

## بررسی اثربخشی قرص کورکومین در درمان بیماری کبد چرب غیر الکلی: یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی

بهرام پاکزاد<sup>۱</sup>، آرش هدایت<sup>۲</sup>، مهدی احمدیان<sup>۳</sup>، امین باقری قلعه سلیمی<sup>۴</sup>، مجتبی اکبری<sup>۴</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** بیماری کبد چرب غیر الکلی (Non-alcoholic fatty liver disease یا NAFLD) شایع‌ترین نوع بیماری کبد در سراسر جهان است. با توجه به شیوع بالای NAFLD، برخی بیماران تمایل به مصرف داروهای گیاهی برای درمان دارند. هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی تأثیر قرص کورکومین بر NAFLD بود.

**روش‌ها:** در این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، ۱۰۰ بیمار با NAFLD وارد مطالعه شدند. در بدو ورود به مطالعه، قد، وزن و شاخص توده‌ی بدنی بیماران اندازه‌گیری شد. همچنین، آزمایش‌های عملکرد کبد و سونوگرافی کبد برای آنان صورت گرفت. سپس، بیماران به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند و به ترتیب، به مدت هشت هفته از کورکومین و دارونما استفاده کردند. همچنین، در قبل و بعد از مداخله، سطح قند خون ناشتا (Fasting blood sugar یا FBS) و پروفایل لیپیدی (شامل کلسترول تام، تری‌گلیسرید، LDL Low-density lipoprotein و HDL High-density lipoprotein)، (h-CRP) Human C-reactive protein و نشانگرهای عملکرد کبدی مانند (ALT) Alanine transaminase، (ALP) Alkaline phosphatase، (AST) Aspartate aminotransferase) بیماریاران اندازه‌گیری و ثبت شد. اطلاعات جمع‌آوری شده در نرم‌افزار SPSS وارد و در بین دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت.

**یافته‌ها:** جنسیت، سن، کلسترول تام، تری‌گلیسرید، LDL و HDL، FBS، نشانگرهای عملکرد کبدی (ALT، AST، ALP، hCRP) و درجه‌ی کبد چرب بیماران در قبل از مداخله بین دو گروه مورد مطالعه اختلاف نداشت ( $P < 0.05$ )، اما سطوح ALT، AST و hCRP پس از مداخله در گروه مورد به طور معنی‌داری کاهش یافت ( $P < 0.001$ ).

**نتیجه‌گیری:** بر طبق نتایج مطالعه‌ی حاضر، به نظر می‌رسد که مصرف کورکومین می‌تواند پیشنهاد مناسبی برای درمان NAFLD باشد.

**واژگان کلیدی:** کورکومین، بیماری کبد چرب غیر الکلی، درمان

**ارجاع:** پاکزاد بهرام، هدایت آرش، احمدیان مهدی، باقری قلعه سلیمی امین، اکبری مجتبی. بررسی اثربخشی قرص کورکومین در درمان بیماری کبد

چرب غیر الکلی: یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۳۸): ۹۴۹-۹۴۳

افزایش دهنده‌ی حساسیت به انسولین نظیر پیوگلیتازون اشاره کرد. همچنین، این درمان‌ها در همه‌ی بیماران قابل استفاده نیستند (۲). با توجه به شیوع بالای NAFLD و تمایل بیماران به استفاده از داروهای گیاهی برای درمان NAFLD، مکمل‌های گیاهی بسیاری معرفی شده‌اند، اما هنوز به خوبی مورد بررسی قرار نگرفته‌اند. Curcuma longa، گیاهی زرد است که از هزاران سال پیش تا کنون توسط انسان به عنوان ادویه و مکمل غذاهای طبیعی مورد استفاده قرار گرفته است.

مطالعات نشان دهنده‌ی خواص دارویی مختلف کورکومین نظیر

## مقدمه

امروزه بیماری کبد چرب غیر الکلی (Non-alcoholic fatty liver disease یا NAFLD) با شیوع بالاتر از ۲۰ درصد به عنوان شایع‌ترین نوع بیماری کبد و یک مشکل مهم سلامتی در سراسر جهان شناخته می‌شود که شیوع آن به دلیل تغییر سبک زندگی و رفتارهای کم‌تحرک رو به افزایش است (۱). مؤثرترین درمان برای NAFLD، اصلاح رژیم غذایی و شیوه‌ی زندگی می‌باشد. متأسفانه، تعداد کمی از روش‌های دارودرمانی برای این بیماری مورد تأیید قرار گرفته‌اند. از جمله‌ی این درمان‌ها، می‌توان به مصرف ویتامین E و برخی داروهای

۱- استادیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات اختلالات متابولیک استخوانی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دستیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- فوق تخصص بیماری‌های گوارش و کبد، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

