Iranian Journal of Diabetes and Metabolism *Original Article*

Official Journal of the Endocrinology and Metabolism Research Institute, Tehran University of Medical Sciences. 2026; Vol. 26; No. 4

Association of B-Vitamin–Related Tryptophan–Kynurenine Pathway Metabolites with Fatty Liver Index in Older Adults: Findings from the Bushehr Elderly Health Study

Maryam Amini Shirkouhi[1†], Azin Soltani[1†], Seyed Amirhossein Mir Moeini[2], Farideh Razi[1], Fateme Ettehad Marvasti[3], Gita Shafiee[4*], Iraj Nabipour[5], Ziba Majidi[6,7*], Afshin Ostovar[7], Fatemeh Bandarian[1], Noushin Fahimfar[7], Bagher Larijani[8]

1. *Metabolomics and Genomics Research Center, Endocrinology and Metabolism Molecular-Cellular, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
2. *Research Committee, Faculty of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran*
3. *Obesity and Eating Habits Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
4. *Chronic Diseases Research Center, Endocrinology and Metabolism Population Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
5. *The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, The Persian Gulf Biomedical Sciences Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran*
6. *Department of Medical Laboratory Science, School of Allied Medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
7. *Osteoporosis Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
8. *Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

Abstract

Background: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most prevalent hepatic disorders among older adults and is closely linked to chronic inflammation, oxidative stress, and disturbances in B-vitamin metabolism. The tryptophan–kynurenine pathway, a key metabolic and inflammatory axis regulated by B-vitamins, may contribute to NAFLD pathogenesis.
Methods: This cross-sectional study utilized data from 396 participants aged ≥60 years enrolled in the second phase of the Bushehr Elderly Health (BEH) cohort study. Participants were categorized into two groups based on the Fatty Liver Index (FLI): FLI < 60 and FLI ≥ 60. Plasma metabolites of the kynurenine pathway were quantified using GC-MS/MS and LC-MS/MS. Statistical analyses included independent t-tests, Mann–Whitney U tests, and logistic regression models.
Results: Among the participants, 173 (43.7%) had FLI ≥ 60 and exhibited a significantly more adverse metabolic profile. Plasma levels of kynurenine, 3-hydroxykynurenine, kynurenic acid, xanthurenic acid, 3-hydroxyanthranilic acid, quinolinic acid, and nicotinamide were significantly elevated in the FLI ≥ 60 group. In the fully adjusted logistic regression model, higher levels of these metabolites remained independently associated with an increased risk of elevated FLI.
Conclusion: Activation of the tryptophan–kynurenine pathway and alterations in B-vitamin–related metabolites are independently and significantly associated with fatty liver in older adults. These findings suggest that profiling this metabolic pathway may serve as a non-invasive biomarker strategy for early identification of individuals at risk of NAFLD. Furthermore, nutritional interventions aimed at optimizing B-vitamin status may hold promise for the prevention and management of NAFLD in the elderly.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), Fatty liver index (FLI), Tryptophan–kynurenine pathway, B-vitamins, Metabolomics, Aging, Metabolic inflammation, Oxidative stress

Received: February 16, 2026; Accepted: July 27, 2026

Please cite this article as:
Amini Shirkouhi M, Soltani A, Mir Moeini SA, Razi F, et al. Association of B-Vitamin-Related Tryptophan-Kynurenine Pathway Metabolites with Fatty Liver Index in Older Adults: Findings from the Bushehr Elderly Health Study. *ijdld*. 2026; 26(4): 441-450.
DOI:10.18502/ijdl.v26i4.23125

†**These authors contributed equally**

*__Corresponding Author 1:__ Gita Shafiee; **Email:** gshafiee.endocrine@gmail.com, **Add:** Endocrinology and Metabolism Research Institute, next to Dr. Shariati Hospital, Jalal Al-e Ahmad Expressway, Tehran, Iran. **Tel:** +982188631297.
*__Corresponding Author 2:__ Ziba Majidi; **Email:** majidi.ziba@gmail.com, **Add:** No. 17, Mohammad Ebrahim Bastani Parizi Alley, Qods Street, Enghelab Street, Enghelab Square, Tehran, Iran. **Tel:** +982188983025

Copyright © 2026 Iranian Journal of Diabetes and Metabolism and Tehran University of Medical Sciences. Published by Tehran University of Medical Sciences.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-11-16]

[DOI: 10.18502/ijdl.v26i4.23125]

مجله دیابت و متابولیسم ایران

مقاله پژوهشی

نشریه پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران

دورهٔ ۲۶، شمارهٔ ۴، سال ۱۴۰۵، صفحات ۴۴۱ تا ۴۵۰

ارتباط متابولیت‌های مسیر تریپتوفان–کینورنین وابسته به ویتامین‌های گروه B با شاخص کبد چرب در سالمندان: یافته‌های مطالعهٔ سلامت سالمندان بوشهر

مریم امینی شیرکوهی[۱†]، آذین سلطانی[۱†]، سیدامیرحسین میرمعینی[۲]، فریده رضی[۱]، فاطمه اتحاد مروستی[۳]، گیتا شفیعی[۴*]، ایرج نبی‌پور[۵]، زیبا مجیدی[۶،۷*]، افشین استوار[۷]، فاطمه بندریان[۱]، نوشین فهیم فر[۷]، باقر لاریجانی[۸]

۱- مرکز تحقیقات متابولومیکس و ژنومیکس، پژوهشکدهٔ علوم سلولی- مولکولی غدد و متابولیسم ، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- کمیتهٔ تحقیقات دانشجویی، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۳- مرکز تحقیقات چاقی و عادات غذایی، پژوهشکدهٔ علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴- مرکز تحقیقات بیماری‌های مزمن و صعب‌العلاج، پژوهشکدهٔ علوم جمعیتی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۵- مرکز بیوتکنولوژی دریایی خلیج فارس، پژوهشکدهٔ علوم زیست‌پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

۶- گروه علوم آزمایشگاهی پزشکی، دانشکدهٔ پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۷- مرکز تحقیقات استئوپروز، پژوهشکدهٔ علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۸- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکدهٔ علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

مقدمه: بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD)، از شایع‌ترین اختلالات کبدی در سالمندان است که با التهاب مزمن، استرس اکسیداتیو و اختلال در متابولیسم ویتامین‌های گروه B همراه است. مسیر تریپتوفان–کینورنین به‌عنوان یک محور کلیدی متابولیک و التهابی تحت تأثیر این ویتامین‌ها قرار دارد و ممکن است در پاتوفیزیولوژی NAFLD نقش داشته باشد.

روش‌ها: این مطالعهٔ مقطعی با استفاده از داده‌های فاز دوم مطالعهٔ کوهورت سلامت سالمندان بوشهر (BEH) بر روی ۳۹۶ نفر از افراد ۶۰ سال و بالاتر انجام شد. شرکت‌کنندگان براساس شاخص کبد چرب (Fatty Liver Index; FLI) به دو گروه FLI <۶۰ و FLI ≥ ۶۰ تقسیم شدند. متابولیت‌های مسیر کینورنین با روش‌های GC-MS/MS و LC-MS/MS اندازه‌گیری شدند. تحلیل‌های آماری شامل آزمون‌های t مستقل، من–ویتنی و رگرسیون لجستیک بود.

