

ویت ایس

Nature knows best!



Vit
Ace

تهیه شده در

دیپارتمان علمی شرکت دایاژن فارمد



 GreenNature

دایژن فارم

DAYAGEN
PHARMED



ارمغانی از طبیعت برای داشتن
کبدی سالم



فهرست

- ۱۱ همه‌گیرشناسی بیماری‌های کبد
- ۱۱ روند جهانی بیماری‌های کبد
- ۱۳ بیماری‌های کبدی در ایران
- ۱۳ پیامدهای سلامت عمومی
- ۱۴ پاتوفیزیولوژی استئاتوز کبدی
- ۱۵ نقش لیپوتوکسیسیتی در پاتوژنز NAFLD و پیشرفت به NASH
- ۱۹ محور روده کبد و نقش اندوتوکسمی در پیشرفت NAFLD
- ۲۱ استرس اکسیداتیو و فرضیه "ضربه‌های متعدد"
- ۲۲ منابع
- ۲۳ هیستوپاتولوژی و درجه‌بندی NAFLD
- راهنمای به‌روزشده برای مدیریت بیماری کبد چرب مرتبط با اختلالات
- ۲۶ متابولیسمی (MASLD)
- ۲۶ نام‌گذاری جدید
- ۲۹ معیارهای تشخیصی و تعاریف

- ۳۰ غربالگری و طبقه‌بندی خطر
- ۳۰ رویکردهای مدیریت بیماری
- ۳۰ مداخلات سبک زندگی
- ۳۱ رویکردهای درمانی
- ۳۲ جراحی چاقی
- ۳۲ پایش و پیگیری
- ۳۳ ملاحظات ویژه برای جمعیت‌های خاص
- ۳۳ جهت‌گیری‌های آینده
- ۳۴ نتیجه‌گیری
- ۳۵ نیاز به مکمل‌های مبتنی بر شواهد در مدیریت بیماری‌های کبدی**
- ۳۷ مروری بر ویت ایس**
- ۳۷ ویت ایس چیست؟
- ۴۴ ایمنی (بی‌خطری) و تحمل‌پذیری ویت ایس
- ۴۴ ایمنی ترکیبات ویت ایس
- ۴۵ تحمل‌پذیری و همکاری بیمار

نتیجه‌گیری	۴۵
نقش اداره کالاهای درمانی (TGA) استرالیا در تضمین کیفیت و ایمنی داروها	۴۶
ارزیابی کیفیت	۴۷
ارزیابی ایمنی (بی‌خطری)	۴۸
بررسی جامع دارو	۴۹
مسیرهای ویژه برای نظارت بر ایمنی و کیفیت	۵۰
همکاری بین‌المللی برای ایمنی و کیفیت	۵۰
اهمیت نقش TGA در سلامت عمومی	۵۰
سازوکار عملکرد رزوراترول در بیماری‌های کبدی	۵۱
یافته‌های بالینی رزوراترول در بیماری‌های کبدی	۵۳
ایمنی و تحمل‌پذیری رزوراترول	۵۴
منابع	۵۴
سیلیوم مارینوم (خار مریم)	۵۷
یافته‌های بالینی سیلی‌مارین در بیماری‌های کبدی	۵۹
ایمنی و تحمل‌پذیری سیلی‌مارین	۶۳
منابع	۶۳
سلنیوم	۶۷
سلنیوم در بیماری‌های کبدی: مکانیسم‌ها و پتانسیل درمانی	۶۷
نقش سلنیوم در بازسازی کبد	۶۹
کاربردهای بالینی و مزایای بالقوه	۷۰
ایمنی و تحمل‌پذیری سلنیوم	۷۰
منابع	۷۱

- ۷۲ بتاکاروتن و نقش آن در سلامت کبد
- ۷۲ سازوکار عملکرد بتاکارون در بیماری‌های کبدی
- ۷۳ منابع
- ۷۳ اهمیت ویتامین‌های گروه B در عملکرد کبد
- ۷۳ تیامین (B1)
- ۷۳ پیریدوکسین (B6)
- ۷۴ اسید فولیک (B9)
- ۷۵ سیانوکوبالامین (B12)
- ۷۵ کلسیم پانتوتنات (B5)
- ۷۵ منابع
- ۷۵ زینک گلوکونات
- ۷۶ سازوکار عملکرد زینک در بیماری‌های کبدی
- ۷۷ یافته‌های بالینی زینک در بیماری‌های کبدی
- ۷۸ منابع
- ۷۹ ویتامین E
- ۸۱ یافته‌های بالینی ویتامین E در بیماری‌های کبدی
- ۸۳ منابع
- ۸۵ کمپلکس ویتامین C
- ۸۵ مکانیسم‌های محافظتی ویتامین C در کبد
- ۸۶ اثرات درمانی ویتامین C در بیماری‌های کبدی
- ۸۹ منابع
- ۹۰ ویتامین‌های محافظت قلبی-عروقی آن

شیوع بیماری‌های کبد چرب، از جمله کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) و کبد چرب الکلی (AFLD)، در دو دهه اخیر به شکلی چشمگیر افزایش یافته است. این همه‌گیری با گسترش چاقی و سندرم متابولیک در جهان همراه شده است. بیماری‌هایی که زمانی نسبت به آن‌ها بی‌توجهی می‌شد، اکنون به عنوان عوامل اصلی فیروز کبدی، سیروز و سرطان کبد شناخته می‌شوند و چالش‌های بزرگی را برای سیستم‌های بهداشت و درمان جهانی ایجاد کرده‌اند. با وجود پیشرفت‌های چشمگیر در تحقیقات و درک سازوکارهای بیماری‌زایی کبد چرب، درمان‌های دارویی مؤثر همچنان محدود هستند. این امر ضرورت رویکردهای نوآورانه و جامع در درمان را بیش از پیش آشکار می‌سازد.

کتاب حاضر مروری جامع بر آخرین دستاوردها در زمینه درمان بیماری‌های کبد چرب ارائه می‌دهد. مهم‌ترین بخش‌های این کتاب، به معرفی مکمل گیاهی ویت ایس اختصاص یافته است که برای کمک به درمان کبد چرب و التهاب‌های کبدی طراحی شده است. این فرمولاسیون با بهره‌گیری از اصول پزشکی مبتنی بر شواهد و طب گیاهی، ترکیبی سینرژیک از گیاهان دارویی، ویتامین‌ها و ریز مغذی‌ها با خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و محافظت‌کننده کبدی را ارائه می‌دهد. توسعه ویت ایس نشان‌دهنده تلاش برای ایجاد پلی میان پزشکی مدرن و طب سنتی است و گزینه درمانی مکمل



و نوینی را ارائه می‌دهد. در این کتاب تلاش شده است تا با تکیه بر داده‌های پیش‌بالینی و بالینی، پتانسیل درمانی ویت ایس به طور جامع بررسی شود و همچنین بی‌خطری آن و نحوه ادغام آن در برنامه‌های درمانی شخصی‌سازی شده مورد ارزیابی قرار گیرد.

این کتاب برای فوق تخصص‌های کبد، متخصصان گوارش، پژوهشگران و تمامی دست‌اندرکاران حوزه سلامت که با بیماری‌های کبدی سروکار دارند، تدوین شده است. امید است این کتاب بتواند به درک عمیق‌تری از تاثیر مکمل‌ها بر درمان بیماری‌های کبد چرب کمک کند و الهام‌بخش تحقیقات بیشتر در زمینه پتانسیل‌های ناشناخته طب گیاهی در درمان بیماری‌های کبدی باشد.

با تقویت رویکردهای چند رشته‌ای و پذیرش درمان‌های نوآورانه‌ای مانند ویت ایس، می‌توانیم به بهبود نتایج درمانی و کیفیت زندگی بیماران مبتلا به این بیماری‌های شایع امیدوار باشیم.

همه‌گیرشناسی بیماری‌های کبد

بیماری‌های دستگاه گوارش و کبد یکی از چالش‌های فزاینده سلامت عمومی در سراسر جهان محسوب می‌شوند و سهم قابل‌توجهی در افزایش میزان مرگ‌ومیر و هزینه‌های درمانی دارند. درحالی‌که بیماری‌های دستگاه گوارش مانند سرطان روده بزرگ و بیماری‌های التهابی روده به‌طور فزاینده‌ای در حال شیوع هستند، بیماری‌های کبدی شامل سیروز، کارسینوم هپاتوسلولار^۱ (HCC) و بیماری کبد چرب غیرالکلی^۲ (NAFLD) نیز رشد چشمگیری داشته‌اند.

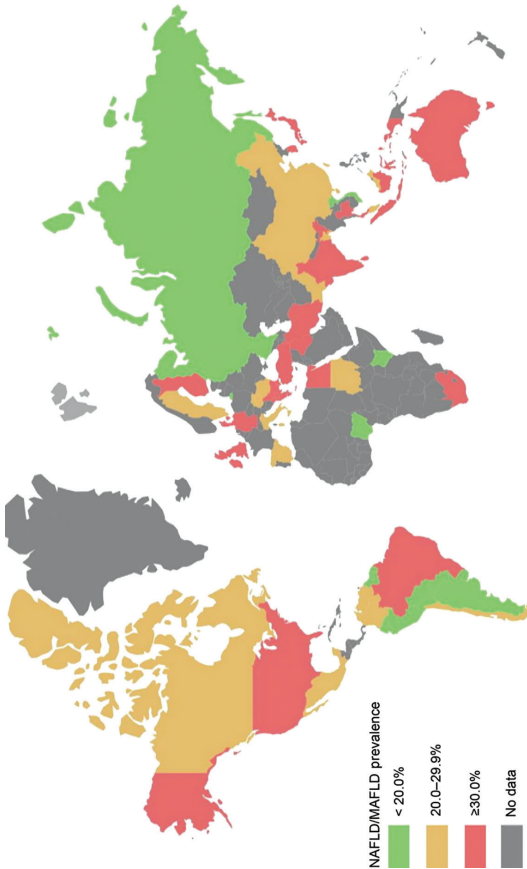
روند جهانی بیماری‌های کبد

بیماری‌های کبدی سالانه مسؤل حدود ۲ میلیون مرگ در جهان هستند که تقریباً نیمی از این موارد به سیروز و نیمی دیگر به هپاتیت ویروسی و سرطان کبد مربوط می‌شود. میزان بروز سیروز کبدی در جهان بین سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۹ بیش از ۶۰ درصد افزایش یافته است. هپاتیت‌های B و C همچنان از علل اصلی این بیماری‌ها هستند، اگرچه تلاش‌های مستمر در زمینه واکسیناسیون و درمان، شیوع این بیماری‌ها را در برخی مناطق تا حدی کاهش داده است (۱).

1. Hepatocellular carcinoma
2. Non-alcoholic fatty liver disease



NAFLD که اغلب با چاقی و دیابت مرتبط است، اکنون شایع‌ترین بیماری مزمن کبدی در جهان است و تقریباً ۲۵ درصد از جمعیت را تحت تأثیر قرار می‌دهد. پیشرفت این بیماری به NASH به‌طور قابل‌توجهی خطر ابتلا به سیروز و سرطان کبد را افزایش می‌دهد (۱).



شکل ۱: فراوانی وقوع بیماری های کبد چرب در دنیا (۱۳۰۲).

بیماری‌های کبدی در ایران

در ایران، نرخ بیماری‌های کبدی به‌طور نگران‌کننده‌ای در حال افزایش است. شیوع NAFLD بین ۲۰ تا ۳۰ درصد متغیر است که تحت تأثیر افزایش نرخ چاقی و سندرم متابولیک قرار دارد. جمعیت‌های شهری به دلیل عواملی چون تغییرات رژیم غذایی و کاهش فعالیت بدنی، شیوع بالاتری دارند. هپاتیت B و C نیز از عوامل مهم در این زمینه بوده‌اند، هرچند برنامه‌های ملی واکسیناسیون به‌طور چشمگیری شیوع هپاتیت B را کاهش داده است. با وجود این تلاش‌ها، سرطان کبد و سیروز همچنان بار سنگینی بر دوش سیستم بهداشت و درمان کشور تحمیل می‌کنند (۲).

پیامدهای سلامت عمومی

افزایش بار بیماری‌های کبدی نشان‌دهنده نیاز فوری به بهبود راهبردهای سلامت عمومی است. این راهبردها شامل برنامه‌های پیشگیری هدفمند، مداخلات سبک زندگی، تشخیص زودهنگام و دسترسی به درمان‌های پیشرفته می‌شوند. با افزایش شیوع بیماری‌های متابولیک و عوامل خطر مرتبط با سبک زندگی، افزایش تأثیر بیماری‌های کبدی نیز قابل پیش‌بینی است. این امر بر ضرورت اتخاذ رویکردهای مراقبتی یکپارچه تأکید می‌کند. تمرکز بر سلامت کبد، به‌ویژه در مناطق پرخطر مانند ایران، برای کاهش بار جهانی این بیماری‌های ناتوان‌کننده حیاتی است.



پاتوفیزیولوژی استئاتوز کبدی

استئاتوز کبدی که عمدتاً در بیماری کبد چرب غیرالکلی^۱ (NAFLD) مشاهده می‌شود، به تجمع بیش از ۵ درصد چربی در هپاتوسیت‌ها اشاره دارد. این وضعیت در غیاب سایر علل تجمع چربی در کبد، از جمله مصرف بیش از حد الکل، هپاتیت ویروسی یا استفاده از داروهای لیپوتوکسیک تعریف می‌شود. پاتوفیزیولوژی استئاتوز کبدی شامل اختلالات متعدد متابولیک و سلولی است که به تجمع تدریجی چربی در کبد منجر می‌شود و در نهایت به پاتوژنز بیماری‌های شدیدتر کبدی مانند استئاتوهپاتیت غیرالکلی^۲ (NASH)، سیروز و HCC کمک می‌کند.

یکی از عوامل اصلی ایجاد استئاتوز کبدی، مصرف بیش از حد چربی در رژیم غذایی است. در شرایط رژیم غذایی پرچرب، تری‌گلیسیریدهای مصرف‌شده در دستگاه گوارش هیدرولیز شده و سپس از طریق سیستم لنفی به کبد منتقل می‌شوند. پس از ورود به کبد، اسیدهای چرب آزاد مشتق‌شده از تری‌گلیسیریدها می‌توانند برای تأمین انرژی در میتوکندری، تحت اکسیداسیون بتا قرار گیرند یا برای ذخیره‌سازی، مجدداً به تری‌گلیسیرید استریفیه شوند. در یک کبد سالم، این فرایند به‌طور دقیق تنظیم می‌شود و بین ذخیره و استفاده از لیپیدها تعادل برقرار می‌گردد. با این حال، اختلال در این هوموستاز به تجمع تری‌گلیسیرید و

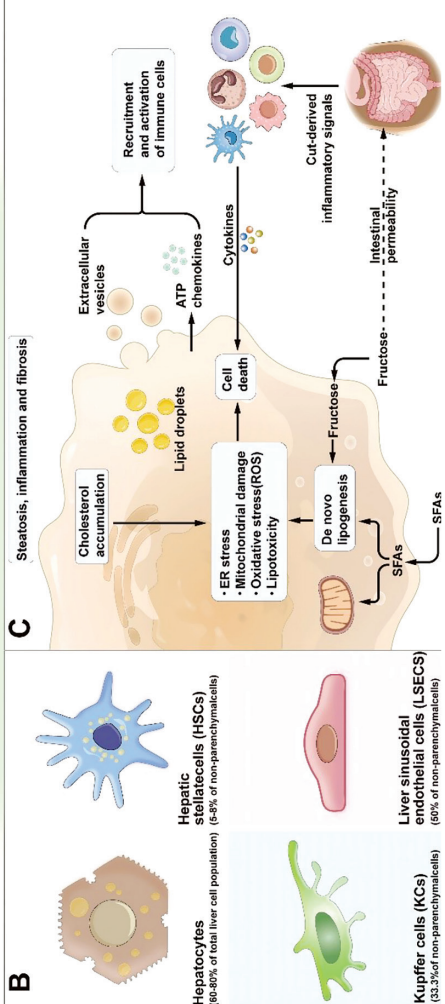
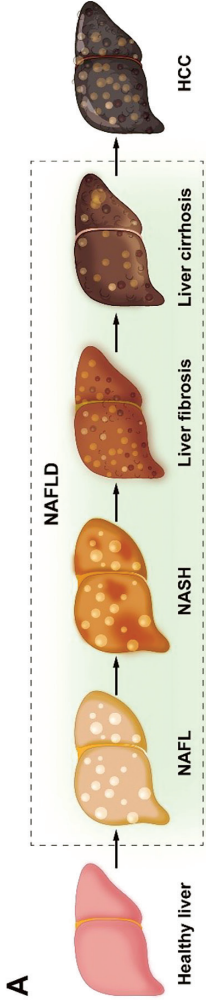
-
1. Non-alcoholic fatty liver disease
 2. Nonalcoholic steatohepatitis

اسیدهای چرب آزاد در هپاتوسیت‌ها منجر می‌شود. مصرف رژیم‌های غذایی پرکربوهیدرات، به‌ویژه آن‌هایی که سرشار از فروکتوز و گلوکز هستند، تجمع چربی کبد را تشدید می‌کند. این قندهای ساده از طریق فرایند لیپوژنز جدید^۱ (DNL) در کبد به اسیدهای چرب تبدیل می‌شوند، فرایندی که شامل تولید اسیدهای چرب از پیش‌سازهای غیرلیپیدی است. DNL توسط یک تنظیم‌کننده رونویسی به نام SREBP-1c^۲ به‌طور دقیق کنترل می‌شود که پس از فعال شدن، بیان آنزیم‌های کلیدی در بیوسنتز لیپید، از جمله استیل CoA کربوکسیلاز ۱ (ACC1)، اسیدچرب سنتاز (FAS) و استئاریل CoA دسچوراز را تقویت می‌کند. در بیماران مبتلا به NAFLD، SREBP-1c به‌طور مداوم فعال باقی می‌ماند و سبب افزایش نرخ لیپوژنز و تجمع بیشتر چربی در هپاتوسیت‌ها می‌شود. این اختلال متابولیک نشان‌دهنده مرحله اولیه در پاتوژنز NAFLD است که تجمع تری‌گلیسریدها را در کبد پیش می‌برد.

نقش لیپوتوکسیسیتی در پاتوژنز NAFLD و پیشرفت به NASH

لیپوتوکسیسیتی در پاتوژنز NAFLD و پیشرفت آن به NASH، نقش مرکزی ایفا می‌کند. هنگامی که هوموستاز لیپید مختل می‌شود، تجمع بیش‌ازحد اسیدهای چرب آزاد و تری‌گلیسرید در هپاتوسیت‌ها به تشکیل گونه‌های مختلف لیپوتوکسیک مانند دی‌آسیل‌گلیسرول‌ها، سرامیدها و لیزوفسفاتی‌دیل‌کولین منجر می‌گردد. این لیپیدها، هرچند در سطوح طبیعی برای عملکرد سلولی ضروری هستند، اما در غلظت‌های بالا اثرات سمی دارند و به اختلال عملکرد اندامک‌های سلولی، آسیب هپاتوسیت‌ها و ایجاد التهاب کمک می‌کنند.

1. De novo lipogenesis
2. Sterol regulatory element-binding protein 1c



شکل ۲

شکل ۲. مراحل پیشرفت NAFLD. (الف) پیشرفت از کبد سالم به HCC. کبد سالم می تواند به دلیل عوامل مختلفی به NAFL، NASH، فیروز کبدی، سیروز کبدی و/یا HCC تبدیل شود. (ب) HCC: کارسینومای هیپاتوسلولار؛ توزیع عمده انواع سلولی در کبد و عملکردهای شناخته شده آنها. (ج) پاتوژنز NAFLD. NAFLD، بیماری کبد چرب غیر الکلی؛ NAFL، کبد چرب غیر الکلی؛ NASH، هیپاتیت استئاتوز غیر الکلی؛ SFAs، اسیدهای چرب اشباع شده؛ استرس ER، استرس شبکه آندوپلاسمیک؛ ATP، آدنوزین تری فسفات.