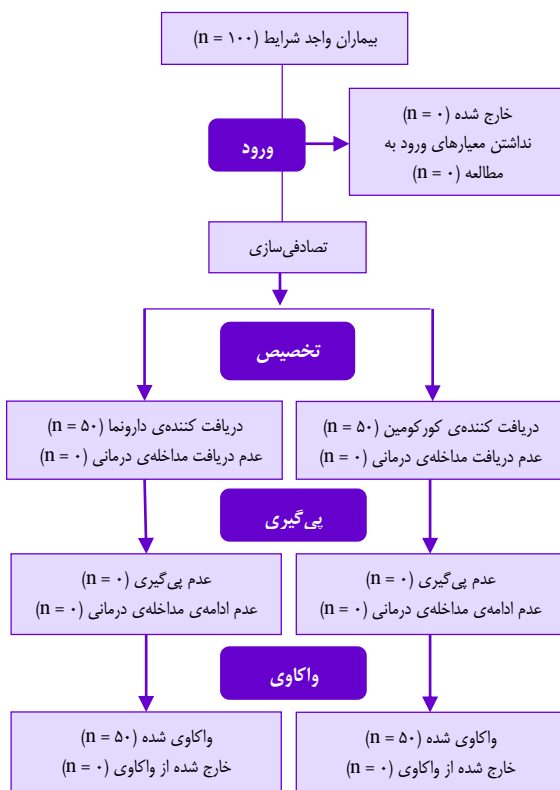
Email: arash.hedayat1988@gmail.com

نویسنده‌ی مسؤؤل: آرش هدایت

بررسی اثرات دارویی کورکومین (قرص کورکوما) بر معیارهای بیوشیمیایی و ویژگی‌های سونوگرافی در بیماران با NAFLD انجام شد.

### روش‌ها

این مطالعه، از نوع کارآزمایی بالینی دو سو کور بود. جامعه‌ی آماری کلیه‌ی بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی مراجعه کننده به بخش داخلی بیمارستان الزهراء (س) اصفهان طی سال‌های ۹۷-۱۳۹۶ بود. از این جامعه، در سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان ۸۰ درصد و با توجه به مطالعات پیشین (۱۰) با در نظر گرفتن انحراف معیار آنزیم کبدی AST در دو گروه شاهد و مورد (کورکومین) به ترتیب برابر با ۵/۶۶ و ۹/۹۵ و با در نظر گرفتن حداقل تفاوت بین دو گروه برابر با ۵، معادل ۴۲ نفر در هر گروه محاسبه شد که با احتساب ریزش احتمالی ۵۰ نفر در هر گروه (به طور کلی ۱۰۰ نفر) در نظر گرفته شد. این نمونه، به صورت تصادفی در دسترس انتخاب شدند و پس از تشخیص ابتلا به کبد چرب غیر الکلی به قرار زیر بر اساس معاینات بالینی، سونوگرافی و آزمایش عملکرد کبد بیماران، وارد مطالعه شدند (شکل ۱).



شکل ۱. فلوچارت فرایند مطالعه

جهت تشخیص کبد چرب غیر الکلی، ابتدا عوامل کبدی بیماران

خاصیت آنتی‌اکسیدانی، ضد میکروبی و ضد توموری آن می‌باشند (۳). از نظر شیمیایی، کورکومین یک دی‌آریل هپتانوئید و متعلق به گروه کورکومینوئیدها می‌باشد که از فنول‌های طبیعی و مسؤول ایجاد رنگ زرد هستند. کورکومین، یک ترکیب تانومریک بوده که در حلال‌های آلی به فرم انولیک و در آب به فرم کتو با برخی اثرات استروژنی خفیف، وجود دارد. علاوه بر این، کورکومین دارای خواص آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی نیز می‌باشد که به ترتیب مسؤول خشی‌سازی رادیکال‌های آزاد و مهار تولید پروستاگلاندین‌ها می‌باشد (۴). با توجه به خصوصیات پیش‌گفته، تعداد زیادی از مطالعات به بررسی تأثیر کورکومین بر بیماری‌های مختلف کبدی، بیماری‌های التهابی روده، کولانژیت اسکروزان اولیه (Primary sclerosing cholangitis) یا PSC و NAFLD پرداخته‌اند (۵).

کورکومین، با کاهش سیتوکاین‌های التهابی نظیر  $\alpha$  Tumor necrosis (TNF- $\alpha$ ) و Interleukin6 (IL6) باعث کاهش التهاب و به نوبه‌ی خود باعث کاهش استرس اکسیداتیو می‌شود (۶-۷). این نکته، یکی از فرضیات مربوط به نقش استرس اکسیداتیو در ایجاد بیماری کبد چرب را بیان می‌کند. علاوه بر این، کورکومین خاصیت ضد دیابتی دارد و مقاومت به انسولین را کاهش می‌دهد، که انتظار می‌رود از این طریق، بیماری کبد چرب را تحت تأثیر قرار دهد (۸).