یافته‌ها: از میان شرکت‌کنندگان، ۱۷۳ نفر (۴۳/۷ ٪) FLI ≥ ۶۰ داشتند و از نظر شاخص‌های متابولیک وضعیت نامطلوب‌تری نشان دادند. سطوح پلاسمایی کینورنین، ۳-هیدروکسی‌کینورنین، کینورنیک اسید، زانتورنیک اسید، ۳-هیدروکسی‌آنترانیلیک اسید، کوینولینیک اسید و نیکوتین‌آمید در گروه FLI ≥ ۶۰ به‌طور معنی‌داری بالاتر بود. در مدل رگرسیون لجستیک تعدیل‌شده، افزایش سطح این متابولیت‌ها با خطر بالاتر کبد چرب به‌صورت مستقل مرتبط بود.

نتیجه‌گیری: فعال‌شدن مسیر تریپتوفان–کینورنین و تغییرات در متابولیت‌های وابسته به ویتامین‌های گروه B با شاخص کبد چرب در سالمندان ارتباط مستقل و معنی‌داری دارد. این یافته‌ها پیشنهاد می‌کنند که ارزیابی این مسیر متابولیک می‌تواند به‌عنوان یک نشانگر زیستی غیرتهاجمی برای شناسایی افراد در معرض خطر NAFLD مورد استفاده قرار گیرد و بهبود وضعیت ویتامین‌های گروه B ممکن است در پیشگیری و مدیریت آن مؤثر باشد.

واژگان کلیدی: بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD)، شاخص کبد چرب (FLI)، مسیر تریپتوفان–کینورنین، ویتامین‌های گروه B، متابولومیکس، سالمندی، التهاب متابولیک، استرس اکسیداتیو

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۱۱/۲۷ **تاریخ پذیرش:** ۱۴۰۵/۰۵/۰۵

به این مقاله، به‌صورت زیر استناد کنید:

Amini Shirkouhi M, Soltani A, Mir Moeini SA, Razi F, et al. Association of B-Vitamin-Related Tryptophan-Kynurenine Pathway Metabolites with Fatty Liver Index in Older Adults: Findings from the Bushehr Elderly Health Study. *ijdld*. 2026; 26(4): 441-450.

† این نویسندگان به‌طور برابر در این پژوهش مشارکت داشته‌اند.

* ***نویسندهٔ مسئول اول:*** گیتا شفیعی، **آدرس:** تهران، بزرگراه جلال آل احمد، جنب بیمارستان دکتر شریعتی، پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم، **تلفن:** ۹۸۲۱۸۸۶۳۱۲۹۸+، **پست الکترونیک:** gshafiee.endocrine@gmail.com

* ***نویسندهٔ مسئول دوم:*** زیبا مجیدی، **آدرس:** تهران، میدان انقلاب، خیابان انقلاب، خیابان قدس، کوچه محمد ابراهیم باستانی پاریزی، پلاک ۱۷، **تلفن:** ۰۲۱۸۸۹۸۳۰۲۵، **پست الکترونیک:** majidi.ziba@gmail.com

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-11-16]

[DOI: 10.18502/ijdl.v26i4.23125]

مقدمه

بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD)[1]، یکی از شایع‌ترین اختلالات کبدی در سطح جهان محسوب می‌شود. شیوع جهانی آن در دهۀ گذشته به‌طور چشم‌گیری افزایش یافته و اکنون در بیش از ۳۰ درصد از جمعیت عمومی دیده می‌شود؛ به‌طوری‌که در برخی مناطق آسیا، آمریکای لاتین و خاورمیانه این رقم از ۳۵ درصد نیز فراتر رفته است [۱–۳]. تشخیص NAFLD زمانی مطرح می‌شود که استئاتوز کبدی در بیش از ۵ درصد هپاتوسیت‌ها بدون دلیل ثانویه (مانند مصرف الکل یا داروهای هپاتوتوکسیک) و [٤] در حضور حداقل یک معیار اختلال متابولیک (مانند چاقی مرکزی، مقاومت به انسولین، یا دیس‌لیپیدمی) وجود داشته باشد [٥, ٦].

سالمندی به‌عنوان یک عامل خطر مستقل در پیشرفت NAFLD شناخته می‌شود. با افزایش سن، تغییرات فیزیولوژیک در متابولیسم چربی، التهاب مزمن زمینه (Inflammaging)، و کاهش عملکرد میتوکندریایی، موجب اختلال در اکسیداسیون اسیدهای چرب و تجمع تری‌گلیسرید در کبد می‌شوند [۷–۹]. علاوه بر این، سبک زندگی کم‌تحرک، تغییر الگوی تغذیه‌ای و شیوع بالای بیماری‌های مزمن مانند دیابت شیرین نوع دو در جمعیت سالمند، خطر توسعه و پیشرفت NAFLD را بیش از پیش تشدید می‌کند [۱۰].

در سال‌های اخیر، توجه پژوهشگران به سیستم‌های متابولیک فرامتنی، به‌ویژه مسیر تریپتوفان–کینورنین جلب شده است. این مسیر که بیش از ۹۵ درصد تریپتوفان را مصرف می‌کند، تحت تأثیر التهاب، استرس اکسیداتیو و وضعیت ویتامینی بدن، تنظیم می‌شود. آنزیم‌های کلیدی این مسیر مانند ایندول‌آمین ۳،۲–دی‌اکسیژناز (IDO)[2] و تریپتوفان ۳،۲–دی‌اکسیژناز (TDO)[3] در شرایط التهابی فعال شده و منجر به کاهش تریپتوفان و افزایش متابولیت‌های کینورنین می‌شوند [۷, ۱۱, ۱۲]. بعضی این متابولیت‌ها، از جمله ۳–هیدروکسی‌کینورنین و کوینولینیک اسید، دارای خاصیت پرو–اکسیداتیو و پرو–التهابی بوده و بعضی ازجمله کینورنیک اسید خاصیت ضد التهابی دارند و در پاتوژنز NAFLD نقش دارند [۱۳–۱٦].

ویتامین‌های گروه B به‌ویژه B_2 (ریبوفلاوین)، B_3 (نیاسین/نیکوتینامید)، B_6 (پیریدوکسین) و B_{12} (کوبالامین) به‌عنوان کوآنزیم‌های ضروری در مسیرهای متابولیک، از جمله چرخۀ یک‌کربنه و مسیر کینورنین، عمل می‌کنند. به‌عنوان مثال، ویتامین B_6 در تبدیل کینورنین به کینورنیک اسید (متابولیت ضدالتهابی) و ویتامین B_2 در فعالیت آنزیم کینورنین ۳–مونواکسیژناز (KMO)[4] نقش اساسی دارند. کمبود هریک از این ویتامین‌ها می‌تواند تعادل مسیر کینورنین را به سمت تجمع متابولیت‌های سمی سوق دهد [۱۷, ۱۸].

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که مکمل‌سازی با نیاسین (B_3) یا ویتامین B_6 می‌تواند شاخص‌های کبدی و التهابی را در بیماران مبتلا به NAFLD بهبود بخشد. با این حال، شواهد در مورد ارتباط مستقیم بین متابولیت‌های وابسته به ویتامین B در مسیر کینورنین و NAFLD به‌ویژه در جمعیت سالمند هنوز محدود است. همچنین، در بسیاری از کشورهای با منابع محدود، ارزیابی مستقیم کبد با بیوپسی یا الستوگرافی امکان‌پذیر نیست؛ بنابراین، استفاده از شاخص‌های غیرتهاجمی مانند شاخص کبد چرب (FLI)[5] و ترکیب آن با نشانگرهای متابولومیک می‌تواند برای غربالگری و پیش‌بینی خطر، ارزشمند باشد [۱۹]. با توجه به شکاف دانش موجود، این مطالعه با هدف بررسی ارتباط بین متابولیت‌های مسیر تریپتوفان–کینورنین (که تحت تأثیر ویتامین‌های گروه B هستند) و FLI در یک جامعۀ نماینده از جمعیت سالمند ایرانی طراحی شد. یافته‌های این پژوهش می‌تواند به درک بهتر پاتوفیزیولوژی NAFLD در سالمندان کمک کرده و زمینه را برای توسعۀ راهبردهای تغذیه‌ای هدفمند مبتنی بر وضعیت ویتامین B فراهم آورد.

