

نقش تغذیه در بیماری کبد چرب غیر الکلی

مهکامه عاشورپور^۱، مریم تقدیر^۲

اهداف آموزشی

- از خوانندگان انتظار می‌رود که پس از مطالعه این مقاله بتوانند:
- ۱- بیماری کبد چرب غیر الکلی را تعریف کنند.
- ۲- عوامل خطر بروز بیماری کبد چرب غیر الکلی را توضیح دهند.
- ۳- برخی عوامل تغذیه‌ای موثر در بیماری کبد چرب غیر الکلی را بیان کنند.
- ۴- نقش فعالیت جسمانی در بیماری کبد چرب غیر الکلی را توضیح دهند.

خلاصه

بیماری کبد چرب غیر الکلی یک بیماری مزمن کبدی است که دامنه گسترده‌ای از علایم بالینی (از کبد چرب بدون علامت تا التهاب شدید کبد به همراه فیروز و گاهی سیروز) را در بر می‌گیرد. چاقی، افزایش قند خون، دیابت نوع دو و افزایش چربی خون از جمله مهم‌ترین علل بروز کبد چرب غیر الکلی هستند. در برخی مطالعات بین بروز این بیماری با دریافت زیاد چربی‌های اشباع یا کربوهیدرات‌ها ارتباط مشاهده شده است. به نظر می‌رسد که تغییر ترکیب غذایی بدون اینکه لزوماً تغییری در محتوای کالری رژیم غذایی ایجاد کند، بتواند یک روش درمانی برای این بیماران ارائه دهد که جایگزین آسان‌تری برای درمان این بیماران محسوب شود. به همین دلیل تعیین ارتباط بین بعضی مواد مغذی و ترکیبات موجود در رژیم غذایی با بیماری کبد چرب بسیار اهمیت دارد. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که در بیماران مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی کاهش وزن و رعایت یک رژیم غذایی مناسب (کاهش میزان دریافت منابع غذایی حاوی اسیدهای چرب اشباع، اسیدهای چرب ترانس، کربوهیدرات‌های ساده، کلسترول و افزایش مصرف منابع غذایی حاوی اسیدهای چرب چندانندی غیر اشباع و اسیدهای چرب با یک باند غیر اشباع) به همراه فعالیت بدنی یکی از مناسب‌ترین روش‌های درمانی است.

مقدمه

بیماری کبد چرب یک بیماری قابل برگشت است که به دلیل تجمع مقادیر زیاد چربی (تری گلیسرید) در سلول‌های کبد به وجود می‌آید. در این بیماری معمولاً بیشتر از ۵٪ وزن کبد را چربی تشکیل می‌دهد [۱]. کبد چرب غیر الکلی که در فقدان مصرف الکل ایجاد می‌شود، به عنوان یک مشکل عمده مرتبط با سلامت شناخته شده است. در حقیقت بیماری کبد چرب غیر الکلی یک بیماری مزمن کبدی است که دامنه گسترده‌ای از علایم بالینی (از کبد چرب بدون علامت تا التهاب شدید کبد به همراه فیروز و گاهی سیروز) را در بر می‌گیرد. در این بیماران مقاومت به انسولین و بیماری‌های قلبی و عروقی نیز از شیوع بالایی برخوردار است [۲].

به‌وسیله سونوگرافی و MRI (Magnetic Resonance Imaging) می‌توان کبد چرب غیر الکلی را تشخیص داد. در این بیماری همچنین میزان آنزیم‌های کبدی (آلانین آمینو ترانسفراز و اسپارتات آمینو ترانسفراز) افزایش می‌یابد [۳].

شیوع بیماری کبد غیر الکلی

بیماری کبد چرب غیر الکلی در ایالات متحده شمالی و جنوبی، استرالیا و نیوزلند، خاورمیانه و اروپا از شیوع بالایی برخوردار است که این میزان بین ۱۰ تا ۲۴٪ متغیر است [۳]. حدود ۲۰ تا ۳۰٪ بزرگسالان در کشورهای پیشرفته دچار افزایش تجمع چربی در کبد هستند [۴، ۵، ۶] که نیمی از این افراد مبتلا به دیابت بوده و حدود ۸۰٪ آنها دچار چاقی متوسط و شدید هستند [۶، ۷، ۸]. در مطالعات انجام‌شده در ایران، شیوع

بیماری کبد چرب غیرالکلی بین ۲/۰۴ تا ۲/۹٪ گزارش شده است [۹، ۱۰، ۱۱].

