

กรณีศึกษา EFSA ข้อคิดเห็นทางวิชาการและการพิสูจน์การกล่าวอ้างเชิงสุขภาพ
(EFSA case study: Scientific opinion and health claim substantiation)

เคอร์คิวมินต่อการทำงานปกติของข้อต่อ

ชนิพรรณ บุตรยี่¹ นลินี จงวิริยะพันธ์² นทีทิพย์ กฤษณามระ³
สุวิมล ทรัพย์วโรบล⁴ ทศนีย์ ลิ้มสุวรรณ มาลี จิรวงศ์ศรี

¹สถาบันโภชนาการ มหาวิทยาลัยมหิดล ศาลายา พุทธมณฑล นครปฐม

²ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ

³ภาควิชาสรีรวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ

⁴ภาควิชาโภชนาการและการกำหนดอาหาร คณะสหเวชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพฯ

ที่มา (Background)

จากการที่ผู้ประกอบการได้ยื่นขออนุญาตภายใต้ Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006 ผ่านหน่วยงานรับผิดชอบในประเทศฟินแลนด์ เพื่อให้คณะผู้เชี่ยวชาญด้านผลิตภัณฑ์อาหาร, โภชนาการและการแพ้ (the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies) ของ EFSA พิจารณาให้ข้อคิดเห็นต่อเอกสารหลักฐานทางวิทยาศาสตร์เพื่อพิสูจน์การกล่าวอ้างทางสุขภาพที่เกี่ยวกับเคอร์คิวมินต่อการทำงานปกติของข้อต่อ

คำค้น (key words) เคอร์คิวมิน ข้อต่อ การกล่าวอ้างทางสุขภาพ

อาหาร/ส่วนประกอบของอาหาร (Food / constituent)

เคอร์คิวมินเป็นอาหารที่ถูกนำมาเพื่อพิจารณาการกล่าวอ้างโดยมีข้อมูลระบุลักษณะของสาร (characterise) อย่างเพียงพอ เคอร์คิวมินเป็นผลิตภัณฑ์ที่ถูกแยกได้จากขมิ้นชัน (turmeric) ชื่อทางวิทยาศาสตร์คือ *Curcuma longa* L. หรือ *Curcuma domestica*

ข้อความที่ขอกกล่าวอ้าง (The proposed wording of the claim)

การรับประทานเคอร์คิวมินมีผลต่อการทำงานปกติของข้อต่อโดยสามารถลดค่าดัชนีชี้วัดการอักเสบได้

คุณลักษณะของอาหาร/ส่วนประกอบของอาหาร (Characterisation of the food/constituent)

เคอร์คิวมินเป็นโพลีฟีนอลที่มีคุณสมบัติละลายได้ไม่ดีแต่จะคงตัวในกระเพาะอาหารที่สภาวะเป็นกรด ในน้ำถูกสกัด ด้วยตัวทำละลายจากเหง้าซึ่งเป็นส่วนที่อยู่ใต้ดินของขมิ้นชัน คือ *C. longa* L. (turmeric) ชื่อ พ้อง คือ *C. domestica* Valetton นำมาสกัดจนได้ผงเข้มข้นของเคอร์คิวมิน สารสกัดถูกนำมาทำให้บริสุทธิ์โดยการตกผลึก (crystallization) (EFSA ANS Panel, 2010)

1. องค์ประกอบของเคอร์คิวมิน คือ diferuloylmethane ซึ่งมีสูตรเคมีดังนี้ (1E,6E)-1,7-bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione สูตรโมเลกุลคือ $C_{21}H_{20}O_6$ น้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 368.39 g/mol

เอกสารนี้เป็นความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญเท่านั้น โดยไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับใดๆ กับสมาคมวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีทางอาหารแห่งประเทศไทย และอาจไม่สอดคล้องกับความคิดเห็นของหน่วยงานที่มีหน้าที่เกี่ยวข้องโดยตรงทางสมาคมฯ ไม่รับผิดชอบในความเสียหายใดๆ ที่เกิดขึ้นจากการนำเอกสารหรือความคิดเห็นนี้ไปใช้

