مجله علوم تغذیه و صنایع غذایی ایران
سال هجدهم، شماره ۴، زمستان ۱۴۰۲، صفحات ۹-۱

مقایسه روش‌های غیر تهاجمی در ارزیابی اثرات توأم مکمل دانه بزرگ و رژیم شبه روزه داری بر فیبروز کبدی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی: یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده

نویده خدادادی[۱]، امیر صادقی[۲]، حسین پوستچی[۳]، بهنود عباسی[۴]، مریم نیلقاز[۱]، آزیتا حکمت دوست[۵]

۱- گروه تغذیه بالینی و رژیم غذایی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳- مرکز تحقیقات بیماری‌های دستگاه گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴- گروه تغذیه، مرکز تحقیقات پایش آمار و سلامت الکترونیک، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۵- نویسنده مسئول: استاد گروه تغذیه بالینی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. پست الکترونیکی: a-hekmat2000@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۴/۲۹ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۶/۸

چکیده

سابقه و هدف: بیماری کبد چرب غیر الکلی NAFLD (Nonalcoholic fatty liver disease) به عنوان یک بیماری مزمن شناخته شده که شیوع آن در سراسر جهان در حال افزایش بوده و در صورت عدم درمان می‌تواند به سیروز و فیبروز کبدی منجر شود. استاندارد طلایی به منظور تشخیص NAFLD و نیز تعیین میزان فیبروز کبدی بیوپسی کبد می‌باشد ولی به عنوان یک روش تهاجمی تلقی شده که می‌تواند منجر به عوارض جانبی احتمالی گردد. بنابراین، استفاده از برخی از روش‌های غیر تهاجمی پیشنهاد می‌شود. هدف از مطالعه حاضر ارزیابی اثر مداخله رژیم شبه روزه داری و مکمل دانه بزرگ در مقایسه با گروه کنترل بر فیبروز کبدی از طریق پانل نشانگر غیرتهاجمی و فیبرواسکن در بیماران مبتلا به NAFLD بود.

مواد و روش‌ها: تغییرات فیبروز کبدی در پنجاه بیمار مبتلا به NAFLD تحت تأثیر رژیم شبه روزه داری به همراه مصرف ۳۰ گرم روزانه از مکمل دانه بزرگ و نیز گروه کنترل تحت یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده به مدت ۱۲ هفته بررسی شد. در ابتدا و انتها قد و وزن شرکت کنندگان اندازه‌گیری شد. شاخص توده بدنی BMI (Body Mass Index)، پرسشنامه فعالیت بدنی (فعالیت جسمی با استفاده از پرسشنامه بین‌المللی IPAQ) و یاد آمد ۲۴ ساعته از بیماران در ابتدا و انتها تکمیل شد. روش‌های ارزیابی فیبروز کبدی که در ابتدا و انتهای مطالعه استفاده شد شامل فیبرواسکن و محاسبه پانل نشانگر غیرتهاجمی شامل Fibrosis4 (FIB-4) ، AST Aspartate aminotransferase Platelet Ratio Index (APRI) و Body mass index, AST/ALT Alanine aminotransferase ratio, Diabetes (BARD) بود.

یافته‌ها: در نهایت ۴۵ نفر بیمار مبتلا به NAFLD با میانگین سن ۴۶/۸۳ سال و میانگین BMI برابر با ۳۲/۷۹ کیلوگرم بر متر مربع وارد آنالیز شدند. نتایج این مطالعه نشان داد که پس از رعایت رژیم شبه روزه داری و مصرف دانه بزرگ در مقایسه با گروه کنترل تغییرات آماری معنی‌داری بر روی فاکتورهای مرتبط با فیبروز کبدی شامل فیبرواسکن (P=۰/۵۰۷)، BARD (P=۰/۳۹۶)، FIB-4 (P=۰/۹۸۴) و APRI (P=۰/۶۸۲) بعد از ۱۲ هفته مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که نتایج فیبرواسکن و شاخص‌های BARD، FIB-4 و APRI در ارزیابی تغییرات فیبروز کبدی پس از مداخله ی صورت گرفته مشابه بود. مطالعات آتی با حجم نمونه بالاتر برای تأیید این نتایج مورد نیاز است.

واژگان کلیدی: رژیم شبه روزه داری، دانه بزرگ، فیبروز کبدی، بیماری کبد چرب غیر الکلی

• مقدمه

در سراسر جهان بیماری کبد چرب غیر الکلی NAFLD (Nonalcoholic fatty liver disease) با میزان شیوع حدود ۲۵٪ به عنوان شایع ترین بیماری مزمن کبدی شناخته می‌شود (۱). طی ۲۰ سال آینده، انتظار می‌رود که NAFLD عامل مهم عوارض و نیز مرگ و میر مرتبط با کبد و همچنین علت اصلی

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-01-29]

پیوند کبد باشد (۲). در ایران نیز شیوع NAFLD حدود ۳۷/۸ درصد تخمین زده شده است (۳).

NAFLD یک طیف پاتولوژیک وسیعی بوده که از استئاتوز ساده تا استئاتوهپاتیت غیر الکلی NASH (Nonalcoholic steatohepatitis) با درجات متغیر فیبروز و سیروز را در بر می‌گیرد (۴) و ممکن است به نارسایی کبد و سرطان کبد منجر گردد (۲). به طورکلی، تجمع چربی در کبد از عدم تعادل بین جذب چربی توسط کبد، اکسیداسیون، انتقال لیپیدها از کبد و لیپوژنز دنوو ناشی می‌شود (۵) که اولین مرحله ی آسیب در NAFLD در نظر گرفته می‌شود که کبد را مستعد آسیب ناشی از مراحل بعدی می‌کند، مانند سیتوکین‌های التهابی / آدیپوکین ها، اختلال عملکرد میتوکندری، و استرس اکسیداتیو، که منجر به NASH و فیبروز می‌شود (۵، ۳). نرخ پیشرفت فیبروز سالانه ۰/۰۷ مرحله برای کبد چرب غیر الکلی NAFL (Nonalcoholic Fatty Liver) و ۰/۱۴ مرحله برای بیماران مبتلا به NASH می‌باشد (۶).

