Journal of Health System Research Volume 15, Issue 3, Autumn 2019, Pages: 169-176

Review Article

doi: 10.48305/hsr.2020.15.3.100

Effect of Vitamin D Supplement on Nonalcoholic Fatty Liver: A Systematic Review on Randomized Clinical Trials

Fatemeh Sadat Miryaghobi[1], Mehran Nouri[2], Gholamreza Askari[3*]

[1] *BSc Student of Nutrition Science, Students Research Committee, School of Nutrition and Food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran*

[2] *PhD Student, Students Research Committee, School of Nutrition and Food Sciences, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran*

[3] *Associate Professor, School of Nutrition and Food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran*

**** Corresponding Author:** Gholamreza Askari, Email: askari@mui.ac.ir*

Received: 11/12/2018
Accepted: 10/04/2019

Keywords:
Calcitriol
Fatty liver
Nonalcoholic fatty liver disease
Nonalcoholic steatohepatitis
Vitamin D

Abstract

Background: Fatty liver is a common metabolic disorder that results in abnormal liver function due to the excessive accumulation of fat in the liver cells. Vitamin D can play a role in the improvement of fatty liver symptoms due to its anti-inflammatory, anti-fibrotic, and insulin-sensitizing roles. In this regard, the present study aimed to summarize the data obtained from clinical trials on the effect of vitamin D supplement on various parameters associated with nonalcoholic fatty liver disease.

Methods: Published studies during 1990 and 2018 were extracted through searching the scientific databases, including PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, Scopus, and Web of Science, using the keywords of NAFLD, Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Nonalcoholic Steatohepatitis, Vitamin D, Cholecalciferol, 1, 25 (OH) 2D3, and Calcitriol.

Findings: It seems that Vitamin D can improve the symptoms of nonalcoholic fatty liver disease by decreasing the fat content of the liver, levels of alanine transaminase and aspartate transaminase enzymes, pre-inflammatory cytokines, such as nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells and tumor necrosis factor-α, and level of a high-sensitivity C-reactive protein as an inflammatory factor. In addition, vitamin D can positively affect the symptoms of nonalcoholic fatty liver disease through the improvement of insulin resistance. It can also have positive effects on oxidative stress by the reduction of the level of malondialdehyde and increase of antioxidant capacity.

Conclusion: Vitamin D can play an important role in the prevention and improvement of nonalcoholic fatty liver through various mechanisms.

Citation: Sadat Miryaghobi F, Nouri M, Askari G. Effect of Vitamin D Supplement on Nonalcoholic Fatty Liver: A Systematic Review on Randomized Clinical Trials. J Health Syst Res. 2019; 15(3): 169-176.

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-11-20]

[DOI: 10.48305/hsr.2020.15.3.100]

Copyright 2019 Journal of Health System Research. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY) License (http://creativecommons.org/) which permits unrestricted use, distribution and reproduction in any medium, provided appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

مقاله مروری

doi: 10.48305/hsr.2020.15.3.100

تاثیر مکمل ویتامین D در بهبود کبد چرب غیر الکلی: یک مرور سیستماتیک بر روی مطالعات کارآزمایی بالینی

فاطمه سادات میربعقوبی[۱]، مهران نوری[۲]، غلامرضا عسگری[۳*]

[۱] دانشجوی کارشناسی تغذیه، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

[۲] دانشجوی دکترای تغذیه، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

[۳] دانشیار، تغذیه جامعه، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

* **نویسنده مسئول:** غلامرضا عسگری، ایمیل: askari@mui.ac.ir

دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۰۹/۲۰

پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۰۱/۲۱

واژه‌های کلیدی:
استئاتوهپاتیت غیر الکلی
بیماری کبد چرب غیر الکلی
کبد چرب
کلسیتریول
ویتامین D

چکیده

مقدمه: کبد چرب یک اختلال متابولیکی رایج است که به دلیل تجمع بیش از حد چربی در سلول‌های کبدی منجر به عملکرد غیر طبیعی کبد می‌شود. ویتامین D به دلیل داشتن نقش‌های ضد التهابی، ضد فیبروزی و ایجاد حساسیت به انسولین می‌تواند در بهبود علائم کبد چرب نقش داشته باشد. در این راستا، مطالعه حاضر با هدف خلاصه کردن اطلاعات حاصل از مطالعات کارآزمایی بالینی انجام شده در رابطه با تأثیر مکمل ویتامین D بر پارامترهای مختلف بیماری کبد چرب انجام شد.

روش‌ها: مطالعات منتشر شده طی سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۸ با جستجو در پایگاه‌های علمی PubMed، Google Scholar، Science Direct، Scopus و Web of Science با استفاده از کلیدواژه‌های NAFLD، Nonalcoholic Fatty Liver Disease، Nonalcoholic Steatohepatitis، Vitamin D، Cholecalciferol، 1,25(OH)2D3 و Calcitriol استخراج شدند.

یافته‌ها: به نظر می‌رسد که ویتامین D می‌تواند با کاهش چربی کبد، سطح آنزیم‌های ALT (Alanine Transaminase) و AST (Aspartate Transaminase)، سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند NF-κB و TNF-α، فاکتور التهابی hs-CRP (high-sensitivity C-reactive protein) و بهبود مقاومت به انسولین، اثر مثبتی بر بهبود علائم کبد چرب غیر الکلی داشته باشد. همچنین می‌تواند با کاهش سطح مالون‌دی‌آلدهید (MDA: Malondialdehyde) و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی، به شکلی مثبت بر استرس اکسیداتیو تأثیر بگذارد.

