

L'EFFETTO DELL'INTEGRAZIONE DI CURCUMINA SULLA PERDITA DI PESO E SUGLI INDICI ANTROPOMETRICI: REVISIONE GENERALE E META-ANALISI AGGIORNATA DI STUDI RANDOMIZZATI CONTROLLATI.

Studio scientifico

*Chanita Unhapipatpong, Nint Polruang, Prapimporn Chattranukulchai Shantavasinkul,
Narachai Julanon, Pawin Numthavaj, Ammarin Thakkinstian
Volume 117, ISSUE 5, P1005-1016, May 2023*

Questa famosa spezia è nota per i suoi effetti benefici antinfiammatori e antiossidanti; inoltre si ipotizza che questi benefici possano agire positivamente sulla perdita di peso e portare al miglioramento delle patologie legate all'obesità. Lo studio ha mostrato che l'integrazione di curcumina ha ridotto significativamente l'indice di massa corporea, il peso corporeo e la circonferenza della vita. Questi risultati si sono estesi agli adulti con obesità e diabete.

ABSTRACT

Background

L'integrazione di curcumina può favorire la perdita di peso ed avere effetti benefici sulle complicanze legate all'obesità grazie alle sue proprietà antiossidanti e antinfiammatorie.

Obiettivo

È stata condotta una revisione generale e una meta-analisi aggiornata di studi randomizzati controllati (RCT) per valutare l'effetto dell'integrazione di curcumina sugli indici antropometrici.

Metodi

Revisioni sistematiche e meta-analisi (SRMA) di RCT con data dal 31 marzo 2022 in poi sono state estrapolate dai database elettronici (Medline, Scopus, Cochrane e Google Scholar) senza restrizioni linguistiche. Gli SRMA sono stati inclusi se veniva valutato l'effetto dell'integrazione di curcumina su uno qualsiasi dei seguenti indici: BMI, peso corporeo (BW) o circonferenza della vita (WC). Sono state eseguite analisi per sottogruppi, stratificando per tipo di paziente, gravità dell'obesità e tipo di curcumina. Il protocollo di studio è stato registrato a priori.

Risultati

Partendo da una rassegna generale, sono stati inclusi 14 SRMA con 39 RCT individuali con un alto grado di sovrapposizione. Inoltre, la ricerca è stata aggiornata dall'ultima ricerca di SRMA dell'aprile 2021 fino al 31 marzo 2022 e sono stati trovati 11 RCT aggiuntivi, portando il totale a 50 RCT inclusi nelle meta-analisi aggiornate. Di questi, 21 RCT sono stati ritenuti ad alto rischio di bias. L'integrazione di curcumina ha ridotto significativamente BMI, peso corporeo e WC con differenze medie (MD) rispettivamente di $-0,24 \text{ kg/m}^2$ (95% CI: $-0,32, -0,16 \text{ kg/m}^2$), $-0,59 \text{ kg}$ (95% CI: $-0,81, -0,36 \text{ kg}$) e $-1,32 \text{ cm}$ (IC 95%: $-1,95, -0,69 \text{ cm}$). La forma di curcumina maggiormente biodisponibile ha portato ad una maggiore riduzione di BMI, peso corporeo e WC, rispettivamente con MD di $-0,26 \text{ kg/m}^2$ (IC 95%: $-0,38, -0,13 \text{ kg/m}^2$), $-0,80 \text{ kg}$ (IC 95%: $-1,38, -0,23 \text{ kg}$) e $-1,41 \text{ cm}$ (IC 95%: $-2,24, -0,58 \text{ cm}$). Effetti significativi sono stati osservati anche in sottogruppi di pazienti, specialmente negli adulti con obesità e diabete.

Conclusioni

L'integrazione di curcumina riduce significativamente gli indici antropometrici, in particolare modo le forme di curcumina maggiormente biodisponibili. L'aumento dell'integrazione di curcumina con una modifica dello stile di vita dovrebbe essere un'opzione favorevole per la riduzione del peso. Questo studio è stato registrato presso PROSPERO come CRD42022321112

(https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022321112).

Parole chiave

curcumina
curcuma
obesità
indice antropometrico
indice di massa corporea
peso corporeo
girovita

Abbreviazioni

BW (peso corporeo), CKD (malattia renale cronica), MA (meta-analisi), MetS (sindrome metabolica), NAFLD (steatosi epatica non alcolica), PCOS (sindrome dell'ovaio policistico), RCT (studio controllato randomizzato), ROB (rischio di bias), SMD (differenza media standardizzata), SRMA (revisione sistematica e meta-analisi), T2DM (diabete mellito di tipo 2), WC (circonferenza vita), WMD (differenza media ponderata).

INTRODUZIONE

L'obesità è una malattia complessa causata da uno squilibrio tra apporto energetico e dispendio energetico, che contribuisce così all'eccessivo accumulo di grasso e alla disfunzione del tessuto adiposo [1]. La patologia dell'obesità è in aumento in tutto il mondo e l'obesità aumenta il rischio di insorgenza di molte malattie, in particolare il diabete mellito di tipo 2 (T2DM), la dislipidemia, la steatosi epatica non alcolica (NAFLD) e la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS). Uno dei meccanismi che collegano l'obesità alle malattie metaboliche correlate è uno stato proinfiammatorio associato a un eccesso di grasso corporeo, in particolare il tessuto adiposo viscerale, costituito da adipociti attivi da un punto di vista ormonale che si accumulano attorno agli organi intra-addominali [2]. L'eccessiva adiposità viscerale induce un'infiammazione cronica di basso grado attraverso la produzione del fattore di necrosi tumorale α e dell'interleuchina (IL)-6, insieme a una riduzione dei livelli circolanti di adiponectina [3].

Attualmente, l'uso di integratori a base di estratti vegetali considerate erbe medicinali è diventato molto comune e circa l'80% della popolazione li ha usati almeno una volta [4]. La curcuma, o *Curcuma longa*, appartiene alla stessa famiglia dello zenzero, è coltivata nei paesi asiatici ed è uno degli estratti vegetali più comunemente utilizzate come ingrediente in cucina o come integratore alimentare [5]. È stata usata come medicina tradizionale per secoli in Asia per le sue proprietà antiossidanti, antinfiammatorie, anticancerogene, antidiabetiche e antiiperlipidemiche [6]. La curcumina è il composto più bioattivo all'interno del rizoma di curcuma [7], ed ha effetti altamente pleotropici in molteplici vie di segnalazione [7,8] e attività farmacologiche, come l'attività antinfiammatoria e la modulazione degli stati ossidativi [7,8,9,10]. La principale limitazione della sua efficacia terapeutica è la sua bassa biodisponibilità dovuta allo scarso assorbimento, al rapido metabolismo e alla rapida eliminazione sistemica [11].

Quindi, ci sono stati recenti tentativi di aumentare la sua biodisponibilità in seguito all'assunzione per via orale sviluppando altre forme di somministrazione di farmaci, sotto forma di micelle, complessi fosfolipidici, nanoparticelle o anche aggiungendo alcuni ingredienti [7]. È stato riportato in letteratura che la curcumina potrebbe favorire la perdita di peso e migliorare le complicanze che insorgono legate all'obesità [12]. L'uso della curcumina è stato molto indagato con diversi studi clinici negli ultimi anni [13], ma i risultati sono stati ancora inconcludenti perché la formulazione e le dosi di curcumina utilizzate potrebbero aver agito in modo diverso in ogni tipo di paziente. Dato il sostanziale quantitativo di prove in letteratura, abbiamo mirato a condurre una revisione generale per riassumere e valutare sistematicamente l'effetto dell'integrazione di curcumina sugli indici antropometrici stratificati per comorbidità, gravità dell'obesità e forme di curcumina come il composto intero, l'estratto di curcumina, e forme potenziate nella loro biodisponibilità.

METODI

Ricerca bibliografica e criteri di selezione

Il protocollo di studio è stato registrato a priori nel registro prospettico internazionale delle revisioni sistematiche (PROSPERO; codice di registrazione CRD42022321112). È stata condotta una revisione generale delle revisioni sistematiche e delle meta-analisi (SRMA) in conformità con le procedure standardizzate [14,15]. Database elettronici come Cochrane Central, PubMed Medline ed Elsevier Scopus sono stati utilizzati per identificare studi pertinenti datati fino al 31 marzo 2022, senza restrizioni linguistiche. È stata eseguita una ricerca in 2 fasi. In primo luogo, gli SRMA sono stati identificati dall'inizio fino al 31 marzo 2022. In secondo luogo, sono stati identificati i singoli studi pubblicati dall'ultima ricerca in tali SRMA fino al 31 marzo 2022. Sono stati inclusi anche articoli aggiuntivi di Google Scholar, articoli correlati trovati negli elenchi di riferimento di articoli ritenuti pertinenti dai coautori.

Criteri di ammissibilità e criteri di esclusione

Gli studi sono stati selezionati in modo indipendente da 2 autori (CU e NP) e i disaccordi sono stati risolti attraverso il consenso con un terzo autore (PCS). Gli studi erano ammissibili se soddisfacevano tutti i seguenti criteri: **1)** SRMA di studi randomizzati controllati (RCT), **2)** contenenti un confronto dell'effetto dell'integrazione di curcumina con cure abituali o standard e **3)** definendo i risultati relativi a qualsiasi indice antropometrico come peso corporeo (PC), BMI e circonferenza vita (WC) misurati prima e dopo aver ricevuto l'integrazione di curcumina. Veniva presa in considerazione qualsiasi forma di integrazione di curcumina come il composto intero, l'estratto di curcumina e le forme con maggiore biodisponibilità. Le forme potenziate in termini di biodisponibilità includevano l'aggiunta di piperina, formazione di nanomicelle, complessi con i fosfolipidi, formazione di fitosomi e liposomi. Per la meta-analisi aggiornata (MA), i criteri di inclusione erano tutti i seguenti: **1)** un RCT a braccio parallelo o crossover negli adulti di età pari o superiore a 18 anni, **2)** utilizzo di qualsiasi forma di integrazione di curcumina e **3)** contenente una valutazione di uno qualsiasi degli indici antropometrici come BMI, BW e WC. Sono stati esclusi gli studi che utilizzavano la curcumina in combinazione con altri composti nutrizionali ad eccezione della combinazione con piperina. Se i singoli articoli contenevano duplicazioni di numeri registrati di studi, lo studio con il maggior numero di partecipanti veniva scelto per l'aggiornamento MA.

Misura di esito

L'outcome primario di interesse era la variazione del BMI dopo l'integrazione. Gli esiti secondari erano i cambiamenti in BW e WC dopo l'integrazione. I risultati sono stati misurati all'inizio e alla fine dei singoli studi.

