετρία του funnel plot. Η μέθοδος "trim and fill" δεν εκτιμά έλλειψη μελετών.

4.14. Ανάλυση υποομάδων και meta-regression

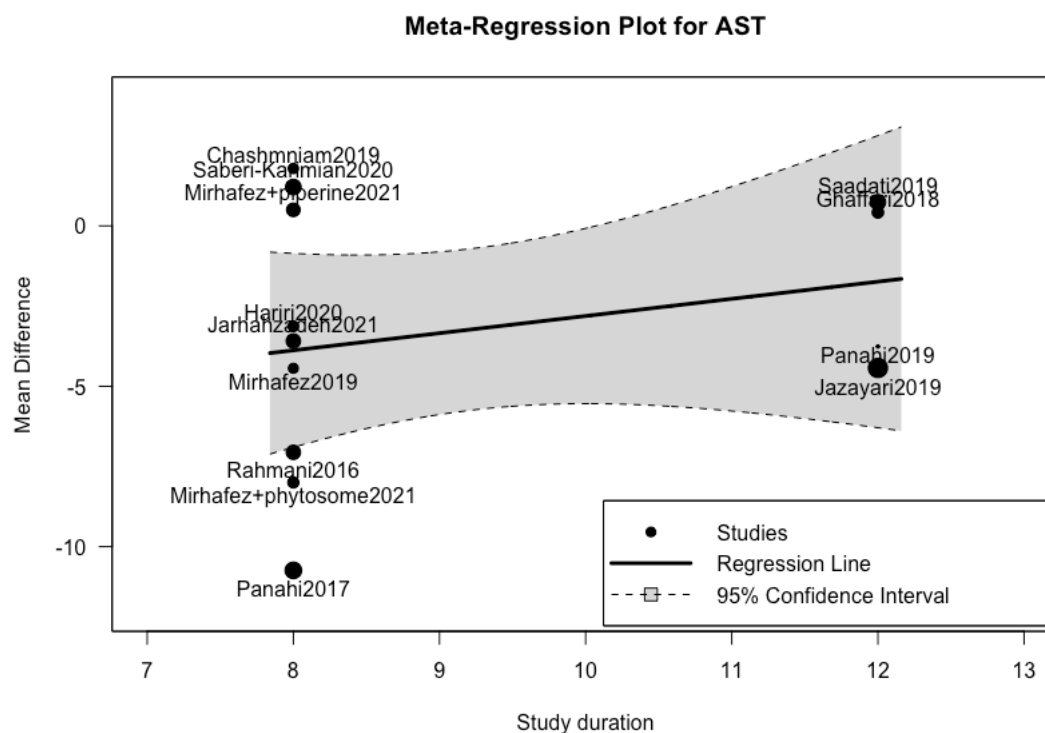
Ακολούθησε ανάλυση υποομάδων για να ελεγχθεί αν οι δράσεις της κourkouμίνης εξαρτώνται από τη διάρκεια χορήγησης (8 ή 12 εβδομάδες) για να αξιολογηθεί ο αντίκτυπος αυτής της παραμέτρου στο μέγεθος επίδρασης (μέση διαφορά) και την ετερογένεια των αποτελεσμάτων.

4.14.1. AST

mean difference	SE	duration	lower CI	upper CI	p value	I ² (%)
-3.86	1.50	8	-7.31	-0.40	0.03	74.76
-1.92	1.43	12	-6.48	2.63	0.27	65.55

Πίνακας 5. Ανάλυση υποομάδων με βάση τη διάρκεια μελέτης για την επίδραση της κourkouμίνης στην AST

Παρότι διαπιστώνουμε ότι οι μελέτες με διάρκεια παρέμβασης 8 εβδομάδες επιτυγχάνουν κατά μέσο όρο μεγαλύτερες (δηλαδή πιο αρνητικές) επιδράσεις από τις μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων, η διαφορά μεταξύ των δύο εκτιμήσεων δεν είναι στατιστικώς σημαντική ($p=0.35$).



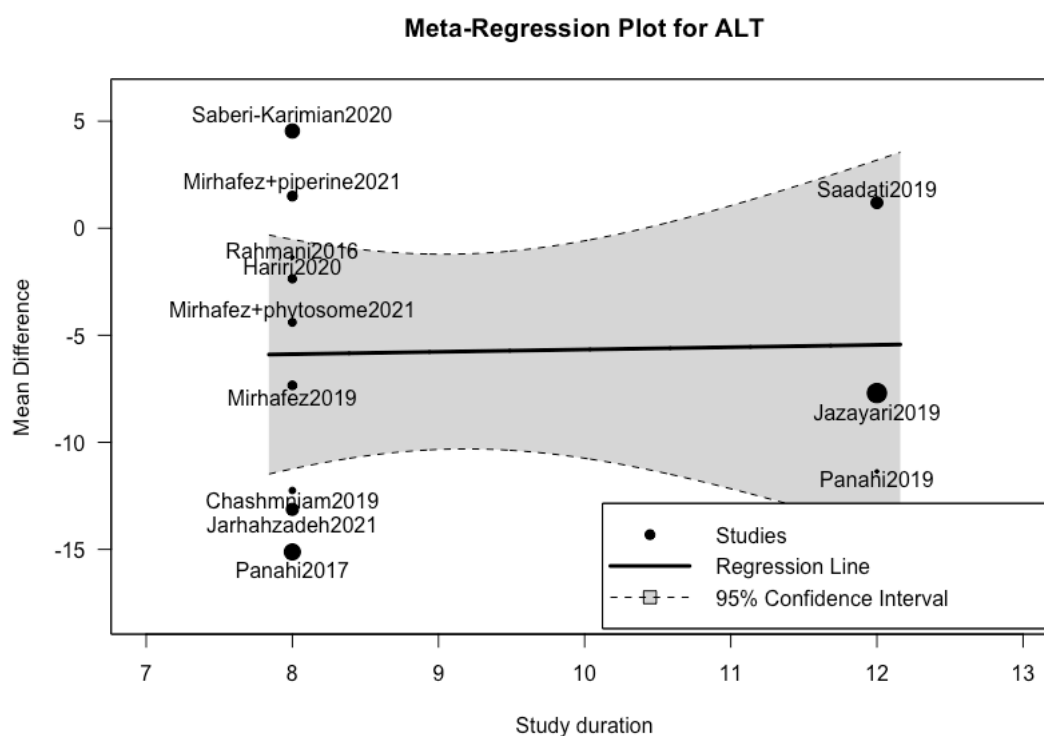
Εικόνα 24. Meta-regression plot της ανάλυσης υποομάδων με βάση τη διάρκεια μελέτης για την επίδραση της κourkouμίνης στην AST

4.14.2. ALT

mean difference	SE	duration	lower CI	upper CI	p value	I ² (%)
-5.86	2.46	8	-11.53	-0.18	0.04	65.27
-5.62	3.17	12	-19.25	8.02	0.22	54.82

Πίνακας 6. Ανάλυση υποομάδων με βάση τη διάρκεια μελέτης για την επίδραση της κourkouμίνης στην ALT

Διαπιστώνουμε ότι οι μελέτες με διάρκεια παρέμβασης 8 εβδομάδες επιτυγχάνουν κατά μέσο όρο μεγαλύτερες (δηλαδή πιο αρνητικές) επιδράσεις από τις μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων. Ωστόσο, η διαφορά μεταξύ των δύο εκτιμήσεων δεν είναι στατιστικώς σημαντική ($p=0.95$).



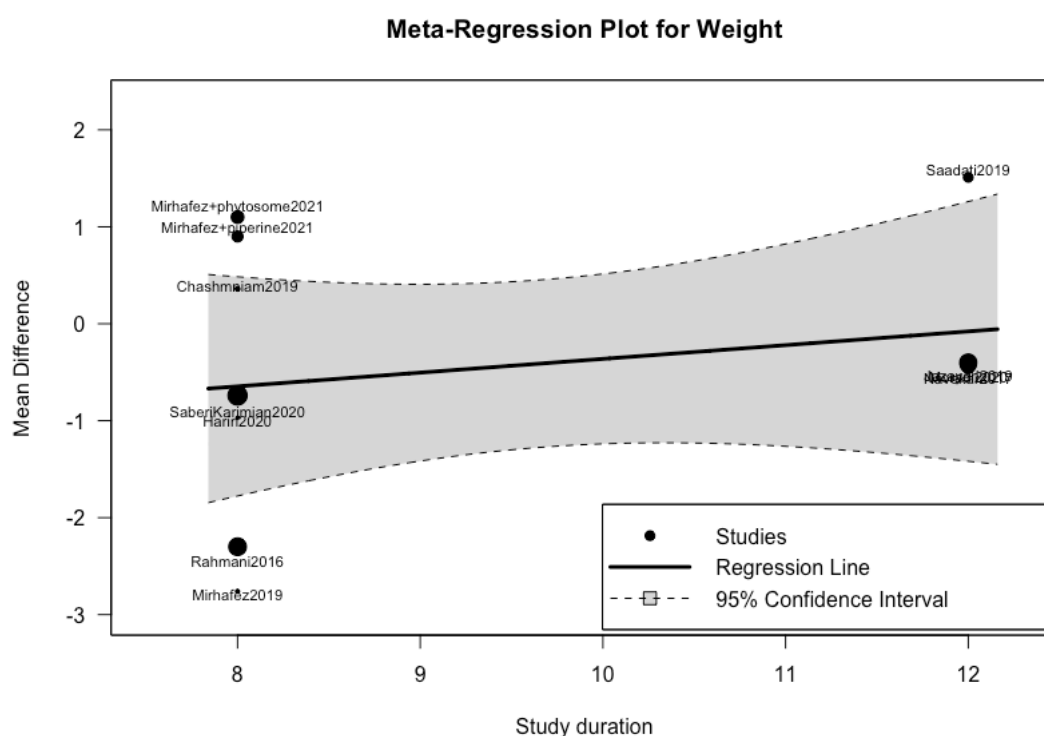
Εικόνα 25. Meta-regression plot της ανάλυσης υποομάδων με βάση τη διάρκεια μελέτης για την επίδραση της κourkouμίνης στην ALT

4.14.3. Βάρος

mean difference	SE	duration	lower CI	upper CI	p value	I ² (%)
-0.61	0.56	8	-1.99	0.76	0.32	75.21
-0.24	0.32	12	-1.26	0.78	0.51	0.00

Πίνακας 7. Ανάλυση υποομάδων με βάση τη διάρκεια μελέτης για την επίδραση της κourkouμίνης στο βάρος

Παρότι διαπιστώνουμε ότι οι μελέτες με διάρκεια παρέμβασης 8 εβδομάδες επιτυγχάνουν κατά μέσο όρο μεγαλύτερες (δηλαδή πιο αρνητικές) επιδράσεις από τις μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων, η διαφορά μεταξύ των δύο εκτιμήσεων δεν είναι στατιστικώς σημαντική ($p=0.56$).