نتیجه‌گیری: ویتامین D می‌تواند نقش مهمی در روند پیشگیری و بهبود کبد چرب غیر الکلی از طریق مکانیسم‌های مختلف داشته باشد.

ارجاع: میربعقوبی فاطمه سادات، نوری مهران، عسگری غلامرضا. تأثیر مکمل ویتامین D بر بیماری کبد چرب غیر الکلی: مروری سیستماتیک بر مطالعات کارآزمایی بالینی. مجله تحقیقات نظام سلامت ۱۳۹۸؛ ۱۵(۳): ۱۷۶-۱۶۹.

مقدمه

در بیماری کبد چرب غیر الکلی، تجمع بیش از حد چربی در سلول‌های کبدی منجر به عملکرد غیر طبیعی کبد می‌شود (۱). شواهد موجود بیانگر آن هستند که کبد چرب غیر الکلی در ۳۸-۱۲ درصد از جمعیت جهان مشاهده می‌شود (۲). شیوع این بیماری در ایران بین ۷/۱-۲/۹ درصد گزارش شده است (۳). پاتولوژی دقیق این بیماری تاکنون به طور کامل شناسایی نشده است؛ اما براساس مطالعات انجام شده، مقاومت به انسولین (IR: Insulin Resistance)، استرس اکسیداتیو، دیابت، هیپرلیپیدمی، چاقی و سندروم متابولیک، مهم‌ترین عوامل خطر این بیماری هستند (۴). با توجه به اثرات ناکافی داروهای موجود در درمان کبد چرب، مطالعه در رابطه با عناصر درمانی جدید مورد نیاز می‌باشد (۵). ویتامین D دارای نقش‌های ضد التهابی، ضد فیبروزی و ایجاد حساسیت به انسولین است؛ بنابراین کمبود آن می‌تواند در پاتوژنز این بیماری نقش داشته باشد (۶).

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-11-20]

[DOI: 10.48305/hsr.2020.15.3.100]

ویتامین D یک ویتامین محلول در چربی است که هنگام مواجهه پوست با اشعه فرابنفش خورشیدی، از ۷-دهیدروکلسترول ساخته می‌شود (۷). تعداد کمی از غذاها از جمله ماهی‌های روغنی حاوی ویتامین D هستند. این ویتامین در کبد به متابولیت اصلی خود یعنی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D (کلسی‌دیول) متابولیزه می‌شود (۸). ۲۵-هیدروکسی ویتامین D در کلیه‌ها به فرم فعال بیولوژیکی ۱ و ۲۵ هیدروکسی ویتامین D (کلسیتریول) متابولیزه می‌گردد و از طریق اتصال به گیرنده‌های هسته‌ای (VDR: Vitamin D receptor)، عملکرد خود را انجام می‌دهد (۹). نتایج برخی از مطالعات نشان‌دهنده فواید مکمل‌یاری با ویتامین D در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی می‌باشند (۱۰،۱۱).

از جمله نقش‌های ویتامین D در زمینه بهبود کبد چرب غیر الکلی می‌توان به اثرات سودمند آن بر سطوح سرمی نشانگرهای استرس اکسیداتیو و فاکتورهای التهابی همچون مالون‌دی‌آلدهید و hs-CRP اشاره کرد (۱۰). hs-CRP به طور مستقل از سایر عوامل خطر، با تظاهرات هیستوپاتولوژیک کبد چرب غیر الکلی در ارتباط می‌باشد؛ بنابراین جلوگیری از افزایش سطوح سرمی آن می‌تواند استراتژی مهمی در کاهش پیشرفت این بیماری باشد (۱۲). تعدادی از مطالعات، مکمل یاری با ویتامین D موجب بهبود وضعیت پروفایل لیپیدی و سطوح ترانس آمینازهای کبدی شده است (۱۵-۱۳).

با توجه به مطالب بیان شده، مطالعه حاضر با هدف خلاصه کردن اطلاعات حاصل از مقالات کارآزمایی بالینی مربوط به بررسی اثر مکمل ویتامین D بر پارامترهای مختلف مرتبط با بیماری کبد چرب غیر الکلی از جمله التهاب و فاکتورهای التهابی، استرس اکسیداتیو، محتوای چربی کبد و مقاومت به انسولین انجام شد.

روش‌ها

به منظور انجام این پژوهش، مطالعات منتشر شده طی سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۸ با جستجو در پایگاه‌های علمی PubMed، Google Scholar، Science Direct، Scopus و Web of Science با استفاده از کلیدواژه‌های NAFLD، Nonalcoholic Fatty Liver Disease، Nonalcoholic Steatohepatitis، Vitamin D، Cholecalciferol، 1,25(OH)2D3 و Calcitriol استخراج شدند. در مجموع، ۲۰۳ مقاله یافت گردید که پس از مقایسه آن‌ها، ۶۸ مقاله به دلیل تکراری بودن (Duplication) کنار گذاشته شدند. در ادامه با بررسی عنوان و چکیده ۱۳۵ مقاله باقی‌مانده، ارتباط موضوعی آن‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت و مطالعات غیر مرتبط خارج شدند. لازم به ذکر است که از میان انواع مطالعات استخراج شده، تنها کارآزمایی‌های بالینی وارد مطالعه شدند. معیار ورود به مطالعه، مکمل‌یاری با ویتامین D بود و مطالعاتی که تنها به بررسی سطوح سرمی ویتامین D پرداخته بودند، از مطالعه خارج شدند. از ۱۳۵ مقاله باقی‌مانده، ۱۰۰ مقاله به دلیل عدم تطابق عنوان یا چکیده با موضوع مورد نظر کنار گذاشته شدند. در نهایت با مطالعه دقیق مقالات باقی‌مانده، ۱۱ مقاله که دارای طراحی مناسب و اطلاعات مورد نظر بودند، انتخاب شده و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها

