مجله علوم تغذیه و صنایع غذایی ایران
سال چهاردهم، شماره ۳، پاییز ۱۳۹۸، صفحات ۹-۱

بررسی اثر مکمل‌یاری با سیترولین بر شاخص‌های کبد چرب غیر الکلی: کار آزمایی بالینی تصادفی کنترل‌دار

زهرا دارابی[۱]، مینا درند[۱]، زهرا یاری[۱]، شهرام آگاه[۲]، آزیتا حکمت دوست[۳]

۱-گروه تغذیه بالینی و رژیم درمانی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲- مرکز تحقیقات کولورکتال، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۳- نویسنده مسئول: دانشیار گروه تغذیه بالینی و رژیم درمانی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. پست الکترونیکی: a_hekmat2000@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۷/۸/۱۷ تاریخ پذیرش: ۹۷/۱۱/۱۲

چکیده

سابقه و هدف: سیترولین یک اسید آمینه غیرضروری مشتق شده از هندوانه می‌باشد که اثرات مثبت آن بر روی بهبود تحمل گلوکز، متابولیسم چربی و انرژی دیده شده است. هدف مطالعه حاضر بررسی اثر مکمل یاری با سیترولین بر سطح آنزیم‌های کبدی و درجه استئاتوز و فیبروز کبدی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در یک مطالعه کارآزمایی بالینی، پنجاه بیمار مبتلا به کبد چرب غیر الکلی به طور تصادفی به دو گروه دریافت کننده مکمل سیترولین و دارونما تقسیم شدند. بیماران روزانه چهار عدد کپسول ۵۰۰ میلی گرمی سیترولین و یا دارونما را به مدت سه ماه مصرف کردند. تمامی افراد دو گروه برنامه ی غذایی و توصیه‌های فعالیت بدنی را در ابتدای مطالعه دریافت نمودند. آنزیم‌های کبدی، درجه استئاتوز و فیبروز کبد، میزان فعالیت بدنی و شاخص‌های تن‌سنجی در شروع و پایان مطالعه اندازه‌گیری شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با نرم افزار SPSS21 و آزمون‌های تی زوجی و تی مستقل انجام شد.

یافته‌ها: تفاوت معنی‌داری در متغیرهای زمینه‌ای در ابتدای مطالعه بین دو گروه مشاهده نشد. در انتهای مطالعه سطح سرمی آنزیم کبدی ALT و استئاتوز کبدی در گروه مصرف کننده سیترولین در مقایسه با دارونما به طور معنی‌داری کاهش یافت ($P<۰/۰۵$). سطح سرمی آنزیم ALT به میزان(U/L) ۷/۲۶ در گروه مورد کاهش داشت در حالی که در گروه شاهد (U/L) ۷/۱۹ افزایش داشت. اما سطح سرمی AST و GGT و همچنین میزان فیبروز کبدی تفاوت معنی‌داری در بین دو گروه نشان نداد ($P\geq۰/۰۵$).

نتیجه گیری: این مطالعه نشان داد که سیترولین می‌تواند موجب کاهش سطح سرمی ALT و درجه استئاتوز شود ، اگرچه تفاوت معنی‌داری بین دو گروه یافت نشد. همچنین سیترولین اثر معنی‌دار بر میزان فیبروز و سایر آنزیم‌های کبدی نداشت. لذا مطالعات بیشتری جهت بررسی نقش سیترولین بر روی کبد و حفاظت از آن با دوز و مدت زمان متفاوت مورد نیاز است.

واژگان کلیدی: کبد چرب غیر الکلی، سیترولین، آنزیم‌های کبدی، استئاتوز کبدی

• مقدمه

کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) Non-alcoholic fatty liver disease شایع ترین معضل سلامت عمومی می‌باشد که شیوع آن در جمعیت‌های مختلف ۲۴٪-۱۰٪گزارش شده که روز به روز درحال افزایش است (۲، ۱). بیماری معمولا با چاقی و افزایش چربی خون و مقاومت به انسولین همراه است و طیف وسیعی از تغییرات هیستولوژیکی کبدی را شامل می‌شود. کبد چرب با رسوب چربی در سلول‌های کبدی (استئاتوز) شروع شده، که نه تنها باعث القای استرس اکسیداتیو به سلول‌ها شده بلکه باعث مقاومت به انسولین و التهاب نیز می‌گردد و در صورت عدم درمان، به (Non-alcoholic steatohepatitis) NASH، سیروز و حتی کارسینوم کبدی پیشرفت می‌کند (۴، ۳). این بیماری با بالا بودن سطوح سرمی آنزیم‌های کبدی و وجود التهاب، استئاتوز و فیبروز در بیوپسی کبدی تشخیص داده می‌شود (۵). عللی که باعث پیشرفت بیماری می‌شود، هنوز به طور کامل شناخته نشده است، اگرچه تجمع چربی احشایی، عدم تعادل انرژی و رژیم

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-02-13]

ناسالم به عنوان فاکتورهای کلیدی در ایجاد و پیشرفت استئاتوز ساده به NASH مطرح شده اند (۸-۶).