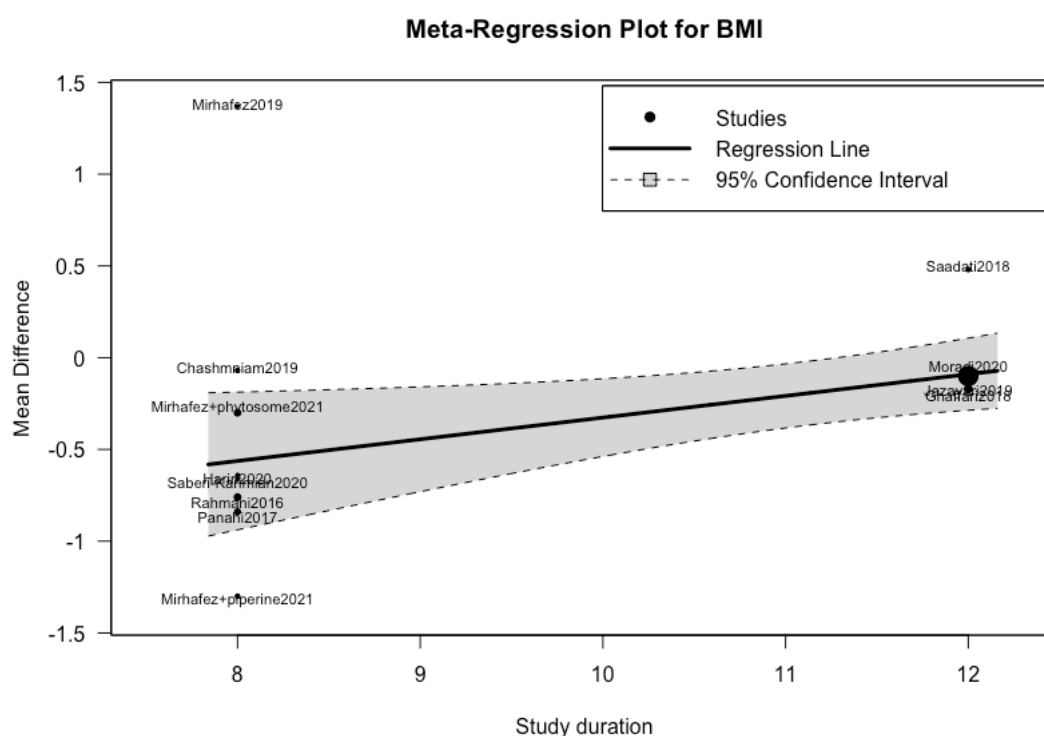
Εικόνα 26. Meta-regression plot της ανάλυσης υποομάδων με βάση τη διάρκεια μελέτης για την επίδραση της κourkouμίνης στο βάρος

4.14.4. BMI

mean difference	SE	duration	lower CI	upper CI	p value	I ² (%)
-0.49	0.24	8	-1.07	0.08	0.08	64.96
-0.09	0.05	12	-0.26	0.08	0.20	0.00

Πίνακας 8. Ανάλυση υποομάδων με βάση τη διάρκεια μελέτης για την επίδραση της κουρκουμίνης στο BMI

Διαπιστώνουμε ότι οι μελέτες με διάρκεια παρέμβασης 8 εβδομάδες επιτυγχάνουν κατά μέσο όρο μεγαλύτερες (δηλαδή πιο αρνητικές) επιδράσεις από τις μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων και η διαφορά μεταξύ των δύο εκτιμήσεων δεν είναι στατιστικώς σημαντική ($p=0.11$).



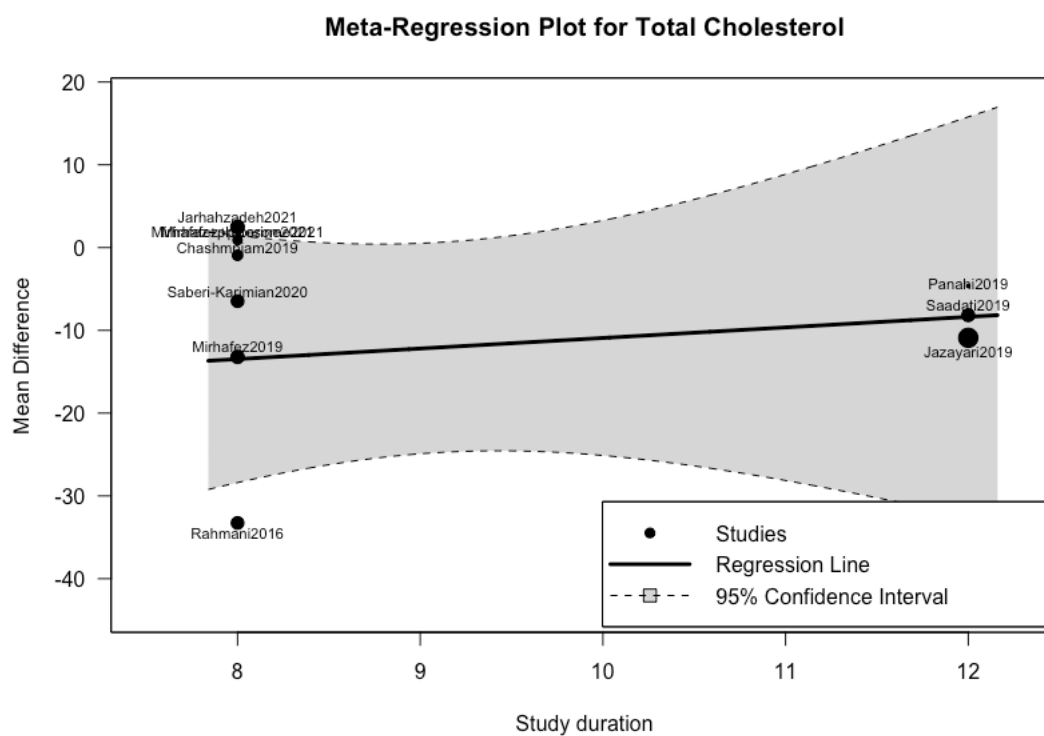
Εικόνα 27. Meta-regression plot της ανάλυσης υποομάδων με βάση τη διάρκεια μελέτης για την επίδραση της κουρκουμίνης στο BMI

4.14.5. Χοληστερόλη

mean difference	SE	duration	lower CI	upper CI	p value	I ² (%)
-13.43	7.46	8	-31.07	4.21	0.11	85.73
-10.82	0.40	12	-12.56	-9.08	<0.01	0.00

Πίνακας 9. Ανάλυση υποομάδων με βάση τη διάρκεια μελέτης για την επίδραση της κourκουμίνης στην ολική χοληστερόλη

Διαπιστώνουμε ότι οι μελέτες με διάρκεια παρέμβασης 8 εβδομάδες επιτυγχάνουν κατά μέσο όρο μεγαλύτερες (δηλαδή πιο αρνητικές) επιδράσεις από τις μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων και η διαφορά μεταξύ των δύο εκτιμήσεων δεν είναι στατιστικώς σημαντική ($p=0.73$).



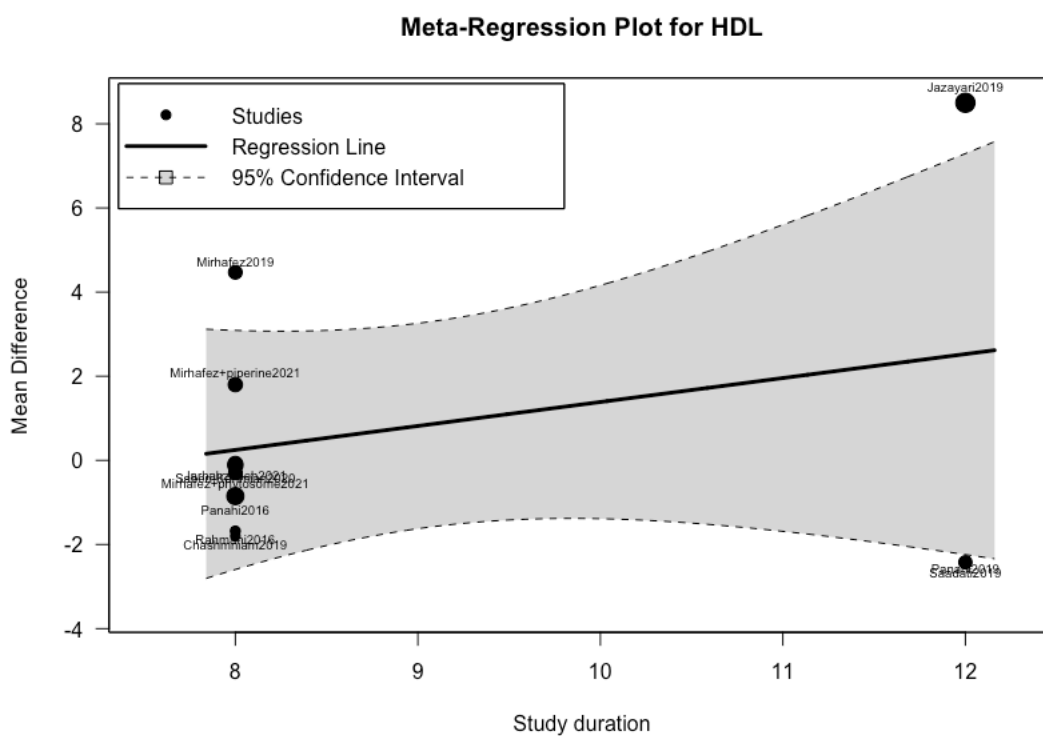
Εικόνα 28. Meta-regression plot της ανάλυσης υποομάδων με βάση τη διάρκεια μελέτης για την επίδραση της κourκουμίνης στην ολική χοληστερόλη

4.14.6. HDL

mean difference	SE	duration	lower CI	upper CI	p value	I ² (%)
0.25	0.68	8	-1.35	1.85	0.72	21.92
1.64	3.75	12	-14.51	17.79	0.70	93.44

Πίνακας 10. Ανάλυση υποομάδων με βάση τη διάρκεια μελέτης για την επίδραση της κουρκουμίνης στη HDL

Παρότι διαπιστώνουμε ότι οι μελέτες με διάρκεια παρέμβασης 12 εβδομάδες επιτυγχάνουν κατά μέσο όρο μεγαλύτερες θετικές επιδράσεις από ότι οι μελέτες διάρκειας 8 εβδομάδων, η διαφορά μεταξύ των δύο εκτιμήσεων δεν είναι στατιστικώς σημαντική ($p=0.72$).