روش‌ها

طرح مطالعه و جامعه آماری

این مطالعه از نوع مقطعی بود و داده‌های آن از فاز دوم مطالعه سلامت سالمندان بوشهر (BEH)[6] استخراج شد. در این مطالعه، از میان ۲٤۰۰ شرکت‌کننده بالای ٦۰ سال، به‌صورت تصادفی طبقه‌بندی‌شده (Stratified random sampling) ٤۰۰ نفر انتخاب شدند. پس از حذف مواردی با داده‌های ناقص برای تحلیل، در نهایت ۳۹٦ نفر وارد تحلیل نهایی شدند.

جمع‌آوری اطلاعات و اندازه‌گیری‌های بالینی

اطلاعات دموگرافیک، سابقۀ بیماری‌های قبلی (از جمله دیابت شیرین)، و سبک زندگی (مانند مصرف سیگار) با استفاده از پرسشنامه‌های استاندارد ثبت شد. اندازه‌گیری‌های آنتروپومتریک

[1] Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
[2] Indoleamine 2,3-Dioxygenase
[3] Tryptophan 2,3-Dioxygenase
[4] Kynurenine 3-Monooxygenase
[5] Fatty Liver Index
[6] Bushehr Elderly Health

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-11-16]
[DOI: 10.18502/ijdl.v26i4.23125]

شامل دور کمر، دور باسن و نمایهٔ تودهٔ بدنی[1] (BMI) بود که براساس پروتکل استاندارد انجام گرفت. نمونه‌گیری خون پس از حداقل ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه انجام شد. نمونه‌های پلاسما بلافاصله پس از جمع‌آوری در دمای ۸۰– درجهٔ سانتی‌گراد نگه‌داری شدند.

محاسبه شاخص کبد چرب (FLI)

شاخص کبد چرب (FLI) براساس فرمول زیر محاسبه گردید:

$$FLI = \frac{e^{(0.953\times\ln[TG]+0.139\times BMI+0.718\times\ln[GGT]+0.053\times Age)-15.745}}{1+e^{(0.953\times\ln[TG]+0.139\times BMI+0.718\times\ln[GGT]+0.053\times Age)-15.745}} \times 100$$

TG[2]: تری‌گلیسرید سرم (mg/dL)

BMI: نمایهٔ تودهٔ بدنی (kg/m^2)

GGT[3]: گاماگلوتامیل ترانسفراز (U/L)

Age: سن (سال)

این شاخص توسط Bedogni و همکاران توسعه داده شده است [۲۰] و مقادیر FLI≥ ۶۰ به‌عنوان معیار احتمال بالای استئاتوز کبدی در نظر گرفته شدند. شرکت‌کنندگان بر این اساس به دو گروه FLI< ۶۰ و FLI≥ ۶۰ تقسیم شدند.

اندازه‌گیری متابولیت‌ها

پروفایل متابولومیک شامل متابولیت‌های مسیر تریپتوفان–کینورنین، به‌روش‌های گاز کروماتوگرافی–طیف‌سنجی جرمی تاندم (GC-MS/MS)[4] و مایع کروماتوگرافی–طیف‌سنجی جرمی تاندم (LC-MS/MS)[5] انجام شد. این اندازه‌گیری‌ها با استفاده از پروتکل‌های استاندارد آزمایشگاهی انجام گرفت.

تحلیل آماری

تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخهٔ ۲۶ انجام شد. ابتدا نرمال بودن توزیع متغیرهای کمّی با آزمون شپیرو–ویلک بررسی گردید. بر این اساس، متغیرهای دارای توزیع نرمال با استفاده از آزمون t مستقل و متغیرهای با توزیع غیرنرمال با آزمون من–ویتنی بین دو گروه FLI< ۶۰ و FLI≥ ۶۰ مقایسه شدند. همچنین، برای مقایسهٔ متغیرهای طبقه‌ای از آزمون کای‌دو (Chi-square) استفاده شد. به‌منظور بررسی ارتباط بین متابولیت‌های مسیر تریپتوفان–کینورنین و شاخص کبد چرب، از رگرسیون لجستیک دوسطحی استفاده گردید؛ در مدل اول (مدل خام)، ارتباط بدون تعدیل بررسی شد، درحالی‌که در مدل دوم، تحلیل‌ها با تعدیل برای سه متغیر مخدوش‌کننده اصلی شامل سن، جنسیت و دیابت شیرین انجام پذیرفت. سطح معنی‌داری آماری در تمام تحلیل‌ها p< ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، داده‌های ۳۹۶ شرکت‌کننده (۲۲۳ نفر با شاخص کبد چرب کمتر از ۶۰ و ۱۷۳ نفر با شاخص کبد چرب برابر یا بیشتر از ۶۰) مورد تحلیل قرار گرفت.

میانگین سنی افراد گروه دارای شاخص کبد چرب بالا (۵/۲ ± ۶۷/۹ سال) به‌طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه با شاخص کبد چرب پایین (۶/۹ ± ۷۰/۲ سال) بود (p< ۰/۰۰۱). همچنین، سهم زنان در گروه FLI≥ ۶۰ به‌طور معنی‌داری بیشتر بود (۶۰/۱٪ در مقابل ۴۸٪؛ p= ۰/۰۱۲). نمایندهٔ تودهٔ بدنی (BMI) در گروه دارای شاخص کبد چرب بالا به‌طور قابل‌توجهی بالاتر بود (۴/۱ ± ۳۱/۳ در مقابل ۳/۰ ± ۲۴/۹ kg/m^2؛ p< ۰/۰۰۱). این گروه از نظر شاخص‌های قلبی–عروقی نیز وضعیت نامطلوب‌تری داشت؛ به‌طوری‌که فشار خون سیستولیک (۱۸/۹ ± ۱۴۵/۹در مقابل ۱۶/۷ ± ۱۳۶/۴ میلی‌متر جیوه) و دیاستولیک (۸/۷ ± ۸۳/۵ در مقابل ۷/۸ ± ۷۹/۵ میلی‌متر جیوه) در آنان به‌طور معنی‌داری افزایش یافته بود (p< ۰/۰۰۱). همچنین، دور کمر (۸/۲ ± ۱۰۷/۷ در مقابل ۸/۰ ± ۹۲/۴ سانتی‌متر) و دور باسن (۸/۷ ± ۱۰۹/۷ در مقابل ۶/۵ ± ۹۷/۸ سانتی‌متر) در این گروه به‌طور معنی‌داری بیشتر بود (p< ۰/۰۰۱). آنزیم‌های کبدی نیز در گروه FLI≥ ۶۰ به‌طور قابل‌توجهی بالاتر بود: ALT (۸/۶ ± ۱۹/۹در مقابل ۷/۴ ± ۱۶/۵ واحد بر لیتر)، ALP (۲۸/۶ ± ۹۷/۷ در مقابل ۳۱/۸ ± ۸۷/۰ واحد بر لیتر)،AST (۶ ± ۲۱/۱ درمقابل ۵/۲ ± ۱۹/۸ در مقابل واحد بر لیتر) و GGT (۳۰/۷ ± ۳۴/۵۰ در مقابل ۸/۵ ± ۱۹/۷ واحد بر لیتر) (p< ۰/۰۵ برای همه). گلوکز ناشتا نیز در این گروه بالاتر بود (۳۸/۸ ± ۱۰۹/۷ در مقابل ۳۴/۵ ± ۹۹/۷ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر؛ p= ۰/۰۰۷). در مقابل، شیوع مصرف سیگار فعلی در گروه شاخص کبد چرب بالا کمتر بود (۱۱/۶٪ در مقابل ۲۲/۰٪؛ p= ۰/۰۰۵).از بین مارکرهای لیپیدی تری‌گلیسیرید (۸۷/۲ ± ۱۷۷/۲ در مقابل ۴۹/۷ ± ۱۱۲/۱ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) و کلسترول (۴۸/۸ ± ۱۹۲/۵ در مقابل ۳۹/۹ ± ۱۷۷/۱ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) نیز در گروه FLI≥ ۶۰ به‌طور قابل‌توجهی بالاتر بود (p≤ ۰/۰۰۱).