از آنجایی که این بیماری در مراحل ابتدایی معمولا بدون علائم می‌باشد، بیماری خاموش نامیده می‌شود (۹). درمان‌های موجود برای بیماری NAFLD توجه عمده بر روی کنترل عوامل خطر بیماری دارد، از جمله کاهش تدریجی وزن، استفاده از آنتی اکسیدان‌ها مانند ویتامین E و C، داروهای افزایش دهنده حساسیت به انسولین و داروهای کاهش دهنده چربی خون هستند که اثرات جانبی بلند مدت برخی از این داروها هنوز مورد بررسی قرار نگرفته است. همچنین گزارش شده است که اثرات این درمان‌ها عمدتاً مقطعی بوده و حتی برخی مطالعات پیشنهاد می‌کنند که بعضی از این داروها نباید به طور دائم مورد استفاده قرار بگیرند (۱۱، ۱۰). تغییر سبک زندگی شامل کاهش وزن و افزایش فعالیت بدنی در بهبود عوامل مرتبط با بیماری مانند سطوح آنزیم‌های کبدی و کنترل انسولین سرم بسیار مؤثر است (۱۲).

در برخی مطالعات دیده شده که آمینو اسیدها و مکمل‌های پروتئینی می‌توانند از طریق اثر بر متابولیسم لیپیدها، حساسیت به انسولین و هموستاز گلوکز در بهبود استئاتوز کبد مؤثر باشند. سیترولین یک اسید آمینه غیر ضروری، مشتق شده از هندوانه است که یک ترکیب واسطه‌ای در سیکل اوره بوده و همراه با نیتریک اکساید از آرژنین سنتز می‌شود. سیترولین اثرات مفیدی بر سیستم قلبی عروقی و آنتی اکسیدانی دارد که اولین خط دفاعی شناخته شده برای حذف رادیکال‌های آزاد هیدروکسیل می‌باشد. همچنین دیده شده که سیترولین می‌تواند در بهبود متابولیسم انرژی و درشت مغذی ها، کاهش تری گلیسرید سرم از طریق فعال کردن لیپولیز و بتا-اکسیداسیون نقش داشته باشد (۱۷-۱۳، ۳).

مطالعات حیوانی اثرات سیترولین را بر پیشگیری از NAFLD نشان داده اند اما تا به حال مطالعه انسانی در این زمینه انجام نشده است، لذا بر آن شدیم تا مطالعه حاضر را به منظور بررسی اثرات سیترولین بر آنزیم‌های کبدی و میزان فیبروز و استئاتوز کبدی در بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت غیر الکلی به صورت کار آزمایی بالینی تصادفی انجام دهیم.

• مواد و روش‌ها

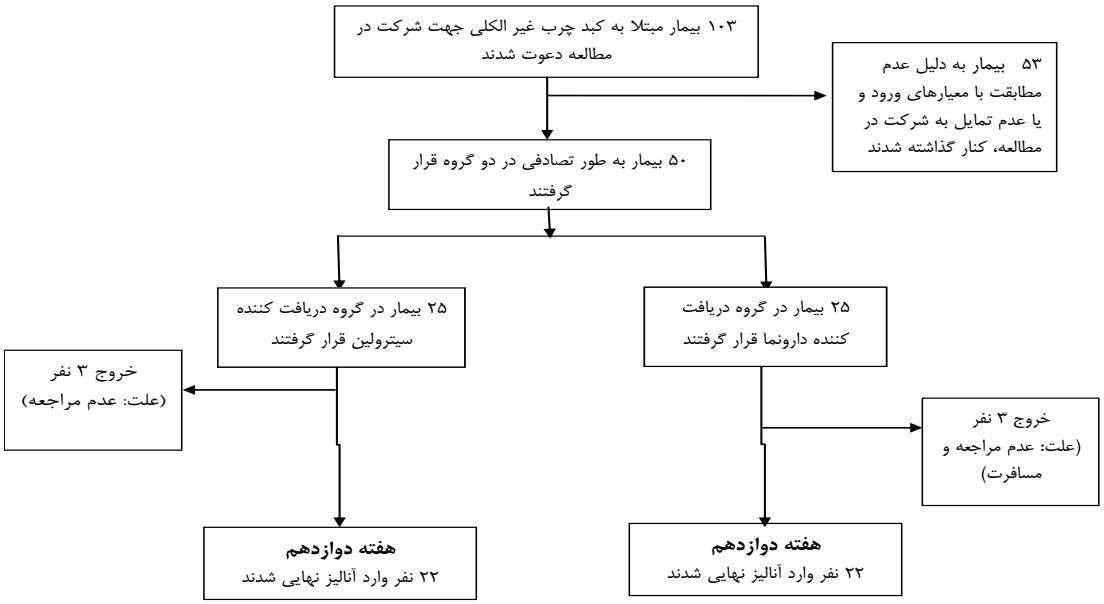
این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی تصادفی انجام شد. افراد مورد مطالعه از بیماران مراجعه کننده به کلینیک گوارش انتخاب شدند. معیارهای مورد بررسی جهت ورود به مطالعه عبارتند از: داشتن تمایل به شرکت در مطالعه، سن ۱۸ سال و بالاتر، دارای شواهدی از وجود استئاتوهپاتیت غیر الکلی در فیبرواسکن با درجه استئاتوز بالاتر و مساوی ۲، عدم مصرف الکل، عدم ابتلا به سایر بیماری‌های مؤثر بر وضعیت کبد (هپاتیت B، C و ...)، همچنین عدم ابتلا به بیماری صفراوی، سرطان، اختلالات ارثی مؤثر بر وضعیت کبد (ویلسون، هموکروماتوز و....) و عدم مصرف داروهای هپاتوتوکسیک. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: کاهش وزن بیش از ۱۰ ٪ وزن ابتدای مطالعه در طول پژوهش، عدم تمایل به ادامه شرکت در طرح، عدم مصرف بیش از ۱۰٪ مکمل‌های دریافتی در طی برنامه پایش بیماران.

