ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of Silymarin on Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis

Tarang Taghvaei[1],
Adeleh Bahar[2],
Vahid Hosseini [1],
Iradj Maleki[1],
Milad Kasrai[3]

[1] Department of Internal Medicine, Inflammatory Diseases of Upper Gastrointestinal Tract Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Department of Internal Medicine, Diabietes Research Centre, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Student in Medicine, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received September 11, 2012 ; Accepted February 11, 2013)

Abstract

Background and purpose: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common causes of increased liver enzymes. The world population are suffering from NAFLD (30% in IRAN, 20% - 40% in western countries, and 5% - 30% in Asia-Pacific). The prevalence of NAFLD is higher in hyperlipidemic, diabetic and obese people. This study assessed the preventive effect of sylmarin on the progression of NAFLD/NASH.

Materials and methods: This clinical trial was performed in 41 patients with NAFLD referring to gastrointestinal clinics in Sari. The patients were randomly divided into case and control groups. The case group was treated with a tablet containing 140 mg silymarin twice a day for six months and the control group was given placebo for the same period. The data was analyzed using independent t-test, paired t-test and Chi-Square in SPSS.

Results: At the end of the treatment period the improvement of steatosis in sonography was more significant in case group (P= 0.03). Liver enzymes reduced significantly in silymarin group compared to other group (P= 0.002 for ALT and P= 0.01 for AST).

Conclusion: In this study sylmarin reduced the liver enzymes in the intervention group. Therefore, it could be of great benefit in the treatment of NAFLD.

(Clinical Trials Registry Number: IRCT138805172308Nl)

Keywords: NAFLD, NASH, Silymarin

J Mazand Univ Med Sci 2013; 23(98): 164-171 (Persian).

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و دوم شماره ۹۸ اسفند سال ۱۳۹۱ (۱۷۱-۱۶۴)

بررسی اثر سیلی مارین در درمان استئاتوهپاتیت غیر الکلی

ترنگ تقوائی[۱]
عادله بهار[۲]
وحید حسینی[۱]
ایرج ملکی[۱]
میلاد کسرایی[۳]

چکیده

سابقه و هدف: بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD)یکی از شایع‌ترین بیماری‌های کبدی می‌باشد، که ۳۰ درصد از مردم کشور ما و ۳۰-۵ درصد از مناطق آسیا – اقیانوسیه و ۴۰-۲۰ درصد از جمعیت غرب درگیر می‌باشند. با توجه به شیوع بالای بیماری کبد چرب غیر الکلی و عوارض آن و عدم وجود اطلاعات کافی و مقطعی در رابطه با درمان‌های قطعی آن، این مطالعه با هدف بررسی اثر سیلی مارین بر پیشگیری از پیشرفت روند استئاتوهپاتیت غیرالکلی/ کبد چرب غیر الکلی (NAFLD/NASH) انجام شد.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی دوسوکور است. نحوه انتخاب نمونه‌ها تصادفی ساده و جامعه مورد مطالعه، بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت غیر الکلی مراجعه کننده به کلینیک‌های گوارش شهر ساری بود. افراد به‌طور تصادفی با استفاده از جدول تصادفی به دو گروه مورد (گروه A) و شاهد (گروه B) تقسیم شدند به گروه مورد قرص سیلی مارین ۱۴۰ میلی گرم دو بار در روز و به گروه شاهد قرص پلاسبو با شکل و بسته‌بندی کاملاً مشابه ,دو بار در روز به مدت ۶ ماه، تجویز گردید. داده‌ها از طریق آزمون Independent T-Test، Paired T-Test وآزمون کای دو تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: در انتهای مطالعه، اختلاف میزان کاهش آنزیم‌های کبدی در دریافت‌کنندگان سیلی مارین نسبت به گروه شاهد معنی‌دار بود همچنین وضعیت سونوگرافی در گروه تحت درمان با سیلی مارین نسبت به گروه شاهد به طور معنی‌داری بهبود یافته بود (p=۰/۰۳). همچنین هیچ‌گونه عارضه جانبی با مصرف سیلی مارین در طول مطالعه مشاهده نشد.

استنتاج: با توجه به بهبود واضح آنزیم‌های کبدی در گروه مورد، لذا سیلی مارین در درمان کبد چرب غیر الکلی می‌تواند به‌عنوان دارویی مؤثر مد نظر قرار گیرد.