خواص آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی کورکومین در مطالعات مختلف حیوانی و انسانی به اثبات رسیده است (۹)، اما اثر آنتی‌اکسیدانی کورکومین بر روی کبد چرب در برخی مطالعات با نتایج متناقضی در این زمینه همراه بوده است. به طور مثال، در مطالعه‌ی سعادت و همکاران، کورکومین تأثیر معنی‌داری بر عوامل کبدی نظیر Alanine transaminase (ALT)، Aspartate aminotransferase (AST) و Gamma glutamyl transferase (GGT) و پروفایل لیپیدی نظیر Low-density lipoprotein (LDL)، High-density lipoprotein (HDL) و کلسترول در بیماران مبتلا به NAFLD نداشته است (۱۰). در حالی که مطالعه‌ی دیگری، به تأثیر معنی‌دار کورکومین بر کاهش LDL و AST اشاره داشته و تأثیر آن را بر ALT و HDL غیر معنی‌دار نشان داده است (۱۱). بنابراین، با توجه به نتایج متنوعی که در خصوص تأثیر کورکومین بر عوامل کبدی و لیپیدی این دسته از بیماران به دست آمده است و با توجه به عدم انجام مطالعات کافی جهت ارزیابی تأثیر فرم دارویی کورکومین بر بیماری کبد چرب، به نظر می‌رسد انجام مطالعات بیشتر جهت نتیجه‌گیری مبتنی بر تأثیرگذاری مثبت یا غیر مثبت کورکومین لازم و ضروری به نظر می‌رسد. به همین منظور، مطالعه‌ی حاضر با هدف

یک از دو گروه تحویل داده شد. شیوه‌نامه‌ی درمانی در هر دو گروه، مشابه و به صورت روزانه یک عدد قرص به مدت هشت هفته بود (۱۰). به این ترتیب، محقق، بیمار و در نهایت متخصص آمار جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها، از نوع داروها و تخصیص دو گروه آگاهی نداشتند.

بعد از مداخله برای هر دو گروه، آزمایش‌های عملکرد کبد (شامل AST، ALT و ALP)، قند خون ناشتا، پروفایل چربی بیمار (تری‌گلیسیرید، کلسترول، LDL و HDL، hCRP) بار دیگر ارزیابی و ثبت شدند.

در نهایت، داده‌های جمع‌آوری شده وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (IBM Corporation, Armonk, NY) (version 20) شد. داده‌های کیفی و کمی به ترتیب به صورت فراوانی (درصد) و میانگین  $\pm$  انحراف معیار نشان داده شدند. بر طبق نتایج حاصل از آزمون Kolmogorov-Smirnov مبنی بر طبیعی بودن توزیع داده‌ها، از آزمون‌های Paired t، Independent t و Fisher's exact استفاده شد. در کلیه‌ی تحلیل‌ها،  $P < 0/05$  به عنوان سطح معنی‌داری داده‌ها در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

در مطالعه‌ی حاضر، در گروه شاهد ۲۰ نفر (۴۰ درصد) زن و ۳۰ نفر (۶۰ درصد) مرد با میانگین سنی  $10/13 \pm 6/28$  سال و در گروه مورد ۲۱ نفر (۴۲ درصد) زن و ۲۹ نفر (۵۸ درصد) مرد با میانگین سنی  $8/61 \pm 44/26$  سال بودند و دو گروه، از نظر سن، جنس، قد، وزن، شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI) و درجه‌ی کبد چرب اختلاف معنی‌داری نداشتند ( $P > 0/05$ ) (جدول ۱). علاوه بر این، قبل از مداخله، دو گروه مورد مطالعه، از نظر ویژگی‌های بالینی نظیر کلسترول تام، تری‌گلیسیرید، HDL، LDL، FBS، نشانگرهای عملکرد کبدی مانند ALT، AST و hCRP با یکدیگر اختلاف معنی‌داری نداشتند ( $P > 0/05$ ). در بعد از مداخله نیز میانگین کلسترول تام، تری‌گلیسیرید، HDL، LDL و FBS و ALP در بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت ( $P > 0/05$ ). در مقابل، بعد از مداخله، مقادیر عواملی نظیر ALT، AST و hCRP در گروه مورد به ترتیب با میانگین  $36/68 \pm 5/56$  واحد بین‌المللی بر لیتر،  $36/68 \pm 5/56$  واحد بین‌المللی بر لیتر و  $2/56 \pm 0/89$  میلی‌گرم بر لیتر به طور معنی‌داری از گروه شاهد با میانگین  $11/86 \pm 81/80$  واحد بین‌المللی بر لیتر،  $79/78 \pm 5/50$  واحد بین‌المللی بر لیتر و  $8/86 \pm 0/78$  میلی‌گرم بر لیتر کمتر بود ( $P < 0/001$ ). این عوامل در گروه مورد با گذشت زمان طی هشت هفته در بعد از مداخله نیز نسبت به قبل از آن کاهش معنی‌داری داشته‌اند ( $P < 0/001$ ) (جدول ۲).