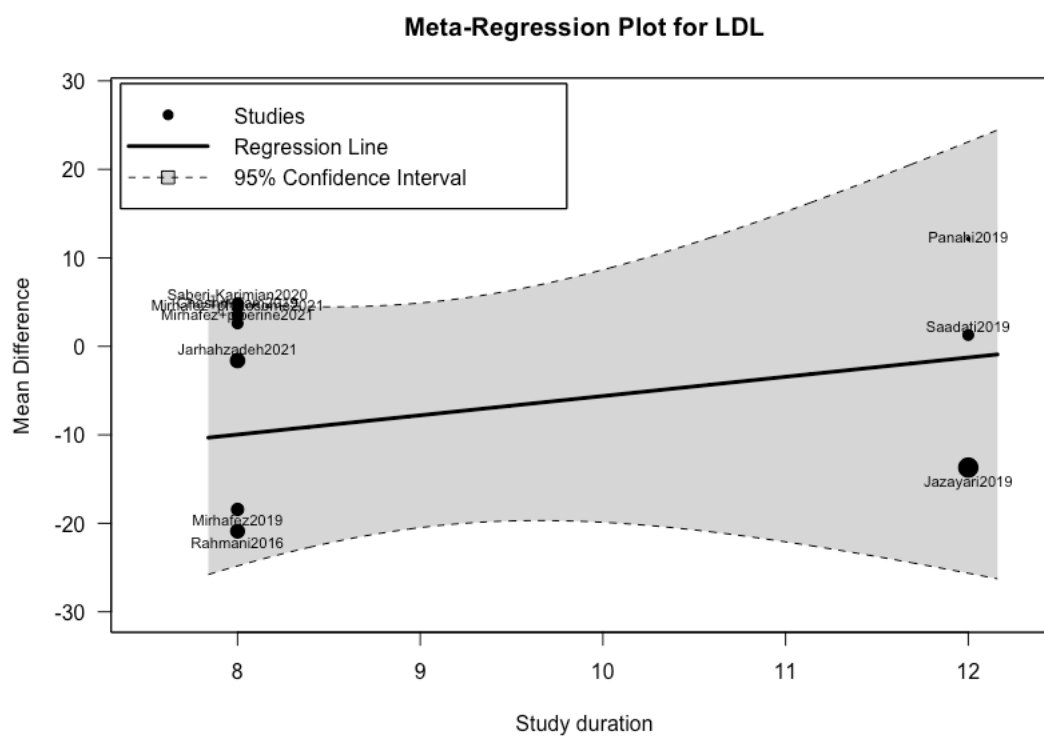
Εικόνα 29. Meta-regression plot της ανάλυσης υποομάδων με βάση τη διάρκεια μελέτης για την επίδραση της κουρκουμίνης στη HDL

4.14.7. LDL

mean difference	SE	duration	lower CI	upper CI	p value	I ² (%)
-9.93	7.02	8	-26.53	6.67	0.20	90.31
-2.42	7.50	12	-34.67	29.84	0.78	80.59

Πίνακας 11. Ανάλυση υποομάδων με βάση τη διάρκεια μελέτης για την επίδραση της κουρκουμίνης στην LDL

Παρότι διαπιστώνουμε ότι οι μελέτες με διάρκεια παρέμβασης 8 εβδομάδες επιτυγχάνουν κατά μέσο όρο μεγαλύτερες (δηλαδή πιο αρνητικές) επιδράσεις από τις μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων, η διαφορά μεταξύ των δύο εκτιμήσεων δεν είναι στατιστικώς σημαντική ($p=0.46$).



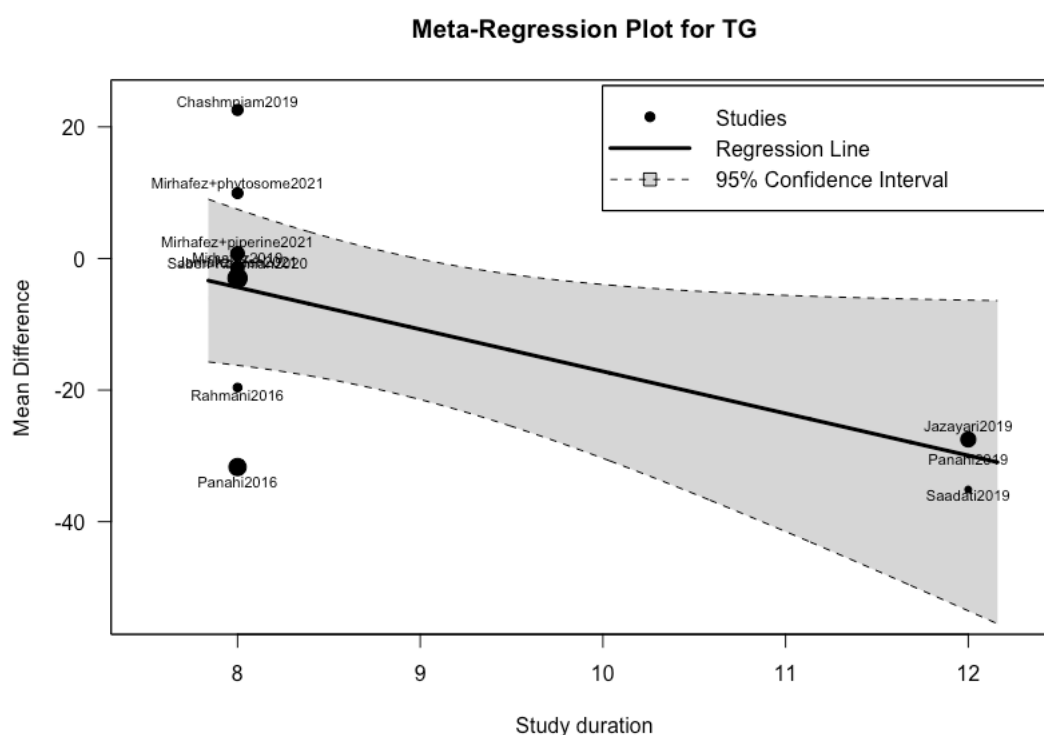
Εικόνα 30. Meta-regression plot της ανάλυσης υποομάδων με βάση τη διάρκεια μελέτης για την επίδραση της κουρκουμίνης στην LDL

4.14.8. Τριγλυκερίδια

mean difference	SE	duration	lower CI	upper CI	p value	I ² (%)
-4.18	5.91	8	-18.15	9.80	0.50	75.71
-28.90	1.95	12	-37.28	-20.63	<0.01	0.00

Πίνακας 12. Ανάλυση υποομάδων με βάση τη διάρκεια μελέτης για την επίδραση της κουρκουμίνης στα τριγλυκερίδια

Διαπιστώνουμε ότι οι μελέτες με διάρκεια παρέμβασης 12 εβδομάδες επιτυγχάνουν κατά μέσο όρο μεγαλύτερες (δηλαδή πιο αρνητικές) επιδράσεις από τις μελέτες διάρκειας 8 εβδομάδων. Η διαφορά μεταξύ των δύο εκτιμήσεων είναι στατιστικώς σημαντική ($p < 0.001$).



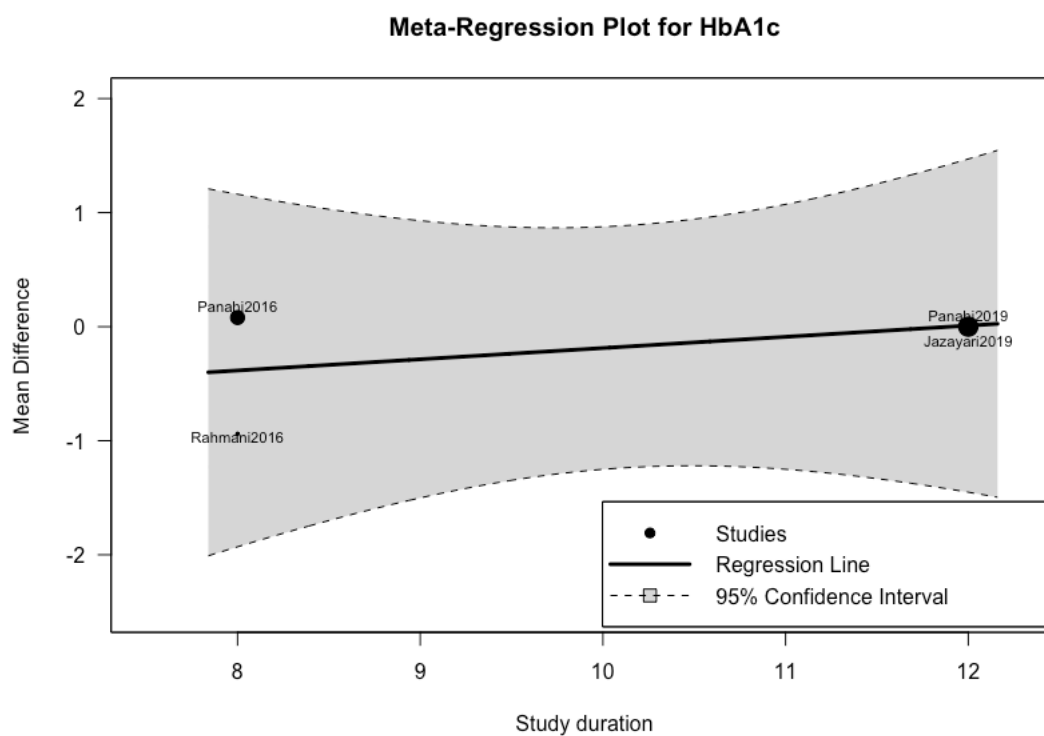
Εικόνα 31. Meta-regression plot της ανάλυσης υποομάδων με βάση τη διάρκεια μελέτης για την επίδραση της κουρκουμίνης στα τριγλυκερίδια

4.14.9. Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

mean difference	SE	duration	lower CI	upper CI	p value	I ² (%)
-0.41	0.51	8	-6.88	6.07	0.57	92.11
0.00	0.00	12	-0.05	0.05	0.86	0.00

Πίνακας 13. Ανάλυση υποομάδων με βάση τη διάρκεια μελέτης για την επίδραση της κourkeυμίνης στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

Διαπιστώνουμε ότι οι μελέτες με διάρκεια παρέμβασης 8 εβδομάδες επιτυγχάνουν κατά μέσο όρο μεγαλύτερες (δηλαδή πιο αρνητικές) επιδράσεις από τις μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων. Η διαφορά μεταξύ των δύο εκτιμήσεων δεν είναι στατιστικώς σημαντική ($p=0.42$).