ویژگی‌های جمعیت‌شناختی و بالینی شرکت‌کنندگان در جدول ۱ ارائه شده است.

[1] Body Mass Index
[2] Triglyceride
[3] Gamma-Glutamyl Transferase
[4] Gas Chromatography-Tandem Mass Spectrometry
[5] Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-11-16]
[DOI: 10.18502/ijdl.v26i4.23125]

جدول ۱- مشخصات پایهٔ شرکت‌کنندگان در مطالعه براساس سطح شاخص کبد چرب (FLI)

متغیر		گروه FLI< ۶۰ تعداد: ۲۲۳ نفر	گروه FLI ≥ ۶۰ تعداد: ۱۷۳ نفر	مقدار P
سن (سال)		۷۰/۲±۶/۹	۶۷/۹±۵/۲	<۰/۰۰۱
جنسیت (٪) n	زن	۱۱۶(۵۲)	۶۸(۳۹/۳)	۰/۰۱۲
	مرد	۱۰۷(۴۸)	۱۰۵(۶۰/۷)	
BMI (kg/m²)		۲۴/۹±۳	۳۱/۳±۴/۱	<۰/۰۰۱
دیابت (٪) n		۵۲(۲۳/۳)	۵۵(۳۱/۸)	۰/۰۶۸
فشار خون سیستولیک (mmHg)		۱۳۶/۴±۱۶/۷	۱۴۵/۹±۱۸/۹	<۰/۰۰۱
فشار خون دیاستولیک (mmHg)		۷۹/۵±۷/۸	۸۳/۵±۸/۷	<۰/۰۰۱
سیگار کشیدن، (٪) n		۴۹(۲۲))	۲۰(۱۱/۶)	۰/۰۰۵
دور کمر (سانتی‌متر)		۹۲/۴±۸	۱۰۷/۷±۸/۲	<۰/۰۰۱
دور باسن (سانتی‌متر)		۹۷/۸±۶/۵	۱۰۹/۷±۸/۷	<۰/۰۰۱
کراتین کیناز (CK)، (U/L)		۹۴/۵±۶۳/۴	۹۶/۹±۶۳/۳	۰/۷۰۵
آلکالین فسفاتاز (ALP)، (U/L)		۸۸±۳۱/۸	۹۷/۷±۲۸/۶	۰/۰۰۲
آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، (U/L)		۱۶/۵±۷/۴	۱۹/۹±۸/۶	<۰/۰۰۱
آسپارتات آمینوترانسفراز (AST)، (U/L)		۱۹/۸±۵/۲	۲۱/۱±۶	۰/۰۲۸
گاماگلوتامیل ترانسفراز (GGT)، (U/L)		۱۹/۷±۸/۵	۳۴/۵±۳۰/۷	<۰/۰۰۱
گلوکز ناشتا، (mg/dL)		۹۹/۷±۳۴/۵	۱۰۹/۷±۳۸/۸	۰/۰۰۷
تری‌گلیسرید، (mg/dL)		۱۱۲/۱±۴۹/۷	۱۷۷/۲±۸۷/۲	<۰/۰۰۱
کلسترول، (mg/dL)		۱۷۷/۱±۳۹/۹	۱۹۲/۶±۴۸/۸	۰/۰۰۱
HDL-C، (mg/dL)		۴۵/۷±۱۲/۱	۴۳/۵±۱۰/۳	۰/۰۶۵
LDL-C، (mg/dL)		۱۰۹/۴±۳۳/۸	۱۱۳/۹±۳۹/۵	۰/۲۲۶
شاخص کبد چرب (FLI)		۳۲/۳±۱۵/۴	۷۹/۰±۱۰/۹	<۰/۰۰۱

BMI: Body Mass Index; CK: Creatine Kinase; ALP: Alkaline Phosphatase; ALT: Alanine Aminotransferase; AST: Aspartate Aminotransferase; GGT: Gamma-Glutamyl Transferase; HDL-C: High-Density Lipoprotein Cholesterol; LDL-C: Low-Density Lipoprotein Cholesterol; FLI: Fatty Liver Index.

مقایسه متابولیت‌های مسیر تریپتوفان–کینورنین بین گروه‌ها

نتایج آزمون من–ویتنی نشان داد که سطوح پلاسمایی چندین متابولیت مسیر تریپتوفان–کینورنین در افراد با شاخص کبد چرب ≥ ۶۰ به‌طور معنی‌داری افزایش یافته است. به‌طور خاص، سطح کینورنین (p= ۰/۰۰۷)، ۳-هیدروکسی‌کینورنین (p< ۰/۰۰۱)، کینورنیک‌اسید (p= ۰/۰۱۱)، زانتورنیک‌اسید (p= ۰/۰۲۲)، ۳-هیدروکسی‌آنترانیلیک‌اسید (p= ۰/۰۰۱)، کوینولینیک‌اسید (p= ۰/۰۰۹) و نیکوتین‌آمید (p= ۰/۰۱۸)، در گروه FLI ≥۶۰ به‌طور معنی‌داری بالاتر بود. در مقابل، تفاوت معنی‌داری در سطوح تریپتوفان، آنترانیلیک اسید، پیکولینیک اسید و N[1]-متیل‌نیکوتین‌آمید بین دو گروه مشاهده نشد. این یافته‌ها حاکی از فعال‌شدن سیستماتیک مسیر کینورنین در افراد مبتلا به استئاتوز کبدی است. مقادیر کمّی این متابولیت‌ها و مقایسهٔ آنها در دو گروه در جدول ۲ خلاصه شده است.

ارتباط متابولیت‌ها با شاخص کبد چرب: یافته‌های رگرسیون لجستیک

در مدل‌های رگرسیون لجستیک تعدیل نشده، افزایش سطح تمام متابولیت‌های معنی‌دار فوق با افزایش خطر شاخص کبد چرب ≥ ۶۰ همراه بود (نسبت شانس بین ۱/۲ تا ۱/۴؛ p< ۰/۰۵). پس از تعدیل برای سن، جنسیت و دیابت، ارتباط این متابولیت‌ها با شاخص کبد چرب همچنان معنی‌دار باقی ماند.