شامل AST و ALT ارزیابی شد و در صورتی که مقدار آن کمتر از ۴ برابر مقدار طبیعی و نسبت AST/ALT کمتر از ۱ بود و همچنین، افزایش غیر طبیعی hCRP و پروفایل لیپیدی، فرد مشکوک به NAFLD بود که جهت تشخیص نهایی برای انجام سونوگرافی ارجاع داده شد. در سونوگرافی که همگی توسط یک متخصص رادیولوژیست واحد در بیمارستان الزهرا (س) در یک نوبت انجام شد، در صورتی که شواهدی نظیر هپاتومگالی، افزایش اکوزنیسیته‌ی منتشر کبد و انسداد عروقی کبد و هپاتواستاتوزیس مشاهده می‌شد، فرد مبتلا به NAFLD در نظر گرفته می‌شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل محدوده‌ی سنی ۲۸-۶۵ سال، ابتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی و رضایت به شرکت در مطالعه می‌باشد. به علاوه، بیمارانی که دارای هر یک از معیارهای ابتلا به هپاتیت ویروسی، سابقه‌ی مصرف الکل، استفاده از داروهای با سمیت کبدی نظیر متوترکسات، آمیودارون، والپروئیک اسید و استروئیدهای آنابولیک و نیز استفاده از داروهای ضد انعقاد و ضد پلاکت و بارداری، داشتن هر گونه بیماری مرتبط و حساسیت به قرص کورکوما از مطالعه خارج شدند.

پس از اخذ کد اخلاق (IR.MUI.REC.3.621) از کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، کد ثبت مطالعه در مرکز کارآزمایی‌های بالینی ایران (IRCT20170722035222N2) و اخذ رضایت‌نامه‌ی کتبی از بیماران، بیماران حاضر در مطالعه به کمک نرم‌افزار Random allocation به دو گروه تقسیم شدند.

در ابتدای مطالعه، کلیه‌ی بیماران تحت معاینه‌ی بالینی و آزمایش‌های لازم قرار گرفتند. درجه‌ی کبد چرب این بیماران در سونوگرافی اولیه بر اساس میزان افزایش اکوزنیسیته (Mild، Moderate و Sever) و اختلال در مشاهده‌ی عروق کبدی به سه درجه‌ی I، II و III تقسیم‌بندی شد. به علاوه، قد، وزن و شاخص توده‌ی بدنی بیماران اندازه‌گیری شد. همچنین، آزمایش‌های عملکرد کبد (شامل ALT، AST و ALP)، قند خون ناشتا، پروفایل چربی بیمار (تری‌گلیسیرید، کلسترول، LDL و HDL) و hCRP انجام شد.

قرص کورکوما حاوی ۵۰ میلی‌گرم عصاره‌ی زردچوبه که بر مبنای ۴۷/۵ میلی‌گرم کورکومین استاندارد شده از شرکت داروسازی دینه خریداری شد. دارونما، حاوی مواد پرکننده و بدون اثر نظیر میکروکریستالین سلولوز و دی‌کلسیم فسفات و رنگ خوراکی در دانشکده‌ی داروسازی تهیه گردید.

برای این که شرایط دو سو کور بودن مطالعه رعایت گردد، قرص کورکوما و دارونما توسط داروساز تهیه شد؛ به طوری که از نظر رنگ، بو و شکل مشابه یکدیگر بودند. سپس، دو قرص داخل کیسه گذاشته‌شد و با برچسب A و B تفکیک شدند و به تصادف به هر

جدول ۱. خصوصیات دموگرافیک بیماران مورد مطالعه

مقدار P	مورد (n = ۵۰)		شاهد (n = ۵۰)		خصوصیات
	تعداد (درصد)		تعداد (درصد)		
۰/۸۳۹	۲۱ (۴۲)	۲۰ (۴۰)	زن		جنسیت
	۲۹ (۵۸)	۳۰ (۶۰)	مرد		
۰/۹۵۴	۱۵ (۳۰)	۱۴ (۲۸)	I		درجه‌ی کبد چرب
	۲۷ (۵۴)	۲۷ (۵۴)	II		
	۸ (۱۶)	۹ (۱۸)	III		
	میانگین ± انحراف معیار		میانگین ± انحراف معیار		
۰/۲۸۵	۴۴/۲۶ ± ۸/۶۱		۴۶/۲۸ ± ۱۰/۱۳		سن (سال)
۰/۱۰۵	۱۶۵/۲۸ ± ۸/۴۸		۱۶۲/۵۰ ± ۸/۵۰		قد (سانتی‌متر)
۰/۰۵۶	۸۳/۹۵ ± ۲/۳۲		۷۹/۴۰ ± ۳/۱۱		وزن (کیلوگرم)
۰/۳۶۳	۳۰/۹۸ ± ۳/۴۱		۳۰/۳۳ ± ۳/۶۶		نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم/مترمربع)

کورکومین در گروه مورد، باعث کاهش معنی‌داری در آنزیم‌های کبدی ALT و AST نسبت به گروه شاهد شده است.