Estrazione dati

Due autori (CU e NP) hanno estratto indipendentemente i seguenti dati da ogni SRMA:

nome del primo autore, dimensione del campione, anno di pubblicazione, data dell'ultima ricerca, paese di studio, disegno dello studio, dosaggio di curcumina, tipo/forma di curcumina, durata dell'integrazione, tipo di controllo, tipo di SRMA, indice di eterogeneità e risultato del test Cochrane Q, dimensione dell'effetto insieme all'IC del 95%, valutazione della qualità degli studi inclusi. Inoltre, sono stati estratti direttamente anche i seguenti dati da singoli RCT inclusi in SRMA precedenti o recentemente identificati: nome del primo autore, dimensione del campione, anno di pubblicazione, tipo di studio, tipo di pazienti, età, dosaggio di curcumina, tipo e forma di curcumina, durata dell'integrazione, risultati e numero di registro. La media e la deviazione standard dei valori di esito sono state estratte nei punti temporali di misurazione pre e post trattamento stratificati per gruppi di trattamento. Se un report forniva solo il 95% CI, SE e DS venivano stimati utilizzando la formula del Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [16].

Valutazione della qualità

La qualità degli SRMA e dei singoli RCT è stata valutata utilizzando la checklist Assessment of Multiple Systematic Reviews-2 (AMSTAR2) [17] e lo strumento della Cochrane Collaboration per la valutazione del rischio di bias (ROB)[18] da 2 autori (CU e NP). In caso di disaccordo, è stato raggiunto il consenso in collaborazione con un terzo autore (PCS).

Analisi dei dati

Il grado di sovrapposizione tra i rapporti è stato valutato con il metodo dell'area coperta corretta e classificato come grado di sovrapposizione lieve, moderato, alto e molto alto se l'area coperta corretta era rispettivamente $\leq 5\%$, 6%-10%, 11%-15%, e $>15\%$ [19]. Per una revisione generale, le dimensioni dell'effetto sono state riassunte e stratificate per tipi di pazienti, ovvero i gruppi di malattie specifiche pianificate in precedenza. Per gli MA aggiornati, sono state calcolate le differenze medie ponderate (WMD) degli esiti continui tra curcumina e gruppi di controllo e queste sono state raggruppate tra gli studi utilizzando un modello a effetti casuali se era presente eterogeneità. In caso contrario, è stato utilizzato un modello a effetti fissi. L'eterogeneità è stata valutata utilizzando il test Cochrane Q e la statistica Higgin I². L'eterogeneità è stata giudicata presente se la P del test Q era $<0,1$ o $I^2 \geq 50\%$ [20,21]. È stata eseguita un'analisi per sottogruppi in base al tipo di comorbilità del paziente, alla gravità dell'obesità e alle forme di curcumina assunte o come composto intero, o l'estratto di curcumina o le forme con maggior biodisponibilità. Il bias di pubblicazione è stato valutato da un grafico a imbuto insieme al test di Egger. Le analisi di sensibilità sono state condotte escludendo gli studi con un ROB elevato e gli studi considerati "piccoli studi" mediante validazione incrociata leave-1-out. Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando Review Manager (RevMan; versione 5.4.1) [22] e R (versione 4.1.2; R Core Team) [23], usando il pacchetto forestplot per i forest plot e utilizzando il pacchetto metafor per Test di Egger e grafici a imbuto. Un valore P $<0,05$ è stato considerato statisticamente significativo ad eccezione del test Cochrane Q, per il quale un valore P $<0,01$ è stato considerato statisticamente significativo. Sono stati

identificati in totale 193 studi, di cui 14 erano SRMA [24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37] ammissibili grazie all'“Umbrella Review”. Il grado di sovrapposizione dei singoli RCT inclusi sull'obiettivo primario era del 12,18%, indicando un alto grado di sovrapposizione tra gli studi primari. Dall'ultima ricerca di SRMA nell'aprile 2021 sono stati identificati un totale di 82 RCT individuali, di cui 9 RCT erano idonei per l'autorizzazione all'immissione in commercio aggiornata. Inoltre, 2 RCT sono stati identificati ed eleggibili dalle liste di riferimento, risultando in 50 RCT individuali [38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87] per il raggruppamento per l'AG aggiornata (figura 1).

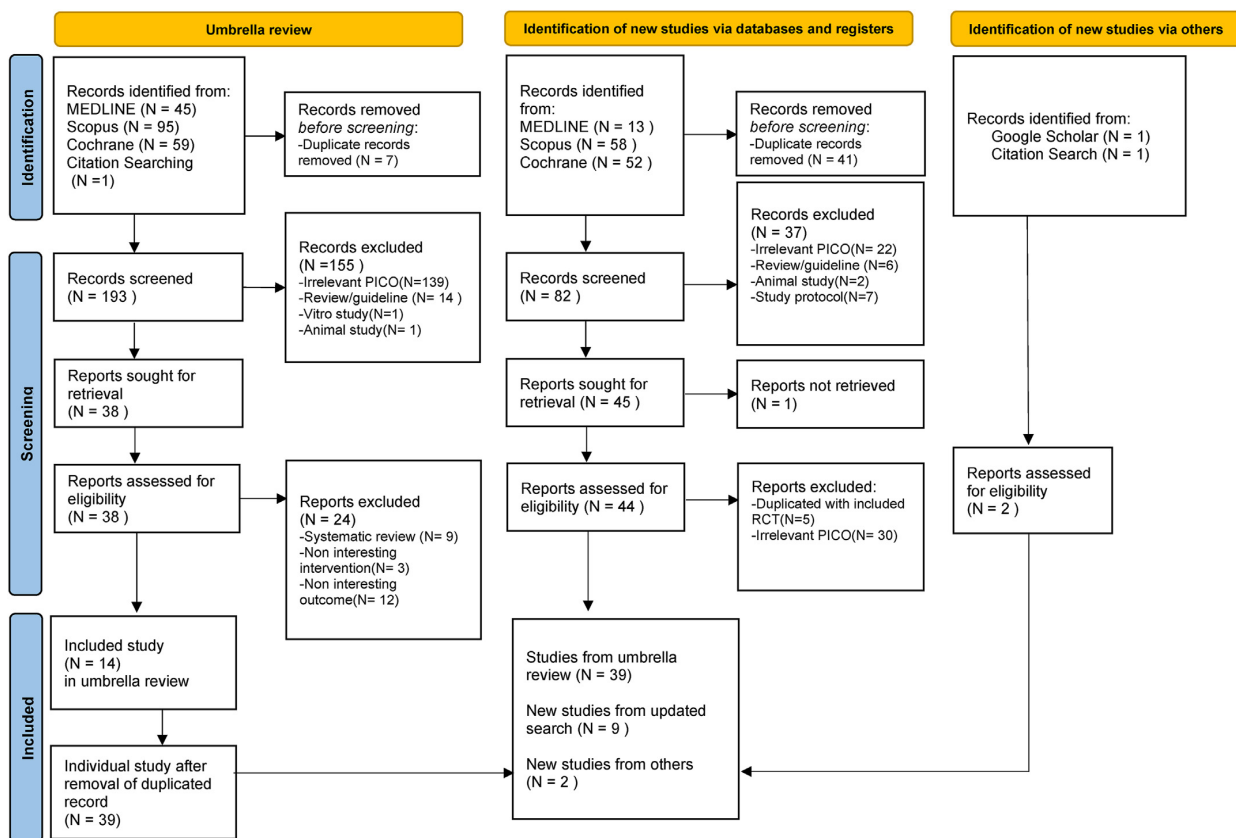


TABLE 1
 Baseline characteristics of included systematic reviews and meta-analyses in anthropometric indices

Author, Year	Country	End search	N	n	Female (%)	Range of mean ages (y)	Patients	Intervention	Dose (mg/d)	Comparator	Outcome	Follow-up time (wk)	Conflict of interest
Nouri et al., 2022 [24]	Iran	Feb 2021	4	198	198 (100)	27.6–30.97	PCOS	Curcumin	93.34–1500	Placebo	FBG, insulin level, HOMA-IR, QUICKI, BMI	6–12	None
Khalili and Nammi, 2022 [25]	Iran	April 2021	14	904	346 (38)	41.8–66.72	NAFLD	Curcumin	80–2000	Placebo	AST, ALT, FBG, TC, TG, LDL, HDL, BMI	4–12	None
Abdelazeem et al., 2021 [26]	USA	5 May 2021	5	296	296 (100)	27.6–30.97	PCOS	Curcumin, highly bioavailable gel-optimized curcumin, nanomicelle curcumin	80–1500	Placebo	FBG, insulin level, -IR, QUICKI, TC, TG, LDL, HDL, sex hormone, BW, WC, BMI, CRP	6–12	None
Zheng et al., 2021 [27]	China	22 Mar 2021	8	531	287 (54.0)	41–70	T2DM	Curcumin	180–1500	Placebo	FBG, HbA1c, TC, LDL, HDL, TG, BMI	8–24	NA
Zhang et al., 2021 [28]	China	3 Sep 2020	12	643	344 (53.5)	43–59.16	T2DM	Curcumin, curcuminoids, tumeric, nanocurcumin	80–1500	Placebo	FBG, HbA1c, HOMA-IR, TC, LDL, HDL, TG, adiponectin, BMI	8–24	None
Ashtary-Larky et al., 2021 [29]	Iran	May 2021	9	337	195 (57.9)	41.8–62.3	HD, NAFLD, T2DM, MetS, migraine	Nanocurcumin	40–120	Placebo	FBG, HbA1c, insulin level, HOMA-IR, TC, TG, LDL, HDL, CRP, IL-6, TNF- α , BP, WC, BMI	6–12	None
Alkobeili et al., 2021 [30]	Italy	2000 to 2020	7	476	241 (50.6)	55–59	Uncomplicated T2DM	Curcumin	80–2100	Placebo	HbA1c, HOMA-IR, TC, TG, LDL, HDL, BMI	8–24	None
Mousavi et al., 2020 [31]	Iran	Aug 2018	11	846	662 (78.3)	25.91–59.03	Prediabetic, T2DM, obese, MetS, NAFLD	Curcumin, curcuminoids, nanomicelle, <i>Curcuma longa</i>	70–1900	Placebo	BW, WC, BMI	4–39	None
Jalali et al., 2020 [32]	Iran	Sep 2019	9	588	272 (46.3)	37.75–48.95	NAFLD	Curcumin	50–1500	Placebo	AST, ALT, FBG, HbA1c, insulin level, HOMA-IR, TC, TG, LDL, HDL, BW, WC, BMI	8–12	None
Baziar and Parohan, 2020 [33]	Iran	March 2019	8	567	216 (38.1)	42–54	NAFLD	Curcumin, tumeric, nanocurcumin	70–3000	Placebo	BW, WC, BMI	8–12	None
Wei et al., 2019 [34]	China	Mar 2018	4	229	110 (48)	40.38–56.67	NAFLD	Curcumin, tumeric powder	500–3000	Placebo	AST, ALT, FBG, HbA1c, insulin level, HOMA-IR, TC, TG, LDL, HDL, BW	8–24	None
Author, Year	Country	End search	N	n	Female (%)	Range of mean ages (y)	Patients	Intervention	Dose (mg/d)	Comparator	Outcome	Follow-up time (wk)	Conflict of interest
Jafarirad et al., 2019 [35]	Iran	27 Jan 2019	8	449	220 (49)	40–65	NAFLD	Curcumin, tumeric	80–3000	Placebo	BW, WC, BMI	8–24	None
Azhdari et al., 2019 [36]	Iran	Sep 2018	7	503	224 (44.5)	38.05–59.32	MetS	Curcumin, tumeric, curcuminoids in capsule or powder	800–2400	Placebo	FBG, TG, HDL, BP, WC	4–12	None
Akbari et al., 2019 [37]	Iran	Jan 2018	18	1544	853 (55.2)	14.7–60.95	Obese, MetS, NAFLD, T2DM, DLP	Curcumin, tumeric, curcuminoids, nanocurcumin (powder and capsule)	80–2400	Placebo	BW, WC, BMI, hip ratio, leptin, adiponectin	4–39	None