Εικόνα 32. Meta-regression plot της ανάλυσης υποομάδων με βάση τη διάρκεια μελέτης για την επίδραση της κourkeυμίνης στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

5. Συζήτηση

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση παρουσιάζουμε μικτής ποιότητας δεδομένα, από μελέτες με υψηλό, μέτριο και χαμηλό κίνδυνο μεροληψίας. Οι αρχικές μετα-αναλύσεις χαρακτηρίζονται από υψηλή ετερογένεια, με $I^2 > 65\%$ σε όλες τις μελέτες. Για τις εκβάσεις των AST, ALT, βάρους, δείκτη μάζας σώματος, HDL, LDL και γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης δεν ανιχνεύθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα κουρκουμίνης και την ομάδα ελέγχου. Οριακά σημαντική διαφορά υπέρ της κουρκουμίνης ανιχνεύθηκε στις εκβάσεις της ολικής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων.

Παρά την υψηλή ετερογένεια, στους ασθενείς με NAFLD, τα διαθέσιμα δεδομένα οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η κατανάλωση κουρκουμίνης έχει ωφέλιμη επίδραση στις τιμές των τριγλυκεριδίων και ολικής χοληστερόλης. Αυτή η επίδραση γίνεται ξεκάθαρη μετά από την ανάλυση υποομάδων, στην οποία η ετερογένεια εξαλείφεται ολοκληρωτικά στις μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων για τις δύο αυτές εκβάσεις, ενισχύοντας έντονα το στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα υπέρ της κουρκουμίνης. Έντονα στατιστικά σημαντική διαφορά υπέρ της κουρκουμίνης στην τιμή της ολικής χοληστερόλης παρατηρείται και στην αρχική μετα-ανάλυση μετά την αφαίρεση ως ακραίας τιμής της μελέτης των Panahi και συν.¹⁴⁴

Αντιστοίχως, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η κατανάλωση κουρκουμίνης από τους ασθενείς με NAFLD δεν επηρεάζει το βάρος, το δείκτη μάζας σώματος και τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη. Σχετικά με το βάρος και τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη αυτό το συμπέρασμα ενισχύεται και μετά από την αφαίρεση από τη μετα-ανάλυση της ακραίας τιμής της μελέτης των Rahmaní και συν.¹⁴⁵. Στην ανάλυση υποομάδων, παρατηρείται και για τις 3 προαναφερθείσες εκβάσεις, πλήρης εξάλειψη της ετερογένειας στις μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων ενισχύοντας το συμπέρασμα για την ουδέτερη δράση της κουρκουμίνης.

Σχετικά με τις εκβάσεις των AST, ALT, HDL και LDL, τις οποίες η κατανάλωση κουρκουμίνης δεν επηρεάζει στατιστικώς σημαντικά, δεν καταφέραμε να ανιχνεύσουμε ξεκάθαρα την πηγή της ετερογένειας. Τα δεδομένα που αναδεικνύουμε είναι μικτού κινδύνου μεροληψίας και υψηλής ετερογένειας και, συνεπώς, δε θεωρούμε ότι μπορούμε να εξάγουμε με ασφάλεια συμπεράσματα για τις συγκεκριμένες εκβάσεις. Αξιοσημείωτο, όμως, είναι ότι ακόμα και μετά της αφαίρεση της ακραίας τιμής της μελέτης των Jazayeri-Tehrani και συν.¹⁴⁶ για την HDL και της μελέτης των Panahi και συν.¹⁴⁷ για την LDL τα αποτελέσματα παραμένουν στατιστικώς μη σημαντικά. Επίσης, στην ανάλυση υποομάδων για τις εκβάσεις AST και ALT, παρόλο που προκύπτει παράδοξα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα υπέρ της κουρκουμίνης στις μελέτες διάρκειας 8 εβδομάδων, δεν θεωρούμε ότι αυτό είναι ένα ασφαλές συμπέρασμα που μπορεί να γενικευθεί γιατί οι μελέτες είναι υψηλής ετερογένειας, με I^2 ίσο με 74% και 70% αντίστοιχα για την κάθε έκβαση.

Πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις έχουν αποπειραθεί να εκτιμήσουν την επίδραση της κουρκουμίνης^{148,149,150}. Τα αποτελέσματά μας είναι παρόμοια στις εκβάσεις των λιπιδίων αλλά αδυνατούμε να συμπεράνουμε με ασφάλεια ότι η κουρκουμίνη μειώνει επιτυχώς τις τιμές των ηπατικών ενζύμων, όπως αναφέρεται στις ανασκοπήσεις των Ngu και συν.¹⁵¹ και Khalili και συν.¹⁵². Στην ανασκόπηση των Ngu και συν.¹⁵³ χρησιμοποιούνται επικαλυπτόμενοι πληθυσμοί των ίδιων μελετών ενισχύοντας ψευδώς ένα στατικά σημαντικό αποτέλεσμα. Ακόμη, δεν κατέστη δυνατό από την ομάδα μας να ανευρεθούν τα πρωτογενή αποτελέσματα της μελέτης των Chirapongsathorn και συν.¹⁵⁴, όπως αυτά αναγράφονται στην ανασκόπηση των Ngu και συν.¹⁵⁵, η οποία, βέβαια, είναι αμφιβόλου ποιότητας και υψηλού κινδύνου μεροληψίας. Μια ακόμη διαφορά που παρουσιάζουμε με

τη συγκεκριμένη ανασκόπηση είναι ότι, μέσω της συστηματικής μεθοδολογίας του εργαλείου RoB 2 που ακολουθήσαμε και θεωρώντας υψηλό ποσοστό ελλিপών δεδομένων το >10% αξιολογήσαμε 4 μελέτες ως υψηλού κινδύνου μεροληψίας, σε αντίθεση με τους Ngu και συν.¹⁵⁶ οι οποίοι τις αξιολόγησαν επιεικώς ως χαμηλού κινδύνου μεροληψίας.

Από την παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση απουσιάζει η επίδραση της κουρκουμίνης στη βαρύτητα της NAFLD. Εξαρχής βάσει πρωτοκόλλου δεν στοχεύσαμε να αναλύσουμε εκβάσεις σχετικές με τη βαρύτητα της νόσου, παρόλο που αφορούν άμεσα τους θεραπευτικούς στόχους. Η ηπατική στεάτωση κυρίως εκτιμάται έμμεσα μέσω υπερηχογραφήματος ήπατος, όπως άλλωστε αποδείχθηκε από τις περισσότερες μελέτες που συμμετέχουν στην ανασκόπηση, και βιοχημικούς δείκτες ίνωσης¹⁵⁷. Το υπερηχογράφημα ήπατος, ενώ αποτελεσματική, διαδεδομένη και συμφέρουσα, παραμένει μία υποκειμενική μέθοδος εκτίμησης. Συνεπώς, περιορίσαμε τις εκβάσεις μας στο φάσμα των εργαστηριακών και ανθρωπομετρικών αντικειμενικών παραμέτρων,

Ένα άλλο μειονέκτημα πηγάζει από τον πληθυσμό των συμπεριληφθέντων μελετών ο οποίος προέρχεται κατά κύριο λόγο από μία χώρα (Ιράν) και επομένως ένα συμπέρασμα για τους ασθενείς με NAFLD ίσως δε θα μπορέσει γενικευθεί σε παγκόσμια κλίμακα. Αποδεικνύεται ακόμα ότι επαναλαμβάνονται συνεχώς οι ίδιοι ερευνητές στις ομάδες των συγγραφέων των μελετών και πιθανώς, παραμένει ενδεχομένως ένα αδιευκρίνιστο ποσοστό επικάλυψης των πληθυσμών των δειγμάτων των μελετών. Ως ομάδα, προσπαθήσαμε να το διορθώσουμε συγχωνεύοντας άρθρα που παρουσίαζαν όμοια νούμερα πληθυσμών και αποτελεσμάτων υπό το ίδιο ερευνητικό πρωτόκολλο ενώ αποστείλαμε μέσω ηλεκτρονικής αλληλογραφίας ερωτήματα προς τους συγγραφείς.

Είναι λοιπόν εμφανής η ανάγκη να πραγματοποιηθούν επιπρόσθετες μελέτες υψηλής ποιότητας σχετικά με την επίδραση της κουρκουμίνης στη NAFLD, έτσι ώστε να προκύπτουν μέσα από αυτές υψηλής ποιότητας συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις. Η ποιότητα άλλωστε των μετα-αναλύσεων είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την ποιότητα των μελετών που εισάγονται σε αυτές¹⁵⁸.

Στους παράγοντες κινδύνου για NAFLD περιλαμβάνονται η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η αρτηριακή υπέρταση, η υψηλή ολική χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια, η ηλικία άνω των 50 ετών, το κάπνισμα και το μεταβολικό σύνδρομο¹⁵⁹. Η πρόληψη της NAFLD αλλά και η επιβράδυνση της εξέλιξής της βασίζεται έντονα στην τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου, όπου αυτό είναι δυνατόν, μέσα από σκληρές αλλαγές στον τρόπο ζωής. Αυτός είναι άλλωστε και ο κυρίαρχος λόγος που τα διαιτητικά συμπληρώματα και τα nutraceuticals εμφανίζονται τόσο ελκυστικά σε όλους τους ασθενείς, παρά το κόστος τους.