به طور گسترده برای NAFLD چندین درمان دارویی بالقوه از دهه‌های گذشته مورد بررسی قرار گرفته اند، از جمله داروهای کاهش دهنده گلوکز، آنتی اکسیدان ها، استاتین ها و سایر درمان‌های کاهش دهنده چربی، داروهای ضد فشار خون و دیگر عوامل احتمالی، اگرچه تاکنون درمان دارویی قطعی برای NAFLD پیدا نشده است (۷). اما اصلاح سبک زندگی می‌تواند در درمان بیماران NAFLD مؤثر باشد (۸) و مطالعات در حال حاضر نشان می‌دهند که کاهش وزن بهترین روش درمانی برای NAFLD بوده و ترکیب رژیم غذایی و ورزش اساس دستیابی و حفظ این هدف می‌باشند (۹).

در طی سال‌های اخیر مطالعات نشان داده‌اند که علاوه بر مقدار کالری و ترکیب رژیم، زمان مصرف غذا نیز برای پیشگیری از چاقی و عوارض آن اهمیت دارد (۱۱، ۱۰). در طی دهه ی گذشته انواع رژیم‌های روزه داری مطرح شده اند و تغذیه با محدودیت زمانی TRF (Time Restricted Feeding) شکلی از روزه داری متناوب بوده که فرصت‌های زمانی خاصی را برای مصرف غذا در طول روز فراهم می‌کند (۱۲). محبوب ترین نوع TRF مدل 16:8 بوده که شامل یک دوره ی ۸ ساعته برای دریافت غذا و به دنبال آن یک دوره ۱۶ ساعته ناشتایی می‌باشد (۱۲). ویژگی کلیدی همه این رژیم‌ها اصطلاح «سوئیچ متابولیک» بوده که به تغییر ترجیحی بدن به استفاده از اسیدهای چرب و کتون‌های مشتق از آن ها اشاره دارد و پیامدهای آن شامل کاهش وزن، کاهش مقاومت به انسولین و سطوح پایین‌تر گلوکز خون همراه با کاهش لپتین در گردش، افزایش سطح آدیپونکتین می‌باشد (۹).

از سوی دیگر، ترکیبات غذایی متعددی برای پیشگیری یا درمان NAFLD و عوارض آن آزمایش و پیشنهاد شده‌اند (۱۳). بزرک با نام لاتین Linum usitatissimum به دلیل ویژگی‌های تغذیه ای یک غذای سودمند بوده (۱۴) و طبق مطالعات حیوانی قبلی، روغن بزرک می‌تواند تجمع چربی کبدی را از طریق سرکوب ژن‌های گلیکولیتیک و لیپوژنیک کبد بهبود دهد (۱۷-۱۵) و نیز بتا اکسیداسیون را از طریق ژن‌های تنظیم کننده کبدی تحریک کند (۱۹، ۱۸) که این عمل بزرک می‌تواند حساسیت به انسولین را نیز بهبود بخشد (۱۷). همچنین به دلیل محتوای بالای فیبر و سایر اجزای آن همانند لیگنان‌های فیتواستروژنیک، پروتئین با ضریب هضم بالا و انواع آنتی اکسیدان ها و فیتواستروژن‌ها می‌تواند ترکیبی مؤثر در مدیریت و درمان NAFLD باشد (۲۰).

اگرچه بیوپسی کبد استاندارد طلایی برای ارزیابی فیبروز کبدی است، اما به دلیل ماهیت تهاجمی و عوارض جانبی احتمالی، نمی‌توان از آن به عنوان یک ابزار غربالگری به طور معمول استفاده کرد (۲۱). استراتژی‌های غیر تهاجمی به منظور ارزیابی درجه ی فیبروز در بیماران مبتلا به NAFLD، ساده و مقرون به صرفه است (۲۲) و در دهه گذشته، تلاش‌های عمده‌ای برای شناسایی روش‌های غیرتهاجمی برای ارزیابی فیبروز کبدی در بیماری‌های مختلف مزمن کبدی از جمله NAFLD انجام شده است. چندین روش غیر تهاجمی شامل نشانگرهای سرمی، الاستوگرافی گذرا (یعنی اندازه‌گیری سفتی کبد) و انجام مجدد تکنیک‌های تصویربرداری کلاسیک به عنوان جایگزینی برای آنالیز هیستوپاتولوژیک کبد یا استفاده در ترکیب با بیوپسی کبد پیشنهاد شده است (۲۳). با توجه به توصیه کمیسیون Lancet (۲۴) مبنی بر استفاده از این ابزارهای ارزیابی خطر و فقدان مطالعات انسانی در این زمینه، این مطالعه با هدف بررسی اثر توام رژیم شبه روزه داری و مکمل دانه بزرک در مقایسه با گروه کنترل بر فیبروز کبدی از طریق پانل نشانگر غیر تهاجمی و فیبرواسکن در بیماران مبتلا به NAFLD انجام شد.

• مواد و روش‌ها

طراحی مطالعه

این کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده از مارس ۲۰۲۳ تا ژوئن ۲۰۲۳ و با تأیید کمیته اخلاق انیستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی (IR.SBMU.NNFTRI.REC.1401.070) و ثبت درکارآزمایی بالینی ایران و با کد IRCT20100524004010N36 انجام شد.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-01-29]

بر اساس مطالعه ی اسلام پرست و همکاران (۲۵)، حجم نمونه برابر با ۵۰ بیمار برآورد شد که از میان بیماران مبتلا به NAFLDکه به کلینیک‌های گوارش وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی مراجعه کرده بودند، انتخاب شدند (۲۶). لازم به ذکر است که ۳ شرکت کننده در گروه مداخله و ۲ نفر در گروه کنترل به دلیل عدم تمایل به ادامه از مطالعه خارج شدند.