عوامل خطر بروز بیماری کبد چرب غیرالکلی

چاقی، افزایش قند خون، دیابت نوع دو و افزایش چربی خون از جمله مهم‌ترین علل بروز کبد چرب غیرالکلی هستند [۱۲، ۱۳]. مطالعات نشان داده‌اند که بیشتر از ۷۵٪ افراد چاق مبتلا به این بیماری هستند [۱۴]. از جمله دیگر عوامل خطر این بیماری می‌توان به افزایش سن، سابقه خانوادگی، سوء تغذیه، کاهش وزن شدید، داروها (مانند گلوکوکورتیکوئیدها و متوترکسات) و برخی بیماری‌ها (نظیر بیماری التهابی روده) اشاره کرد [۱۵]. در برخی مطالعات بین بروز این بیماری با دریافت زیاد چربی‌های اشباع یا کربوهیدرات‌ها ارتباط مشاهده شده است [۱۶، ۱۷]. تعداد فزاینده‌ای از بیماران مبتلا به کبد چرب دارای وزن نرمالی هستند، اگرچه این بیماران ممکن است چاقی شکمی و مقاومت به انسولین داشته باشند. مطالعات نشان داده‌اند که رژیم غذایی این گروه از بیماران یک رژیم غذایی ناسالم است [۱۸، ۱۹].

نکات تغذیه‌ای بیماری کبد چرب غیرالکلی

از آنجایی که بی‌خطر بودن و همچنین موثر بودن درمان دارویی در این بیماران قطعی نیست و به دلیل اینکه چاقی در ارتباط قوی با ابتلا به این بیماری است، بنابراین تغییرات سبک زندگی اولین و مهم‌ترین روش درمانی در این بیماری محسوب می‌شود. کاهش تدریجی وزن و افزایش فعالیت بدنی روش درمانی معمول بیماری کبد چرب غیرالکلی هستند و استفاده از این روش‌های درمانی منجر به بهبود آنزیم‌های کبدی، کاهش تجمع چربی در کبد و در بعضی موارد کاهش درجه التهاب و فیبروز کبد می‌شود [۲۰، ۲۱، ۲۲، ۲۳، ۲۴]. به دلیل اینکه کاهش وزن و حفظ وزن کاهش یافته به مدت طولانی مشکل است [۲۵] لذا به نظر می‌رسد که تغییر ترکیب غذایی بدون اینکه لزوماً تغییری در محتوای کالری رژیم غذایی ایجاد کند، بتواند یک روش درمانی برای این بیماران ارایه دهد که جایگزین آسان‌تری برای درمان این بیماران محسوب شود [۲۶]. به همین دلیل تعیین ارتباط بین بعضی مواد مغذی و ترکیبات موجود در رژیم غذایی با بیماری کبد چرب بسیار اهمیت دارد. در این مقاله تاثیر ترکیب رژیم غذایی، کاهش وزن و فعالیت بدنی بر کبد چرب مورد بحث قرار می‌گیرند.