با توجه به مطالعه اسلام‌پرست و همکاران با در نظر گرفتن خطای نوع اول (α = ۰/۰۵) و خطای نوع دوم (۲۰٪ = β) و قدرت مطالعه (power) ۸۰٪، تعداد نمونه‌ها برابر با ۲۱ نفر در هر گروه در نظر گرفته شد و با در نظر گرفتن ۱۰٪ ریزش، در هر گروه ۲۵ نفر تخمین زده شد (۱۸).

بعد از تماس تلفنی با بیماران و ارائه توضیحات شفاهی از مطالعه و اهداف آن و اطمینان یافتن از داشتن معیارهای ورود به مطالعه و عدم داشتن معیارهای خروج، از بیماران به شرکت در مطالعه دعوت به عمل آمد. پس از اعلام تمایل به شرکت، از تمام بیماران رضایت نامه کتبی گرفته شد. فلوچارت بیماران شرکت کننده در شکل ۱ نشان داده شده است.

هر فرد بر اساس طبقه بندی انجام شده با استفاده از روش تقسیم تصادفی ساده در گروه دریافت کننده مکمل یا دریافت کننده دارونما قرار گرفت. کپسول‌های مصرفی دراین پژوهش از شرکت perarin خریداری شده بود. بیماران در گروه دریافت کننده مکمل به مدت سه ماه، روزانه چهار عدد کپسول حاوی ۵۰۰ میلی‌گرم سیترولین دریافت کردند. درحالی که به بیماران گروه شاهد به مدت سه ماه، روزانه چهار عدد کپسول دارونما حاوی نشاسته داده شد. به هر دو گروه توصیه‌های اصلاح سبک زندگی شامل توصیه‌های تغذیه‌ای و فعالیت بدنی داده شد. در ابتدای و انتهای مطالعه از بیماران ۳ روز یادآمد خوراک ۲۴ساعته شامل دو روز غیر تعطیل و یک روز تعطیل اخذ گردید، همچنین شدت فعالیت بدنی روزانه با استفاده از پرسشنامه معتبر و بر مبنای معادل متابولیکی (MET: metabolic Equivalent) در واحد ساعت در روز (MET.h/day) سنجیده شد (۲۰، ۱۹).

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-02-13]



شکل ۱. روند ورود بیماران به طرح

همچنین در ابتدا و انتهای مطالعه شاخص‌های تن‌سنجی شامل وزن و دور کمر اندازه‌گیری و نمایه توده بدنی BMI (Body Mass Index) از تقسیم وزن به کیلوگرم بر مجذور قد به متر مربع محاسبه شد. نمونه خون بیماران پس از ۱۲-۱۰ساعت ناشتایی در ابتدا و انتهای مطالعه گرفته شد. غلظت سرمی آنزیم‌های کبدی به روش رنگ سنجی توسط کیت‌های شرکت پارس آزمون اندازه گیری شد. میزان استئاتوز و فیبروز کبدی با استفاده از فیبرواسکن که توسط هپاتولوژیست انجام شد مشخص گردید.

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها: داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده اند. جهت بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون Kolmogorov–Smirnov test استفاده شد. با توجه به نرمال بودن توزیع داده ها، برای بررسی مقایسه میانگین‌ها در ابتدا و انتهای مطالعه و همچنین بین دو گروه از آزمون Student's t-test و همچنین برای مقایسه میانگین‌ها در هر گروه از آزمون Paired t-test استفاده گردید. همچنین برای بررسی تغییرات درجه استئاتوز از آزمون Fisher's Exact Test استفاده شد. پرسشنامه‌های یادآمد ۲۴ ساعته خوراک با استفاده از نرم افزار تغذیه ای Nutritionist IV مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۱ انجام شد. p-value کمتر از ۰/۰۵ از نظرآماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

اجرای این پژوهش از طرف کمیته ی اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به شماره IR.SBMU.nnftri.13950106 مورد تایید قرار گرفته است. همچنین در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران به شماره ۴۱۹۶ ثبت شده که از طریق سایت www.IRCT.ir قابل دسترسی است.

• یافته‌ها

از بین ۱۰۳ بیمار مراجعه کننده ۵۰ نفر را که معیارهای ورود به مطالعه و تمایل به شرکت در طرح را داشتند، انتخاب شده و وارد پژوهش شدند که ۲۲ نفر (۱۱ مرد و ۱۱ زن) در گروه مداخله و ۲۲ نفر (۱۲ مرد و ۹ زن) در گروه کنترل پژوهش را به پایان رساندند. به طور کلی میزان مشارکت (Participation Rate) در این پژوهش ۸۸٪ بود. تمامی یافته‌های ارائه شده در ذیل مربوط به افرادی است که پژوهش را به پایان رساندند (شکل ۱).

