

Effect of Curcumin Supplementation on the Intestinal Butyrogenic Bacteria Population in Obese Men Under Weight Loss Diet: A Randomized, Double-Blinded, Controlled Clinical Trial

Ruqayyah Mansouri¹, Rasoul Shokri¹, Seyedeh Neda Mousavi^{2*}, Davoud Afshar³

1. Department of Microbiology, Zanzan Branch, Islamic Azad University, Zanzan, Iran

2. Department of Nutrition, School of Public Health, Zanzan University of Medical Sciences, Zanzan, Iran

3. Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Zanzan University of Medical Sciences, Zanzan, Iran

Abstract

Background: The present study investigated the effects of curcumin supplementation along with a weight loss diet on the relative abundance of butyrate-producing bacteria in the gut of metabolically healthy obese men.

Methods: In the present double-blinded controlled clinical trial, sixty metabolically healthy obese men (body mass index ≥ 30 kg/m²) participated. Participants were randomly assigned to one of two groups receiving curcumin supplementation (500 mg, twice daily) or placebo. The duration of the intervention was eight weeks. The samples were matched for age and dietary intake before the study. Stool samples were collected at the beginning and end of the study and the relative abundance of bacteria was measured after DNA extraction.

Results: The relative abundance of *Faecalibacterium prausnitzii* in men undergoing placebo intervention decreased after 8 weeks ($P= 0.04$) and was significantly lower than that in the curcumin intervention group ($P= 0.003$). The mean changes in *faecalibacterium prausnitzii* increased in the curcumin while they decreased in the placebo group ($P= 0.03$). In addition, the mean changes in *Roseburia intestinalis* increased in the curcumin and decreased in the placebo group ($P= 0.009$).

Conclusion: Weight loss diet leads to a decrease in the relative abundance of butyrogenic bacteria in the gut of obese men, while curcumin supplementation can lead to an increase in the population of these bacteria, as one of the methods of treating obesity.

Keywords: Butyrate producing bacteria, Obesity, Curcumin

Please cite this article as:

Mansouri R, Shokri R, Mousavi SN, Afshar D. Effect of Curcumin Supplementation on the Intestinal Butyrogenic Bacteria Population in Obese Men Under Weight Loss Diet: A Randomized, Double-Blinded, Controlled Clinical Trial. *ijddl*. 2026; 26(1):98-108.

DOI: [10.18502/ijddl.v26i1.21335](https://doi.org/10.18502/ijddl.v26i1.21335)

*Corresponding Author: Seyedeh Neda Mousavi; Email: neda.mousavi@zums.ac.ir, Add: School of Public Health, Shahid Avval Ave., Khorramshahr Blv., Janbazan St., Honarestan St., Zanzan. Tel: +982433772020



بررسی اثر مکمل یاری با کورکومین بر جمعیت باکتری‌های بوتیروژنیک روده در مردان چاق تحت رژیم غذایی کاهش وزن: کار آزمایی بالینی تصادفی دوسوکور کنترل شده

رقیه منصوری^۱، رسول شگری^۱، سیده ندا موسوی^{۲*}، داوود افشار^۳

۱- گروه میکروبیولوژی، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران

۲- گروه تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

۳- گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

چکیده

مقدمه: در مطالعه حاضر اثرات مکمل یاری با کورکومین به همراه رژیم غذایی کاهش وزن بر فراوانی نسبی باکتری‌های تولیدکننده بوتیرات در روده مردان چاق که از نظر متابولیسم سالم بودند بررسی شده است. روش‌ها: در کار آزمایی بالینی دوسوکور کنترل شده حاضر، ۶۰ مرد چاق (نمایه توده بدنی بزرگتر-مساوی 30 kg/m^2) که از نظر متابولیسم سالم بودند شرکت کردند. شرکت‌کنندگان به صورت تصادفی به یکی از دو گروه دریافت کننده مکمل کورکومین (۵۰۰ میلی‌گرم، دوبار در روز) یا دارونما تقسیم شدند. طول مدت مداخله هشت هفته بود. نمونه‌ها از نظر سن و دریافت غذایی قبل از مطالعه بین دو گروه همسان‌سازی شدند. نمونه مدفوع در ابتدا و انتهای مطالعه جمع‌آوری و فراوانی نسبی باکتری‌ها پس از استخراج DNA اندازه‌گیری شد. یافته‌ها: فراوانی نسبی فکالی باکتریوم پراسیتیزی در مردان تحت مداخله با دارونما پس از ۸ هفته کاهش یافته ($P=0/04$) و به طور معنی‌داری کمتر از گروه تحت مداخله با کورکومین بود ($P=0/003$). میانگین تغییرات فکالی باکتریوم پراسیتیزی در گروه دریافت کننده کورکومین افزایشی بوده در حالی که در گروه دارونما کاهش بود ($P=0/003$). به علاوه میانگین تغییرات روزبوريا ایتستینالیس در گروه دریافت کننده کورکومین افزایشی و در گروه دارونما کاهش بود ($P=0/009$). نتیجه‌گیری: رژیم غذایی کاهش وزن منجر به کاهش فراوانی نسبی باکتری‌های بوتیروژنیک در روده مردان چاق می‌شود در حالی که مکمل یاری با کورکومین می‌تواند منجر به افزایش جمعیت این باکتری‌ها، به عنوان یکی از روش‌های درمان چاقی، شود.

واژگان کلیدی: باکتری‌های تولید کننده بوتیرات، چاقی، کورکومین

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۰/۲۸

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۶/۱۶

به این مقاله، به صورت زیر استناد کنید:

Mansouri R, Shokri R, Mousavi SN, Afshar D. Effect of curcumin supplementation on the intestinal butyrogenic bacteria population in obese men under weight loss diet: A randomized, double-blinded, controlled clinical trial. *ijdd*. 2026; 26(1):98-108.

* نویسنده مسئول: سیده ندا موسوی، آدرس: زنجان، بلوار خرمشهر، خیابان هنرستان، خیابان جانبازان، کوچه شهید اول، دانشکده بهداشت، گروه علوم تغذیه، تلفن: ۰۹۱۱۱۳۰۷۳۱۰، پست الکترونیک: neda.mousavi@zums.ac.ir