## بحث

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان‌داد که مصرف کوتاه مدت (هشت هفته)

جدول ۲. تعیین و مقایسه‌ی عوامل بالینی و کبدی بیماران در دو گروه، قبل و بعد از مداخله

مقدار *P	گروه مورد (n = ۵۰)	گروه شاهد (n = ۵۰)	متغیرها
۰/۱۵۳	۲۱۴/۶۲ ± ۱۱/۵۳	۲۱۱/۱۴ ± ۱۲/۶۱	کلسترول تام
۰/۱۵۷	۲۱۴/۱۲ ± ۱۰/۴۹	۲۱۱/۰۲ ± ۱۱/۲۲	(میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
	۰/۴۸۲	۰/۸۸۳	مقدار **P
۰/۸۰۵	۲۱۰/۱۸ ± ۱۴/۲۷	۲۱۰/۸۸ ± ۱۳/۹۳	تری‌گلیسیرید
۰/۴۵۷	۲۰۷/۴۸ ± ۱۸/۰۴	۲۰۹/۹۰ ± ۱۶/۱۲	(میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
	۰/۳۹۷	۰/۰۶۲	مقدار **P
۰/۴۱۹	۱۴۰/۱۸ ± ۷/۵۴	۱۳۸/۹۴ ± ۷/۷۳	LDL
۰/۳۹۴	۱۳۹/۶۸ ± ۷/۰۳	۱۳۸/۴۴ ± ۷/۴۳	(میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
	۰/۰۹۴	۰/۱۰۵	مقدار **P
۰/۴۰۷	۴۱/۸۲ ± ۴/۰۹	۴۱/۱۲ ± ۴/۳۱	HDL
۰/۸۹۱	۴۲/۱۸ ± ۴/۶۵	۴۲/۳۰ ± ۴/۰۹	(میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
	۰/۶۱۹	۰/۱۵۸	مقدار **P
۰/۳۶۵	۱۱۳/۸۴ ± ۸/۸۵	۱۱۵/۴۲ ± ۸/۵۱	FBS
۰/۳۳۱	۱۱۳/۳۴ ± ۸/۶۷	۱۱۵/۰۰ ± ۸/۳۳	(میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
	۰/۰۵۶	۰/۰۵۳	مقدار **P
۰/۴۸۰	۲۸۵/۵۲ ± ۲۲/۰۵	۲۸۲/۴۴ ± ۲۱/۳۴	ALP
۰/۴۴۴	۲۸۵/۷۸ ± ۲۱/۳۵	۲۸۲/۴۸ ± ۲۱/۶۲	(واحد بین‌المللی در لیتر)
	۰/۴۶۱	۰/۸۹۴	مقدار **P
۰/۵۳۷	۸۶/۸۰ ± ۲۶/۲۰	۸۳/۷۴ ± ۲۳/۱۳	ALT
< ۰/۰۰۱	۳۶/۶۸ ± ۵/۵۶	۸۱/۸۰ ± ۱۱/۸۶	(واحد بین‌المللی در لیتر)
	< ۰/۰۰۱	۰/۵۳۸	مقدار **P
۰/۱۶۳	۹۲/۹۶ ± ۲۶/۰۲	۸۶/۱۲ ± ۲۲/۴۵	AST
< ۰/۰۰۱	۳۷/۳۸ ± ۶/۱۸	۷۹/۷۸ ± ۵/۵۰	(واحد بین‌المللی در لیتر)
	< ۰/۰۰۱	۰/۰۵۱	مقدار **P
۰/۹۶۴	۹/۴۴ ± ۲/۳۴	۹/۴۶ ± ۲/۱۲	hCRP
< ۰/۰۰۱	۲/۵۶ ± ۰/۸۹	۸/۸۶ ± ۰/۷۸	(میلی‌گرم در لیتر)
	< ۰/۰۰۱	۰/۰۵۳	مقدار **P

\* سطح معنی‌داری حاصل از آزمون Independent t در مقایسه‌ی میانگین متغیرها در بین دو گروه مورد مطالعه؛ \*\*: سطح معنی‌داری حاصل از آزمون Paired t در مقایسه‌ی میانگین متغیرهای در بعد از مداخله نسبت به قبل از آن در هر یک از دو گروه مورد مطالعه مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده‌اند.

HDL: High-density lipoprotein; LDL: Low-density lipoprotein; FBS: Fasting blood sugar; ALT: Alanine transaminase; ALP: Alkaline phosphatase; AST: Aspartate aminotransferase; hCRP: Human c-reactive protein

چرب غیر الکلی مشاهده نمودند (۱۷). البته، از حیث این که تغییرات سطوح پروفایل لیپیدی در مطالعه‌ی حاضر معنی‌دار نبود، با مطالعه‌ی حاضر مغایرت دارد.

