ORIGINAL ARTICLE

Interaction between C677T and A1298C MTHFR Gene Polymorphisms and Weight Loss Diet in Treatment of NAFLD

Alireza Ghaemi[1],
Hafez Fakheri[2],
Alireza Rafiei[3],
Vahid hosseini[4],
Reza Homayounfar[5],
Zohreh Amiri[6],
Fourugh Azam Taleban[7],
Azita Hekmatdoost[8]

[1] Assistant Professor, Department of Basic Sciences and Nutrition, Health Sciences Research Center, Faculty of public Health, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Professor, Gut and Liver Research Center, Department of Internal Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Professor, Molecular and Cell Biology Research Center, Department of Immunology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] Associate Professor, Gut and Liver Research Center, Department of Internal Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[5] Assistant Professor, Noncommunicable Diseases Research Center, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran
[6] Associate Professor, Department Of Basic Sciences, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[7] Professor, Department 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
[8] Associate Professor , Department 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

(Received October 27, 2015 Accepted January 4, 2016)

Abstract

Background and purpose: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common cause of liver dysfunction worldwide. Genetic factors are believed to affect the development of NAFLD. This study was conducted to evaluate the interaction of weight loss and MTHFR polymorphism on NAFLD characteristics.

Materials and methods: A single-arm trial was performed in 50 patients. They received a weight loss diet for 6 months. Anthropometric parameters, liver enzymes, dietary intakes, and physical activity were measured at first, and the end of months 3 and 6. Lipid profile, homocysteine, malondialdehyde, TNF-α, IL-6, and cytokeratin 18 were measured at baseline and at the end of the study. C677T and A1298C MTHFR gene polymorphisms were assessed in all patients using PCR-RFLP and Tetra-ARMS methods, respectively.

Results: Forty four patients completed the study protocol. According to MTHFR polymorphism the patients were classified as (CC) and (AC) group (n= 35), and (CT+TT) and (AC) group (n= 9). After 3 and 6 months, weight loss occurred equally in both groups. In CC genotype, fasting blood glucose (P= 0.012), total cholesterol (P= 0.001), and LDL (P=0.004) decreased significantly after 6 months. In those with CT+TT genotype, after 6 months, 6.6% weight loss occurred but it could not significantly reduce liver enzymes and the patients' homocysteine levels were higher than normal range.

Conclusion: In this study, no significant reduction in liver enzymes was observed in the CT+TT sub group, therefore, MTHFR gene polymorphisms should be considered in NAFLD management.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease, diet, weight loss, MTHFR polymorphism

J Mazandaran Univ Med Sci 2016; 26(133): 10-24 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و پنجم شماره ۱۳۳ بهمن سال ۱۳۹۴ (۲۴-۱۰)

اثر متقابل پلی مورفیسم های C677T و A1298C ژن متیلن تترا هیدروفولات ردوکتاز (MTHFR) و رژیم غذائی کاهش وزن در درمان مبتلایان به کبد چرب غیر الکلی

علیرضا قائمی[۱]
حافظ فاخری[۲]
علیرضا رفیعی[۳]
وحید حسینی[۴]
رضا همایونفر[۵]
زهره امیری[۶]
فروغ اعظم طالبان[۷]
آزیتا حکمت دوست[۸]

چکیده

سابقه و هدف: بیماری کبد چرب غیر الکلی (Non-alcoholic fatty liver disease یا NAFLD) شایع‌ترین بیماری کبدی در دنیاست. عوامل ژنتیکی، پیدایش و توسعه بیماری را تحت تاثیر قرار می‌دهد. مطالعه حاضر به منظور بررسی اثر متقابل کاهش وزن و نقش پلی‌مورفیسم‌های ژن متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز (MTHFR) بر شاخص‌های بیماری کبد چرب انجام شد.

مواد و روش‌ها: ۵۰ بیمار، به مدت شش ماه تحت رژیم غذائی کاهش وزن قرار گرفتند. مطالعه حاضر کار آزمایی تک-گروهی (Single-arm trial) بود. شاخص‌های تن سنجی، دریافت تغذیه‌ای، فعالیت بدنی و سطح آنزیم‌های کبدی در ابتدا، ماه سوم و ششم مداخله و هم‌چنین مقدار چربی‌های خون، هموسیستئین، مالون دی آلدهید، TNF-α، اینترلوکین-۶ و سیتوکراتین ۱۸ در ابتدا و ماه ششم اندازه‌گیری شدند. پلی‌مورفیسم‌های C677T و A1298C ژن MTHFR به ترتیب با روش‌های PCR-RFLP و Tetra-ARMS نیز تعیین گردید.

یافته‌ها: ۴۴ بیمار، مداخله را کامل کردند. بر اساس پلی‌مورفیسم‌های MTHFR، بیماران به دو گروه (CC) و (AC) ۳۵ نفر، (CT+TT) و (AC) ۹ نفر تقسیم شدند. در پایان ماه سوم و ششم مطالعه دو گروه کاهش وزن مشابه داشتند. در گروه ژنوتیپ CC، گلوکز خون ناشتا (p= ۰/۰۱۲)، کلسترول تام (p = ۰/۰۰۱) ، LDL -C (p = ۰/۰۰۴) کاهش معنی‌دار پیدا کرد. در گروه ژنوتیپ CT+TT، علی‌رغم کاهش وزن ۶/۶ درصد در پایان ماه ششم، آنزیم‌های کبدی کاهش معنی‌دار نیافت و میزان هموسیستئین سرم بالاتر از مقدار طبیعی اما افزایش معنی‌دار پیدا نکرد.

استنتاج: با توجه به عدم کاهش معنی‌دار آنزیم‌های کبدی در گروه ژنوتیپ CT+TT، پلی‌مورفیسم‌های MTHFR باید در درمان کبد چرب مد نظر قرار گیرند.

واژه های کلیدی: کبد چرب غیر الکلی، رژیم غذائی، کاهش وزن، پلی مورفیسم MTHFR

مقدمه

بیماری کبد چرب غیر الکلی (Non-alcoholic fatty liver disease یا NAFLD) شامل طیف گسترده‌ای از بیماری‌های کبدی است که ابتدای آن کبد چرب ساده (استئاتوز) است که سپس به استئاتوهپاتیت

مولف مسئول: آزیتا حکمت دوست – تهران: میدان صنعت، بلوار فرحزادی، خیابان ارغوان غربی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذائی شهید بهشتی E-mail:a_hekmat2000@yahoo.com
۱. استادیار، دکترای علوم تغذیه، گروه علوم پایه و تغذیه، مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. استاد، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. استاد، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. دانشیار، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۵. استادیار، مرکز تحقیقات بیماری های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران
۶. دانشیار، گروه علوم پایه، انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۷. استاد، 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
۸ دانشیار، گروه تغذیه بالینی و رژیم درمانی، انستیتو تحقیقات تغذیه ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۴/۸/۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۴/۸/۱۶ تاریخ تصویب : ۱۳۹۴/۱۰/۱۴