بررسی توزیع متغیرها نشان داد که همه متغیرهای مورد بررسی در این مطالعه توزیع نرمال داشتند. تفاوت معنی‌داری بین متغیرهای سن، جنس، سیگارکشیدن و فعالیت بدنی بین گروه‌ها در ابتدای مطالعه وجود نداشت (جدول۱). میانگین و انحراف معیار وزن، BMI، دور کمر، میزان انرژی دریافتی و فعالیت بدنی در جدول ۲ نمایش داده شده است. تفاوت معنی‌داری در وزن، BMI، دور کمر، انرژی دریافتی و شدت فعالیت بدنی در داخل گروه‌ها و همچنین بین گروه‌ها وجود نداشت ($P \geq ۰/۰۵$).

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-02-13]

جدول ۱. ویژگی‌های عمومی بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی شرکت کننده به تفکیک جنسیت و دو گروه دریافت کننده مکمل سیترولین (گروه آزمون) و گروه دریافت کننده دارونما (گروه شاهد) پیش از مداخله*

متغیرها	گروه آزمون ۲۲ نفر	گروه شاهد ۲۲ نفر	*P*-value
جنس (percent)			[a]۰/۳۷۶
مرد	۱۱ (۵۰)	۱۲ (۵۷)	
زن	۱۱ (۵۰)	۹ (۴۳)	
سن (year)	۴۶/۲۷ ±۱۱/۵۸	۴۵/۶۲± ۱۱/۳	[b]**۰/۸۵۲
مرد	۴۵/۴۵ ± ۱۲/۸	۳۸/۷۵ ± ۶/۹۳	[b]** ۰/۱۲۲
زن	۴۷/۰۹ ±۱۰/۷۹	۵۴/۷۸ ± ۹/۳۹	[b]** ۰/۱۱۱
فعالیت بدنی (MET.h/d)	۳۴/۵۵ ± ۵/۰۲	۳۳/۴۵ ± ۵/۹۹	[b]۰/۵۳۰
سیگار کشیدن			[a]۰/۰۷۲
بله (قبلاً و در حال حاضر)	۲	۳	
خیر (هرگز)	۲۰	۱۹	

* مقادیر مربوط به سن و میزان فعالیت بدنی بصورت میانگین ± انحراف معیار و سایر موارد بصورت تعداد و درصد گزارش شده اند.

** آزمون متغیرها بین دو گروه به تفکیک جنسیت

[a] Fisher's Exact Test

[b]Student's t-test

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار شاخص‌های تن‌سنجی، میزان فعالیت بدنی و انرژی دریافتی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی شرکت کننده دو گروه دریافت کننده مکمل سیترولین (گروه آزمون) و گروه دریافت کننده رژیم غذایی (گروه شاهد) قبل و پس از مطالعه (در هر گروه ۲۲ نفر)

متغیر	زمان پژوهش		[a] *P*-value	[b] *P*-value
	ابتدای مطالعه	انتهای مطالعه		
وزن (Kg)				
گروه آزمون	۸۸/۹۴ ± ۱۹/۲۷	۸۷/۹۴ ± ۱۹/۸۸	۰/۲۹۵	۰/۲۸۵
گروه شاهد	۸۹/۷۶ ± ۱۵/۱۷	۸۸/۰۱ ± ۱۶/۳۱	۰/۰۵۳	
نمایه توده بدن (Kg/m^2)				
گروه آزمون	۳۲/۵ ± ۲۱/۶۴	۳۱/۸۳ ± ۶/۶۸	۰/۲۹۲	۰/۸۵۱
گروه شاهد	۳۳/۵ ± ۸۸/۵۳	۳۳/۶ ± ۲۷/۲۸	۰/۰۵۹	
دور کمر (cm)				
گروه آزمون	۱۰۹/۸۶ ± ۱۱/۱	۱۰۷/۴۳ ± ۱۰/۴۸	۰/۰۶۸	۰/۳۸۱
گروه شاهد	۱۰۶/۷۳ ± ۷/۳۹	۱۰۶ ± ۷/۴	۰/۶۱۹	
فعالیت بدنی (MET.h/d)				
گروه آزمون	۳۴/۵۵ ± ۵/۰۲	۳۵/۱۱ ± ۵/۱۳	۰/۵۳۴	۰/۵۳۰
گروه شاهد	۳۳/۴۵ ± ۵/۹۹	۳۴/۳۱ ± ۵/۸۷	۰/۶۵۲	
انرژی دریافتی (kcal/day)				
گروه آزمون	۲۴۵۷/۶ ± ۶۶۵/۲۸	۲۳۸۰/۱۷ ± ۶۷۱/۹۶	۰/۶۴۱	۰/۰۶۱
گروه شاهد	۲۳۷۲/۶ ± ۵۱۳/۳۳	۱۹۸۶/۶ ± ۵۷۶/۶۴	۰/۰۷۲	

[a] *P*-value: تفاوت در مقایسه با شروع مطالعه در داخل هر گروه (آزمون Tزوج)

[b] *P*-value: تفاوت میانگین تغییرات بین گروه‌های مورد مطالعه (آزمون Tمستقل)

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-02-13]