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, καταλήγουμε τελικά σε ένα ισχυρό συμπέρασμα ότι η κατανάλωση συμπληρωμάτων διατροφής με κουρκουμίνη είναι αποτελεσματική στη μείωση της ολικής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων σε ασθενείς με NAFLD αλλά δεν μπορούμε να καταλήξουμε ότι τα συγκεκριμένα συμπληρώματα έχουν ωφέλιμη επίδραση στις υπόλοιπες εκβάσεις που μελετήσαμε.

6. Παράρτημα

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	1
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	15,16
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	32
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	32
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	33
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	32
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	33
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	33
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	34
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g., for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	32
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g., participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	32
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	34
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g., risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	34
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g., tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	34
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	35
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	35
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	35
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g., subgroup analysis, meta-regression).	35-36
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	36
Reporting bias	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising	34

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
assessment		from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	34
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	38
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	39
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	40
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	42
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	43
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	43
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g., confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	43
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	43
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	61-69
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	61-69
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	61-69
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	70
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	70
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	71
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	71
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	33
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	33
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	33
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	NA
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	NA
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: analytic code.	74

- Κώδικας για τις μετατροπές μεγεθών, τη μετα-ανάλυση και τα γραφήματα

```

#Imports
library(readxl)
library(metafor)

#Read_data
dat = read_excel("data.xlsx", sheet = " ***outcome*** ", col_names = TRUE)

#calculate yi(observed effect sizes or outcomes),vi(corresponding sampling variances) for each study
metadat = escalc("MD", m1i=curcu_mean, sd1i=curcu_sd, n1i=curcu_N,
                m2i=plc_mean, sd2i=plc_sd, n2i=plc_N, slab=study_id, data=dat, vtype = "LS")

#Perform the meta-analysis
res = rma(yi,vi, data=metadat, method="REML", digits=2, test = "knha",control=list(maxiter=1000))

#View the results
summary(res)

#Calculate 95% prediction interval
predict(res)

#Create forest plots with weights and prediction interval
forest(res,showweight=T,addpred = T, header = T,main="Forest Plot for ***outcome***")

#Check for influential studies and outliers
influence(res)

#Perform the meta-analysis WITHOUT the outlier
res_no-outlier = rma(yi,vi, data=metadat, method="REML", digits=2, test = "knha", subset=(outlier=="N"),control=list(maxiter=1000))
summary(res_no-outlier)

#Create the funnel plot
funnel(res, digits =list(1L,1),las=1,label = 3, , legend = T, main="Funnel Plot for ***outcome***")

#Egger's Regression Test for Funnel Plot Asymmetry
regtest(res)

#Rank Correlation Test for Funnel Plot Asymmetry
ranktest(res)

#Perform trimnfill
trimfill(res)

#Plot_IF_needed
funnel(trimfill(res), las=1, label = 3, legend =c("topleft"),main="Trim-and-fill Funnel Plot for ***outcome***")

#Subgroup analysis duration
res8 = rma( yi,vi, method="REML", digits=2, test = "knha", data=metadat,subset = (dat$`duration(weeks)`=="8"),control=list(maxiter=1000))
summary(res8)
res12 = rma( yi,vi,method="REML", digits=2, test = "knha",data=metadat,subset = (dat$`duration(weeks)`=="12"), control=list(maxiter=1000))
summary(res12)

#Compare 8 vs 12weeks
dat.comp = data.frame(estimate = c(coef(res8), coef(res12)), stderror = c(res8$se, res12$se),
                      meta = c("8","12"), tau2 = round(c(res8$tau2, res12$tau2),3))
summary(dat.comp)

#Perform Meta-regression
res_meta = rma( yi,vi, data=metadat, method="REML", digits=2, test = "knha",mods = ~dat$`duration(weeks)`, control=list(maxiter=1000))
summary(res_meta)

#Create Meta-regression plot
regplot(res_meta,label = T ,offset = 1, pch=20,,xlab = "Study duration",las=1,legend = c("bottomright"),
        main="Meta-Regression Plot for ***outocme***")

```

7. Βιβλιογραφία

- ¹ J. Ludwig et al., “Nonalcoholic Steatohepatitis: Mayo Clinic Experiences with a Hitherto Unnamed Disease,” *Mayo Clinic Proceedings* 55, no. 7 (July 1980): 434–38.
- ² Geoffrey C. Farrell and Claire Z. Larter, “Nonalcoholic Fatty Liver Disease: From Steatosis to Cirrhosis,” *Hepatology* 43, no. S1 (February 2006): S99–112, <https://doi.org/10.1002/hep.20973>.
- ³ Adeeb Shehzad et al., “New Mechanisms and the Anti-Inflammatory Role of Curcumin in Obesity and Obesity-Related Metabolic Diseases,” *European Journal of Nutrition* 50, no. 3 (April 2011): 151–61, <https://doi.org/10.1007/s00394-011-0188-1>.
- ⁴ G. Vernon, A. Baranova, and Z. M. Younossi, “Systematic Review: The Epidemiology and Natural History of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Non-Alcoholic Steatohepatitis in Adults: Systematic Review: Epidemiology of NAFLD and NASH,” *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 34, no. 3 (August 2011): 274–85, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x>.
- ⁵ Mark Benedict and Xuchen Zhang, “Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: An Expanded Review,” *World Journal of Hepatology* 9, no. 16 (2017): 715, <https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i16.715>.
- ⁶ Farrell and Larter, “Nonalcoholic Fatty Liver Disease.”
- ⁷ George V. Papatheodoridis et al., “High Prevalence of Elevated Liver Enzymes in Blood Donors: Associations with Male Gender and Central Adiposity,” *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 19, no. 4 (April 2007): 281–87, <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328011438b>.
- ⁸ Christos D Zois, “Steatosis and Steatohepatitis in Postmortem Material from Northwestern Greece,” *World Journal of Gastroenterology* 16, no. 31 (2010): 3944, <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i31.3944>.
- ⁹ P. Ferenci et al., “EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson’s Disease,” *Journal of Hepatology* 56, no. 3 (2012): 671–85, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.11.007>.
- ¹⁰ Tracy L. Setji et al., “Nonalcoholic Steatohepatitis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Young Women with Polycystic Ovary Syndrome,” *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91, no. 5 (May 1, 2006): 1741–47, <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2774>.
- ¹¹ A. Baranova et al., “Systematic Review: Association of Polycystic Ovary Syndrome with Metabolic Syndrome and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Systematic Review: Polycystic Ovary Syndrome, NAFLD and Bariatric Surgery,” *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 33, no. 7 (April 2011): 801–14, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04579.x>.
- ¹² Vignan Manne, Priya Handa, and Kris V. Kowdley, “Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis,” *Clinics in Liver Disease* 22, no. 1 (February 2018): 23–37, <https://doi.org/10.1016/j.cld.2017.08.007>.
- ¹³ Christopher P. Day and Oliver F.W. James, “Steatohepatitis: A Tale of Two ‘Hits’?,” *Gastroenterology* 114, no. 4 (April 1998): 842–45, [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(98\)70599-2](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(98)70599-2).
- ¹⁴ William Peverill, Lawrie Powell, and Richard Skoien, “Evolving Concepts in the Pathogenesis of NASH: Beyond Steatosis and Inflammation,” *International Journal of Molecular Sciences* 15, no. 5 (May 14, 2014): 8591–8638, <https://doi.org/10.3390/ijms15058591>.
- ¹⁵ Elena Buzzetti, Massimo Pinzani, and Emmanuel A. Tsochatzis, “The Multiple-Hit Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD),” *Metabolism* 65, no. 8 (August 2016): 1038–48, <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.012>.
- ¹⁶ Herbert Tilg and Alexander R. Moschen, “Evolution of Inflammation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Multiple Parallel Hits Hypothesis,” *Hepatology* 52, no. 5 (November 2010): 1836–46, <https://doi.org/10.1002/hep.24001>.
- ¹⁷ Kook Hwan Kim and Myung-Shik Lee, “Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis and Hormone-Based Therapeutic Approaches,” *Frontiers in Endocrinology* 9 (August 24, 2018): 485, <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00485>.
- ¹⁸ Mariana Murea, Lijun Ma, and Barry I. Freedman, “Genetic and Environmental Factors Associated with Type 2 Diabetes and Diabetic Vascular Complications,” *The Review of Diabetic Studies* 9, no. 1 (2012): 6–22, <https://doi.org/10.1900/RDS.2012.9.6>.
- ¹⁹ S. E. Shoelson, “Inflammation and Insulin Resistance,” *Journal of Clinical Investigation* 116, no. 7 (July 3, 2006): 1793–1801, <https://doi.org/10.1172/JCI29069>.
- ²⁰ Emmanuel A. Tsochatzis, George V. Papatheodoridis, and Athanasios J. Archimandritis, “Adipokines in Nonalcoholic Steatohepatitis: From Pathogenesis to Implications in Diagnosis and Therapy,” *Mediators of Inflammation* 2009 (2009): 1–8, <https://doi.org/10.1155/2009/831670>.