NAFLD توسط یک پزشک متخصص با استفاده از فیبرواسکن و تست‌های آزمایشگاهی تأیید شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل: سن بالای ۱۸ سال با شواهد NAFLD در فیبرواسکن (CAP> 263) (گرید دو و بالاتر) بود که سابقه مصرف الکل نداشتند. عدم سابقه بیماری هایی مانند بدخیمی‌ها، بیماری‌های کبدی نظیر هپاتیت و سیروز، اختلالات صفراوی؛ عدم مصرف داروهایی مانند ویتامین E، اسید اورسودوکسی کولیک، فنی توئین، تاموکسیفن، لیتیوم، کورتیکواستروئیدها و متوترکسات در سه ماه گذشته؛ عدم سابقه کاهش وزن یا جراحی چاقی در سال‌های اخیر و نیز نداشتن سابقه کم کاری تیروئید و دیابت کنترل نشده بود و معیارهای خروج از این مطالعه نیز بارداری، عدم تحمل مکمل و رژیم و عوارض جانبی غیرمنتظره بود.

پس از اخذ رضایت آگاهانه کتبی، با توجه به روش تصادفی سازی ساده بر اساس جدول اعداد تصادفی و حجم نمونه بیماران به دو گروه مداخله (n=۲۵) و کنترل (n=۲۵) تقسیم شدند. بیماران گروه دانه بزرگ و رژیم شبه روزه داری ۱۶:۸ در طول شبانه روز ۱۶ ساعت در حالت ناشتا که تنها مجاز به مصرف اب و چای و مواد غذایی بدون کالری و ۸ ساعت نیز مجاز به مصرف مواد غذایی بودند. همچنین در طی این ۸ ساعت روزانه ۳۰ گرم پودر دانه بزرگ نیز استفاده می‌کردند. به همه ی بیماران توصیه‌های لازم جهت تنظیم دریافت کالری بر اساس سن، جنس، شاخص توده بدنی BMI (Body Mass Index) و تنظیم توزیع درشت مغذی ها بر اساس (کربوهیدرات:۵۰٪، پروتئین ۲۰٪ و چربی ۳۰٪) در روز انجام شد (۲۵).

در ابتدا محققین در مورد ماهیت بیماری و عوامل مؤثر، پیشرفت و پیش آگهی، عوارض و اهمیت درمان و پیگیری توضیحاتی ارائه دادند.

همچنین به بیماران گروه مداخله مقدار مصرف ۴ هفته ای دانه بزرگ ارائه شد (روزانه ۳۰ گرم). در هر ویزیت بعدی، مکمل کافی برای بیماران فراهم شد. در شروع مطالعه توضیحات لازم در مورد رعایت رژیم به افراد داده شد. به شرکت کنندگان توصیه شد که دانه بزرگ را در یخچال نگهداری کرده، پودر آن را به آب اضافه کرده و بنوشند و در صورت بروز مشکلات گوارشی از قبیل نفخ دوز ۳۰ گرم را به ۳ دوز ۱۰ گرم تقسیم کرده و با معده ی پر مصرف نمایند. پیگیری بیماران، به منظور کنترل پیروی آن ها از رژیم غذایی، هر هفته از طریق تماس تلفنی و هر ماه به صورت مصاحبه و اخذ سه یاد آمد صورت گرفت (۱ روز تعطیل و ۲ روزکاری) و بیمارانی که رژیم را رعایت نکردند از مطالعه کنار گذاشته شدند و همچنین با درخواست از شرکت کنندگان برای بازگرداندن بزرگ استفاده نشده که در هر بازدید وزن شده، ارزیابی گردید. به طوری که باقی مانده ی بیش از ۱۰ ٪ از وزن ابتدایی دانه ی بزرگ آسیاب شده نشان دهنده ی عدم پیروی بود. قد و وزن شرکت کنندگان به ترتیب با دقت ۰/۵ سانتی متر و ۱۰۰ گرم اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری‌ها در حالت ایستاده، با حداقل لباس و بدون کفش در ابتدا و در هفته دوازدهم انجام شد. دور کمر با متر و با دقت ۰/۵ سانتی‌متر اندازه گیری شد که بدین منظور باریک‌ترین قسمت بین آخرین دنده و استخوان ایلیاک اندازه‌گیری گردید. BMI به صورت وزن (کیلوگرم) تقسیم بر مجذور قد (m^2) محاسبه شد. میزان فعالیت بدنی در ابتدا و انتهای مطالعه با استفاده از پرسشنامه بین المللی فعالیت بدنی (IPAQ) به زبان فارسی ارزیابی شد. مقدار فعالیت بدنی با در نظر گرفتن ضرایب مربوط به فعالیت انجام شده به صورت داده‌های پیوسته کوچک محاسبه شده و به صورت Metabolic equivalent of task (Met)-min/week ثبت گردید. ضریب Met برای پیاده روی ۳/۳، برای فعالیت متوسط ۴، برای فعالیت سنگین ۸ بود که در مدت زمان فعالیت بر حسب دقیقه و تعداد روزهای هفته ضرب شد و مجموع آن به عنوان میزان فعالیت بدنی در هفته در نظر گرفته شد (۲۷). همچنین در ابتدا و انتهای مطالعه یاد آمد ۲۴ ساعته از بیماران تکمیل شد. داده‌های غذایی جمع آوری شده توسط نرم افزار Nutritionist IV (First Data Bank, San Bruno, CA, (USA)) اصلاح شده برای غذاهای ایرانی توسط متخصص تغذیه تجزیه و تحلیل شد. متغیرهای مرتبط با دریافت‌های غذایی به صورت Energy- adjusted گزارش گردید. مدت زمان تقریبی انجام مطالعه ۱۲ هفته بود.