Caratteristiche degli studi inclusi

Le caratteristiche degli studi inclusi sono riassunte nella Tabella 1. Dei 14 SRMA inclusi [24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37], il numero di gli RCT inclusi (N) variavano da 4 a 18, con dimensioni del campione (n) da 198 a 1544 (Tabella 1). Gli studi sono stati pubblicati tra il 2019 e il 2022, con una durata del follow-up compresa tra 4 e 39 settimane e il tempo medio di follow-up è stato di 8 settimane. L'età media dei partecipanti variava da 14,7 a 70,0 anni. La popolazione dello studio comprendeva adulti con obesità (N = 5, n = 252), NAFLD (N = 10, n = 634), PCOS (N = 5, n = 336), sindrome metabolica (MetS, N = 8, n = 513), T2DM (N = 10, n = 702), malattia renale cronica (CKD) (N = 2, n = 110) e iperlipidemia (N = 2, n = 123). Dei 50 studi inclusi, c'erano 3 tipi di formulazioni di curcumina come composti interi (N di rizoma di curcuma, polvere o capsule = 5) con dosaggi che vanno da 2000 a 3000 mg/giorno, estratti di curcumina con dosaggi che vanno da 500 a 1950 mg/d (N = 15) e forme più biodisponibili (N = 27). Quest'ultime avevano vari dosaggi, tra cui la curcumina che variava da 500 a 1000 mg e l'aggiunta di piperina da 5 a 10 mg/die, la nanocurcumina che variava da 80 a 180 mg/die, il liposoma come fitosoma o il fosfolipide che variava da da 250 a 1000 mg/giorno, micelle a 294 mg/giorno. L'IMC (in kg/m²) è stato classificato secondo l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) come <25 (N = 2), 25-29,9 (N = 32), 30-34,9 (N = 15) e 35,0-39,9 (N=1).

Indici antropometrici

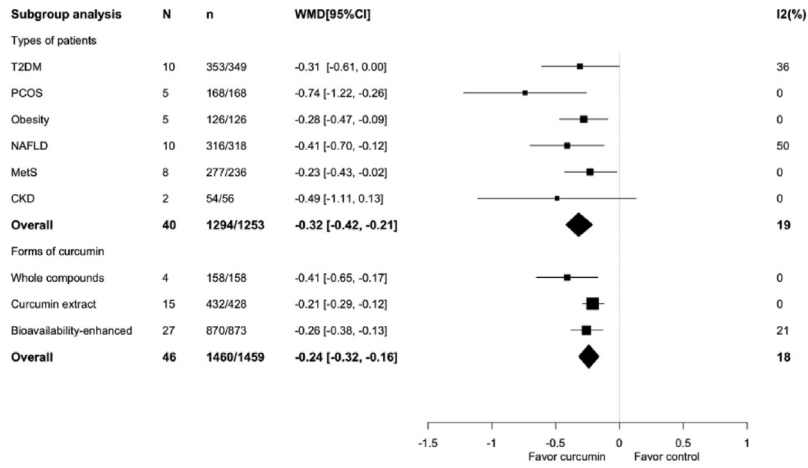
La curcumina e i suoi principi attivi sono stati integrati ad uso terapeutico e sono stati confrontati con un placebo o con un trattamento standard. Una MD relativa tra pretrattamento e post trattamento è stata stimata per ciascun trattamento e confrontata tra i gruppi di trattamento negli RCT. Uno SRMA di Zheng et al. [27] ha raggruppato il DM calcolato per renderlo simile ad altri SRMA. Inoltre, la dimensione dell'effetto della SRMA nello studio di Zhou et al. [88] è stato trasformato da MD standard esponenziale a differenza media standardizzata (SMD). I risultati del raggruppamento delle dimensioni dell'effetto sugli indici antropometrici e sui parametri lipidici sono descritti ulteriormente.

Indice di massa corporea

Due SRMA hanno mostrato che l'integrazione di curcumina non ha mostrato un effetto significativo sul BMI nei pazienti con PCOS [24, 26]. Dei 4 SRMA [25, 32, 33, 35] nei pazienti con NAFLD, solo 1 MA [33] ha mostrato un abbassamento significativo del BMI rispetto a quello del placebo, con un WMD di -0,34 kg/m² (IC 95%: -0,64, -0,04 kg/m²; I² = 63,2%) e un'elevata eterogeneità. Tre SRMA [27, 28, 30] sono stati condotti tra pazienti con T2DM, ma nessuno degli SRMA ha mostrato effetti significativi rispetto ai controlli. Due [31, 37] dei 3 SRMA in popolazioni miste (cioè pazienti con MetS e disturbi correlati) hanno mostrato una significativa riduzione del BMI con una SMD di -0,37 kg/m² (IC 95%: -0,61, -0,13 kg/m²; I² = 69,7%) e WMD di -0,48 kg/m² (IC 95%: -0,78, -0,17 kg/m²; I² = 60,2%), rispettivamente, entrambi caratterizzati da un'elevata eterogeneità. Il nostro MA aggiornato ha mostrato una riduzione del BMI nel gruppo curcumina rispetto al gruppo di controllo con una WMD di -0,24 kg/m² (IC 95%: -0,32, -0,16 kg/m²; I² = 18%) (Figura 2). Le analisi dei sottogruppi in base alle comorbilità dei pazienti hanno mostrato riduzioni significative del BMI negli adulti con PCOS, obesità, NAFLD e MetS con ADM di -0,74 (95% CI: -1,22, -0,26; I² = 0%), -0,28 (95% CI: -1,22, -0,26; I² = 0%), -0,28 (95% CI: -0,47, -0,09; I² = 0%), -0,41 (IC 95%: -0,70, -0,12; I² = 50%) e -0,23 (IC 95%: -0,43, -0,02; I² = 0%), rispettivamente (Figura 2A). Tuttavia, le analisi dei sottogruppi non hanno mostrato riduzioni significative del BMI per gli adulti con T2DM

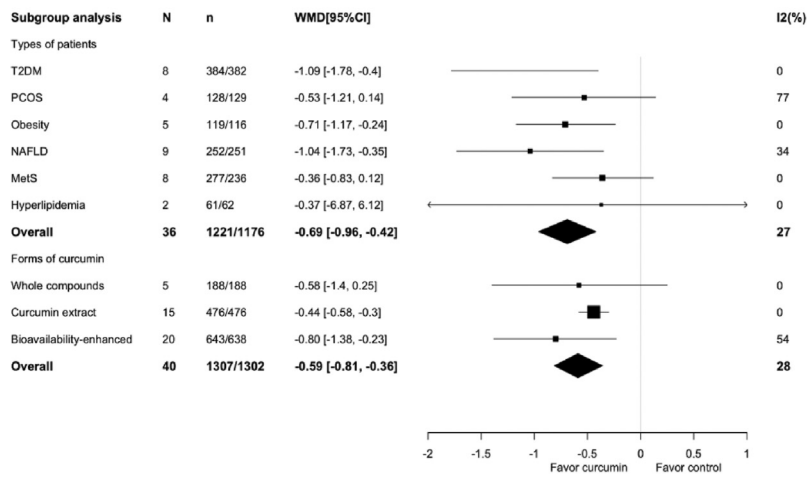
A

BMI



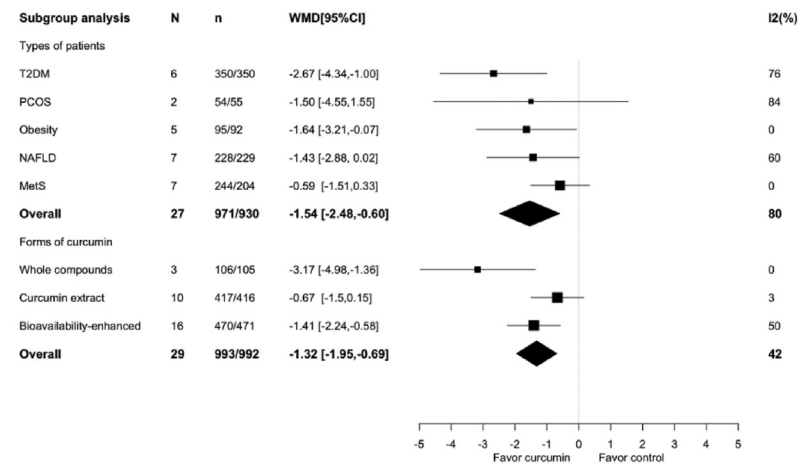
B

BW



C

WC



e CKD (Figura 2A). Inoltre, tutte le forme di curcumina come i composti interi, l'estratto di curcumina e le forme più biodisponibili hanno ridotto significativamente l'IMC (in kg/m²), con ADM di -0,41 (IC 95%: -0,65, -0,17; I² = 0%), -0,21 (IC 95%: -0,29, -0,12; I² = 0%) e -0,27 (IC 95%: -0,39, -0,15; I² = 29%), rispettivamente (Figura 2). Un effetto significativo della curcumina è stato osservato in soggetti con BMI compresi tra 25 e 29,9 e ≥30 kg/m², ma non in quelli con livelli di BMI normali.