۱. اختلال عملکرد میتوکندری: میتوکندری نقش اساسی در متابولیسم لیپید ایفا می کند و از طریق اکسیداسیون اسیدهای چرب آزاد، ATP تولید می کند. با این حال، تجمع بیش از حد اسیدهای چرب آزاد سبب اختلال در عملکرد میتوکندری می شود. این وضعیت به نقص در متابولیسم ناقص اسیدهای چرب و کاهش اکسیداسیون بتا منجر شده و تولید گونه های فعال اکسیژن (ROS) را افزایش می دهد. ROS با آسیب رساندن به لیپیدها، پروتئین ها و DNA، استرس اکسیداتیو ایجاد کرده و به آسیب سلولی دامن می زند.

۲. استرس شبکه آندوپلاسمی: شبکه آندوپلاسمی که مسئول تا خوردگی پروتئین ها (به منظور شکل دهی به ساختار فضایی پروتئین) و حفظ هوموستاز سلولی است، در اثر تجمع چربی در کبد تحت فشار قرار می گیرد. این شرایط می تواند به فعال شدن پاسخ پروتئین های تاخوردگی (UPR) منجر شود. در حالی که هدف UPR بازگرداندن



هوموستاز است، استرس طولانی مدت شبکه آندوپلاسمی موجب تحریک مسیرهای آپوپتوزی و مرگ هپاتوسیت ها می شود.

۳. **اختلال اتوفازی:** اختلال در اتوفازی منجر به تجمع زباله های سلولی و تشدید آسیب کبدی می شود.

۴. **مقاومت به انسولین:** مقاومت به انسولین تجمع چربی در کبد را افزایش می دهد و به التهاب کمک می کند.

۵. **متابولیسم اسیدهای صفراوی:** اختلال در متابولیسم اسیدهای صفراوی می تواند التهاب و آسیب کبدی را افزایش دهد.

۶. **التهاب:** لیپوتوکسیسیتی مسیرهای سیگنال دهی التهابی را به ویژه از طریق مسیر NF- κ B^۱ فعال می کند. این فرایند به تولید سایتوکاین های التهابی مانند TNF- α ، IL-6 و همچنین، کموکاین ها منجر می شود که فراخوانی سلول های ایمنی به بافت کبد را تسهیل می کنند. ورود سلول های ایمنی به کبد، آسیب سلولی و التهاب را تشدید کرده و چرخه ای معیوب از آسیب و التهاب ایجاد می کند.

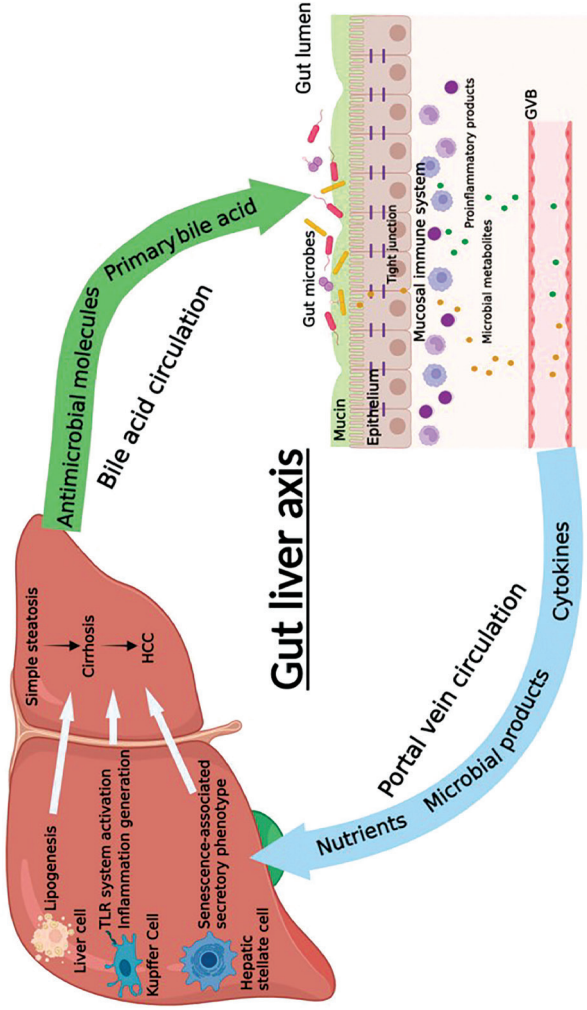
مکانیسم های لیپوتوکسیسیتی از طریق آسیب به هپاتوسیت ها، آپوپتوز و تحریک التهاب، نقش کلیدی در پیشرفت NAFLD به NASH ایفا می کنند. این چرخه آسیب، التهاب و مرگ سلولی، از ویژگی های اصلی NASH بوده و به پیشرفت بیماری های کبدی شدیدتر کمک می کند شکل ۲ پاتوفیزیولوژی NAFLD را نشان داده شده است.

1. Nuclear factor-kappa B

محور روده - کبد و نقش اندوتوکسمی در پیشرفت NAFLD

محور روده-کبد یک مسیر ارتباطی حیاتی بین دستگاه گوارش و کبد است که نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی NAFLD ایفا می‌کند. در شرایط طبیعی، میکروبیوم روده به تنظیم فرایندهای هضم، جذب مواد مغذی و حفظ هوموستاز متابولیک کمک می‌کند. با این حال، در بیماران مبتلا به NAFLD، تغییرات ناهنجار در ترکیب میکروبیوم روده (ناترازی زیستی^۱) می‌تواند بیماری کبدی را تشدید کند. افزایش نفوذپذیری روده در این بیماران به عبور اندوتوکسین‌های باکتریایی مانند لیپوپلی‌ساکارید (LPS) به داخل گردش خون منجر می‌شود. LPS با اتصال به گیرنده TLR-4^۲ در هیپاتوسیت‌ها و ماکروفاژهای کبدی (سلول‌های کوپفر) تولید سایتوکاین‌های التهابی مانند TNF- α و IL-6 و همچنین، ROS را تحریک می‌کند. این فرایند موجب تشدید التهاب کبدی، افزایش آسیب هیپاتوسیت‌ها و پیشرفت از استئاتوز ساده به NASH می‌شود. این نشان‌دهنده تعامل پیچیده بین اختلالات متابولیک و پاسخ‌های ایمنی در کبد هستند. توجه به محور روده-کبد، به عنوان پلی بین دستگاه گوارش و کبد، درک عمیق‌تری از پاتوژنز NAFLD فراهم می‌کند و به عنوان هدف بالقوه‌ای برای مداخلات درمانی آینده بشمار می‌رود.

-
1. Dysbiosis
 2. Toll-like receptor-4



شکل ۳

شکل ۳. محور روده-کبد. ارتباط بین روده و کبد در NAFLD از طریق محور روده-کبد صورت می‌گیرد که از لایه مخاطی، اپیتلیوم روده، سیستم ایمنی مخاطی و سد عروقی روده (GVB) تشکیل شده است. میکروبیوتای روده و متابولیت‌های آن‌ها و همچنین برخی محصولات التهابی می‌توانند از سد روده عبور کرده و از طریق سیستم پورت وارد کبد شوند. در کبد، آن‌ها می‌توانند از طریق مکانیسم‌های مختلف، پیشرفت NAFLD را تقویت یا مهار کنند. در همین حال، کبد همچنین می‌تواند عملکرد روده و تعادل میکروبیوتای روده را از طریق گردش اسیدهای صفراوی تنظیم کند که یک گردش مهم روده‌ای-کبدی در تنظیم NAFLD است

استرس اکسیداتیو و فرضیه "ضربه‌های متعدد"

پیشرفت NAFLD به NASH و در نهایت سیروز یا HCC اغلب با استفاده از فرضیه "ضربه‌های متعدد" توضیح داده می‌شود. این مدل بیان می‌کند که بیماری از طریق مجموعه‌ای از عوامل هم‌پوشان و متوالی پیشرفت می‌کند:

- **ضربه اول: تجمع چربی در هیپاتوسیت‌ها.** اولین مرحله در پاتوژنز NAFLD، تجمع تری‌گلیسریدها و اسیدهای چرب آزاد در هیپاتوسیت‌ها است. این وضعیت عمدتاً از مقاومت به انسولین و اختلال در خروج لیپید از کبد ناشی می‌شود. مقاومت به انسولین سبب افزایش لیپوژنز جدید (DNL) در کبد و در نتیجه تجمع چربی می‌شود که زمینه‌ساز ایجاد استئاتوز کبدی است.
- **ضربه دوم: استرس اکسیداتیو.** در مرحله بعد، تجمع بیش‌ازحد



اسیدهای چرب آزاد موجب اختلال در سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی کبد می‌شود و تولید ROS را افزایش می‌دهد. ROS، نه تنها موجب اکسیداسیون لیپیدها و آسیب DNA می‌شود، بلکه مسیرهای التهابی را نیز فعال می‌کند. این واکنش‌ها به آسیب گسترده هپاتوسیت‌ها، افزایش استرس اکسیداتیو و تشدید التهاب منجر می‌شوند.

● **ضربات متعدد: انتقال به مراحل پیشرفته‌تر.** عبور از مرحله NASH به سیروز یا HCC مستلزم عوامل مضاعف شامل التهاب مزمن، فیبروز پیش‌رونده و اختلال عملکرد سلولی است. استرس اکسیداتیو نقش محوری در این مراحل ایفا می‌کند و با کاهش ظرفیت بازسازی سلولی هپاتوسیت‌ها، فیبروز را تشدید می‌کند. فیبروز پیشرفته نیز خطر ایجاد بدخیمی را افزایش داده و درصد قابل‌توجهی از موارد سیروز به HCC تبدیل می‌شوند.

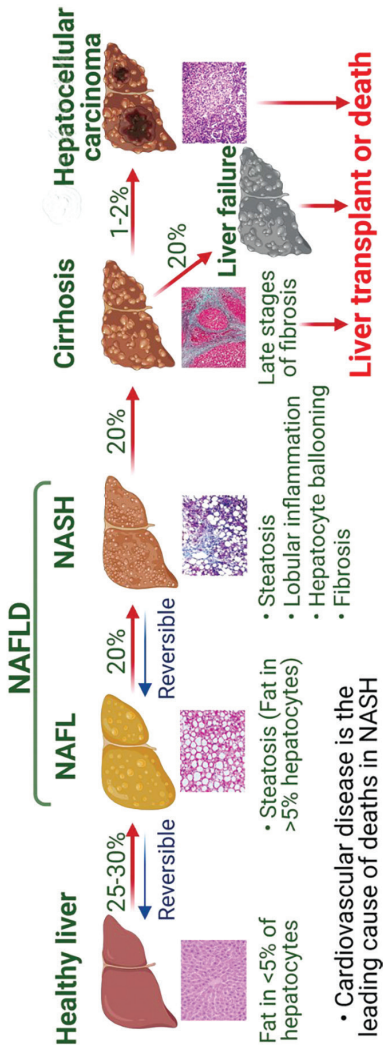
منابع

1. Wang F, Hu D, Sun H, Yan Z, Wang Y, Wang L, et al. Global, regional, and national burden of digestive diseases: findings from the global burden of disease study 2019. *Front Public Heal.* 2023;11(August).
2. Amini-Salehi E, Hassanipour S, Joukar F, Daryagasht AA, Khosousi MJ, Aleali MS, et al. Risk Factors of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in the Iranian Adult Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *Hepat Mon.* 2023;23(1):1–18.

هیستوپاتولوژی و درجه بندی NAFLD

NAFLD یک بیماری پیشرونده است که از استئاتوز ساده تا اشکال شدیدتر مانند NASH متغیر است. از لحاظ هیستوپاتولوژی، NAFLD بر اساس درصد هپاتوسیت‌های درگیر در تجمع لیپید، همچنین حضور التهاب و فیبروز طبقه بندی می‌شود. طیف یافته‌های هیستوپاتولوژیک NAFLD معمولاً به مراحل زیر تقسیم می‌شود:

- استئاتوز خفیف (درگیری ۵ تا ۳۳ درصد از هپاتوسیت‌ها): این مرحله با تجمع قطرات لیپیدی در هپاتوسیت‌ها، بدون التهاب قابل توجه یا آسیب کبدی مشخص می‌شود. این حالت معمولاً بدون علامت است و با اصلاح سبک زندگی مانند رژیم غذایی و ورزش برگشت پذیر است.
 - استئاتوز متوسط (درگیری ۳۴ تا ۶۶ درصد از هپاتوسیت‌ها): در این مرحله، تجمع لیپیدها برجسته تر است و ممکن است علائم اولیه التهاب در کبد ظاهر شود. همچنین، مقداری استرس اکسیداتیو ممکن است وجود داشته باشد، اما ساختار کبد عمدتاً دست نخورده باقی می‌ماند.
 - استئاتوز شدید (درگیری بیش از ۶۶ درصد از هپاتوسیت‌ها): در NAFLD شدید، تجمع گسترده چربی همراه با التهاب قابل توجه و تورم هپاتوسیت‌ها مشاهده می‌شود. در این مرحله، خطر پیشرفت به NASH بالا بوده و ممکن است توسعه فیبروز آغاز شود.
- درحالی‌که استئاتوز ساده عمدتاً خوش خیم است، انتقال به NASH با آسیب شدیدتر کبدی، التهاب و فیبروز مشخص می‌گردد. توانایی شناسایی و طبقه بندی میزان تجمع لیپید برای درک خطر پیشرفت بیماری بسیار حائز اهمیت است.



شکل ۴

شکل ۴. مراحل پیشرفت NAFLD. NAFLD شامل NAFL و NASH است. NASH ممکن است به سیروز، HCC و نارسایی کبد پیشرفت کند. بیماران بدون سیروز نیز ممکن است دچار HCC شوند. بیماری قلبی عروقی علت اصلی مرگ و میر در NASH است. HCC: کارسینومای هیپاتوسلولار؛ NAFL: کبد چرب غیر الکلی؛ NAFLD: بیماری کبد چرب غیر الکلی؛ NASH: هیپاتیت استئاتوز غیر الکلی.



راهنمای به‌روزشده برای مدیریت بیماری کبد چرب مرتبط با اختلالات متابولیکی (MASLD)

انجمن اروپایی مطالعه کبد^۱ (EASL)، با همکاری انجمن اروپایی مطالعه دیابت^۲ (EASD)، راهنماهای بالینی جدیدی برای مدیریت بیماری کبد چرب مرتبط با اختلالات متابولیکی^۳ (MASLD) ارائه کرده است. این راهنماها بازتاب‌دهنده پیشرفت‌های اخیر در درک و درمان MASLD بوده و بر رویکرد چندجانبه و شخصی‌سازی شده تأکید دارند.

نام‌گذاری جدید

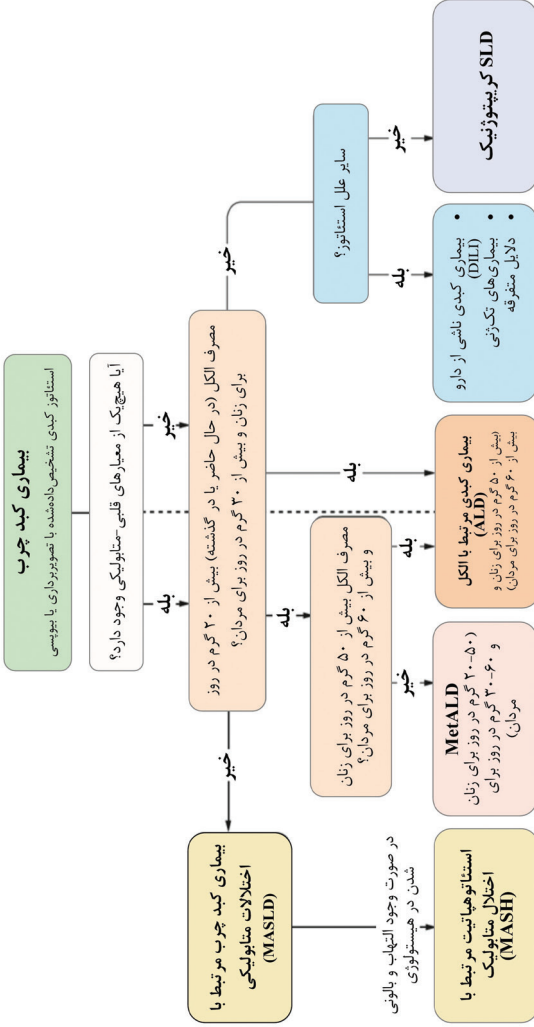
از زمان شناسایی بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD)، پیوند این بیماری با اجزای سندرم متابولیک، به‌ویژه اضافه وزن یا چاقی، مقاومت به انسولین، پیش‌دیابت و دیابت، و اختلال در چربی خون، آشکار شد. به‌سرعت مشخص گردید که اصطلاح «بیماری کبد چرب غیرالکلی» به‌طور کامل علل این بیماری را پوشش نمی‌دهد و تعریف محدود NAFLD امکان توصیف دقیق بیماری مزمن

-
1. The European Association for the Study of the Liver
 2. The European Association for the Study of Diabetes
 3. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease

کبد را در شرایطی که عوامل متابولیک و الکلی به طور همزمان نقش دارند، فراهم نمی‌کند. با این حال، این نام‌گذاری بدون تغییر باقی ماند. در سال ۲۰۲۰، السلم (Elslam) و همکارانش نام و تعریف جدیدی با عنوان «بیماری کبد چرب مرتبط با اختلال عملکرد متابولیک (MAFLD)» پیشنهاد کردند که در صورت وجود استئاتوز (تجمع چربی در کبد) همراه با اختلالات متابولیک، تشخیص داده می‌شود. این پیشنهاد تلاش می‌کرد تا مشکلات موجود را حل کند، اما محدودیت‌هایی نیز داشت. اخیراً، فرآیند اجماع گسترده‌ای با مشارکت طیف وسیعی از متخصصان و با رعایت روش‌شناسی دقیق، چارچوب جدیدی برای اصطلاحات و تعاریف ارائه کرده است. در این چارچوب جدید، به جای اصطلاح «چرب»، از اصطلاح «استئاتیک» استفاده شده است تا از هرگونه برداشت منفی جلوگیری شود. همچنین، اصطلاح قدیمی NAFLD با اصطلاح جدید «بیماری کبد استئاتیک مرتبط با اختلال عملکرد متابولیک (MASLD)» جایگزین شده است. این نام‌گذاری جدید، مفهوم کلی بیماری کبد استئاتیک را معرفی می‌کند که در آن وجود استئاتوز، صرف‌نظر از علت آن، نقطه آغاز تشخیص است. این رویکرد، امکان تشخیص افتراقی گسترده‌تر و در نظر گرفتن همزمان چندین عامل خطر را فراهم می‌کند.

چتر وسیع‌تر بیماری کبد چرب^۱ (SLD) شامل MASLD و همچنین، بیماری کبدی مرتبط با الکل^۲ (ALD) و علل خاص استئاتوز کبدی، از جمله بیماری‌های تک‌زنی، استئاتوز ناشی از دارو و هیپاتیت ویروسی با ویژگی‌های استئاتوزنیک می‌شود. این زیرگروه‌ها علل متنوع تجمع چربی کبدی را فراتر از اختلالات متابولیکی نشان می‌دهند. طبقه‌بندی SLD و زیرگروه‌های آن در شکل ۱ نمایش داده شده است.