به‌عنوان مثال، افراد با سطوح بالاتر کینورنین (AOR [1]= ۱/۵؛ ۹۵٪ CI:[2] ۱/۲ – ۱/۹)، ۳-هیدروکسی‌کینورنین (AOR= ۱/۵؛ ۹۵٪ CI: ۱/۲ – ۱/۹) و کینورنیک‌اسید (AOR= ۱/۵؛ ۹۵٪ CI:۱/۲ – ۲/۱) به‌طور مستقل احتمال بیشتری برای داشتن شاخص کبد چرب ≥ ۶۰ داشتند (p< ۰/۰۵ برای همه). این نتایج نشان

[1] Adjusted Odds Ratio

[2] Confidence Interval

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-11-16]

[DOI: 10.18502/ijdl.v26i4.23125]

می‌دهد که فعال‌سازی مسیر تریپتوفان–کینورنین به‌طور مستقل با استئاتوز کبدی در سالمندان مرتبط است، حتی پس از کنترل عوامل مداخله‌گر شناخته‌شده. نتایج رگرسیون لجستیک در جدول ۳ آورده شده است.

جدول۲- مقایسهٔ سطوح متابولیت‌های مسیر تریپتوفان–کینورنین بین دو گروه FLI< ۶۰ و FLI ≥۶۰

متغیر	گروه FLI< ۶۰ تعداد: ۲۲۳ نفر	گروه FLI≥ ۶۰ تعداد: ۱۷۳ نفر	مقدار
تریپتوفان	۵۸/۳ (۵۱/۳ – ۶۵/۸)	۶۰/۹ (۵۳/۳ – ۶۷)	۰/۱۱۳
کینورنین	۱/۷ (۱/۵ – ۲/۱)	۱/۸ (۱/۶ – ۲/۲)	۰/۰۰۷
۳-هیدروکسی‌کینورنین	۴۷/۳ (۳۷/۶ – ۵۹/۶)	۵۵/۶ (۴۳/۸ – ۶۸/۷)	۰/۰۰۰
کینورنیک‌اسید	۵۰/۸ (۳۹/۴ – ۶۶/۸)	۵۷/۷ (۴۱/۳ – ۷۹/۷)	۰/۰۱۱
زانتورنیک‌اسید	۱۰/۸ (۷ – ۱۴/۴)	۱۱/۳ (۸/۲ – ۱۶/۶)	۰/۰۲۲
آنترانیلیک‌اسید	۱۴/۲ (۱۱/۷ – ۱۷/۲)	۱۴/۳ (۱۱/۷ – ۱۷/۴)	۰/۸۱۶
۳-هیدروکسی‌آنترانیلیک‌اسید	۳۰/۲ (۲۴/۶ – ۳۸/۵)	۳۴/۶ (۲۷/۵ – ۴۲/۶)	۰/۰۰۱
پیکولینیک‌اسید	۲۶/۷ (۱۹/۱ – ۳۵/۵)	۲۶/۷ (۱۹/۳ – ۳۶/۸)	۰/۹۱۴
کوینولینیک‌اسید	۳۹۴ (۳۲۴ – ۴۹۱)	۴۲۹ (۳۴۸/۵ – ۵۵۴)	۰/۰۰۹
نیکوتین‌آمید	۱۵۶/۵ (۱۱۳ – ۲۱۴)	۱۷۵ (۱۳۷ – ۲۲۱)	۰/۰۱۸
N[1]–متیل‌نیکوتین‌آمید	۹۵ (۶۳/۵ – ۱۳۱)	۹۸ (۷۶/۷ – ۱۳۵/۵)	۰/۲۰۰

مقادیر به‌صورت میانه (چارک اول – چارک سوم) گزارش شده‌اند. آزمون آماری استفاده‌شده: من–ویتنی (Mann–Whitney U test).

ارتباط متابولیت‌ها با شاخص کبد چرب: یافته‌های رگرسیون لجستیک

در مدل‌های رگرسیون لجستیک تعدیل‌نشده، افزایش سطح تمام متابولیت‌های معنی‌دار فوق با افزایش خطر شاخص کبد چرب ≤۶۰ همراه بود (نسبت شانس بین ۱/۲ تا ۱/۴؛ ۰/۰۵ >p). پس از تعدیل برای سن، جنسیت و دیابت، ارتباط این متابولیت‌ها با شاخص کبد چرب همچنان معنی‌دار باقی ماند.

به‌عنوان مثال، افراد با سطوح بالاتر کینورنین (AOR= ۱/۵؛ ٪۹۵ CI: ۱/۲ –۱/۹)، ۳-هیدروکسی‌کینورنین (AOR= ۱/۵؛ ٪۹۵ CI: ۱/۲ –۱/۹) و کینورنیک‌اسید (AOR= ۱/۵؛ ٪۹۵ CI:۱/۲ –۲/۱) به‌طور مستقل احتمال بیشتری برای داشتن شاخص کبد چرب ≤۶۰ داشتند (p< ۰/۰۵ برای همه). این نتایج نشان می‌دهد که فعال‌سازی مسیر تریپتوفان–کینورنین به‌طور مستقل با استئاتوز کبدی در سالمندان مرتبط است، حتی پس از کنترل عوامل مداخله‌گر شناخته‌شده. نتایج رگرسیون لجستیک در جدول ۳ آورده شده است.

جدول ۳- ارتباط بین متابولیت‌های مسیر تریپتوفان–کینورنین و شاخص کبد چرب (FLI≥60): نسبت شانس خام (OR) و تعدیل‌شده (AOR)

متابولیت	OR (فاصلهٔ اطمینان ٪۹۵)	مقدار P	AOR (فاصلهٔ اطمینان ٪۹۵)	مقدار P
تریپتوفان	۱/۱ (۱/۴ – ۰/۹)	۰/۰۹۱	۱/۲ (۰/۹ – ۱/۵)	۰/۰۸۱
کینورنین	۱/۴ (۱/۷ – ۱/۱)	۰/۰۰۲	۱/۵ (۱/۲ – ۱/۹)	<۰/۰۰۱
۳-هیدروکسی‌کینورنین	۱/۴ (۱/۱ – ۱/۸)	<۰/۰۰۱	۱/۵ (۱/۲ – ۱/۹)	<۰/۰۰۱
کینورنیک اسید	۱/۴ (۱/۱ – ۱/۸)	۰/۰۰۷	۱/۵ (۱/۲ – ۲/۱)	۰/۰۰۱
زانتورنیک اسید	۱/۲ (۱/۰ – ۱/۵)	۰/۰۲۰	۱/۳ (۱/۰ – ۱/۷)	۰/۰۰۶
آنترانیلیک اسید	۱/۰ (۰/۸ – ۱/۲)	۰/۵۵۰	۱/۱ (۰/۹ – ۱/۴)	۰/۱۶۷
۳-هیدروکسی‌آنترانیلیک اسید	۱/۳ (۱/۱ – ۱/۶)	۰/۰۰۴	۱/۴ (۱/۱ – ۱/۸)	<۰/۰۰۱
پیکولینیک اسید	۱/۰ (۰/۸ – ۱/۲)	۰/۹۳۶	۱/۰ (۰/۸ – ۱/۲)	۰/۸۲۱
کوینولینیک اسید	۱/۲ (۱/۰ – ۱/۶)	۰/۰۳۵	۱/۴ (۱/۱ – ۱/۹)	۲/۰۰۴
نیکوتین آمید	۱/۲ (۱/۰ – ۱/۵)	۰/۰۳۸	۱/۳ (۱/۰ – ۱/۶)	۰/۰۱۹
N[1]–متیل نیکوتین‌آمید	۱/۱ (۰/۹ – ۱/۳)	۰/۲۹۴	۱/۱ (۰/۹ – ۱/۴)	۰/۱۵۸