TABLE 2
 The subgroup analysis according to baseline BMI on anthropometric outcomes

Outcome	N	n1/n0	WMD (95% CI) ¹	Heterogeneity	
				I ² (%)	P-heterogeneity
BMI (kg/m²)					
BMI <25	2	64/64	0.69 (-0.91, 2.29)	51	0.15
BMI 25-29.9	27	898/898	-0.25 (-0.39, -0.1)	58	0.0001
BMI ≥30	16	498/457	-0.12 (-0.2, -0.03)	10	0.34
Overall	45	1460/1419	-0.19 (-0.28, -0.1)	49	0.0002
Body weight (kg)					
BMI 25-29.9	23	800/800	-0.68 (-0.89, -0.47)	26	0.12
BMI ≥30	16	507/462	-0.51 (-0.95, -0.08)	55	0.004
Overall	39	1307/1262	-0.61 (-0.83, -0.40)	43	0.0003
Waist circumference (cm)					
BMI 25-29.9	17	672/675	-1.52 (-2.20, -0.85)	91	<0.00001
BMI ≥30	11	321/277	-0.95 (-1.86, -0.04)	42	0.07
Overall	28	993/952	-1.34 (-1.87, -0.81)	86	<0.00001

I², percentage degree of heterogeneity; N, number of included studies; n1, number of participants in the intervention group; n0, number of participants in the control group; WMD, weighted mean difference.

¹ This was performed by a random-effects model by Review Manager (RevMan), version 5.4.1.

FIGURA 2 Effetti combinati dell'integrazione di curcumina in base alle comorbidità e alle forme di curcumina: (A) BMI (kg/m²), (B) peso corporeo (kg) e (C) circonferenza della vita (cm). *Questo è stato eseguito da un modello a effetti casuali di Review Manager (RevMan), versione 5.4.1. I², percentuale del grado di eterogeneità; MetS, sindrome metabolica; NAFLD, steatosi epatica non alcolica; N, numero di studi; n1, numero di partecipanti al gruppo di intervento; n0, numero di partecipanti nel gruppo di controllo; PCOS, sindrome dell'ovaio policistico; T2D, diabete mellito di tipo 2; WMD, differenza media ponderata.

Peso corporeo

Non ci sono stati effetti significativi della curcumina nei pazienti con PCOS e NAFLD [26, 32, 33, 35] ad eccezione di quelli nello studio di Wei et al. [34], che includeva solo 2 studi ed era un sottoinsieme di un altro SRMA in pazienti con NAFLD. Due SRMA, di Akbari et al. [37] compresi gli adulti con obesità, MetS, NAFLD, T2DM o dislipidemia e da Mousavi et al. [31], hanno valutato gli integratori di curcumina in pazienti con prediabete, T2DM, obesità, MetS e NAFLD. Questa integrazione potrebbe ridurre significativamente il peso corporeo con una SMD di -0,23 kg (IC 95%: -0,39, -0,06 kg; I² = 45,7%) e WMD di -1,14 kg (IC 95%: -2,17, -0,12 kg; I² = 86,7%), ma lo studio di Mousavi et al. aveva un'elevata eterogeneità [31]. Ashtary et al. [29] includevano popolazioni miste e non riportavano risultati significativi nella riduzione del peso corporeo, confrontando l'integrazione di nanocurcumina con il placebo. Il nostro MA aggiornato ha mostrato una significativa riduzione del peso corporeo con una WMD di -0,59 kg (95% CI: -0,81, -0,36 kg; I² = 28%) (Figura 2B). Le analisi dei sottogruppi hanno anche suggerito una significativa riduzione del peso corporeo negli adulti con T2DM, obesità

o NAFLD, rispettivamente di -1,09 kg (95% CI: -1,78, -0,4 kg; I² = 0%), -0,71 kg (95% CI : -1,17, -0,24 kg; I² = 0%) e -1,04 kg (IC 95%: -1,73, -0,35 kg; I² = 34%)(Figura 2B). Inoltre, l'estratto di curcumina ha ridotto significativamente il peso corporeo (Figura 2B). Inoltre, un effetto significativo della curcumina è stato osservato in soggetti con categorie di BMI comprese tra 25 e 29,9 e ≥30 kg/m².

TABLE 3

The sensitivity analysis excluding studies with a high risk of bias and by leave-one-out crossvalidation for small-study effects pooling BMI, body weight, and waist circumference outcomes

Outcome	No. of studies (left for the analysis)	n1/n0	WMD (95% CI) ¹	Heterogeneity	
				I ² (%)	P-heterogeneity
BMI (kg/m²)					
All studies	46	1460/1459	-0.24 (-0.32, -0.16)	18	0.15
Excluded high ROB	26	890/890	-0.34 (-0.47, -0.21)	24	0.13
Leave-1-out analysis (Mohammadi et al., 2013 [63])	45	1445/1444	-0.25 (-0.33, -0.16)	20	0.13
Body weight (kg)					
All studies	40	1307/1302	-0.59 (-0.81, -0.36)	28	0.05
Excluded high ROB	24	898/896	-0.68 (-1.01, -0.34)	31	0.08
Leave-1-out analysis (Di Pierro et al., 2015 [51])	39	1285/1280	-0.59 (-0.82, -0.36)	30	0.04
Waist circumference (cm)					
All studies	29	993/992	-1.32 (-1.95, -0.69)	42	0.01
Excluded high ROB	19	765/768	-1.09 (-1.74, -0.43)	46	0.02
Leave-1-out analysis (Campbell et al., 2017 [45])	28	982/981	-1.33 (-1.96, -0.69)	44	0.007

I², percentage degree of heterogeneity; n1, number of participants in the intervention group; n0, number of participants in the control group; ROB, risk of bias; WMD, weighted mean difference.

¹ This was performed by a random-effects model by Review Manager (RevMan), version 5.4.1.

Girovita

Nei pazienti con NAFLD, 2 dei 4 SRMA hanno mostrato effetti significativi della curcumina nella riduzione del WC con una SMD di -1,01 cm (IC 95%: -1,3, -0,71 cm; I² = 96,1%) [32] e una WMD di -2,12 cm (95% CI: -3,26, -0,98 cm; I² = 27,4%) [33], di cui la prima MA era un sottoinsieme della seconda. Non c'era alcuna differenza significativa nel cambiamento WC tra l'integrazione di curcumina e il placebo nei pazienti con PCOS [26], MetS [36], o nelle popolazioni miste [29, 31] con l'eccezione di quelli nello studio di Akbari et al. [37], che ha riportato un SMD di -0,25 cm (IC 95%: -0,44, -0,05 cm; I² = 42,1%). Il nostro MA di riordino basato su 29 RCT ha mostrato una significativa riduzione del WC con una WMD di -1,32 cm (IC 95%: -1,95, -0,69 cm; I² = 42%) (Figura 2C). Le analisi dei sottogruppi hanno mostrato che la curcumina potrebbe ridurre significativamente la WC con una WMD rispettivamente di -2,67 cm (IC 95%: -4,34, -1,00 cm; I² = 76%) e -1,64 cm (IC 95%: -3,21, -0,07 cm; I² = 0%) negli adulti con T2DM e obesità, (Figura 2C), mentre i composti interi e le forme con maggior biodisponibilità hanno mostrato effetti significativi nella riduzione del WC (Figura 2C). Inoltre, la curcumina potrebbe ridurre il BMI in entrambe le categorie di BMI di 25-29,9 e ≥30 kg/m² (Tabella 2).

Bias di pubblicazione

I grafici a imbuto non hanno mostrato alcuna evidenza di asimmetria, che è stata confermata dai valori P del test Egger: P = 0,27 per BMI, 0,20 per BW e 0,89 per WC.

Analisi di sensibilità

Le analisi di sensibilità sono state eseguite escludendo studi con valutazioni ROB qualitativamente. Per l'esclusione di valutazioni ROB elevate, 20, 16 e 10 studi sono stati

esclusi dal raggruppamento di BMI, BW e WC, rispettivamente. Gli effetti della curcumina su BMI, peso corporeo e WC erano ancora significativi, con ADM rispettivamente di $-0,34 \text{ kg/m}^2$ (95% CI: $-0,47, -0,21 \text{ kg/m}^2$; I2 = 24%), $-0,68 \text{ kg}$ (95% CI : $-1,01, -0,34 \text{ kg}$; I2 = 31%) e $-1,09 \text{ cm}$ (IC 95%: $-1,74, -0,43 \text{ cm}$; I2 = 46%). Uno studio è stato escluso in un'analisi di validazione incrociata "leave-1-out" per il BMI [63], BN [51], e WC [45]. I risultati degli effetti della curcumina su tutti gli indici antropometrici non sono cambiati considerevolmente rispetto a quelli del raggruppamento complessivo.

DISCUSSIONE

Abbiamo eseguito una revisione ombrello per riassumere i risultati dei precedenti SRMA sull'effetto dell'integrazione di curcumina sugli indici antropometrici. Abbiamo anche aggiornato le MA combinando gli RCT precedenti e recenti stratificati per comorbidità dei pazienti, forme di curcumina e gravità dell'obesità. Questa analisi ha incluso 50 RCT con una dimensione del campione di 2879 partecipanti. Abbiamo scoperto che l'integrazione di curcumina era associata a una significativa riduzione di BMI, BW e WC. I nostri risultati suggeriscono che la curcumina può ridurre significativamente il BMI rispettivamente di circa $-0,74, -0,41, -0,28$ e $-0,23 \text{ kg/m}^2$ negli adulti con PCOS, NAFLD, obesità e MetS.