ترکیب رژیم غذایی

۱- مقدار و نوع چربی مصرفی

سه منبع عمده برای ذخیره تری‌گلیسرید در کبد وجود دارد: سنتز از ذخایر چربی بدن، سنتز چربی در داخل کبد و چربی موجود در رژیم غذایی. در مرحله بعد از جذب غذا، مقدار قابل ملاحظه‌ای اسید چرب به‌وسیله کبد برداشت می‌شود. در بیماران مبتلا به کبد چرب، میزان برداشت تری‌گلیسریدهای غذایی توسط کبد بیشتر از افراد سالم و ترشح VLDL (Very Low Density Lipoprotein) توسط کبد این افراد، کمتر از افراد سالم است که این امر می‌تواند منجر به وخیم‌تر شدن بیماری شود [۱۶]. رعایت رژیم غذایی کم‌چرب (۱۶٪ کالری از چربی) نسبت به رژیم غذایی پرچرب (۵۶٪ کالری از چربی) میزان چربی موجود در کبد را کاهش می‌دهد که این تغییر حتی بدون کاهش وزن نیز رخ می‌دهد [۲۷]. مطالعات نشان داده‌اند که رژیم غذایی این بیماران حاوی مقادیر زیادی چربی‌های اشباع و کلسترول است درحالی‌که چربی‌های غیراشباع کمی دارد [۱۶]. به بیمارانی که میزان زیادی گوشت، به‌خصوص گوشت‌های قرمز و گوشت‌های فرآوری‌شده، مصرف می‌کنند، توصیه می‌شود گوشت کمتری دریافت کنند و دریافت ماهی را افزایش دهند. به حداقل رساندن دریافت فست‌فودها نیز به دریافت یک رژیم غذایی سالم کمک می‌کند [۲۶]. در نتیجه دریافت بیش از حد چربی در بیماران مبتلا به کبد چرب توصیه نمی‌شود. اگرچه نوع چربی برای این بیماران مهم‌تر از مقدار کلی دریافت آنها در رژیم غذایی است.

۱-۱- اسیدهای چرب چندباندی غیراشباع (PUFA: Polyunsaturated Fatty Acids):

مطالعات نشان داده‌اند که میزان دریافت اسیدهای چرب چندباندی غیراشباع نسبت به اسیدهای چرب اشباع در افراد مبتلا به کبد چرب، کمتر از افراد سالم است [۲۸]. بعضی از انواع چربی‌ها می‌توانند در کبد چرب نقش محافظتی داشته باشند که مهم‌ترین آنها اسیدهای چرب امگا ۳ است که مهم‌ترین منبع آنها روغن ماهی است. این اسیدهای چرب باعث افزایش حساسیت به انسولین، کاهش محتوای تری‌گلیسرید کبدی، کاهش میزان آنزیم‌های کبدی در سرم و کاهش التهاب کبد می‌شوند [۲۹]. از دیگر منابع غذایی اسیدهای چرب چندباندی غیراشباع می‌توان به گردو، دانه آفتابگردان، دانه کنجد، کره بادام زمینی، روغن زیتون، ساردین و لوبیای سویا اشاره کرد.

هستند، افزایش یافته است. مصرف این نوشیدنی‌ها منجر به چاقی، دیابت، سندروم متابولیک، کبد چرب و بیماری قلبی و عروقی می‌شود که علت آن را می‌توان دریافت بالای کالری و مقادیر زیاد قند با سرعت جذب بالا موجود در این نوشیدنی‌ها عنوان کرد [۳۷]. رژیم غذایی غنی از سوکروز باعث افزایش سنتز تری‌گلیسرید در کبد می‌شود؛ در نتیجه، مصرف رژیم‌های غذایی غنی از سوکروز یا فروکتوز می‌تواند منجر به کبد چرب شوند [۳۸، ۳۹]. بنابراین توصیه می‌شود که بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی مصرف فروکتوز را کاهش دهند [۴۰]. علاوه بر این، هرچقدر میزان مصرف نوشیدنی‌های غیرالکلی بیشتر باشد، خطر بروز کبد چرب نیز افزایش می‌یابد [۳۷]. دریافت بیش از حد کربوهیدرات در این بیماران توصیه نمی‌شود. برای این بیماران نوع کربوهیدرات مصرفی مهم‌تر از مقدار کلی دریافت آنها در رژیم غذایی است.