شماره ثبت کارآزمایی بالینی: IRCT ۱۳۸۸۰۵۱۷۲۳۰۸N۱

واژه های کلیدی: سیلی مارین، بیماری کبد چرب غیرالکلی، استئاتوهپاتیت غیرالکلی

مقدمه

کبد چرب غیرالکلی Non-Alcoholic fatty liver disease (NAFLD) یکی از شایع‌ترین بیماری‌های کبدی در آمریکا و احتمالاً در دنیاست. تعداد افراد مبتلا به سرعت در حال افزایش است، به طوری که بیماری می‌تواند اختلال اپیدمی تلقی شود. کبد چرب غیر الکلی تظاهر کبدی سندرم متابولیک است(۱) و یکی از شایع‌ترین

مؤلف مسئول: عادله بهار– ساری: مرکز آموزشی درمانی امام خمینی(ره) ساری E-mail: dector_bahar2000@yahoo.com
۱. گروه داخلی، مرکز تحقیقات بیماری های التهابی دستگاه گوارش فوقانی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. گروه داخلی، مرکز تحقیقات دیابت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۱/۶/۲۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۱/۹/۱۹ تاریخ تصویب : ۱۳۹۱/۱۱/۲۳

دلایل افزایش آنزیم‌های کبدی در بیماران بدون تظاهر بالینی است(۲). کبد چرب غیر الکلی بیماری نسبتاً پیشرونده و مزمن کبدی است و فرم پیشرفته آن استئاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH) است که یکی از علل اصلی سیروز کریپتوژنیک (تا ۲۰ درصد) محسوب می‌شود(۲،۳). در مطالعات مختلف ۳۰ درصد مردم کشورمان(۴)، ۴۰-۲۰ درصد از کشورهای صنعتی و ۳۰-۵ درصد از جمعیت آسیا- اقیانوسیه درگیر این بیماری می‌باشند. بیش‌ترین سن درگیری ۴۰ تا ۶۰ سال است(۵). با این وجود کبد چرب غیر الکلی یکی از شایع‌ترین دلایل بیماری‌های کبدی در سنین قبل از بلوغ و دوره بلوغ می‌باشد(۸-۶). این بیماری مزمن کبدی به طور اولیه با چاقی، بیماری‌های متابولیک مثل مقاومت به انسولین یا دیابت شیرین، دیس لیپیدمی، افزایش فشار خون و چاقی تنه‌ای در ارتباط است، هر چند که کبد چرب غیر الکلی می‌تواند به عنوان عارضه‌ای از بیماری‌های دیگر مثل هپاتیت مزمن c (HCV)نیز باشد. کبد چرب غیر الکلی در نهایت می‌تواند به سیروز (HCC) منتهی شود. مکانیسم پیشرفت آسیب کبدی در این بیماری آسیب‌های ناشی از ارتشاح چربی، استرس اکسیداتیو، پراکسیداسیون چربی، آپوپتوز و التهاب نکروزان می‌باشد(۱۰،۹).

درمان کبد چرب غیر الکلی بر پایه اصلاح ریسک فاکتورهایی مثل چاقی، دیابت، چربی خون بالا و بهبود مقاومت به انسولین می‌باشد. درمانی که جهت بیماران فوق انتخاب می‌شود به میزان اثر بخشی، سلامت و هزینه آن بستگی دارد(۱۱). در حال حاضر درمان استاندارد شامل کاهش تدریجی وزن (حداقل ۱۰ درصد) به خصوص تصحیح چاقی تنه‌ای توسط تغییر شیوه زندگی از طریق افزایش فعالیت فیزیکی و رژیم غذایی است(۱،۱۲).