Può anche ridurre significativamente il peso corporeo di circa $-1,09, -1,04$ e $-0,71 \text{ kg}$ negli adulti con T2DM, NAFLD e obesità e ridurre la WC di circa $-2,67$ e $-1,64 \text{ cm}$ negli adulti con T2DM e obesità. L'estratto di curcumina e le forme più biodisponibili sembrano essere le forme più efficaci per la riduzione del peso. La curcumina o diferuloilmetano è un polifenolo lipofilo cristallino giallo. È un principio attivo della curcumina con proprietà antiossidanti e antinfiammatorie. Attualmente, la Food and Drug Administration (USFDA) degli Stati Uniti ha approvato e riconosciuto la curcumina come sicura (GRAS) [89], e l'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA) ha raccomandato un'assunzione giornaliera di 3 mg/kg/giorno [90]. Diversi studi hanno dimostrato che la curcumina ha un elevato indice di sicurezza con effetti collaterali minimi [10, 91]. Tuttavia, non è raccomandata la sua assunzione nei pazienti con colelitiasi [92]. È stato dimostrato che la curcumina ha diversi benefici terapeutici per varie malattie, come MetS, T2DM, iperlipidemia e malattie di Alzheimer [13, 93]. Tuttavia, una delle principali limitazioni nell'utilizzo per via orale della curcumina è la sua scarsa biodisponibilità a causa del suo scarso assorbimento nel tratto gastrointestinale, dal veloce metabolismo e dalla rapida eliminazione dalla circolazione sistemica [7]. Potrebbe esserci un potenziale vantaggio nel consumare la curcumina come ingrediente in cucina perché gli oli volatili e non volatili presenti nella curcumina migliorano la biodisponibilità della curcumina. Inoltre, quando si consuma curcumina con grassi o oli negli alimenti, può essere assorbita direttamente nella circolazione sanguigna attraverso il sistema linfatico, bypassando il metabolismo epatico [94, 95]. Inoltre, il pepe nero, che contiene piperina, migliora anche la biodisponibilità della curcumina rallentando il metabolismo della curcumina, permettendo alla curcumina di rimanere più a lungo nel corpo [96, 97]. Pertanto, per utilizzare la curcumina come integratore alimentare, sono stati proposti diversi sistemi di rilascio per aumentare la biodisponibilità, come la formazione di nanomicelle, complessi fosfolipidici, liposomi e l'aggiunta di piperina [7]. La nanocurcumina, una forma più biodisponibile, è sintetizzata mediante gelificazione ionica e precipitazione con antisolvente, che aumenta i benefici farmacologici e biologici, con un sistema di rilascio più efficiente e una migliore efficacia terapeutica [39]. Inoltre, la combinazione di curcumina e piperina potrebbe aumentare

l'assorbimento, la concentrazione sierica e la biodisponibilità della curcumina in modelli animali e soggetti umani [40, 41]. Un'altra forma è il complesso curcumina-fosfolipide, che migliora la solubilità acquosa della curcumina lipofila, e questa formulazione può essere preparata con un metodo semplice e riproducibile [42]. Precedenti studi hanno anche dimostrato migliori profili farmacocinetici nelle forme di curcumina potenziate per aumentare la biodisponibilità [98, 99] con risultati migliori [100]. Questo studio dimostra anche che le forme più biodisponibili migliorano significativamente gli indici antropometrici. L'obesità è un problema di salute che colpisce tutta la popolazione mondiale e rappresenta un importante fattore di rischio di T2DM, dislipidemia, NAFLD e malattie cardiovascolari. I nostri MA aggiornati dimostrano gli effetti benefici dell'integrazione di curcumina sulla riduzione di BMI, BW e WC, il che conferma le conclusioni dei più recenti SRMA [100]. Restano da chiarire gli esatti meccanismi alla base degli effetti dell'integrazione di curcumina sulla riduzione del peso. Tuttavia, ci sono diversi possibili meccanismi responsabili dei benefici per la salute della curcumina nel trattamento dell'obesità. In primo luogo, la curcumina sopprime la differenziazione degli adipociti mediante l'attivazione della protein chinasi attivata da AMP, riducendo così il recettore γ attivato dal proliferatore del perossisoma [101, 102]. Inoltre, la curcumina induce l'ossidazione degli acidi grassi e aumenta l'apoptosi degli adipociti [101,102]. Inoltre, la curcumina inibisce NF- κ B nel tessuto adiposo, determinando una riduzione dei livelli di citochine infiammatorie, ad esempio del fattore di necrosi tumorale α , IL-1, IL-6, proteina chemiotattica monocitaria -1 e inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1. Alti livelli di leptina sembra alimentare la resistenza alla leptina stessa nell'obesità mediante l'attivazione dei trasduttori Janus chinasi e gli attivatori delle vie di segnalazione della trascrizione, con conseguente sviluppo dell'obesità. È stato anche dimostrato che la curcumina aumenta i livelli di adiponectina [102, 103], riduce i livelli di leptina [47, 104], e inibisce la Janus chinasi [105]. Anche la disbiosi del microbiota intestinale è una delle cause dell'obesità e la curcumina può agire come prebiotico, distribuendosi in tutto l'intestino e influenzando la composizione e la diversità del microbiota. Tuttavia, l'effetto della curcumina sull'obesità attraverso l'omeostasi del microbiota intestinale è ancora controverso [106, 107, 108]. Infine, la curcumina aumenta il dispendio energetico aumentando l'attività metabolica nel grasso bruno e bianco, che è mediata dall'attivazione di FNDC5/irisina [109]. Questo studio ha dimostrato che l'integrazione di curcumina può ridurre almeno uno degli indici antropometrici nei pazienti con PCOS, NAFLD, obesità o MetS. Sebbene l'efficacia dell'integrazione di curcumina sembri essere maggiore nei pazienti con obesità e NAFLD, ci sono stati benefici per la salute non significativi nei pazienti con CKD o iperlipidemia. Va notato che c'erano solo 2 studi sulla CKD e 2 studi sull'iperlipidemia, che sono stati inclusi in questa analisi. Questo studio ha incluso partecipanti con varie malattie metaboliche correlate e la maggior parte dei partecipanti era in sovrappeso e in obesità. Tuttavia, alcuni studi includevano partecipanti con un livello di BMI normale al valore basale. Ciò potrebbe spiegare i risultati contrastanti nell'analisi dei sottogruppi, che dimostrano gli effetti benefici dell'integrazione di curcumina sulla riduzione di BW, BMI e WC solo negli adulti con sovrappeso e obesità ma non negli adulti con un normale livello di BMI. La disfunzione del tessuto adiposo è un fattore chiave nello sviluppo di malattie metaboliche correlate, come insulino-resistenza, T2DM, NAFLD, dislipidemia e malattie cardiovascolari. Sebbene una maggiore perdita di peso fornisca maggiori benefici, solo il 2-5% della perdita di peso può portare a riduzioni clinicamente significative dei fattori di rischio cardiovascolare [110, 111].

Questo studio ha dimostrato che l'integrazione di curcumina può ridurre almeno uno degli indici antropometrici nei pazienti con PCOS, T2DM, NAFLD, obesità e MetS, e gli adulti con obesità o T2DM possono beneficiare maggiormente perché l'integrazione di curcumina può ridurre sia il peso corporeo che il WC.

Punti di forza e limiti

Questo studio ha punti di forza. In primo luogo, i risultati di diverse fonti di SRMA sono stati ampiamente combinati e sono state eseguite analisi di raggruppamento per riassumere gli effetti della curcumina sugli indici antropometrici. In secondo luogo, abbiamo incluso solo RCT a bracci paralleli o crossover. In terzo luogo, abbiamo condotto analisi di sottogruppi in base alle comorbilità dei pazienti, alla gravità dell'obesità e alle forme di curcumina insieme ai loro dosaggi basati sull'utilizzo corrente. Presi insieme, questi punti di forza ci consentono di presentare un'analisi ampia e approfondita dell'effetto causale della curcumina, di suggerire le lacune della conoscenza e di suggerire la via da seguire con i futuri obiettivi di ricerca. Tuttavia, questa recensione ha dei limiti. In primo luogo, c'era una significativa eterogeneità tra gli studi in molti dei risultati aggregati. Pertanto, abbiamo utilizzato modelli a effetti casuali per affrontare l'eterogeneità nei MA di riordino e abbiamo eseguito analisi di sottogruppi, risolvendo l'interpretazione della maggior parte dei risultati di elevata eterogeneità. Inoltre, l'MA dose-risposta non è stata applicata nei nostri studi, specialmente nelle forme più biodisponibili, il che avrebbe potuto fornirci informazioni più preziose. In conclusione, questo studio ha dimostrato che l'integrazione di curcumina riduce BMI, BW e WC, in particolare negli adulti con PCOS, NAFLD, obesità o MetS. Il beneficio dell'integrazione di curcumina sembra essere maggiore negli adulti con obesità o diabete di tipo 2. Le forme più biodisponibili sono preferite per il loro maggiore effetto benefico nel trattamento rispetto ai composti interi o agli estratti di curcumina. L'integrazione di curcumina dovrebbe essere un'opzione per il trattamento e la gestione di questi pazienti, insieme alla conduzione di uno stile di vita sano.

Ringraziamenti

Ringraziamo il Ramathibodi Hospital, Bangkok, Thailandia, per le varie opportunità di apprendimento e condivisione. Ringraziamo anche il gruppo di lavoro sulla curcumina per i consigli degli esperti e l'incoraggiamento durante questo progetto. Le responsabilità degli autori erano le seguenti: CU, PCS, PN, AT: progettare la ricerca; CU, PCS, NP, AT: hanno svolto la ricerca; CU, PCS, PN: forniti i reagenti essenziali; CU, NJ, PN, AT: hanno eseguito l'analisi statistica; CU, NP, PN, AT: ha scritto il manoscritto; CU, NP, PCS, NJ, PN, AT: ritenuti responsabili del contenuto finale del manoscritto; e tutti gli autori: hanno letto e approvato la versione finale del manoscritto. Gli autori dichiarano di non avere interessi finanziari o relazioni personali che potrebbero aver influenzato questo lavoro.