2. เคอร์คิวมินมีส่วนประกอบของ curcuminoids โดยมี chemical groups จับอยู่คือ demethoxycurcumin และ bis-demethoxycurcumin
3. เคอร์คิวมินถูกนำมาใช้เป็นสารแต่งสี (colouring agent) ในอุตสาหกรรมอาหาร โดยรู้จักดีว่าเป็นวัตถุเจือปนอาหาร (food additive) E-code number E 100
4. ผลิตภัณฑ์ทางการค้าของเคอร์คิวมิน ประกอบด้วย 3 องค์ประกอบคือ diferuloylmethane (82%), dimethoxycurcumin (15%) และ bisdemethoxycurcumin (3%) โดยเมื่อรวมกันจะเรียกว่า curcuminoids

คณะผู้เชี่ยวชาญของ EFSA ได้พิจารณาแล้วว่า curcumin ที่ยื่นขอให้พิจารณามีข้อมูลการพิสูจน์การวิเคราะห์ว่ามีสารสำคัญเพียงพอ (characterisation)

ผลทางสรีรวิทยา (Physiological effect)

EFSA Panel พิจารณาการกล่าวอ้างที่ผู้ยื่นขอการพิจารณาต้องการกล่าวอ้างว่า “การรับประทานเคอร์คิวมินช่วยรักษาอาการการทำงานของข้อต่อซึ่งจะส่งผลดีต่อสรีรวิทยา” ทั้งนี้ผู้ขออนุญาตเสนอต่อ EFSA ว่าความสัมพันธ์ดังกล่าวจะถูกวัดด้วยเครื่องมือมาตรฐานที่เรียกว่า WOMAC scale อย่างไรก็ดี EFSA มีความเห็นว่าผลลัพธ์ที่เป็นไปได้ที่สัมพันธ์กับการทำงานของข้อต่อคือ ความคล่องตัวในการเคลื่อนไหว (mobility) ความอ่อนล้า (stiffness) และ อาการที่รู้สึกไม่สบาย (discomfort) และการให้อาสาสมัครรายงานอาการดังกล่าวด้วยตนเองจำเป็นต้องออกแบบศึกษาแบบ blinding จะทำให้ไม่เกิดความรู้สึกที่คิดไปเองของอาสาสมัคร ทั้งนี้ผู้ขออนุญาตได้ยื่นเอกสารรายงานวิจัยที่เป็น intervention studies จำนวน 16 เรื่องที่ศึกษาผลของเคอร์คิวมินต่อดัชนีชี้วัดการทำงานของข้อต่อตามที่ต้องการกล่าวอ้าง แต่ EFSA panel พิจารณาว่ามี 11 การศึกษาเป็นงานวิจัยในผู้ป่วยข้อเข่าเสื่อม (knee osteoarthritis) (Chopra *et al.*, 2004; Kuptniratsaikul *et al.*, 2009,

2014; Belcaro *et al.*, 2010, 2014; Kertia *et al.*, 2012; Pinsornsak and Niempoog, 2012; Madhu *et al.*, 2013; Henrotin *et al.*, 2014; Nakagawa *et al.*, 2014; Panahi *et al.*, 2014) ส่วนอีก 2 การศึกษาเป็นผู้ป่วยข้อเข่าเสื่อมที่มีอาการแสดงออกในหลายจุด (Kulkarni *et al.*, 1991; Appelboom *et al.*, 2014) และ 2 การศึกษาเป็นผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) (Deodhar *et al.*, 1980; Chandran and Goel, 2012) ส่วนอีก 1 การศึกษา (Ganjali *et al.*, 2014) เป็นการศึกษาแบบ randomized cross over trial ในคนอ้วน 30 คน ได้รับเคอร์คิวมิน 1 กรัมต่อวัน หรือยาหลอก (placebo) เป็นเวลา 4 สัปดาห์ แล้วพัก (washout period) 2 สัปดาห์แล้วจึงให้เคอร์คิวมินหรือยาหลอก (placebo) สลับกันอีก 4 สัปดาห์ แล้วทำการวัดพารามิเตอร์ด้านการอักเสบในซีรัม ได้แก่ IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, VEGF, IFN γ , EGF, MCP-1, และ TNF α ผลปรากฏว่าค่า IL-1 β , IL-4, และ VEGF ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากการได้รับเคอร์คิวมิน ในขณะที่ค่า IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN γ , EGF, และ MCP-1 ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งผู้วิจัยสรุปว่าเคอร์คิวมินอาจจะมีผลเป็นตัวกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (immunomodulator) ผ่าน IL-1 β , IL-4, และ VEGF การศึกษานี้ทำการศึกษาในผู้ที่ไม่มีภาวะข้อเสื่อมเป็นการศึกษาในคนอ้วนที่ได้รับเคอร์คิวมินร่วมกับ bioperine แต่ก็ไม่ได้มีการประเมินการทำงานของข้อต่อ (joint function) ในคนปกติแต่อย่างใด