در برخی مطالعات حیوانی نیز مشخص شد که در حیوانات با سطوح بالای ALT، مصرف کورکومین باعث کنترل ALT می‌شود (۱۸). همچنین، مطالعه‌ی دیگری به تأثیر معنی‌دار کورکومین بر کاهش LDL و AST اشاره داشته و تأثیر آن را بر ALT و HDL غیر معنی‌دار نشان داده است (۱۱). از سوی دیگر، مغایر با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، سعادت و همکاران نشان دادند که کورکومین با دز ۱۵۰۰ میلی‌گرم در مقایسه با دارونما، تأثیر معنی‌داری بر عوامل کبدی نظیر ALT، AST و GGT در بیماران مبتلا به NAFLD نداشته است (۱۰).

بنابراین با توجه به مطالب پیش‌گفته، کورکومین تأثیرات متناقضی در مطالعات پیشین داشته است. در این راستا با بررسی دقیق پژوهش‌های انجام شده از جمله علل ایجاد تناقض‌های موجود را می‌توان تفاوت در طول مدت مداخله، دز مصرفی، فعالیت فیزیکی افراد، وضعیت هورمونی - عصبی، وزن بدن، شاخص توده‌ی بدنی، چاقی شکمی، نسبت دور کمر به دور باسن، وراثت، شرایط محیطی، هیجانانگ، تغذیه، پروفایل لیپیدی، سن و جنس دانست (۲۰-۱۹). به همین منظور، به نظر می‌رسد انجام مطالعات گسترده‌تر و توجه به عوامل زمینه‌ای مؤثر در این زمینه، همچنان لازم و ضروری به نظر می‌رسد.

از طرفی، با توجه به این که رایج‌ترین دزهای مورد استفاده برای کورکومین ۲۰۰-۵۰۰ میلی‌گرم بوده است (۲۰-۱۹) و همچنین، به دلیل جذب، توزیع بیولوژیکی، متابولیسم و فراهم‌زیستی پایین کورکومین و بیشینه‌ی دز پیشنهادی بی‌خطر آن (۳ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) (۱۵)، در مطالعه‌ی حاضر از دز ۵۰ میلی‌گرم در روز به مدت هشت هفته استفاده شد. در این مطالعه، به هر دو گروه توصیه شد که رژیم غذایی متعادلی را دنبال کنند و فعالیت فیزیکی معمول خود را داشته باشند و از انجام فعالیت‌های هوازی و تمرینات ورزشی که بتواند در نتیجه‌ی مطالعه‌ی حاضر نقش مضاعفی داشته باشد، خودداری نمایند و هر دو گروه نیز از توصیه‌ها پیروی کردند.

در نهایت، از جمله محدودیت‌های پژوهش حاضر، کم بودن حجم نمونه، کوتاه بودن مدت درمان و عدم تعیین میزان دقیق چربی کبد (از طریق بیوپسی) بود که همچنان لزوم مطالعات بیشتر با دقت بالاتر و محدودیت کمتر را پیشنهاد می‌کند. اگر چه شاید بتوان استفاده از دز پایین کورکومین و مؤثر بودن آن بر کاهش آنزیم‌های کبدی در این مطالعه را نقطه‌ی قوت آن دانست و به محققان دیگر پیشنهاد نمود که از کمترین دز این دارو استفاده نمایند، اما در کنار آن، تمهیداتی در خصوص اصلاح سبک زندگی و یا انجام تمرین‌ها و

همچنین، آنزیم ALP اگر چه کاهش داشته است، اما اختلاف آن با گروه شاهد معنی‌دار شناخته نشده است. به علاوه، سطح پروفایل لیپیدی این بیماران نظیر کلسترول تام، تری‌گلیسیرید، LDL، HDL و نیز FBS در بعد از مداخله نسبت به قبل از آن و نیز در مقایسه با گروه شاهد اختلاف معنی‌داری نداشت. در واقع، تجویز کورکومین قادر به ایجاد تغییر معنی‌دار در سطح این متغیرها نبوده است.