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

غیر الکلی تبدیل می‌گردد و در نهایت به سیروز کبدی منجر می‌شود. بیماری کبد چرب غیر الکلی زمانی ظهور پیدا می‌کند که بیش از ۱۰-۵ درصد وزن کبد را چربی تشکیل دهد(۲،۱). شیوع این بیماری در افراد بالغ در جوامع غربی ۳۴ تا ۴۶ درصد گزارش شده است که در افراد چاق به ۷۰ تا ۸۰ درصد می‌رسد(۴،۳). در ایران شیوع بیماری ۲۱/۵ تا ۴۳/۸ درصد برآورد شده است(۵-۷). در این بیماری در مرحله اول، تعادل موجود بین برداشت و سنتز اسیدهای چرب در کبد، با اکسیداسیون و خروج چربی بر هم می‌خورد و در مرحله دوم افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و سیتوکین‌های التهابی سبب آسیب، التهاب و فیبروز سلول‌های کبدی می‌شود(۱۰-۸). از سوی دیگر در بیماری کبد چرب غیر الکلی، غلظت هموسیستئین و S- آدنوزیل هموسیستئین افزایش می‌یابد(۱۱،۸). S- آدنوزیل هموسیستئین نقش عمده‌ای در حساسیت سلول‌های کبدی به آپپتوز (مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده) القاء شده توسط سیتوکین‌های التهابی دارد(۱۲،۸). در بدن در طی متابولیسم، متیلن تتراهیدروفولات توسط آنزیم متیلن تترا هیدرو فولات ردوکتاز به ۵ متیل تترا هیدروفولات تبدیل می‌گردد و این کوآنزیم سبب کاهش غلظت هموسیستئین و S- آدنوزیل هموسیستئین می‌شود، لذا هرگونه اختلال در بیان ژن ۵ متیلن تترا هیدرو فولات ردوکتاز می‌تواند سبب تشدید بیماری کبد چرب گردد(۱۱،۸-۱۵). در حال حاضر درمان ویژه‌ای برای مبتلایان به بیماری کبد چرب غیر الکلی وجود ندارد(۱۰،۱۱،۱۶-۱۸). سودمندی و ایمنی درمان داروئی کبد چرب غیر الکلی تاکنون نامعلوم باقی مانده است(۱۶،۱۸،۱۹). در این بیماری گام اول درمان، استفاده از رژیم کاهش وزن است. از طرفی، نشان داده شده است که عوامل ژنتیکی نقش مهمی در بیماری زائی NAFLD دارند و بالقوه می‌توانند اثر متقابل بین بیماری، نژاد، اثرات محیطی و سایر فنوتیپ‌ها را توضیح دهند و به طور اساسی استراتژی درمانی را تحت تاثیر قرار دهند. برآورد می‌شود که فاکتورهای ژنتیکی پیدایش و توسعه NAFLD در ۳۵-۲۶ درصد بیماران را تحت تاثیر قرار می‌دهد(۱۵،۲۰،۲۱). لذا تعیین ارتباط پلی‌مورفیسم‌های ژن MTHFR با کبد چرب غیر الکلی می‌تواند سودمند واقع گردد. MTHFR از جمله ژن‌های موثر در تولید گونه‌های اکسیدان فعال و در نتیجه موثر در استئاتوزیس، التهاب و فیبروز است(۲۲). در این صورت می‌توان افرادی که از نظر ژنتیکی مستعد ابتلا به بیماری هستند را سریع‌تر مورد مداخله قرار داد(۱۵). بررسی شیوع پلی‌مورفیسم MTHFR در ایران و جهان صورت گرفته اما تاکنون اثر پلی مورفیسم مورد نظر بر مداخله تغذیه‌ای انجام نشده است. در این مطالعه اثر متقابل بین پلی مورفیسم ژن آنزیم متیلن تترا هیدروفولات ردوکتاز و رژیم غذائی کاهش وزن مورد بررسی قرار گرفت تا نقش پلی مورفیسم این ژن در بهبود بیماری کبد چرب غیر الکلی مشخص گردد.

مواد و روش ها

مطالعه حاضر، کارآزمایی تک- گروهی (Single-arm trial) بود. در پایان مداخله، بیماران بر اساس پلی‌مورفیسم‌های MTHFR به دو گروه تقسیم شدند. با استفاده از فرمول حجم نمونه برای مطالعات جفتی (Paired)، حجم نمونه ۴۳ نفر تعیین گردید که با در نظر گرفتن ۱۰ درصد، ریزش حجم نمونه نهائی ۵۰ نفر در نظر گرفته شد. از مهر ماه ۱۳۹۰ تا تیر ماه ۱۳۹۱، بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی از میان بیماران مراجعه‌کننده به مطب خصوصی یکی از همکاران طرح و کلینیک فوق تخصصی گوارش طوبی در شهرستان ساری که اخیراً بیماری برای آن‌ها تشخیص داده شد، انتخاب شدند. روش نمونه‌گیری به صورت آسان و در دسترس (Convenience Sampling technique) بود. از کلیه افراد داوطلب شرکت در مطالعه، رضایت آگاهانه کتبی اخذ شد. طول دوره مطالعه ۶ ماه بود. در ابتدای مطالعه فرم جمع آوری داده تکمیل گردید. اندازه‌گیری‌های تن سنجی، فشار خون، استفاده از ۳ روز

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

یادآمد خوراک (۲ روز کاری و ۱ روز تعطیل) و فعالیت بدنی با استفاده از پرسشنامه فعالیت بدنی به دست آمد. سپس این بیماران تحت رژیم غذائی کاهش وزن قرار گرفتند. نحوه اجرای مطالعه، ارزیابی‌های تن سنجی، اندازه‌گیری فشارخون، ارزیابی وضعیت تغذیه و فعالیت بدنی، تنظیم برنامه غذائی مورد نظر و اندازه‌گیری فراسنج‌های بیوشیمیائی در مقاله‌های قبلی شرح داده شد(۲۴،۲۳).

تعیین پلی مورفیسم های C677T و A1298C ژن آنزیم متیلن تترا هیدروفولات ردوکتاز (MTHFR)

برای تعیین ژنوتیپ های مورد نظر، ابتدا DNA ژنومی از PBMCs (Peripheral Blood Mononuclear cells) با استفاده از روش Modified Salting Out استخراج شد و میزان DNA هر نمونه با استفاده از دستگاه نانواسپکتروفتومتر UV در طول موج ۲۶۰ نانومتر بر حسب نانوگرم بر میکرولیتر سنجیده شد. برای ارزیابی کیفیت و میزان خلوص DNA از شاخص جذب در طول موج ۲۶۰ به ۲۸۰ نانومتر استفاده شد(۲۵). استخراج DNA با Centrifugation Genomic DNA Kit IsolationNucleonTm BACCII انجام شد. تکثیر ژن آنزیم متیلن تترا هیدروفولات ردوکتاز (MTHFR) و تعیین ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم‌های C677T(rs 1801133) و A1298C(rs 1801131) به ترتیب با روش‌های PCR-RFLP و Tetra-ARMS با استفاده از جفت پرایمرهای اختصاصی زیر انجام شد(۲۷،۲۶). پرایمرها از شرکت تکاپوزیست، سنتز در کشور کره بود. توالی پرایمرهای اختصاصی برای C677T:

Forward: 5′- CCTTGAACAGGTGGAGGCCAG-3′
Reverse: 5′- GCGGTGAGAGTGGGGTGG- 3′

و توالی پرایمرهای اختصاصی برای A1298C:

MTHFR 1298-Outer Forward:
5′- GGAGCTGACCAGTGAAGA-3′
MTHFR 1298-Outer Reverse:
5′- TGTGACCATTCCGGTTTG- 3′
MTHFR 1298- Inner Forward:
5′- CTTTGGGGAGCTGAAGGA-3′
MTHFR 1298- Inner Reverse:
5′- AAGACTTCAAAGACACTTG- 3′

واکنش PCR در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر حاوی ۱۰۰ نانوگرم از DNA جدا شده از هر نمونه، ۰/۵ میکرومول از هر کدام از پرایمرها و ۰/۵ واحد آنزیم Taq polymerase صورت گرفت. تکثیر ژن مورد نظر در موقعیت‌های C677T و A1298C با برنامه‌های دمایی زیر توسط دستگاه ترموسایکلر AG, 22331 (Eppendorf. Hamburg, Germany) انجام شد.

برای پلی‌مورفیسم MTHFR–C677T: دناتوراسیون اولیه به مدت ۵ دقیقه در ۹۵°C و به دنبال آن ۳۰ سیکل به صورت: دناتوراسیون (Denaturation) در ۹۵°C به مدت ۳۰ ثانیه، اتصال (Annealing) در ۶۳/۵ °C به مدت ۳۰ ثانیه، گسترش (Extention) در۷۲ °C به مدت ۱ دقیقه و سپس گسترش نهائی در۷۲ °C به مدت ۴ دقیقه بود.

برای پلی‌مورفیسمMTHFR–A1298C: دناتوراسیون اولیه به مدت ۵ دقیقه در ۹۴°C و به دنبال آن ۴۰ سیکل به صورت: دناتوراسیون (Denaturation) در ۹۴°C به مدت ۳۰ ثانیه، اتصال (Annealing) در ۶۲ °C به مدت ۳۰ ثانیه، گسترش (Extention) در ۷۲ °C به مدت ۳۰ ثانیه و سپس گسترش نهائی در۷۲ °C به مدت ۵ دقیقه بود.