همان‌طور که در جدول ۳ نشان داده شده است در بین آنزیم‌های کبدی مورد بررسی تنها سطح سرمی ALT (Alanine amino transferase) به طور معنی‌دار در گروه سیترولین کاهش یافته است درحالی که تفاوت بین دو گروه معنی‌دار نبوده است. بعد از تعدیل اثر فاکتورهای مداخله گر (سطوح ابتدایی آنزیم، میزان انرژی و سطح فعالیت بدنی) نیز تفاوت معنی‌دار بین دو گروه یافت نشد (اطلاعات نشان داده نشده است). سطح AST (Aspartate amino transferase) در گروه سیترولین کاهش بیشتری نسبت به گروه کنترل داشت اما این کاهش از نظر آماری معنی‌دار نبود. میزان فیبروز کبدی در هر دو گروه به طور مختصر کاهش پیدا کرد اما از نظر آماری معنی‌دار نبود (P≥۰/۰۵).

همان‌طور که در جدول ۴ نشان داده شده است، کاهش درجه استئاتوز کبدی در گروه آزمون به طور معنی‌دار بیش‌تر از گروه شاهد بود (P<۰/۰۵). همچنین تعداد افرادی که بیش از دو درجه کاهش داشته اند به طور معنی‌داری در گروه آزمون بیش تر از گروه شاهد بود (اطلاعات نشان داده نشده است).

جدول ۳. میانگین و انحراف معیار غلظت سرمی آنزیم‌های کبدی، میزان استئاتوز و فیبروز کبدی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی شرکت کننده دو گروه دریافت کننده مکمل سیترولین (گروه آزمون) و گروه دریافت کننده رژیم غذایی (گروه شاهد) قبل و پس از مطالعه (در هر گروه ۲۲ نفر)

متغیر	زمان پژوهش		[a] *P*-value	[b] *P*-value
	ابتدای مطالعه	انتهای مطالعه		
ALT (IU/L)				
گروه آزمون	۲۸/۲۶ ± ۱۰/۹۴	۲۱ ± ۱۱/۰۱	۰/۰۴۱	۰/۴۳۵
گروه شاهد	۲۶/۸۷ ± ۱۱/۰۴	۳۴/۰۶ ± ۶/۱۰	۰/۴۶۷	
AST (IU/L)				
گروه آزمون	۱۴/۴۵ ± ۱۶/۹۵	۱۱/۲ ± ۷/۷۳	۰/۳۷۹	۰/۵۸۵
گروه شاهد	۱۶/۱۷ ± ۵/۶۴	۱۵/۰۹ ± ۳/۱۷	۰/۶۴۳	
GGT (IU/L)				
گروه آزمون	۲۵/۹۵ ± ۱۵/۰۸	۲۷/۷۵ ± ۲۱/۷۴	۰/۶۲۷	۰/۷۰۴
گروه شاهد	۲۹/۰۱ ± ۸/۰۷	۲۸/۳۳ ± ۱۱/۵۴	۰/۹۴۴	
فیبروز کبد (kPa)				
گروه آزمون	۵/۸۵ ± ۱/۷۱	۵/۸۴ ± ۲	۰/۴۴۸	۰/۵۸۲
گروه شاهد	۶/۲۷ ± ۲/۰۸	۶/۱۲ ± ۱/۸۱	۰/۱۵۶	

[a] *P*-value: تفاوت در مقایسه با شروع مطالعه در داخل هر گروه (آزمون Tزوج)

[b] *P*-value: تفاوت میانگین تغییرات بین گروه‌های مورد مطالعه (آزمون Tمستقل)

جدول۴. درجه استئاتوز کبدی بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی شرکت کننده دو گروه دریافت کننده مکمل سیترولین (گروه آزمون) و گروه دریافت‌کننده رژیم غذایی (گروه شاهد) قبل و پس از مطالعه (در هر گروه ۲۲ نفر)*

	درجه استئاتوز	گروه آزمون	گروه شاهد	[a] *P*-value
ابتدای مطالعه	درجه دو	۴	۶	
	درجه سه	۱۸	۱۶	
	درجه صفر	۵	۱	۰/۰۴۴
انتهای مطالعه	درجه یک	۵	۴	
	درجه دو	۵	۷	
	درجه سه	۷	۱۰	

* تعداد نفرات در هر درجه استئاتوز

[a] *P*-value: Fisher's Exact Test

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-02-13]

• بحث

با توجه به بررسی‌های انجام شده، این مطالعه اولین مطالعه ی کارآزمایی بالینی تصادفی شاهد دار است که اثر مکمل یاری با دو گرم سیترولین را همراه با مداخله شیوه زندگی که شامل رژیم غذایی و توصیه‌های ورزشی است بر روی سطح سرمی آنزیم‌های کبدی، و میزان استئاتوز و فیبروز کبدی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی بررسی کرده است. در مطالعه حاضر مصرف دو گرم سیترولین با کاهش سطح ALT سرمی و بهبود نسبی استئاتوز کبدی نسبت به دارونما در بیماران مبتلا به کبدچرب غیر الکلی همراه بود.