مقدمه

روش‌ها

طراحی مطالعه، شرکت‌کنندگان و تنظیم رژیم غذایی

مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور کنترل شده از نظر اخلاقی توسط کمیته اخلاق دانشگاه آزاد واحد زنجان (IR.IAU.Z.REC.1403.071) تأیید شده و در سامانه کارآزمایی بالینی ایران با کد IRCT20240209060948N1 ثبت شده است. هدف از مطالعه برای همه شرکت‌کنندگان توضیح داده شد و فرم رضایت‌نامه کتبی قبل از شرکت در مطالعه جمع‌آوری شد. تمام مراحل طبق دستورالعمل‌های کارآزمایی بالینی^۴ (CONSORT) و دستورالعمل هلسینکی برای مطالعات انسانی انجام شد. ۶۰ مرد سالم ۱۸ تا ۵۰ سال با نمایه توده بدنی بزرگتر- مساوی ۳۰ کیلوگرم بر متر مربع در این مطالعه شرکت کردند. مردان چاق مبتلا به اختلالات تیروئید، هیپرلیپیدمی یا دیس‌لیپیدمی، کبد چرب غیرالکلی، اختلال تحمل گلوکز ناشتا و دوساعته، و دیابت وارد مطالعه نشدند. افرادی که داروهای ضد انعقاد مصرف می‌کردند، وارد مطالعه نشدند. مصرف آنتی‌بیوتیک، هرگونه دارو یا مکمل حداقل سه ماه قبل از شرکت در مطالعه یا در طول مطالعه، از معیارهای خروج از مطالعه بود. افرادی که رژیم غذایی خاصی داشتند یا بیش از ۱۰٪ از وزن کل بدن خود را در شش ماه گذشته از دست داده بودند، از مطالعه حذف شدند. علاوه بر این، مصرف محصولات پروبیوتیک، پره‌بیوتیک و سین بیوتیک، هرگونه عارضه مزمن و حاد، استعمال دخانیات و مصرف الکل از دیگر معیارهای خروج بود. افرادی که به ادویه‌ها و کورکومین حساسیت داشتند، وارد مطالعه نشدند. شرکت‌کنندگانی که در هر مرحله از مطالعه هرگونه عارضه جانبی را گزارش کردند، از مطالعه حذف شدند. عوارض جانبی با گزارش علائمی از جمله تهوع، اسهال، ناراحتی معده، واکنش‌های آلرژیک، سردرد و سرگیجه ارزیابی شدند. عدم تمایل به ادامه همکاری در هر مرحله از مطالعه نیز از معیارهای خروج بود. برای همه شرکت‌کنندگان رژیم غذایی مشخص با کاهش ۵۰۰ کیلوکالری از کل کالری مورد نیاز روزانه توسط متخصص تغذیه و رژیم درمانی تنظیم شد که در این رژیم غذایی ۲۵٪، ۵۵٪ و ۲۰٪ از کل کالری روزانه از چربی، پروتئین و کربوهیدرات تأمین می‌شد. سپس شرکت‌کنندگان با روش تصادفی‌سازی بلوک بندی شده (۳ نفر در هر بلوک) به دو گروه کورکومین (۵۰۰ میلی‌گرم مکمل، ۹۵٪ کل کورکومینوئیدها، شرکت کارن، ایران) یا دارونما

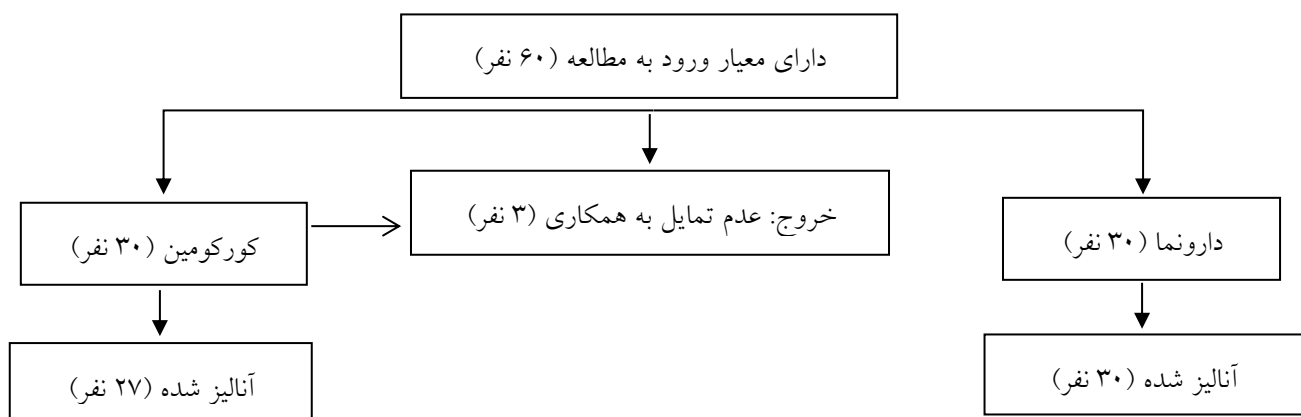
شیوع چاقی و بیماری‌های متابولیک در دنیا رو به افزایش است [۱]. چاقی دو زمینه وراثتی و محیطی دارد که آمار آن در سرتاسر جهان در حال افزایش است [۲، ۳]. بار مالی زیاد وارده به سیستم بهداشتی- درمانی و همچنین تعدد بیماری‌های مزمن ناشی از این اختلال، اهمیت توجه به این معضل را دو چندان می‌کند [۴-۶]. امروزه کنترل میکروبیوم روده به‌عنوان یکی از راهبردهای جدید و مهم برای پیشگیری و کنترل چاقی مطرح شده است [۷]. چاقی منجر به دیس بیوز روده می‌شود که به مفهوم بهم ریختن تعادل باکتری‌های روده است [۸]. جمعیت باکتریایی روده محافظ یکپارچگی دستگاه گوارش بوده و در تنظیم تخمیر و جذب پلی‌ساکاریدهای هضم نشده از رژیم غذایی دخالت دارد. تخمیر پلی‌ساکاریدهای هضم نشده توسط باکتری‌های روده، تولید متابولیت‌هایی می‌کند که نقش‌های زیادی در تنظیم متابولیسم دارند [۹]. بوتیرات، یکی از این متابولیت‌هاست که منبع اصلی سوخت کولونوسیت‌ها بوده و امروزه به‌عنوان ماده‌ای برای کنترل چاقی مطرح شده است [۱۰-۱۲]. بوتیرات لیگاند فاکتورهای نسخه‌برداری داخل سلولی^۱ (PPARs) و مهارکننده آنزیم‌های هیستون داستیلاز بوده که در تنظیم متابولیسم انرژی و چربی نقش دارند [۱۳، ۱۴].