شاخص‌های اندازه گیری شده

در ابتدا و انتهای مطالعه، فیبروز کبدی با استفاده از فیبرواسکن و محاسبه پانل نشانگر غیرتهاجمی شامل FIB-4 (Fibrosis4)، APRI (AST Aspartate aminotransferase Platelet Ratio Index) و BARD (Body mass index, AST/ALT Alanine aminotransferase ratio, Diabetes) ارزیابی شد.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-01-29]

تحلیل آماری

در این مطالعه، تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها از طریق نرم-افزار SPSS نسخه ۲۲ صورت گرفت. جهت تعیین تبعیت داده ها از توزیع نرمال، از آزمون Shapiro- Wilk استفاده شد. داده ها به صورت میانگین ± انحراف معیار برای متغیرهای کمی یا عدد (٪) برای متغییرهای کیفی بیان شدند. مقایسه درون گروهی با استفاده از آزمون تی زوجی و مقایسه بین گروهی با استفاده از آزمون تی مستقل انجام شد. متغیرهای طبقه‌بندی با استفاده از آزمون دقیق فیشر مقایسه شدند. به منظور بررسی تأثیر عوامل مخدوش کننده بر پیامدهای مورد بررسی از آزمون ANCOVA استفاده گردید. مقدار p<۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در تمام آنالیزها در نظر گرفته شد. همچنین به منظور تعیین مخدوشگرهای احتمالی از دو رویکرد آماری و مفهومی استفاده گردید که رویکرد آماری بر اساس P value<۰/۲ در ابتدای مطالعه و رویکرد مفهومی بر اساس مطالعات قبلی و بررسی متون استفاده گردید و در نهایت سطح ابتدایی متغییرهای مورد سنجش، BMI، دور کمر WC (Waist Circumference)، انرژی دریافتی و میزان فعالیت بدنی به عنوان عوامل مخدوش کننده متابولیک در نظر گرفته شدند (۲۸).

• یافته‌ها

۴۵ نفر (۲۴ نفر در گروه ترکیب رژیم و مکمل، ۲۱ نفر در گروه کنترل) مطالعه را تکمیل کردند. در گروه مداخله ۳ ریزش و ۲ ریزش در گروه کنترل وجود داشت که همه آن ها به دلیل عدم تمایل به ادامه مداخله بود. مشخصات اولیه شرکت کنندگان در مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است. یافته ها نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مداخله و کنترل در مورد متغیرهای مورد بررسی در ابتدای مطالعه وجود نداشت.

همانطور که در جدول ۲ نشان داده شده است، BMI، WC، انرژی دریافتی و میزان فعالیت بدنی به عنوان عوامل مخدوش کننده متابولیک در نظر گرفته شدند. شاخص توده ی بدنی و دور کمر در هر دو گروه در طول مطالعه به طور معنی‌داری کاهش یافت، اگرچه تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد. علاوه بر این، فعالیت بدنی در گروه مداخله در طول مطالعه افزایش یافت که از نظر آماری معنی‌دار بود، فعالیت بدنی در گروه کنترل نیز در طول مطالعه افزایش یافت چراکه به همه شرکت‌کنندگان توصیه شد فعالیت بدنی را افزایش دهند ولی این افزایش از نظر آماری معنی‌دار نبود. با این حال تفاوت بین دو گروه در فعالیت بدنی از نظر آماری معنی‌داری بود. دریافت انرژی در گروه مداخله در طول مطالعه کاهش یافت که از نظر آماری معنی‌دار بود، ولی این کاهش در گروه کنترل از نظر آماری معنی‌دار نبود. همچنین تفاوت بین دو گروه در میزان دریافت انرژی از نظر آماری معنی‌داری نبود.

جدول ۱ . اطلاعات دموگرافی، تن سنجی و امتیازات کبدی بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی در ابتدای مطالعه

مشخصات اولیه	گروه مداخله (n=۲۴)	گروه کنترل (n=۲۱)	*P-value سطح معنی‌داری
سن(سال)	۱۱/۸۰ ±۴۸/۳۳	۱۱/۴۷ ±۴۵/۳۳	۰/۳۹۴
جنسیت(مرد/زن)	۹/۱۵	۱۲/۹	۰/۱۸۸
قد(سانتی متر)	۱۱/۶۳ ±۱۶۹/۹۴	۱۱/۹۰ ±۱۶۶/۱۰	۰/۲۸۰
وزن (کیلوگرم)	۱۷/۶۵ ±۹۶/۳۵	۱۳/۳۱ ±۸۸/۳۴	۰/۰۹۷
نمایه ی توده ی بدنی(کیلوگرم/مترمربع)	۵/۱۷ ±۳۳/۳۹	۵/۲۲ ±۳۲/۱۹	۰/۴۴۷
دور کمر(سانتی متر)	۸/۶۲ ±۱۰۶/۵۸	۸/۵۵ ±۱۰۱/۴۳	۰/۰۵۱
فیبرواسکن (کیلوپاسکال)	۲/۲۵ ±۶/۵۶	۲/۲۲ ±۶/۳۱	۰/۷۱۸
FIB4	۰/۷۲ ±۱/۰۴	۰/۳۰ ±۰/۸۶	۰/۳۴۲
APRI	۰/۱۸ ±۰/۳۰	۰/۰۸ ±۰/۲۴	۰/۱۸۴
BARD	۱/۰۶ ±۲/۲۱	۱/۰۰ ±۱/۵۹	۰/۰۶۷

تمام داده ها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده اند.