در سال‌های اخیر مطالعات بسیاری اثرات سیترولین را بر بیماری کبد چرب غیر الکلی در مدل‌های حیوانی گزارش کرده اند، در این مطالعات بیماری را با استفاده از رژیم‌های با فروکتوز بالا و یا کلسترول و چربی بالا در موش ایجاد کرده و اثرات مکمل یاری با سیترولین را بر بیماری بررسی کرده بودند. نتایج این مطالعات نشان داده است که مکمل یاری با سیترولین به همراه رژیم‌های القا کننده کبد چرب می‌تواند مانع از افزایش میزان آنزیم‌های کبدی، کلسترول، تری گلیسرید، قند و همچنین میزان انسولین ناشتا سرمی شود (۲۵، ۶).

نتایج مطالعه ما نشان داد که مکمل یاری با دو گرم سیترولین در روز می‌تواند باعث کاهش معنی‌دار در میزان استئاتوز کبدی گردد هرچند این کاهش در مقایسه با گروه کنترل معنی‌دار نبود. سیترولین اثر معنی‌داری بر روی میزان فیبروز کبدی در هر دو گروه نداشت. نتیجه به دست آمده در مورد اثرات سیترولین بر روی استئاتوز همسو با مطالعات قبلی است که بر روی حیوانات آزمایشگاهی انجام شده است. مطالعه Jegatheesan و همکاران نشان داد که مکمل یاری روزانه یک گرم سیترولین به ازای کیلوگرم وزن بدن موش به همراه رژیم پرچرب و فروکتوز بالا (٪۳۰ فروکتوز و ٪۴۵ چربی) می‌تواند از افزایش محتوای تری گلیسرید کبدی و همچنین افزایش سطح کلسترول تام سرم جلوگیری کند (۶). در مطالعه دیگری نشان داده شد که مکمل یاری با همان دوز سیترولین به همراه رژیم ٪۶۰ فروکتوز می‌تواند از افزایش سطح تری گلیسرید پلاسما جلوگیری کند، همچنین میزان استئاتوز کبدی در گروهی که سیترولین به همراه رژیم با فروکتوز بالا دریافت کرده بود در مقایسه با گروهی که تنها رژیم با فروکتوز بالا داشت، به طور معنی‌داری پایین‌تر بود (۲۱). مطالعات نشان داده اند که سیترولین می‌تواند باعث کاهش بیان ژن‌های ChREBP (Carbohydrate-responsive element-binding protein)، FAS (Fatty acid synthesis) و SREBF1 (Sterol regulatory element-binding transcription factor 1) شود. SREBF1 و ChREBP باعث افزایش بیان ژن‌های دخیل در سنتز اسیدهای چرب می‌شود. در واقع سیترولین از طریق اثرگذاری بر آنزیم های مسیر سنتز اسیدهای چرب باعث کاهش سنتز چربی شود و از این طریق به کاهش چربی کبدی کمک کند (۱۶، ۷). از طرف دیگر سیترولین با افزایش بیان ژن PPARα (Peroxisome proliferator-activated receptor alpha) می‌تواند باعث افزایش بتا اکسیداسیون شود، این فاکتور رو نویسی نیز تنظیم کننده متابولیسم چربی است که با القای آنزیم‌های دخیل در اکسیداسیون اسیدهای چرب، باعث افزایش میزان کاتابولیسم چربی‌ها می‌شود. اثرات سیترولین بر روی SREBF1 ممکن است از طریق پروتئین کیناز B و mTOR (mammalian target of rapamycin) انجام شود. سیترولین همچنین می‌تواند با افزایش بیان ژن UCP1 (uncoupling protein-1) باعث افزایش مصرف انرژی شود که این امر می‌تواند در بهبود استئاتوز مؤثر باشد (۲۴-۲۲). نتیجه مطالعه ما نشان داد که سیترولین اثر معنی‌دار بر میزان فیبروز نداشته است، اما در هر دو گروه در انتها نسبت به ابتدا کاهش داشته است. دلیل احتمالی این امر این است که تغییرات چشمگیر در میزان فیبروز نیازمند زمان طولانی تر نسبت به استئاتوز می‌باشد.

نتایج مطالعه ما نشان داد که مکمل سیترولین می‌تواند سطح سرمی ALT را کاهش دهد که همسو با مطالعات حیوانی گذشته می‌باشد. El-Kirsh و همکاران نشان دادند که دریافت روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم سیترولین به ازای کیلوگرم وزن بدن همراه با مصرف رژیم با چربی و کلسترول بالا در موش‌ها مانع از افزایش معنی‌دار سطح سرمی آنزیم‌های کبدی در مقایسه با گروهی که تنها همین رژیم را دریافت می‌کنند، می‌شود (۲۵). همچنین در مطالعه دیگری که توسط Sellmann بر موش‌های ماده صورت گرفت، مشاهده گردید که سطح AST سرم به طور معنی‌داری در گروهی که رژیم غربی Western-style diet (WSD) دریافت می‌کردند نسبت به گروهی که همین رژیم به همراه ۲/۵ گرم به ازای کیلو گرم وزن بدن سیترولین دریافت می‌کردند، افزایش یافت (۲۶). اثرات سیترولین بر کاهش میزان سطح سرمی ALT در مطالعه حاضر می‌تواند ناشی از اثرات سیترولین بر روی استئاتوز کبدی باشد، زیرا کاهش میزان چربی سلول‌های کبدی، باعث آسیب کمتر به سلول‌ها شده و در نتیجه میزان