اطلاعات حاصل از تجزیه و تحلیل مطالعات انسانی که تاثیر مکمل ویتامین D در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی را بررسی کرده بودند و از لحاظ طراحی و ساختار با اهداف مطالعه حاضر همخوانی داشتند، در جدول ۱ آمده است. این مطالعات از لحاظ دوز

جدول ۱: نتایج مطالعات

نویسنده	سال انتشار	گروه مطالعه	مدت مداخله	مداخله	نتایج
فروغی و همکاران (۱۶)	۲۰۱۴	۶۰ بیمار ۳۰ تا ۷۰ ساله مبتلا به کبد چرب غیر الکلی	۱۰ هفته	مداخله: هر هفته یک کپسول ۵۰۰۰۰ واحدی ویتامین D کنترل: پلاسبو	کاهش معنادار سطوح TG و CRP (Thyroglobulin) (C-reactive Protein)
شریفی و همکاران (۱۰)	۲۰۱۴	۵۳ بیمار ۱۸ تا ۷۰ ساله مبتلا به کبد چرب غیر الکلی	چهار ماه	مداخله: هر ۱۴ روز یک کپسول ۵۰۰۰۰ واحدی ویتامین D3 کنترل: هر ۱۴ روز یک کپسول پلاسبو حاوی پارافین خوراکی	کاهش معنادار سطوح سرمی MDA و hs-CRP، عدم تغییر معنادار در سطوح سرمی آنزیم‌های کبدی و مقاومت به انسولین
Kitson و همکاران (۱۷)	۲۰۱۵	۱۲ بیمار مبتلا به استئاتوهپاتیت غیر الکلی	۲۴ هفته	مداخله: ۲۵۰۰۰ واحد ویتامین D3 در هفته	عدم تغییر ALT، HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance)، لپتین و آدیپونکتین

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-11-20]
[DOI: 10.48305/hsr.2020.15.3.100]

ادامه جدول ۱.				
لوروند امیری و همکاران (۱۴)	۲۰۱۶	۱۲۰ بیمار ۱۸ تا ۶۵ ساله مبتلا به کبد چرب غیر الکلی	۱۲ هفته	گروه اول: روزانه یک قرص ۱۰۰۰ واحدی ویتامین D + یک قرص پلاسبو حاوی ۲۵ میکروگرم لاکتوز گروه دوم: روزانه یک قرص ۵۰۰ میلی‌گرمی کلسیم کربنات + یک قرص ۱۰۰۰ واحدی ویتامین D گروه سوم: پلاسبو	کاهش معنادار AST، ALT، FPG (Fasting Plasma Glucose)، انسولین، مقاومت به انسولین و غلظت تری‌گلیسیرید و افزایش HDL.C (High-density Lipoprotein Cholesterol)
لوروند امیری و همکاران (۱۸)	۲۰۱۶	۷۳ بیمار مبتلا به کبد چرب غیر الکلی	۱۲ هفته	مداخله: روزانه یک مکمل ۱۰۰۰ واحدی ویتامین D کنترل: پلاسبو (لاکتوز)	کاهش معنادار سطوح آنزیم‌های کبدی و تری‌گلیسیرید و افزایش HDL
شریفی و همکاران (۱۹)	۲۰۱۶	۶۰ زن و مرد مبتلا به کبد چرب غیر الکلی	چهار ماه	مداخله: هر ۱۴ روز یک کپسول ۵۰۰۰۰ واحدی ویتامین D3 کنترل: هر ۱۴ روز یک کپسول پلاسبو	کاهش معنادار سطوح TC (Total Cholesterol)، LDL-C (Low-density Lipoprotein Cholesterol) و hs-CRP در زنان و افزایش سطح TC و عدم تغییر سطح LDL-C در مردان
Barchetta و همکاران (۱۵)	۲۰۱۶	۶۵ بیمار ۲۵ تا ۷۰ ساله مبتلا به دیابت نوع دو همراه با کبد چرب غیر الکلی	۲۴ هفته	مداخله: روزانه ۲۰۰۰ واحد کوله‌کلسیفرول کنترل: پلاسبو	عدم تغییر در محتوای چربی کبد، سطوح ترانس‌آمینازهای کبدی و مقاومت به انسولین
Papapostoli و همکاران (۲۰)	۲۰۱۶	۴۰ بیمار بزرگسال دارای کمبود ویتامین D به همراه تجمع قابل‌توجه چربی در کبد	شش ماه	مداخله: یک تک‌دوز هفتگی ۲۰۰۰۰ واحدی ویتامین D3	بهبود در وضعیت استئاتوز کبدی ارزیابی شده به وسیله CAP (Controlled Attenuation Prameter)
فروغی و همکاران (۲۱)	۲۰۱۶	۶۰ بیمار مبتلا به کبد چرب غیر الکلی	۱۰ هفته	مداخله: هفته‌ای یک مکمل ویتامین D کنترل: هفته‌ای یک پلاسبو	کاهش معنادار FBS (Fasting Blood Sugar) و HOMA-IR و عدم تغییر سطوح انسولین و HOMA-B
Corte و همکاران (۱۳)	۲۰۱۶	۶۶ کودک و نوجوان سفیدپوست اروپایی ۴ تا ۱۶ ساله مبتلا به کبد چرب غیر الکلی	۱۲ ماه	مداخله: روزانه ترکیبی از ۸۰۰ واحد ویتامین D و ۵۰۰ میلی‌گرم دوکوزاهگزانوئیک اسید (docosahexaenoic acid) کنترل: پلاسبو	کاهش NAS (NAFLD Activity Score)، تری‌گلیسیرید، ALT و HOMA-IR
دباغ‌منش و همکاران (۲۲)	۲۰۱۸	۱۰۶ بیمار ۲۰ تا ۷۵ ساله مبتلا به کبد چرب غیر الکلی	۱۲ هفته	گروه مداخله اول: هر هفته ۵۰۰۰۰ واحد کوله‌کلسیفرول گروه مداخله دوم: روزانه ۰/۲۵ میلی‌گرم کلسیتریول کنترل: پلاسبو	با وجود کاهش معنادار سطوح سرمی ALP و GGT (Gamma-Glutamyl Transferase) در هر دو گروه مداخله، تفاوت معناداری بین گروه‌های مداخله و کنترل در آمینوترانسفراز، ALP، GGTو پروفایل لیپیدی مشاهده نشد