Bibliografia

- [1] J.I. Mechanick, D.L. Hurley, W.T. Garvey, Adiposity-based chronic disease as a new diagnostic term: the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement, *Endocr. Pract.* 23 (3) (2017) 372–378, <https://doi.org/10.4158/ep161688.Ps>.
- [2] J.P. Despres, I. Lemieux, Abdominal obesity and metabolic syndrome, *Nature* 444 (7121) (2006) 881–887, <https://doi.org/10.1038/nature05488>.
- [3] J.-P. Despres, A.C. Carpentier, A. Tchernof, I.J. Neeland, P. Poirier, Management of obesity in cardiovascular practice, *J. Am. Coll. Cardiol.* 78 (5) (2021) 513–531, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.05.035>.
- [4] M. Ekor, The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety, *Front. Pharmacol.* 4 (2014) 177, <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00177>.
- [5] World Health Organization, WHO monographs on selected medicinal plants, World Health Organization, Geneva, 2006.
- [6] D.H.H. Shahin, R. Sultana, J. Farooq, T. Taj, U.F. Khaiser, N.S.A. Alanazi, M.K. Alshammari, et al., Insights into the uses of traditional plants for diabetes nephropathy: a review, *Curr. Issues Mol. Biol.* 44 (7) (2022) 2887–2902.
- [7] H. Gopinath, K. Karthikeyan, Turmeric: a condiment, cosmetic and cure, *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 84 (1) (2018) 16–21, https://doi.org/10.4103/ijdv.IJVDVL_1143_16.
- [8] H. Mirzaei, A. Masoudifar, A. Sahebkar, N. Zare, J. Sadri Nahand, B. Rashidi, et al., MicroRNA: a novel target of curcumin in cancer therapy, *J. Cell. Physiol.* 233 (4) (2018) 3004–3015, <https://doi.org/10.1002/jcp.26055>.
- [9] J.S. Jurenka, Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research, *Altern. Med. Rev.* 14 (2) (2009) 141–153.
- [10] S.J. Hewlings, D.S. Kalman, Curcumin: a review of its effects on human health, *Foods* 6 (10) (2017) 92, <https://doi.org/10.3390/foods6100092>.
- [11] P. Anand, A.B. Kunnumakkara, R.A. Newman, B.B. Aggarwal, Bioavailability of curcumin: problems and promises, *Mol. Pharmaceut.* 4 (6) (2007) 807–818, <https://doi.org/10.1021/mp700113r>.
- [12] P.G. Bradford, Curcumin and obesity, *Biofactors* 39 (1) (2013) 78–87, <https://doi.org/10.1002/biof.1074>.
- [13] R. Masella, F. Cirulli, Curcumin: a promising tool to develop preventive and therapeutic strategies against non-communicable diseases, still requiring verification by sound clinical trials, *Nutrients* 14 (7) (2022) 1401, <https://doi.org/10.3390/nu14071401>.
- [14] J.P.A. Ioannidis, Integration of evidence from multiple meta-analyses: a primer on umbrella reviews, treatment networks and multiple treatments metaanalyses, *CMAJ* 181 (8) (2009) 488–493, <https://doi.org/10.1503/cmaj.081086>.
- [15] E. Aromataris, R. Fernandez, C.M. Godfrey, C. Holly, H. Khalil, P. Tungpunkom, Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach, *Int. J. Evid. Based Healthc.* 13 (3) (2015) 132–140, <https://doi.org/10.1097/xeb.000000000000055>.
- [16] J.P.T. Higgins, T. Li, J.J. Deeks, Choosing effect measures and computing estimates of effect, in: J.P.T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M.J. Page, V.A. Welch VA (Eds.), *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, 2019, pp. 143–176. Cochrane.
- [17] B.J. Shea, B.C. Reeves, G. Wells, M. Thuku, C. Hamel, J. Moran, et al., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, *BMJ* 358 (2017) j4008, <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>, j.
- [18] J.P.T. Higgins, D.G. Altman, P.C. Gøtzsche, P. Jüni, D. Moher, A.D. Oxman, et al., The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials, *BMJ* 343 (2011) d5928, <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>.
- [19] D. Pieper, S.L. Antoine, T. Mathes, E.A. Neugebauer, M. Eikermann, Systematic review finds overlapping reviews were not mentioned in every other overview, *J. Clin. Epidemiol.* 67 (4) (2014) 368–375, <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.11.007>.
- [20] Y. Chang, M.R. Phillips, R.H. Guymer, L. Thabane, M. Bhandari, V. Chaudhary, C.C. Wykoff, et al., The 5 min meta-analysis: understanding how to read and interpret a forest plot, *Eye* 36 (4) (2022) 673–675, <https://doi.org/10.1038/s41433-021-01867-6>.
- [21] J.P.T. Higgins, S.G. Thompson, J.J. Deeks, D.G. Altman, Measuring inconsistency in meta-analyses, *BMJ* 327 (7414) (2003) 557–560, <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>.
- [22] Review Manager (RevMan), [Computer program]. Version 5.4, The Cochrane Collaboration, 2020.
- [23] R Core Team, R: a language and environment for statistical computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2021.
- [24] M. Nouri, S. Sohaei, M.N. Shalaby, S. Mehrabani, A. Ramezani, S. Faghil, Effect of curcumin on body mass index and glycemic indices in females with PCOS: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial, *Nutr. Food Sci.* 52 (7) (2022) 1129–1141, <https://doi.org/10.1108/NFS-11-2021-0334>.
- [25] L. Khalili, S. 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, *Curr. Pharm. Des.* 28 (23) (2022) 1911–1925, <https://doi.org/10.2174/1381612828666220328111141>.
- [26] B. Abdelazeem, K.S. Abbas, J. Shehata, N. Baral, S. Banour, M. Hassan, The effects of curcumin as dietary supplement for patients with polycystic ovary syndrome: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials,

- Phytother. Res. 36 (1) (2022) 22–32, <https://doi.org/10.1002/ptr.7274>.
- [27] Z.H. Zheng, H.J. Pan, Z.N. Zhao, H. Yuan, W.Y. Li, B.G. Zhang, et al., Metaanalysis of efficacy of curcumin in the treatment of complications of type II diabetes mellitus, *Chin. Pharm. J.* 56 (6) (2021) 489–496, <https://doi.org/10.11669/cpj.2021.06.010>.
- [28] T. Zhang, Q. He, Y. Liu, Z. Chen, H. Hu, Efficacy and safety of curcumin supplement on improvement of insulin resistance in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Evid. Based Complement, Alternat. Med.* 2021 (2021) 4471944, <https://doi.org/10.1155/2021/4471944>.
- [29] D. Ashtary-Larky, M. Rezaei Kelishadi, R. Bagheri, S.P. Moosavian, A. Wong, S.H. Davoodi, et al., The effects of nano-curcumin supplementation on risk factors for cardiovascular disease: a GRADE-assessed systematic review and meta-analysis of clinical trials, *Antioxidants (Basel)* 10 (7) (2021) 1015, <https://doi.org/10.3390/antiox10071015>.
- [30] E. Altobelli, P.M. Angeletti, C. Marziliano, M. Mastrodomenico, A.R. Giuliani, R. Petrocelli, Potential therapeutic effects of curcumin on glycemic and lipid profile in uncomplicated type 2 diabetes—a meta-analysis of randomized controlled trial, *Nutrients* 13 (2) (2021) 404, <https://doi.org/10.3390/nu13020404>.
- [31] S.M. Mousavi, A. Milajerdi, H.K. Varkaneh, M.M. Gorjipour, A. Esmailzadeh, The effects of curcumin supplementation on body weight, body mass index and waist circumference: a systematic review and doseresponse meta-analysis of randomized controlled trials, *Crit Rev Food Sci Nutr* 60 (1) (2020) 171–180, <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1517724>.
- [32] M. Jalali, M. Mahmoodi, Z. Mosallanezhad, R. Jalali, M.H. Imanieh, S.P. Moosavian, 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, *Complement Ther Med* 48 (2020) 102283, <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102283>.
- [33] N. Baziar, M. 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 metaanalysis of randomized controlled trials, *Phytother. Res* 34 (3) (2020) 464–474, <https://doi.org/10.1002/ptr.6542>.
- [34] Z. Wei, N. Liu, X. Tantai, X. Xing, C. Xiao, L. Chen, et al., The effects of curcumin on the metabolic parameters of non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Hepatol. Int.* 13 (3) (2019) 302–313, <https://doi.org/10.1007/s12072-018-9910-x>.
- [35] S. Jafarirad, A. Mansoori, A. Adineh, Y. Panahi, A. Hadi, R. Goodarzi, Does turmeric/curcumin supplementation change anthropometric indices in patients with non-alcoholic fatty liver disease? a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Clin. Nutr. Res.* 8 (3) (2019) 196–208, <https://doi.org/10.7762/cnr.2019.8.3.196>.
- [36] M. Azhdari, M. Karandish, A. Mansoori, Metabolic benefits of curcumin supplementation in patients with metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Phytother. Res* 33 (5) (2019) 1289–1301, <https://doi.org/10.1002/ptr.6323>.
- [37] M. Akbari, K.B. Lankarani, R. Tabrizi, M. Ghayour-Mobarhan, P. Peymani, G. Ferns, et al., The effects of curcumin on weight loss among patients with metabolic syndrome and related disorders: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials, *Front. Pharmacol.* 10 (2019) 649, <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00649>.
- [38] Z. Adab, S. Eghtesadi, M.R. Vafa, I. Heydari, A. Shojaii, H. Haqqani, et al., Effect of turmeric on glycemic status, lipid profile, hs-CRP, and total antioxidant capacity in hyperlipidemic type 2 diabetes mellitus patients, *Phytother. Res.* 33 (4) (2019) 1173–1181, <https://doi.org/10.1002/ptr.6312>.
- [39] M. Alidadi, A. Sahebkar, S. Eslami, F. Vakilian, L. Jarahi, M. Alinezhad-Namaghi, et al., The effect of curcumin supplementation on pulse wave velocity in patients with metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, in: G.E. Barreto, A. Sahebkar (Eds.), *Pharmacological properties of plant-derived natural products and implications for human health*, Springer International Publishing, Cham, 2021, pp. 1–11.
- [40] F. Amin, N. Islam, N. Anila, A.H. Gilani, Clinical efficacy of the coadministration of Turmeric and Black seeds (Kalongi) in metabolic syndrome—a double blind randomized controlled trial—TAK-MetS trial, *Complement, Ther. Med.* 23 (2) (2015) 165–174, <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2015.01.008>.
- [41] L. Arabnezhad, M. Mohammadifard, L. Rahmani, Z. Majidi, G.A. Ferns, A. Bahrami, Effects of curcumin supplementation on vitamin D levels in women with premenstrual syndrome and dysmenorrhea: a randomized controlled study, *BMC Complement. Med. Ther.* 22 (1) (2022) 19, <https://doi.org/10.1186/s12906-022-03515-2>.
- [42] S. Asadi, M.S. Gholami, F. Siassi, M. Qorbani, K. Khamoshian, G. Sotoudeh, Nano curcumin supplementation reduced the severity of diabetic sensorimotor polyneuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial, *Complement, Ther. Med.* 43 (2019) 253–260, <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.02.014>.
- [43] S.A. Asan, M. Bas, B. Eren, E. Karaca, The effects of curcumin supplementation added to diet on anthropometric and biochemical status in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, placebo-controlled trial, *Progr. Nutr.* 22 (4) (2021), e2020089, <https://doi.org/10.23751/pn.v22i4.10460>.
- [44] Z. Bateni, H.R. Rahimi, M. Hedayati, S. Afsharian, R. Goudarzi, G. Sohrab, The effects of nano-curcumin supplementation on glycemic control,