APRI(AST Aspartate aminotransferase Platelet Ratio Index), FIB-4(Fibrosis4),
BARD (body mass index, AST/ALT Alanine aminotransferase ratio, Diabetes)

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-01-29]

جدول ۲. مقایسه میانگین ± انحراف معیار عوامل مخدوش کننده متابولیک قبل و بعد از مداخله

	گروه مداخله (n=۲۴)			گروه کنترل (n=۲۱)		سطح معناداری	
	ابتدای مداخله	انتهای مداخله	*P*-value*#	ابتدای مداخله	انتهای مداخله	*P*-value*	*P*-value*#
نمایه ی توده ی بدنی کیلوگرم/ مترمربع)	۵/۱۷ ±۳۳/۳۹	۴/۸۶ ±۳۱/۰۶	<۰/۰۰۱	۵/۲۲ ±۳۲/۱۹	۶/۳۸±۳۱/۱۸	۰/۹۴۵	۰/۰۰۲
دریافت انرژی (کیلوکالری/روز)	۳۸۳/۰۴ ±۱۷۷۶/۸۳	۱۵۴/۹۳ ±۱۴۳۵/۳۸	۰/۰۰۱	۵۳۵/۷۸ ±۲۲۸۴/۰۰	۵۷۳/۶۸ ±۱۹۰۳/۱۲	۰/۰۰۱***	۰/۰۵۵
میزان فعالیت بدنی برحسب MET (ساعت در روز)	۶/۱۱ ±۳۵/۲۲	۴/۵۶ ±۳۸/۹۳	۰/۰۰۶	۵/۸۰ ±۳۲/۸۳	۴/۵۸ ±۳۴/۴۵	۰/۰۰۴***	۰/۱۶۳
دور کمر(cm)	۸/۰۰ ±۱۰۷/۳۲	۹/۷۳ ±۹۹/۷۷	<۰/۰۰۱	۸/۷۶ ±۱۰۲/۱۹	۱۱/۷۴±۹۸/۸۱	۰/۷۸۵	۰/۰۳۹

تمام داده ها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده اند. MET: Metabolic equivalent of task

*ازمون تی مستقل برای مقایسه بین گروهی

** آزمون تی زوج برای مقایسه ی درون گروهی

***P<۰/۰۵

همان طور که در جدول ۳ نشان داده شده است، مصرف دانه بزرگ به همراه رژیم شبه روزه داری نمره ی فیبروز را بر اساس تست BARD در گروه مداخله در طی ۱۲ هفته کاهش داد (p<۰/۰۵)، ولی این کاهش در گروه کنترل از نظر آماری معنی‌دار نبود. همچنین درجه ی فیبروز در بیماران در هر دو گروه در طی مداخله با استفاده از فیبرواسکن، APRI و FIB-4 کاهش معنی‌داری نشان نداد (p>۰/۰۵). همچنین در مقایسه این شاخص ها بین دو گروه تفاوت معنی‌داری دیده نشد و تنها تفاوت معنی‌دار در BARD نشان داده شد.

به منظور حذف اثرات عوامل مخدوش کننده، چه در ابتدا و چه در حین مطالعه، از آزمون تحلیل کوواریانس استفاده شد. همه مدل‌های ANCOVA برای سطح اولیه هر متغیر و میانگین تغییرات در BMI، WC، MET و انرژی تعدیل شدند. در پایان مطالعه، پس از تعدیل BMI، MET، WC و دریافت انرژی، هیچ بهبود قابل توجهی در شاخص‌های فیبروز شامل فیبرواسکن (p=۰/۵۰۷)، BARD(P=۰/۳۹۶)، FIB-4 (p=۰/۹۸۴) و APRI (p=۰/۶۸۲) بین گروه ها مشاهده نشد (جدول ۴).

جدول ۳. مقایسه میانگین ± انحراف معیار نمرات فیبروز کبدی قبل و بعد از مداخله

	گروه مداخله(n=۲۴)			گروه کنترل (n=۲۱)		سطح معناداری	
امتیاز فیبروز کبدی	ابتدای مداخله	انتهای مداخله	*P*-value*#	ابتدای مداخله	انتهای مداخله	*P*-value*#	*P*-value*
فیبرواسکن	۲/۲۵ ±۶/۵۶	۲/۵۵ ±۶/۱۸	۰/۳۷۳	۲/۲۲ ±۶/۳۱	۱/۸۵ ±۶/۰۶	۰/۰۷۳	۰/۸۷۷
FIB4	۰/۷۲ ±۱/۰۴	۰/۵۸ ±۱/۰۴	۰/۸۸۲	۰/۳۰ ±۰/۸۶	۰/۲۴ ±۰/۸۰	۰/۵۲۱	۰/۱۴۷
APRI	۰/۱۸ ±۰/۳۰	۰/۱۵ ±۰/۲۵	۰/۳۸۰	۰/۰۸ ±۰/۲۴	۰/۰۴ ±۰/۱۹	۰/۰۷۲	۰/۲۰۵
BARD	۱/۰۶ ±۲/۲۱	۱/۱۴ ±۲/۰۰	۰/۰۲۲	۱/۰۰ ±۱/۵۹	۰/۹۱ ±۱/۱۳	۰/۰۸۲	۰/۰۱۸***

تمام داده ها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده اند.

*ازمون تی مستقل برای مقایسه بین گروهی ، **آزمون تی زوج برای مقایسه ی درون گروهی، ***P<۰/۰۵

APRI: AST Aspartate aminotransferase Platelet Ratio Index, FIB-4: Fibrosis4,
BARD: Body mass index, AST/ALT Alanine aminotransferase ratio, Diabetes.