-
1. Steatotic liver disease
 2. Alcohol-related liver disease



شکل ۵

شکل ۵. طبقه‌بندی SLD و زیرگروه‌های آن. SLD که با بررسی هیستوپاتولوژی یا تصویربرداری تشخیص داده می‌شود، دلایل بالقوه متعددی دارد. MASLD به‌عنوان وجود استئاتوز کبدی همراه با (حداقل) یک عامل خطر قلبی متابولیکی و بدون علت قابل تشخیص دیگر تعریف می‌شود. مقدار مصرف الکل، الگوی نوشیدن و نوع الکل مصرف شده باید در تمام افراد مبتلا به SLD با استفاده از تاریخچه پزشکی دقیق، ابزارهای روان‌سنجی و یا بیومارکرهای معتبر ارزیابی شود. ALD: بیماری کبدی مرتبط با الکل؛ DILI: بیماری کبدی ناشی از دارو؛ MASH: استئاتوهپاتیت مرتبط با اختلالات متابولیکی؛ MASLD: بیماری کبد چرب مرتبط با اختلالات متابولیکی؛ MetALD: MASLD با مصرف متوسط (افزایش‌یافته) الکل؛ SLD: بیماری کبد چرب استئاتوتیک.

معیارهای تشخیصی و تعاریف

MASLD بر اساس شواهد تصویربرداری یا هیستوپاتولوژی از استئاتوز کبدی همراه با حداقل یک عامل خطر متابولیکی، شامل چاقی یا شاخص توده بدنی (BMI) بالا، دیابت نوع ۲، دیس‌لیپیدمی (تری‌گلیسرید بالا یا HDL پایین) و فشار خون بالا یا مقاومت به انسولین، تشخیص داده می‌شود. راهنماها بر لزوم حذف علل دیگر استئاتوز کبدی تأکید دارند، از جمله مصرف قابل توجه الکل (تعریف شده به‌عنوان بیش از ۳۰ گرم در روز برای مردان و بیش از ۲۰ گرم در روز برای زنان)، هپاتیت ویروسی مزمن و استفاده از داروهای استئاتوژنیک. از نظر هیستوپاتولوژی، MASLD ممکن است به‌صورت استئاتوز ساده یا استئاتوهپاتیت، با یا بدون فیروز ظاهر شود. وجود فیروز قابل توجه یک پیش‌بینی‌کننده مهم برای پیامدهای نامطلوب، از جمله سیروز و HCC بشمار می‌آید.



غربالگری و طبقه‌بندی خطر

غربالگری روتین برای MASLD در افرادی با عوامل خطر متابولیکی، به‌ویژه افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ یا چاقی توصیه می‌شود، زیرا شیوع و خطر پیشرفت به بیماری کبدی پیشرفته در این گروه‌ها بالاتر است. آزمایش‌های غیرتهاجمی (NITs) به‌عنوان رویکرد اولیه برای ارزیابی فیروز کبدی ترجیح داده می‌شوند. این آزمایش‌ها شامل موارد زیر هستند:

- بیومارکهای سرمی، مانند شاخص فیروز-۴ (FIB-4)^۲ و آزمایش فیروز پیشرفته کبدی^۳ (ELF)،
- تکنیک‌های تصویربرداری مانند الاستوگرافی (مانند FibroScan) یا الاستوگرافی با رزونانس مغناطیسی^۴ (MRE).

افراد دارای نمره فیروز متوسط یا بالا باید تحت ارزیابی‌های بیشتر قرار گیرند که ممکن است شامل بیوپسی کبد برای تأیید تشخیص و راهنمایی مدیریت باشد.

رویکردهای مدیریت بیماری

مدیریت MASLD چندوجهی بوده و اختلالات متابولیکی کبدی و سیستمیک را هدف قرار می‌دهد.

مداخلات سبک زندگی

تغییر سبک زندگی همچنان سنگ‌بنای مدیریت MASLD است. توصیه‌های

1. Non-invasive tests
2. Fibrosis-4 (FIB-4) index
3. Enhanced liver fibrosis (ELF) test
4. Magnetic resonance elastography

خاص شامل موارد زیر است:

- **تغییر رژیم غذایی:** رژیم غذایی مدیترانه‌ای که غنی از میوه‌ها، سبزیجات، غلات کامل و چربی‌های سالم است، برای کاهش استئاتوز کبدی و بهبود شاخص‌های متابولیکی توصیه می‌شود. محدودیت کالری با بهبود هیستوپاتولوژی کبد همراه می‌شود و برای دستیابی به کاهش وزن ضروری است.
- **فعالیت بدنی:** تمرینات منظم هوازی و مقاومتی، حساسیت به انسولین را بهبود داده و محتوای چربی کبد را کاهش می‌دهند.
- **کاهش وزن:** کاهش وزن هدفمند به میزان ۱۰-۷ درصد، با بهبود قابل‌توجه در استئاتوز، التهاب و فیبروز همراه است.

رویکردهای درمانی

- اگرچه هیچ دارویی به‌طور خاص برای MASLD تأیید نشده است، اما دستورالعمل‌ها چندین دارو را برای گروه‌های خاصی از بیماران توصیه می‌کنند:
- **پیوگلیتازون:** یک تیاژولیدین‌دیون است که حساسیت به انسولین را بهبود داده و استئاتوز و التهاب کبدی را کاهش می‌دهد. این دارو، به‌ویژه در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و استئاتوهپاتیت تأییدشده با بیوپسی سودمند است.
 - **آگونیست‌های گیرنده GLP-1:** داروهایی مانند لیراگوتاید و سماگوتاید که کاهش وزن را تقویت کرده و با کاهش چربی کبدی و بهبود حساسیت به انسولین، هیستولوژی کبد را بهبود می‌بخشند.
 - **ویتامین E:** این آنتی‌اکسیدان برای بیماران غیردیابتی مبتلا به استئاتوهپاتیت تأییدشده با بیوپسی توصیه می‌شود، زیرا اثر بخشی



- آن در کاهش التهاب و آسیب کبدی اثبات شده است.
- **مهارکننده‌های سدیم گلوکز کوترانسپورتر ۲ (SGLT2):** داروهایی مانند داپاگلیفلوزین و امپاگلیفلوزین که برای کاهش چربی کبدی، به‌ویژه در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ مزایای بالقوه‌ای دارند.
 - **اسید اوبتی‌کولیک:** یک آگونیست گیرنده FXR^۱ است که درحال بررسی بوده و برای بهبود فیروز در بیماران مبتلا به MASLD نتایج امیدوارکننده‌ای نشان داده است.
 - **آنتاگونیست‌های آلدوسترون (مانند اسپرونولاکتون):** برای اثرات ضد فیروزی بالقوه مورد بررسی قرار گرفته‌اند.
 - **استاتین‌ها:** برای مدیریت دیس‌لیپیدمی در بیماران MASLD توصیه می‌شوند، زیرا ایمن هستند و ممکن است خطرات قلبی عروقی را کاهش دهند.

جراحی چاقی

جراحی چاقی باید برای بیماران مبتلا به چاقی شدید و MASLD که به تغییرات سبک زندگی یا دارودرمانی پاسخ کافی نداده‌اند، در نظر گرفته می‌شود. این جراحی می‌تواند به کاهش وزن چشمگیر و بهبود هیستولوژیک، از جمله بازگشت فیروز منجر شود.

پایش و پیگیری

پایش مداوم برای ارزیابی پیشرفت بیماری، پایبندی به درمان و توسعه عوارض ضروری است. رویکردهای پیگیری باید بر اساس شدت بیماری کبدی

1. Farnesoid X receptor

و شرایط همزمان تنظیم شوند:

- بیماران مبتلا به بیماری خفیف باید با استفاده از آزمایش‌های غیرتهاجمی تحت ارزیابی دوره‌ای قرار گیرند.
- بیماران مبتلا به فیروز پیشرفته یا سیروز نیازمند پایش دقیق‌تر، از جمله نظارت بر HCC و فشار خون پورتال هستند.

🩺 ملاحظات ویژه برای جمعیت‌های خاص

دستورالعمل‌ها به چالش‌های منحصربه‌فرد در مدیریت MASLD در جمعیت‌های مختلف می‌پردازند:

- **کودکان و نوجوانان:** شناسایی و مداخله زودهنگام برای جلوگیری از عوارض طولانی‌مدت حیاتی است. MASLD در کودکان اغلب با چاقی و اختلالات متابولیکی خانوادگی همراه است.
- **سالمندان:** مدیریت MASLD در سالمندان باید ناظر به شرایط همراه مرتبط با سن و خطرات بالقوه دارودرمانی باشد.
- **بیماری‌های مزمن کبدی همزمان:** MASLD ممکن است همراه با سایر بیماری‌های کبدی مانند هپاتیت ویروسی یا بیماری کبدی مرتبط با الکل وجود داشته باشد که در این صورت، نیازمند رویکردی جامع در مدیریت است.

🩺 جهت‌گیری‌های آینده

راهنماها بر لزوم تحقیقات مستمر در ارتباط با پاتوفیزیولوژی و درمان MASLD تأکید دارند. زمینه‌های موردتوجه شامل توسعه درمان‌های هدفمند، شناسایی عوامل خطر ژنتیکی و محیطی و همچنین، اعتبارسنجی نشانگرهای زیستی



غیرتهاجمی برای پایش بیماری است.

نتیجه‌گیری

این راهنماهای به‌روز شده چارچوبی جامع برای تشخیص و مدیریت MASLD فراهم می‌کنند و بر اهمیت رویکردهای شخصی‌سازی شده و چندجانبه تأکید دارند. با پرداختن به هر دو اختلالات متابولیک کبدی و سیستمیک، این توصیه‌ها قصد دارند پیامدها را بهبود بخشیده و بار این بیماری را که به‌طور فزاینده‌ای شایع می‌شود، کاهش دهند.

برای دسترسی به جزئیات دقیق راهنماهای بالین بارکد زیر را اسکن نمایید.



نیاز به مکمل‌های در مدیریت بیماری‌های کبدی

استفاده مبتنی بر شواهد از مکمل‌های می تواند نقش قابل‌توجهی در مراقبت‌های بهداشتی مدرن، به‌ویژه در مدیریت بیماری‌های مزمن مانند بیماری‌های کبدی، ایفا می‌کنند. اهمیت این مکمل‌ها در بهبود نتایج درمانی بیماران و کاهش خطر بروز عوارض جانبی نهفته است. با تکیه بر شواهد بالینی قوی، ارائه‌دهندگان خدمات بهداشتی می‌توانند اطمینان حاصل کنند که مکمل‌ها، از جمله ویتامین‌ها، مواد معدنی و ترکیبات گیاهی، نه تنها ایمن، بلکه در پاسخ به نیازهای خاص سلامت مؤثرند.

به‌عنوان مثال، آنتی‌اکسیدان‌هایی موثر و مانند ویتامین E و سلنیوم و عوامل محافظ کبدی مانند سیلی‌مارین، اثرات قابل‌توجهی در سلامت کبد نشان داده‌اند. با این حال، مکمل‌ها ممکن است عوارض جانبی و تداخل دارویی داشته باشند که لازم است با دقت بررسی شوند. برای مثال، ویتامین E ممکن است خطر خونریزی را افزایش دهد، به‌ویژه زمانی که در دوزهای بالا یا همراه با داروهای ضدانعقاد مانند وارفارین مصرف شود.

مصرف بیش‌ازحد سلنیوم نیز می‌تواند به مسمومیت منجر شود و علائمی مانند ناراحتی گوارشی، ریزش مو و آسیب عصبی ایجاد کند. بنابراین، مکمل‌ها باید با دقت در برنامه‌های درمانی گنجانده شوند و عوارض جانبی و تداخلات احتمالی آن‌ها مورد توجه قرار گیرند تا ایمنی بیمار تضمین شود. استفاده



مبتنی بر شواهد از مکمل‌های، ضمن جلوگیری از مصرف بی‌رویه درمان‌های اثبات‌نشده، مداخلاتی هدفمند و کارآمد را فراهم آورده و بهترین پشتیبانی ممکن را برای مدیریت سلامت بیماران ارائه می‌دهد.

مروری بر ویت ایس

ویت ایس چیست؟

ویت ایس ترکیبی منحصربه‌فرد از عصاره‌های گیاهی و ریزمغذی‌های ضروری است که به‌طور ویژه برای حمایت از سلامت کبد و تقویت سیستم آنتی‌اکسیدانی این ارگان طراحی شده است. این داروی گیاهی، توسط شرکت مک‌بابن (McBoben) استرالیا و تحت برند گرین نیچر طراحی و تولید شده است. ویت ایس توسط سازمان غذا و داروی استرالیا (TGA) بررسی گردیده و کیفیت مواد اولیه و اثر بخشی آن بر طبق ادعاهای بالینی مطرح شده با شماره ARTG 288445 مورد تأیید این سازمان قرار گرفته است. در ادامه به معرفی ترکیبات اصلی این محصول و نقش هر کدام در حفظ سلامت کبد و عملکرد بهینه آن می‌پردازیم (جدول ۱).

۱. عصاره هسته انگور؛ ۱۰ میلی‌گرم معادل ۱۲۰۰ میلی‌گرم هسته خشک انگور عصاره هسته انگور حاوی مقادیر قابل توجهی رزوراترول و همچنین سرشار از آنتی‌اکسیدان‌های قدرتمندی است که نقش مهمی در حفاظت از سلول‌های کبدی در برابر آسیب‌های التهابی و اکسیداتیو ایفا می‌کنند. مطالعات نشان داده‌اند که این عصاره دارای اثرات قوی ضدالتهابی و محافظت‌کننده از کبد

1. Vitis Vinifera

است و به کاهش آسیب‌های کبدی ناشی از سموم، داروها، مصرف الکل و اختلالات متابولیکی کمک می‌کند.

۲. عصاره میوه خارمریم؛ ۱۰ میلی‌گرم معادل ۷۰۰ میلی‌گرم میوه خشک خارمریم
سیلی‌مارین، ترکیب فعال موجود در گیاه خارمریم می‌باشد که به دلیل خواص محافظت‌کننده از کبد شناخته شده است. این ترکیب با تثبیت غشای سلولی، مهار رادیکال‌های آزاد و تنظیم مسیرهای متابولیک مرتبط با متابولیسم لیبیدها عمل می‌کند. سیلی‌مارین به کاهش التهاب‌های کبدی کمک می‌کند و به‌عنوان یک ترکیب ارزشمند در درمان اختلالات کبدی مانند بیماری کبدی مرتبط با الکل، هپاتیت و سیروز مورد استفاده قرار می‌گیرد.

۳. سلنومیونین؛ ۰.۰۳۲۵ میلی‌گرم سلنومیونین، معادل ۰.۰۱۳ میلی‌گرم سلنیوم
سلنومیونین شکل آلی سلنیوم است که در سیستم آنتی‌اکسیدانی بدن، به‌ویژه از طریق اتصال به آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز نقش حیاتی ایفا می‌کند. این آنزیم برای خنثی سازی گونه‌های فعال اکسیژن و حفاظت از سلول‌های کبدی در برابر استرس اکسیداتیو ضروری است. سلنیوم، همچنین در تنظیم پاسخ‌های ایمنی نقش دارد و خطر آسیب کبدی را در شرایطی مانند NAFLD و بیماری مزمن کبدی کاهش می‌دهد.

۴. بتاکاروتن؛ ۳ میلی‌گرم

بتاکاروتن پیش‌ساز ویتامین A و یک آنتی‌اکسیدان قوی است که به حفظ یکپارچگی اپیتلیال، به‌ویژه در مخاط دستگاه گوارش و کبد کمک می‌کند. این ترکیب با کاهش استرس اکسیداتیو، تقویت عملکرد سیستم ایمنی و بهبود

سلامت کبد از طریق ترمیم سلولی، تأثیرات مثبتی بر جای می‌گذارد. بتاکاروتن، همچنین با نقشی که در تنظیم پاسخ‌های ایمنی ایفا می‌کند، می‌تواند در بیماری‌های کبدی همراه با التهاب مزمن مفید باشد.

۵. تیامین نیترا؛ معادل ۱۰ میلی‌گرم تیامین (ویتامین B1)

تیامین (ویتامین B1) در متابولیسم انرژی، به‌ویژه سوختن کربوهیدرات‌ها و ایجاد انرژی ضروری است. کمبود تیامین می‌تواند عملکرد کبد را مختل کرده و به اختلالات متابولیک منجر شود. این ویتامین با حمایت از متابولیسم گلوکز نقشی کلیدی در عملکرد کبد ایفا کرده و از استئاتوز کبدی و سایر اختلالات متابولیک پیشگیری می‌کند.

۶. کلسیم پانتوتنات؛ معادل ۴۹/۶۰ میلی‌گرم اسید پانتوتنیک (ویتامین B5)

اسید پانتوتنیک (ویتامین B5) در تولید کوآنزیم A نقش دارد که برای متابولیسم اسیدهای چرب حیاتی است. این ویتامین با حمایت از کبد در پردازش چربی‌ها، پروتئین‌ها و کربوهیدرات‌ها، عملکرد آن را تقویت می‌کند. اسید پانتوتنیک، همچنین در تولید هورمون‌های استروئیدی نیز که در عملکرد کبد و تنظیم التهاب حائز اهمیت‌اند، دخیل است.

۷. پیریدوکسین هیدروکلراید؛ معادل ۵۸/۲۰ میلی‌گرم پیریدوکسین (ویتامین B6)

پیریدوکسین (ویتامین B6) در متابولیسم اسیدهای آمینه، تولید واسطه‌های عصبی و همچنین، هموگلوبین نقش دارد. این ویتامین، در کاهش سطح هموسیستئین نیز مؤثر است که در پیشگیری از فیروز کبد و بهبود عملکرد کبد مفید است. ویتامین B6 دارای خواص ضدالتهابی بوده و از سلامت کبد، به‌ویژه در شرایطی که التهاب عامل اصلی است، حمایت می‌کند.



۸. سیانوکوبالامین معادل ۰/۰۵ میلی‌گرم ویتامین B12

سیانوکوبالامین (ویتامین B12) برای تولید گلبول‌های قرمز خون و عملکرد صحیح سیستم عصبی ضروری است. این ویتامین، همچنین از طریق مشارکت در متابولیسم اسیدهای چرب و اسیدهای آمینه، در بهبود عملکرد کبد نقش ایفا می‌کند. سطح کافی ویتامین B12 برای پیشگیری از اختلال عملکرد کبد و اطمینان از فرایندهای سلولی مناسب ضروری است.

۹. زینک گلوکونات؛ معادل ۵ میلی‌گرم زینک

زینک یک عنصر کمیاب است که در بسیاری از واکنش‌های آنزیمی، از جمله آن‌هایی که عملکرد سیستم ایمنی و دفاع آنتی‌اکسیدانی را تنظیم می‌کنند، نقش دارد. زینک با تقویت بازسازی سلولی، تعدیل التهاب و حمایت از تولید پروتئین‌های مورد نیاز برای سم‌زدایی کبد، نقش مهمی در سلامت کبد ایفا می‌کند. کمبود زینک می‌تواند به اختلال در عملکرد کبد و افزایش استرس اکسیداتیو منجر شود.

۱۰. فولیک اسید؛ معادل ۰/۰۹۹ میلی‌گرم ویتامین B9

فولیک اسید (ویتامین B9) در تولید و ترمیم DNA و همچنین متابولیسم هوموسیستئین نقش دارد. سطوح بالای هوموسیستئین با فیروز و سایر بیماری‌های کبدی مرتبط است. فولیک اسید به تنظیم سطح هوموسیستئین کمک کرده و از بازسازی سلول‌های کبدی، به‌ویژه در پاسخ به آسیب‌های کبدی، حمایت می‌کند.

۱۱. دی - آلفا توکوفریل اسید سوکسینات (ویتامین E)؛ ۱۲۱۰ IU/g

ویتامین E به صورت دی-آلفا توکوفریل اسید سوکسینات، یک آنتی‌اکسیدان

قوی است که به محافظت از کبد در برابر استرس اکسیداتیو کمک می‌کند. این ویتامین با جلوگیری از پراکسیداسیون لیپیدها نقش مهمی در سلامت سلول‌های کبد ایفا می‌کند. مطالعات نشان داده‌اند که ویتامین E عملکرد کبد را، به‌ویژه در شرایطی مانند NAFLD که استرس اکسیداتیو و التهاب شایع‌اند، بهبود می‌بخشد.