کورکومین مهم‌ترین جزء زردچوبه (*curcuma longa*) است. ماده‌ای زردرنگ که معمولاً به‌عنوان یک ادویه غذایی در کشورهای آسیایی استفاده می‌شود. مطالعات در زمینه اثربخشی کورکومین بر میکروبیوم روده بسیار کم و محدود هستند. در یک مطالعه انسانی، مکمل یاری با کورکومین منجر به کاهش اشریشیا-شیگلا^۲ و افزایش لاکتوکلستریدیوم^۳ در مدفوع بیماران مبتلا به نارسای مزمن کلبوی شده است [۱۵]. در مطالعات حیوانی نیز مکمل یاری با کورکومین منجر به تغییر میکروبیوتای روده به سمت افزایش باکتری‌های تولیدکننده بوتیرات و افزایش جمعیت باکتری‌های متابولیزه‌کننده اسیدهای صفراوی شده است [۱۶، ۱۷]. براساس بررسی‌های صورت گرفته تا کنون دوز اثربخشی این مکمل به‌منظور ارائه توصیه‌های تغذیه‌ای به عموم جامعه تعیین نشده است. با توجه به رشد روزافزون چاقی در دنیا، در مطالعه حاضر برای اولین بار اثر مکمل یاری با کورکومین بر جمعیت باکتری‌های بوتیروژنیک در نمونه‌های مدفوع مردان چاق، که از نظر متابولیسم سالم بوده و بر روی رژیم غذایی کاهش وزن قرار داشتند، مورد بررسی قرار گرفته است.

³ Lachnoclostridium⁴ Consolidated standards of reporting trials¹ Proxysome proliferating activated receptors² Escherichia-Shigella

دستورالعمل‌های غذایی و سبک زندگی با مصاحبه‌های تلفنی، هفتگی و با استفاده از یک دفترچه یادداشت غذایی سه روزه (دو روز معمول و یک روز تعطیل) کنترل شد. افرادی که کمتر از ۸۰٪ از مکمل‌های تحویل داده شده را مصرف کرده بودند و افرادی که کمتر از ۸۰٪ از رژیم غذایی تبعیت کرده بودند از مطالعه حذف شدند. از شرکت‌کنندگان خواسته شد که به مدت ۳۰ دقیقه روی سطح صاف پیاده‌روی ملایم داشته باشند. فعالیت بدنی با استفاده از پرسشنامه بین‌المللی فعالیت بدنی^۱ فرم کوتاه ارزیابی شد. روند مطالعه در شکل ۱ نشان داده شده است.

(۵۰۰ میلی‌گرم نشاسته ذرت، شرکت کارن، ایران) تقسیم شدند. واحد تصادفی‌سازی، فرد بود و از نرم‌افزار تخصیص تصادفی استفاده شد. از جعبه‌های کدگذاری شده تصادفی برای پوشش استفاده شد. روغن‌های گیاهی به‌عنوان منبع اصلی چربی غذایی در طول مطالعه توصیه شدند. فیبر در هر دو گروه غذایی به مقادیر مشابه (۳۸ گرم در روز) تجویز شد. رژیم‌های غذایی و مکمل‌ها به مدت هشت هفته و به صورت موازی اجرا و پیگیری شدند. از شرکت‌کنندگان خواسته شد که مکمل‌ها را دو بار در روز به همراه وعده ناهار و شام مصرف کنند. زمان مصرف غذا و زمان خواب برای همه شرکت‌کنندگان تعیین شد. رعایت



شکل ۱- دیاگرام مطالعه

اندازه‌گیری‌ها

اطلاعات دموگرافیک شرکت‌کنندگان شامل سن، سطح تحصیلات و میزان فعالیت بدنی ثبت شد. وزن با استفاده از یک ترازوی کالیبر شده با دقت ۱۰۰ گرم (با کمترین میزان لباس، بدون کفش در حالت ایستاده که دست‌ها به صورت مستقیم در پهلو قرار گرفته باشد) و قد با متر غیرقابل ارتجاع با دقت ۰/۵ سانتیمتر (در حالت ایستاده که پاشنه، باسن، کف و سر به دیوار چسبیده باشد) توسط فرد مهارت دیده اندازه‌گیری شد. نمایه توده بدنی^۲ (BMI) از تقسیم وزن (کیلوگرم) بر مجذور قد (متر) محاسبه شد. پرسشنامه بسامد خوراک^۳ ۱۴۷ آیتمی برای همه شرکت‌کنندگان تکمیل شد و اطلاعات این پرسشنامه با ثبت خوراک ۳ روزه (۲ روز معمول و یک روز تعطیل) معتبر شد. اطلاعات غذایی جمع‌آوری شده وارد نرم‌افزار N4 (Nutritionist 4) شده و به گرم در روز تبدیل شد. افراد شرکت‌کننده از نظر سن، BMI و دریافت‌های غذایی بین دو گروه همسان‌سازی شدند.

استخراج DNA و واکنش زنجیره‌ای پلیمرز

نمونه‌های مدفوع ناشتا در ابتدا و پایان ۸ هفته جمع‌آوری شدند. DNA از هر نمونه مدفوع استخراج شد و از واکنش زنجیره‌ای پلیمرز کمی^۴ (qPCR) برای تعیین فراوانی نسبی باکتری‌های بوتیروژنیک براساس پرایمرهای طراحی شده استفاده شد. پرایمرها براساس مقالات منتشر شده قبلی طراحی و در پایگاه داده primer-BLAST مرکز ملی اطلاعات بیوتکنولوژی^۵ (NCBI) تأیید شدند (جدول ۱). در ابتدا نمونه‌ها به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۸۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند و مایع رویی برای استخراج DNA جمع‌آوری شد. سپس، ۱۰۰ میکرولیتر از مایع رویی با ۲۵۰ میکرولیتر محلول نمکی بافر فسفات^۶ (PBS) مخلوط شد. پس از افزودن ۴۰ میکرولیتر پروتیناز K، مخلوط به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۵۵ درجه سانتیگراد نگهداری شد. سوسپانسیون به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۹۵ درجه سانتیگراد نگهداری شد تا پروتیناز K غیرفعال شود. مجدداً نمونه‌ها به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۸۰۰۰ دور

⁵ The national center for biotechnology information⁶ Phosphate-buffer solution¹ International physical activity questionnaire² Body mass index³ Deoxy ribonucleic acid⁴ Quantitative polymerase chain reaction

آمپلیکون، دانمارک) و به صورت دوبار تکرار انجام شدند. برای اثبات عدم وجود آلودگی DNA، یک چاهک به عنوان الگو برای هر مخلوط واکنش که نمونه‌ای نداشت (NTC) در نظر گرفته شد. NTC بدون هیچ محصولی، عاری از آلودگی DNA در نظر گرفته شد. در نهایت، مقادیر کمی از طریق دستگاه ABI StepOne Applied Biosystems (کالیفرنیا، ایالات متحده) تعیین شدند. واکنش‌های دستگاه به شرح زیر بود: دناتوراسیون اولیه شامل یک چرخه بود: ۹۵ درجه سانتیگراد به مدت ۱۰ دقیقه. پروفایل تکثیر شامل ۴۰ چرخه سه مرحله‌ای شامل مراحل دناتوراسیون، اتصال و تکثیر: ۹۵ درجه سانتیگراد به مدت ۳۰ ثانیه، ۶۰ درجه سانتیگراد به مدت ۳۰ ثانیه و ۷۲ درجه سانتیگراد به مدت ۳۰ ثانیه. تکثیر نهایی در یک چرخه ارائه شد: ۷۲ درجه سانتیگراد به مدت ۳۰ ثانیه. مقادیر $2^{-\Delta\Delta Ct}$ هر باکتری بر اساس مقدار SrRNA ۱۶ به عنوان کنترل داخلی^۴ نرمال سازی شدند.