در همین راستا، در تحقیق دیگری گزارش شده است که میزان گلوکز خون گروه‌های دریافت‌کننده کورکومین روند کاهشی داشته است که احتمال می‌رود به دلیل خاصیت هیپوگلیسمی کورکومین باشد (۱۲). بر اساس مطالعات و منابع موجود، تراهایدروکورکومین، یکی از مهم‌ترین متابولیت‌های کورکومین می‌باشد و خاصیت آنتی‌اکسیدانی آن به اثبات رسیده است و سبب بهبود ترشح انسولین، در نتیجه‌ی کاهش سطح گلوکز خون از طریق افزایش گلیکولیز و مهار گلوکونئوزنیک لیپیدها در کبد می‌شود (۱۳). با وجود خواص پیش‌گفته، کورکومین در مطالعه‌ی حاضر نتوانست تأثیر معنی‌داری بر کاهش قند خون داشته باشد. علت احتمالی این تناقض و عدم معنی‌داری تفاوت‌ها در مطالعه‌ی حاضر، در وهله‌ی اول آن است که قند خون بیماران در بدو ورود به مطالعه بیش از حد طبیعی نبوده است و از طرفی، در مطالعه‌ی حاضر، از حداقل دز مصرفی و در بیماران مبتلا به NAFLD استفاده گردید؛ در حالی که بسیاری از مطالعات دیگر، تأثیر این دارو را در بیماران مبتلا به دیابت به صورت نمایان‌تری نشان داده‌اند (۱۴).

در خصوص پروفایل‌های لیپیدی مغایر با مطالعه‌ی حاضر، در مطالعه‌ای که بر روی ۱۰ فرد سالم انجام شده است، مشخص گردید که مصرف ۵۰۰ میلی‌گرم کورکومین روزانه به مدت ۷ روز، موجب ۳۳ درصد کاهش در LDL و نیز ۱۱ درصد کاهش کلسترول تام و نیز ۲۹ درصد افزایش در HDL می‌شود (۸). اگر چه مطالعه‌ی حاضر با کاهش سطح پروفایل‌های لیپیدی روبه‌رو بود است، اما این تغییرات قابل ملاحظه و معنی‌دار نبودند؛ از علل آن، می‌توان استفاده از کمترین دز کورکومین، کوتاه‌ترین بازه‌ی زمانی مصرف (هشت هفته) و کنترل سایر عوامل مؤثر نظیر تغییر سبک زندگی و فعالیت‌های فیزیکی بیماران را نام برد.

به علاوه، همسو با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، مطالعات دیگری به اثرات ضد التهابی و ضد فیبروتیک کورکومین در بیماران NAFLD اشاره داشته‌اند (۱۵، ۷). در همین راستا، پناهی و همکاران، در مطالعه‌ی خود نشان دادند که کورکومین می‌تواند منجر به کاهش قابل توجهی در آنزیم‌های کبدی بیماران گردد (۱۶). رحمانی و همکاران، در مطالعه‌ی خود طی تجویز هشت هفته مصرف کورکومین، کاهش معنی‌داری در سطح کلسترول و آنزیم‌های کبدی بیماران مبتلا به کبد

مقایسه با گروه شاهد دیده نشد.

فعالیت‌های ورزشی و غیره را نیز در نظر بگیرند تا بهترین تأثیر با حداقل دز این دارو را ارزیابی نمایند و در این راستا، از معیارهای سونوگرافیک نیز استفاده کنند.

در پایان، با توجه به نتایج مطالعه‌ی حاضر، مصرف کوتاه مدت (هشت هفته) کورکومین، باعث کاهش معنی‌داری در آنزیم‌های کبدی ALT و AST نسبت به گروه شاهد شد، اما تغییر معنی‌داری در سطح پروفایل لیپیدی این بیماران نظیر کلسترول تام، تری‌گلیسیرید، LDL، HDL و نیز FBS در بعد از مداخله نسبت به قبل از آن و نیز در

### تشکر و قدردانی

این مقاله، بخشی از پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دستیاری می‌باشد که در کمیته‌ی اخلاق دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مطرح و تأیید گردید. بدین وسیله، از تمام افرادی که ما را در انجام این مطالعه یاری نمودند، صمیمانه سپاسگزاری می‌گردد.