تجزیه و تحلیل آماری

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شدند. نرمال بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون Shapiro-wilks ارزیابی شد. در صورتی که توزیع داده‌ها نرمال نبود، جهت مقایسه پارامترهای ابتدای مطالعه بین دو گروه از آزمون Mann-Whitney *U* test و برای مقایسه‌ی پارامترهای قبل و بعد درمان در هر گروه از آزمون Wilcoxon signed ranks test استفاده گردید. در صورت توزیع نرمال داده‌ها، برای مقایسه میانگین‌های بین ۲ گروه در ابتدای مطالعه از آزمون Student's t-tests و برای مقایسه پارامترهای قبل و بعد درمان در هر گروه از آزمون تی زوجی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

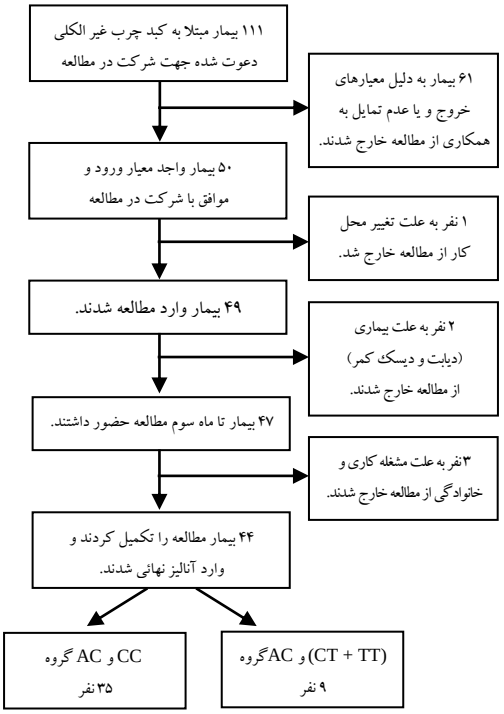
(Paired t test)، هم‌چنین برای مقایسه متغیرهایی که بیش از دو بار در طول مطالعه اندازه‌گیری شدند، از repeated measures ANOVA استفاده گردید. اطلاعات به دست آمده از طریق پرسشنامه یادآمد ۲۴ ساعته خوراک با استفاده از نرم افزار تغذیه Nutritionist IV مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS v.20 (Chicago, IL) انجام شد. p کم‌تر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

خصوصیات شرکت کنندگان در مطالعه

از ۵۰ بیمار دعوت شده برای شرکت در مطالعه، ۴۴ بیمار شامل ۲۸ مرد و ۱۶ زن، دوره ۶ ماهه مداخله را کامل کردند. میانگین سن بیماران ۸/۸ ± ۳۶/۹ سال بود (تصویر شماره ۱). به منظور تعیین تاثیر پلی‌مورفیسم‌های C677T و A1298C ژن MTHFR بر اثر کاهش وزن، در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی، پلی‌مورفیسم‌های فوق در افراد مورد مطالعه بررسی شد. فراوانی ژنوتیپ و آللی پلی‌مورفیسم‌های C677T و A1298C ژن MTHFR در ۴۴ بیمار در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. ژنوتیپ CC در پلی‌مورفیسم A1298C وجود نداشت و اکثریت بیماران (۹۳/۲ درصد)، ژنوتیپ AC داشتند. بنابراین بیماران براساس پلی‌مورفیسم‌های C677T در انتهای مطالعه به دو گروه تقسیم شدند (تصویر شماره۲).

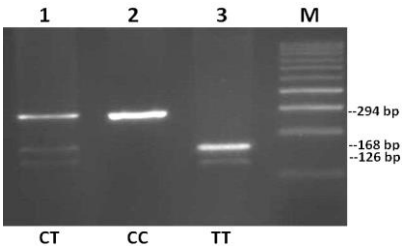
اطلاعات دموگرافیک، تن سنجی و بیوشیمیائی بیماران در ابتدای مطالعه در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. تنها متغیر FBG در ابتدای مطالعه بین دو گروه تفاوت معنی دار داشت (p=۰/۰۲) که مقایسه از طریق میانگین تغییرات انجام گرفت. تفاوت FBG ماه ششم نسبت به ابتدای مطالعه در گروه CC (۲۱/۶ ± ۶/۵- mg/dL) و در گروه CT+TT (۸/۱ ± ۶/۶ mg/dL) بود (p = ۰/۰۰۵).



تصویر شماره ۱: نمودار فرآیند انتخاب بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی شرکت کننده در مطالعه بر اساس پلی مورفیسم ژن MTHFR

جدول‌شماره ۱: توزیع فراوانی ژنوتیپ و آللی پلی‌مورفیسم‌های C677T و A1298C ژن MTHFR در ۴۴ بیمار مبتلا به کبد چرب غیرالکلی

پلی مورفیسم C677T			پلی مورفیسم A1298C		
ژنوتیپ	تعداد	درصد	ژنوتیپ	تعداد	درصد
CC	۳۵	۷۹/۶	AA	۳	۶/۸
CT	۷	۱۵/۹	AC	۴۱	۹۳/۲
TT	۲	۴/۵	CC	۰	۰
CC+TT	۹	۲۰/۴	AC+CC	۴۱	۹۳/۲
آلل			آلل		
C	۷۷	۸۷/۵	A	۴۷	۵۳/۴
T	۱۱	۱۲/۵	C	۴۱	۴۶/۶



تصویر شماره ۲: تعیین ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم C677T ژن MTHFR به روش PCR-RFLP

شماره ۱ : C/T هتروزیگوت: (294 bp + 126 bp + 168 bp)

شماره ۲ : C/C هموزیگوت (طبیعی): (294 bp)

شماره ۳ : T/T هموزیگوت: (126 bp + 168 bp)

M : DNA Ladder (Marker)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

جدول شماره ۲: یافته‌های دموگرافیک، تن سنجی و بیوشیمیائی بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی بر اساس پلی‌مورفیسم ژن MTHFR در ابتدای مطالعه

متغیر	گروهCC (n=۳۵)	گروه CT+TT (n=۹)	سطح معنی داری
زن/مرد *	۲۵/۱۰	۳/۶	۰/۰۵۳
سن (سال)	۳۶/۳ ± ۸/۱	۳۹/۱ ± ۱۱/۷	۰/۵۱۳
وزن (کیلوگرم)	۹۴/۹ ± ۱۶/۱	۸۹/۸ ± ۱۵/۵	۰/۳۹۴
نمایه توده بدن (kg/m^2)	۳۲ ± ۴/۸	۳۳/۴ ± ۳/۶	۰/۳۶۴
دور کمر (سانتی متر)	۱۰۵/۲ ± ۱۲/۳	۱۰۸/۳ ± ۱۶/۸	۰/۶۰۸
نسبت دور کمر به باسن (WHR)	۰/۹۳ ± ۰/۰۷	۰/۹۵ ± ۰/۱۲	۰/۶۸۸
فشار خون سیستولیک (mmHg)	۱۱۸/۸ ± ۷/۲	۱۲۳/۳ ± ۸/۶	۰/۱۸۱
فشار خون دیاستولیک (mmHg)	۸۰/۳ ± ۴/۴	۷۸/۹ ± ۶	۰/۵۲۷
ALT (IU/L)	۸۰/۷ ± ۳۹	۷۳/۹ ± ۳۵/۹	۰/۶۲۴
AST (IU/L)	۴۵/۹ ± ۱۶/۶	۵۵/۷± ۳۳	۰/۴۰۷
GGT (IU/L)	۴۷/۶ ± ۳۲/۷	۴۰ ± ۲۳/۱	۰/۴۳۱
FBG (mg/dL) **	۱۰۶/۶ ± ۳۶	۸۸/۴ ± ۹/۱	۰/۰۲
انسولین ناشتا (µU/mL) **	۹/۷ ± ۹/۲	۳۷/۲ ± ۴۷	۰/۴۰۵
HOMA-IR **	۲/۷ ± ۳/۲	۷/۶ ± ۹/۳	۰/۵۱۰
QUICKI	۰/۳۵± ۰/۰۴	۰/۳۴ ± ۰/۰۹	۰/۸۱۹
کلسترول تام (mg/dL)	۲۰۸/۷ ± ۴۰/۶	۲۰۱/۶ ± ۵۳/۷	۰/۷۲۰
HDL-C (mg/dL)	۴۵/۴ ± ۱۳/۳	۴۶/۸ ± ۶/۶	۰/۶۴۰
LDL-C (mg/dL)	۱۱۷/۱ ± ۳۴/۱	۱۱۳/۷ ± ۳۸/۹	۰/۸۱۷
تری گلیسرید (mg/dL)	۲۰۷/۹ ± ۱۱۵/۸	۱۶۵/۲ ± ۵۷/۷	۰/۱۳۱
هموسیستئین (µmol/L) **	۱۴ ± ۳/۲	۲۳/۶ ± ۲۸/۸	۰/۵۲۹
MDA (nmol/mL) **	۲۴/۴ ± ۲۰/۴	۲۵/۵ ± ۲۰	۰/۵۴۸
TNF-α (pg/mL) **	۴۶/۱ ± ۴۴/۴	۳۹/۹ ± ۱۹/۷	۰/۵۸۶
IL-6 (pg/mL) **	۵۹/۲ ± ۱۲۵	۷/۴ ± ۱۷/۹	۰/۴۹۲
CK18- M30 (U/L) **	۵۴۳ ± ۳۹۲/۳	۴۴۳/۵ ± ۱۴۹	۰/۶۴۷

تمام داده‌ها به صورت SD ± میانگین گزارش شده‌اند.