از داروهای مورد استفاده در این بیماری می‌توان ویتامین E، متفورمین، لسیتین، بتاکاروتن، ارزودی اکسی کولیک اسید (UDCA)، بتائین و سلنیوم را نام برد. در مطالعات انجام شده، سیلی بین، ماده اصلی فعال در سیلی مارین، سطوح آنزیم‌های کبدی را در بیماران مبتلا به بیماری‌های مزمن کبدی کاهش داده و از سوی دیگر می‌تواند فیبروز کبدی را در ۳۰ درصد از موش‌های دارای کیسه صفرای مسدود شده بهبود بخشد. این ماده دارای اثرات تنظیم کنندگی در سطح سلولی و متابولیکی است. بعضی از مطالعات انسانی نشان دادند که Silybin قادر به کاهش مقاومت به انسولین، استئاتوز کبدی و شاخص‌های پلاسمایی فیبروز کبدی است. تنها موارد نادری از عوارض جانبی به‌صورت اختلالات مختصر گوارشی (مثل تهوع، استفراغ، اسهال) و بروز مواردی از آلرژی پوستی در صورت وجود سابقه حساسیت به گیاهان خانواده کیوی دیده شده است(۱۵،۱۱-۱۳). در بعضی از مطالعات انجام شده در این زمینه اثرات مفید سیلی مارین برای کبد چرب غیر الکلی نشان داده شد ولی در این مطالعات نکاتی چون بررسی عوارض جانبی سیلی مارین، دو سویه کور بودن، توجه به مصرف داروهای موثر بر تغییرات تست کبد و بررسی بیماران از نظر هموکروماتوز جهت عدم ورود به مطالعه، همسان سازی نمونه ها از نظر جنس و سن مورد توجه قرار نگرفته بود(۱۸-۱۶). با توجه به شیوع بالای کبد چرب غیر الکلی و عوارض آن و عدم وجود اطلاعات کافی و مقطعی در رابطه با درمان‌های قطعی این بیماری، بر آن شدیم تا مطالعه‌ای با هدف بررسی تأثیر سیلی مارین بر پیشگیری از پیشرفت روند استئاتوهپاتیت غیرالکلی/ کبد چرب غیر الکلی (NAFLD/NASH) در بیماران فوق مورد بررسی قرار دهیم.

مواد و روش‌ها

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی دوسوکور می‌باشد که در سال ۸۹- ۱۳۸۸ پس از دریافت موافقت کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران و کد ثبت IRCT: ۱۳۸۸۰۵۱۷۲۳۰۸ N1 انجام گرفت. جامعه مورد مطالعه، بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت غیر الکلی مراجعه کننده به کلینیک‌های گوارش شهر ساری بودند. تعداد

بیماران بر اساس مطالعات قبلی ۴۱ نفر تعیین شد(۱۶). از ۴۱ بیمار وارد شده به مطالعه، ۲۱ بیمار سیلی مارین (گروه مورد) و ۲۰ بیمار دیگر پلاسبو (گروه شاهد) دریافت کردند. معیارهای ورود به مطالعه، افراد بالای ۲۰ سال مبتلا به کبد چرب غیر الکلی با آنزیم کبدی افزایش یافته که نسبت $\frac{ALT}{AST} > 1$ بود و در سونوگرافی کبد چرب تأئید شده داشتند. شرایط خروج از مطالعه، ابتلا به هپاتیت ویروسی و یا اتوایمیون، دیابت، بارداری و شیردهی، مصرف داروهای مؤثر بر تست‌های کبدی طی ۲ ماه اخیر (استاتین‌ها، گلیتازون‌ها، کلرپرومازین، OCP ، Vit.E، استروئیدهای آنابولیک، تیونامیدها، و...)، هموکروماتوز، سیروز، مصرف الکل، بیماری‌های عفونی بود. همچنین دو گروه از نظر وزن و آنزیم‌های کبدی در ابتدای مطالعه همسان شده بودند.