-
- ²¹ Aimin Xu et al., "The Fat-Derived Hormone Adiponectin Alleviates Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Diseases in Mice," *The Journal of Clinical Investigation* 112, no. 1 (July 2003): 91–100, <https://doi.org/10.1172/JCI17797>.
- ²² Christa Buechler, Josef Wanninger, and Markus Neumeier, "Adiponectin, a Key Adipokine in Obesity Related Liver Diseases," *World Journal of Gastroenterology* 17, no. 23 (June 21, 2011): 2801–11, <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i23.2801>.
- ²³ Herbert Tilg and Gökhan S. Hotamisligil, "Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Cytokine-Adipokine Interplay and Regulation of Insulin Resistance," *Gastroenterology* 131, no. 3 (September 2006): 934–45, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.05.054>.
- ²⁴ Masayuki Adachi and David A. Brenner, "High Molecular Weight Adiponectin Inhibits Proliferation of Hepatic Stellate Cells via Activation of Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase," *Hepatology* 47, no. 2 (January 25, 2008): 677–85, <https://doi.org/10.1002/hep.21991>.
- ²⁵ Ersilia Nigro et al., "New Insight into Adiponectin Role in Obesity and Obesity-Related Diseases," *BioMed Research International* 2014 (2014): 1–14, <https://doi.org/10.1155/2014/658913>.
- ²⁶ Giovanni Targher et al., "Associations between Plasma Adiponectin Concentrations and Liver Histology in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease," *Clinical Endocrinology* 64, no. 6 (June 2006): 679–83, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02527.x>.
- ²⁷ Robert V. Considine et al., "Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans," *New England Journal of Medicine* 334, no. 5 (February 1996): 292–95, <https://doi.org/10.1056/NEJM199602013340503>.
- ²⁸ Timon Adolph et al., "Adipokines and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Multiple Interactions," *International Journal of Molecular Sciences* 18, no. 8 (July 29, 2017): 1649, <https://doi.org/10.3390/ijms18081649>.
- ²⁹ Stergios A. Polyzos et al., "Circulating Leptin in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis," *Diabetologia* 59, no. 1 (January 2016): 30–43, <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3769-3>.
- ³⁰ Stefano Bellentani et al., "Epidemiology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease," *Digestive Diseases* 28, no. 1 (2010): 155–61, <https://doi.org/10.1159/000282080>.
- ³¹ Jennifer E. Lambert et al., "Increased de Novo Lipogenesis Is a Distinct Characteristic of Individuals with Nonalcoholic Fatty Liver Disease," *Gastroenterology* 146, no. 3 (March 2014): 726–35, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.11.049>.
- ³² Brent A. Neuschwander-Tetri, "Hepatic Lipotoxicity and the Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: The Central Role of Nontriglyceride Fatty Acid Metabolites," *Hepatology* 52, no. 2 (August 2010): 774–88, <https://doi.org/10.1002/hep.23719>.
- ³³ Peverill, Powell, and Skoien, "Evolving Concepts in the Pathogenesis of NASH."
- ³⁴ Paulo Matafome and Raquel Seiça, "Function and Dysfunction of Adipose Tissue," in *Obesity and Brain Function*, ed. Liliana Letra and Raquel Seiça, vol. 19, Advances in Neurobiology (Cham: Springer International Publishing, 2017), 3–31, https://doi.org/10.1007/978-3-319-63260-5_1.
- ³⁵ Chiara Saponaro et al., "The Subtle Balance between Lipolysis and Lipogenesis: A Critical Point in Metabolic Homeostasis," *Nutrients* 7, no. 11 (November 13, 2015): 9453–74, <https://doi.org/10.3390/nu7115475>.
- ³⁶ Laura L. Listenberger et al., "Triglyceride Accumulation Protects against Fatty Acid-Induced Lipotoxicity," *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100, no. 6 (March 18, 2003): 3077–82, <https://doi.org/10.1073/pnas.0630588100>.
- ³⁷ George N. Ioannou, "The Role of Cholesterol in the Pathogenesis of NASH," *Trends in Endocrinology & Metabolism* 27, no. 2 (February 2016): 84–95, <https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.11.008>.
- ³⁸ Abed Janoudi et al., "Cholesterol Crystal Induced Arterial Inflammation and Destabilization of Atherosclerotic Plaque," *European Heart Journal* 37, no. 25 (July 1, 2016): 1959–67, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv653>.
- ³⁹ Jérôme Boursier et al., "The Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated with Gut Dysbiosis and Shift in the Metabolic Function of the Gut Microbiota," *Hepatology (Baltimore, Md.)* 63, no. 3 (March 2016): 764–75, <https://doi.org/10.1002/hep.28356>.
- ⁴⁰ K. Cope, T. Risby, and A. M. Diehl, "Increased Gastrointestinal Ethanol Production in Obese Mice: Implications for Fatty Liver Disease Pathogenesis," *Gastroenterology* 119, no. 5 (November 2000): 1340–47, <https://doi.org/10.1053/gast.2000.19267>.
- ⁴¹ Buzzetti, Pinzani, and Tsochatzis, "The Multiple-Hit Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)."
- ⁴² Dongsheng Cai et al., "Local and Systemic Insulin Resistance Resulting from Hepatic Activation of IKK- β and NF-KB," *Nature Medicine* 11, no. 2 (February 2005): 183–90, <https://doi.org/10.1038/nm1166>.

-
- ⁴³ K Tomita, "Tumour Necrosis Factor Signalling through Activation of Kupffer Cells Plays an Essential Role in Liver Fibrosis of Non-Alcoholic Steatohepatitis in Mice," *Gut* 55, no. 3 (March 1, 2006): 415–24, <https://doi.org/10.1136/gut.2005.071118>.
- ⁴⁴ Shehua Qian, Olga Golubnitschaja, and Xianquan Zhan, "Chronic Inflammation: Key Player and Biomarker-Set to Predict and Prevent Cancer Development and Progression Based on Individualized Patient Profiles," *EPMA Journal* 10, no. 4 (December 2019): 365–81, <https://doi.org/10.1007/s13167-019-00194-x>.
- ⁴⁵ Li Chen et al., "Mechanisms Linking Inflammation to Insulin Resistance," *International Journal of Endocrinology* 2015 (2015): 1–9, <https://doi.org/10.1155/2015/508409>.
- ⁴⁶ L. Franceschetti et al., "Critical Role of Nfkb in the Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Widespread Key Regulator," *Current Molecular Medicine* 21, no. 6 (2021): 495–505, <https://doi.org/10.2174/1566524020666201026162343>.
- ⁴⁷ Shigetada Furukawa et al., "Increased Oxidative Stress in Obesity and Its Impact on Metabolic Syndrome," *Journal of Clinical Investigation* 114, no. 12 (December 15, 2004): 1752–61, <https://doi.org/10.1172/JCI21625>.
- ⁴⁸ Umut Özcan et al., "Endoplasmic Reticulum Stress Links Obesity, Insulin Action, and Type 2 Diabetes," *Science* 306, no. 5695 (October 15, 2004): 457–61, <https://doi.org/10.1126/science.1103160>.
- ⁴⁹ Ignazio Grattagliano et al., "Role of Mitochondria in Nonalcoholic Fatty Liver Disease-from Origin to Propagation," *Clinical Biochemistry* 45, no. 9 (June 2012): 610–18, <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.03.024>.
- ⁵⁰ Tilg and Moschen, "Evolution of Inflammation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease."
- ⁵¹ Karen Wallace, Alastair D. Burt, and Matthew C. Wright, "Liver Fibrosis," *Biochemical Journal* 411, no. 1 (April 1, 2008): 1–18, <https://doi.org/10.1042/BJ20071570>.
- ⁵² Peverill, Powell, and Skoien, "Evolving Concepts in the Pathogenesis of NASH."
- ⁵³ Scott L. Friedman, "Mechanisms of Hepatic Fibrogenesis," *Gastroenterology* 134, no. 6 (May 2008): 1655–69, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.03.003>.
- ⁵⁴ Yngve Falck-Ytter et al., "Clinical Features and Natural History of Nonalcoholic Steatosis Syndromes," *Seminars in Liver Disease* 21, no. 01 (2001): 017–026, <https://doi.org/10.1055/s-2001-12926>.
- ⁵⁵ Praveen Sharma and Anil Arora, "Clinical Presentation of Alcoholic Liver Disease and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Spectrum and Diagnosis," *Translational Gastroenterology and Hepatology* 5 (April 2020): 19–19, <https://doi.org/10.21037/tgh.2019.10.02>.
- ⁵⁶ Arthur J. McCullough, "The Clinical Features, Diagnosis and Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease," *Clinics in Liver Disease* 8, no. 3 (August 2004): 521–33, viii, <https://doi.org/10.1016/j.cld.2004.04.004>.
- ⁵⁷ Annalisa Berzigotti et al., "EASL Clinical Practice Guidelines on Non-Invasive Tests for Evaluation of Liver Disease Severity and Prognosis – 2021 Update," *Journal of Hepatology* 75, no. 3 (September 2021): 659–89, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.025>.
- ⁵⁸ Bruce R. Bacon et al., "Nonalcoholic Steatohepatitis: An Expanded Clinical Entity," *Gastroenterology* 107, no. 4 (October 1994): 1103–9, [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(94\)90235-6](https://doi.org/10.1016/0016-5085(94)90235-6).
- ⁵⁹ Paul Angulo et al., "Independent Predictors of Liver Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis," *Hepatology* 30, no. 6 (December 1999): 1356–62, <https://doi.org/10.1002/hep.510300604>.
- ⁶⁰ Matthew W. Pantari and Stephen A. Harrison, "Nonalcoholic Fatty Liver Disease Presenting With an Isolated Elevated Alkaline Phosphatase:," *Journal of Clinical Gastroenterology* 40, no. 7 (August 2006): 633–35, <https://doi.org/10.1097/00004836-200608000-00015>.
- ⁶¹ Yoshihisa Takahashi, "Current Pharmacological Therapies for Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis," *World Journal of Gastroenterology* 21, no. 13 (2015): 3777, <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i13.3777>.
- ⁶² Naga Chalasani et al., "The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association," *Hepatology* 55, no. 6 (June 2012): 2005–23, <https://doi.org/10.1002/hep.25762>.
- ⁶³ Eric A. Klein et al., "Vitamin E and the Risk of Prostate Cancer: The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)," *JAMA* 306, no. 14 (October 12, 2011): 1549, <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1437>.
- ⁶⁴ Sumio Watanabe et al., "Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis," *Journal of Gastroenterology* 50, no. 4 (April 2015): 364–77, <https://doi.org/10.1007/s00535-015-1050-7>.
- ⁶⁵ A. Vogel and J. Pelletier, "Examen Chimique de La Racine de Curcuma," *J Pharm* 1 (1815): 289–300.
- ⁶⁶ V. Lampe and J. Milobedzka, "Studien Über Curcumin," *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft* 46, no. 2 (April 1913): 2235–40, <https://doi.org/10.1002/cber.191304602149>.