ซึ่งจะเห็นได้ว่าการศึกษา 15 ใน 16 เรื่องที่ยื่น ไม่ได้ศึกษาในคนปกติตามที่ต้องการกล่าวอ้างแต่เป็นการศึกษาในผู้ที่มีภาวะข้อเข่าเสื่อมและ rheumatoid arthritis ทั้งนี้ EFSA panel ไม่เห็นว่าผลวิจัยในผู้ป่วยสามารถใช้ในการอธิบายหรือพิสูจน์เพื่อใช้สรุปในคนปกติได้ โดยให้เหตุผลสนับสนุนว่าการแสดงออกของยีน (gene expression) ในเซลล์และเนื้อเยื่อของผู้ที่มีภาวะข้อเสื่อมจะตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นภายนอกต่างกับคนสุขภาพดีทั่วไป ทั้งนี้กลไกของ

ภาวะข้อเสื่อมยังไม่รู้แน่ชัด ดังนั้นจึงไม่สามารถนำผลการให้ intervention มาเปรียบเทียบกับระหว่างผู้ป่วยข้อเสื่อมกับคน สุขภาพดีได้

การพิสูจน์ทางวิทยาศาสตร์ (Scientific substantiation)

ผู้ยื่นขออนุญาตได้ยื่นหลักฐานพิสูจน์การกล่าวอ้าง ในมนุษย์ทั้งหมด 16 รายการเอกสารอ้างอิง ประกอบด้วย

1. การศึกษาในผู้ป่วยข้อเข่าเสื่อม (knee osteoarthritis) 11 รายการ (Chopra *et al.*, 2004; Kuptniratsaikul *et al.*, 2009, 2014; Belcaro *et al.*, 2010, 2014; Kertia *et al.*, 2012; Pinsornsak and Niempoog, 012; Madhu *et al.*, 2013; Henrotin *et al.*, 2014; Nakagawa *et al.*, 2014; Panahi *et al.*, 2014) การศึกษาที่ศึกษาในผู้ป่วยข้อเข่าเสื่อม (knee osteoarthritis) ที่มีอาการทางคลินิกของข้อต่อต่างๆ 2 รายการ (Kulkarni *et al.*, 1991; Appelboom *et al.*, 2014) และ การศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) 2 รายการ (Deodhar *et al.*, 1980; Chandran and Goel, 2012) ซึ่งคณะผู้เชี่ยวชาญ EFSA พิจารณาแล้วมีความเห็นว่า ไม่มีข้อสรุปจากทั้ง 15 การศึกษาดังกล่าวในกลุ่มผู้ป่วยข้อเสื่อม (osteoarthritis) และผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) ว่าการรับประทานขมิ้นชันจะส่งผลต่อการทำงานของข้อต่อตามที่ต้องการกล่าวอ้าง
2. การศึกษา 1 งานวิจัยในคนอ้วนที่ได้รับขมิ้นชันร่วมกับ bioperine แล้วทำการตรวจวัด serum cytokines 12 ชนิด (Ganjali *et al.*, 2014) คณะผู้เชี่ยวชาญ EFSA ระบุว่า การศึกษาไม่ได้ประเมินการทำงานของข้อเข่าจึงไม่สามารถนำผลดังกล่าวมาใช้ในการกล่าวอ้างได้
3. การศึกษาในมนุษย์จำนวน 15 รายการ ด้านผลของขมิ้นชัน ต่อการทำงานของข้อต่อโดยศึกษาผลด้านเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ความปลอดภัย (safety) และกลไกการออกฤทธิ์ (mechanistic)