۳- ویتامین‌ها

۳-۱- ویتامین E: ویتامین E، یک آنتی‌اکسیدان است که مانع از اکسیدشدن چربی‌ها و در نتیجه تشکیل رادیکال‌های آزاد می‌شود [۴۱] و به دلیل اینکه در بیماری کبد چرب غیرالکلی، تشکیل رادیکال‌های آزاد افزایش می‌یابد توجهات به سمت استفاده از ویتامین E در درمان این بیماری جلب شد [۴۲]. استفاده از مکمل ویتامین E با دوز بالا، در مطالعات نتایج ضد و نقیضی داشته است. در یک مطالعه دریافت ویتامین E منجر به بروز بهبودی در بیماران مبتلا به هپاتیت الکلی ملایم نشد [۴۳]. در بعضی از مطالعات مکمل ویتامین E منجر به بهبود آنزیم‌های کبدی شده و در برخی دیگر نسبت به استفاده از رژیم غذایی و فعالیت بدنی، مزیتی نداشته است [۴۴]. در یک مطالعه مداخله‌ای طولانی مدت (۲ساله) روی بیماران مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی که روی ۲۴۷ بیمار انجام شد، بیماران به سه گروه دریافت‌کننده ویتامین E با دوز ۸۰۰ IU، گروه دریافت‌کننده pioglitazone با دوز ۳۰ میلی‌گرم در روز و گروه پلاسبو تقسیم شدند. فقط گروه دریافت‌کننده ویتامین E در مقایسه با گروه پلاسبو با میزان بالاتر بهبود استئوپاتیت غیرالکلی ارتباط معنی‌داری نشان داد. میزان سرمی آلانین آمینو ترانسفراز و آسپاراتات آمینو ترانسفراز و همچنین تجمع چربی در کبد در هر دو گروه دریافت‌کننده ویتامین E و pioglitazone کاهش یافتند اما بهبودی در میزان فیبروز مشاهده نشد [۴۵]. علی‌رغم این نتایج، مقادیر بالای ویتامین

۲-۱- اسیدهای چرب تک‌باندی غیراشباع (MUFA: Monounsaturated Fatty Acids):

یکی از فراوان‌ترین منابع MUFA در رژیم غذایی، اسید اولئیک است و روغن زیتون، عمده‌ترین منبع این اسید چرب است (سایر منابع شامل مغزها و اواکادو هستند). این اسیدهای چرب از طریق کاهش کلسترول LDL (Low Density Lipoprotein) و کلسترول توتال، اثرات مفیدی دارند [۳۰]. همچنین نسبت به سایر چربی‌ها این اسیدهای چرب موجب کاهش تجمع چربی در کبد شده، رهاشدن چربی از کبد را افزایش می‌دهند و بازگشت اسیدهای چرب از بافت چربی به کبد را نیز کاهش می‌دهند [۳۱] که در نتیجه موجب بهبود التهاب کبد می‌شوند. روغن هسته انگور، روغن بادام زمینی، روغن ذرت، غلات، روغن آفتابگردان، دانه گندم کامل و آرد جو دوسر از دیگر منابع MUFA هستند.

۳-۱- اسیدهای چرب ترانس: اطلاعات کمی در مورد

نقش اسیدهای چرب ترانس در ایجاد آسیب کبدی در بیماری کبد چرب غیرالکلی وجود دارد [۲۶]. نقش این اسیدهای چرب در افزایش خطر مقاومت به انسولین و بیماری قلبی و عروقی از طریق افزایش کلسترول LDL، تری‌گلیسرید و عامل التهابی CRP (C Reactive Protein) و کاهش کلسترول HDL (High Density Lipoprotein)، نشان می‌دهد که احتمالاً این اسیدهای چرب در بروز کبد چرب نقش دارند. برخی از منابع غذایی اسیدهای چرب ترانس عبارتند از مارگارین، کره و روغن‌های سرخ‌کردنی تجارتي [۳۲].

۴-۱- کلسترول: بعضی مطالعات نشان دهنده اثر

کلسترول در ایجاد کبد چرب هستند. به نظر می‌رسد که افزایش دریافت رژیمی کلسترول منجر به افزایش سنتز چربی در داخل کبد می‌شود [۳۳]. کلسترول در همه بافت‌های حیوانات وجود دارد؛ بنابراین، غذاهای حاوی بافت‌های حیوانی حاوی کلسترول رژیم غذایی هستند؛ از جمله این غذاها می‌توان به مغز، سیرابی، جگر، زرده تخم مرغ و کره اشاره کرد [۳۴، ۳۵، ۳۶].