OR نسبت شانس؛ AOR نسبت شانس تعدیل‌شده برای سن، جنس و دیابت. مقادیر P مربوط به مقایسهٔ گروه‌ها درج شده است.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-11-16]
[DOI: 10.18502/ijdl.v26i4.23125]

بحث

یافته‌های این مطالعه نشان داد که فعال‌سازی مسیر تریپتوفان–کینورنین با افزایش سطوح چندین متابولیت کلیدی از جمله کینورنین، ۳–هیدروکسی‌کینورنین، کینورنیک اسید، زانتورنیک اسید، ۳–هیدروکسی‌آنترانیلیک اسید، کوینولینیک اسید و نیکوتین‌آمید به‌طور مستقل با شاخص کبد چرب (FLI ≥۶۰) در جمعیت سالمند همراه است. این ارتباط حتی پس از تعدیل برای عوامل مخدوش‌کننده شناخته‌شده مانند سن، جنسیت و دیابت شیرین باقی ماند، که نشان‌دهندهٔ نقش مستقل این مسیر متابولیک در پاتوفیزیولوژی NAFLD است [۲۱].

تریپتوفان به‌عنوان یک آمینواسید ضروری، سه مسیر اصلی کاتابولیسم دارد: مسیر کینورنین، مسیر سروتونین و تولید ترکیبات ایندولیک. مسیر کینورنین بخش اعظم تریپتوفان را مصرف می‌کند. کینورنین توسط آنزیم‌های IDO و، به میزان کمتر، TDO تنظیم می‌شود که آنزیم‌های آغازین و محدودکننده سرعت این مسیر هستند. اگرچه هر دو آنزیم TDO و IDO واکنش یکسانی را در مسیر کینورنین کاتالیز می‌کنند، فرمویل‌کینورنین که توسط هر دو IDO وTDO تولید می‌شود، به‌وسیلهٔ آنزیم کینورنین فرمیداز به کینورنین تبدیل می‌گردد. سپس کینورنین دچار تبدیلات آنزیمی بیشتری می‌شود. کینورنین می‌تواند توسط کینورنین آمینوترانسفراز (KAT) به کینورنیک اسید تبدیل شود یا توسط کینورنیناز (KYNU) و کینورنین ۳–مونواکسیژناز (KMO) به‌ترتیب آنترانیلیک اسید و ۳–هیدروکسی‌کینورنین تولید کنند. همچنین کینورنیناز و کینورنین آمینوترانسفراز می‌توانند به‌ترتیب ۳–هیدروکسی‌کینورنین را به ۳–هیدروکسی آنترانیلیک اسید و زانتورنیک‌اسید تبدیل کنند. آنترانیلیک‌اسید می‌تواند توسط آنزیم ۳–هیدروکسی‌آنترانیلیک اسید هیدروکسیلاز به ۳–هیدروکسی‌آنترانیلیک اسید تبدیل شود. مراحل نهایی مسیر کینورنین به تولید اسید پیکولینیک، اسید کوینولینیک و نیکوتین‌آمید از ۳–هیدروکسی آنترانیلیک اسید منجر می‌شوند [۲۲].

تمام متابولیت‌های معنی‌دار در این مطالعه مستقیماً تحت تأثیر ویتامین‌های گروه B هستند. آنزیم‌های KYNU و KAT به ویتامین B_6 به عنوان کوفاکتور نیاز دارند و همچنین آنزیم KMO برای افزایش فعالیت نیاز به ویتامین B_2 و برای کاهش فعالیت به ویتامین B_6 نیاز دارد. نیکوتین آمید که شکل فعال نیاسین (B_3) است، خود محصول نهایی این مسیر است و نقش مرکزی در سنتز NAD^+ دارد [۷, ۱۱, ۲۳].

متابولیت‌های حاصل از این مسیر می‌توانند دارای اثرات پیش‌التهابی و ضدالتهابی و همچنین تعدیل‌کننده سیستم ایمنی باشند. این مسیرها باید به‌طور دقیق و پیچیده تنظیم شوند تا مقادیر کافی از تریپتوفان و متابولیت‌های آن به گردش خون سیستمیک منتقل شود. اختلال در مسیر تریپتوفان با بیماری‌های مزمن مختلفی ارتباط دارد [۲۴, ۲۵]. متابولیت‌های پرو التهابی و پرو اکسیداتیو مانند ۳–هیدروکسی‌کینورنین و کوینولینیک اسید هستند که هر دو توانایی القای آسیب هپاتوسیتی از طریق افزایش گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و فعال‌سازی مسیرهای مرگ سلولی را دارند. از طرف دیگر، کینورنیک اسید در برابر تولید سیتوکاین‌های التهابی از جمله IL-6 وTNF-α نقش محافظت‌کننده دارد [۱۶, ۲۶, ۲۷].

کینورنیک اسید باعث افزایش مصرف انرژی، بهبود متابولیسم انرژی و کاهش التهاب در موش‌هایی که رژیم پُرچرب داشتند می‌شود. این اثرات از طریق فعال‌سازی گیرندهٔ GPR35 و مسیرهای تنظیمی مربوطه اعمال می‌شوند [۲۸]. همچنین Agudelo و همکاران نشان دادند که درمان با کینورنیک اسید باعث کاهش سطح کوینولینیک اسید و ۳–هیدروکسی‌کینورنین و افزایش سطح نیکوتینیک اسید در موش‌ها می‌شود [۲۹]. از آنجاکه NAD^+ محصول نهایی مسیر تریپتوفان–کینورنین است، افزایش آن می‌تواند اثرات درمانی مهمی در بیماری کبد چرب داشته باشد [۳۰]. از سوی دیگر، شواهد تجربی توسط Liu و همکاران نشان داد که مهار دارویی آنزیم KMO با داروی RO61-8048، تجمع چربی کبدی را در مدل موشی کاهش می‌دهد که به‌طور مستقیم از نقش علّی این مسیر در پاتوژنز NAFLD پشتیبانی می‌کند [۳۱].

کمبود متوسط ویتامین B_6 باعث افزایش غلظت ۳–هیدروکسی–ال–کینورنین می‌شود، درحالی‌که غلظت کینورنیک اسید و آنترا نیلیک اسید کاهش می‌یابد [۳۲]. کمبود شدیدتر منجر به افزایش غلظت ال–کینورنین و زانتورنیک اسید در خون و ادرار می‌شود [۳۳–۳۶]. حیوانات مبتلا به کمبود ویتامین B_6، پس از مصرف تریپتوفان، میزان بیشتری زانتورنیک اسید و ۳–هیدروکسی–ال–کینورنین و میزان کمتری از متابولیت‌های نیاسین را نسبت به گروه کنترل دفع می‌کنند. [۳۷, ۳۸]. مطالعهٔ کوهورتی Pan و همکاران نشان داد که مصرف غذایی بالاتر نیاسین با کاهش مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به NAFLD مرتبط است [۳۹]. همچنین، Zhang و همکاران گزارش کردند که مکمل‌سازی با ویتامین B_6 در مدل‌های حیوانی، شاخص‌های کبدی و چربی خون را بهبود می‌بخشد [۴۰]. وابستگی آنزیمی

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-11-16]
[DOI: 10.18502/ijdl.v26i4.23125]

توضیح می‌دهد که چرا در شرایط کمبود یا ناکافی‌بودن ویتامین‌های گروه B، تعادل مسیر کینورنین به سمت تجمع متابولیت‌های سمی سوق پیدا می‌کند.