4. การศึกษาในสัตว์ทดลองจำนวน 12 รายการ และการทดสอบนอกร่างกาย (*in vitro*) 12 รายการ
5. ผู้ยื่นประเมินได้อ้างถึงความสามารถของเคอร์คิวมิน ในการลดระดับ alpha-helical region ของคอลลาเจน type II (Coll2-1) ในซีรัม (Henrotin *et al.*, 2014) ซึ่งแนะนำว่าจะส่งผลให้ลดการสลาย cartilage matrix ซึ่งเป็นการศึกษาแบบนอกร่างกายสิ่งมีชีวิต (*in vitro*) ที่เคอร์คิวมินยับยั้งการสร้างเอนไซม์ matrix metalloproteinase-a (MMP-a) โดย chondrocytes ดังนั้นอาจจะทำงานเหมือนกับคนปกติที่ไม่มีภาวะข้อเข่าเสื่อม (osteoarthritis) ทั้งนี้คณะผู้เชี่ยวชาญ EFSA ให้ความเห็นว่าการศึกษาดังกล่าวที่ผู้ยื่นขออนุญาตเสนอให้คณะผู้เชี่ยวชาญพิจารณาไม่สามารถนำมาใช้ประกอบการกล่าวอ้างประสิทธิผลของขมิ้นชันต่อการทำงานของข้อต่อได้

ข้อสรุปจากคณะผู้เชี่ยวชาญ EFSA ได้พิจารณาตามที่ระบุไว้ใน EFSA's guidance (EFSA NDA Panel, 2012) ให้ความเห็นว่าการที่ต้องการกล่าวอ้างนั้นไม่ได้มีความเกี่ยวข้องระหว่างการได้รับเคอร์คิวมินกับการรักษาภาวะการทำงานของข้อต่อ หากประเมินในกลุ่มเป้าหมายปกติที่ไม่เป็นโรคทั้งนี้อาจเป็นเพราะเซลล์และเนื้อเยื่อปกติมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรม (การแสดงออกของยีน) และหน้าที่แตกต่างจากเซลล์และเนื้อเยื่อของผู้ป่วยข้อเข่าเสื่อม (osteoarthritic) ซึ่งอาจตอบสนองต่อการแทรกแซงด้วยสารภายนอกที่แตกต่างกัน จึงไม่สามารถนำมาพิจารณาสำหรับการพิสูจน์ทางวิทยาศาสตร์ในการกล่าวอ้างทางสุขภาพของกลุ่มประชาชนทั่วไปได้

ความเห็นของคณะผู้เรียบเรียงไทย (Thai panel conclusions)

คณะทำงานไทยที่เข้าอบรมฯ มีความเห็นตรงกับคณะผู้เชี่ยวชาญของ EFSA คือ

- ก. การรับประทานเคอร์คิวมินไม่มีผลต่อสภาวะการทำงานปกติของข้อต่อตามที่ต้องการกล่าวอ้าง
- ข. มีข้อเสนอแนะว่าควรทำการทดลองในสัตว์ปกติโดยให้เคอร์คิวมินที่ระดับความเข้มข้นต่างๆ แล้ววัดผลการทดลองจากนั้นเหนี่ยวนำให้หนูทดลองเป็นข้อเข่าเสื่อม แล้วศึกษาประสิทธิผลของเคอร์คิวมิน ว่าสามารถลดค่าดัชนีชี้วัดการอักเสบเพื่อบ่งบอกผลของเคอร์คิวมินต่อการทำงานปกติของข้อต่อได้หรือไม่
- ค. ในกรณีทำการศึกษาในคนปกติ บุคคลที่เป็นข้อเข่าเสื่อมจะเริ่มมีอาการตอนอายุ 50-55 ปี ผู้วิจัยควรวัดผลตั้งแต่อายุ 45-50 ปี โดยกำหนดดัชนีชี้วัด (biomarker) เฉพาะข้อเข่า ดูความยืดหยุ่นของเข่า โดยพิจารณา น้ำหนักตัว และ ปัจจัยอื่นๆ ประกอบด้วย

แหล่งอ้างอิง (References)

Appelboom T, Maes N and Albert A, 2014. A new curcuma extract (Flexofytol®) in osteoarthritis: results from a Belgian real-life experience. *Open Rheumatology Journal*, 8,77–81.

Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M, Pellegrini L, Ledda A, Grossi MG, Togni S and Appendino G, 2010. Efficacy and safety of Meriva®, a curcumin-phosphatidylcholine complex, during extended administration in steoarthritis patients. *Alternative Medicine Review*, 15, 337–344.

Belcaro G, Dugall M, Luzzi R, Ledda A, Pellegrini L, Cesarone MR, Hosoi M and Errichi M, 2014. Meriva®+Glucosamine versus Condroitin+Glucosamine in patients with knee osteoarthritis: an observational study.

European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 18, 3959–3963.