* استفاده از آزمون دقیق فیشر

** استفاده از آزمون Mann-Whitney

ALT: آلانین آمینو ترانسفراز، AST: آسپارتات آمینو ترانسفراز،
GGT: گاما گلوتامیل ترانسفراز، FBG: گلوکز ناشتای خون،
HOMA-IR: نماگر مقاومت به انسولین، QUICKI: نماگر حساسیت انسولین،
MDA: مالون دی آلدهید، TNF-α: فاکتور نکروز دهنده تومورα،
IL-6: اینترلوکین ـ۶، Cytokeratin 18-M30: سیتوکراتین ۱۸

فراسنج های تن سنجی و بالینی بیماران بر اساس پلی مورفیسم ژن MTHFR: در پایان ماه سوم مطالعه، گروه CC به طور متوسط ۴/۹ درصد (۷/۹±۵ کیلوگرم) و گروه CT+TT نیز ۴/۹ درصد (۳/۹ ± ۴/۳ کیلوگرم) و در پایان ماه ششم گروه CC ۶/۳ درصد (۸/۴±۶/۳ کیلوگرم) و در گروه CT+TT ۶/۶ درصد (۴/۳ ± ۵/۷ کیلوگرم) کاهش وزن داشتند که بین دو گروه معنی‌دار نبود (جدول شماره ۳).

یافته های سطح گلوکز، انسولین و پروفایل لیپیدی خون بیماران بر اساس پلی مورفیسم ژن MTHFR : گلوکز خون ناشتا در گروه CC کاهش معنی‌دار و در گروه CT+TT افزایش معنی‌دار پیدا کرد که در این گروه در دامنه مقدار طبیعی بود. کلسترول تام و LDL-C در گروه CC و HDL-C در گروه CT+TT کاهش معنی‌دار پیدا کرد (جدول شماره ۴).

سطح آنزیم های کبدی بیماران بر اساس پلی مورفیسم ژن MTHFR: فقط در گروه CC، میزان آنزیم‌های کبدی در ماه سوم و ششم در مقایسه با ابتدای مطالعه کاهش معنی‌دار پیدا کرد (جدول شماره ۵).

مقادیر هموسیستئین، شاخص های استرس اکسیداتیو، التهابی و سیتوکراتین ۱۸ سرم بیماران بر اساس پلی مورفیسم ژن MTHFR: IL-6 در گروه CC افزایش معنی‌دار داشت (جدول شماره ۶).

جدول شماره ۳: شاخص های تن سنجی و بالینی بیماران دو گروه در ابتداء، انتهای ماه سوم و ششم مداخله بر اساس پلی مورفیسم ژن MTHFR

متغیر	گروه CC (n= ۳۵)			گروه CT+TT (n=۹)			سطح معنی داری
	ابتدای مطالعه	ماه سوم	ماه ششم	ابتدای مطالعه	ماه سوم	ماه ششم	
وزن (کیلوگرم)	۹۴/۹ ± ۱۶/۱	۸۹/۹ ± ۱۴/۶ **	۸۹/۶± ۱۴/۷ **,****	۸۹/۸ ± ۱۵/۵	۸۵/۴ ± ۱۶/۱ *	۶۴ ± ۱۶/۶ **,****	۰/۴۲۴ *****
نمایه توده بدن (kg/m^2)	۳۲ ± ۴/۸	۳۰/۴ ± ۴/۵ **	۲۹/۹ ± ۱۴/۴ **	۳۳/۴ ± ۳/۶	۳۱/۷ ± ۳/۳ *	۳۱/۱ ± ۳/۲ **,****	۰/۲۱۵ ******
دور کمر (سانتی متر)	۱۰۵/۲ ± ۱۲/۳	۱۰۰/۴± ۱۰/۹ **	۹۹/۲± ۱۰/۷ **,****	۱۰۸/۳ ± ۱۶/۸	۱۰۶/۳± ۱۶/۱ **	۱۰۳/۴± ۱۶/۶ **,***	۰/۵۲۹ ******
نسبت دور کمر به باسن (WHR)	۰/۹۳ ± ۰/۰۷	۰/۹۱ ± ۰/۰۶***	۰/۹۱ ± ۰/۰۵*	۰/۹۵ ± ۰/۱۲	۰/۹۵ ± ۰/۱۱	۰/۹۴ ± ۰/۱۱ ***	۰/۳۷۰ *****
فشار خون سیستولیک (mmHg)	۱۱۸/۸ ± ۷/۲	۱۱۹/۴ ± ۶/۴	۱۱۸/۹ ± ۶/۶	۱۲۳/۳ ± ۸/۶	۱۱۹/۴ ± ۳/۹	۱۱۴/۴ ± ۵/۳ *,***	۰/۱۲۵ ******
فشار خون دیاستولیک (mmHg)	۸۰/۳ ± ۴/۴	۷۹/۸ ± ۳/۷	۷۶/۷ ± ۴/۹ **,****	۷۸/۹ ± ۶	۸۰/۵ ± ۱/۷	۷۸/۹ ± ۳/۳	۰/۲۴۹ ******

تمام داده ها به صورت SD ± میانگین گزارش شده اند. استفاده از آزمون repeated measures ANOVA

* ۰/۰۵>p در مقایسه با ابتدای مطالعه *** ۰/۰۵ > p در مقایسه با ماه سوم مطالعه ***** p-value بین دو گروه در ماه ششم با استفاده از آزمون Student's t-tests

** ۰/۰۰۱ > p در مقایسه با ابتدای مطالعه **** ۰/۰۰۱ > p در مقایسه با ماه سوم مطالعه ****** p-value بین دو گروه در ماه ششم با استفاده از آزمون Mann-Whitney

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

جدول شماره ۴ : مقایسه گلوکز، انسولین، HOMA-IR، QUICKI و پروفایل لیپیدی دو گروه بیماران در ابتدا و انتهای مطالعه بر اساس پلی مورفیسم ژن MTHFR

متغیر	گروه CC (n= ۳۵)			گروه CT+TT (n=۹)			سطح معنی داری
	ابتدای مطالعه	ماه ششم	سطح معنی داری	ابتدای مطالعه	ماه ششم	سطح معنی داری	
FBG (mg/dl) *	۱۰۶/۶ ± ۳۶	۱۰۰/۱ ± ۴۷/۶	۰/۰۱۲	۸۸/۴ ± ۹/۱	۹۵ ± ۸/۳	۰/۰۴۲	۰/۵۲۹ **
انسولین ناشتا (µU/mL) *	۹/۷ ± ۹/۲	۱۱/۳ ± ۱۱/۵	۰/۵۰۸	۳۷/۲ ± ۴۷	۱۶/۶ ± ۱۴/۱	۰/۵۱۵	۰/۱۷۴ **
HOMA-IR *	۲/۷ ± ۳/۲	۲/۸ ± ۲/۹	۰/۸۳۱	۷/۶ ± ۹/۳	۳/۸ ± ۳/۱	۰/۵۱۵	۰/۱۶۵ **
QUICKI	۰/۳۵ ± ۰/۰۴	۰/۳۵ ± ۰/۰۵	۰/۶۹۸	۰/۳۴ ± ۰/۰۹	۰/۳۳ ± ۰/۰۴	۰/۶۰۸	۰/۱۷۱
کلسترول تام (mg/dl)	۲۰۸/۷ ± ۴۰/۶	۱۸۹/۱ ± ۳۶/۷	۰/۰۰۱	۲۰۱/۶ ± ۵۳/۷	۱۷۲/۹ ± ۴۴/۶	۰/۱۸۸	۰/۲۶۸
HDL-C (mg/dl)	۴۵/۴ ± ۱۳/۳	۴۲/۶ ± ۹/۴	۰/۱۵۷	۴۶/۸ ± ۶/۶	۴۱/۲ ± ۷/۴	۰/۰۱۲	۰/۶۹۷
LDL-C (mg/dl)	۱۱۷/۱ ± ۳۴/۱	۱۰۲/۵ ± ۲۴/۷	۰/۰۰۴	۱۱۳/۷ ± ۳۸/۹	۹۴/۵ ± ۳۲/۹	۰/۲۱۰	۰/۴۲۱
تری گلیسرید (mg/dl)	۲۰۷/۹± ۱۱۵/۸	۱۹۶/۶±۱۲۶/۷	۰/۴۲۳	۱۶۵/۲ ± ۵۷/۷	۱۴۷/۴ ± ۵۶/۹	۰/۳۰۱	۰/۲۶۶

تمام داده ها به صورت SD ± میانگین گزارش شده اند.