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-02-13]

آزاد شدن این آنزیم نیز کاهش یابد. اما در مطالعه حاضر سیترولین بر روی سطح سرمی AST و GGT (Gamma-glutamyle transferase) اثر معنی‌داری نداشت، دلیل احتمالی این امر آن است که سطح اولیه آنزیم‌های کبدی در بیماران مورد مطالعه خیلی بالا نبوده است و در نتیجه انتظار نمی توان داشت که کاهش چشمگیری در انتهای مطالعه داشته باشند و از طرف دیگر انحراف معیار در سطح سرمی آنزیم‌های AST و GGT در گروه آزمون نسبت به گروه کنترل در ابتدای مطالعه بالاتر بوده است. دلیل احتمالی دیگر برای عدم تغییر معنی‌دار سطوح آنزیم ها، حجم نمونه کم باشد.

از آن جا که استاندارد طلایی تشخیص کبد چرب غیرالکلی بیوپسی از کبد می‌باشد، یکی از محدودیت‌های این مطالعه را می‌توان عدم استفاده از بیوپسی در تشخیص و پیگیری بیماران دانست، که با توجه به تهاجمی بودن این روش و عدم پذیرش از سوی بیماران، انجام بیوپسی امکان پذیر نبود. بجای آن از فیبرواسکن برای تعیین درجه استئاتوز و فیبروز کبدی استفاده شد که به طور غیر تهاجمی متوسط میزان سختی کبد را تعیین می‌کند (۲۷). همچنین این مطالعه اولین کارآزمایی بالینی می‌باشد که اثر مصرف مکمل سیترولین را بر بیماری کبد چرب غیر الکلی بررسی می‌کند. در مجموع، این کارآزمایی بالینی تصادفی شاهد دار تأثیر مطلوب مکمل‌یاری با سیترولین بر افزایش اثربخشی مداخله در شیوه ی زندگی (کاهش وزن و افزایش فعالیت بدنی) در مقایسه با مداخله در شیوه زندگی به تنهایی را نشان داد. از آن جا که این اولین مطالعه انسانی می‌باشد که به بررسی اثر مکمل یاری با سیترولین بر کبد چرب غیر الکلی پرداخته انجام مطالعات دیگر با حجم نمونه بیشتر و با دوزهای مختلف سیترولین و مدت زمان طولانی تر جهت حصول نتیجه کاربردی، پیشنهاد می‌شود.

• References

1.Ouelaa W, Jegatheesan P, M'Bouyou-Boungou J, Vicente C, Nakib S, Nubret E, et al. Citrulline decreases hepatic endotoxin-induced injury in fructose-induced non-alcoholic liver disease: an ex vivo study in the isolated perfused rat liver. BJN. 2017;117(11):1487-94.

2.Sass DA, Chang P, Chopra KB. Nonalcoholic fatty liver disease: a clinical review. Digest Dis. Sci. 2005;50(1):171-80.

3. Amoughli Tabrizi,d.Mohajeri.Preventive Effects of Green Tea Extractfrom Hepatic Steatosis in the Rats Fed with High Fat Diet. JRUMS. 2014;13(2):125_140. [in Persian]

4.Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, Mehal WZ, Strowig T, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. Nature. 2012;482(7384):179-85.

5.Lee BH, Jin HY, Kim GH, Choi JH, Yoo HW. Nonalcoholic fatty liver disease in 2 siblings with adult-onset type II citrullinemia. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010;50(6):682-

6.Jegatheesan P, Beutheu S, Freese K, Waligora-Dupriet AJ, Nubret E, Butel MJ, et al. Preventive effects of citrulline on Western diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in rats. BJN. 2016;116(2):191-203.

7.Volynets V, Kuper MA, Strahl S,.Maier IB, Spruss A, Wagnerberger S, et al. Nutrition, intestinal permeability, and blood ethanol levels are altered in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Digest Dis. Sci. 2012;57(7):1932-41.

8.Ashraf NU, Sheikh TA. Endoplasmic reticulum stress and Oxidative stress in the pathogenesis of Non-alcoholic fatty liver disease. Free Radic Res. 2015;49(12):1405-18.

9.Al-Dayyat HM, Rayyan YM, Tayyem RF. Non-alcoholic fatty liver disease and associated dietary and lifestyle risk factors. Diabetes Metab Syndr. 2018;12(4):569-575.

10.Comar K, Sterling R. drug therapy for non-alcoholic fatty liver disease. Pharmacol. Ther. 2006;23(2):207-15.

11. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. Hepatology. 2004;39(3):770-8.

12.Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB, Ash S, Purdie DM, Clouston AD, et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. Gut. 2004;53(3):413-9.

13. Kurauchi Y, Mokudai K, Mori A, Sakamoto K, Nakahara T, Morita M, et al. l-Citrulline ameliorates cerebral blood flow during cortical spreading depression in rats: Involvement of nitric oxide- and prostanoids-mediated pathway. Am. J. Pharmacol. Sci.2017;133(3):146-55.