۱۲. اسید آسکوربیک (ویتامین C)؛ ۱۵۰ میلی‌گرم

ویتامین C یک آنتی‌اکسیدان محلول در آب است که به خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد و کاهش استرس اکسیداتیو در کبد کمک می‌کند. این ویتامین نقش حمایتی خود را با تقویت سیستم ایمنی و احیای آنتی‌اکسیدان‌هایی مانند ویتامین E ایفا می‌کند. ویتامین C، همچنین برای تولید کلاژن که در حفظ ساختار کبد و پیشگیری از فیبروز اهمیت دارد، ضروری است.

۱۳. کلسیم آسکوربات؛ معادل ۱۱۲/۴۹ میلی‌گرم کلسیم آسکوربات؛ معادل ۱۰۰

میلی‌گرم اسید آسکوربیک

کلسیم آسکوربات شکل بافر شده ویتامین C با اسیدیته کمتر است که ضمن ارائه مزایای آنتی‌اکسیدانی مشابه اسید آسکوربیک، تحمل گوارشی بهتری دارد. این ترکیب به عملکرد و ترمیم آسیب‌های بافت کبد کمک می‌کند و برای تولید پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی که ساختار کبد را حفظ می‌کنند، حیاتی است. در مجموع می‌توان گفت ویتامین C با ترکیبات منحصربه‌فرد خود، یک مکمل قدرتمند برای حمایت همه‌جانبه و مؤثر از سلامت کبد و تقویت سیستم آنتی‌اکسیدانی بدن ارائه می‌دهد. هر یک از ترکیبات این محصول، از جمله عصاره‌های گیاهی و ویتامین‌ها، با خواص محافظت‌کننده و ترمیمی خود، به بهبود عملکرد کبد، کاهش التهاب و پیشگیری از آسیب‌های اکسیداتیو و متابولیک کمک می‌کنند.



ردیف	ترکیب	مقدار معادل
۱	عصاره هسته انگور	معادل ۱۲۰۰ میلی‌گرم هسته خشک انگور
۲	عصاره میوه خارمریم	معادل ۷۰۰ میلی‌گرم میوه خشک خارمریم
۳	سلنومتیونین	۰.۵ درصد سلنیوم (۰.۰۳۲۵ میلی‌گرم سلنومتیونین، معادل ۰.۰۱۳ میلی‌گرم سلنیوم)
۴	بتاکاروتن ۱۰ درصد	معادل ۳ میلی‌گرم بتاکاروتن
۵	تیامین نیترات (ویتامین B1)	معادل ۱۰ میلی‌گرم تیامین
۶	کلسیم پانتوتنات (ویتامین B5)	معادل ۴۹.۶۰ میلی‌گرم اسید پانتوتنیک
۷	پیریدوکسین هیدروکلراید (ویتامین B6)	معادل ۲۰.۵۸ میلی‌گرم پیریدوکسین
۸	سیانوکوبالامین (ویتامین B12)	۰.۰۵ میلی‌گرم
۹	زینک گلوکونات	معادل ۵ میلی‌گرم زینک
۱۰	فولیک اسید (ویتامین B9)	۰.۰۹۹ میلی‌گرم
۱۱	دی-آلفا توکوفرل اسید سوکسینات (ویتامین E)	۱۲۱۰ g/1U
۱۲	اسید آسکوربیک (ویتامین C)	۱۵۰ میلی‌گرم
۱۳	کلسیم آسکوربات	معادل ۱۱۲.۴۹ میلی‌گرم کلسیم آسکوربات (معادل ۱۰۰ میلی‌گرم اسید آسکوربیک)

عملکرد و ویژگی‌ها

سرشار از پروآنتوسیانیدین‌ها؛ آنتی‌اکسیدان قوی که به محافظت از سلول‌های کبدی در برابر آسیب‌های اکسیداتیو، کاهش التهاب و بهبود آسیب‌های کبدی ناشی از سموم و اختلالات متابولیک کمک می‌کند.

حاوی سیلی‌مارین؛ تثبیت‌غشای سلولی، مهار رادیکال‌های آزاد و بازسازی سلول‌های کبدی. مؤثر در درمان بیماری‌های کبدی مانند سیروز، هیپاتیت و کبد چرب

نقش حیاتی در سیستم آنتی‌اکسیدانی از طریق گلوکوتایون پراکسیداز؛ کاهش استرس اکسیداتیو و تنظیم پاسخ‌های ایمنی برای پیشگیری از آسیب‌های کبد.

پیش‌ساز ویتامین A؛ حفظ یکپارچگی سلولی، کاهش استرس اکسیداتیو و بهبود سلامت کبد و مخاط دستگاه گوارش

ضروری برای متابولیسم انرژی و گلوکز؛ پیشگیری از اختلالات متابولیکی و استئاتوز کبدی تولید کوآنزیم A و بهبود متابولیسم اسیدهای چرب، پروتئین‌ها و کربوهیدرات‌ها؛ تقویت عملکرد کبد و تولید هورمون‌های استروئیدی

مؤثر در متابولیسم اسیدهای آمینه و کاهش هموسیستئین؛ پیشگیری از فیبروز کبد و التهاب

ضروری برای تولید گلبول‌های قرمز و سم‌زدایی کبد؛ کمک به متابولیسم اسیدهای چرب و جلوگیری از اختلال عملکرد کبد

نقش کلیدی در واکنش‌های آنزیمی، بازسازی سلولی و تعدیل التهاب؛ پیشگیری از استرس اکسیداتیو و اختلال عملکرد کبد

تولید و ترمیم DNA؛ کاهش سطح هموسیستئین و حمایت از بازسازی سلول‌های کبدی

آنتی‌اکسیدان قوی؛ جلوگیری از پراکسیداسیون لیپیدها و بهبود عملکرد کبد به‌ویژه در NAFLD

خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد، تقویت سیستم ایمنی و تولید کلاژن برای پیشگیری از فیبروز کبدی

شکل بافرشده ویتامین C با تحمل گوارشی بهتر؛ کمک به سم‌زدایی و بازسازی بافت کبد و حفظ ساختار آن



ایمنی (بی خطری) و تحمل پذیری ویت ایس

ویت ایس به عنوان یک مکمل ترکیبی برای بیماران مبتلا به بیماری‌های کبدی طراحی شده و از ایمنی و تحمل‌پذیری بالایی برخوردار است. لازم به ذکر است که مواد موثره بکار رفته در ترکیب ویت ایس، از منابع معتبر تهیه شده‌اند و کیفیت هر کدام از مواد موثره‌ها در طی فرایند ساخت در یک آزمایشگاه بین‌المللی مستقل از شرکت مک بون (شرکت استرالیایی سازنده‌ی ویت ایس) بررسی گردیده و به عنوان بخش از مستندات به سازمان TGA ارائه می‌گردد. همچنین، میزان باقی مانده سموم گیاهی و آفلاتوکسین در عصاره‌های گیاهی به دقت مورد ارزیابی قرار می‌گیرد.

ایمنی ترکیبات ویت ایس

- **بتاکاروتن (پیش‌ساز ویتامین A):** به دلیل استفاده از بتاکاروتن به جای ویتامین A پیش‌ساخته، خطر سمیت به‌طور قابل‌توجهی کاهش یافته است.
- **ویتامین C:** در دوز موجود (۱۵۰ میلی‌گرم و ۱۱۲ میلی‌گرم) ایمن بوده و احتمال بروز عوارضی مانند اسهال و سنگ کلیه بسیار پایین است.
- **ویتامین E:** دوز پایین استفاده شده است و احتمال بروز خونریزی را به حداقل می‌رساند.
- **ویتامین‌های گروه B:** با دوزهای ایمن، بدون خطر سمیت استفاده شده‌اند.
- **سلنیوم و زینک:** در محدوده‌ای قرار دارند که عوارض مرتبط با دوز مشاهده نمی‌شود.
- **عصاره‌های گیاهی:** سیلی‌مارین (خارمریم) و عصاره هسته انگور، با اثرات محافظتی کبد و آنتی‌اکسیدانی خود، به‌خوبی تحمل می‌شوند.

تحمل‌پذیری و همکاری بیمار

ترکیب متعادل ویت ایس، شامل ویتامین‌ها، مواد معدنی و عصاره‌های گیاهی، به‌خوبی تحمل می‌شود و احتمال بروز عوارض جانبی را کاهش داده و همکاری بیماران را در مصرف منظم افزایش می‌دهد.

نتیجه‌گیری

ویت ایس یک ترکیب ایمن و مؤثر برای حمایت از سلامت کبد و تقویت سیستم آنتی‌اکسیدانی است. رعایت دوزهای توصیه‌شده و پایش تداخلات دارویی، ایمنی و اثربخشی آن را تضمین می‌کند.

نقش اداره کالاهای درمانی (TGA) استرالیا در تضمین کیفیت و ایمنی داروها

اداره کالاهای درمانی^۱ (TGA)، به‌عنوان نهاد نظارتی اصلی در استرالیا، نقش حیاتی در تأمین سلامت عمومی از طریق نظارت بر کیفیت، ایمنی و اثربخشی داروها ایفا می‌کند. این سازمان با بهره‌گیری از استانداردهای بین‌المللی و علمی، اطمینان حاصل می‌کند که محصولات دارویی مورد استفاده در استرالیا از بالاترین معیارهای ممکن برخوردار باشند.

مکمل دارویی ویت ایس، یکی از محصولات تولیدشده تحت نظارت دقیق TGA، به‌خوبی بیانگر تعهد این سازمان به حفظ کیفیت و سلامت عمومی است. این مکمل که توسط شرکت مک بون استرالیا تحت برند گرین نیچر تولید می‌شود، تمام مراحل ساخت خود را، از انتخاب مواد اولیه تا کنترل کیفیت نهایی، بر اساس استانداردهای سخت‌گیرانه TGA طی می‌کند. رعایت این الزامات تضمین می‌کند که مصرف‌کنندگان با اطمینان کامل از ایمنی و کارایی ویت ایس بهره‌مند شوند. در ادامه، جنبه‌های اصلی نقش TGA در ارزیابی کیفیت و ایمنی داروها آورده شده است.

1. Therapeutic Goods Administration

TGA با استفاده از روش‌های دقیق برای ارزیابی کیفیت داروها، اطمینان حاصل می‌کند که داروها طبق مشخصات دقیق تولید و فرمول‌بندی می‌شوند. اجزای اصلی ارزیابی کیفیت شامل موارد زیر است:

- **استانداردهای تولید:** داروها باید با استانداردهای مندرج در دستورالعمل‌های عملکرد تولید خوب^۱ (GMP) تطابق داشته باشند. این استانداردها تمام جنبه‌های تولید، از تهیه مواد اولیه تا بسته‌بندی محصول نهایی را پوشش می‌دهند. TGA به‌طور منظم از تأسیسات تولیدی، هم در داخل کشور و هم در سطح بین‌المللی، بازدید می‌کند تا از رعایت استانداردها اطمینان حاصل کند.
- **بررسی ترکیبات:** TGA ترکیب داروها را بررسی می‌کند تا دقت غلظت جزء فعال دارویی^۲ (API) و عدم وجود ناخالصی‌های مضر را تضمین کند. این امر اطمینان می‌دهد که هر دوز دارو سازگار و عاری از آلودگی است.
- **آزمایش پایداری:** مطالعات پایداری بخش مهمی از فرایند ارزیابی TGA هستند. این مطالعات بررسی می‌کنند که چگونه داروها قدرت، ایمنی و خواص فیزیکی خود را تحت شرایط مختلف نگهداری حفظ می‌کنند.
- **برچسب‌گذاری و بسته‌بندی محصول:** برچسب‌گذاری دقیق یکی از ارکان کیفیت دارو است. TGA برچسب‌ها را ارزیابی می‌کند تا اطمینان حاصل کند که اطلاعات جامع، از جمله دوز مصرفی، دستورالعمل مصرف و خطرات احتمالی را ارائه می‌دهند و به این ترتیب، به متخصصان بهداشت و درمان و بیماران کمک می‌کند تا داروها را به‌طور ایمن و مؤثر مصرف کنند.

1. Good Manufacturing Practice

2. Active pharmaceutical ingredient

ارزیابی ایمنی (بی خطری)

تمرکز TGA بر ایمنی بسیار حائز اهمیت بوده و شامل ارزیابی پیش از عرضه و نظارت پس از عرضه برای حفاظت از سلامت عمومی است.

- **ارزیابی ایمنی پیش از عرضه:** پیش از تأیید، TGA داده‌های گسترده غیربالینی و بالینی ارائه شده توسط ذی‌نفعان را بررسی می‌کند که شامل موارد زیر است:

- **مطالعات سم‌شناسی:** مطالعات غیربالینی پتانسیل اثرات مضر

در دوزهای مختلف را ارزیابی می‌کنند.

- **داده‌های آزمایش بالینی:** TGA داده‌های کارآزمایی‌های انسانی

را تحلیل می‌کند تا اثرات جانبی رایج و نادر، منع مصرف‌ها و هرگونه خطرات احتمالی برای گروه‌های خاص مانند کودکان یا زنان باردار را شناسایی کند.

- **نظارت پس از عرضه:** پس از تأیید یک دارو، TGA از طریق سیستم‌هایی

مانند سیستم پایش عوارض جانبی^۱ (AEMS) بر ایمنی آن نظارت می‌کند. این ارزیابی مستمر به TGA این امکان را می‌دهد که اثرات جانبی نادر یا پیش‌بینی نشده‌ای را که ممکن است تنها پس از استفاده گسترده ظاهر شوند، شناسایی کرده و پاسخ دهد.

- **برنامه‌های مدیریت خطر^۲ (RMP):** برای داروهای با خطر بالا یا

داروهای نوآورانه، ذی‌نفعان باید یک برنامه مدیریت خطر (RMP) ارائه دهند که نحوه مدیریت خطرات احتمالی پس از عرضه را مشخص کند. TGA این برنامه‌ها را بررسی کرده و اطمینان حاصل می‌کند که به‌طور مؤثر اجرا می‌شوند.

1. Adverse Event Monitoring System

2. Risk Management Plans

بررسی جامع دارو

TGA داروها را از طریق یک فرایند چندمرحله‌ای ارزیابی کرده و از بررسی دقیق در هر مرحله اطمینان حاصل می‌کند:

۱. **ارسال درخواست:** ذی‌نفعان داده‌های دقیقی شامل فرایند تولید دارو، اقدامات کنترل کیفیت و نتایج آزمایش‌های بالینی را ارائه می‌دهند.

۲. **ارزیابی علمی:** کارشناسان متخصص داده‌های ارائه‌شده را با استانداردهای استرالیا و بین‌المللی مقایسه می‌کنند. ارزیابی بر روی پروفایل فایده خطر^۱ تمرکز دارد و اطمینان حاصل می‌شود که مزیت دارو بر خطرات بالقوه آن غلبه دارد.

۳. **کمیته‌های مشورتی:** TGA از نهادهای مشورتی مستقل مانند کمیته مشورتی داروها^۲ (ACM) برای ارزیابی بیشتر در موارد پیچیده مشورت می‌گیرد.

۴. **تصمیم‌گیری و تأیید:** تنها داروهایی که استانداردهای سخت‌گیرانه TGA برای کیفیت، ایمنی و کارایی را رعایت می‌کنند، در فهرست داروهای درمانی استرالیا^۳ (ARTG) ثبت می‌شوند.

مسیرهای ویژه برای نظارت بر ایمنی و کیفیت

- **بررسی اولویت‌دار:** TGA ارزیابی داروهایی که نیازهای بالینی مهم و برآورده‌نشده را برطرف می‌کنند، تسریع می‌کند، بدون آنکه ارزیابی‌های کیفیت و ایمنی تحت تأثیر قرار گیرد.
- **تأیید موقت:** داروهایی که داده‌های بالینی امیدوارکننده‌ای دارند، اما

-
1. Benefit-risk profile
 2. Advisory Committee on Medicines
 3. Australian Register of Therapeutic Goods



نیازمند تأیید بیشتر هستند، ممکن است تأیید مشروط دریافت کنند، به این معنا که بیماران می‌توانند زودتر به دارو دسترسی پیدا کنند، درحالی‌که نظارت بر ایمنی و اثربخشی ادامه دارد.

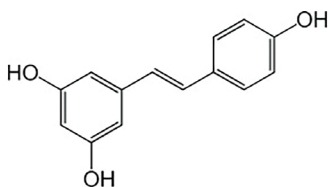
همکاری بین‌المللی برای ایمنی و کیفیت

TGA به‌طور فعال با نهادهای نظارتی بین‌المللی مانند سازمان غذا و داروی آمریکا، EMA اتحادیه اروپا و سازمان بهداشت جهانی (WHO) همکاری می‌کند تا استانداردهای کیفیت و ایمنی را به‌طور جهانی هماهنگ کند. این همکاری‌ها، همچنین تبادل داده‌های ایمنی حیاتی را تسهیل می‌کنند.

اهمیت نقش TGA در سلامت عمومی

TGA از طریق فرایندهای ارزیابی دقیق خود، از استرالیایی‌ها در برابر داروهای بی‌کیفیت یا ناایمن محافظت می‌کند. با اطمینان از اینکه تمامی کالاهای درمانی با بالاترین استانداردهای کیفی و ایمنی تطابق دارند، TGA اعتماد عمومی به سیستم بهداشتی را حفظ کرده و به بهبود نتایج سلامت برای جمعیت کمک می‌کند. برای جزئیات بیشتر، به وبسایت رسمی TGA به آدرس: <https://www.tga.gov.au> مراجعه نمایید.

سازوکار عملکرد رزوراترول در بیماری‌های کبدی



شکل ۶

رزوراترول، ترکیب پلی‌فنولی موجود در انگور و انواع توت‌ها، به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و تنظیم‌کننده متابولیک، نقشی کلیدی در مدیریت بیماری‌های کبدی ایفا می‌کند. این ترکیب، تأثیرات محافظتی چشمگیری بر بیماری‌هایی نظیر NAFLD، ALD و فیروز کبدی دارد.

● فعالیت آنتی‌اکسیدانی

رزوراترول به‌واسطه خنثی‌سازی مستقیم گونه‌های فعال اکسیژن و القای آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند کاتالاز (CAT)، سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و گلووتاتیون پراکسیداز (GPx)، استرس اکسیداتیو سلول‌های کبدی را کاهش

می‌دهد. همچنین، از طریق فعال‌سازی مسیر انتقال پیام Nrf2^۱، رونویسی آنزیم‌های محافظت‌کننده را تقویت کرده و مانع از آسیب‌های ناشی از رادیکال‌های آزاد می‌شود (۴،۳).

● اثرات ضدالتهابی

التهاب مزمن عامل اصلی پیشرفت بیماری‌های کبدی است. رزوراترول با مهار فاکتور رونویسی KB-NF که مسئول آغاز روند التهاب است، بیان سایتوکاین‌های التهاب‌زا، از جمله IL-1، IL-6 و TNF- α را کاهش داده و از این طریق، از التهاب و آسیب سلول‌های کبدی جلوگیری می‌کند. این ترکیب، همچنین با مهار فعال‌سازی سلول‌های کوپفر (ماکروفاژهای کبدی)، اثرات التهابی موضعی را کاهش داده و عملکرد کبد را بهبود می‌بخشد (۵).

● تنظیم متابولیسم اسیدهای چرب

رزوراترول با فعال‌سازی مسیر AMPK و تنظیم پروتئین سیرتوئین ۱ (SIRT1)، فرایند اکسیداسیون اسیدهای چرب را تسهیل کرده و لیپوژنز را مهار می‌کند. این سازوکارها موجب کاهش تری‌گلیسریدهای کبدی و بهبود حساسیت به انسولین می‌شوند (۶).