روش اجرای طرح بدین شکل بود که پس از انتخاب بیماران واجد شرایط، افراد به طور تصادفی با استفاده از جدول تصادفی به دو گروه مورد A و شاهد B تقسیم شدند و در هر گروه جهت همسان سازی سنی بیماران به دو دسته بالای ۴۰ سال و زیر ۴۰ سال و بر اساس یافته‌های سونوگرافی نیز به دو دسته با درجه شدید و خفیف تا متوسط تقسیم شدند. جهت از بین رفتن تورش سونوگرافی بیماران توسط یک پزشک و یک دستگاه انجام شده بود برای همسان‌سازی نمایه توده بدنی (Body Mass Index: BMI) در هر دو گروه مورد و شاهد بیماران به دسته‌های با BMI زیر ۳۰ و بالای ۳۰ دسته‌بندی شدند. براساس نتایج حاصله در مطالعه محمدیان و همکاران(۱۶) به گروه مورد قرص سیلی‌مارین ۱۴۰ میلی گرم دو بار در روز و به گروه شاهد قرص پلاسبو با شکل و بسته بندی کاملاً مشابه دو بار در روز به مدت ۶ ماه توسط فردی که blind (بی اطلاع) نسبت به نوع دارو است، تجویز گردید(۱۶). دارو و پلاسبو توسط دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مازندران تهیه و کدگذاری شدند.گروه شاهد و مورد هر دو تحت رژیم‌های درمانی مشابهی شامل برنامه های تغذیه‌ای، ورزشی بودند. بیماران هر سه هفته جهت کنترل مصرف صحیح دارو و ارزیابی عوارض احتمالی (علایم گوارشی، پوستی ...) ویزیت می‌شدند. از همه بیماران خصوصیات دموگرافیک مثل قد، وزن، اندازه گیری و BMI محاسبه و ثبت گردید و مقدار ۵ cc خون (پس از ناشتایی ۱۲ ساعته) جهت اندازه‌گیری قند- لیپید (TG-Chol-LDL-HDL) و آنزیم‌های کبدی (AST-ALT) گرفته شد. کلیه آزمایشات در یک آزمایشگاه انجام شدند آزمایشات Fe, Alb, TIBC,Chol-total, LDL, HDL, FBS, TG, ALT, AST با کیت بیوسیستم اسپانیا و دستگاه هیتاچی ۹۱۷ آلمان انجام شد. ANA با روش ایمیونو فلورسنت (IFA) و کیت HEPII آلمانی انجام شد. AMA با روش ایمیونو فلورسنت (IFA) و کیت HEPII آلمانی انجام شد. ASMA با روش ایمیونو فلورسنت(IFA) و کیت HEPII آلمانی انجام شد. PT با کیت stago انگلیسی و دستگاه کوآگولومتر stago انگلیسی، برای رد بیماری اتوایمیون انجام شد. بیماران هر ماه توسط کارورز همکار طرح جهت ارزیابی مصرف صحیح دارو و بررسی بروز عوارض دارو ویزیت می‌شدند و در نهایت پس از ۶ ماه از نظر وزن، BMI، FBS، TG، تست‌های کبدی (AST و ALT)، سونوگرافی کبد و ارزیابی پاسخ به درمان (هدف از پاسخ به درمان نرمال شدن آنزیم‌های کبدی بود) بررسی مجدد شدند (سونوگرافی در هر دو نوبت توسط یک دستگاه (اولتراسونیکس sonix- ساخت کانادا) و رادیولوژیستی که اطلاعی از نوع درمان نداشت، انجام گردید). کبد چرب در سونوگرافی به سه دسته شدید (افزایش قابل توجه اکوژنیسیته کبد همراه نفوذ ضعیف اشعه به ناحیه خلفی لوب راست کبد و عدم مشاهده یا مشاهده نامطلوب دیافراگم و عروق داخل کبدی)، متوسط (افزایش متوسط اکوژنیسیته کبد به صورت منتشر به همراه نقص مختصر در مشاهده دیافراگم و عروق داخل کبدی) و خفیف (افزایش مختصر اکوژنیسیته کبد به صورت منتشر با نمای طبیعی از دیافراگم و حدود عروق

داخل کبدی). تقسیم‌بندی شدند(۱۹،۲۰).

لازم به ذکر است که سیلی مارین، داروی گیاهی است که از گیاه Silybum Marianum به‌دست می‌آید و عوارض دارویی آن، موارد نادری از علائم گوارشی (تهوع، استفراغ و اسهال) و آلرژی پوستی می‌باشد(۲۱). از آن‌جایی که در حال حاضر درمان استاندارد بیماری کبد چرب بر اساس تغییر رژیم تغذیه‌ای، کاهش وزن و آموزش بیماران می‌باشد، لذا استفاده از داروی سیلی مارین در گروه مورد اختلالی در روند درمانی گروه شاهد ایجاد نمی‌کند. قبل از آغاز مطالعه به بیماران اطمینان داده شد که کلیه اطلاعات محرمانه مانده و در مورد اهداف و چگونگی پژوهش اطلاعات لازم داده شد و از بیماران پس از توضیح طرح رضایت نامه کتبی اخذ شد. داده‌های به‌دست آمده مورد نظر در نهایت از طریق آزمون Independent T-Test برای مقایسه نتایج کمی بین دو گروه و از آزمون Paired T-Test جهت بررسی نتایج قبل و پس از مطالعه در بیماران مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. همچنین جهت مقایسه کیفی از آزمون کای دو استفاده شد و p<۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