به منظور محاسبه ΔCt برای هر باکتری، میانگین سی تی هر باکتری از ژن رفرنس که همان SrRNA ۱۶ است، هم در گروه دریافت کننده کورکومین و هم در گروه دریافت کننده دارونما، کسر شد. سپس ΔCt گروه دریافت کننده کورکومین به ΔCt دارونما نرمالیز شد که این کار با کسر ΔCt کورکومین از دارونما انجام شده و به این روش $\Delta\Delta Ct$ محاسبه شد. از فرمول $2^{-\Delta\Delta Ct}$ فراوانی نسبی هر باکتری محاسبه شد [۱۸].

در دقیقه سانتریفیوژ شدند و پس از تخلیه مایع رویی، DNA با استفاده از کیت رش آلمان استخراج شد. سپس در یک میکروتیوب استریل، ۲۰۰ میکرولیتر PBS و ۱۵ میکرولیتر لیزوزیم به رسوب اضافه، ورتکس و به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد انکوبه شد. سپس، ۲۰۰ میکرولیتر بافر لیزکننده بافت و ۴۰ میکرولیتر پروتیناز K اضافه، بلافاصله ورتکس شد و به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۷۰ درجه سانتیگراد نگهداری شد. بعد از اضافه کردن ایزوپروپانول (۱۰۰ میکرولیتر)، میکروتیوب به مدت ۱ دقیقه با سرعت ۸۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد. مایع رسوب پس از اضافه کردن ۵۰۰ میکرولیتر بافر حذف و شستشو، برداشته شد و به مدت ۱ دقیقه با سرعت ۸۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد. در نهایت، یک بافر شستشو اضافه شد و به مدت ۱ دقیقه با سرعت ۸۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد تا DNA استخراج شود. کیفیت DNA با ژل آگارز بررسی شد و غلظت DNA ی استخراج شده توسط اسپکتروفتومتر (Thermo Scientific, USA) تعیین شد. DNA استخراج شده تا زمان آنالیز نهایی^۱ qPCR در یخچال ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد. در هر واکنش qPCR، از میکروتیوب‌های ۲۰ میکرولیتری حاوی ۱۰ میکرولیتر سایبرگرین مسترمیکس، ۴ میکرولیتر DNA الگو و ۰/۵ میکرولیتر از هر پرایمر فوروارد و ریورس استفاده شد. ۵ میکرولیتر آب مقطر عاری از DNA و rRNA^۲ اضافه شد. برای هر واکنش از یک کنترل مثبت (SrRNA ۱۶) و منفی (آب مقطر عاری از DNA و RNA) استفاده شد. واکنش‌ها با استفاده از بافر سایبرگرین مسترمیکس (شرکت

جدول ۱- پرایمرهای فوروارد و ریورس مورد استفاده برای شناسایی باکتری‌های بوتیروژنیک روده

نام باکتری	سکانس پرایمر (۵' به ۳')
فکالی باکتریوم پراسنیتزی ^۵	F: ACTCAACAAGGAAGTGA R: AATTCCGCCTACCTCTG
روزبوریا اینتستینالیس ^۶	F: GGGATTACGCCATATATTACC R: GTCTCCGTTTGGATGTGC
بوتیری ویبریو اینتستینالیس ^۷	F: TGCTAATACCCGCATAAAAACAGCAGA R: CGCTGGATCAGGCTTTTCG
16SrRNA	F: AA ACTCAA AAKGAATTGACGG R: CTCACRRCACGAGCTGAC

تحلیل آماری

صورت نرمال بودن متغیر پاسخ جهت مقایسه بین دو گروه از آزمون تی-مستقل و در صورت عدم تبعیت از توزیع نرمال از آزمون من-ویتنی استفاده شد. به منظور بررسی تغییرات در هر گروه، قبل و بعد از مداخله، از آزمون زوجی استفاده شد. سطح معنی داری کوچکتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

به منظور تحلیل داده‌ها، از نرم افزار SPSS نسخه ۱۸ استفاده شد. متغیرهای کمی به صورت میانگین (انحراف معیار) و متغیرهای کیفی به صورت فراوانی (درصد) توصیف شد. در

⁵ Fecalibacterium prausnitzii
⁶ Roseburia intestinalis
⁷ Butyrivibrio intestinalis

¹ Quantitative polymerase chain reaction
² Ribonucleic acid
³ Concentration threshold
⁴ Internal control

یافته‌ها

تحصیلات در داخل هر گروه تفاوت آماری معنی‌دار وجود داشت. همچنین در هردو گروه بیشتر شرکت‌کنندگان سابقه قبلی چاقی نداشتند و میزان فعالیت بدنی بیش از ۵۰٪ مردان در هر دو گروه در حد خفیف بود. جدول شماره ۳، دریافت کالری و درشت مغذی های دریافتی روزانه ی مردان را قبل از ورود به مطالعه در دو گروه نشان می‌دهد. همانطور که مشاهده می‌شود تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت.

متغیرهای زمینه‌ای شرکت‌کنندگان در جدول ۲ نشان داده شده است. میانگین سنی شرکت‌کنندگان در گروه کورکومین $38/1 \pm 1/5$ و در گروه دارونما $36/3 \pm 1/4$ سال بوده است. از نظر آماری مردانی که در گروه دارونما بودند دورکمر بیشتری نسبت به گروه کورکومین داشتند ($P=0/03$) ولی از نظر میانگین نمایه توده بدنی تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. از نظر توزیع وضعیت

جدول ۲- متغیرهای زمینه‌ای مورد بررسی در دو گروه قبل از ورود به مطالعه

متغیر	گروه	کورکومین (تعداد= ۲۷)	دارونما (تعداد= ۳۰)
نمایه توده بدن (کیلوگرم بر مترمربع)		$31/0 \pm 1/6$	$32/0 \pm 4/6$
دورکمر* (سانتیمتر)		$9/1 \pm 1/1$	$10/1 \pm 8/3$
تحصیلات*	زیردیپلم	۱۱ (۴۰/۷٪)	۱۷ (۵۶/۶٪)
	دانشگاهی	۱۶ (۵۹/۳٪)	۱۳ (۴۳/۳٪)
سابقه قبلی چاقی*	دارد	۸ (۲۹/۶٪)	۷ (۲۳/۳٪)
	ندارد	۱۹ (۷۰/۴٪)	۲۳ (۷۶/۷٪)
فعالیت بدنی*	خفیف	۱۶ (۵۹/۲٪)	۱۸ (۶۰٪)
	متوسط	۸ (۲۹/۶٪)	۷ (۲۳/۳٪)
	شدید	۳ (۱۱/۲٪)	۵ (۱۶/۷٪)