* استفاده از آزمون Wilcoxon signed rank test درون گروه

** *p*-value بین دو گروه در ماه ششم با استفاده از آزمون Mann-Whitney

FBG: گلوکز ناشتای خون، HOMA-IR: نماگر مقاومت به انسولین، QUICKI: نماگر حساسیت انسولین

جدول شماره ۵: مقایسه میزان آنزیم های کبدی دو گروه بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی در ابتداء، ماه سوم و ششم مداخله بر اساس پلی مورفیسم ژن MTHFR

متغیر	گروه CC (n= ۳۵)			گروه CT+TT (n=۹)			سطح معنی داری*
	ابتدای مطالعه	ماه سوم	ماه ششم	ابتدای مطالعه	ماه سوم	ماه ششم	
ALT (IU/L)	۸۰/۷ ± ۳۹	۴۶/۵ ± ۲۴/۷ **	۴۹/۶ ±۲۷/۸ **	۷۳/۹ ±۳۵/۹	۵۰ ± ۱۱/۴	۵۶/۱ ± ۲۲/۵	۰/۲۶۱
AST (IU/L)	۴۵/۹ ± ۱۶/۶	۳۱/۳ ± ۱۲/۵ **	۳۳/۳ ±۱۵/۷ **	۵۵/۷ ± ۳۳	۳۸/۴ ± ۸/۴	۴۰/۵ ±۱۴/۸	۰/۱۱۱
GGT (IU/L)	۴۷/۶ ± ۳۲/۷	۳۷/۴ ± ۲۸/۳ **	۳۸/۱ ± ۲۲ **	۴۰ ± ۲۳/۱	۴۱/۹ ±۲۳/۲	۴۷/۲ ±۳۳/۹	۰/۰۹۸

تمام داده ها به صورت SD ± میانگین گزارش شده اند. استفاده از آزمون repeated measures ANOVA

* *p*-value بین دو گروه در ماه ششم با استفاده از آزمون Mann-Whitney

** $p<$ ۰/۰۰۱ در مقایسه با ابتدای مطالعه درون گروه

ALT: آلانین آمینو ترانسفراز، AST: آسپارتات آمینو ترانسفراز، GGT: گاما گلوتامیل ترانسفراز

جدول شماره ۶: مقایسه سطوح هموسیستئین، مالون دی آلدهید، شاخص های التهابی سرم و سیتوکراتین ۱۸ در ابتدا و ماه ششم مداخله بر اساس پلی مورفیسم ژن MTHFR

متغیر	گروه CC (n= ۳۵)			گروه CT+TT (n=۹)			سطح معنی داری**
	ابتدای مطالعه	ماه ششم	سطح معنی داری*	ابتدای مطالعه	ماه ششم	سطح معنی داری*	
هموسیستئین (µmol/l)	۱۴ ± ۳/۲	۱۴/۷ ± ۳/۵	۰/۱۲۵	۲۳/۶ ± ۲۸/۸	۲۴/۵ ± ۲۹/۷	۰/۲۵۱	۰/۸۶۴
MDA (nmol/ml)	۲۴/۴ ± ۲۰/۴	۲۷ ± ۱۸/۴	۰/۰۸۴	۲۵/۵ ±۲۰	۲۳/۹ ± ۱۵/۹	۰/۲۶۰	۰/۹۷۷
TNF-α (pg/ml)	۴۶/۱ ± ۴۴/۴	۴۱/۴ ± ۴۶/۲	۰/۳۰۲	۳۹/۲ ± ۱۹/۷	۴۹/۲ ± ۴۳/۸	۰/۶۷۸	۰/۶۴۷
IL-6 (pg/ml)	۵۹/۲ ± ۱۲۵	۷۳/۵ ± ۱۳۹	۰/۰۰۱	۷/۴ ± ۱۷/۹	۱۰/۴ ± ۲۱/۵	۰/۸۸۹	۰/۱۱۷
CK18- M30 (U/L)	۵۴۳/۱ ± ۳۹۲/۳	۴۸۰/۱ ± ۳۵۶/۵	۰/۰۸۵	۴۴۳/۵ ± ۱۴۹	۴۲۶/۹ ± ۱۳۵/۶	۰/۹۵۳	۰/۶۸۹

* استفاده از آزمون Wilcoxon signed rank test درون گروه

** *p*-value بین دو گروه در ماه ششم با استفاده از آزمون Mann-Whitney

MDA: مالون دی آلدهید، Cytokeratin 18- M30: سیتوکراتین ۱۸، TNF-α: فاکتور نکروز دهنده تومورα، IL-6: اینترلوکین- ۶

دریافت مواد مغذی و فعالیت بدنی بیماران بر اساس پلی مورفیسم ژن MTHFR: در آنالیز دریافت رژیم غذائی ابتدای مطالعه، فقط فیبر کل اختلاف معنی‌دار داشت که مقایسه از طریق میانگین تغییرات انجام گرفت. تغییرات ماه ششم نسبت به ابتدای مطالعه در گروه CC (۱۷/۲ g/d ± ۱۳/۷-) و در گروه CT+TT (۲۱/۲ g/d ± ۳/۹-)بود که از نظر آماری معنی‌دار نبود(p = ۰/۱۵۲). انرژی، پروتئین، کربوهیدرات، کل قند، ساکارز، کل چربی، چربی اشباع شده، اسید چرب تک غیر اشباع (MUFA)، اسید چرب چند غیراشباع

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

(PUFA)، ویتامین B6 و کل فولات در ماه سوم و ششم نسبت به ابتدای مطالعه و بتاکاروتن در ماه ششم نسبت به ابتدای مطالعه در هر دو گروه کاهش معنی‌دار داشت. فروکتوز، کل فیبر، کلسترول، سدیم، پتاسیم، ویتامین C، ویتامین E و سلنیوم در گروه CC در ماه سوم و ششم نسبت به ابتدای مطالعه کاهش معنی‌دار داشت. ویتامین A، آلفاکاروتن، ویتامین B12 در دو گروه تفاوت معنی‌دار آماری نداشت. هم‌چنین فعالیت بدنی در دو گروه در طول مدت مطالعه تغییر معنی‌داری نداشت (اطلاعات نشان داده نشده است).

بحث

پژوهش حاضر، اولین مطالعه‌ای است که اثر پلی‌مورفیسم‌های C677T (rs 1801133) و MTHFR A1298C (rs 1801131) بر رژیم غذائی کاهش وزن را در درمان بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی ارزیابی کرد. یافته‌های حاصل از این مطالعه نشان می دهد که کاهش ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ کیلوکالری از انرژی دریافتی روزانه برحسب وزن تعدیل شده، اگر چه در هر دو گروه در پایان ماه سوم و ششم سبب میزان کاهش وزن مشابه شده بود، اما در گروه CC با کاهش معنی‌دار گلوکز ناشتا، کلسترول تام، LDL-C، آنزیم‌های کبدی و افزایش IL-6 همراه بود و در گروه CT+TT سبب افزایش معنی‌دار میزان گلوکز ناشتا و کاهش معنی‌دار HDL-C گردید. اگر چه هموسیستئین در هر دو گروه افزایش اندک یافت، اما در گروه CT+TT میزان هموسیستئین بالاتر از حد طبیعی قرار داشت. در ارتباط با شاخص‌های تن سنجی، یافته‌های این مطالعه مشابه با یافته‌های مطالعات پیشین است(۱۶،۲۸-۳۵). مطالعه ما یک مداخله انحصاری تغذیه ای است. این نتایج همسو با مطالعاتی است‌که تعدیل اصلاح شیوه زندگی شامل رژیم غذایی و فعالیت بدنی را توصیه می‌کند(۱۶،۳۱-۳۳). یافته‌های این مطالعه نشان داد که کاهش وزن، اثر مفیدی بر روی فشارخون نیز دارد. با وجود این که فشار خون افراد مورد مطالعه در دامنه طبیعی بود، ۶/۳ درصد کاهش وزن در پایان ماه ششم مربوط به گروهCC پلی‌مورفیسم کاهش معنی‌داری در فشارخون دیاستولیک ایجاد نمود، اما فشارخون سیستولیک نیز در پایان ماه ششم با ۶/۶ درصد در گروه CT+TT پلی‌مورفیسم کاهش معنی‌دار پیدا کرد.