از ۴۱ بیمار وارد شده به مطالعه، ۲۱ بیمار سیلی مارین (گروه مورد) و ۲۰ بیمار پلاسبو (گروه شاهد) دریافت کردند. تنها ۱۷ نفر از بیماران گروه مورد و ۱۴ نفر از افراد گروه شاهد طول درمان ۶ ماهه را تکمیل کردند، در نتیجه ۳۱ بیمار (۷۵/۶ درصد) ۶ ماه کامل تحت درمان بودند. از بین ۲۱ بیمار مورد مطالعه در گروه مورد، ۱۴ نفر (۶۶/۶ درصد) مذکر و ۷ نفر (۳۳/۳ درصد) مؤنث بودند در حالی که در گروه شاهد ۱۳ نفر (۶۵ درصد) مذکر و ۷ نفر (۳۵ درصد) مؤنث بوده اند. میانگین سنی بیماران در گروه مورد، ۱۱/۴۲ ±۴۲/۹ و در گروه شاهد ۱۲/۵۱ ± ۴۰/۳۵ بود. میانگین وزن پیش از شروع درمان در گروه مورد، ۱۴/۶۲ ± ۸۲/۵۷ و در گروه شاهد۱۱/۱۱ ± ۷۸/۸ بود (p=۰/۳۶). به عبارتی در ابتدای مطالعه قبل از شروع درمان دو گروه از نظر وزن اولیه همسان سازی گردیده بودند. در پایان مطالعه میانگین وزن بیماران گروه مورد, ۱۴/۷ ± ۷۸/۵۹ و گروه شاهد، ۸/۹۳ ± ۷۷/۴۳ بود (p=۰/۷۹) لذا بین وزن پایان درمان در دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد. بر اساس شدت بیماری در سونوگرافی به‌عمل آمده قبل از شروع درمان در گروه مورد، ۱۸ نفر (۸۶ درصد) با درجه خفیف تا متوسط و ۳ نفر (۱۴ درصد) با درجه شدید بوده اند و در گروه شاهد ۱۷ نفر (۸۵ درصد) با درجه خفیف تا متوسط و ۳ نفر (۱۵ درصد) با درجه شدید بوده‌اند (p= ۰/۹۸).

سونوگرافی پس از ۶ ماه درمان، در گروه مورد (تحت درمان با سیلی مارین) ۱۰ نفر (۵۹ درصد) با درجه خفیف تا متوسط، ۱ مورد (۶ درصد) با درجه شدید و ۶ مورد (۳۵ درصد) فاقد نشانه های کبد چرب را نشان داد در حالی که در گروه شاهد (تحت درمان با قرص پلاسبو)، ۱۰ مورد (۷۲ درصد) دارای درجه خفیف تا متوسط و ۴ مورد (۲۸ درصد) دارای درجه شدید بوده‌اند (p=۰/۰۳). مقایسه نتایج سونوگرافی قبل از درمان نسبت به انتهای دوره۶ ماهه در گروه مورد، در ۱۲ نفر (۷۰ درصد)گرید سونوگرافی پایانی نسبت به فرم اولیه کاهش یافته، ۴ نفر (۲۳ درصد) گرید سونوگرافی اولیه آن‌ها نسبت به پایانی تغییری نیافته و تنها در ۱ نفر (۶ درصد) شدت یافته سونوگرافیک افزایش یافته بود (p=۰/۰۰۳). اما در گروه شاهد ۳ نفر (۲۱ درصد) گرید سونوگرافی پایانی آن‌ها نسبت به اولیه کاهش یافته، ۴ نفر (۲۸ درصد) افزایش یافته و ۷ نفر (۵۰ درصد) نیز گرید سونوگرافی اولیه آن‌ها نسبت به گرید پایانی تغییری نیافته بود (p=۰/۷). با توجه به همسان سازی بین AST و ALT در گروه مورد و شاهد قبل از شروع درمان تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌ها یافت نشد (p=۰/۰۶ برای ALT و p=۰/۵۵ برای AST). پس از تکمیل دوره درمان در گروه تحت درمان با داروی سیلی مارین (گروه مورد) در سطوح آنزیم‌های کبدی