داده‌های کمی به صورت خطای معیار \pm میانگین و داده‌های کیفی به صورت فراوانی (درصد) گزارش شده‌اند. آنالیز شده توسط آزمون تی-مستقل برای داده‌های کمی و کای اسکور برای داده‌های کیفی

جدول ۳- آنالیز دریافت غذایی روزانه در دو گروه قبل از ورود به مطالعه

دریافت در روز	گروه	
	کورکومین (تعداد= ۲۷)	دارونما (تعداد= ۳۰)
	خطای معیار \pm میانگین	خطای معیار \pm میانگین
انرژی (کیلوکالری)	$3804/183 \pm 1/4$	$3590/165 \pm 1/3$
کربوهیدرات (گرم)	$526/17 \pm 5/2$	$538/17 \pm 7/3$
فیبر کل (گرم)	$37/2 \pm 1/9$	$37/3 \pm 3/1$
پروتئین (گرم)	$64/5 \pm 1/5$	$56/2 \pm 2/8$
چربی (گرم)	$149/13 \pm 7/4$	$133/7 \pm 2/3$
اسیدچرب تک غیراشباع، (گرم)	$50/9 \pm 9/3$	$38/4 \pm 8/7$
اسیدچرب چند غیراشباع (گرم)	$78/17 \pm 5/8$	$51/6 \pm 1/4$
اسیدچرب اشباع (گرم)	$35/2 \pm 9/9$	$37/3 \pm 6/9$
کلسترول (میلی‌گرم)	$45 \pm 217/1$	$147/16 \pm 8/7$

میانگین دریافت کالری و درشت مغذی‌ها در هر گروه قبل از ورود به مطالعه، آنالیز شده توسط آزمون تی-مستقل

مردان تحت مداخله با دارونما پس از ۸ هفته کاهش یافته ($P=0/04$) و به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه تحت مداخله با کورکومین بود ($P=0/003$). دو باکتری دیگر تفاوت معنی‌دار آماری بین دو گروه نشان نداد.

فراوانی نسبی باکتری‌های بوتیروژنیک در جدول ۴ نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود هیچ یک از باکتری‌های مورد بررسی قبل از ورود به مطالعه بین مردان دو گروه تفاوت معنی‌دار آماری نداشت. اما فراوانی نسبی فکالی باکتریوم پراسینتیزی در روده

جدول ۴- فراوانی نسبی باکتری‌های بوتیروژنیک قبل و بعد از مداخله با کورکومین و دارونما

گروه		باکتری
دارونما (تعداد=۳۰)	کورکومین (تعداد=۲۷)	
خطای معیار ± میانگین	خطای معیار ± میانگین	
۱۱/۰ ± ۵/۹**	۱۱/۱ ± ۴/۷	قبل
۸/۰ ± ۷/۸	۱۱/۰ ± ۸/۸	بعد*
۷/۱ ± ۱/۱	۶/۰ ± ۴/۴	قبل
۵/۱ ± ۸/۱	۵/۰ ± ۶/۷	بعد
۷/۰ ± ۲/۹	۶/۰ ± ۹/۸	قبل
۶/۰ ± ۸/۸	۷/۲ ± ۶/۸	بعد

فراوانی نسبی باکتری‌های بوتیروژنیک مورد بررسی در هر گروه (قبل و بعد از مداخله) و بین دو گروه (کورکومین و دارونما). تفاوت بین دو گروه توسط آزمون من ویتنی آنالیز شده است. تفاوت در داخل هر گروه قبل و بعد از مداخله توسط آزمون زوجی آنالیز شده است. * تفاوت در هر گروه (قبل و بعد از مداخله) معنی‌دار است. ** تفاوت بین دو گروه (کورکومین و دارونما) معنی‌دار است.

اما جمعیت فکالی باکتریوم پراسنیتزی در گروه کورکومین افزایش درحالی‌که در گروه دارونما کاهش یافت ($P=0/03$). به‌علاوه میانگین تغییرات روزبوری ایتستینالیس افزایشی درحالی‌که در گروه دارونما کاهشی بود ($P=0/009$).

میانگین تغییرات وزن، دورکم و باکتری‌های بوتیروژنیک بررسی شده در دو گروه از ابتدا تا انتهای مطالعه در جدول ۵ نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود میانگین تغییرات وزن و دور کم بین دو گروه تفاوت معنی‌دار نداشت.

جدول ۵- میانگین تغییرات وزن، دورکم و باکتری‌های بوتیروژنیک

گروه		متغیرها
دارونما (تعداد=۳۰)	کورکومین (تعداد=۲۷)	
خطای معیار ± میانگین	خطای معیار ± میانگین	
-۳/۰ ± ۸/۲	-۴/۱ ± ۶/۱	وزن، (کیلوگرم)*
-۳/۰ ± ۵/۲۵	-۵/۰ ± ۳/۷	دورکم (سانتیمتر)
-۲/۱ ± ۵/۲	۰/۱ ± ۴/۵	فکالی باکتریوم پراسنیتزی*
-۱/۱ ± ۴/۵	۱/۰ ± ۴/۸	روزبوری ایتستینالیس*
-۰/۱ ± ۷/۳	۰/۳ ± ۶/۱	بوتیری ویریو ایتستینالیس

میانگین تغییرات متغیرهای مورد بررسی در هر گروه از ابتدا تا انتهای مطالعه. آنالیز شده توسط آزمون من ویتنی، * تفاوت بین دو گروه معنی‌دار است.

نسبی روزبوری ایتستینالیس پس از مکمل یاری با کورکومین افزایش یافت درحالی‌که در گروه دارونما کاهش یافت. افزایش جمعیت این دو باکتری بوتیروژنیک در روده‌افراد تحت مداخله با کورکومین بدون وجود تفاوت معنی‌دار در میزان تغییرات وزن و دورکم رخ داد. یکی از دلایل آن این است که هردو گروه تحت رژیم غذایی کاهش وزن قرار داشتند و تغییرات وزن و دورکم بین دو گروه معنی‌دار نبود.