در این مطالعه، با وجود عدم اندازه‌گیری مستقیم ویتامین‌ها، افزایش هم‌زمان نیکوتین‌آمید (شکل فعال نیاسین) و سایر متابولیت‌های بالادستی، ممکن است نشان‌دهندهٔ یک پاسخ جبرانی به استرس متابولیک یا تغییر در مصرف ویتامین B در جمعیت مورد مطالعه باشد.

از منظر بالینی، نتایج ما پیشنهاد می‌کنند که پروفایل متابولومیک مسیر کینورنین می‌تواند به‌عنوان یک نشانگر زیستی غیرتهاجمی برای شناسایی افراد سالمند در معرض خطر NAFLD مورد استفاده قرار گیرد، به‌ویژه در جوامعی که دسترسی به تصویربرداری پیشرفته یا بیوپسی کبدی محدود است. علاوه بر این، این یافته‌ها زمینه را برای مداخلات تغذیه‌ای هدفمند فراهم می‌کنند: بهبود وضعیت ویتامین‌های گروه B به‌ویژه B_2، B_3 و B_6 ممکن است نه‌تنها تعادل مسیر کینورنین را بازگرداند، بلکه از پیشرفت NAFLD در سالمندان جلوگیری کند.

با این حال، این پژوهش محدودیت‌هایی دارد:

۱) طراحی مقطعی امکان استنتاج علّی را محدود می‌کند؛

۲) FLI یک ابزار غیرمستقیم است و ممکن است در برخی افراد (مثلاً با چاقی شدید یا کم‌وزنی) دقت تشخیصی کمتری داشته باشد؛

۳) سطوح سرمی ویتامین‌های گروه B اندازه‌گیری نشده‌اند، بنابراین نمی‌توان به‌طور مستقیم ارتباط علّی بین کمبود ویتامین و تغییرات متابولیتی را اثبات کرد.

در نتیجه، مطالعات طولی برای بررسی جهت‌داری این ارتباط و کارآزمایی‌های بالینی برای سنجش تأثیر مکمل‌سازی ویتامین‌های گروه B بر پیشگیری و درمان NAFLD در جمعیت سالمند ضروری است.

نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه نشان داد که فعال‌سازی مسیر تریپتوفان–کینورنین و افزایش سطوح متابولیت‌های وابسته به ویتامین‌های گروه B از جمله کینورنین، ۳–هیدروکسی‌کینورنین، کینورنیک اسید، زانتورنیک اسید، ۳–هیدروکسی‌آنترانیلیک اسید، کوینولینیک اسید و نیکوتین‌آمید به‌طور مستقل با شاخص کبد چرب بالا در جمعیت سالمند همراه است. این ارتباط حتی پس از تعدیل برای عوامل مخدوش‌کنندهٔ شناخته‌شده (سن، جنسیت و دیابت شیرین) پابرجا ماند، که نشان‌دهندهٔ نقش بالقوه این مسیر متابولیک در پاتوفیزیولوژی NAFLD است.

با توجه به اینکه مسیر کینورنین تحت تأثیر قابل‌توجه وضعیت ویتامین‌های گروه B (به‌ویژه B_2، B_3 و B_6) قرار دارد، این یافته‌ها چشم‌اندازی جدید برای تشخیص زودهنگام و مداخلات تغذیه‌ای هدفمند در سالمندان در معرض خطر فراهم می‌کنند. به‌طور بالینی، ارزیابی پروفایل متابولومیک این مسیر می‌تواند به‌عنوان یک نشانگر غیرتهاجمی مکمل در جوامعی که دسترسی به تصویربرداری پیشرفته کبدی محدود است، مورد استفاده قرار گیرد. همچنین، بهبود وضعیت ویتامین‌های گروه B از طریق رژیم غذایی یا مکمل‌سازی، ممکن است یک راهبرد امیدبخش برای پیشگیری و کنترل پیشرفت NAFLD در جمعیت سالمند باشد. با این حال، برای تأیید علّیت و اثربخشی مداخلات، انجام مطالعات طولی و کارآزمایی‌های بالینی آینده ضروری است.

ملاحظات اخلاقی

این پژوهش در کمیتهٔ اخلاق پژوهشگاه علوم غدد، دانشگاه علوم پزشکی تهران با شماره IR.TUMS.EMRI.REC.1401.084 به تصویب رسیده است.

تعارض منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضادی در منافع وجود ندارد.

سپاسگزاری

از پژوهشگران محترم در کوهورت سلامت سالمندان بوشهر و نیز کلیهٔ شرکت‌کنندگان در مطالعه که امکان اجرای این پژوهش را فراهم آوردند، کمال تشکر را دارد.

References

1. Sirchak YS, Bezushko BV, Havrylec MM, Reyti HE, Kochmar OM. Peculiarities of changes in the level of vitamins B in patients with gastroesophageal reflux disease metabolic-associated fatty liver disease. *Wiadomosci Lekarskie*. 2025;78(8):1635–40.
2. Amini-Salehi E, Letafatkar N, Norouzi N, Joukar F, Habibi A, Javid M, et al. Global prevalence of nonalcoholic fatty liver disease: an updated review Meta-Analysis comprising a population of 78 million from 38 countries. *Archives of Medical Research*. 2024;55(6):103043.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-11-16]

[DOI: 10.18502/ijdl.v26i4.23125]