● تنظیم محور روده کبد

رزوراترول با تقویت سد روده و بازسازی میکروبیوم، از انتقال مواد مضر مانند اندوتوکسین‌ها به کبد جلوگیری می‌کند. این اثرات به کاهش التهاب، بهبود متابولیسم چربی و کاهش عوارض بیماری‌های کبدی منجر می‌شود (۷).

1. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2

یافته‌های پیش بالینی و بالینی رزوراترول در بیماری‌های کبدی

در مدل‌های تجربی ALD نیز، رزوراترول می‌تواند از طریق تنظیم ژن‌های مرتبط با التهاب به بهبود عملکرد کبد کمک کرده و از فعال‌سازی سلول‌های ستاره‌ای کبدی^۱ (HSCs) جلوگیری کند. علاوه بر این، رزوراترول می‌تواند فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان کبدی را تقویت کرده و از آسیب‌های ناشی از الکل و سایر عوامل استرس‌زای اکسیداتیو محافظت کند (۱۰).

همچنین، در مطالعات پیش‌بالینی نشان داده شده است که رزوراترول از طریق کاهش فعال‌سازی HSCها که واسطه اصلی فیروز هستند و همچنین، با مهار مسیرهای Akt/NF-κB و کاهش بیان نشانگرهای فیروزی مانند α-SMA و کلاژن ۱ روند فیروز را کند می‌کند.

علاوه بر این، رزوراترول با مهار مسیر انتقال پیام TGF-β نیز که یک عامل کلیدی در فیروز است، فیروز کبدی را کاهش می‌دهد. این اثرات نقش رزوراترول را به عنوان یک عامل بالقوه ضد فیروتیک نشان می‌دهند (۱۴-۱۰).

NAFLD با تجمع بیش از حد چربی در کبد و اختلالات متابولیک سیستمیک شناخته می‌شود. در مطالعات پیش‌بالینی، رزوراترول موجب کاهش استئاتوز کبدی، بهبود حساسیت به انسولین و کاهش سطوح آمینوترانسفراز سرم شده است. در کارآزمایی‌های بالینی، مصرف رزوراترول به طور معنادار سطوح TNF-α و hs-CRP را کاهش داده است که نشان‌دهنده کاهش التهاب است؛ با این حال، بر انجام تحقیقات بیشتر برای بهینه‌سازی دوز و مدت زمان درمان تأکید می‌گردد (۸،۹).

در مجموع، رزوراترول با خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و ضدفیروزی خود، پتانسیل درمانی قابل‌توجهی برای بیماری‌های کبدی شامل NAFLD، ALD

1. Hepatic stellate cells



و فیروز کبدی نشان داده است. باین‌حال، نیاز به مطالعات بیشتر به‌منظور شناسایی اثربخشی دوز مناسب و مدت زمان درمان در انسان منتفی نیست.

ایمنی و تحمل‌پذیری رزوراترول

ایمنی و تحمل‌پذیری رزوراترول در کارآزمایی‌های بالینی مختلف مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج نشان می‌دهد که رزوراترول معمولاً تا دوز ۵ گرم در روز ایمن بوده و به‌خوبی تحمل می‌شود و تأثیری منفی بر پارامترهای بیوشیمیایی خون ندارد. باین‌حال، مصرف دوزهای بالاتر ممکن است عوارض جانبی خفیف تا متوسطی مانند تهوع، اسهال و کاهش وزن در برخی افراد ایجاد کند (۱۷،۱۵).

منابع

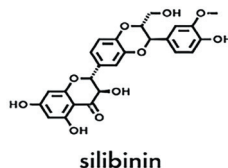
- Izzo C, Annunziata M, Melara G, Sciorio R, Dallio M, Masarone M, et al. The role of resveratrol in liver disease: A comprehensive review from in vitro to clinical trials. *Nutrients*. 2021;13(3):1–23.
- Kasprzak-Drozd K, Niziński P, Kasprzak P, Kondracka A, Oniszczyk T, Rusinek A, et al. Does Resveratrol Improve Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD)? *Int J Mol Sci*. 2024;25(7).
- Chupradit S, Bokov D, Zamanian MY, Heidari M, Hakimzadeh E. Hepatoprotective and therapeutic effects of resveratrol: A focus on anti-inflammatory and antioxidative activities. *Vol. 36, Fundamental and Clinical Pharmacology*. 2022. p. 468–85.

6. Timmers S, Konings E, Bilet L, Houtkooper RH, Van De Weijer T, Goossens GH, et al. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metab.* 2011;14(5):612–22.
7. Wang P, Wang J, Li D, Ke W, Chen F, Hu X. Targeting the gut microbiota with resveratrol: a demonstration of novel evidence for the management of hepatic steatosis. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2020;81:108363. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108363>
8. Jakubczyk K, Skonieczna-żydecka K, Kałduńska J, Stachowska E, Gutowska I, Janda K. Effects of resveratrol supplementation in patients with non-alcoholic fatty liver disease—A meta-analysis. *Nutrients.* 2020;12(8):1–15.
9. Rafiee S, Mohammadi H, Ghavami A, Sadeghi E, Safari Z, Askari G. Efficacy of resveratrol supplementation in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Complement Ther Clin Pract* [Internet]. 2021;42 (December 2020):101281. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101281>
10. Peiyuan H, Zhiping H, Chengjun S, Chunqing W, Bingqing L, Imam MU. Resveratrol Ameliorates Experimental Alcoholic Liver Disease by Modulating Oxidative Stress. *Evidence-based Complement Altern Med.* 2017;2017.
11. Ma Z, Sheng L, Li J, Qian J, Wu G, Wang Z, et al. Resveratrol Alleviates Hepatic Fibrosis in Associated with Decreased Endoplasmic Reticulum Stress-Mediated Apoptosis and Inflammation. *Inflammation* [Internet]. 2022;45(2):812–23. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10753-021-01586-w>



12. Zhang H, Sun Q, Xu T, Hong L, Fu R, Wu J, et al. Resveratrol attenuates the progress of liver fibrosis via the Akt/nuclear factor- κ B pathways. *Mol Med Rep*. 2016;13(1):224–30.
13. Di Pascoli M, Diví M, Rodríguez-Vilarrupla A, Rosado E, Gracia-Sancho J, Vilaseca M, et al. Resveratrol improves intrahepatic endothelial dysfunction and reduces hepatic fibrosis and portal pressure in cirrhotic rats. *J Hepatol* [Internet]. 2013;58(5):904–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.12.012>
14. Faghihzadeh F, Hekmatdoost A, Adibi P. Resveratrol and liver: A systematic review. *J Res Med Sci*. 2015;20(8): 797–810.
15. Anton SD, Embry C, Marsiske M, Lu X, Doss H, Leeuwenburgh C, et al. Safety and metabolic outcomes of resveratrol supplementation in older adults: Results of a twelve-week, placebo-controlled pilot study. *Exp Gerontol* [Internet]. 2014;57:181–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2014.05.015>
16. Patel KR, Scott E, Brown VA, Gescher AJ, Steward WP, Brown K. Clinical trials of resveratrol. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1215(1):161–9.
17. Turner RS, et al. placebo-controlled trial of resveratrol for Alzheimer disease. *Neurology*. 2015;85:1–10.

سیلیبیوم مارینوم (خار مریم)



شکل ۷

سیلی مارین، کمپلکس فلاونوئیدی استخراج شده از گیاه خار مریم است که به دلیل خواص محافظت کننده از کبد و اثرات چندوجهی خود، پتانسیل درمانی گسترده‌ای در مدیریت بیماری‌های کبدی، از جمله NAFLD، ALD و بیماری‌های مزمن کبدی^۱ (CLD) دارد. در ادامه، مکانیسم‌های عملکرد و مزایای درمانی سیلی مارین مورد بررسی قرار می‌گیرد.

● فعالیت آنتی‌اکسیدانی

سیلی مارین به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی با حذف گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن، از سلول‌های کبدی در برابر آسیب اکسیداتیو محافظت می‌کند. این عملکرد با فعال‌سازی مسیر Nrf2/ARE که بیان آنزیم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی مانند گلوتاتیون پراکسیداز، سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز را افزایش می‌دهد، امکان‌پذیر می‌شود. در بیماری‌هایی مانند NAFLD و ALD، سیلی مارین با

1. Chronic liver diseases

کاهش استرس اکسیداتیو، از آسیب هیاتوسیت‌ها و پراکسیداسیون لیپیدها جلوگیری می‌کند (۱۸،۲۰).

● اثرات ضدالتهابی

سیلی‌مارین با مهار فاکتور رونویسی NF-κB که در بیان سایتوکاین‌های التهاب‌زا مانند IL-6 و TNF-α نقش کلیدی دارد، التهاب کبدی را کاهش داده و از پیشرفت بیماری‌های کبدی جلوگیری می‌کند. این اثرات ضدالتهابی سیلی‌مارین، به‌ویژه در بیماری‌های مرتبط با التهاب مزمن کبدی، حائز اهمیت هستند (۲۱).

● ویژگی‌های ضد فیبروزی

آسیب مزمن کبدی که با فعال‌سازی سلول‌های ستاره‌ای کبدی (HSCs) و رسوب بیش‌ازحد ماتریکس خارج‌سلولی همراه است، معمولاً به فیبروز منجر می‌شود. سیلی‌مارین با مهار فعال‌سازی HSCها و مسدود کردن مسیر TGF-β/Smad که میانجی اصلی فیبروز است، رسوب کلاژن را کاهش می‌دهد. مطالعات پیش‌بالینی نشان داده‌اند که این ترکیب می‌تواند پیشرفت فیبروز کبدی را در مدل‌های تجربی کاهش دهد و پتانسیل آن را به‌عنوان یک گزینه درمانی برای سیروز برجسته کرده‌اند (۲۲).

● تنظیم متابولیسم چربی‌ها

در NAFLD، سیلی‌مارین از طریق فعال‌سازی پروتئین کیناز AMPK و SIRT1، اکسیداسیون اسیدهای چرب را تقویت و فرایند لیپوژنز را مهار می‌کند. همچنین، این ترکیب با سرکوب بیان SREBP-1c که یک تنظیم‌کننده کلیدی لیپوژنز است، از انباشت بیش‌ازحد چربی در کبد جلوگیری می‌کند. این

عملکردها نشان‌دهنده نقش مهم سیلی‌مارین در تنظیم متابولیسم چربی‌ها هستند (۲۳).

● تقویت فرایندهای خنثی سازی سموم

سیلی‌مارین با افزایش بیان آنزیم‌هایی مانند گلوکوتایون-S-ترانسفراز (GST) و UDP-گلوکورونوزیل ترانسفراز (UGT)، از عملکرد کبد حمایت می‌کند. این عملکرد به پاکسازی زنبیوتیک‌ها و متابولیت‌های مضر کمک کرده و خطر آسیب کبدی ناشی از داروها را کاهش می‌دهد (۲۴).

● تعدیل محور روده کبد

اختلال در میکروبیوم روده یکی از عوامل دخیل در NAFLD است. مطالعات نشان داده‌اند که سیلی‌مارین با افزایش باکتری‌های مفید نظیر آکرامانسیا و بلوتیا و کاهش باکتری‌های مضر مانند کلستریدیوم، می‌تواند التهاب را کاهش داده و عملکرد کبد را بهبود بخشد. درمان‌های ترکیبی مبتنی بر سیلی‌مارین و پروبیوتیک‌ها نیز نشان داده‌اند که این ترکیب قادر است تجمع چربی در کبد را کاهش دهد و ترکیب میکروبیوم روده را بهبود بخشد (۲۵،۲۶).

🩹 یافته‌های پیش‌بالینی و بالینی سیلی‌مارین در بیماری‌های کبدی

مطالعات پیش‌بالینی نشان داده‌اند که سیلی‌مارین می‌تواند استئاتوز کبدی و سطح آمینوترانسفرازهای سرم را کاهش دهد و حساسیت به انسولین را بهبود بخشد. در کارآزمایی‌های بالینی نیز، درمان با سیلی‌مارین به کاهش معنی‌دار سطح ترانس‌آمینازها نسبت به دارونما منجر شده است. به‌طور کلی، به نظر می‌رسد سیلی‌مارین در کاهش سطح ترانس‌آمینازها در افراد مبتلا به NAFLD مؤثر باشد (۲۷،۲۸).



در یک کارآزمایی تصادفی کنترل‌شده با دارونما، اثربخشی سیلی‌مارین (۷۰۰ میلی‌گرم، ۳ بار در روز به مدت ۴۸ هفته) در ۹۹ بیمار مبتلا به NASH بررسی گردید. هدف اصلی مطالعه کاهش حداقل ۳۰ درصد در نمره فعالیت NAFLD (NAS) بود که تفاوت معناداری بین گروه سیلی‌مارین و دارونما مشاهده نشد. باین‌حال، گروه سیلی‌مارین کاهش معناداری در فیروز کبدی نشان داد. همچنین، این گروه بهبودهایی در نسبت AST به پلاکت، نمره فیروز-۴ و نمره فیروز NAFLD داشت که در گروه دارونما مشاهده نشدند. این نتایج نشان می‌دهند که اگرچه سیلی‌مارین تأثیر قابل‌توجهی بر کاهش NAS نداشت، اما ممکن است فیروز کبد را کاهش دهد (۲۹).

فتح‌الله و همکاران (۲۰۱۷)، اثرات دوز بالای سیلی‌مارین را در ۶۲ بیمار مبتلا به سیروز جبران‌نشده کبدی ناشی از HCV ارزیابی نمودند. سیلی‌مارین در دوز بالا موجب کاهش معنادار سطوح ALT و AST، بهبود آلبومین، بیلی‌روبین، نسبت نرمال‌شده بین‌المللی و امتیاز Child گردید، درحالی‌که دوز ۴۲۰ میلی‌گرم در روز چنین تغییراتی ایجاد نکرد (۳۰). باین‌حال، یک مرور سیستماتیک و متآنالیز دیگر در سال ۲۰۱۷ با بررسی اثر سیلی‌مارین در بیماران مبتلا به بیماری‌های کبدی نشان داد که سیلی‌مارین تنها به‌طور حداقلی سطوح سرمی ALT و AST را کاهش می‌دهد و انجام مطالعات با طراحی روش‌شناسی مناسب‌تر را پیشنهاد کرد (۳۱). از طرف دیگر، کالوپیتاس و همکاران (۲۰۲۱)، در یک مرور سیستماتیک و متآنالیز شامل ۸ کارآزمایی بالینی تصادفی، اثربخشی سیلی‌مارین در درمان NAFLD را ارزیابی و گزارش کردند که مصرف سیلی‌مارین به کاهش سطوح ترانس‌آمینازها در بیماران مبتلا به NAFLD منجر می‌شود (۳۲).

چین و همکاران در سال ۲۰۲۴، در یک کارآزمایی تصادفی کنترل‌شده با دارونما، اثربخشی سیلی‌مارین را در ۸۳ بیمار مبتلا به MASLD ارزیابی

کردند. نتایج نشان داد که مصرف سیلی‌مارین به کاهش معنادار سختی کبد، سطوح سرمی گاما گلوتامیل ترانس‌پپتیداز و آپولیپوپروتئین B منجر می‌شود. با این حال، تأثیر معناداری بر شاخص کنترل‌شده استئاتوز^۲ (CAP)، سایر شاخص‌های بیوشیمیایی و شاخص‌های APRI و FIB-4 مشاهده نشد. تحلیل میکروبیوتای روده نشان‌دهنده افزایش تنوع گونه‌ها و غنای خانواده اوسیلوسپیراسه در گروه سیلی‌مارین بود. این یافته‌ها حاکی از آن است که سیلی‌مارین ممکن است از طریق تنظیم میکروبیوتای روده، سختی کبد بیماران مبتلا به MASLD را بهبود بخشد (۳۳).

محمدی و همکاران در یک مرور سیستماتیک و متاآنالیز دوز پاسخ، در سال ۲۰۲۴، با بررسی ۴۱ مطالعه تصادفی کنترل‌شده مشتمل بر ۲،۷۲۸ شرکت‌کننده، نشان دادند که مصرف سیلی‌مارین سبب کاهش معنی‌دار در سطوح سرمی آلکالین فسفاتاز، ALT و AST می‌شود. علاوه بر این، در گروه درمان‌شده با سیلی‌مارین، افزایش قابل‌توجهی در سطوح گلوکاتسیون سرم مشاهده گردید که به‌عنوان یک نشانگر مهم برای اثرات آنتی‌اکسیدانی و محافظتی کبد شناخته می‌شود. این تحلیل‌ها، همچنین نشان دادند که در بیماران مبتلا به بیماری‌های کبدی که به مدت طولانی‌تری (≤ 12 هفته) سیلی‌مارین مصرف کرده‌اند، کاهش قابل‌توجهی در سطوح مالون‌دی‌آلدهید (MDA) گزارش شد. این نتایج حاکی از اثرات محافظتی سیلی‌مارین بر کبد، به‌ویژه در دوزهای بالاتر و مصرف بلندمدت است (۳۴).

همچنین، در یک کارآزمایی فاز ۲ تصادفی و کنترل‌شده با دارونما، ایمنی و اثربخشی دوزهای بالاتر از معمول سیلی‌مارین در ۱۱۶ بیمار غیر سیروزی مبتلا به NASH، با استفاده از یک فرآورده استانداردشده سیلی‌مارین (Legalon®) همراه

-
1. Liver stiffness
 2. Controlled attenuation parameter

است. سیلی مارین در دوزهای بالاتر از معمول ایمن بود و به خوبی تحمل شد، اما اثر آن در بیماران مبتلا به NASH همچنان غیرقطعی باقی ماند. نویسندگان اذعان داشتند که این موضوع به دلیل تعداد قابل توجهی از بیماران که معیارهای هیستوپاتولوژیکی ورود را نداشتند، عدم بهبود معنی دار NAS و اثر غیرمنتظره دارونما بر فیروز، نیاز به مطالعات بالینی بیشتر را نشان می‌دهد (۳۵).

غیاثیان و همکاران (۲۰۲۱)، اثرات سیلی مارین بر کاهش عوارض کبدی فینگولیمود را در ۴۸ بیمار مبتلا به MS عودکننده پیشرونده (RRMS) و کاهش استرس اکسیداتیو بررسی کردند. در گروه سیلی مارین، کاهش معنادار در سطوح آنزیم‌های ALT و AST، کاهش مالون‌دی‌آلدهید، و همچنین افزایش معنی دار در ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام و گروه‌های تیول تام مشاهده شد (۳۶). در همین راستا، تاو و همکاران (۲۰۱۹)، با مرور سیستماتیک پنج کارآزمایی تصادفی کنترل شده شامل ۱۱۹۸ بیمار، گزارش کردند که سیلی مارین به طور معناداری خطر بروز DILI ناشی از داروهای ضد سل را کاهش می‌دهد. علاوه بر این، سیلی مارین با کاهش سطح آنزیم‌های ALT و AST تأثیر محافظتی بر عملکرد کبدی نشان داد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که سیلی مارین ممکن است در پیشگیری از آسیب کبدی ناشی از دارو و بهبود عملکرد کبدی نقش مؤثری داشته باشد (۳۷).

سیلی مارین، همچنین اثرات مثبتی در درمان ALD نشان داده است. این ترکیب با خواص آنتی‌اکسیدانی خود، استرس اکسیداتیو ناشی از الکل را کاهش داده و از فعال‌سازی سلول‌های ستاره‌ای کبدی که در توسعه فیروز نقش دارند، جلوگیری می‌کند. علاوه بر این، خواص ضدالتهابی و محافظت از کبد، آن را به یک گزینه درمانی امیدوارکننده تبدیل کرده است (۲۰،۳۸،۳۹). در مجموع، نتایج مطالعات مختلف نشان‌دهنده اثرات مثبت سیلی مارین در بهبود عملکرد کبد و کاهش آسیب‌های کبدی در بیماری‌های مختلف است.