چاقی به‌عنوان یک معضل رو به رشد در سرتاسر دنیا ناشی از عدم تعادل بین دریافت و مصرف انرژی ایجاد می‌شود [۱۹]. امروزه مطالعات بر میزان تولید اسیدهای چرب کوتاه‌زنجیر

بحث

مطالعه حاضر اولین مطالعه‌ای است که به ارزیابی اثر مکمل کورکومین به همراه رژیم غذایی کاهش وزن بر جمعیت باکتری‌های بوتیروژنیک روده در مردان چاق که از نظر متابولیسم سالم هستند پرداخته است. در این مطالعه به این نتیجه رسیدیم که مکمل یاری با کورکومین با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم، دوبار در روز و به مدت ۸ هفته، منجر به افزایش جمعیت فکالی باکتریوم پراسنیتزی شد درحالی‌که میزان این باکتری در گروه دارونما کاهش یافت. به‌علاوه فراوانی

باکتریوم^۴، روزبوریا^۵، یوباکتریوم^۶، بوتیری ویبریو^۷، کوپروکوکوس^۸ و انثیروباکتریوم^۹. این باکتری‌ها کربوهیدرات‌های غیرقابل هضم، مانند نشاسته مقاوم و فیبر، را به بوتیرات تبدیل می‌کنند [۳۳]. از میان تمامی باکتری‌های تولید کننده بوتیرات، فکالی باکتریوم پراسینتزی فراوانترین باکتری موجود در نمونه‌های مدفوع بوده [۳۴]. و روزبوریا اینتستینالیس از دیگر باکتری‌های بوتیروژنیک فراوان مدفوع است [۳۵].

کورکومین (1,6-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,7-heptadiene-3,5-dione) پلی فنول مؤثره زردچوبه، ادویه آسیایی پُرطرفدار است که به دلیل نقشی که در متابولیسم و مسیرهای التهابی دارد مورد توجه زیادی قرار گرفته است [۳۶]. اخیراً یک مطالعه کارآزمایی بالینی تک سوکور که بر روی مردان چینی کوهنورد انجام شده، نشان داده است که مکمل یاری با کورکومین باعث افزایش جمعیت روزبوریا^{۱۰}، لاکنوسپیرا^{۱۱} و سلیموناس^{۱۲} شده در حالی که جمعیت اشیریشیا^{۱۳} و آلیستیسیس^{۱۴} را در روده این افراد کاهش داده است [۳۷]. دوز مکمل یاری با کورکومین ۸۱۲ میلی‌گرم در روز و مدت زمان آن یک هفته در ارتفاعات و ۶ هفته در سطح دریا بوده است. مطالعه مذکور از نظر دوز، طول مدت و وضعیت افراد تحت مطالعه با مطالعه ما تفاوت دارد. از طرفی جمعیت مورد مطالعه به دلیل عادات غذایی و نژاد متفاوت، جمعیت باکتریایی متفاوتی در روده دارند. اما اثری که کورکومین بر جمعیت باکتری‌های بوتیروژنیک داشته با مطالعه حاضر هم‌خوانی دارد. مطالعه‌ای حیوانی که بر روی موش‌های C57BL/6J مبتلا به میاستنی گراویس انجام شد نشان داد که مکمل یاری با کورکومین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۴ هفته منجر به افزایش جمعیت باکتری‌های تولیدکننده اسیدهای چرب کوتاه‌زنجیر من جمله بوتیرات و همچنین میزان بوتیرات تولیدشده در روده شد [۳۸]. مطالعه دیگری بر روی موش‌های بلب سی مبتلا به کولیت روده به منظور ارزیابی اثر نانوکورکومین نشان داد که جمعیت باکتری‌های تولید کننده بوتیرات و میزان بوتیرات دفعی در مدفوع موش‌های تحت مداخله افزایش یافت. همچنین میزان نفوذپذیری سلول‌های روده در این موش‌ها کاهش یافته و میزان مارکرهای التهابی تولید شده نیز کاهش یافت [۳۹].

توسط باکتری‌های ساکن روده به‌عنوان روشی برای تنظیم تعادل انرژی تمرکز کرده‌اند [۲۰]. نقش بوتیریک اسید به‌عنوان عامل افزایش دهنده میزان حساسیت به انسولین و کنترل وزن در مطالعات حیوانی نشان داده شده است [۲۱]. همچنین بوتیرات در کاهش اشتها و پیشگیری از بروز کبد چرب با تنظیم محورهای عصبی مغزی- روده‌ای نقش داشته است [۲۲]. مطالعات نشان داده‌اند که میزان بوتیرات و جمعیت باکتری‌های تولید کننده بوتیرات در افراد چاق در مقایسه با افراد با وزن نرمال کاهش می‌یابد [۲۳، ۲۴]. بوتیرات لیگاند گیرنده‌های باندشونده با G- پروتئین‌ها (GPCRs) مانند GPR43، GPR41 و GPR109A است [۲۵، ۲۶]. GPR41 در اعصاب محیطی، سلول‌های L و K انترواندوکرین، بافت چربی سفید، سلول‌های بتای پانکراس، تیموس و سلول‌های دندربیتیکی میلوئیدی تولید می‌شود. GPR43 در بافت چربی سفید، سلول‌های L انترواندوکرین، سلول‌های اپی‌لیال روده، سلول‌های بتای پانکراس و سلول‌های سیستم ایمنی تولید می‌شود [۲۷]. فعال شدن این دو گیرنده منجر به تنظیم مسیرهای التهابی کنترل کننده سلامت روده مانند مسیر MAP-کیناز^۱ می‌شود [۲۸]. به‌علاوه فعال شدن GPCR در روده توسط بوتیرات منجر به تولید هورمون‌های گوارشی مانند پپتید شبه گلوکاگن-۱^۲ و پپتید YY می‌شود [۲۸]. پپتید شبه گلوکاگن-۱ محرک ترشح انسولین و افزایش حساسیت سلول‌ها به انسولین است [۲۹]. از طرفی پپتید YY بر میزان دریافت و مصرف انرژی از مسیرهای هیپوتالامیک اثر گذاشته و در کاهش اشتها نقش دارد [۳۰]. GPR109A میزان برداشت گلوکز را توسط سلول‌ها بالا می‌برد و در کنترل حساسیت به انسولین در مبتلایان به دیابت نقش دارد. مطالعه‌ای نشان داده است که میزان بیان این گیرنده در روده افراد دیابتی کاهش می‌یابد [۳۱]. همچنین بوتیرات مهارکننده آنزیم‌های هیستون داستیلاز بوده و اثراتی بر بیان ژن‌های مرتبط با متابولیسم دارد [۳۲]. بنابر مطالب مطرح شده، میزان بوتیرات تولیدی توسط باکتری‌های تولید کننده بوتیرات در روده نقش بسیار مهمی در کاهش اشتها، تنظیم متابولیسم و انرژی داشته که می‌تواند بر چاقی مؤثر باشد. بیشتر باکتری‌های بوتیروژنیک گرم مثبت بوده و متعلق به فیلوم فرمیکوتس و از شاخه کلاستریدیوم‌ها هستند که عبارتند از: فکالی