کاهش قابل ملاحظه‌ای نسبت به ابتدای درمان مشاهده گردید (p=۰/۰۰۰ برای ALT و p=۰/۰۰۱ برای AST). در حالی که در گروه شاهد اختلاف آماری معنی‌داری بین سطوح آنزیم‌های کبدی بیماران، قبل از شروع درمان و در انتهای دوره ۶ ماهه درمان، مشاهده نشد (p=۰/۱۴ برای ALT و p=۰/۴۴ برای AST). همان‌گونه که در جدول شماره ۱ آمده است، AST ابتدای درمان در دو گروه A و B تفاوت معنی‌داری نداشت (p=۰/۵۵). اما بین AST پایان درمان در دو گروه A و B تفاوت معنی‌داری وجود دارد (p=۰/۰۱). همچنین بین ALT ابتدای درمان در دو گروه A و B تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (p=۰/۰۶) اما این تفاوت در پایان مطالعه بین دو گروه معنی دار بود (p=۰/۰۰۲). بر طبق جدول شماره ۲، بین AST ابتدا و پایان درمان در گروه A تفاوت معنی‌داری وجود داشت (p=۰/۰۰۱) به‌طوری‌که AST پایان درمان نسبت به AST ابتدای درمان کاهش یافت. اما بین AST ابتدا و پایان درمان در گروه B تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (p=۰/۴۴) در حالی‌که ALT ابتدا و انتهای درمان در گروه A تفاوت معنی‌دار داشت (p=۰/۰۰۰).

بحث

این بررسی نشان داد که مصرف سیلی مارین خوراکی در ایجاد پاسخ بالینی مثبت و درمان استئاتو هپاتیت غیر الکلی مؤثر است. به عبارتی در ۱۷ بیمار تحت درمان با سیلی مارین (گروه مورد) ۶ بیمار (۳۵ درصد) از بیماران درمان کامل شدند در حالی‌که در گروه شاهد در هیچ یک از بیماران بهبودی مشاهده نشد. نتایج مطالعه حاضر با نتایج مطالعات مشابه انجام شده توسط SallerR در سال ۲۰۰۱ (۱۵)، Carmela Loguerico در سال ۲۰۰۷(۱۸)، A.Di Sario در سال ۲۰۰۵(۱۷) و محمدیان در سال ۲۰۰۸ (۱۶) مطابقت دارد. به این معنی که اثربخشی داروی سیلی مارین را در درمان کبد چرب غیر الکلی نشان داده است.

در مطالعه محمدیان که روی ۵۰ بیمار مبتلا به NAFLD با آنزیم‌های کبدی افزایش یافته که در سونوگرافی اکوژنیسته افزایش یافته داشتند انجام شد بیماران برای دو ماه روزانه ۱۴۰ میلی گرم سیلی مارین دریافت کردند. میانگین وزن قبل و بعد از مطالعه در افراد مورد بررسی اختلاف آماری معنی داری نداشت. اما کاهش میزانALT، AST بر خلاف گروه کنترل در

جدول شماره ۱: مقایسه AST وALT ابتدا و انتهای درمان بین دو گروه مورد و شاهد

متغیرها	گروه ها	گروه (مورد)		گروه (شاهد)		سطح معنی داری
		تعداد (درصد)	میانگین و انحراف معیار	تعداد (درصد)	میانگین و انحراف معیار	
AST	ابتدای درمان	۲۱ ()	۵۶/۷۶±۳۰/۵۰	۲۰ ()	۶۲/۲۰±۲۷/۸۵	۰/۵۵
	انتهای درمان	۱۷()	۳۱/۲۹±۸/۹۲	۱۴ ()	۴۹/۰۷±۳۴/۸۸	۰/۰۱
ALT	ابتدای درمان	۲۱()	۶۹/۹۰±۲۷/۰۶	۲۰ ()	۸۸/۵۵±۲۳/۵۸	۰/۰۶
	انتهای درمان	۱۷ ()	۴۱/۴۷±۱۳/۴۹	۱۴ ()	۷۶/۱۴±۳۹/۷۷	۰/۰۰۲