Shah و همکاران کاهش معنی‌دار در فشارخون سیستولی در بیماران NAFLD با مداخله‌ی تغذیه‌ای و فشارخون سیستولی و دیاستولی در بیماران با مداخله‌ی تغذیه‌ای و فعالیت بدنی گزارش کردند(۳۳). هم‌چنین Oza و همکاران نشان دادند که اصلاح شیوه ی زندگی، سبب کاهش معنی‌دار فشار خون سیستولی و دیاستولی در بیماران مبتلا به NAFLD می‌شود(۳۲)؛ هر چند هر دو این مطالعات در بیماران با سنین بالا انجام شد. Thomas و همکاران تغییرات معنی‌داری در فشارخون سیستولی و دیاستولی مشاهده نکردند که این نتیجه می‌تواند ناشی از درصد کم کاهش وزن (۴ درصد) در جمعیت مورد مطالعه و تعداد کم نمونه‌ها (۱۰ نفر) باشد(۳۴).

در مطالعه حاضر، کاهش معنی‌دار دریافت Mg, Ca, K, Na از طریق رژیم غذایی در گروه‌هایی که فشار خون دیاستولیک آن‌ها کاهش پیدا کرد، دیده شد. اما در گروه CT+TT که فشارخون سیستولیک کاهش یافت، کاهش دریافت معنی‌دار نبود. البته لازم به ذکر است که میزان دریافت مواد معدنی فوق در طول مطالعه در دامنه میزان مورد نیاز روزانه بود.

در مطالعه حاضر و مطالعات مشابه، ارزیابی میزان دریافت نمک مصرفی به عنوان عامل مخدوشگر در تعیین میزان تغیرات فشارخون صورت نگرفت، از طرفی با توجه به این که توصیه ای درباره‌ی مصرف نمک به بیماران ارائه نشد، به نظر می‌رسد که کاهش وزن بیش از ۵ درصد می‌تواند بر کاهش فشار خون بیماران مبتلا به NAFLD تاثیر داشته باشد. از سوی دیگر کاهش دریافت انرژی در رژیم کاهش وزن، به یقین با کاهش دریافت سدیم همراه است که این امر نیز می‌تواند در

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

پائین آمدن فشارخون تاثیر داشته باشد. نشان داده شده که کاهش وزن می‌تواند سفتی جدار رگ‌ها (Arterial Stiffness) را کاهش و عملکرد آندوتلیالی را بهبود بخشد که زمینه ساز اثرات کاهندگی فشارخون است(۳۷،۳۶). اثر کاهش وزن بر سطح گلوکز و انسولین ناشتا در گروه CC به صورت کاهش معنی‌دار و در گروه CT+TT پلی‌مورفیسم سبب افزایش معنی‌دار میزان گلوکز ناشتا شد که البته در گروه اخیر در دامنه مقدار طبیعی بود. یافته‌های این بررسی با مطالعات Promrat (۱۶)، Lang (۳۰)، Thomas (۳۴) هماهنگ است. این امر ممکن است به دلیل سطح طبیعی گلوکز و انسولین قبل از مداخله باشد. با وجود الگوی نسبتاً طبیعی چربی خون در بیماران، یافته‌ها کاهش معنی‌دار سطح کلسترول تام و LDL را در گروه CC و کاهش معنی‌دار مقدار HDL را در گروه CT+TT نشان داد. یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که کاهش وزن بیش از ۵ درصد همانند آن چه در فشارخون اتفاق افتاد، سبب بهبود معنی دار در سطح لیپیدهای خون می‌شود و اثرات مفیدی را بر وضعیت سلامتی و فاکتورهای خطر قلبی و عروقی دارد. نتایج مطالعه با مطالعه Lang (۳۰)، Elias (۲۸)، de Luis (۳۸) مطابقت دارد. اما در مطالعه Thomas (۳۴) و همکاران، تغییرات معنی‌داری در این رابطه مشاهده نشد که می‌تواند ناشی از میزان کم کاهش وزن (۴ درصد) و تعداد کم نمونه‌ها (۱۰ نفر) باشد.

به طور کلی پذیرفته شده است که کاهش وزن بیش‌تر از ۵ درصد در افراد چاق، تغییرات مطلوبی در بسیاری از عوامل خطر بروز بیماری‌های قلبی عروقی ایجاد می‌کند(۳۹). این امر به ویژه برای مبتلایان به کبد چرب از اهمیت بیش‌تری برخوردار است. در تحلیل یافته‌های مربوط به گروه پلی‌مورفیسم، میزان آنزیم‌های کبدی در گروه CT+TT با وجود ۴/۹ درصد و ۶/۶ درصد کاهش وزن به ترتیب در ماه سوم و ششم که مشابه گروه CC بود، کاهش معنی‌دار پیدا نکرد و حتی آنزیم GGT افزایش یافت.

آنزیم متیلن تترا هیدروفولات ردوکتاز (MTHFR)، ۵-۱۰ متیلن تترا هیدروفولات را به ۵ - متیل تترا هیدروفولات تبدیل می‌کند که برای متیلاسیون مجدد هموسیستئین و تبدیل به متیونین مورد استفاده قرار می‌گیرد. کاهش در فعالیت آنزیم MTHFR به دلیل پلی‌مورفیسم‌های C677T و A1298C، منجر به افزایش سطح هموسیستئین می‌شود(۱۳،۱۴،۴۰). این امر سبب استرس شبکه آندوپلاسمیک، پراکسیداسیون لیپیدی و منجر به استئاتوزیس کبدی شدیدتر می‌گردد. این فرآیند عاملی جهت افزایش میزان آنزیم‌های کبدی در افراد گروه CT+TT است(۱۳،۱۴،۴۱،۴۲). لذا با وجود کاهش وزن مشابه دو گروه در ماه سوم و پایان مطالعه، عدم تغییر معنی‌دار فعالیت بدنی در دو گروه، کاهش معنی‌دار دریافت انرژی، پروتئین، کربوهیدرات، کل قند، ساکارز، کل چربی، چربی اشباع شده در هر دو گروه و نیز عدم کاهش معنی‌دار در دریافت آنتی‌اکسیدان‌ها از طریق رژیم غذائی بر خلاف گروه CC، سطوح افزایش یافته آنزیم‌های کبدی کاهش معنی‌داری پیدا نکرد. این مطالعه برای اولین بار اثرات هم‌افزائی پلی‌مورفیسم C677T/A1298C ژن MTHFR را بر روی آنزیم‌های کبدی، علیرغم رژیم غذائی کاهش وزن نشان می‌دهد.

کاهش وزن در پایان ماه ششم در گروه CC سبب کاهش بیش‌تر سطح سیتوکراتین ۱۸ گردید، اما معنی‌دار نبود. سیتوکراتین ۱۸، پروتئین داخل سلولی است که در سطوح بالا توسط بسیاری از سلول‌ها با مبدا اپی‌تلیال از جمله سلول‌های کبدی بیان می‌شود. چون این پروتئین احتمالاً فقط بعد از تجزیه و از هم پاشیدگی غشاء پلاسمایی در خون ظاهر می‌شود، از سطوح پلاسمایی آن به عنوان یک وسیله اندازه‌گیری مرگ سلولی استفاده می‌شود(۴۳،۴۴). در این مطالعه، سطوح IL-6 افزایش یافت که در گروه CC معنی‌دار بود. مقدار TNF- α نیز در گروه CT+TT، افزایش نشان داد، ولی معنی‌دار نبود.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