⁹ Anaerobutyricum

¹⁰ Roseburia

¹¹ Lachnospira

¹² Sellimonas

¹³ Escherichia

¹⁴ Alistipes

¹ G-protein coupled receptors

² Mitogen-activated protein kinase

³ Glucagon-like peptide 1

⁴ Faecalibacterium

⁵ Roseburia

⁶ Eubacterium

⁷ Butyrivibrio

⁸ Coprococcus

مطالعاتی برای تعیین دوز بهینه برای حفظ تغییرات مفید میکروبیوتا پیشنهاد می‌شود. توسعه مدل‌های پیش‌بینی برای مداخلات شخصی‌سازی شده کورکومین، مطالعه بر روی سیستم‌های دارورسانی جدید برای افزایش فراهمی زیستی آن، سیستم‌های دارورسانی هدفمند فلور روده برای افزایش اثربخشی آن، فرمولاسیون‌های سین‌بیوتیک که کورکومین را با سویه‌های پروبیوتیک خاص ترکیب می‌کنند، متابولیت‌های باکتریایی که واسطه اثرات درمانی آن هستند، آزمایش‌های بالینی متمرکز بر میکروبیوتا بر روی بیماری‌های خاص، نشانگرهای زیستی برای نظارت بر تغییرات میکروبیوتای ناشی از کورکومین، حوزه‌های دیگری هستند که هنوز مشخص نشده‌اند. این مسیرهای تحقیقاتی فرصت‌های مهمی را برای درک ما از تعاملات کورکومین-فلور روده و کاربردهای درمانی آنها نشان می‌دهند.

نتیجه‌گیری

مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور کنترل شده حاضر که برای اولین بار بر روی مردان چاق سالم از نظر متابولیک-تحت رژیم غذایی کاهش وزن انجام شد نشان داد که مکمل یاری با کورکومین به میزان ۵۰۰ میلی‌گرم، دوبار در روز و به مدت ۸ هفته می‌تواند به افزایش جمعیت باکتری‌های تولید کننده بوتیرات در روده کمک کند. همچنین از دیگر نتایجی که از مطالعه حاضر به دست می‌آید این است که رژیم‌های غذایی کم‌کالری منجر به کاهش جمعیت باکتری‌های بوتیروژنیک در روده می‌شوند که می‌توانند بر حفظ وزن کاهش یافته اثرگذار باشند. مطالعات کارآزمایی بالینی بیشتری در آینده به منظور اثبات این نتایج مورد نیاز هستند.

تضاد منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافع از نظر مادی و معنوی ندارند.

سپاسگزاری

نویسندگان از تمامی شرکت‌کنندگان در مطالعه حاضر کمال سپاس را دارند.

بررسی‌های صورت گرفته تاکنون مطالعه‌ای به ارزیابی اثر کورکومین بر جمعیت باکتری‌های تولیدکننده بوتیرات در افراد چاق که از نظر متابولیسم سالم بوده و تحت رژیم غذایی کاهش وزن هستند انجام نشده است. این مطالعه برای اولین بار در ایران و در شهرستان زنجان بر روی مردان چاق انجام شد. هنوز سؤالات زیادی وجود دارد که باید بررسی و پاسخ داده شوند. مطالعه حاضر بر روی افراد سالم مبتلا به چاقی با رژیم غذایی کم‌کالری انجام شد. مطالعات آینده برای مقایسه اثرات کورکومین در افراد چاق در مقابل افراد با وزن نرمال توصیه می‌شود. علاوه بر این، مقایسه حفظ وزن کاهش یافته در یک مطالعه آینده‌نگر پیشنهاد می‌شود. برای دستیابی به یک نتیجه دقیق، اندازه‌گیری مقدار بوتیرات تولید شده در روده می‌تواند مفید باشد. در واقع می‌توان گفت عدم اندازه‌گیری مستقیم بوتیرات یکی از محدودیت‌های طرح حاضر است. نکته مهم دیگر این است که به دلیل محدودیت‌های مالی تنها سه گونه باکتری بوتیروژنیک در طرح حاضر مورد بررسی قرار گرفته است که نمی‌تواند نماینده تمامی باکتری‌های بوتیروژنیک ساکن در روده باشد. مطالعات آینده با اندازه‌گیری گونه‌های بیشتری از این جمعیت باکتریایی توصیه می‌شود. از دیگر محدودیت‌های پروژه این است که تنها مردان چاق متابولیک سالم وارد مطالعه شده‌اند، محدودیت در تعمیم نتایج به زنان، افراد با شرایط متابولیسمی متفاوت، یا گروه‌های سنی دیگر وجود دارد. از دیگر محدودیت‌هایی که برای مطالعه حاضر می‌توان ذکر نمود زیست‌فراهمی ضعیف کورکومین است که مانع از اثربخشی بالینی آن می‌شود. متابولیسم کورکومین ممکن است به دلیل تنوع محتوای میکروارگانیسم‌های هر فرد، از فردی به فرد دیگر متفاوت باشد. فلور روده بر زیست‌فراهمی کورکومین و متابولیسم آن در طول هضم تأثیر می‌گذارد و متابولیت‌های فنلی منحصر به فردی که در این پروسه تولید می‌شوند، پاسخ‌های متفاوتی به کورکومین می‌دهند. بنابراین، پاسخ‌های خاص جمعیت، عوامل ژنتیکی و محیطی مؤثر بر پاسخ‌های فردی به کورکومین باید در مطالعات آینده در نظر گرفته شوند. همچنین اثرات کورکومین بر میکروبیوم روده باید به صورت طولانی مدت مورد بررسی قرار گیرد تا اثربخشی آن بر پایداری میکروبیوم را مورد ارزیابی قرار دهد.

References

- 1- S VM, Nitin K, Sambit D, Nishant R, Sanjay K. ESI Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Obesity In India. *Indian J Endocrinol Metab.* 2022; 26(4):295–318.
- 2- GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med.* 2017; 377: 13–27.