### References

- Namakin K, Hosseini M, Zardast M, Mohammadifard M. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its clinical characteristics in overweight and obese children in the south east of Iran, 2017. *Hepat Mon* 2018; 18(12): e83525.
- Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52(1): 79-104.
- Gupta SC, Kismali G, Aggarwal BB. Curcumin, a component of turmeric: from farm to pharmacy. *Biofactors* 2013; 39(1): 2-13.
- Zabihi NA, Pirro M, Johnston TP, Sahebkar A. Is there a role for curcumin supplementation in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease? The data suggest yes. *Curr Pharm Des* 2017; 23(7): 969-82.
- Abe Y, Hashimoto S, Horie T. Curcumin inhibition of inflammatory cytokine production by human peripheral blood monocytes and alveolar macrophages. *Pharmacol Res* 1999; 39(1): 41-7.
- Um MY, Hwang KH, Ahn J, Ha TY. Curcumin attenuates diet-induced hepatic steatosis by activating AMP-activated protein kinase. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2013; 113(3): 152-7.
- Vizzutti F, Provenzano A, Galastri S, Milani S, Delogu W, Novo E, et al. Curcumin limits the fibrogenic evolution of experimental steatohepatitis. *Lab Invest* 2010; 90(1): 104-15.
- Soni KB, Kuttan R. Effect of oral curcumin administration on serum peroxides and cholesterol levels in human volunteers. *Indian J Physiol Pharmacol* 1992; 36(4): 273-5.
- Xie YL, Chu JG, Jian XM, Dong JZ, Wang LP, Li GX, et al. Curcumin attenuates lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced acute liver injury by activating Nrf2 nuclear translocation and inhibiting NF-kB activation. *Biomed Pharmacother* 2017; 91: 70-7.
- Saadati S, Hatami B, Yari Z, Shahrabaf MA, Eghtesad S, Mansour A, 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. *Eur J Clin Nutr* 2019; 73(3): 441-9.
- Wei Z, Liu N, Tantai X, Xing X, Xiao C, Chen L, 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* 2019; 13(3): 302-13.
- Asai A, Miyazawa T. Dietary curcuminoids prevent high-fat diet-induced lipid accumulation in rat liver and epididymal adipose tissue. *J Nutr* 2001; 131(11): 2932-5.
- Ayoubi A, Valizadeh R, Omidi A, Abolfazli M. Evaluation of turmeric (*Curcuma longa*) effects in preventing consequences of lead acetate in male rats. *J Birjand Univ Med Sci* 2014; 21(1): 68-76. [In Persian].
- Seo KI, Choi MS, Jung UJ, Kim HJ, Yeo J, Jeon SM, et al. Effect of curcumin supplementation on blood glucose, plasma insulin, and glucose homeostasis related enzyme activities in diabetic db/db mice. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52(9): 995-1004.
- Rivera-Espinoza Y, Muriel P. Pharmacological actions of curcumin in liver diseases or damage. *Liver Int* 2009; 29(10): 1457-66.
- Panahi Y, Kianpour P, Mohtashami R, Jafari R, Simental-Mendia LE, Sahebkar A. Curcumin lowers serum lipids and uric acid in subjects with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 2016; 68(3): 223-9.
- Rahmani S, Asgary S, Askari G, Keshvari M, Hatamipour M, Feizi A, et al. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease with curcumin: A randomized placebo-controlled trial. *Phytother Res* 2016; 30(9): 1540-8.
- Naik SR, Thakare VN, Patil SR. Protective effect of curcumin on experimentally induced inflammation, hepatotoxicity and cardiotoxicity in rats: Evidence of its antioxidant property. *Exp Toxicol Pathol* 2011; 63(5): 419-31.
- Li B, Wang L, Lu Q, Da W. Liver injury attenuation by curcumin in a rat NASH model: An Nrf2 activation-mediated effect? *Ir J Med Sci* 2016; 185(1): 93-100.
- Zhao NJ, Liao MJ, Wu JJ, Chu KX. Curcumin suppresses Notch1 signaling: Improvements in fatty liver and insulin resistance in rats. *Mol Med Rep* 2018; 17(1): 819-26.



## The Effect of Curcumin Pill in Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Trial Study

Bahram Pakzad<sup>1</sup>, Arash Hedayat<sup>2</sup>, Mehdi Ahmadian<sup>3</sup>,  
Amin Bagheri-Ghalehsalimi<sup>2</sup>, Mojtaba Akbari<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common type of liver disease across the world. Due to the high prevalence of NAFLD, some patients tend to use herbal medicines for its treatment. The aim of the present study was to evaluate the effects of curcumin pill on NAFLD.

**Methods:** In this clinical trial study, 100 patients with NAFLD were enrolled. Then, their height, weight, and body mass index were measured, and liver function tests and liver ultrasound were performed, too. The patients were then divided into two groups of case and control, and received curcumin and placebo for eight weeks, respectively. Before and after intervention, fasting blood sugar (FBS), lipid profile levels [including total cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL)], human C-reactive protein (hCRP) level, and liver markers such as aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), and alanine transaminase (ALT) were measured and recorded again. Data were analyzed and compared between two groups using SPSS software.

**Findings:** There was no significant difference between the two groups in terms of gender, age, clinical features, total cholesterol, triglyceride, LDL, HDL, FBS, liver function markers such as ALP, ALT, and AST, and hCRP, and fatty liver grade at the onset of the study ( $P > 0.050$ ). However, the level of ALT, AST, and hCRP significantly reduced in the case group after the intervention ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** According to the results of the present study, it seems that curcumin can be recommended for appropriate treatment of NAFLD.

**Keywords:** Curcumin, Non-alcoholic fatty liver disease, Treatment

**Citation:** Pakzad B, Hedayat A, Ahmadian M, Bagheri-Ghalehsalimi A, Akbari M. **The Effect of Curcumin Pill in Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Trial Study.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(538): 943-9.

1- Assistant Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine AND Isfahan Bone Metabolic Disorders Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan Iran

2- Resident, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Gastroenterologist, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Health, Isfahan University of Medical Science, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Arash Hedayat, Email: arashhedayat2009@gmail.com