14.Orozco-Gutiérrez JJ, Castillo-Martínez L, Orea-Tejeda A, Vázquez-Díaz O, Valdespino-Trejo A, Narváez-David R, et al. Effect of L-arginine or L-citrulline oral supplementation on blood pressure and right ventricular function in heart failure patients with preserved ejection fraction. Cardiol. J. Cardiology journal .2010;17(6):612-8.

15.Osowska S, Duchemann T, Walrand S, Paillard A, Boirie Y, Cynober L, et al. Citrulline modulates muscle protein metabolism in old malnourished rats. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2006;291(3):E582-E6.

16.Jegatheesan P, Beutheu S, Ventura G, Sarfati G, Nubret E, Kapel N, et al. Effect of specific amino acids on hepatic

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-02-13]

lipid metabolism in fructose-induced non-alcoholic fatty liver disease. Clin. Nutr. 2016;35(1):175-82.

17. Moinard C, Le Plenier S, Noirez P, Morio B, Bonnefont-Rousselot D, Kharchi C, et al. Citrulline Supplementation Induces Changes in Body Composition and Limits Age-Related Metabolic Changes in Healthy Male Rats–3. Nutr. J. 2015;145(7):1429-37.

18.Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F, Sharafkhah M, Malekzadeh R, Hekmatdoost A. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. AJCN .2014;99(3):535-42.

19.Aadahl M, Jorgensen T. Validation of a new self-report instrument for measuring physical activit. MSSE. 2003;35(7):1196-202.

20.Kelishadi R, Ardalan G, Gheiratmand R, Gouya MM, Razaghi EM, Delavari A, et al. Association of physical activity and dietary behaviours in relation to the body mass index in a national sample of Iranian children and adolescents: CASPIAN Study. Bull World Health Organ. 2007;85(1):19-26.

21.Jegatheesan P, Beutheu S, Ventura G, Nubret E, Sarfati G, Bergheim I, et al. Citrulline and Nonessential Amino Acids Prevent Fructose-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Rats. Nutr. J. 2015;145(10):2273-9.

22.Cuthbertson D. Citrulline: a new major signaling molecule or just another player in the pharmaconutrition game. Clin Nutr.29:545551.

23.Guo F, Cavener DR. The GCN2 eIF2α kinase regulates fatty-acid homeostasis in the liver during deprivation of an essential amino acid. CELL METAB. 2007;5(2):103-14.

24.Joffin N, Jaubert A-M, Bamba J, Barouki R, Noirez P, Forest C. Acute induction of uncoupling protein 1 by citrulline in cultured explants of white adipose tissue from lean and high-fat-diet-fed rats. ADIPOCYTE. 2015;4(2):129-34.

25.El-Kirsh AAA, El-Wahab A, Fathy HM, Sayed AE, Fahmy H. The effect of L-arginine or L-citrulline supplementation on biochemical parameters and the vascular aortic wall in high-fat and high-cholesterol-fed rats. Cell Biochem. Funct. 2011;29(5):414.

26.Sellmann C, Jin CJ, Engstler AJ, De Bandt J-P, Bergheim I. Oral citrulline supplementation protects female mice from the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Eur. J. Nutr.2017;56(8):2519-27.

27.Malekzadeh R, Poustchi H. Fibroscan for assessing liver fibrosis: An acceptable alternative for liver biopsy: Fibroscan: an acceptable alternative for liver biopsy. Hepat. Mon. 2011;11(3):157-8.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-02-13]

Effects of Citrulline on Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized-controlled Clinical Trial

Darabi Z[1], Darand M[1], Yari Z[1], Agah Sh[3], Hekmatdoost A[3]*

1- Dept.of Clinical Nutrition and Dietetics, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2-Colorectal Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*3-*Corresponding author: Associate prof, Dept. of Clinical Nutrition & Dietetics, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran E-mail: a_hekmat2000@yahoo.com*

Received 8 Nov, 2018 **Accepted 1 Feb, 2019**

Background and Objectives: Citrulline (cit.) is a non-essential amino acid derived from watermelon, which affects improving glucose tolerance and lipid and energy metabolisms. The aim of this study was to investigate effects of citrulline supplementation on non-alcoholic fatty liver.

Materials & Methods: In this randomized clinical trial, 50 patients with NAFLD were randomly assigned to receive either cit. or placebo. Patients received four capsules of 500 mg (cit. or placebo) daily. Both groups were advised to follow energy-balanced diets and physical activities. Liver enzymes and hepatic steatosis and fibrosis were assessed at the baseline and end of the study. Paired t-test, t-test and chi-2 were used for data analysis.

Results: No significant differences were observed for the monitored variables between the two groups at the baseline. After treatment, the experimental group consuming cit. supplementation showed a statistically significant decrease for ALT and hepatic steatosis, compared to control group ($P<0.05$). Furthermore, serum levels of AST and GGT and also hepatic fibrosis showed no significant differences between the two groups ($P\geq0.05$).

Conclusion: Results of this study showed that citrulline could decrease ALT and degrees of steatosis in cit. group with no significant differences between the two groups. In cit. group, liver enzymes of alanine aminotransferase decreased (7.26 IU/L), compared to control group (7.19 IU/L). Moreover, citrulline demonstrated no significant effects on hepatic fibrosis and other liver enzymes. To investigated effects of citrulline on liver, further studies with various doses and periods of time are necessary.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease, Citrulline, Liver enzyme, Hepatic steatosis

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-02-13]