۲- کربوهیدرات، شکر و نوشیدنی‌های غیرالکلی

در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی، افزایش دریافت کربوهیدرات رژیمی (بیشتر از ۵۴٪ از کالری دریافتی) باعث بیشترشدن التهاب کبد می‌شود [۱۷]. در دهه‌های اخیر، میزان مصرف نوشیدنی‌های غیرالکلی که منبع عمده دریافت شکر

E باید با احتیاط مورد استفاده قرار گیرند چون احتمال خطر سکتة هموراژیک و مرگ با مصرف مقادیر بالای آن وجود دارد [۴۶].

۳-۲- ویتامین D: ویتامین D می‌تواند منجر به کاهش خطر دیابت نوع ۲، فشار خون بالا و بیماری‌های قلبی شود [۴۷]. همچنین میزان ویتامین D سرم با بروز کبد چرب غیرالکلی در ارتباط است. در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی کاهش میزان این ویتامین در سرم با افزایش شدت بیماری کبد چرب، التهاب و فیبروز کبد در ارتباط است [۴۸]. ارتباط بین ویتامین D با کبد چرب و نقش درمانی آن نیاز به مطالعات بیشتر دارد.

کاهش وزن

به دلیل اینکه بیماری کبد چرب غیرالکلی با BMI (Body Mass Index) و دیگر خصوصیات سندروم متابولیک ارتباط مستقیمی دارد، بنابراین ممکن است برنامه کاهش وزن، اولین راه درمان بیماری کبد چرب غیرالکلی در افراد چاق یا دچار اضافه وزن باشد [۴۹]. حداقل مقدار کاهش وزن برای بهبود بیماری کبد چرب غیرالکلی هنوز تعیین نشده است. کاهش وزن ملایم منجر به کاهش معنی‌دار چربی‌های کبدی می‌شود علی‌رغم اینکه چربی‌های بدن را به میزان کمی کاهش می‌دهد [۵۰]. بر پایه مطالعات انجام‌شده، بیماران باید کاهش وزنی به میزان ۵ تا ۱۰٪ داشته باشند که این میزان کاهش وزن، برای نرمال کردن آمینوترانسفراز کافی است [۲۶، ۵۱]. مطالعات نشان داده‌اند که ۹٪ کاهش وزن به‌طور معنی‌داری تجمع چربی در کبد و به‌میزان کمی التهاب را کاهش می‌دهد اما فیبروز را بهبود نمی‌دهد [۵۲]. درحال حاضر، در مورد بیماران با اضافه وزن یا چاقی کم، بیشتر بر کاهش وزن به میزان ۷٪ تاکید می‌شود [۵۳]. نوع اپتیمال رژیم کاهش وزن، برای بهبود بیماری کبد چرب غیرالکلی هنوز مشخص نشده است. مقایسه چهار رژیم غذایی کاهش وزن نشان داد که اثر این چهار رژیم غذایی صرف نظر از ترکیب درشت مغذی‌های رژیم غذایی مشابه است [۵۴]. بنابراین هر نوع رژیمی تا زمانی که بیمار از آن پیروی می‌کند، مفید است. درمان رفتاری نیز می‌تواند کمک‌کننده باشد [۵۵]. رژیم‌های غذایی متعادل که با کاهش

تدریجی وزن همراهند، پس از سه ماه رژیم درمانی، باعث کاهش تجمع چربی در کبد و همچنین باعث کاهش التهاب و فیبروز کبدی می‌شوند [۲۳]. تاثیر مثبت این رژیم غذایی در صورتی که به‌مدت طولانی و به‌همراه ورزش، تحت نظر متخصص تغذیه رعایت شود، افزایش می‌یابد.