3. Soltani A, Aghakhani A, Dehghanbanadaki H, Majidi Z, Rezaei-Tatirani M, Shafiee G. Association between liver fibrosis and osteoporosis in adults aged 50 and older: insights from the Bushehr Elderly Health Program. *J Diabetes Metab Disord*. 2025; 24: 65.
4. Hu J, Zhou C, Zhang L, Chen Y, Li J, Li J, et al. Exploring the role of gut microbiota in inflammatory bowel disease patients comorbid with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut Pathogens*. 2025; 17(1).
5. Eslam M, Fan J-G, Yu M-L, Wong VW-S ,Cua IH, Liu C-J, et al. The Asian Pacific association for the study of the liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Hepatology International*. 2025; 1–41.
6. Eslam M, Sarin SK, Wong VW-S, Fan J-G, Kawaguchi T, Ahn SH, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. *Hepatology international*. 2020; 14(6):889–919.
7. Licata A, Zerbo M, Como S, Cammilleri M, Soresi M, Montalto G, et al. The role of vitamin deficiency in liver disease: To supplement or not supplement?. *Nutrients* 2021; 13.
8. Li L, Huang Q, Yang L, Zhang R, Gao L, Han X, et al. The association between non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and advanced fibrosis with serological vitamin B12 markers: results from the NHANES 1999–2004. *Nutrients*. 2022; 14(6):1224.
9. Williams SN, Ding W-X. The impact of aging on liver health and the development of liver diseases. *Hepatology Communications*. 2025; 9(10):e0808.
10. Zhong D, Sun Y, Zhao L, Hu Z, Li G, Li H, et al. Interplay between aging and metabolic diseases: from molecular mechanisms to therapeutic horizons. *Medical Review*. 2025; (5):477 - 489.
11. Lyon P, Strippoli V, Fang B, Cimmino L. B vitamins and one-carbon metabolism: implications in human health and disease. *Nutrients*. 2020; 12(9):2867.
12. Sobral AF, Cunha A, Silva V, Gil-Martins E, Silva R, Barbosa DJ. Unveiling the therapeutic potential of folate-dependent one-carbon metabolism in cancer and neurodegeneration. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25(17):9339.
13. Vahid F, Hekmatdoost A, Mirmajidi S, Doaei S, Rahmani D, Faghfoori Z. Association Between Index of Nutritional Quality and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Role of Vitamin D and B Group. *Am J Med Sci*. 2019; 358(3):212–8.
14. Song P, Ramprasath T, Wang H, Zou M-H. Abnormal kynurenine pathway of tryptophan catabolism in cardiovascular diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2017; 74(16):2899–916.
15. Summers BS, Thomas Broome S, Pang TWR, Mundell HD, Koh Belic N, Tom NC, et al. A review of the evidence for tryptophan and the kynurenine pathway as a regulator of stem cell niches in health and disease. *International Journal of Tryptophan Research*. 2024; 17:11786469241248287.
16. Baumgartner R, Forteza MJ, Ketelhuth DFJ. The interplay between cytokines and the Kynurenine pathway in inflammation and atherosclerosis. *Cytokine*. 2019; 122:154148.
17. Yoshii K, Hosomi K, Sawane K, Kunisawa J. Metabolism of dietary and microbial vitamin B family in the regulation of host immunity. *Frontiers in nutrition*. 2019; 6:434971.
18. Midttun O, Kvalheim G, Ueland P. The B-vitamin network with ramification to the tryptophan-niacin pathway. 2012. Avilable at: https://bevital.no/pdf_files/literature/Midttun%20FASEB%202012.pdf
19. Antentas M, Rojo-López MI, Vendrell P, Granado-Casas M, Genua I, Fernandez-Camins B, et al. Impact of Dietary Niacin on Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in Mediterranean Subjects: A Population-Based Study. *Nutrients*. 2024; 16(23):4178.
20. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC gastroenterology*. 2006; 6(1):33.
21. Teunis C ,Nieuwdorp M, Hanssen N. Interactions between tryptophan metabolism, the gut microbiome and the immune system as potential drivers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and metabolic diseases. *Metabolites*. 2022; 12(6):514.
22. Hazrati E, Eftekhar SP ,Mosaed R, Shiralizadeh Dini S, Namazi M. Understanding the kynurenine pathway: A narrative review on its impact across chronic pain conditions. *Mol Pain*. 2024; 20:17448069241275097.
23. Majewski M, Kozlowska A, Thoene M, Lepiarczyk E, Grzegorzewski WJ. Overview of the role of vitamins and minerals on the kynurenine pathway in health and disease. *J Physiol Pharmacol*. 2016; 67(1):3–19.
24. Joisten N, Ruas JL, Braidy N, Guillemin GJ, Zimmer P. The kynurenine pathway in chronic diseases: a compensatory mechanism or a driving force? *Trends Mol Med*. 2021; 27(10):946–54.
25. Sofia MA, Ciorba MA, Meckel K, Lim CK, Guillemin GJ, Weber CR, et al. Tryptophan Metabolism through the Kynurenine Pathway is Associated with Endoscopic Inflammation in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018; 24(7):1471–80.
26. Zwilling D, Huang SY, Sathyasaikumar KV, Notarangelo FM, Guidetti P, Wu HQ, et al. Kynurenine 3-monooxygenase inhibition in blood ameliorates neurodegeneration. *Cell*. 2011; 145(6):863–74.
27. Bjørke-Monsen AL, Varsi K, Ulvik A, Sakkestad ST, Ueland PM. A Vegetarian Diet Significantly Changes Plasma Kynurenine Concentrations. *Biomolecules*. 2023; 13(2).
28. Agudelo LZ, Ferreira DMS, Cervenka I, Bryzgalova G, Dadvar S, Jannig PR, et al. Kynurenic Acid and Gpr35 Regulate Adipose Tissue Energy Homeostasis and Inflammation. *Cell Metab*. 2018; 27(2):378–92.e5.
29. Agudelo LZ, Femenía T, Orhan F, Porsmyr-Palmertz M, Goiny M, Martinez-Redondo V, et al. Skeletal muscle PGC-1α1 modulates kynurenine metabolism and mediates resilience to stress-induced depression. *Cell*. 2014; 159(1):33–45.
30. Aggarwal S, Yadav V, Maiwall R, Rastogi A, Pamecha V, Bedi O, et al. Metabolomic analysis shows dysregulation in amino acid and NAD+ metabolism in palmitate treated hepatocytes and plasma of non-alcoholic fatty liver disease spectrum. *Biochem Biophys Res Commun*. 2023; 643:129–38.
31. Liu Y, Xing H, Zhou T, Hao C, Wang S, Liu J. Kynurenine 3-hydroxylase Inhibitor RO 61-8048 Alleviates Nonalcoholic Fatty Liver Disease in High-Fat Diet-Induced Obese Mice. *J Biochem Mol Toxicol*. 2025; 39(9):e70511.
32. Takeuchi F, Tsubouchi R, Izuta S, Shibata Y. Kynurenine metabolism and xanthurenic acid formation

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-11-16]

[DOI: 10.18502/ijdl.v26i4.23125]

in vitamin B6-deficient rat after tryptophan injection. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1989; 35(2):111–22.
33. Rios-Avila L, Nijhout HF, Reed MC, Sitren HS, Gregory JF, 3rd. A mathematical model of tryptophan metabolism via the kynurenine pathway provides insights into the effects of vitamin B-6 deficiency, tryptophan loading, and induction of tryptophan 2,3-dioxygenase on tryptophan metabolites. *J Nutr*. 2013; 143(9):1509–19.
34. Donald EA, Bossé TR. The vitamin B6 requirement in oral contraceptive users. II. Assessment by tryptophan metabolites, vitamin B6, and pyridoxic acid levels in urine. *Am J Clin Nutr*. 1979; 32(5):1024–32.
35. Leklem JE, Brown RR, Rose DP, Linkswiler H, Arend RA. Metabolism of tryptophan and niacin in oral contraceptives users receiving controlled intakes of vitamin B6. *Am J Clin Nutr*. 1975; 28(2):146–56.
36. Brown RR, Yess N, Price JM ,Linkswiler H, Swan P, Hankes LV. Vitamin B6 depletion in man: urinary excretion of quinolinic acid and niacin metabolites. *J Nutr*. 1965; 87(4):419–23.
37. Yeh JK, Brown RR. Effects of vitamin B-6 deficiency and tryptophan loading on urinary excretion of tryptophan metabolites in mammals. *J Nutr*. 1977; 107(2):261–71.
38. Carter D, Champney M, Hwang B, Eglen RM. Characterization of a postjunctional 5-HT receptor mediating relaxation of guinea-pig isolated ileum. *Eur J Pharmacol*. 1995; 280(3):243–50.
39. Pan J ,Zhou Y, Pang N, Yang L. Dietary Niacin Intake and Mortality Among Individuals With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA Netw Open*. 2024; 7(2):e2354277.
40. Zhang Q, Zhang DL, Zhou XL, Li Q, He N, Zhang J, et al. Antihyperlipidemic and Hepatoprotective Properties of Vitamin B6 Supplementation in Rats with High-Fat Diet-Induced Hyperlipidemia. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021; 21(12):2260–72.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-11-16]

[DOI: 10.18502/ijdl.v26i4.23125]