Chandran B and Goel A, 2012. A randomized, pilot study to assess the efficacy and safety of curcumin in patients with active rheumatoid arthritis. *Phytotherapy Research*, 26, 1719–1725. <https://doi.org/10.1002/ptr.4639> Epub 2012 Mar 9.

Chopra A, Lavin P, Patwardhan B and Chitre D, 2004. A 32-week randomized, placebo-controlled clinical evaluation of RA-11, an Ayurvedic drug, on osteoarthritis of the knees. *Journal of Clinical Rheumatology*, 10, 236–245.

Deodhar SD, Sethi R and Srimal RC, 1980. Preliminary study on antirheumatic activity of curcumin (diferuloyl methane). *Indian Journal of Medical Research*, 71, 632–634.

EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2012. Guidance on the scientific requirements for health claims related to bone, joints, skin and oral health. *EFSA Journal* 2012;10(5):2702. 13pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2702>.

EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), Turck D, Bresson J- L, Burlingame B, Dean T, Fairweather-Tait S, Heinonen M, Hirsch-Ernst KI, Mangelsdorf I, McArdle HJ, Naska A, Neuhauser-Berthold M, Nowicka G, Pentieva K, Sanz Y, Sjodin A, Stern M, Tome D, Van Loveren H, Vinceti M, Willatts P, Martin A, Strain JJ and Siani A, 2017. Scientific Opinion on the curcumin and

- normal functioning of joints: evaluation of a health claim pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2017;15(5):4774, 9 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4774>.
- Ganjali S, Sahebkar A, Mahdipour E, Jamialahmadi K, Torabi S, Akhlaghi S, Ferns G, Parizadeh SM and Ghayour-Ganjali S, Sahebkar A, Mahdipour E, Jamialahmadi K, Torabi S, Akhlaghi S, Ferns G, Parizadeh SM and Ghayour-Mobarhan M, 2014. Investigation of the effects of curcumin on serum cytokines in obese individuals: a randomized controlled trial. *Scientific World Journal*, 2014, 898361. <https://doi.org/10.1155/2014/898361>.
- Henrotin Y, Gharbi M, Dierckxsens Y, Priem F, Marty M, Seidel L, Albert A, Heuse E, Bonnet V and Castermans C, 2014. Decrease of a specific biomarker of collagen degradation in osteoarthritis, Coll2-1, by treatment with highly bioavailable curcumin during an exploratory clinical trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14, 159–165.
- Kertia N, Asdie AH, Rochmah W and Marsetyawan, 2012. Ability of curcuminoid compared to diclofenac sodium in reducing the secretion of cyclooxygenase-2 enzyme by synovial fluid's monocytes of patients with osteoarthritis. *Acta Medica Indonesiana*, 44, 105–113.
- Kulkarni RR, Patki PS, Jog VP, Gandage SG and Patwardhan B, 1991. Treatment of osteoarthritis with a herbomineral formulation: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Journal of Ethnopharmacology*, 33, 91–95.
- Kuptniratsaikul V, Dajpratham P, Taechaarpornkul W, Buntragulpoontawee M, Lukkanapichonchut P, Chootip C, Saengsuwan J, Tantayakom K and Laongpech S, 2014. Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter study. *Clinical Interventions in Aging*, 9, 451–458.
- Kuptniratsaikul V, Thanakhumtorn S, Chinswangwatanakul P, Wattanamongkonsil L and Thamlikitkul V, 2009. Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts in patients with knee osteoarthritis. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 15, 891–897.
- Madhu K, Chanda K and Saji MJ, 2013. Safety and efficacy of *Curcuma longa* extract in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial. *Inflammopharmacology*, 21, 129–136.
- Nakagawa Y, Mukai S, Yamada S, Matsuoka M, Tarumi E, Hashimoto T, Tamura C, Imaizumi A, Nishihira J and Nakamura T, 2014. Short-term effects of highly-bioavailable curcumin for treating knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled prospective

study. *Journal of Orthopaedic Science*, 19, 933–939.

Panahi Y, Rahimnia AR, Sharafi M, Alishiri G, Saburi A and Sahebkar A, 2014. Curcuminoid treatment for knee osteoarthritis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Phytotherapy Research*, 28, 1625–1631.

Pinsornsak P and Niempoog S, 2012. The efficacy of *Curcuma Longa L.* extract as an adjuvant therapy in primary knee osteoarthritis: a randomized control trial. *Journal of Medical Association of Thailand*, 95 (Suppl 1), S51–S58.