- ⁶⁷ K R Srinivasan, "A CHROMATOGRAPHIC STUDY OF THE CURCUMINOIDS IN *CURCUMA LONGA*, L," *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 5, no. 1 (April 12, 2011): 448–57, <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1953.tb14007.x>.
- ⁶⁸ Fumiyuki Kiuchi et al., "Studies on Crude Drugs Effective on Visceral Larva Migrans. Part XVI. Nematocidal Activity of Turmeric: Synergistic Action of Curcuminoids.," *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 41, no. 9 (1993): 1640–43, <https://doi.org/10.1248/cpb.41.1640>.
- ⁶⁹ A. Shehzad and Y.S. Lee, "Curcumin: Multiple Molecular Targets Mediate Multiple Pharmacological Actions: A Review," *Drugs of the Future* 35, no. 2 (2010): 113, <https://doi.org/10.1358/dof.2010.035.02.1426640>.
- ⁷⁰ Giuseppe Derosa et al., "Effect of Curcumin on Circulating Interleukin-6 Concentrations: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials," *Pharmacological Research* 111 (September 2016): 394–404, <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.07.004>.
- ⁷¹ Amirhossein Sahebkar et al., "Effect of Curcuminoids on Oxidative Stress: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials," *Journal of Functional Foods* 18 (October 2015): 898–909, <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.01.005>.
- ⁷² D. Harman, "Aging: A Theory Based on Free Radical and Radiation Chemistry," *Journal of Gerontology* 11, no. 3 (July 1, 1956): 298–300, <https://doi.org/10.1093/geronj/11.3.298>.
- ⁷³ James S. Wright, "Predicting the Antioxidant Activity of Curcumin and Curcuminoids," *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* 591, no. 1–3 (August 2002): 207–17, [https://doi.org/10.1016/S0166-1280\(02\)00242-7](https://doi.org/10.1016/S0166-1280(02)00242-7).
- ⁷⁴ Yadira Rivera-Espinoza and Pablo Muriel, "Pharmacological Actions of Curcumin in Liver Diseases or Damage," *Liver International* 29, no. 10 (November 2009): 1457–66, <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.02086.x>.
- ⁷⁵ Haim Shapiro and Rafael Bruck, "Therapeutic Potential of Curcumin in Non-Alcoholic Steatohepatitis.," *Nutrition Research Reviews* 18, no. 2 (December 2005): 212–21, <https://doi.org/10.1079/NRR2005106>.
- ⁷⁶ Jean-Marc Zingg, Syeda T. Hasan, and Mohsen Meydani, "Molecular Mechanisms of Hypolipidemic Effects of Curcumin," *BioFactors* 39, no. 1 (January 2013): 101–21, <https://doi.org/10.1002/biof.1072>.
- ⁷⁷ Shehzad et al., "New Mechanisms and the Anti-Inflammatory Role of Curcumin in Obesity and Obesity-Related Metabolic Diseases."
- ⁷⁸ R. Christopher Benyon and Michael J. P. Arthur, "Mechanisms of Hepatic Fibrosis.," *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 27, no. 1 (July 1998): 75–85, <https://doi.org/10.1097/00005176-199807000-00013>.
- ⁷⁹ Hideaki Nagase and J. Frederick Woessner, "Matrix Metalloproteinases," *Journal of Biological Chemistry* 274, no. 31 (July 1999): 21491–94, <https://doi.org/10.1074/jbc.274.31.21491>.
- ⁸⁰ Rajagopalan Rukkumani et al., "Curcumin Influences Hepatic Expression Patterns of Matrix Metalloproteinases in Liver Toxicity.," *The Italian Journal of Biochemistry* 53, no. 2 (July 2004): 61–66.
- ⁸¹ G. Akila et al., "Effects of Curcumin on Lipid Profile and Lipid Peroxidation Status in Experimental Hepatic Fibrosis," *Hepatology Research* 11, no. 3 (1998): 147–57.
- ⁸² Matthew J Page et al., "The PRISMA 2020 Statement: An Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews," *BMJ*, March 29, 2021, n71, <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
- ⁸³ Jonathan A C Sterne et al., "RoB 2: A Revised Tool for Assessing Risk of Bias in Randomised Trials," *BMJ*, August 28, 2019, l4898, <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>.
- ⁸⁴ J. P. T. Higgins et al., "The Cochrane Collaboration's Tool for Assessing Risk of Bias in Randomised Trials," *BMJ* 343, no. oct18 2 (October 18, 2011): d5928–d5928, <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>.
- ⁸⁵ Xiang Wan et al., "Estimating the Sample Mean and Standard Deviation from the Sample Size, Median, Range and/or Interquartile Range," *BMC Medical Research Methodology* 14, no. 1 (December 2014): 135, <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-135>.
- ⁸⁶ Julian PT Higgins et al., *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (John Wiley & Sons, 2019).
- ⁸⁷ Wolfgang Viechtbauer, "Conducting Meta-Analyses in R with the **Metafor** Package," *Journal of Statistical Software* 36, no. 3 (2010), <https://doi.org/10.18637/jss.v036.i03>.
- ⁸⁸ Joanna IntHout, John PA Ioannidis, and George F Borm, "The Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman Method for Random Effects Meta-Analysis Is Straightforward and Considerably Outperforms the Standard DerSimonian-Laird Method," *BMC Medical Research Methodology* 14, no. 1 (December 2014): 25, <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-25>.
- ⁸⁹ R. D. Riley, J. P. T. Higgins, and J. J. Deeks, "Interpretation of Random Effects Meta-Analyses," *BMJ* 342, no. feb10 2 (February 10, 2011): d549–d549, <https://doi.org/10.1136/bmj.d549>.
- ⁹⁰ Christopher Partlett and Richard D. Riley, "Random Effects Meta-Analysis: Coverage Performance of 95 % Confidence and Prediction Intervals Following REML Estimation: RANDOM EFFECTS META-ANALYSIS:

COVERAGE PERFORMANCE OF 95 % CI AND PI," *Statistics in Medicine* 36, no. 2 (January 30, 2017): 301–17, <https://doi.org/10.1002/sim.7140>.

⁹¹ Wolfgang Viechtbauer, "Bias and Efficiency of Meta-Analytic Variance Estimators in the Random-Effects Model," *Journal of Educational and Behavioral Statistics* 30, no. 3 (2005): 261–93.

⁹² Areti Angeliki Veroniki et al., "Methods to Estimate the Between-study Variance and Its Uncertainty in Meta-analysis," *Research Synthesis Methods* 7, no. 1 (March 2016): 55–79, <https://doi.org/10.1002/jrsm.1164>.

⁹³ D. Bohning, "Some General Points in Estimating Heterogeneity Variance with the DerSimonian-Laird Estimator," *Biostatistics* 3, no. 4 (December 1, 2002): 445–57, <https://doi.org/10.1093/biostatistics/3.4.445>.

⁹⁴ Dean Langan et al., "A Comparison of Heterogeneity Variance Estimators in Simulated Random-effects Meta-analyses," *Research Synthesis Methods* 10, no. 1 (March 2019): 83–98, <https://doi.org/10.1002/jrsm.1316>.

⁹⁵ W. G. Cochran, "THE COMPARISON OF PERCENTAGES IN MATCHED SAMPLES," *Biometrika* 37, no. 3–4 (December 1, 1950): 256–66, <https://doi.org/10.1093/biomet/37.3-4.256>.

⁹⁶ J. P T Higgins, "Measuring Inconsistency in Meta-Analyses," *BMJ* 327, no. 7414 (September 6, 2003): 557–60, <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>.

⁹⁷ Julian PT Higgins et al., *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (John Wiley & Sons, 2019).

⁹⁸ R. Dennis Cook, "Influential Observations in Linear Regression," *Journal of the American Statistical Association* 74, no. 365 (March 1979): 169–74, <https://doi.org/10.1080/01621459.1979.10481634>.

⁹⁹ Wolfgang Viechtbauer and Mike W.-L. Cheung, "Outlier and Influence Diagnostics for Meta-Analysis," *Research Synthesis Methods* 1, no. 2 (April 2010): 112–25, <https://doi.org/10.1002/jrsm.11>.

¹⁰⁰ M. Egger et al., "Bias in Meta-Analysis Detected by a Simple, Graphical Test," *BMJ* 315, no. 7109 (September 13, 1997): 629–34, <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629>.

¹⁰¹ C. B. Begg and M. Mazumdar, "Operating Characteristics of a Rank Correlation Test for Publication Bias," *Biometrics* 50, no. 4 (December 1994): 1088–1101.

¹⁰² Sue Duval and Richard Tweedie, "A Nonparametric 'Trim and Fill' Method of Accounting for Publication Bias in Meta-Analysis," *Journal of the American Statistical Association* 95, no. 449 (March 2000): 89–98, <https://doi.org/10.1080/01621459.2000.10473905>.

¹⁰³ Q. Sun et al., "Therapeutic Potential of Natural Plants Against Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Targeting the Interplay Between Gut Microbiota and Bile Acids," *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 12 (2022), <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.854879>.

¹⁰⁴ Chiara Cerletti et al., "Randomised Trial of Chronic Supplementation with a Nutraceutical Mixture in Subjects with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.," *The British Journal of Nutrition* 123, no. 2 (January 28, 2020): 190–97, <https://doi.org/10.1017/S0007114519002484>.

¹⁰⁵ Yunes Panahi et al., "Efficacy of Phospholipidated Curcumin in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Study.," *Journal of Asian Natural Products Research* 21, no. 8 (August 2019): 798–805, <https://doi.org/10.1080/10286020.2018.1505873>.

¹⁰⁶ Arrigo F. G. Cicero et al., "Effects of Phytosomal Curcumin on Anthropometric Parameters, Insulin Resistance, Cortisolemia and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Indices: A Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial.," *European Journal of Nutrition* 59, no. 2 (March 2020): 477–83, <https://doi.org/10.1007/s00394-019-01916-7>.

¹⁰⁷ Senada Selmanovic et al., "Therapeutic Effects of Curcumin on Ultrasonic Morphological Characteristics of Liver in Patients with Metabolic Syndrome.," *Acta Informatica Medica : AIM : Journal of the Society for Medical Informatics of Bosnia & Herzegovina : Casopis Društva Za Medicinsku Informatiku BiH* 25, no. 3 (September 2017): 169–74, <https://doi.org/10.5455/aim.2017.25.169-174>.

¹⁰⁸ Seyed Reza Mirhafez et al., "The Effect of Curcumin with Piperine Supplementation on Pro-Oxidant and Antioxidant Balance in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.," *Drug Metabolism and Personalized Therapy* 34, no. 2 (May 30, 2019): /j/dmdi.2019.34.issue-2/dmpt-2018-0040/dmpt-2018-0040.xml, <https://doi.org/10.1515/dmpt-2018-0040>.

¹⁰⁹ A. Ghaffari et al., "Effects of Turmeric on Homocysteine and Fetuin-A in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study," *Iranian Red Crescent Medical Journal* 19, no. 4 (2017), <https://doi.org/10.5812/ircmj.43193>.

¹¹⁰ Sakkarin (Sak) Chirapongsathorn, *Curcumin Trend to Improve Alanine Transaminase (ALT) in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) with Abnormal ALT*, 2012.

¹¹¹ Chirapongsathorn.

¹¹² B. Pakzad et al., "The Effect of Curcumin Pill in Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Trial Study," *Journal of Isfahan Medical School* 37, no. 538 (2017): 943–49, <https://doi.org/10.22122/jims.v37i538.12247>.