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-11-20]
[DOI: 10.48305/hsr.2020.15.3.100]

مکمل مورد استفاده، مدت مداخله و تعداد افراد مورد مطالعه با یکدیگر متفاوت بودند و تفاوت‌هایی در نتایج آن‌ها نیز دیده شد.

بحث

اثر ویتامین D بر بهبود کبد چرب غیر الکلی

اثر ویتامین D بر بهبود کبد چرب غیر الکلی در چند زمینه است.

کاهش آنزیم‌های کبدی و بهبود التهاب

در تعداد کمی از کارآزمایی‌های بالینی به صورت مستقیم به بررسی تأثیر مکمل‌یاری با ویتامین D بر آنزیم‌های کبدی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی پرداخته شده است. در مطالعه شریفی و همکاران در ارتباط با بزرگسالان مبتلا به کبد چرب غیر الکلی، اگرچه سطح سرمی ALT در گروه ویتامین D کاهش یافت؛ اما پس از مقایسه با گروه پلاسبو مشخص شد که این تفاوت از نظر آماری معنادار نمی‌باشد. پایین بودن حجم نمونه از نقاط ضعف این مطالعه بوده و دو سو کور و تصادفی بودن از نقاط قوت آن می‌باشد (۱۰). نقص در تأثیر ویتامین D بر آمینوترانسفرازهای سرم ممکن است ناشی از نوسانات موجود در سطوح این آنزیم‌ها در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی باشد (۲۳). نتایج چند مطالعه مقطعی نشان‌دهنده وجود ارتباط معنادار بین سطح سرمی ۲۵(OH)D3 و آنزیم‌های کبدی می‌باشند (۲۴،۲۵).

پیشرفت کبد چرب غیر الکلی از استئاتوز ساده به اشکال پیشرفته‌تر، از التهاب و استرس اکسیداتیو ناشی می‌شود (۲۶). نتایج آخرین مقاله مروری نشان می‌دهند که PUFA (Polyunsaturated Fatty Acids)، MUFA (Monoun-saturated Fatty Acids)، ویتامین D، پروبیوتیک، پره‌بیوتیک و سین‌بیوتیک می‌توانند اثرات ضد التهابی در NAFLD (Non-alcoholic Fatty Liver Disease) داشته باشند (۲۷). سطح hs-CRP در بیماران مبتلا به NAFLD در مقایسه با افراد سالم، بالاتر می‌باشد (۲۸). نتیجه مهمی که از مطالعات قبلی به دست آمده است، این است که hs-CRP به طور مستقل از سایر ریسک‌فاکتورها با تظاهرات هیستوپاتولوژیک کبد چرب غیر الکلی در ارتباط می‌باشد (۱۲)؛ بنابراین، جلوگیری از افزایش سطح سرمی hs-CRP می‌تواند استراتژی مهمی در کاهش روند پیشرفت NAFLD باشد (۲۹). در این راستا در مطالعه شریفی و همکاران، مکمل‌یاری با ویتامین D در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی به شکل معناداری مانع افزایش hs-CRP سرم گردید (۱۰). در مطالعه دیگری که توسط شریفی و همکاران در ارتباط با افراد مبتلا به کبد چرب غیر الکلی صورت گرفت، سطوح سرمی hs-CRP کاهش یافت که این کاهش در زنان معنادار بود. باید توجه داشت که حجم کم نمونه، یکی از نقاط ضعف این مطالعه بود (۱۹). در پژوهش فروغی و همکاران نیز مکمل‌یاری با ویتامین D، تأثیری بر سطح CRP و آنزیم‌های کبدی نداشت (۱۶).