گزارش‌های اولیه، عملکرد محافظت کننده و ضد آپوپتوزی IL-6 را در بیماری کبد چرب پیشنهاد می‌کند که مربوط به توانائی آن در سرکوب استرس اکسیداتیو و عملکرد معیوب میتوکندریائی و پیشگیری از آزادسازی گونه‌های فعال اکسیژن است(۴۵-۴۷). با وجود این، مواجهه مزمن IL-6، کبد را به صدمه آپوپتوز سلولی (apoptotic cell death) حساس می‌کند(۴۹،۴۸،۱۰). Esposito و همکاران در کارآزمائی بالینی، کاهش وزن ۱۰ درصد یا بیش‌تر در زنان چاق و مدت زمان ۲ سال را برای کاهش IL-6 مطرح کردند(۵۰). Lang و همکاران پیشنهاد کردند که کاهش وزن معنی دار و طولانی مدت از طریق اصلاح شیوه زندگی به مدت ۱۲ماه برای کاهش سطوح TNF-α لازم است(۳۰). بنابراین مدت زمان کم مداخله (۶ ماه) در مطالعه حاضر ممکن است یکی از دلایل چنین یافته‌هایی باشد. از طرفی شواهد بسیاری نقش مرکزی TNF-α و سایر سیتوکین‌های پیش التهابی را در پیدایش کبد چرب پیشنهاد می‌کند. اگرچه دلایل متعدد دیگری نیز احتمالاً برای یافته‌های ما وجود دارد. در حقیقت TNF-α به‌طور نسبی نیمه عمر کوتاهی دارد و سطوح کم در گردش آن ممکن است تغییرات اتفاق افتاده در بافت کبدی را نشان ندهد. علاوه بر این، حساسیت سنجش در جمعیت‌های مختلف و فقدان تطبیق برای فاکتورهای دیگر ممکن است TNF-α در گردش را تحت تاثیر قرار دهند(۴۸،۴۶). بیان ژن TNF-α و رسپتور TNF در کبد بیماران NASH در مقایسه با کبد سالم و کبد چرب افزایش می‌یابد و بیان ژن بیش‌تر در بیمارانی که بیماری آن‌ها شدیدتر است (severe NASH) دیده می‌شود(۴۷، ۵۱). الگوی مشابهی در مورد سطوح IL-6 دیده شده است(۴۹). در مطالعه حاضر مقدار مالون دی آلدهید سرم (MDA) به عنوان شاخص پراکسیداسیون چربی اندازه‌گیری شد و تغییرات معنی‌داری در سطح سرمی آن دیده نشد و در گروه CT+TT کمی کاهش یافت. MDA در ۹۰ درصد بیماران مبتلا به NASH در مقایسه با بیماران مبتلا به استئاتوزیس افزایش می‌یابد که توجیه‌کننده افزایش استرس اکسیداتیواست. استفاده از MDA به عنوان بیومارکر، بحث انگیز باقی مانده است، چون به‌طور انحصاری از پراکسیداسیون لیپید به وجود نمی‌آید و از نظر متابولیکی پایدار نیست و تعیین رنگ سنجی آن اختصاصیت (specificity) کم‌تری دارد(۵۲). اجزای تشکیل‌دهنده رژیم غذایی شامل ویتامین‌های آنتی‌اکسیدانی می‌تواند واکنش‌های اکسیداسیون و استرس اکسیداتیو را تعدیل کند(۵۳). اگرچه اصلاح رژیم غذایی در این مطالعه منجر به کاهش دریافت عوامل آنتی اکسیدانی مانند ویتامین C، E و سلنیوم شد، با این حال مقدار این مواد در برنامه غذایی روزانه افراد در دامنه DRI بود و این امر نمی‌تواند سیستم احیاء بدن را تحت تاثیر قرار دهد. افزون بر این، دریافت تمام اجزای رژیم غذائی شامل عوامل آنتی‌اکسیدانی و اکسیدان به میزان مشابهی کاهش یافتند. از طرف دیگر ارتباط معنی‌داری بین اندازه استرس اکسیداتیو و درجه التهاب یا مرحله فیبروز در بیماران مبتلا به NAFLD دیده نشده است(۵۵،۵۴). این گونه به نظر می‌رسد که بین استرس اکسیداتیو در کبد و سطح فراسنج‌های مربوط به آن در گردش خون، ناهماهنگی وجود دارد. در مطالعه حاضر، میزان هموسیستئین سرم بعد از ۶ ماه مداخله در گروه CC با افزایش اندک تقریباً در محدوده طبیعی بود و در گروه پلی مورفیسم CT+TT این میزان بالاتر از حد طبیعی قرار داشت که معنی‌دار نبود. دو پلی‌مورفیسم شایع ژن MTHFR عبارتند از C677T و A1298C که پلی‌مورفیسم C677T با افزایش متوسط میزان هموسیستئین خون همراه است. این پلی‌مورفیسم در جایگاه کاتالیز آنزیم است که سبب می‌شود به حرارت حساس گردد. فعالیت آنزیم در افراد دارای ژنوتیپ TT تقریباً ۳۰ درصد و در افراد CT، ۶۵ درصد در مقایسه با حالت طبیعی CC است(۴۲،۱۴،۱۱). با این حال به نظر می‌رسد که پلی مورفیسم A1298C به تنهایی تاثیر قابل توجهی بر سطح هموسیستئین پلاسما ندارد و نقش تعیین‌کننده خود را در ترکیب با C677Tایفا می‌کند(۵۶). خصوصاً

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

زمانی که پلی‌مورفیسم‌های ژن MTHFR در حالت هتروزیگوت مرکب (A1298C / C677T) باشند که می‌تواند فعالیت آنزیم را تا ۵۰ درصد کاهش دهد(۵۷).

مطالعه حاضر شواهدی را فراهم می‌کند که زمینه ژنتیکی مانند پلی‌مورفیسم MTHFR از طریق افزایش هموسیستئین خون، سبب اختلال متابولیسم لیپیدها می‌گردد و ممکن است در توسعه درجات شدیدتر استئاتوزیس موثر باشد و می‌تواند پیشرفت بیماری به سمت فیبروز کبدی را تسریع بخشد. مکانیسم‌های پایه این اثر شامل افزایش حساسیت‌های سلول‌های کبدی به استرس اکسیداتیو، صدمه با واسطه سیتوکین‌ها و مقاومت انسولین وابسته به استئاتوزیس است.

محدودیت‌های این مطالعه شامل استفاده از سنجش آنزیم‌های کبدی و سونوگرافی برای تشخیص بیماری کبد چرب غیرالکلی که در نتیجه امکان شناسائی بیماران کبد چرب ساده و NASH با استفاده از این روش‌ها وجود نداشت (نمونه‌برداری از کبد، دقیق‌ترین روش ارزیابی میزان و وسعت آسیب کبدی در بیماران مبتلا به NAFLD است که انجام آن در بیماران سرپائی تحقیق حاضر، امکان‌پذیر نبود). حجم کم نمونه و با توجه به نوع مطالعه، فقدان گروه شاهد، از دیگر محدودیت‌های مطالعه است.

به طور کلی یافته‌های این مطالعه پس از ۶ ماه مداخله کاهش وزن در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی، نشان می‌دهد که پلی‌مورفیسم‌های ژن متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز (MTHFR) در درمان بیماری باید مورد توجه قرار گیرد.

سپاسگزاری

بدین وسیله از تمامی بیماران شرکت‌کننده در مطالعه که بدون همکاری و همراهی آنان، انجام این مطالعه امکان‌پذیر نبود، کمال تشکر و سپاس را داریم. این طرح برگرفته از پایان‌نامه دکتری تغذیه بوده که بودجه آن توسط دانشگاه علوم پزشکی مازندران و انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذائی کشور تامین شده است.

References

1. Mensink RP, Plat J, Schrauwen P. Diet and nonalcoholic fatty liver disease. Curr Opin Lipidol 2008; 19(1): 25-29.
2. Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. Am J Clin Nutr 2007; 86(2): 285-300
3. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. Hepatology 2004; 40(6): 1387-1395.
4. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. Gastroenterology 2011; 140(1): 124-131.
5. Lankarani KB, Ghaffarpasand F, Mahmoodi M, Lotfi M, Zamiri N, Heydari ST, et al. Non Alcoholic Fatty Liver Disease in Southern Iran: A Population Based Study. Hepat Mon 2013; 13(5): e9248.
6. Sotoudehmanesh R, Sotoudeh M, Ali-Asgari A, Abedi-Ardakani B, Tavangar S-M, Khakinejad A, et al. Silent liver diseases in autopsies from forensic medicine of Tehran. Arch Iran Med 2006; 9(4): 324-328.
7. Amirkalali B, Poustchi H, Keyvani H, Khansari MR, Ajdarkosh H, Maadi M, et al.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Its Predictors in North of Iran. Iran J Public Health 2014; 43(9): 1275-1283.