سیلی‌مارین به‌ویژه در کاهش سطوح آنزیم‌های ترانس‌آمیناز، بهبود استئاتوز کبدی و کاهش فیروز کبدی مؤثر بوده است. با این حال، برخی از مطالعات نشان داده‌اند که اگرچه سیلی‌مارین در بهبود برخی از نشانگرهای کبدی مؤثر است، تأثیر آن در بهبود هیستولوژی کبد و کاهش نمره فعالیت NAFLD همچنان غیرقطعی است و نیاز به مطالعات بیشتر با طراحی دقیق‌تر احساس می‌شود.

ایمنی و تحمل‌پذیری سیلی‌مارین

سیلی‌مارین در دوزهای درمانی ایمن بوده و حتی در دوزهای بالا (۷۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز به مدت ۲۴ هفته) به‌خوبی تحمل می‌شود. عوارض جانبی محدود به مشکلات گوارشی خفیف مانند تهوع، اسهال و استفراغ بوده که معمولاً گذرا بوده و وابسته به دوز مصرفی هستند. تجویز صحیح می‌تواند این عوارض را کاهش دهد. یک مطالعه بالینی نشان داده است که سیلی‌مارین در دوران بارداری ایمن بوده و هیچ ناهنجاری ایجاد نمی‌کند؛ با این حال، توصیه می‌شود که مصرف آن در دوران بارداری با احتیاط انجام شود. این ترکیب تعاملات دارویی کمی دارد و تأثیر محدودی بر عملکرد آنزیم‌های سیتوکروم P-450 دارد که باید در دوره‌های طولانی درمان مورد توجه قرار بگیرد (۴۱).

منابع

- Jaffar HM, Al-Asmari F, Khan FA, Rahim MA, Zongo E. Silymarin: Unveiling its pharmacological spectrum and therapeutic potential in liver diseases—A comprehensive narrative review. *Food Sci Nutr.* 2024;12(5):3097–111.



19. Vargas-Mendoza N, Madrigal-Santillán E, Morales-González Á, Esquivel-Soto J, Esquivel-Chirino C, García-Luna y González-Rubio MG, et al. Hepatoprotective effect of silymarin. *World J Hepatol.* 2014;6(3):144–9.
20. Feher J, Lengyel G. Silymarin in the Prevention and Treatment of Liver Diseases and Primary Liver Cancer. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011;13(1):210–7.
21. Federico A, Dallio M, Loguercio C. Silymarin/Silybin and chronic liver disease: A marriage of many years. *Molecules.* 2017;22(2).
22. Calderon Martinez E, Herrera D, Mogan S, Hameed Z, Jangda AA, Khan TJ, et al. Impact of Silymarin Supplements on Liver Enzyme Levels: A Systematic Review. *Cureus.* 2023;15(10).
23. Aghemo A, Alekseeva OP, Angelico F, Bakulin IG, Bakulina N V., Bordin D, et al. Role of silymarin as antioxidant in clinical management of chronic liver diseases: a narrative review. *Ann Med [Internet].* 2022;54(1):1548–60. Available from: <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2069854>
24. Gillessen A, Angelico F, Chen J, Lu L, Lucena MI, Fu Q, et al. Silymarin for Treating Toxic Liver Disease: International Consensus Recommendations. *Gastro Hep Adv [Internet].* 2022;1(5):882–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gastha.2022.05.006>
25. B SA, Regulates P, Microbiota G, Wang X, Jin Y, Di C, et al. and Its Metabolism to Improve High-Fat Diet-Induced NAFLD in Mice. 2024;
- 26 Ralli T, Ahmad S, Saifi Z, Alhalmi A, Aeri V, Aqil M, et al. Exploring the therapeutic potential of silymarin-based

herbal remedy (prebiotic) and probiotic blend in a mouse model of NAFLD: Insights into gut microbiota modulation and liver health. *Heliyon* [Internet]. 2024;10(12):e33505. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e33505>

27. Kalopitas G, Antza C, Doundoulakis I, Siargkas A, Kouroumalis E, Germanidis G, Samara M CM. No Title Impact of Silymarin in individuals with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2021;83.
28. Kalopitas G, Antza C, Doundoulakis I, Siargkas A, Kouroumalis E, Germanidis G, Samara M CM. Mechanistic Insights into the Pharmacological Significance of Silymarin. *Molecules*. 2022;27(16):1–50.
29. Wah Kheong C, Nik Mustapha NR MS. Randomized Trial of Silymarin for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(2):1940–9.
30. Fathalah WF, Abdel Aziz MA, Abou El Soud NH ERM. High Dose of Silymarin in Patients with Decompensated Liver Disease: A Randomized Controlled Trial. *J Interf Cytokine Res*. 2017;37(11):480–7.
31. de Avelar CR, Pereira EM, de Farias Costa PR, de Jesus RP de OL. Effect of silymarin on biochemical indicators in patients with liver disease: Systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2017;23(27):5004–17.
32. Kalopitas G, Antza C, Doundoulakis I, Siargkas A, Kouroumalis E, Germanidis G, Samara M CM. Impact of Silymarin in individuals with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2021;83.



33. Jin Y, Wang X, Chen K, Chen Y, Zhou L, Zeng Y, Zhou Y, Pan Z, Wang D, Li Z, Liang Y, Ling W LD. Silymarin decreases liver stiffness associated with gut microbiota in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lipids Heal Dis*. 2024;23(1).
34. Mohammadi S, Ashtary-Larky D, Asbaghi O, Farrokhi V, Jadidi Y, Mofidi F, Mohammadian M AR. Effects of silymarin supplementation on liver and kidney functions: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Phytother Res*. 2024;38(5):2572–93.
35. Navarro VJ, Belle SH, D'Amato M, Adfhal N, Brunt EM, Fried MW, Reddy KR, Wahed AS HS. Silymarin in NASH and C Hepatitis (SynCH) Study Group. Silymarin in non-cirrhotics with non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *PLoS One*. 2019;14(10).
36. Ghiasian M, Nafisi H, Ranjbar A, Mohammadi Y AS. Antioxidative effects of silymarin on the reduction of liver complications of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A clinical trial study. *J Biochem Mol Toxicol*. 2021;35(8).
37. Tao L, Qu X, Zhang Y, Song Y ZS. Prophylactic Therapy of Silymarin (Milk Thistle) on Antituberculosis Drug-Induced Liver Injury: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2019;
38. erger J, Kowdley K V. Is silymarin hepatoprotective in alcoholic liver disease? *J Clin Gastroenterol*. 2003;37(4):278–9.
39. Tighe SP, Akhtar D, Iqbal U, Ahmed A. Chronic liver disease and silymarin: A biochemical and clinical review.

J Clin Transl Hepatol. 2020;8(4):454–8.

40. Angelico F. Chronic liver disease and management with silymarin: an introductory review of a clinical case collection. Vol. 13, Drugs in Context. 2024. p. 1–9.
41. Soleimani V, Delghandi PS, Moallem SA KG. Safety and toxicity of silymarin, the major constituent of milk thistle extract: An updated review. Phytother Res. 2019;33(6):1627–38.

سلنیوم

سلنیوم یک ریزمغذی کمیاب ضروری است که در سازوکارهای دفاع آنتی‌اکسیدانی، عملکرد ایمنی و تنظیم ظرفیت احیای اکسیدانی سلولی نقش‌های حیاتی ایفا می‌کند. مطالعات مختلف پتانسیل درمانی سلنیوم را به‌ویژه در مدیریت بیماری‌های کبدی نشان داده‌اند. اثرات محافظتی آن عمدتاً از طریق قرارگیری در سلنوپروتئین‌ها مانند گلوتاتیون پراکسیداز و تیوردوکسین ردوکتازها اعمال می‌شود که در کاهش استرس اکسیداتیو، التهاب و فیروز که از عوامل اصلی آسیب‌های کبدی هستند، نقش دارند.

سلنیوم در بیماری‌های کبدی: مکانیسم‌ها و پتانسیل درمانی

فعالیت آنتی‌اکسیدانی سلنیوم

سلنیوم با ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی برجسته، نقشی حیاتی در مدیریت بیماری‌های مزمن کبدی ایفا می‌کند. شواهد نشان می‌دهند که سطح سلنیوم در بیماران مبتلا به هپاتیت، سیروز، و سرطان کبد به‌طور معناداری کمتر از

افراد سالم است (۴۲،۴۳). این کمبود با کاهش فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز و افزایش نشانگرهای استرس اکسیداتیو همراه بوده است (۴۴). همچنین، مطالعات نشان داده‌اند که سطوح بالاتر سلینیوم با کاهش ۴۱ درصدی بروز بیماری‌های مزمن کبدی پیشرفته مرتبط است (۴۳). در بیماران مبتلا به ALD نیز، سطح سلینیوم سرم به‌طور قابل‌توجهی کاهش می‌یابد که با اکسیداسیون چربی همبستگی دارد که می‌تواند به‌عنوان شاخصی برای ارزیابی آسیب کبدی مورد استفاده قرار گیرد (۴۴).

مکانیسم اصلی سلینیوم در محافظت از کبد، فعالیت آنتی‌اکسیدانی آن است که عمدتاً توسط سلنوپروتئین‌هایی مانند گلوتاتیون پراکسیداز (GPx) میانجی‌گری می‌شود. سلینیوم به‌عنوان جزئی از GPx، پراکسیداسیون چربی و آسیب اکسیداتیو را در سلول‌های کبدی کاهش می‌دهد و از آسیب هیپاتوسیت‌ها توسط گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) جلوگیری می‌کند (۴۵). سلینیوم با خنثی‌سازی ROS، از فعال‌سازی مسیرهای التهابی و آسیب کبدی ناشی از استرس اکسیداتیو جلوگیری می‌کند. علاوه‌براین، نشان داده شده است که سلینیوم با افزایش بیان سایر آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز نیز دفاع کبد در برابر آسیب‌های اکسیداتیو را تقویت می‌کند (۴۶).

● اثرات ضدالتهابی سلینیوم

سلینیوم با سرکوب بیان ژن‌های التهابی وابسته به NF- κ B مانند TNF- α و IL-6 اثرات خود را اعمال می‌کند (۴۸،۴۷). مکمل سلینیوم با بازگرداندن سطح کاهش‌یافته سلینیوم در کبد و سرم، پاسخ‌های التهابی را تعدیل کرده و به کاهش تولید پروتئین واکنشگر C (CRP) منجر می‌شود (۴۹). علاوه‌براین، سلینیوم با تنظیم فعال‌سازی ماکروفاژها و کاهش جذب نوتروفیل‌ها به کبد،

پاسخ التهابی کلی مرتبط با بیماری‌های کبدی را نیز کاهش می‌دهد (۴۶).

● اثرات ضد فیبروزی و محافظ کبد

فیروز کبدی که نتیجه آسیب مزمن کبدی است، با تجمع بیش‌ازحد پروتئین‌های ماتریکس خارج‌سلولی مانند کلاژن شناخته می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که استفاده از مکمل سلنیوم می‌تواند نشانگرهای فیروز را در مدل‌های تجربی NAFLD و ALD کاهش دهد.

سلنیوم اثرات ضد فیروز خود را از طریق تعدیل مسیرهای کلیدی فیروزنیک، از جمله مسیر $TGF-\beta$ اعمال می‌کند. $TGF-\beta$ یک میانجی قدرتمند در فعال‌سازی HSCها است که گامی حیاتی در توسعه فیروز کبدی محسوب می‌شود. سلنیوم می‌تواند فعال‌سازی HSCها را مهار کرده و تولید و رسوب کلاژن را در کبد کاهش دهد (۴۵). علاوه‌براین، سلنیوم ممکن است فعالیت ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs) را نیز تحریک کند که در تجزیه ماتریکس خارج‌سلولی و بازسازی بافت نقش کلیدی ایفا می‌کنند و به کاهش فیروز کبدی کمک می‌کنند (۴۶).

🩹 نقش سلنیوم در بازسازی کبد

علاوه بر نقش‌های آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی، سلنیوم در حمایت از بازسازی کبد نیز مؤثر است. مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که مکمل سلنیوم با افزایش تکثیر سلول‌های کبدی و بهبود عملکرد کبد پس از آسیب حاد کبدی مرتبط است. این اثر احتمالاً از طریق تنظیم مسیرهای انتقال پیام مرتبط با چرخه سلولی و آپوپتوز، از جمله مسیرهای MAPK¹ اعمال می‌شود و در زمینه سیروز کبدی و بیماری‌های پیشرفته کبدی اهمیت ویژه دارد (۴۷).

1. Mitogen-activated protein kinases



کاربردهای بالینی و مزایای بالقوه

اثربخشی مکمل سلنیوم در افراد مبتلا به بیماری‌های مزمن کبدی بررسی شده است. مطالعات نشان داده‌اند که کمبود سلنیوم در این بیماران شایع بوده و مکمل‌سازی می‌تواند نتایج بالینی را بهبود بخشد. در یک مطالعه روی بیماران مبتلا به هیپاتیت مزمن C، استفاده از مکمل سلنیوم به کاهش معنی‌دار نمرات التهاب و فیبروز کبدی منجر شد (۴۵). علاوه‌براین، در بیماران NAFLD، مکمل سلنیوم به کاهش سطح آنزیم‌های کبدی و بهبود حساسیت به انسولین کمک کرده است (۴۶). با وجود این یافته‌های امیدوارکننده، مطالعات بزرگ‌مقیاس بیشتری برای تأیید اثربخشی و تعیین دوز بهینه ضروری می‌نماید.

ایمنی و تحمل‌پذیری سلنیوم

سلنیوم در دوزهای توصیه‌شده ایمن است، اما مصرف بیش‌ازحد آن می‌تواند به مسمومیت منجر شود. علائم مسمومیت شامل اختلالات گوارشی، ریزش مو و نوروپاتی است. بنابراین، نظارت دقیق بر سطوح آن هنگام استفاده از مکمل‌های سلنیوم در بیماران مبتلا به بیماری‌های کبدی ضروری است. تنظیم مکمل‌سازی سلنیوم باید با توجه به نیازهای فردی بیمار، وضعیت سلنیوم، شدت بیماری کبدی و وجود شرایط همراه انجام شود.

42. Czuczejko J, Zachara BA, Staubach-Topczewska E, Halota W, Kędziora J. Selenium, glutathione and glutathione peroxidases in blood of patients with chronic liver diseases. *Acta Biochim Pol.* 2003;50(4):1147–54.
43. Lin Y, He F, Lian S, Xie B, Liu T, He J, et al. Selenium Status in Patients with Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022;14(5):1–18.
44. Rua RM, Ojeda ML, Nogales F, Rubio JM, Romero-Gómez M, Funuyet J, et al. Serum selenium levels and oxidative balance as differential markers in hepatic damage caused by alcohol. *LifeSci* [Internet]. 2014;94(2):158–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2013.10.008>
45. Steinbrenner H, Duntas LH, Rayman MP. The role of selenium in type-2 diabetes mellitus and its metabolic comorbidities. *Redox Biol* [Internet]. 2022;50 (January): 102236. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102236>
46. Zhang F, Li X, Wei Y. Selenium and Selenoproteins in Health. Vol. 13, *Biomolecules.* 2023. p. 1–25.
47. Xu L, Lu Y, Wang N, Feng Y. The Role and Mechanisms of Selenium Supplementation on Fatty Liver-Associated Disorder. *Antioxidants.* 2022;11(5).
48. Vunta H, Davis F, Palempalli UD, Bhat D, Arner RJ, Thompson JT, et al. The anti-inflammatory effects of selenium are mediated through 15-deoxy- Δ 12,14-prostaglandin J2 in macrophages. *J Biol Chem.* 2007;282(25):17964–73.
49. Duntas LH. Selenium and inflammation: underlying anti-inflammatory mechanisms. *Horm Metab Res.* 2009;41(6):443–7.



بتاکاروتن و نقش آن در سلامت کبد

بتاکاروتن، پیش‌ساز ویتامین A، یک کاروتنوئید با خواص آنتی‌اکسیدانی قابل‌توجه است که در حفظ سلامت کبد و پیشگیری از بیماری‌های کبدی نقش حیاتی ایفا می‌کند. بتاکاروتن اثرات محافظتی خود را از طریق تبدیل شدن به رتینول (ویتامین A) اعمال می‌کند که در فرایندهای سلولی مختلف، از جمله دفاع آنتی‌اکسیدانی و تمایز سلولی نقش دارد.

سازوکار عملکرد بتاکاروتن در بیماری‌های کبدی

بتاکاروتن با خنثی‌سازی گونه‌های فعال اکسیژن، کاهش استرس اکسیداتیو و بازسازی محتوای ویتامین A، وضعیت آنتی‌اکسیدانی بدن را تقویت می‌کند (۵۰). همچنین، بتاکاروتن تولید سایتوکاین‌های التهاب‌زا مانند TNF- α و IL-6 را که در پاتوژنز بیماری‌هایی مانند NAFLD و ALD نقش اساسی دارند، کاهش می‌دهد. علاوه بر این، رتینول با تنظیم بیان ژن‌های مرتبط با متابولیسم سلولی و آپوپتوز، در بازسازی کبد و تعدیل سیستم ایمنی نقش کلیدی ایفا می‌کند (۵۰).

مطالعات تجربی نشان داده‌اند که بتاکاروتن، فعالیت HSCها را که در ایجاد فیبروز نقش کلیدی دارند، مهار کرده و التهاب کبدی را با کاهش بیان نشانگرهای التهاب مانند α -SMA و COX-2 کنترل می‌کند (۵۱). همچنین، بتاکاروتن با بهبود تغییرات ساختاری آسیب‌زا در بافت کبدی، از پیشرفت آسیب‌های کبدی ناشی از عوامل سمی مانند نیتروزودی‌اتیل‌آمین جلوگیری می‌کند. این یافته‌ها نشان می‌دهند که بتاکاروتن می‌تواند به‌عنوان یک گزینه درمانی بالقوه برای مقابله با آسیب‌ها و بیماری‌های کبدی عمل کند (۵۱).

50. Marcelino G, Machate DJ, Freitas K de C, Hiane PA, Maldonado IR, Pott A, et al. β -Carotene: Preventive Role for Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity: A Review. *Molecules*. 2020;25(24):1–14.
51. Latief U, Husain H, Ahmad R. β -Carotene supplementation ameliorates experimental liver fibrogenesis via restoring antioxidant status and hepatic stellate cells activity. *J Funct Foods* [Internet]. 2018;49(May):168–80. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.08.027>

اهمیت ویتامین‌های گروه B در عملکرد کبد

ویتامین‌های گروه B، شامل تیامین (B1)، کلسیم پانتوتنات (B5)، پیریدوکسین (B6)، اسید فولیک (B9) و سیانوکوبالامین (B12)، با پشتیبانی از فرایندهای متابولیسمی و سم‌زدایی حیاتی، در سلامت کبد نقش کلیدی ایفا می‌کنند.

تیامین (B1)

کمبود تیامین با استئاتوز کبدی و اختلال در متابولیسم لیپیدها مرتبط است. این ویتامین نقش مهمی در حفظ تعادل انرژی و کاهش خطرات ناشی از تجمع چربی در کبد ایفا می‌کند (۵۲).

پیریدوکسین (B6)

پیریدوکسین برای متابولیسم اسیدهای آمینه و تنظیم سطح هموسیستئین



ضروری است. سطوح بالای هموسیستئین که یک عامل خطر برای آسیب کبدی است، با کاهش مصرف پیریدوکسین ارتباط دارد. مصرف کافی این ویتامین می‌تواند از بروز التهاب و اختلالات متابولیکی در کبد جلوگیری کند (۵۲).