مشخص شده است که ۱ و ۲۵ هیدروکسی ویتامین D، پاسخ T-helper1 را مهار می‌کند و می‌تواند موجب افزایش پاسخ T-helper2 شود. این مهم بدین معنا است که ۱ و ۲۵ هیدروکسی ویتامین D می‌تواند تولید سیتوکین‌های التهابی را کاهش داده و موجب پاسخ‌های ضد التهابی شود (۳۰). شایان ذکر است که ویتامین D موجب تنظیم منفی بیان TLRs (Toll Like Receptors) و در نتیجه بهبود التهاب می‌شود (۳۱).

سیتوکین دیگری که به عنوان یکی از نشانگرهای فیبروز کبدی پیشنهاد شده است، TGF-β1 (Transforming Growth Factor β1) می‌باشد (۳۲) که از سلول‌های ستاره‌ای کبد ترشح می‌شود (۳۳). در این راستا، شریفی و همکاران در مطالعه خود در ارتباط با بیماران NAFLD، کاهش معناداری را در سطح TGF-β1 در گروه ویتامین D در مقایسه با گروه پلاسبو گزارش ننمودند (۱۰).

علاوه‌براین، ویتامین D از طریق تنظیم آدیپوژنز و مهار NF-kB (Nuclear factor-κB) موجب مهار بیان سیتوکین‌های التهابی از جمله Interleukin-6، TNF-α (Tumor Necrosis Factor Alpha) و Interleukin-1β و افزایش ترشح آدیپونکتین از آدیپوسیت‌ها می‌شود (۳۱). سطح آدیپونکتین کل سرم در بیماران NAFLD پایین‌تر از افراد سالم گزارش شده است (۳۴). باید خاطرنشان ساخت که شواهد اندکی در رابطه با تأثیر ویتامین D بر سطوح سرمی آدیپونکتین به‌ویژه در بیماران NAFLD وجود دارد (۱۹).

کاهش محتوای چربی کبد

تجمع بیش از حد چربی در کبد به عنوان یک عامل پاتوژنیک در NAFLD مطرح می‌باشد (۳۵). ویتامین D می‌تواند از طریق تنظیم گردش اسیدهای چرب آزاد، مهار لیپوژنز و تقویت اکسیداسیون چربی‌ها (۳۶) باعث جلوگیری از تجمع چربی در کبد شود (۳۷).

ATG16L1 بخشی از کمپلکس ATG5-ATG12 است که برای تشکیل اتوفاگوزوم‌ها ضروری می‌باشد. درمان با ویتامین D می‌تواند بیان ATG16L1 را افزایش دهد و از این طریق سبب کاهش انباشته شدن چربی در کبد گردد. علاوه‌براین، این مسیر می‌تواند موجب تنظیم متابولیسم لیپید در کبد شود (۳۸).

Cpt1a (Carnitine Palmitoyltransferase I) یک آنزیم کلیدی در اکسیداسیون چربی‌های کبدی است که از طریق فعال‌سازی malonyl CoA در ماتریکس میتوکندریایی باعث آغاز بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌شود. افزایش سطح mRNA این آنزیم، تجمع چربی و سنتز TG در کبد را کاهش می‌دهد (۳۹). در مطالعات انجام شده، کاهش سطح Cpt1a در آسیب‌های کبدی مشاهده شده است (۴۰،۴۱)؛ بنابراین افزایش سطح Cpt1a به منظور افزایش اکسیداسیون میتوکندریایی اسیدهای چرب به عنوان یک استراتژی درمانی برای اختلالاتی از

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-11-20]
[DOI: 10.48305/hsr.2020.15.3.100]

جمله NAFLD مطرح می‌باشد (۴۲).

ویتامین D و استرس اکسیداتیو

مکانیسم مولکولی زمینه‌ساز NAFLD هنوز به درستی شناخته نشده است؛ اما به نظر می‌رسد که استرس اکسیداتیو، نقشی اساسی در پاتوژنز NAFLD داشته باشد (۴۳). در مطالعات حیوانی به نقش ویتامین D در مهار استرس اکسیداتیو اشاره شده است (۴۴).

براساس شواهد، MDA که یکی از شاخص‌های پراکسیداسیون لیپیدها می‌باشد، در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی افزایش می‌یابد (۴۵). در این راستا، نتایج مطالعه شریفی و همکاران نشان دادند که بهبود وضعیت ویتامین D در این بیماران می‌تواند به طور مؤثری سطح سرمی MDA را کاهش دهد (۱۰). در مطالعه دیگری، مکمل‌یاری با ویتامین D3 توانست سطح سرمی MDA را به شکل معناداری کاهش دهد (۴۶). در مطالعه تجربی دیگری گزارش شده است که ۱ و ۲۵ هیدروکسی ویتامین D می‌تواند تولید MDA در کبد را کاهش دهد (۴۷).

یکی از منابع اصلی پراکسیداسیون چربی و استرس اکسیداتیو، فرایند متابولیسم اسیدهای چرب آزاد می‌باشد (۴۸). اخیراً گزارش شده است که مکمل‌یاری با ویتامین D3، سطح سرمی مالون‌دی‌آلدهید را در بیماران مبتلا به NASH (Nonalcoholic Steatohepatitis) کاهش می‌دهد؛ اما تغییری را در TAC (Total Antioxidant Capacity) ایجاد نمی‌کند (۱۰). علاوه‌براین ویتامین D، پراکسیداسیون لیپیدی را کاهش داده و فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز را بهبود می‌بخشد (۴۹).