8. De Bruyne RML, Fitzpatrick E, Dhawan A. Fatty liver disease in children: eat now pay later. Hepatol Int 2010; 4(1): 375-385.
9. Lonardo A, Caldwell SH, Loria P. Clinical physiology of NAFLD: a critical overview of pathogenesis and treatment. Expert Rev Endocrinol Metab 2010; 5(3): 403-423.
10. Tsochatzis EA, Papatheodoridis GV, Archimandritis AJ. Adipokines in nonalcoholic steatohepatitis: from pathogenesis to implications in diagnosis and therapy. Mediators Inflamm 2009; 831670.
11. McClain CJ, Mokshagundam SP, Barve SS, Song Z, Hill DB, Chen T, et al. Mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis. Alcohol 2004; 34(1):67-79.
12. Cave M, Deaciuc I, Mendez C, Song Z, Joshi-Barve S, Barve S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition. J Nutr Biochem 2007; 18(3): 184-195.
13. Sazci A, Ergul E, Aygun C, Akpinar G, Senturk O, Hulagu S. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). Cell Biochem Funct 2008; 26(3): 291-296.
14. Serin E, Güçlü M, Ataç FB, Verdi H, Kayaselçuk F, Özer B, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and nonalcoholic fatty liver disease. Dig Dis Sci 2007; 52(5): 1183-1186.
15. Zhou YJ, Li YY, Nie YQ, Yang H, Zhan Q, Huang J, et al. Influence of polygenetic polymorphisms on the susceptibility to non alcoholic fatty liver disease of Chinese people. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25(4): 772-777.
16. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2010; 51(1): 121-129.
17. Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. Hepatology 2009; 49(1): 306-317.
18. Zelber-Sagi S, Ratziu V, Oren R. Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence. World J Gastroenterol 2011; 17(29): 3377-3389.
19. Duvnjak M, Tomasic V ,Gomercic M, Smircic-Duvnjak L, Barsic N, Lerotic I. Therapy of nonalcoholic fatty liver disease: current status. J Physiol Pharmacol 2009; 60(suppl 7): 57-66.
20. Anstee QM, Daly AK, Day CP. Genetic modifiers of non-alcoholic fatty liver disease progression. Biochim Biophys Acta 2011; 1812(11): 1557-1566.
21. Attar BM, Van Thiel DH. Current Concepts and Management Approaches in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Scientific World Journal 2013; 2013: 481893.
22. Hernaez R. Genetic factors associated with the presence and progression of nonalcoholic fatty liver disease: a narrative review. Gastroenterol Hepatol 2012; 35(1): 32-41.
23. Ghaemi A, Taleban FA, Hekmatdoost A, Rafiei A, Hosseini V, Amiri Z, et al. How Much Weight Loss is Effective on Nonalcoholic Fatty Liver Disease? Hepat Mon 2013; 13(12): e15227.
24. Ghaemi AR, Taleban FA, Hekmatdoost A, Rafiei A, Hosseini V, Amiri Z, et al. Effect

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

of weight reduction diet on non-alcoholic fatty liver disease. Iranian Journal of Nutrition Sciences & Food Technology. 2013; 8(2): 123-134.

25. Gaaib JN, Nassief AF, Al-Assi A. Simple salting–out method for genomic DNA extraction from whole Blood. Tikrit J Pure Sci 2011; 16(2): 9-11.
26. de Deus DM, de Lima EL, Seabra Silva RM, Leite EP, Cartaxo Muniz MT. Influence of Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T, A1298C, and G80A Polymorphisms on the Survival of Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. Leukemia Ressearch and Treatment 2012; 292043.
27. Saravani M, Salimi S, Yaghmaei M , Mokhtari M, Jafari M. Association between methylene tetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism with preeclampsia in south-east of Iran. Zahedan Journal of Research in Medical Sciences 2011; 13(7): 39-43.
28. Elias MC, Parise ER, Carvalho L, Szejnfeld D, Netto JP. Effect of 6-month nutritional intervention on non-alcoholic fatty liver disease. Nutrition 2010; 26(11-12): 1094-1099.
29. 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): 413-419.
30. Lang HF, Chou CY, Sheu WH, Lin JY. Weight loss increased serum adiponectin but decreased lipid levels in obese subjects whose body mass index was lower than 30 kg/m(2). Nutr Res 2011; 31(5): 378-386.
31. Larson-Meyer DE, Newcomer BR, Heilbronn LK, Volaufova J, Smith SR, Alfonso AJ, et al. Effect of 6-month calorie restriction and exercise on serum and liver lipids and markers of liver function. Obesity (Silver Spring) 2008; 16(6): 1355-1362.
32. Oza N, Eguchi Y, Mizuta T, Ishibashi E, Kitajima Y, Horie H, et al. A pilot trial of body weight reduction for nonalcoholic fatty liver disease with a home-based lifestyle modification intervention delivered in collaboration with interdisciplinary medical staff. J gastroenterol 2009; 44(12): 1203-1208.
33. Shah K, Stufflebam A, Hilton TN, Sinacore DR, Klein S, Villareal DT. Diet and exercise interventions reduce intrahepatic fat content and improve insulin sensitivity in obese older adults. Obesity 2009; 17(12): 2162-2168.
34. Thomas EL, Brynes AE, Hamilton G, Patel N, Spong A, Goldin RD, et al. Effect of nutritional counselling on hepatic, muscle and adipose tissue fat content and distribution in non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 2006; 12(36): 5813-5819.
35. Uslan I, Acarturk G, Karaca E, Albayrak R, Yuksel S, Colbay M, et al. The effects of weight loss on normal transaminase levels in obese patients .Am J Med Sci 2007; 334(5): 327-330.
36. Dengel DR, Kelly AS, Olson TP, Kaiser DR, Dengel JL, Bank AJ. Effects of weight loss on insulin sensitivity and arterial stiffness in overweight adults. Metabolism 2006; 55(7): 907-911.
37. Pierce GL, Beske SD, Lawson BR, Southall KL, Benay FJ, Donato AJ, et al. Weight loss alone improves conduit and resistance artery endothelial function in young and older

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

overweight/obese adults. Hypertension 2008; 52(1): 72-79.

38. de Luis DA, Aller R, Izaola O, Sagrado MG, Conde R, Gonzalez JM. Effect of a hypocaloric diet in transaminases in nonalcoholic fatty liver disease and obese patients, relation with insulin resistance. Diabetes Res Clin Pract 2008; 79(1): 74-78.
39. Vetter ML, Wadden TA ,Chittams J, Diewald LK, Panigrahi E, Volger S, et al. Effect of lifestyle intervention on cardiometabolic risk factors: results of the POWER-UP trial. Int J Obes (Lond) 2013; 37 (Suppl 1): S19-24.
40. de Carvalho SC, Muniz MT, Siqueira MD, Siqueira ER, Gomes AV, Silva KA, et al. Plasmatic higher levels of homocysteine in Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Nutr J 2013; 12(1): 37.
41. Hooper AJ, Adams LA, Burnett JR. Genetic determinants of hepatic steatosis in man. J lipid Res 2011; 52(4): 593-617.
42. Siqueira ER, Oliveira CP, Muniz MT, Silva F, Pereira LM, Carrilho FJ. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism and high plasma homocysteine in chronic hepatitis C (CHC) infected patients from the Northeast of Brazil. Nutr J 2011; 19(10): 86.
43. Tamimi TI, Elgouhari HM, Alkhouri N, Yerian LM, Berk MP, Lopez R, et al. An apoptosis panel for nonalcoholic steatohepatitis diagnosis. J Hepatol 2011; 54(6): 1224-1229.
44. Wieckowska A, McCullough AJ ,Feldstein AE. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future. Hepatology 2007; 46(2): 582-589.
45. Jarrar MH, Baranova A, Collantes R, Ranard B, Stepanova M, Bennett C, et al. Adipokines and cytokines in non‐alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2008; 27(5): 412-421.
46. Puppala J, Siddapuram SP, Akka J, Munshi A. Genetics of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Overview. J Genet Genomics 2013; 40(1): 15-22.
47. Tilg H, Hotamisligil GS .Nonalcoholic fatty liver disease: cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance. Gastroenterology 2006; 131(3): 934-945.
48. Carter-Kent C, Zein NN, Feldstein AE. Cytokines in the pathogenesis of fatty liver and disease progression to steatohepatitis: implications for treatment. Am J Gastroenterol 2008; 103(4): 1036-1042.
49. Wieckowska A, Papouchado BG, Li Z, Lopez R, Zein NN, Feldstein AE. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol 2008; 103(6): 1372-1379.
50. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women. JAMA 2003; 289(14): 1799-1804.
51. Rolo AP, Teodoro JS, Palmeira CM. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. Free Radic Biol Med 2012; 52(1): 59-69.
52. Koek GH, Liedorp PR, Bast A. The role of oxidative stress in non-alcoholic steatohepatitis. Clin Chim Acta 2011; 412(15-16): 1297-1305.
53. Grattagliano I, Palmieri VO, Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Oxidative stress-induced risk factors associated with the metabolic syndrome: a unifying hypothesis. J Nutr Biochem 2008; 19(8): 491-504.
54. Bonnefont-Rousselot D, Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Beucler I, Poynard T. Blood oxidative stress markers are unreliable

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

markers of hepatic steatosis. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23(1): 91-98.

55. Madan K, Bhardwaj P, Thareja S, Gupta SD, Saraya A. Oxidant stress and antioxidant status among patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). J Clin Gastroenterol 2006; 40(10): 930-935.
56. Weisberg IS, Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Chen Z, Curtis Ellison R, et al. The 1298A-->C polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): in vitro expression and association with homocysteine. Atherosclerosis 2001; 156(2): 409-415.
57. Varga EA, Sturm AC, Misita CP, Moll S. Homocysteine and MTHFR mutations relation to thrombosis and coronary artery disease. Circulation 2005; 111(19): e289-e93.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]