- blood pressure, lipid profile, and insulin resistance in patients with the metabolic syndrome: a randomized, double-blind clinical trial, *Phytother. Res.* 35 (7) (2021) 3945–3953, <https://doi.org/10.1002/ptr.7109>.
- [45] M.S. Campbell, A.J. Berrones, I.M. Krishnakumar, R.J. Charnigo, P.M. Westgate, B.S. Fleenor, Responsiveness to curcumin intervention is associated with reduced aortic stiffness in young, obese men with higher initial stiffness, *J. Funct. Foods* 29 (2017) 154–160, <https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.12.013>.
- [46] S. Chirapongsathorn, J. Jearjesdakul, T. Sanpajit, A. Juthaputti, Curcumin trend to improve alaninetransaminase (ALT) in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with abnormal ALT, *J. Gastroenterol. Hepatol.* 27 (2012) 231–232.
- [47] S. Chuengsamarn, S. Rattanamongkolgul, B. Phonrat, R. Tungtrongchitr, S. Jirawatnotai, Reduction of atherogenic risk in patients with type 2 diabetes by curcuminoid extract: a randomized controlled trial, *J. Nutr. Biochem.* 25 (2) (2014) 144–150, <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.09.013>.
- [48] S. Chuengsamarn, S. Rattanamongkolgul, R. Luechapudiporn, C. Phisalaphong, S. Jirawatnotai, Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes, *Diabetes Care* 35 (11) (2012) 2121–2127, <https://doi.org/10.2337/dc12-0116>.
- [49] A.F.G. Cicero, A. Sahebkar, F. Fogacci, M. Bove, M. Giovannini, C. Borghi, Effects of phytosomal curcumin on anthropometric parameters, insulin resistance, cortisolemia and non-alcoholic fatty liver disease indices: a doubleblind, placebo-controlled clinical trial, *Eur. J. Nutr.* 59 (2) (2020) 477–483, <https://doi.org/10.1007/s00394-019-01916-7>.
- [50] J. Heshmati, A. Moini, M. Sepidarkish, M. Morvaridzadeh, M. Salehi, A. Palmowski, et al., Effects of curcumin supplementation on blood glucose, insulin resistance and androgens in patients with polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial, *Phytomedicine* 80 (2021) 153395, <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153395>.
- [51] F. Di Pierro, A. Bressan, D. Ranaldi, G. Rapacioli, L. Giacomelli, A. Bertuccioli, Potential role of bioavailable curcumin in weight loss and omental adipose tissue decrease: preliminary data of a randomized, controlled trial in overweight people with metabolic syndrome. Preliminary study, *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 19 (21) (2015) 4195–4202.
- [52] M. Funamoto, K. Shimizu, Y. Sunagawa, Y. Katanasaka, Y. Miyazaki, H. Kakeya, et al., Effects of highly absorbable curcumin in patients with impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus, *J. Diabetes Res.* 2019 (2019) 8208237, <https://doi.org/10.1155/2019/8208237>.
- [53] H. Hodaie, M. Adibian, O. Nikpayam, M. Hedayati, G. Sohrab, The effect of curcumin supplementation on anthropometric indices, insulin resistance and oxidative stress in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind clinical trial, *Diabetol. Metab. Syndr.* 11 (1) (2019) 41, <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0437-7>.
- [54] M.A. Darmian, R. Hoseini, E. Amiri, S. Golshani, Downregulated hs-CRP and MAD, upregulated GSH and TAC, and improved metabolic status following combined exercise and turmeric supplementation: a clinical trial in middle-aged women with hyperlipidemic type 2 diabetes, *J. Diabetes Metab. Disord.* 21 (1) (2022) 275–283, <https://doi.org/10.1007/s40200-022-00970-z>.
- [55] N. Ismail, S. Ragab, A.N.E. Baky, W. Hashem, A. Ibrahim, Effect of oral curcumin administration on insulin resistance, serum resistin and fetuin-A in obese children: randomized placebo-controlled study, *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* 5 (2014) 887–896.
- [56] D. Husain, M. Jarahzadeh, P. Alavinejad, A. Rezazadeh, M. Haghhighizadeh, Turmeric supplementation in nonalcoholic fatty liver disease, *Plant Arch* 20 (2) (2020) 3640–3647.
- [57] M. Jamilian, F. Foroozanfard, E. Kavossian, E. Aghadavod, R. Shafabakhsh, A. Hoseini, et al., Effects of curcumin on body weight, glycemic control and serum lipids in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Clin. Nutr.* 36 (2020) 128–133, <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.01.005>.
- [58] S.A. Jazayeri-Tehrani, S.M. Rezayat, S. Mansouri, M. Qorbani, S.M. Alavian, M. Daneshi-Maskooni, et al., Nano-curcumin improves glucose indices, lipids, inflammation, and Nesfatin in overweight and obese patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a double-blind randomized placebocontrolled clinical trial, *Nutr. Metab (Lond)*. 16 (2019) 8, <https://doi.org/10.1186/s12986-019-0331-1>.
- [59] A. Kalhori, M. Rafrat, R. Navekar, A. Ghaffari, M.A. Jafarabadi, Effect of turmeric supplementation on blood pressure and serum levels of sirtuin 1 and adiponectin in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, *Prev. Nutr. Food Sci.* 27 (1) (2022) 37–44, <https://doi.org/10.3746/pnf.2022.27.1.37>.
- [60] A.S. Jimenez-Osorio, W.R. García-Niño, S. Gonzalez-Reyes, A.E. Alvarez-Mejía, S. Guerra-León, J. Salazar-Segovia, et al., The effect of dietary supplementation with curcumin on redox status and nrf2 activation in patients with nondiabetic or diabetic proteinuric chronic kidney disease: a pilot study, *J. Ren. Nutr.* 26 (4) (2016) 237–244, <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2016.01.013>.
- [61] M. Karandish, H. Mozaffari-khosravi, S.M. Mohammadi, B. Cheraghian, M. Azhdari, The effect of curcumin and zinc co-supplementation on glycemic parameters in overweight or obese prediabetic subjects: a phase 2 randomized, placebo-controlled trial with a multi-arm, parallel-group design, *Phytother. Res.* 35 (8) (2021) 4377–4387, <https://doi.org/10.1002/ptr.7136>.
- [62] A. Kocher, L. Bohnert, C. Schiborr, J. Frank, Highly bioavailable micellar curcuminoids accumulate

- in blood, are safe and do not reduce blood lipids and inflammation markers in moderately hyperlipidemic individuals, *Mol. Nutr. Food Res.* 60 (7) (2016) 1555–1563, <https://doi.org/10.1002/mnfr.201501034>.
- [63] A. Mohammadi, A. Sahebkar, M. Iranshahi, M. Amini, R. Khojasteh, M. Ghayour-Mobarhan, et al., Effects of supplementation with curcuminoids on dyslipidemia in obese patients: a randomized crossover trial, *Phytother. Res.* 27 (3) (2013) 374–379, <https://doi.org/10.1002/ptr.4715>.
- [64] S.R. Mirhafez, M. Azimi-Nezhad, M. Dehabehe, M. Hariri, R.D. Naderan, A. Movahedi, 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, in: G.E. Barreto, A. Sahebkar (Eds.), *Pharmacological properties of plant-derived natural products and implications for human health*, Springer International Publishing, Cham, 2021, pp. 25–35.
- [65] B. Moradi Kalardeh, S. Rahmati-Ahmadabad, P. Farzanegi, M. Helalizadeh, M.-A. Azarbayjani, 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, *J. Bodyw. Mov. Ther.* 24 (3) (2020) 154–160, <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2020.02.021>.
- [66] D.C. Nieman, L. Cialdella-Kam, A.M. Knab, R.A. Shanely, Influence of red pepper spice and turmeric on inflammation and oxidative stress biomarkers in overweight females: a metabolomics approach, *Plant Foods Hum. Nutr.* 67 (4) (2012) 415–421, <https://doi.org/10.1007/s11130-012-0325-x>.
- [67] A. Osali, Aerobic exercise and nano-curcumin supplementation improve inflammation in elderly females with metabolic syndrome, *Diabetol. Metab. Syndr.* 12 (1) (2020) 26, <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00532-4>.
- [68] Y. Panahi, N. Khalili, E. Sahebi, S. Z. Namazi, Reiner, M. Majeed, et al., Curcuminoids modify lipid profile in type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial, *Complement Ther. Med.* 33 (2017) 1–5, <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2017.05.006>.
- [69] Y. Panahi, P. Kianpour, R. Mohtashami, R. Jafari, L.E. Simental-Mendía, A. Sahebkar, Efficacy and safety of phytosomal curcumin in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial, *Drug Res (Stuttg)*. 67 (2017) 244–251, <https://doi.org/10.1055/s-0043-100019>, 04.
- [70] F. Pourhabibi-Zarandi, M. Rafraf, H. Zayeni, M. Asghari-Jafarabadi, A.-A. Ebrahimi, Effects of curcumin supplementation on metabolic parameters, inflammatory factors and obesity values in women with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, *Phytother. Res.* 36 (4) (2022) 1797–1806, <https://doi.org/10.1002/ptr.7422>.
- [71] H.R. Rahimi, A.H. Mohammadpour, M. Dastani, M.R. Jaafari, K. Abnous, M. Ghayour Mobarhan, et al., The effect of nano-curcumin on HbA_{1c}, fasting blood glucose, and lipid profile in diabetic subjects: a randomized clinical trial, *Avicenna J. Phytomed.* 6 (5) (2016) 567–577.
- [72] S. Rahmani, S. Asgary, G. Askari, M. Keshvari, M. Hatampour, A. Feizi, et al., Treatment of non-alcoholic fatty liver disease with curcumin: a randomized placebo-controlled trial, *Phytother. Res.* 30 (9) (2016) 1540–1548, <https://doi.org/10.1002/ptr.5659>.
- [73] S. Rezaie, G. Askari, F. Khorvash, M.J. Tarrahi, R. Amani, Effects of curcumin supplementation on clinical features and inflammation, in migraine patients: a double-blind controlled, placebo randomized clinical trial, *Int. J. Prev. Med.* 12 (2021) 161, https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_405_20.
- [74] S. Saadati, A. Hekmatdoost, B. Hatami, A. Mansour, Z. Zahra, M. Hedayati, 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, *Gastroenterol. Hepatol. Bed Bench* 11 (Suppl 1) (2018) S8–S13.
- [75] S. Saadati, B. Hatami, Z. Yari, M.A. Shahrbaf, S. Eghtesad, A. Mansour, et al., The effects of curcumin supplementation on liver enzymes, lipid profile, glucose homeostasis, and hepatic steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease, *Eur. J. Clin. Nutr.* 73 (3) (2019) 441–449, <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0382-9>.
- [76] M. Saberi-Karimian, M. Keshvari, M. Ghayour-Mobarhan, L. Salehizadeh, S. Rahmani, B. Behnam, et al., Effects of curcuminoids on inflammatory status in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial, *Complement, Ther. Med.* 49 (2020) 102322, <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102322>.
- [77] M. Saberi-Karimian, S.M.R. Parizadeh, M. Ghayour-Mobarhan, M.M. Salahshooh, B.F. Dizaji, H. Safarian, et al., Evaluation of the effects of curcumin in patients with metabolic syndrome, *Compar. Clin. Pathol.* 27 (3) (2018) 555–563, <https://doi.org/10.1007/s00580-017-2624-y>.
- [78] R. Shafabakhsh, Z. Asemi, Z. Reiner, A. Soleimani, E. Aghadavod, F. Bahmani, The effects of nano-curcumin on metabolic status in patients with diabetes on hemodialysis, a randomized, double blind, placebo-controlled trial, *Iran, J. Kidney Dis.* 14 (4) (2020) 290–299.
- [79] M. Salimi Avansar, The effects of eight weeks interval training and curcumin consumption on TNF- α and BDNF levels in men with metabolic syndrome, *J. Arabdil. Univ. Med. Sci.* 17 (3) (2017) 299–310.
- [80] S. Sohaei, R. Amani, M.J. Tarrahi, H. Ghasemi-Tehrani H, The effects of curcumin supplementation on glycemic status, lipid profile and hs-CRP levels in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, *Complement, Ther. Med.* 47 (2019) 102201, <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102201>.
- [81] S.M. Sohrevardi, B. Heydari, M.R. Azarpazhooh, M. Teymourzadeh, L.E. Simental-Mendía, et al.,