اسید فولیک (B9)

اسید فولیک در عملکرد کبد نقش اساسی دارد و بر فرایندهای مختلفی نظیر متابولیسم اسیدهای چرب، التهاب، اتوفآژی و تولید هموسیستئین تأثیر می‌گذارد. این ویتامین از طریق مشارکت در متابولیسم تک‌کربنی، متیلاسیون DNA و عملکرد میتوکندری در سلامت کبد و پیشگیری از بیماری‌های کبدی مؤثر است. کمبود فولات می‌تواند به تجمع چربی در کبد و تشدید NAFLD و NASH کمک کند و با اختلال در متابولیسم متیونین و کاهش گلوکوتائون، پیشرفت ALD را نیز تسریع کند. علاوه‌براین، اختلال در متیلاسیون DNA و فعالیت گیرنده‌های فولات می‌تواند به فعال‌سازی HSCها و پیشرفت فیروز و سیروز منجر شود (۵۳). مطالعات نشان داده‌اند که استفاده از مکمل‌های اسید فولیک می‌تواند تجمع چربی، التهاب و فیروز کبد را کاهش داده و در بیماری‌های کبدی مانند NAFLD و NASH مؤثر باشد (۵۳).

در بیماری‌هایی مانند NAFLD، مصرف فولیک اسید با کاهش لیپوژنز کبدی و بهبود عملکرد کبد همراه بوده است. اسید فولیک، همچنین در تنظیم التهاب و اتوفآژی نقش مؤثری ایفا می‌کند که در شرایطی مانند NASH حائز اهمیت است (۵۲). در ALD نیز، اسید فولیک با کاهش استرس اکسیداتیو، بهبود عملکرد میتوکندری و حمایت از کنترل کیفیت میتوکندری، آسیب‌های کبدی را کاهش می‌دهد (۵۲).

سیانوکوبالامین (B12)

ویتامین B12 با پشتیبانی از متیلاسیون هموسیستئین به متیونین، از تجمع هموسیستئین جلوگیری کرده و خطرات ناشی از آن را کاهش می‌دهد (۵۴).

کلسیم پانتوتنات (B5)

کلسیم پانتوتنات در تولید انرژی سلولی و حمایت از عملکرد کبدی نقش اساسی ایفا می‌کند و کمبود آن می‌تواند موجب اختلال در متابولیسم و تشدید NAFLD شود (۵۴).

منابع

52. Özdemir ES, Bulut Dİ, Sağlam ASY, İşgör B, Elmas Ç. The effect of folic acid supplementation and folate deficiency on embryo implantation. *Reprod Biol.* 2024;24(3).
53. Yang M, Wang D, Wang X, Mei J, Gong Q. Role of Folate in Liver Diseases. *Nutrients.* 2024;16(12).
54. AM. H. Mechanisms of Vitamin Deficiencies in Alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res.* 1986;10(6):573–81.

زینک گلوکونات

زینک، به‌عنوان یک عنصر ریزمغذی اساسی، در سلامت کبد نقش حیاتی دارد. زینک، همچنین به‌عنوان یک کوفاکتور ضروری برای آنزیم‌های متعدد دخیل در دفاع آنتی‌اکسیدانی، تولید DNA و متابولیسم پروتئین عمل می‌کند. کمبود زینک با پاتوژنز بیماری‌های مختلف کبدی، از جمله NAFLD، سیروز کبدی و هیپاتیت مرتبط است.



سازوکار عملکرد زینک در بیماری‌های کبدی

● فعالیت آنتی‌اکسیدانی زینک

زینک از طریق خواص آنتی‌اکسیدانی خود از کبد در برابر آسیب ناشی از استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند. این عنصر جزء اصلی چندین متالوآنزیم، از جمله سوپراکسید دیسموتاز است که از آسیب ناشی از استرس اکسیداتیو محافظت می‌کنند. مطالعات نشان داده‌اند که مصرف مکمل زینک می‌تواند سطح گونه‌های فعال اکسیژن را کاهش داده و عملکرد کبد را در بیماران مبتلا به سیروز کبدی بهبود بخشد (۵۵)

● فعالیت ضد التهابی زینک

زینک با تضعیف فعالیت فاکتور رونویسی NF- κ B، تنظیم‌کننده کلیدی پاسخ‌های التهابی، ترشح سایتوکاین‌های التهاب‌زا مانند TNF- α و IL-6 را کاهش می‌دهد. این سایتوکاین‌ها در پیشرفت بیماری‌های کبدی، از جمله فیروز نقش دارند (۵۶،۵۷). این اثر ضدالتهابی، به‌ویژه در شرایطی مانند ALD و هیپاتیت که التهاب مزمن، آسیب کبدی را تشدید می‌کند، از اهمیت بالایی برخوردار است.

● تنظیم پاسخ‌های ایمنی

نقش زینک در تنظیم پاسخ‌های ایمنی، اثر درمانی بالقوه آن بر بیماری‌های کبدی را تقویت می‌کند. کمبود زینک موجب اختلال در سیستم ایمنی ذاتی و تطبیقی می‌شود و کبد را در برابر عفونت‌ها مستعدتر کرده و شدت آسیب‌های آن را تشدید می‌کند (۵۸).

مصرف مکمل زینک عملکرد سلول‌های ایمنی، از جمله لنفوسیت‌های T تنظیمی و ماکروفاژهای M2 را که در رفع التهاب کبدی و پیشبرد ترمیم بافتی نقش کلیدی دارند، احیا می‌کند (۵۵،۵۶).

● تعدیل محور روده کبد

زینک از طریق بهبود عملکرد سد روده‌ای و تنظیم میکروبیوتای روده‌ای، اثرات محافظتی در برابر بیماری‌های کبدی اعمال می‌کند. کمبود زینک می‌تواند موجب افزایش نفوذپذیری روده، جابجایی اندوتوکسین‌ها به کبد و در نتیجه، تشدید التهاب و آسیب کبدی شود. مصرف زینک با بهبود یکپارچگی سد روده و کاهش انتقال اندوتوکسین‌ها به کبد، به کنترل التهاب در بیماری‌هایی مانند NAFLD و سیروز کمک می‌کند (۵۷).

● اثرات ضد فیروز زینک

زینک از طریق مهار فعال‌سازی HSCها و تنظیم مسیر فیروژنیک $TGF-\beta$ ، پیشرفت فیروز کبدی را مهار می‌کند. مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که مصرف مکمل زینک موجب کاهش رسوب کلاژن در کبد و بهبود ساختار بافتی آن می‌شود (۵۵،۵۷).

● تنظیم متابولیسم چربی کبدی

زینک در متابولیسم چربی کبدی نقش تنظیمی دارد و کمبود آن با دیس‌لیپیدمی که یک ویژگی رایج بیماری‌های کبدی است، ارتباط دارد. مصرف مکمل زینک با افزایش فعالیت آنزیم‌های دخیل در متابولیسم چربی مانند استیل CoA کربوکسیلاز و اسید چرب سنتاز، نه تنها به کاهش تجمع چربی در کبد کمک می‌کند، بلکه در مدیریت اختلالات متابولیکی مرتبط با بیماری‌های کبدی نیز مؤثر است (۵۷).

🩹 یافته‌های بالینی زینک در بیماری‌های کبدی

مطالعات بالینی نشان داده‌اند که مصرف مکمل زینک می‌تواند عملکرد کبد را بهبود بخشد و نشانگرهای سرمی التهاب را در بیماران مبتلا به سیروز کبدی

و هیپاتیت مزمن کاهش دهد (۵۵،۵۷). با این حال، در افراد مبتلا به نارسایی کبدی پیشرفته باید احتیاط شود، زیرا مصرف بیش از حد زینک می‌تواند به کمبود مس منجر شود که خود یک ریزمغذی حیاتی برای سلامت کبد است (۵۸). در مجموع، زینک به‌عنوان یک ریزمغذی ضروری، نقش حیاتی در حفظ سلامت کبد و کاهش پیشرفت بیماری‌های کبدی ایفا می‌کند. این عنصر با خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و ضدفیبروزی، از کبد در برابر آسیب محافظت کرده و فرآیندهای ترمیم بافتی و تنظیم متابولیسم چربی را بهبود می‌بخشد. زینک به‌دلیل هزینه پایین و عوارض جانبی محدود، به‌عنوان یک درمان مکمل مؤثر در مدیریت بیماری‌های کبدی مطرح است و نیاز به تحقیقات بیشتر برای تعیین دوزهای بهینه و کاربردهای گسترده‌تر آن وجود دارد.

منابع

55. Ullah MI, Alameen AAM, Al-Oanzi ZH, Eltayeb LB, Atif M, Munir MU, et al. Biological Role of Zinc in Liver Cirrhosis: An Updated Review. *Biomedicines*. 2023;11(4).
56. Gloria Kang GJ, Ewing-Nelson SR, Mackey L, Schlitt JT, Marathe A, Abbas KM SS. Zinc and Liver Disease. *Physiol Behav*. 2018;176(1):139–48.
57. Nishikawa H, Asai A, Fukunishi S. The Significance of Zinc in Patients with Chronic Liver Disease. *Nutrients*. 2022;14(22):1–12.
58. Osná NA, Rasineni K, Ganesan M, Donohue TM, Kharbanda KK. Pathogenesis of Alcohol-Associated Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol* [Internet]. 2022;12(6):1492–513. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.05.004>

ویتامین E

ویتامین E، به‌ویژه شکل زیست‌فعال آن، آلفا توکوفرول، به‌دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی قوی و حلالیت در چربی، نقش مهمی در حفاظت از سلول‌های کبدی در برابر استرس اکسیداتیو ایفا می‌کند. این ویتامین که به‌طور گسترده‌ای در درمان بیماری‌های کبدی مانند NAFLD، NASH و فیروز کبدی مورد توجه قرار گرفته است، با تأثیرات چندجانبه، نقشی کلیدی در حفظ سلامت کبد ایفا می‌کند. کبد، به‌عنوان مرکز متابولیسم چربی‌دوست، در معرض استرس اکسیداتیو گسترده قرار دارد و این موضوع اهمیت ویتامین E را در پیشگیری و مدیریت آسیب‌های کبدی برجسته‌تر می‌سازد (۵۹،۶۰).

● فعالیت آنتی‌اکسیدانی ویتامین E

ویتامین E با خنثی‌سازی گونه‌های فعال اکسیژن و پراکسیدهای لیپیدی اثرات محافظتی خود را در بیماری‌های کبدی اعمال می‌کند. این اثر آنتی‌اکسیدانی ویتامین E، به‌ویژه در بیماری‌هایی مانند NAFLD و NASH حائز اهمیت است، زیرا آسیب‌های اکسیداتیو موجب تسریع التهاب، فیروز و انتقال از استئاتوز به NASH می‌شوند (۵۹). در این راستا، مصرف مکمل ویتامین E در بیماران مبتلا به NASH با کاهش معنی‌دار سطح نشانگرهای استرس اکسیداتیو، از جمله مالون‌دی‌آلدئید (MDA) همراه بوده که بر اثربخشی ویتامین E در کاهش آسیب‌های اکسیداتیو به سلول‌های کبدی تأکید می‌کند (۶۰).

● فعالیت ضدالتهابی ویتامین E

ویتامین E از طریق مهار مسیر انتقال پیام NF- κ B، که به‌عنوان تنظیم‌کننده اصلی پاسخ‌های ایمنی شناخته می‌شود، بیان میانجی‌های التهاب‌زا مانند TNF- α ، IL-6 و CRP را کاهش داده و در نتیجه التهاب کبدی را تسکین می‌بخشد (۵۹،۶۱).



● تنظیم متابولیسم چربی

دیس لیپیدی که با افزایش سطح تری گلیسیریدها و کلسترول LDL مشخص می‌شود، یکی از ویژگی‌های رایج در NAFLD و NASH است. ویتامین E با تنظیم تولید چربی در کبد و افزایش دفع تری گلیسیریدها، پروفایل چربی را بهبود می‌بخشد. مطالعات نشان داده‌اند که ویتامین E موجب کاهش تجمع تری گلیسیرید در کبد و بهبود حساسیت به انسولین می‌شود که در کنترل NAFLD و پیشگیری از توسعه سندرم متابولیک حائز اهمیت است (۶۰). علاوه بر این، به نظر می‌رسد که ویتامین E از طریق تأثیر بر گیرنده‌های PPAR- α ^۱ و پروتئین‌های متصل‌شونده به عناصر تنظیمی استرول^۲ (SREBPs) در تنظیم هوموستاز چربی نقش دارد که هر دو در متابولیسم چربی و آدیپوژنز دخیل هستند (۵۹).

● فعالیت ضد فیبروزی ویتامین E

ویتامین E به‌طور معنی‌دار فیروز کبدی را در مدل‌های حیوانی و آزمایش‌های بالینی، به‌ویژه در افراد مبتلا به NASH و فیروز کبدی پیشرفته کاهش داده است (۵۹). مکانیسم اثر ضد فیروزی ویتامین E به تنظیم مسیر انتقال پیام TGF- β مربوط می‌شود که یکی از مسیر کلیدی در فیروز است. با تنظیم این مسیر، ویتامین E قادر است فعال‌سازی HSCها را کاهش داده و تولید کلاژن را سرکوب کند که به‌نوبه‌خود، به کاهش فیروز کبدی منجر می‌شود (۶۰).

● بهبود عملکرد کبد و تنظیم سطوح آنزیم‌های کبدی

شواهد بالینی نشان می‌دهند که مصرف مکمل ویتامین E می‌تواند سطوح

1. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha
2. Sterol regulatory element-binding proteins

سر می AST و ALT را که از نشانگرهای اصلی آسیب و التهاب کبدی محسوب می‌شوند، کاهش دهد (۵۹،۶۱). این کاهش، نشان‌دهنده کاهش التهاب و آسیب کبدی است که در نهایت به بهبود عملکرد کبد در بیماران مبتلا به NAFLD و سایر بیماری‌های کبدی منجر می‌شود.

یافته‌های بالینی ویتامین E در بیماری‌های کبدی

ویتامین E به‌عنوان یک درمان کمکی برای بیماران مبتلا به NAFLD مورد بررسی‌های متعدد قرار گرفته است. وگلی و همکاران (۲۰۲۳) در یک مرور سیستماتیک و متآنالیز شامل ۱۲ کارآزمایی تصادفی و ۷۹۴ بیمار مبتلا به NAFLD، نشان دادند که مصرف دوزهای بالای ۴۰۰ میلی‌گرم در روز ویتامین E سبب کاهش معنادار سطوح ALT و AST در مقایسه با دارونما می‌شود که نشان‌دهنده پتانسیل این ویتامین در بهبود وضعیت کبدی است (۶۲). در همین راستا، ساتو و همکاران (۲۰۱۵) نیز در یک مرور سیستماتیک و متآنالیز شامل پنج کارآزمایی تصادفی، گزارش کردند که ویتامین E به‌طور معناداری سطوح AST، ALT، آلکالین فسفاتاز (ALP)، التهاب و بالونی شدن هپاتوسلولار را در مقایسه با گروه کنترل کاهش داده و به بهبود وضعیت بافت‌شناختی بیماران مبتلا به NAFLD/NASH کمک می‌کند (۶۳).

در یک مطالعه تصادفی و کنترل‌شده در سال ۲۰۱۹، ترکیب ویتامین E با پیوگلیتازون در بهبود نمرات بافت‌شناسی و رفع NASH نسبت به دارونما نتایج بهتری نشان داد، درحالی‌که مصرف ویتامین E به‌تنهایی تنها به بهبود استئاتوز منجر شد. این یافته‌ها نشان می‌دهند که ترکیب ویتامین E با داروهایی مانند پیوگلیتازون ممکن است نتایج بهتری به دنبال داشته باشد (۶۴). در همین راستا، در یک مرور سیستماتیک و متآنالیز از ۲۶ کارآزمایی تصادفی‌شده، ویتامین E همراه با پیوگلیتازون بیشترین اثربخشی را در دستیابی به رفع



NASH از خود نشان داد (۶۵).

امان‌الله و همکاران (۲۰۱۹) در یک مرور سیستماتیک و متاآنالیز شامل ۹ کارآزمایی تصادفی، اثرات ویتامین E را در بزرگسالان و کودکان مبتلا به NAFLD بررسی کردند. در این مطالعه، ویتامین E در بزرگسالان، به‌طور معناداری سطوح ALT و AST را کاهش داد و با بهبودهای بیوشیمیایی و بافت‌شناسی معنی‌داری همراه بود، اما اثربخشی آن در کودکان کمتر مشهود بود (۶۶). در همین راستا، نابیلی و همکاران (۲۰۱۹) در یک کارآزمایی تصادفی کنترل‌شده با دارونما، اثر ترکیب ویتامین E و هیدروکسی‌تیروزول را در ۷۰ نوجوان مبتلا به NAFLD بررسی کردند. نتایج این مطالعه نشان داد که ویتامین E به‌همراه هیدروکسی‌تیروزول کاهش معناداری در مقاومت به انسولین، سطح تری‌گلیسرید، استرس اکسیداتیو و استئاتوز کبدی ایجاد کرده است (۶۷).

وانگ و همکاران (۲۰۲۳) در یک مرور چتری از متاآنالیزهای تصادفی‌شده، نشان دادند که مصرف ویتامین E به‌طور معناداری سطوح ALT و AST و همچنین، درجات فیبروز و استئاتوز را کاهش می‌دهد، اما تأثیری بر گاما‌گلوتامیل ترانسفراز (GGT) ندارد. این مطالعه نشان داد که دوزهای بالای ویتامین E و دوره‌های درمانی طولانی‌تر به نتایج بهتری منتهی می‌شود (۶۸). همچنین، در یک مطالعه گذشته‌نگر بر روی ۳۳۵ بیمار مبتلا به NAFLD، اثر ویتامین E در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک بررسی گردید. پس از ۶ ماه درمان با ویتامین E، سطح ALT به‌طور معناداری کاهش یافت، درحالی‌که در سایر پروفایل‌های متابولیکی تفاوت قابل‌توجهی مشاهده نشد (۶۹).

البیاتی و همکاران (۲۰۲۴) نیز در مطالعه ۲۹ بیمار ۱۰ تا ۱۸ ساله مبتلا به NAFLD، کاهش معنادار سطوح APO-A1 و AST و بهبود پارامترهای آسیب DNA و التهاب را پس از درمان با ویتامین E گزارش کردند (۷۰). این یافته‌ها نشان می‌دهند که ویتامین E با خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی خود

می‌تواند به‌عنوان یک درمان مؤثر برای بهبود شاخص‌های بیوشیمیایی و کاهش التهاب در بیماران مبتلا به NAFLD، به‌ویژه در کودکان، مورد استفاده قرار گیرد. به‌طور کلی، ویتامین E به‌عنوان یک گزینه درمانی امیدوارکننده برای بیماران مبتلا به NAFLD و NASH شناخته می‌شود. مصرف این ویتامین، به‌ویژه در دوزهای بالاتر و در طول درمان‌های طولانی‌مدت می‌تواند به‌طور معناداری سطوح آنزیم‌های کبدی، استئاتوز و فیبروز کبدی را بهبود بخشد. همچنین، ترکیب آن با داروهای مانند پیوگلیتازون می‌تواند تأثیرات بیشتری در درمان این بیماری‌ها داشته باشد.

منابع

59. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, Yang W, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2022;22(1): 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-00980-1>
60. Paternostro R, Trauner M. Current treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Vol. 292, *Journal of Internal Medicine*. 2022. p. 190–204.
61. Brokowski C AM. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Obesity Treatment. *Physiol Behav*. 2019;176(5):139–48.
62. Vogli S, Naska A, Marinos G, Kasdagli MI OP. The Effect of Vitamin E Supplementation on Serum Aminotransferases in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2023;15(17).
63. Sato K, Gosho M, Yamamoto T, Kobayashi Y, Ishii N, Ohashi T, Nakade Y, Ito K, Fukuzawa Y YM. Vitamin E has a beneficial effect on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition*.