Nuclear Factor Erythroid 2–related Factor) Nrf2 2) یکی از تنظیم‌کننده‌های مقاومت سلولی در برابر استرس اکسیداتیو است که به عنوان یک مکانیسم دفاعی در برابر آسیب ناشی از استرس در کبد چرب، فعال شده و رونویسی از عناصر مختلف آنتی‌اکسیدانی را فعال می‌کند (۵۰). ویتامین D به عنوان یک فعال‌کننده Nrf2 مطرح بوده و تأثیر تنظیمی در برابر استرس اکسیداتیو موجب فعالیت آنتی‌اکسیدانی ویتامین D در بیماری‌های مختلف می‌شود (۵۱).

ویتامین D و مقاومت به انسولین

به نظر می‌رسد که مقاومت به انسولین (IR) نقشی اساسی در اتیولوژی کبد چرب غیر الکلی دارد (۵۲). IR میزان لیپولیز بافت چربی و گردش اسیدهای چرب آزاد را درون سلول‌های کبدی افزایش می‌دهد (۵۳).

در این ارتباط، Inzucchi و همکاران در مطالعه خود کاهش IR در اثر مکمل‌یاری با ویتامین D را گزارش نمودند (۵۴). در مطالعه دیگری Von Hurst و همکاران نشان دادند که مکمل‌یاری با ویتامین D به طور معناداری حساسیت به انسولین را افزایش داده و IR را کاهش می‌دهد (۵۵). در مقابل، Witham و همکاران در پژوهش خود بیان نمودند که ویتامین D تأثیری بر IR و FBS ندارد (۵۶). از سوی دیگر در مطالعه لوروند امیری و همکاران، ویتامین D، HOMA-IR را که یک شاخص مقاومت نسبت به انسولین است، بهبود بخشید. حجم کم نمونه و مدت زمان کوتاه از جمله نقاط ضعف این مطالعه می‌باشد (۱۸). در مقابل، نتایج مطالعه شریفی و همکاران تغییر معناداری را در HOMA-IR در اثر مکمل‌یاری با ویتامین D نشان ندادند که این امر می‌تواند ناشی از متفاوت بودن دوز و مدت زمان مکمل‌یاری باشد (۱۰).

یافته‌های مطالعات حیوانی حاکی از آن هستند که فقدان گیرنده‌های ویتامین D (VDR) یا کمبود ویتامین D، ترشح انسولین از سلول‌های β پانکراس را مختل می‌کند. فرم فعال ویتامین D به طور مستقیم از طریق گیرنده‌های خود به ترشح انسولین کمک می‌کند (۵۷). علاوه‌براین، ویتامین D حساسیت به انسولین را از طریق تأثیر بر گیرنده‌های آن در سلول‌های ماهیچه‌ای و افزایش بیان گیرنده‌های GLUT-4 افزایش می‌دهد (۵۸).

نتیجه‌گیری

کبد چرب غیر الکلی اختلال شایعی است که در آن چربی سلول‌ها، ترانس‌آمینازهای کبدی، استرس اکسیداتیو، التهاب و مقاومت به انسولین افزایش می‌یابد. نتایج اغلب مطالعات حاکی از آن هستند که ویتامین D با کاهش چربی کبد، سطح آنزیم‌های ALT و AST، سطح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و بهبود مقاومت به انسولین می‌تواند اثرات مثبتی بر بهبود علائم کبد چرب غیر الکلی داشته باشد. همچنین می‌تواند با کاهش سطح MDA و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی، به شکلی مثبت بر استرس اکسیداتیو تأثیر بگذارد؛ اما به دلیل متفاوت بودن شرایط مطالعات و دوز در نظر گرفته شده، لازم است مطالعه‌ای با دوز متفاوت برای بررسی پارامترهای مؤثر در این اختلال انجام شود تا صحت یافته‌ها مشخص گردد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند که از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، تشکر و قدردانی نمایند.

تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌نمایند که هیچ‌گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

ملاحظات اخلاقی

نویسندگان در استفاده از مقالات و نتایج و یافته‌های مقالات هیچ سوگیری نداشته و از تمامی اطلاعات همسو مثبت و منفی در نگارش مقاله استفاده کرده‌اند.

[Downloaded from hsr.mui.ac.in on 2026-11-20]

[DOI: 10.48305/hsr.2020.15.3.100]