جدول شماره ۲: مقایسه AST وALT ابتدا و انتهای درمان در هر گروه

آنزیم			تعداد (درصد)	میانگین انحراف معیار	سطح معنی داری
AST	گروه مورد	ابتدای درمان	۱۷ ()	۵۶ ±۳۱/۱۱	۰/۰۰۱
		پایان درمان	۱۷ ()	۳۱/۲۹± ۸/۹۲	
	گروه شاهد	ابتدای درمان	۱۴ ()	۵۱/۵۷± ۱۷/۲۹	۰/۴۴
		پایان درمان	۱۴ ()	۴۹/۰۷± ۲۴/۸۸	
ALT	گروه مورد	ابتدای درمان	۱۷ ()	۶۹/۲۴±۲۸/۸۶	۰/۰۰۰
		پایان درمان	۱۷ ()	۴۱/۴۷ ±۱۳/۴۹	
	گروه شاهد	ابتدای درمان	۱۴ ()	۸۴/۴۳± ۳۴/۹۸	۰/۱۴
		پایان درمان	۱۴ ()	۷۶/۱۴± ۷۷/۲۹	

گروه مورد معنی دار بود($p \leq ۰/۰۰۱$)(۱۶).

در مطالعه حاضر نیز اختلاف آماری معنی‌داری بین میانگین وزن و BMI اندازه‌گیری شده قبل و بعد از درمان در دو گروه بیماران بررسی شده، مشاهده نشد که با نتایج مطالعه انجام شده توسط محمدیان در سال ۲۰۰۸ همسو بوده است(۱۶).

پس ازشش ماه، بیماران تحت درمان با سیلی مارین (گروه A) کاهش معنی‌داری را در شدت استئاتوز کبدی براساس نتایج سونوگرافی (به صورت کاهش گرید سونو گرافی کبد بعد از ارزیابی ۶ ماهه) نشان دادند. این تأثیر در گروه B (تحت درمان با پلاسبو) دیده نشد که مشابه مطالعه انجام شده توسط، Carmela Loguerico در سال ۲۰۰۷ بوده است(۱۸).

در مطالعه Carmela Loguerico که در سال ۲۰۰۷ بر ۸۵ بیمار بر پایه وجود کبد چرب در سونوگرافی جهت اثر بخشی ترکیب دارویی silybin-vitamin E-phospholipids انجام شد. بیماران به دو دسته ۵۹ نفره با NAFLD و ۲۶ نفر مبتلا به هپاتیت C و NAFLD تقسیم شدند. بیماران، روزانه ۴ قرص (هر قرص حاوی ۹۴ میلی گرم سیلی مارین) برای ۶ ماه مصرف کردند. که پس از درمان گروه اول کاهش پایدار و معنی‌داری را در شدت استئاتوز کبدی در سونوگرافی نشان دادند ($p \leq ۰/۰۰۱$) ولی این اثر درگروه شاهد دیده نشد. همچنین کاهش آنزیم‌های کبدی که به صورت پا برجا ادامه داشت تنها درمبتلایان به NAFLD مشاهده شد(۱۸). ماده اصلی فعال در سیلی مارین، سیلی بین می‌باشد که قادر به کاهش مقاومت انسولین، استئاتوز کبدی و مارکرهای پلاسمایی فیبروز کبدی است. تنها موارد نادری از عوارض جانبی و بروز مواردی از آلرژی پوستی دیده شده است. در مطالعات مشابه که با داروی سیلی مارین انجام گرفت، در موارد نادری عوارض جانبی به صورت مشکلات گوارشی و راش‌های حساسیتی پوستی از این دارو گزارش شده است(۲۱،۲۲). در این مطالعه، ما با مصرف داروی سیلی مارین هیچ گونه عارضه جانبی در هیچ یک از بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی مورد مطالعه در طول دوره ی ۶ ماهه درمان مشاهده نشد.

در پایان می توان نتیجه‌گیری کرد که نتایج تحقیق همانند سایر مطالعات نشان داد که سیلی مارین خوراکی سبب کاهش التهاب کبدی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی (NAFLD) می‌شود. لذا سیلی مارین می‌تواند در درمان کبد چرب غیر الکلی به‌عنوان دارویی مؤثر مد نظر قرار گیرد.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله برخود لازم می دانند که از زحمات بخش سونوگرافی کلینیک طوبی جهت همکاری در انجام سونوگرافی بیماران و نیز از جناب آقای دکتر علاء عضو هیئت علمی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، جهت تهیه دارو و دارونما و همچنین از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران، جهت تأمین هزینه طرح تقدیر و تشکر نمایند.