2015;923–30.

64. Fernando Bril, Diane M. Biernacki, Srilaxmi Kalavalapalli, Romina Lomonaco, Sreevidya K. Subbarayan, Jinping Lai, Fermin Tio, Amitabh Suman, Beverly K. Orsak, Joan Hecht KC. Role of Vitamin E for Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1481–1488.
65. Majzoub AM, Nayfeh T, Barnard A, Munaganuru N, Dave S, Singh S, Murad MH LR. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy of pharmacologic therapies for fibrosis improvement and resolution of NASH. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(7):880–9.
66. Iram Amanullah, Yusra Habib Khan, Iqraa Anwar, Aqsa Gulzar, Tauqeer Hussain Mallhi AAR. Effect of vitamin E in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Postgrad Med J*. 2019;601–611.
67. Nobili V, Alisi A, Mosca A, Crudele A, Zaffina S, Denaro M, Smeriglio A TD. The Antioxidant Effects of Hydroxytyrosol and Vitamin E on Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease, in a Clinical Trial: A New Treatment? *Antioxid Redox Signal*. 2019;31(2):127–33.
68. Wang MY, Prabakar K, Găman MA ZJ. Vitamin E supplementation in the treatment on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Evidence from an umbrella review of meta-analysis on randomized controlled trials. *J Dig Dis*. 2023;380–9.
69. Kim GH, Chung JW, Lee JH, Ok KS, Jang ES, Kim J, Shin CM, Park YS, Hwang JH, Jeong SH, Kim N, Lee DH KJ. Effect of vitamin E in nonalcoholic fatty liver disease with

metabolic syndrome: A propensity score-matched cohort study. Clin Mol Hepatol. 2015;21(4):379–86.

70. Al-Baiaty FDR, Ishak S, Mohd Zaki F, Masra F, Abdul Aziz DA, Wan Md Zin WN, Yee Hing E, Kuthubul Zaman AS, Abdul Wahab N, Muhammad Nawawi KN, Hamid Z, Raja Ali RA MN. Assessing the efficacy of tocotrienol-rich fraction vitamin E in obese children with non-alcoholic fatty liver disease: a single-blind, randomized clinical trial. BMC Pediatr. 2024.

کمپلکس ویتامین C

ویتامین C (اسید آسکوربیک) یک آنتی‌اکسیدان قوی است که به دلیل ویژگی‌های محافظتی خود در برابر آسیب‌های کبدی به‌طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است.

مکانیسم‌های محافظتی ویتامین C در کبد

- **خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد و جلوگیری از پراکسیداسیون لیپیدها:** ویتامین C با حذف رادیکال‌های آزاد، از پراکسیداسیون لیپیدها جلوگیری کرده و مانع از آسیب غشاهای سلولی می‌شود. این عملکرد مستقیم، به کاهش آسیب‌های اکسیداتیو در سلول‌های کبدی کمک می‌کند (۷۱).
- ۱. **احیای ویتامین E و تقویت سیستم آنتی‌اکسیدانی:** علاوه بر اثر مستقیم، ویتامین C به‌طور غیرمستقیم از طریق احیای ویتامین E که یک آنتی‌اکسیدان چربی‌دوست است، از آسیب اکسیداتیو جلوگیری می‌کند. این امر موجب افزایش مقاومت کبد در برابر آسیب‌های ناشی از استرس اکسیداتیو می‌گردد (۷۱).

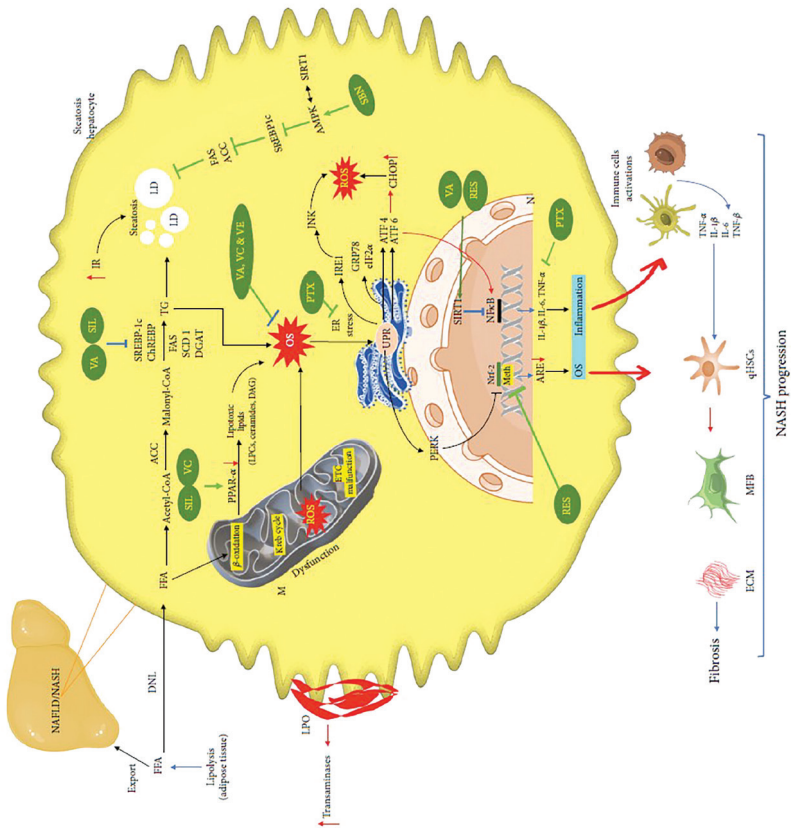


- **بازیابی گلوکوتایون و تقویت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی:** ویتامین C به بازیابی گلوکوتایون که در شرایط بیماری کبدی تخلیه می‌شود، کمک کرده و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی نظیر سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوکوتایون پراکسیداز را تقویت می‌کند (۷۱).
- **تقویت مسیر Nrf2:** ویتامین C با تقویت مسیر Nrf2 و تنظیم آنزیم‌های پایین‌دست آن، دفاع سلول‌های کبدی در برابر التهاب و استرس اکسیداتیو را افزایش می‌دهد (۷۱).
- **ترمیم بافت کبد:** ویتامین C، به‌عنوان کوفاکتور آنزیم‌های لیزین هیدروکسیلاز و پرولین هیدروکسیلاز، در تولید کلاژن و بازسازی و ترمیم بافت کبدی ایفای نقش می‌کند (۷۱).

اثرات درمانی ویتامین C در بیماری‌های کبدی

مطالعات تجربی نشان داده‌اند که ویتامین C قادر است هپاتوتوکسیکیتی ناشی از داروها، فلزات سنگین، آفت‌کش‌های ارگانوفسفات و عوامل شیمیایی را مهار کند. این ویتامین سطوح آنزیم‌های کبدی مانند ALT، AST، GGT، آلکالین فسفاتاز، لاکتات دهیدروژناز و بیلروبین را تنظیم کرده و با کاهش پراکسیداسیون لیپیدی، از نکروز، فیبروز و التهاب کبد جلوگیری می‌کند (۷۱).

در مطالعات بالینی نیز اثرات مثبت ویتامین C در بهبود سلامت کبد گزارش شده است. در یک کارآزمایی بالینی ۱۲ هفته‌ای در بیماران مبتلا به NAFLD، مکمل ویتامین C، به‌ویژه در دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم در روز، به کاهش معنادار آنزیم‌های ALT و AST منجر شده است. سایر شاخص‌های سلامت کبد مانند GGT و بیلروبین نیز کاهش یافتند و بهبود در تنوع میکروبیوتای روده در بیماران مشاهده شد (۷۲).



شکل ۸: مسیرهای دخیل در پاتوژنز استئاتوز کبدی و سازوکار برخی از مواد موثره ویت ایس در کنترل بیماری LIS. مواد موثره با بیضی‌های سبز رنگ نشان داده شده است.



در مجموع، شواهد تجربی و بالینی نشان می‌دهند که ویتامین C با اثرات آنتی‌اکسیدانی قوی خود، از سلول‌های کبدی در برابر استرس اکسیداتیو محافظت کرده و با کاهش التهاب، نقش مهمی در بهبود سلامت کبد ایفا می‌کند. سیلیمارین؛ SBN: سیلیبین/سیلیبینین؛ VA: ویتامین A؛ VC: ویتامین C؛ VE: ویتامین E؛ RES: رسوراترول؛ PTX: پنتوکسی فیلین؛ LPO: پراکسیداسیون لیپیدها؛ FFA: اسیدهای چرب آزاد؛ DNL: لیپوژنز نو؛ DGAT: دی‌گلیسیرید آسید ترانسفراز؛ LD: قطرات چربی؛ M: میتوکندری؛ N: هسته؛ ETC: زنجیره انتقال الکترون؛ PPAR- α : گیرنده فعال‌شده‌ی پروکسیزوم پرولیفراتور آلفا؛ TG: تری‌گلیسیرید؛ IR: مقاومت به انسولین؛ SREBP1c: فاکتور رونویسی c 1 متصل به عنصر تنظیم‌کننده‌ی استرول؛ ACC: استیل-CoA کربوکسیلاز؛ FAS: سنتتاز اسیدهای چرب؛ SCDS: دسچروزاز استئاروئیل-CoA؛ DAGs: دی‌اسیل‌گلیسرول‌ها؛ ER: شبکه آندوپلاسمیک؛ qHSCs: سلول‌های ستاره‌ای کبدی ساکن؛ ILs: اینترلوکین‌ها؛ α -TNF: فاکتور نکروز توموری آلفا؛ kB-NF: فاکتور هسته‌ای کاپا B؛ TGF- β : فاکتور رشد تبدیل‌کننده بتا؛ ECM: ماتریکس خارج سلولی؛ OS: استرس اکسیداتیو؛ Meth: متیلاسیون؛ NRF-2: فاکتور ۲ مرتبط با فاکتور اریتروئید هسته‌ای؛ ARE: عنصر پاسخ آنتی‌اکسیدان؛ UPR: پاسخ پروتئین‌های تاخوردنه‌نشده؛ PERK: کیناز ER مانند AMPK؛ PKR: پروتئین کیناز فعال‌شده با AMP؛ GRP78: پروتئین ۷۸ تنظیم‌شده توسط گلوکز؛ eIF2 α : فسفریلاسیون فاکتور آغاز ترجمه یوکاریوتی 2 α ؛ ATF 4 و 6: فاکتور رونویسی فعال‌کننده 4 و 6؛ IRE1: آنزیم 1 نیازمند اینوزیتول؛ CHOP: پروتئین همولوگ پروتئین متصل به تقویت‌کننده CCAAT؛ ROS: گونه‌های فعال اکسیژن؛ JNK: کیناز ترمینال N-جانوس.

71. Adikwu E, Deo O. Hepatoprotective Effect of Vitamin C (Ascorbic Acid). *Pharmacol & Pharm.* 2013; 04(01):84–92.
72. He Z, Li X, Yang H, Wu P, Wang S, Cao D, et al. Effects of Oral Vitamin C Supplementation on Liver Health and Associated Parameters in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Clinical Trial. *Front Nutr.* 2021;8(September):1–11.



ویت ایس و مکانیسم‌های محافظت قلبی-عروقی آن

ویت ایس با بهرمندی از ترکیبات زیست‌فعال، مسیرهای مولکولی دخیل در پیشرفت بیماری‌های قلبی-عروقی را هدف قرار می‌دهد. در ادامه برخی از یافته‌های اخیر در این حوزه بررسی و ارائه می‌گردد.

عصاره دانه انگور، غنی از پروآنتوسیانیدین‌های الیگومری، با توانایی حذف گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و کاهش فعالیت فاکتور رونویسی کاپا بی هسته‌ای (NF- κ B) از آسیب اکسیداتیو در سلول‌ها جلوگیری می‌کند. علاوه بر این، نشان داده شده است که عصاره دانه انگور از اکسیداسیون LDL جلوگیری می‌کند که مرحله‌ای حیاتی در تشکیل سلول‌های کف‌آلود و توسعه پلاک است. همچنین رزوراترول موجود در عصاره دانه انگور، به طور مؤثری گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) مانند رادیکال‌های هیدروکسیل (\bullet OH) و آنیون‌های سوپراکسید ($O_2^{\bullet-}$) را حذف می‌کند و در نتیجه استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد که یکی از عوامل اصلی بیماری‌های قلبی-عروقی (CVDs) است. با مهار پراکسیداسیون لیپیدها، رزوراترول از اصلاح اکسیداتیو LDL جلوگیری می‌کند. رزوراترول با مهار فعال‌سازی فاکتور رونویسی کاپا بی هسته‌ای (NF- κ B)، بیان سیتوکین‌های پیش‌التهابی را تنظیم و مسیرهای التهابی را تعدیل می‌کند. این مهار منجر به کاهش التهاب عروقی می‌شود که در توسعه و پیشرفت ضایعات آترواسکلروتیک نقش اساسی دارد. علاوه براین، نشان داده شده

است رزوراترول سنتز نیتریک اکسید اندوتلیال (eNOS) را افزایش می‌دهد و در نتیجه تولید نیتریک اکسید (NO) را افزایش می‌دهد که یک وازودیلاتور ضروری برای حفظ تون عروقی و سلامت است. یافته‌های پژوهشی نشان می‌دهند رزوراترول فعالیت دی متیل آرژنین دی متیل آمینو هیدرولاز (DDAH) را بازیابی می‌کند که آنزیمی مسئول تخریب دی متیل آرژنین نامتقارن (ADMA) است. رزوراترول اثرات خود را از طریق اهداف مولکولی مختلف اعمال می‌کند، از جمله فعال‌سازی سیرتوئین-1 (SIRT-1) و پروتئین کیناز فعال شده توسط AMP، که هر دو در هموستاز انرژی سلولی و پاسخ‌های استرس نقش دارند. فعال‌سازی این مسیرها با ارتقاء سلامت اندوتلیال و کاهش استرس اکسیداتیو به اثرات محافظت قلبی-عروقی رزوراترول کمک می‌کند.

عصاره میوه خار مریم، حاوی سیلیمارین، اثرات محافظت قلبی-عروقی خود را با کاهش پراکسیداسیون لیپیدها از طریق تعدیل گیرنده فعال شده توسط پرولیفراتور پراکسیزوم-آلفا (PPAR- α) نشان می‌دهد. فعال‌سازی PPAR- α متابولیسم لیپیدها را بهبود می‌بخشد، سطح تری‌گلیسیرید را کاهش می‌دهد و با مهار فعالیت NF- κ B التهاب را سرکوب می‌کند. سیلیمارین همچنین ظرفیت آنتی‌اکسیدانی هپاتوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال عروقی را افزایش می‌دهد و به طور غیرمستقیم استرس اکسیداتیو سیستمیک را کاهش می‌دهد که به اختلال عملکرد اندوتلیال کمک می‌کند.

ریزمغذی‌هایی مانند سلنیوم (به شکل سلنومتیونین) و گلوکونات روی، کوفاکتورهای حیاتی برای آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان مانند گلوکوتاتیون پراکسیداز (GPX) و سوپراکسید دیسموتاز (SOD) هستند. این آنزیم‌ها رادیکال‌های سوپراکسید و پراکسید هیدروژن را خنثی می‌کنند و از آسیب اکسیداتیو به سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های عضلانی صاف عروقی جلوگیری می‌کنند. سلنیوم همچنین سلنوپروتئین P را تقویت می‌کند که از سلول‌های اندوتلیال



در برابر آسیب اکسیداتیو محافظت می‌کند.

بتاکاروتن و اسید سوکسینیک دی-آلفا-توکوفریل (ویتامین E) با حذف رادیکال‌های لیپیدی و تثبیت غشای سلولی، از پراکسیداسیون لیپیدها جلوگیری می‌کنند. ویتامین E مستقیماً با انتشار واکنش‌های زنجیره‌ای اکسیداتیو در لیپوپروتئین‌های با چگالی کم (LDL) تداخل می‌کند و در نتیجه تشکیل LDL اکسید شده (oxLDL) را کاهش می‌دهد که محرک اصلی تشکیل سلول‌های کف‌آلود و اختلال در پایداری پلاک است.

ویتامین‌های گروه B - تیامین (B1)، اسید پانتوتنیک (B5)، پی (B6)ridoxine، فولیک اسید (B9) و سیانوکوبالامین (B12) - برای متابولیسم هموسیستئین، مسیری که توسط آنزیم‌هایی مانند متیونین سنتاز و سیستاتیونین بتا-سنتاز تنظیم می‌شود، حیاتی هستند. این ویتامین‌ها با تسهیل تبدیل هموسیستئین به متیونین یا سیستئین، هیپرهوموسیستئینمی، یک وضعیت مرتبط با اختلال عملکرد اندوتلیال، را کاهش می‌دهند و در نتیجه سمیت عروقی و خطر ترومبوز آن را کاهش می‌دهند.

اسید اسکوربیک (ویتامین C) و کلسیم آسکوربات فعالیت سنتز نیتریک اکسید اندوتلیال (eNOS) را افزایش می‌دهند و در نتیجه در دسترس بودن نیتریک اکسید (NO) را افزایش می‌دهند و باعث گشاد شدن عروق می‌شوند. این اثر انطباق شریانی را بهبود می‌بخشد، فشار خون را کاهش می‌دهد و اثرات وازوکنستریکشن اندوتلین-1 (ET-1) را خنثی می‌کند. علاوه بر این، اسید اسکوربیک از اکسیداسیون تتراهیدروبیوپترین (BH4)، یک کوفاکتور ضروری برای عملکرد صحیح eNOS، جلوگیری می‌کند و در نتیجه جداسازی eNOS را کاهش می‌دهد و تولید سوپراکسید را محدود می‌کند.

از طریق این مکانیسم‌ها، ویت ایس مولکول‌ها و مسیرهای حیاتی، از جمله ROS، NF- κ B، PPAR- α ، هموسیستئین، oxLDL و در دسترس بودن NO را هدف

قرار می‌دهد تا محافظت جامعی در برابر بیماری‌های قلبی-عروقی فراهم کند. این رویکرد چندگانه آن را به یک درمان کمکی امیدوارکننده برای بیماران در معرض خطر آترواسکلروز، فشار خون بالا و سایر شرایط قلبی-عروقی تبدیل می‌کند.

1. Resveratrol and Cardiovascular Diseases. Bonnefont-Rousselot D. *Nutrients*. 2016 May 2;8(5):250. doi: 10.3390/nu8050250. PMID: 27144581
2. Effect of resveratrol supplementation on hepatic steatosis and cardiovascular indices in overweight subjects with type 2 diabetes: a double-blind, randomized controlled trial. Ali Sangouni A, Abdollahi S, Mozaffari-Khosravi H. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022 May 10;22(1):212. doi: 10.1186/s12872-022-02637-2. PMID: 35538431
3. A Comprehensive Review of the Cardiovascular Protective Properties of Silibinin/Silymarin: A New Kid on the Block. Kadoglou NPE, et al. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022. PMID: 35631363
4. The role of selenium in cell survival and its correlation with protective effects against cardiovascular disease: A literature review. Shalihah A, et al. *Biomed Pharmacother*. 2021. PMID: 33341057
5. A Systematic Review of Effects of Vitamin E on the Cardiovascular System. Shah S, et al. *Cureus*. 2021. PMID: 34277234
6. Homocysteine, B vitamins, and cardiovascular disease: a Mendelian randomization study. Yuan S, Mason AM, Carter P, Burgess S, Larsson SC. *BMC Med*. 2021 Apr 23;19(1):97. doi: 10.1186/s12916-021-01977-8. PMID: 33888102

تمام حقوق مادی و معنوی این اثر مربوط به شرکت دایاژن فارمد
(گرین نیچر) می‌باشد.