جدول ۴. میانگین تغییرات (میانگین ± انحراف معیار) در انتهای مطالعه نسبت به ابتدای مطالعه در امتیاز فیبروز کبدی در گروه مداخله و کنترل

تغییرات امتیاز فیبروز کبدی نسبت به ابتدا	گروه مداخله (n=۲۴)	گروه کنترل (n=۲۱)	سطح معنی‌داری *P*-value*
فیبرواسکن	۲/۹۴ ±۰/۵۸	۱/۱۵ ±۰/۵۵	۰/۵۰۷
FIB4	۰/۳۶ ±۰/۰۱	۰/۲۴ ±۰/۰۴	۰/۹۸۴
APRI	۰/۱۱ ±۰/۰۲	۰/۰۷ ±۰/۰۳	۰/۶۸۲
BARD	۰/۴۱ ±۰/۲	۱/۲۴ ±۰/۶	۰/۳۹۶

تمام داده ها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده اند.

* سطح P-value برای تفاوت‌های بین گروهی با استفاده از تجزیه و تحلیل کوواریانس با در نظر گرفتن مقادیر اولیه، BMI، WC، MET و انرژی به عنوان متغیرهای مخدوشگر

APRI: AST Aspartate aminotransferase Platelet Ratio Index, FIB-4: Fibrosis4,
BARD: Body mass index, AST/ALT Alanine aminotransferase ratio, Diabetes.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-01-29]

• بحث

در این مطالعه، از آزمون‌های امتیازدهی مختلف پیشنهادی برای ارزیابی فیبروز کبدی شامل پانل نشانگر غیرتهاجمی مانند FIB-4 (۲۹)، BARD (۳۰)، APRI (۳۱) و همچنین فیبرواسکن (۳۳، ۳۲) استفاده شد. اگرچه بیوپسی کبد استاندارد طلایی برای ارزیابی فیبروز کبدی است، اما به دلیل ماهیت تهاجمی و عوارض جانبی احتمالی، نمی توان از آن به عنوان یک ابزار غربالگری به طور معمول استفاده کرد (۲۱). بنابراین، این روش‌های غیرتهاجمی نه تنها برای ارزیابی پیشرفت بیماری، بلکه برای نظارت بر میزان پاسخ به عوامل ضد فیبروتیک نیز پیشنهاد شده‌اند (۳۴). مطالعات متعددی وجود دارد که پایایی و اعتبار تست فیبرواسکن را برای ارزیابی فیبروز کبدی نشان داده اند. با این حال، هزینه آن برای بسیاری از بیماران مقرون به صرفه نیست. بنابراین، در این مطالعه نتایج سایر روش‌های غیر تهاجمی با فیبرواسکن، به عنوان یک روش غیرتهاجمی معتبر شناخته شده مقایسه گردید. مطالعه حاضر نشان داد که پس از تعدیل مخدوشگرهای احتمالی، رژیم شبه روزه داری و بزرک در مقایسه با گروه کنترل به مدت ۱۲ هفته در بیماران مبتلا به کبدچرب غیرالکلی باعث بهبود در شاخص‌های فیبروز کبدی شامل فیبرواسکن، BARD، Fib-4 و APRI از نظر آماری نگردید. با توجه به دانش ما، این اولین مطالعه انسانی است که روش‌های غیرتهاجمی مختلف را با هدف ارزیابی اثر مداخله رژیم شبه روزه داری و مکمل دانه بزرک در مقایسه با گروه کنترل بر فیبروز کبدی در بیماران مبتلا به NAFLD مقایسه می‌کند.

به طور خلاصه، تجمع چربی در کبد از عدم تعادل بین جذب چربی کبدی، اکسیداسیون، انتقال لیپیدها از کبد و لیپوژنز دنوو ناشی می‌شود (۵). این اولین صدمه در NAFLD در نظر گرفته شده است که کبد را مستعد آسیب ناشی از صدمه‌های بعدی که منجر به NASH و فیبروز شده، می‌کند (۵، ۳۵).

طبق مطالعات حیوانی قبلی، روغن بزرک غنی از امگا ۳ بوده و می‌تواند تجمع چربی کبدی را از طریق سرکوب ژن‌های گلیکولیتیک و لیپوژنیک کبد بهبود بخشد. علاوه بر این، بتا اکسیداسیون را از طریق ژن‌های تنظیم‌کننده کبدی از جمله گیرنده فعال‌شده با تکثیر پراکسی‌زوم (PPAR) آلفا یا گاما و عنصر تنظیم‌کننده استرول پروتئین ۱ـ c (SREBP-1c) را تحریک می‌کند و طبق مطالعه ی یاری و همکاران مکمل دانه بزرک می‌تواند فیبروز کبدی را بهبود بخشد، که این اثر ممکن است به دلیل محتوای بالای امگا۳ دانه بزرک باشد که می‌تواند در فسفولیپیدهای غشای سلولی قرار گیرد (۱۳). در طی سال‌های اخیر مطالعات نشان داده اند که استفاده از انواع رژیم‌های روزه داری موجب کاهش وزن، کاهش مقاومت به انسولین و سطوح پایین‌تر گلوکز خون می‌شود و نیز موجب کاهش بیان ژن‌های التهابی و افزایش بیان ژن‌های ضد التهابی می‌گردد (۳۶، ۹). طبق مطالعه کرد و همکاران پیروی از رژیم شبه روزه داری ۱۶:۸ موجب بهبود امتیاز فیبروز کبدی می‌شود (۳۷).

با در نظر گرفتن فیبرواسکن به عنوان یک روش استاندارد ارزیابی فیبروز، نتایج این مطالعه تأیید کرد که BARD، FIB-4 و APRI می‌توانند برای ارزیابی فیبروز استفاده شوند به خصوص در زمانی که فیبرواسکن در محیط بالینی مقرون به صرفه نباشد. محدودیت اصلی مطالعه حاضر این بود که به دلیل مسائل اخلاقی، انجام بیوپسی کبد به عنوان استاندارد طلایی برای مقایسه با سایر ابزارهای غربالگری غیرتهاجمی امکان پذیر نبود. علاوه بر این، با توجه به حجم کم شرکت کنندگان، نیاز به مطالعات بیشتر با حجم نمونه بزرگتر وجود دارد.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که نتایج فیبرواسکن و شاخص های BARD، FIB-4 و APRI در ارزیابی تغییرات فیبروز کبدی پس از مداخله ی صورت گرفته مشابه بود. مطالعات آتی با حجم نمونه بالاتر برای تأیید این نتایج مورد نیاز است.