References

1. Cave M, Deaciuc I, Mendez C, Song Z, Joshi-Barve S, Barve S, and McClain C. Nonalcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition. The Journal of Nutritional Biochemistry. 2007; 18(3), 184-195.
2. Raszeja-Wyszomirska J, Lawniczak M, Marlicz W, Miezyńska-Kurtycz J, Milkiewicz P. [Non-alcoholic fatty liver disease-new view]. Pol Merkur Lekarski. 2008 Jun; 24(144): 568-71

3. Portincasa P, Grattagliano I, Palmieri VO, Palasciano G. Current pharmacological treatment of nonalcoholic fatty liver. Curr Med Chem. 2006; 13(24):2889-900.
4. http://www.iransalamat.com/2012/5/ 3
5. Ludwig, J, Viggiano, TR, McGill, DB, Ott, BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc 1980; 55:434.
6. Nonomura, A, Mizukami, Y, Unoura, M, et al. Clinicopathologic study of alcohol-like liver disease in non-alcoholics; Non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis. Gastroenterol Jpn 1992; 27:521
7. Lee, RG. Nonalcoholic steatohepatitis: A study of 49 patients. Hum Pathol 1989; 20:594
8. Bacon, BR, Faravash, MJ, Janney, CG, Neuschwander-Tetri, BA. Nonalcoholic steatohepatitis: An expanded clinical entity. Gastroenterology 1994; 107:1103.
9. Papandreou, D, Rousso, I, Mavromichalis, I. Update on non-alcoholic fatty liver disease in children. Clin Nutr 2007; 26:409.
10. Patton, HM, Sirlin, C, Behling, C, et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 43:413.
11. Trappoliere M, Tuccillo C, Federico A, Dieleva A, Niosi M, D'Alessio C, Capasso R, Coppola F, D'Auria M, Loguercio C. The treatment of NAFLD. European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2005; 9: 299-304.
12. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* . 2006; 43(2 Suppl 1): S99-S112.
13. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. J Pediatr 2000;136:734-8.
14. Vajro P, Mandato C, Fransese A, Ciccimarra E,Lucariello S, Savoia M,et al. Vitamin E treatment in pediatric obesity-related liver disease:a randomized study.J Pediatr Gastroenterol Nutr2004;38:48-55.
15. Saller R, Meier R, Brignoli R. the use of Silymarin in the treatment of liver disease. Drugs. 2001; 61(14):2035-63
16. mohammadian AA, Ziaee A, Rafiei R. The Efficacy of Silymarin in Decreasing Transaminase Activities in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial. Hepatitis Monthly 2008; 8(3): 191-195.
17. Di Sario A, Bendia E, Taffetani S Candelaresi C, Ridolfi F, Benedetti A. Realsil,A new silybin-phospatidylcholine complex,reduces dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis in the rat. Department of gastroenterology,University of Ancona, Italy. Dig Liver Dis. 2005 Nov;37(11):869-76. Epub 2005 Oct 5.
18. Carmela Loguercio, Alessandro Federico, Marco Trappoliere, Concetta Tuccillo, Ilario de Sio, Agnese Di Leva, Marco Niosi, Mauro Valeriano D'Auria, Rita Capasso, Camillo Del Vecchio Blanco, Real Sud Group. The Effect of a Silybin-Vitamin E-Phospholipid Complex on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Pilot Study. Dig Dis Sci (2007) 52: 2387–2395.
19. Sleisenger and fordtran's Nonalcoholic fatty liver disease .ln: gastrointestinal and liver disease . Sleisenger and Fordtran's . 9th edit . Saunders Elsevier. Canada.2010.P 1408-1409.

20. Letteron, P, Sutton, A, Mansouri, A, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein: another mechanism for drug-induced steatosis in mice. Hepatology 2003; 38:133.
21. Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. J Clin Gastroenterol. 2006 Mar; 40 Suppl 1:S5-10.
22. Amarapurkar, DN, Hashimoto, E, Lesmana, LA, et al. How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and are there local differences?. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22:788.