References

1. Choi HS, Kim KA, Lim CY, Rhee SY, Hwang YC, Kim KM, et al. Low serum vitamin D is associated with high risk of diabetes in Korean adults. J Nutr 2011; 141(8): 1524-8.
2. Hardy T, Oakley F, Anstee QM, Day CP. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and disease spectrum. Annu Rev Pathol 2016; 11: 451-96.
3. Sohrabpour A, Rezvan H, Amini-Kafiabad S, Dayhim M, Merat S, Pourshams A. Prevalence of nonalcoholic steatohepatitis in iran: a population based study. Middle East J Dig Dis 2010; 2(1): 14-9.
4. Crabb DW, Galli A, Fischer M, You M. Molecular mechanisms of alcoholic fatty liver: role of peroxisome proliferator-activated receptor alpha. Alcohol 2004; 34(1): 35-8.
5. Forouhi NG, Luan J, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxy vitamin d is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the medical research council ely prospective study 1990-2000. Diabetes 2008; 57(10): 2619-25.
6. Targher G, Lonardo A, Rossini M. Nonalcoholic fatty liver disease and decreased bone mineral density: is there a link? J Endocrinol Invest 2015; 38(8): 817-25.
7. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007; 357(3): 266-81.
8. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr 2004; 80(6 Suppl): 1689S-96S.
9. Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D: a pleiotropic hormone. Kidney Int 2010; 78(2): 140-5.
10. Sharifi N, Amani R, Hajiani E, Cheraghian B. Does vitamin D improve liver enzymes, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in adults with non-alcoholic fatty liver disease? A randomized clinical trial. Endocrine 2014; 47(1): 70-80.
11. Abramovitch S, Sharvit E, Weisman Y, Bentov A, Brazowski E, Cohen G, et al. Vitamin D inhibits development of liver fibrosis in an animal model but cannot ameliorate established cirrhosis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2015; 308(2): G112-20.
12. Targher G. Relationship between high-sensitivity C-reactive protein levels and liver histology in subjects with non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2006; 45(6): 879-81.
13. Della Corte C, Carpino G, De Vito R, De Stefanis C, Alisi A, Cianfarani S, et al. Docosahexanoic acid plus vitamin D treatment improves features of NAFLD in children with serum vitamin d deficiency: results from a single centre trial. PLoS One 2016; 11(12): e0168216.
14. Lorvand Amiri H, Agah S, Tolouei Azar J, Hosseini S, Shidfar F, Mousavi SN. Effect of daily calcitriol supplementation with and without calcium on disease regression in non-alcoholic fatty liver patients following an energy-restricted diet: randomized, controlled, double-blind trial. Clin Nutr 2017; 36(6): 1490-7.
15. Barchetta I, Del Ben M, Angelico F, Di Martino M, Fraioli A, La Torre G, et al. No effects of oral vitamin D supplementation on non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. BMC Med 2016; 14: 92.
16. Foroughi M, Maghsoudi Z, Ghiasvand R, Iraj B, Askari G. Effect of vitamin D supplementation on C-reactive protein in patients with nonalcoholic fatty liver. Int J Prev Med 2014; 5(8): 969-75.
17. Kitson MT, Pham A, Gordon A, Kemp W, Roberts SK. High-dose vitamin D supplementation and liver histology in NASH. Gut 2016; 65(4): 717-8.
18. Lorvand Amiri H, Agah S, Mousavi SN, Hosseini AF, Shidfar F. Regression of non-alcoholic fatty liver by vitamin d supplement: a double-blind randomized controlled clinical trial. Arch Iran Med 2016; 19(9): 631-8.
19. Sharifi N, Amani R, Hajiani E, Cheraghian B. Women may respond different from men to vitamin D supplementation regarding cardiometabolic biomarkers. Exp Biol Med (Maywood) 2016; 241(8): 830-8.
20. Papapostoli I, Lammert F, Stokes CS. Effect of short-term vitamin D correction on hepatic steatosis as quantified by controlled attenuation parameter (CAP). J Gastrointestin Liver Dis 2016; 25(2): 175-81.
21. Foroughi M, Maghsoudi Z, Askari G. The effect of vitamin D supplementation on blood sugar and different indices of insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Iran J Nurs Midwifery Res 2016; 21(1): 100-4.
22. Dabbaghmanesh MH, Danafar F, Eshraghian A, Omrani GR. Vitamin D supplementation for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a randomized double blind placebo controlled trial. Diabetes Metab Syndr 2018; 12(4): 513-7.
23. Ipekci SH, Basaranoglu M, Sonsuz A. The fluctuation of serum levels of aminotransferase in patients with nonalcoholic steatohepatitis. J Clin Gastroenterol 2003; 36(4): 371.
24. Liangpunsakul S, Chalasani N. Serum vitamin D concentrations and unexplained elevation in ALT among US adults. Dig Dis Sci 2011; 56(7): 2124-9.
25. Rhee EJ, Kim MK, Park SE, Park CY, Baek KH, Lee WY, et al. High serum vitamin D levels reduce the risk for nonalcoholic fatty liver disease in healthy men independent of metabolic syndrome. Endocr J 2013; 60(6): 743-52.
26. Jou J, Choi SS, Diehl AM. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. Semin Liver Dis 2008; 28(4): 370-9.
27. Eslamparast T, Eghtesad S, Poustchi H, Hekmatdoost A. Recent advances in dietary supplementation, in treating non-alcoholic fatty liver disease. World J Hepatol 2015; 7(2): 204-12.
28. Haukeland JW, Damås JK, Konopski Z, Løberg EM, Haaland T, Goverud I, et al. Systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease is characterized by elevated levels of CCL2. J Hepatol 2006; 44(6): 1167-74.
29. Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. Atherosclerosis 2007; 191(2): 235-40.
30. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system. Am J Clin Nutr 2004; 80(6 Suppl): 1717S-20S.
31. Boucher BJ, Mannan N, Noonan K, Hales CN, Evans SJ. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. Diabetologia 1995; 38(10): 1239-45.
32. Czaja MJ, Weiner FR, Flanders KC, Giambrone MA, Wind R, Biempica L, et al. In vitro and in vivo association of transforming growth factor-beta 1 with hepatic fibrosis. J Cell Biol 1989; 108(6): 2477-82.
33. Blobe GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease. N Engl J Med 2000; 342(3): 1350-8.
34. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Scala L, Zenari L, et al. Associations between plasma adiponectin concentrations and liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Clin Endocrinol (Oxf) 2006; 64(6): 679-83.
35. Fon Tacer K, Rozman D. Nonalcoholic Fatty liver disease: focus on lipoprotein and lipid deregulation. J Lipids 2011; 2011: 783976.
36. Barchetta I, Angelico F, Del Ben M, Baroni MG, Pozzilli P, Morini S, et al. Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes. BMC Med 2011; 9: 85.
37. Yin Y, Yu Z, Xia M, Luo X, Lu X, Ling W. Vitamin D attenuates high fat diet-induced hepatic steatosis in rats by modulating lipid metabolism. Eur J Clin Invest 2012; 42(11): 1189-96.
38. Fujita N, Itoh T, Omori H, Fukuda M, Noda T, Yoshimori T. The Atg16L complex specifies the site of LC3 lipidation for membrane biogenesis in autophagy. Mol Biol Cell 2008; 19(5): 2092-100.
39. Zhang Y, Meng T, Zuo L, Bei Y, Zhang Q, Su Z, et al. Xyloketal B attenuates fatty acid-induced lipid accumulation