- 3- Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32: 1431–1437.
- 4- Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017; 127:1–4.
- 5- Bendor CD, Bardugo A, Pinhas-Hamiel O, Afek A, Twig G. Cardiovascular morbidity, diabetes and cancer risk among children and adolescents with severe obesity. *Cardiovasc Diabetol*. 2020; 19:79.
- 6- Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016; 535:56–64.
- 7- Gomes AC, Hoffmann C, Mota JF. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes*. 2018; 9:308–325.
- 8- Cheng Z, Zhang L, Yang L, Chu H. The critical role of gut microbiota in obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 1025706.
- 9- Zhou D, Pan Q, Xin F.Z, Zhang R.N, He C.X, Chen G.Y, et al. Sodium butyrate attenuates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice by improving gut microbiota and gastrointestinal barrier. *World J Gastroenterol*. 2017; 23 (1): 60-75.
- 10- Matheus VA, Oliveira RB, Maschio DA, Tada SFS, Soares GM, Mousovich-Neto F, et al. Butyrate restores the fat/lean mass ratio balance and energy metabolism and reinforces the tight junction-mediated intestinal epithelial barrier in prediabetic mice independently of its anti-inflammatory and epigenetic actions. *J Nutr Biochem*. 2023; 120: 109409.
- 11- Oyabambi AO, Olaniyi KS. Sodium butyrate aggravates glucose dysregulation and dyslipidemia in high fat-fed Wistar rats. *Metabolism Open*. 2023; 17: 100226.
- 12- van Deuren T, Blaak EE, Canfora EE. Butyrate to combat obesity and obesity-associated metabolic disorders: Current status and future implications for therapeutic use. *Obes Rev*. 2022; 23 (10): e13498.
- 13- Henagan TM, Stefanska B, Fang Z, Navard AM, Ye J, Lenard NR, et al. Sodium butyrate epigenetically modulates high-fat diet-induced skeletal muscle mitochondrial adaptation, obesity and insulin resistance through nucleosome positioning. *Br J Pharmacol*. 2015; 172: 2782-2798.
- 14- Amiri P, Hosseini SA, Ghaffari S, Tutunchi H, Ghaffari S, Mosharkesh E, et al. Role of Butyrate, a Gut Microbiota Derived Metabolite, in Cardiovascular Diseases: A comprehensive narrative review. *Front Pharmacol*. 2022; 12: 837509.
- 15- Pivari F, Mingione A, Piazzini G, Ceccarani C, Ottaviano E, Brasacchio C, et al. Curcumin Supplementation (Meriva®) Modulates Inflammation, Lipid Peroxidation and Gut Microbiota Composition in Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2022; 14 (1): 231.
- 16- Hong T, Zou J, Jiang X, Yang J, Cao Z, He Y, et al. Curcumin Supplementation Ameliorates Bile Cholesterol Supersaturation in Hamsters by Modulating Gut Microbiota and Cholesterol Absorption. *Nutrients*. 2022; 14(9):1828.
- 17- Li S, You J, Wang Z, Liu Y, Wang B, Du M, et al. Curcumin alleviates high-fat diet-induced hepatic steatosis and obesity in association with modulation of gut microbiota in mice. *Food Res Int*. 2021; 143: 110270.
- 18- Liu C, Song Y, McTeague M, Vu AW, Wexler H, Finegold SM. Rapid identification of the species of the *Bacteroides fragilis* group by multiplex PCR assays using group- and species-specific primers. *FEMS Microbiol Letters*. 2003; 222: 9–16.
- 19- Purnell JQ. *Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity*. 2023 May 4. In: Feingold KR, Adler RA, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hamilton E, Hofland J, Jan de Beur S, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Kim M, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Muzumdar R, Purnell J, Rey R, Sahay R, Shah AS, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–. PMID: 25905390.
- 20- O'Grady J, O'Connor EM, Shanahan F. Dietary fibre in the era of microbiome science. *Aliment Pharm Ther*. 2019; 49: 506–15.
- 21- Ríos-Covián D, Ruas-Madiedo P, Margolles A, Gueimonde M, De los Reyes-Gavilán CG, Salazar N. Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health. *Front Microbiol*. 2016; 7:1–9.
- 22- Li Z, Yi CX, Katiraci S, Kooijman S, Zhou EC, Chung CK, et al. Butyrate reduces appetite and activates brown adipose tissue via the gut-brain neural circuit. *Gut*. 2017; 67:1269–79.
- 23- Gao RY, Zhu CL, Li H, Yin MM, Pan C, Huang LS, et al. Dysbiosis signatures of gut microbiota along the sequence from healthy, young patients to those with overweight and obesity. *Obesity*. 2017; 26:351–61.
- 24- Takahashi M, McCartney E, Knox A, Francesch M, Oka K, Wada K, et al. Effects of the butyric acid-producing strain *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 on broiler and piglet zootechnical performance and prevention of necrotic enteritis. *Anim Sci J*. 2018; 89:895–905.
- 25- Macia L, Tan J, Vieira A.T, Leach K, Stanley D, Luong S, Maruya M, et al. Metabolite sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nat. Commun*. 2015, 6, 1–15.
- 26- Kim C.H, Park J, Kim M. Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids, T Cells, and Inflammation. *Immune Netw*. 2014, 14, 277–288.
- 27- Kimura I, Miyamoto J, Ohue-Kitano R, Watanabe K, Yamada T, Onuki M, et al. Maternal gut microbiota in pregnancy influences offspring metabolic phenotype in mice. *Science*. 2020; 367(6481):eaaw8429.
- 28- D'Souza WN, Douangpanya J, Mu S, Jaecel P, Zhang M, Maxwell JR, et al. Differing roles for short chain fatty acids and GPR43 agonism in the regulation of intestinal barrier function and immune responses. *PloS one*. 2017; 12(7):e0180190.
- 29- Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E, et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes*. 2012; 61(2):364-71.
- 30- Kim CH, Park J, Kim M. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids, T cells, and inflammation. *Immune network*. 2014;14(6):277.
- 31- Wong TP, Chan LK, Leung PS. Involvement of the niacin receptor GPR109a in the local control of glucose uptake in small intestine of type 2 diabetic mice. *Nutrients*. 2015;7(9):7543-61.

- 32-Steliou K, Boosalis MS, Perrine SP, Sangerman J, Faller DV. Butyrate histone deacetylase inhibitors. *BioResearch open access*. 2012;1(4):192-8.
- 33-Singh V, Lee G, Son H, Koh H, Kim ES, Unno T, et al. Butyrate producers, "The Sentinel of Gut": Their intestinal significance with and beyond butyrate, and prospective use as microbial therapeutics. *Front Microbiol*. 2023; 13:1103836.
- 34-Miquel S, Martín R, Rossi O, Bermúdez-Humarán L. G, Chatel J. M, Sokol H, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* and human intestinal health. *Curr. Opin. Microbiol*. 2013; 16: 255–261.
- 35-Rivière A, Selak M, Lantin D, Leroy F, De Vuyst L. Bifidobacteria and butyrate-producing colon bacteria: importance and strategies for their stimulation in the human gut. *Front. Microbiol*. 2016; 7:979.
- 36-Hewlings SJ, Kalman DS. Curcumin: a review of its effects on human health. *Food Secur*. 2017; 6:92-02.
- 37-Hu J, Lang H, Fan D, Wen T, Shi J, Xiao C, et al. Curcumin supplementation accelerates high-altitude acclimatization, prevents polycythemia and modulates gut microbiota in male Han population: a randomized controlled trial. *Front Nutr*. 2025; 12: 1572376.
- 38-Sun J, Xie Q, Sun M, Zhang W, Wang H, Liu N, et al. Curcumin protects mice with myasthenia gravis by regulating the gut microbiota, short-chain fatty acids, and the Th17/Treg balance. *Heliyon*. 2024;10(4):e26030.
- 39-Ohno M, Nishida A, Sugitani Y, Nishino K, Inatomi O, Sugimoto M, et al. Nanoparticle curcumin ameliorates experimental colitis via modulation of gut microbiota and induction of regulatory T cells. *PLoS one*. 2017; 12(10): e0185999.