-
- ¹¹³ Chirapongsathorn, *Curcumin Trend to Improve Alanine Transaminase (ALT) in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) with Abnormal ALT.*
- ¹¹⁴ Pakzad et al., "The Effect of Curcumin Pill in Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Trial Study."
- ¹¹⁵ Chirapongsathorn, *Curcumin Trend to Improve Alanine Transaminase (ALT) in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) with Abnormal ALT.*
- ¹¹⁶ Pakzad et al., "The Effect of Curcumin Pill in Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Trial Study."
- ¹¹⁷ Saeede Saadati et al., "The Effects of Curcumin Supplementation on Liver Enzymes, Lipid Profile, Glucose Homeostasis, and Hepatic Steatosis and Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.," *European Journal of Clinical Nutrition* 73, no. 3 (March 2019): 441–49, <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0382-9>.
- ¹¹⁸ Chirapongsathorn, *Curcumin Trend to Improve Alanine Transaminase (ALT) in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) with Abnormal ALT.*
- ¹¹⁹ Chirapongsathorn.
- ¹²⁰ Yunes Panahi et al., "Curcumin Lowers Serum Lipids and Uric Acid in Subjects With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial.," *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 68, no. 3 (September 2016): 223–29, <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000406>.
- ¹²¹ Yunes Panahi et al., "Efficacy and Safety of Phytosomal Curcumin in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial.," *Drug Research* 67, no. 4 (April 2017): 244–51, <https://doi.org/10.1055/s-0043-100019>.
- ¹²² Sepideh Rahmani et al., "Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with Curcumin: A Randomized Placebo-Controlled Trial.," *Phytotherapy Research : PTR* 30, no. 9 (September 2016): 1540–48, <https://doi.org/10.1002/ptr.5659>.
- ¹²³ Roya Navekar et al., "Turmeric Supplementation Improves Serum Glucose Indices and Leptin Levels in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Diseases.," *Journal of the American College of Nutrition* 36, no. 4 (June 2017): 261–67, <https://doi.org/10.1080/07315724.2016.1267597>.
- ¹²⁴ A. Ghaffari et al., "Effects of Turmeric and Chicory Seed Supplementation on Antioxidant and Inflammatory Biomarkers in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD).," *Advances in Integrative Medicine* 5, no. 3 (2018): 89–95, <https://doi.org/10.1016/j.aimed.2018.01.002>.
- ¹²⁵ Aida Ghaffari et al., "Turmeric and Chicory Seed Have Beneficial Effects on Obesity Markers and Lipid Profile in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD).," *International Journal for Vitamin and Nutrition Research. Internationale Zeitschrift Fur Vitamin- Und Ernahrungsforschung. Journal Internationale de Vitaminologie et de Nutrition* 89, no. 5–6 (November 2019): 293–302, <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000568>.
- ¹²⁶ Pakzad et al., "The Effect of Curcumin Pill in Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Trial Study."
- ¹²⁷ Seyed Ali Jazayeri-Tehrani et al., "Efficacy of Nanocurcumin Supplementation on Insulin Resistance, Lipids, Inflammatory Factors and Nesfatin among Obese Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Trial Protocol.," *BMJ Open* 7, no. 7 (July 10, 2017): e016914, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016914>.
- ¹²⁸ Seyed Ali Jazayeri-Tehrani et al., "Nano-Curcumin Improves Glucose Indices, Lipids, Inflammation, and Nesfatin in Overweight and Obese Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial.," *Nutrition & Metabolism* 16 (2019): 8, <https://doi.org/10.1186/s12986-019-0331-1>.
- ¹²⁹ Seyed Reza Mirhafez et al., "Effect of Phytosomal Curcumin on Circulating Levels of Adiponectin and Leptin in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial.," *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases : JGLD* 28 (June 1, 2019): 183–89, <https://doi.org/10.15403/jgld-179>.
- ¹³⁰ Yunes Panahi et al., "Curcuminoids plus Piperine Improve Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Trial.," *Journal of Cellular Biochemistry* 120, no. 9 (September 2019): 15989–96, <https://doi.org/10.1002/jcb.28877>.
- ¹³¹ Saeede Saadati et al., "Comparing Different Non-Invasive Methods in Assessment of the Effects of Curcumin on Hepatic Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.," *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench* 11, no. Suppl 1 (Winter 2018): S8–13.
- ¹³² Saeede Saadati et al., "Curcumin and Inflammation in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial.," *BMC Gastroenterology* 19, no. 1 (July 25, 2019): 133, <https://doi.org/10.1186/s12876-019-1055-4>.
- ¹³³ Saeede Saadati et al., "The Effects of Curcumin Supplementation on Liver Enzymes, Lipid Profile, Glucose Homeostasis, and Hepatic Steatosis and Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.," *European Journal of Clinical Nutrition* 73, no. 3 (March 2019): 441–49, <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0382-9>.

-
- ¹³⁴ Saeed Chashmnia et al., "A Pilot Study of the Effect of Phospholipid Curcumin on Serum Metabolomic Profile in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.," *European Journal of Clinical Nutrition* 73, no. 9 (September 2019): 1224–35, <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0386-5>.
- ¹³⁵ Maryam Saberi-Karimian et al., "Effects of Curcuminoids on Inflammatory Status in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial.," *Complementary Therapies in Medicine* 49 (March 2020): 102322, <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102322>.
- ¹³⁶ Mitra Hariri et al., "A Pilot Study of the Effect of Curcumin on Epigenetic Changes and DNA Damage among Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Clinical Trial.," *Complementary Therapies in Medicine* 51 (June 2020): 102447, <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102447>.
- ¹³⁷ Baharak Moradi Kellardeh et al., "Effect of Curcumin Supplementation and Resistance Training in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease," *Journal of Medicinal Plants* 15, no. 60 (2016): 161–72.
- ¹³⁸ Baharak Moradi Kellardeh et al., "Effects of Non-Linear Resistance Training and Curcumin Supplementation on the Liver Biochemical Markers Levels and Structure in Older Women with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.," *Journal of Bodywork and Movement Therapies* 24, no. 3 (July 2020): 154–60, <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2020.02.021>.
- ¹³⁹ Maryam Jarhahzadeh et al., "The Effect of Turmeric on Lipid Profile, Malondialdehyde, Liver Echogenicity and Enzymes among Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Double Blind Clinical Trial.," *Diabetology & Metabolic Syndrome* 13, no. 1 (October 18, 2021): 112, <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00731-7>.
- ¹⁴⁰ Seyed Reza Mirhafez et al., "The Effect of Curcumin Phytosome on the Treatment of Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial.," *Adv Exp Med Biol* 1308, no. None (January 1, 2021), https://doi.org/10.1007/978-3-030-64872-5_3.
- ¹⁴¹ Seyed Reza Mirhafez et al., "Efficacy of Phytosomal Curcumin among Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.," *International Journal for Vitamin and Nutrition Research. Internationale Zeitschrift Fur Vitamin- Und Ernährungsforschung. Journal International de Vitaminologie et de Nutrition* 91, no. 3–4 (June 2021): 278–86, <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000629>.
- ¹⁴² Seyed Reza Mirhafez et al., "Curcumin and Piperine Combination for the Treatment of Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial.," *Adv Exp Med Biol* 1328, no. None (January 1, 2021), https://doi.org/10.1007/978-3-030-73234-9_2.
- ¹⁴³ Sakkarin (Sak) Chirapongsathorn, *Curcumin Trend to Improve Alanine Transaminase (ALT) in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) with Abnormal ALT, 2012.*
- ¹⁴⁴ Panahi et al., "Curcumin Lowers Serum Lipids and Uric Acid in Subjects With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial."
- ¹⁴⁵ Rahmani et al., "Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with Curcumin: A Randomized Placebo-Controlled Trial."
- ¹⁴⁶ Jazayeri-Tehrani et al., "Nano-Curcumin Improves Glucose Indices, Lipids, Inflammation, and Nesfatin in Overweight and Obese Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial."
- ¹⁴⁷ Panahi et al., "Curcumin Lowers Serum Lipids and Uric Acid in Subjects With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial."
- ¹⁴⁸ Mohammad Jalali et al., "The Effects of Curcumin Supplementation on Liver Function, Metabolic Profile and Body Composition in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.," *Complementary Therapies in Medicine* 48 (January 2020): 102283, <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102283>.
- ¹⁴⁹ Nima Baziari and Mohammad Parohan, "The Effects of Curcumin Supplementation on Body Mass Index, Body Weight, and Waist Circumference in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.," *Phytotherapy Research : PTR* 34, no. 3 (March 2020): 464–74, <https://doi.org/10.1002/ptr.6542>.
- ¹⁵⁰ C. Michael White and Ji-Young Lee, "The Impact of Turmeric or Its Curcumin Extract on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review of Clinical Trials.," *Pharmacy Practice* 17, no. 1 (March 2019): 1350, <https://doi.org/10.18549/PharmPract.2019.1.1350>.
- ¹⁵¹ M.H. Ngu et al., "Curcumin as Adjuvant Treatment in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver (NAFLD) Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis," *Complementary Therapies in Medicine* 68 (2022), <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2022.102843>.

¹⁵² Leila Khalili and Srinivas Nammi, "The Effects of Curcumin Supplementation on Metabolic Biomarkers and Body Mass Index in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease, a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.," *Current Pharmaceutical Design*, March 28, 2022, <https://doi.org/10.2174/1381612828666220328111141>.

¹⁵³ Ngu et al.

¹⁵⁴ Chirapongsathorn, *Curcumin Trend to Improve Alanine Transaminase (ALT) in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) with Abnormal ALT.*

¹⁵⁵ Ngu et al., "Curcumin as Adjuvant Treatment in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver (NAFLD) Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis."

¹⁵⁶ Ngu et al.

¹⁵⁷ "EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease," *Journal of Hepatology* 64, no. 6 (June 2016): 1388–1402, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.

¹⁵⁸ Matthias Egger, George Davey Smith, and Jonathan A C Sterne, "Uses and Abuses of Meta-Analysis," *Clinical Medicine* 1, no. 6 (November 1, 2001): 478–84, <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.1-6-478>.

¹⁵⁹ Zobair Younossi et al., "Global Burden of NAFLD and NASH: Trends, Predictions, Risk Factors and Prevention," *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 15, no. 1 (January 2018): 11–20, <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>.