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-11-20]

[DOI: 10.48305/hsr.2020.15.3.100]

via the SREBP-1c pathway in NAFLD models. Mar Drugs 2017; 15(6): E163.
40. Lee KC, Hsieh YC, Yang YY, Chan CC, Huang YH, Lin HC. Aliskiren reduces hepatic steatosis and epididymal fat mass and increases skeletal muscle insulin sensitivity in high-fat diet-fed mice. Sci Rep 2016; 6: 18899.
41. Heritage M, Jaskowski L, Bridle K, Campbell C, Briskey D, Britton L, et al. Combination curcumin and vitamin E treatment attenuates diet-induced steatosis in Hfe-/- mice. World J Gastrointest Pathophysiol 2017; 8(2): 67-76.
42. Serra D, Mera P, Malandrino MI, Mir JF, Herrero L. Mitochondrial fatty acid oxidation in obesity. Antioxid Redox Signal 2013; 19(3): 269-84.
43. Sinha-Hikim I, Sinha-Hikim AP, Shen R, Kim HJ, French SW, Vaziri ND, et al. A novel cystine based antioxidant attenuates oxidative stress and hepatic steatosis in diet-induced obese mice. Exp Mol Pathol 2011; 91(1): 419-28.
44. Hamden K, Carreau S, Jamoussi K, Miladi S, Lajmi S, Aloulou D, et al. 1Alpha,25 dihydroxyvitamin D3: therapeutic and preventive effects against oxidative stress, hepatic, pancreatic and renal injury in alloxan-induced diabetes in rats. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 2009; 55(3): 215-22.
45. Malaguarnera L, Madeddu R, Palio E, Arena N, Malaguarnera M. Heme oxygenase-1 levels and oxidative stress-related parameters in non-alcoholic fatty liver disease patients. J Hepatol 2005; 42(4): 585-91.
46. Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, Telli A, Ogunc AV, Yuksel M, et al. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(10): 4023-30.
47. Banakar MC, Paramasivan SK, Chattopadhyay MB, Datta S, Chakraborty P, Chatterjee M, et al. 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 prevents DNA damage and restores antioxidant enzymes in rat hepatocarcinogenesis induced by diethylnitrosamine and promoted by phenobarbital. World J Gastroenterol 2004; 10(9): 1268-75.
48. Pessayre D. Role of mitochondria in non-alcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22(Suppl 1): S20-7.
49. Hardwick RN, Fisher CD, Canet MJ, Lake AD, Cherrington NJ. Diversity in antioxidant response enzymes in progressive stages of human nonalcoholic fatty liver disease. Drug Metab Dispos 2010; 38(12): 2293-301.
50. Nakai K, Fujii H, Kono K, Goto S, Kitazawa R, Kitazawa S, et al. Vitamin D activates the Nrf2-Keap1 antioxidant pathway and ameliorates nephropathy in diabetic rats. Am J Hypertens 2014; 27(4): 586-95.
51. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. J Clin Invest 2004; 114(2): 147-52.
52. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. Am J Med 1999; 107(5): 450-5.
53. Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Häkkinen AM, Goto T, Westerbacka J, Sovijärvi A, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(7): 3023-8.
54. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, Rife FS, Walton V, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. N Engl J Med 1998; 338(13): 867-72.
55. Lind L, Pollare T, Hvarfner A, Lithell H, Sørensen OH, Ljunghall S. Long-term treatment with active vitamin D (alphacalcidol) in middle-aged men with impaired glucose tolerance. Effects on insulin secretion and sensitivity, glucose tolerance and blood pressure. Diabetes Res 1989; 11(3): 141-7.
56. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. FASEB J 2003; 17(3): 509-11.
57. Nagpal J, Pande JN, Bhartia A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the short-term effect of vitamin D3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men. Diabet Med 2009; 26(1): 19-27.
58. Pinelli NR, Jaber LA, Brown MB, Herman WH. Serum 25-hydroxy vitamin d and insulin resistance, metabolic syndrome, and glucose intolerance among Arab Americans. Diabetes Care 2010; 33(6): 1373-5.

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-11-20]

[DOI: 10.48305/hsr.2020.15.3.100]