- Therapeutic effect of curcumin in women with polycystic ovary syndrome receiving metformin: a randomized controlled trial, *Adv. Exp. Med. Biol.* 1308 (2021) 109–117, https://doi.org/10.1007/978-3-030-64872-5_9.
- [82] E. Sukandar, P. Sudjana, J. Sigit, N. Leliqia, F. Lestari, Safety of garlic (*Allium sativum*) and turmeric (*Curcuma domestica*) extract in comparison with simvastatin on improving lipid profile in dyslipidemia patients, *J. Med. Sci.* 13 (2013) 10–18, <https://doi.org/10.3923/jms.2013.10.18>.
- [83] D.F. Sousa, M.F.M. Araújo, V.D. de Mello, M.M.C. Damasceno, R. Freitas, Cost-effectiveness of passion fruit albedo versus turmeric in the glycemic and lipaemic control of people with type 2 diabetes: randomized clinical trial, *J. Am. Coll. Nutr.* 40 (8) (2021) 679–688, <https://doi.org/10.1080/07315724.2020.1823909>.
- [84] S. Tabae, A. Sahebkar, T. Aghamohammadi, M. Pakdel, M. Dehabe, R. Sobhani, et al., The effects of curcumin plus piperine supplementation in patients with acute myocardial infarction: a randomized, double-blind, and placebo-controlled trial, *Adv. Exp. Med. Biol.* 1328 (2021) 199–211, https://doi.org/10.1007/978-3-030-73234-9_13.
- [85] R. Uchio, K. Kawasaki, C. Okuda-Hanafusa, R. Saji, K. Muroyama, S. Murotsuki, et al., Curcuma longa extract improves serum inflammatory markers and mental health in healthy participants who are overweight: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Nutr. J.* 20 (1) (2021) 91, <https://doi.org/10.1186/s12937-021-00748-8>.
- [86] G. Vafadar Afshar, Y. Rasmi, P. Yaghmaei, M.H. Khadem-Ansari, K. Makhdomii, J. Rasooli, The effects of nano-curcumin supplementation on serum level of hs-CRP, adhesion molecules, and lipid profiles in hemodialysis patients, a randomized controlled clinical trial, *Iran. J. Kidney Dis.* 14 (1) (2020) 52–61.
- [87] Y.S. Yang, Y.F. Su, H.W. Yang, Y.H. Lee, J.I. Chou, K.C. Ueng, Lipidlowering effects of curcumin in patients with metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Phytother. Res.* 28 (12) (2014) 1770–1777, <https://doi.org/10.1002/ptr.5197>.
- [88] J. Zhou, Y. Chen, J. Yu, T. Li, Z. Lu, Y. Chen, et al., The efficacy of novel metabolic targeted agents and natural plant drugs for nonalcoholic fatty liver disease treatment: a PRISMA-compliant network meta-analysis of randomized controlled trials, *Medicine* 100 (12) (2021), e24884, <https://doi.org/10.1097/md.00000000000024884>.
- [89] Turmeric, Drugs and Lactation Database (LactMed), National Library of Medicine, Bethesda, MD, 2006.
- [90] EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS) scientific opinion on the re-evaluation of curcumin (E 100) as a food additive, *EFSA J* 8 (9) (2010) 1679.
- [91] C.D. Lao, M.T.T. Ruffin, D. Normolle, D.D. Heath, S.I. Murray, J.M. Bailey, et al., Dose escalation of a curcuminoid formulation, *BMC Complement Altern. Med.* 6 (2006) 10, <https://doi.org/10.1186/1472-6882-6-10>.
- [92] J. Shaikh, D.D. Ankola, V. Beniwal, D. Singh, M.N. Kumar, Nanoparticle encapsulation improves oral bioavailability of curcumin by at least 9-fold when compared to curcumin administered with piperine as absorption enhancer, *Eur. J. Pharm. Sci* 37 (3–4) (2009) 223–230, <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2009.02.019>.
- [93] S. Mishra, K. Palanivelu, The effect of curcumin (turmeric) on Alzheimer’s disease: an overview, *Ann. Indian Acad. Neurol.* 11 (1) (2008) 13–19, <https://doi.org/10.4103/0972-2327.40220>.
- [94] A. Karthikeyan, N. Senthil, T. Min, Nanocurcumin, a promising candidate for therapeutic applications, *Front. Pharmacol.* 11 (2020) 487, <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00487>.
- [95] Y. Henrotin, F. Priem, A. Mobasher, Curcumin: a new paradigm and therapeutic opportunity for the treatment of osteoarthritis: curcumin for osteoarthritis management, *SpringerPlus* 2 (1) (2013) 56, <https://doi.org/10.1186/2193-1801-2-56>.
- [96] R. Tabanelli, S. Brogi, V. Calderone, Improving curcumin bioavailability: current strategies and future perspectives, *Pharmaceutics* 13 (10) (2021) 1715, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101715>.
- [97] S. Prasad, A.K. Tyagi, B.B. Aggarwal, Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice, *Cancer Res Treat* 46 (1) (2014) 2–18, <https://doi.org/10.4143/crt.2014.46.1.2>.
- [98] S.J. Stohs, J. Ji, L.R. Bucci, H.G. Preuss, A comparative pharmacokinetic assessment of a novel highly bioavailable curcumin formulation with 95% curcumin: a randomized, double-blind, crossover study, *J. Am. Coll. Nutr.* 37 (1) (2018) 51–59, <https://doi.org/10.1080/07315724.2017.1358118>.
- [99] G. Shoba, D. Joy, T. Joseph, M. Majeed, R. Rajendran, P.S. Srinivas, Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers, *Planta Med* 64 (4) (1998) 353–356, <https://doi.org/10.1055/s-2006-957450>.
- [100] Z. Sun, X. Wei, J. Bai, W. Li, J. Yang, Z. Deng, et al., The effects of curcumin on anthropometric and cardiometabolic parameters of patients with metabolic related diseases: a systematic review and dose-effect meta-analysis of randomized controlled trials, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* (2022) 1–17, <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2067826>.
- [101] M. Alidadi, A. Sahebkar, S. Eslami, F. Vakilian, L. Jarahi, M. Alinezhad- Namaghi, et al., The effect of curcumin supplementation on pulse wave velocity in patients with metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Adv. Exp. Med. Biol.* 1308 (2021) 1–11, https://doi.org/10.1007/978-3-030-64872-5_1.
- [102] A.D.R. Nurcahyanti, F. Cokro, M.P. Wulanjati, M.F. Mahmoud, M. Wink, M. Sobeh, Curcuminoids for metabolic syndrome: meta-analysis evidences toward personalized prevention and treatment management, *Front. Nutr.* 9 (2022) 891339, <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.891339>.

- [103] Y. Panahi, N. Khalili, E. Sahebi, S. Namazi, S.L. Atkin, M. Majeed, et al., Curcuminoids plus piperine modulate adipokines in type 2 diabetes mellitus, *Curr. Clin. Pharmacol.* 12 (4) (2017) 253–258, <https://doi.org/10.2174/1574884713666180104095641>.
- [104] R. Navekar, M. Rafrat, A. Ghaffari, M. Asghari-Jafarabadi, M. Khoshbaten, Turmeric supplementation improves serum glucose indices and leptin levels in patients with nonalcoholic fatty liver diseases, *J. Am. Coll. Nutr.* 36 (4) (2017) 261–267, <https://doi.org/10.1080/07315724.2016.1267597>.
- [105] F.J. Alsharif, Y.A. Almuhtadi, The effect of curcumin supplementation on anthropometric measures among overweight or obese adults, *Nutrients* 13 (2) (2021) 680, <https://doi.org/10.3390/nu13020680>.
- [106] E. Vamanu, S.N. Rai, The link between obesity, microbiota dysbiosis, and neurodegenerative pathogenesis, *Diseases* 9 (3) (2021) 45, <https://doi.org/10.3390/diseases9030045>.
- [107] F. Ghiamati Yazdi, S. Soleimani-Zad, E. van den Worm, G. Folkerts, Curcumin extract: potential use as a prebiotic and anti-inflammatory compound? *Plant Foods Hum. Nutr.* 74 (3) (2019) 293–299, <https://doi.org/10.1007/s11130-019-00733-x>.
- [108] K. Kasprzak-Drozd, T. Oniszczyk, M. Gancarz, A. Kondracka, R. Rusinek, A. Oniszczyk, Curcumin and weight loss: does it work? *Int. J. Mol. Sci.* 23 (2) (2022) 639, <https://doi.org/10.3390/ijms23020639>.
- [109] T. Zou, S. Li, B. Wang, Z. Wang, Y. Liu, J. You, Curcumin improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in high-fat-diet-induced obese mice associated with activation of FNDC5/irisin, *Nutrition* 90 (2021) 111263, <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111263>.
- [110] R.F. Hamman, R.R. Wing, S.L. Edelstein, J.M. Lachin, G.A. Bray, L. Delahanty, et al., Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes, *Diabetes Care* 29 (9) (2006) 2102–2107, <https://doi.org/10.2337/dco6-0560>.
- [111] D.H. Ryan, S.R. Yockey, Weight loss and improvement in comorbidity: differences at 5%, 10%, 15%, and over, *Curr. Obes. Rep.* 6 (2) (2017) 187–194, <https://doi.org/10.1007/s13679-017-0262-y>.