• References

1. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. Nature reviews Gastroenterology & hepatology. 2018;15(1):11-20.
2. Gamil NMB, El Agaty SM, Megahed GK, Mansour RS, Abdel-Latif MS. Reversion to regular diet with alternate day fasting can cure grade-I non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in high-fructose-intake-associated metabolic syndrome. Egyptian Liver Journal. 2021;11(1):1-18.
3. Salehisahlabadi A, Sadat S, Lotfi A, Mohseni M, Jadidi H. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in Iran: a population based study. Middle East J Dig Dis. 2010;2:14-9.
4. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. New England Journal of Medicine. 2002;346(16):1221-31.
5. Mustonen A-M, Kärjä V, Kilpiö M, Tammi R, Tammi M, Rouvinen-Watt K, et al. Manifestations of fasting-induced fatty liver and rapid recovery from steatosis in voles fed lard or flaxseed oil lipids. Nutrients. 2013;5(10):4211-30.
6. Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and fibrosis progression: the good, the bad, and the

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-01-29]

unknown. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2015;13(4):655-7.

7. Mantovani A, Dalbeni A. Treatments for NAFLD: state of art. International journal of molecular sciences. 2021;22(5):2350.

8. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. Journal of hepatology. 2017;67(4):829-46.

9. Pugliese N, Plaz Torres MC, Petta S, Valenti L, Giannini EG, Aghemo A. Is there an 'ideal'diet for patients with NAFLD? European Journal of Clinical Investigation. 2022;52(3):e13659.

10. Adlouni A, Ghalim N, Benslimane A, Lecerf JM, Saïle R. Fasting during Ramadan induces a marked increase in high-density lipoprotein cholesterol and decrease in low-density lipoprotein cholesterol. Annals of nutrition and metabolism. 1997;41(4):242-9.

11. Weinstein DH, Twaddell WS, Raufman J-P, Philosophe B, Mindikoglu AL. SlimQuick™-associated hepatotoxicity in a woman with alpha-1 antitrypsin heterozygosity. World Journal of Hepatology. 2012;4(4):154.

12. Cai H, Qin Y-L, Shi Z-Y, Chen J-H, Zeng M-J, Zhou W, et al. Effects of alternate-day fasting on body weight and dyslipidaemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised controlled trial. BMC gastroenterology. 2019;19:1-8.

13. Yari Z, Cheraghpour M, Alavian SM, Hedayati M, Eini-Zinab H, Hekmatdoost A. The efficacy of flaxseed and hesperidin on non-alcoholic fatty liver disease: an open-labeled randomized controlled trial. European journal of clinical nutrition. 2021;75(1):99-111.

14. Goyal A, Sharma V, Upadhyay N, Gill S, Sihag M. Flax and flaxseed oil: an ancient medicine & modern functional food. Journal of food science and technology. 2014;51:1633-53.

15. Dentin R, Benhamed F, Pégorier J-P, Foufelle F, Viollet B, Vaulont S, et al. Polyunsaturated fatty acids suppress glycolytic and lipogenic genes through the inhibition of ChREBP nuclear protein translocation. The Journal of clinical investigation. 2005;115(10):2843-54.

16. Kelley DS, Vemuri M, Adkins Y, Gill SHS, Fedor D, Mackey BE. Flaxseed oil prevents trans-10, cis-12-conjugated linoleic acid-induced insulin resistance in mice. British Journal of Nutrition. 2008;101(5):701-8.

17. Xu J, Gao H, Song L, Yang W, Chen C, Deng Q, et al. Flaxseed oil and alpha-lipoic acid combination ameliorates hepatic oxidative stress and lipid accumulation in comparison to lard. Lipids in health and disease. 2013;12(1):1-7.

18. Jump DB. N-3 polyunsaturated fatty acid regulation of hepatic gene transcription. Current opinion in lipidology. 2008;19(3):242.

19. Marx N, Duez H, Fruchart J-C, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors and atherogenesis: regulators of gene expression in vascular cells. Circulation research. 2004;94(9):1168-78.

20. Rezaei S, Sasani MR, Akhlaghi M, Kohanmoo A. Flaxseed oil in the context of a weight loss programme ameliorates fatty liver grade in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised double-blind controlled trial. British Journal of Nutrition. 2020;123(9):994-1002.

21. Sun W, Cui H, Li N, Wei Y, Lai S, Yang Y, et al. Comparison of FIB-4 index, NAFLD fibrosis score and BARD score for prediction of advanced fibrosis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis study. Hepatology Research. 2016;46(9):862-70.

22. Tapper EB, Sengupta N, Hunink MM, Afdhal NH, Lai M. Cost-effective evaluation of nonalcoholic fatty liver disease with NAFLD fibrosis score and vibration controlled transient elastography. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. 2015;110(9):1298-304.

23. Vizzutti F, Arena U, Nobili V, Tarquini R, Trappoliere M, Laffi G, et al. Non-invasive assessment of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Annals of hepatology. 2009;8(2):89-94.

24. Williams R, Aspinall R, Bellis M, Camps-Walsh G, Cramp M, Dhawan A, et al. Addressing liver disease in the UK: a blueprint for attaining excellence in health care and reducing premature mortality from lifestyle issues of excess consumption of alcohol, obesity, and viral hepatitis. The Lancet. 2014;384(9958):1953-97.

25. Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F, Sharafkhah M, Malekzadeh R, Hekmatdoost A. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. The American journal of clinical nutrition. 2014;99(3):535-42.

26. Yari Z, Rahimlou M, Eslamparast T, Ebrahimi-Daryani N, Poustchi H, Hekmatdoost A. Flaxseed supplementation in non-alcoholic fatty liver disease: a pilot randomized, open labeled, controlled study. International journal of food sciences and nutrition. 2016;67(4):461-9.

27. Hallal PC, Victora CG. Reliability and validity of the international physical activity questionnaire (IPAQ). Med Sci Sports Exerc. 2004;36(3):556.

28. Saadati S, Hekmatdoost A, Hatami B, Mansour A, Zahra Z, Hedayati M, et al. Comparing different non-invasive methods in assessment of the effects of curcumin on hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 2018;11(Suppl 1):S8-s13.

29. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. Hepatology. 2007;46(1):32-6.

30. Alkhouri N, McCullough AJ. Noninvasive diagnosis of NASH and liver fibrosis within the spectrum of NAFLD. Gastroenterology & hepatology. 2012;8(10):661.

31. Calès P, Lainé F, Boursier J, Deugnier Y, Moal V, Oberti F, et al. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD. Journal of hepatology. 2009;50(1):165-73.

32. de Lédinghen V, Vergniol J, Foucher J, Merrouche W, le Bail B. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. Liver international. 2012;32(6):911-8.

33. Yilmaz Y, Yesil A, Gerin F, Ergelen R, Akin H, Celikel ÇA, et al. Detection of hepatic steatosis using the

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-01-29]

controlled attenuation parameter: a comparative study with liver biopsy. Scandinavian journal of gastroenterology. 2014;49(5):611-6.

34. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Friedman SL, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, Lazo-del Vallin S, et al. Serum biomarkers can predict a change in liver fibrosis 1 year after lifestyle intervention for biopsy-proven NASH. Liver International. 2017;37(12):1887-96.

35. Fan JG, Li F, Cai XB, Peng YD, Ao QH, Gao Y. Effects of nonalcoholic fatty liver disease on the development of metabolic disorders. Journal of gastroenterology and hepatology. 2007;22(7):1086-91.

36. Sherman H, Frumin I, Gutman R, Chapnik N, Lorentz A, Meylan J, et al. Long-term restricted feeding alters circadian expression and reduces the level of inflammatory and disease markers. Journal of cellular and molecular medicine. 2011;15(12):2745-59.

37. Kord-Varkaneh H, Salehi-Sahlabadi A, Tinsley GM, Santos HO, Hekmatdoost A. Effects of time-restricted feeding (16/8) combined with a low-sugar diet on the management of non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. Nutrition. 2023;105:111847.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-01-29]

Comparison of Non-invasive Methods in Assessing Combined Effects of Flaxseed Supplements and Intermittent Fasting Diets on Liver Fibrosis in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver: A Randomized Clinical Trial Study

*Khodadadi N[1], Sadeghi A[2], Poustchi H[3], Abbasi B[4], Nilghaz M[1], Hekmatdoost A[*5]*

1. *Department of Clinical Nutrition & Dietetics, Faculty of Nutrition Science and Food Technology, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.*
2. *Gastroenterology and Liver Diseases Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.*
3. *Liver and pancreatobiliary research group, Digestive Disease Research Institute, Tehran, Iran.*
4. *Department of Nutrition, Electronic Health and Statistics Surveillance Research Center, Science and Research Branch. Islamic Azad University, Tehran, Iran.*
5. **Corresponding author: Prof, Department of Clinical Nutrition & Dietetics, Faculty of Nutrition Science and Food Technology, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran Email: a_hekmat2000@yahoo.com*

Received 20 Jul, 2023 **Accepted 30 Aug, 2023**

Background and Purpose: Nonalcoholic fatty liver disease is known as a chronic liver disease, whose prevalence is increasing worldwide and if not treated can lead to hepatic cirrhosis and fibrosis. The gold standard for diagnosing non-alcoholic fatty liver disease and assessing the extent of liver fibrosis is liver biopsy; however, this is an invasive method that can lead to possible side effects. Therefore, use of non-invasive methods is suggested. The aim of this study was to assess effects of intermittent fasting and flaxseed consumption on liver fibrosis through non-invasive marker panel and Fibroscan in patients with non-alcoholic fatty liver disease.

Methods and Materials: Changes in liver fibrosis in fifty patients with non-alcoholic fatty liver disease were investigated using intermittent fasting diet with daily consumption of 30 g of flaxseed supplement in a randomized clinical trial. At the beginning and at the end of the study, height and weight of the participants were measured. Body mass index, physical activity questionnaire (physical activity using the international physical activity questionnaire) and 24-h recall were completed by the patients at the beginning and the end of the study. Approximate duration of the study was 12 w. Hepatic fibrosis assessment methods that used at the beginning and the end of the study included Fibroscan and calculation of non-invasive marker panel, such as fibrosis 4 (FIB-4), AST aminotransferase platelet ratio index (APRI) and body mass index, AST/ALT aminotransferase ratio, Diabetes (BARD).

Results: In general, 45 patients with nonalcoholic fatty liver disease with an average age of 46.83 years old and an average BMI of 32.79 kg/m^2 were included in the analysis. Results of this study showed that following diets with supplements, hepatic fibrosis score decreased using Fibroscan assay (p = 0.507), BARD (p = 0.396), FIB-4 (p = 0.984) and APRI (p = 0.682); however, none of them were statistically significant after 12 w, compared to the control group.

Conclusion: Results of Fibroscan and BARD, FIB-4 and APRI indices were similar in assessing liver fibrosis changes after the intervention. Future studies with larger sample sizes are needed to verify these results.

Keywords: Intermittent fasting, Flaxseed, Hepatic fibrosis, Non-alcoholic fatty liver disease

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-01-29]