فعالیت بدنی

انجام روزانه یا هفتگی ورزش‌هایی نظیر پیاده‌روی، شنا یا دوچرخه سواری به‌همراه رژیم غذایی می‌تواند در بهبود کبد چرب بسیار موثر باشند. فعالیت بدنی می‌تواند منجر به کاهش خطر دیابت نوع ۲، مقاومت به انسولین، فشار خون بالا، چربی خون بالا و سندروم متابولیک شود که در نتیجه می‌توان گفت که فعالیت بدنی می‌تواند در درمان بیماران مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی مفید باشد [۵۶]. چهار هفته فعالیت بدنی هوازی (سه بار در هفته به‌مدت ۳۰ تا ۴۵ دقیقه) منجر به کاهش میزان تری‌گلیسیرید کبد به‌میزان ۲۱٪، کاهش بافت چربی شکمی به میزان ۱۲٪ و کاهش ۱۴٪ در اسیدهای چرب پلاسما شد [۵۷]. ورزش همچنین به‌وسیله افزایش اکسیداسیون چربی کل بدن اثر مفیدی بر متابولیسم اسیدهای چرب آزاد دارد [۵۸]. تجمع تری‌گلیسیرید کبدی با ورزش کاهش می‌یابد [۵۹]. همچنین ورزش باعث کاهش میزان آنزیم‌های کبدی در سرم بیماران مبتلا به کبد چرب می‌شود. در حقیقت حتی افزایش اندکی در میزان فعالیت بدنی روزانه نیز می‌تواند منجر به بهبود آنزیم‌های کبدی شود [۲۶] که این امر می‌تواند باعث تشویق بیماران به افزایش فعالیت شود.

نتیجه‌گیری

درنهایت می‌توان این‌طور نتیجه‌گیری کرد که در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی، کاهش وزن و رعایت یک رژیم غذایی مناسب (کاهش میزان دریافت منابع غذایی حاوی اسیدهای چرب اشباع، اسیدهای چرب ترانس، کربوهیدرات‌های ساده، کلسترول و افزایش مصرف منابع غذایی حاوی PUFA و MUFA) به‌همراه فعالیت بدنی، یکی از مناسب‌ترین روش‌های درمانی است.

سؤالات آموزشی

- ۱- بیماری کبد چرب غیرالکلی چیست؟
- ۲- چه عواملی منجر به بروز کبد چرب غیرالکلی می‌شوند؟
- ۳- نقش فعالیت و برخی عوامل تغذیه‌ای موثر در بیماری کبد چرب غیرالکلی را ذکر کنید؟

منابع

- Population based Study. Middle East Journal of Digestive Diseases. 2010; 2(1): 14-19.
- 12- Farrell, G. C., George, J., dela M Hall, P., and McCullough, A. J. Fatty Liver Disease: NASH and Related Disorders. 2005, Malden, MA: Blackwell Publishing.
 - 13- Pagano, G., Pacini, G., Musso, G., Gambino, R., Mecca, F., Depetris, N., and et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. HEPATOLOGY. 2002; 35: 367- 372.
 - 14- Hamaguchi, M., Kojima, T., Takeda, N. , Nakagawa, T., Taniguchi, H., Fujii, K., and et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. Ann. Intern. Med. 2005; 143(10): 722-8.
 - 15- Valenti, L., Dongiovanni, P., Piperno, A., Fracanzani, A. L., Maggioni, M., Rametta, R., and et al. Alpha 1-antitrypsin mutations in NAFLD: high prevalence and association with altered iron metabolism but not with liver damage. Hepatology. 2006; 44(4): 857-64.
 - 16- Musso, G., Gambino, R., De Michieli, F., Cassader, M., Rizzetto, M., Durazzo, M., and et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. HEPATOLOGY. 2003; 37: 909-916.
 - 17- Solga, S., Alkhuraishe, A. R., Clark, J. M., Torbenson, M., Greenwald, A., Diehl, A. M., and et al. Dietary composition and nonalcoholic fatty liver disease. Dig Dis Sci. 2004. 49: 1578-1583.
 - 18- Assy, N. Nasser, G., Kamayse, I., Nseir, W., Beniashvili, Z., Djibre, A., and Grosovski, M. Soft drink consumption linked with fatty liver in the absence of traditional risk factors. Can J Gastroenterol. 2008; 22: 811-816.
 - 19- Yasutake, K., Nakamuta, M., Shima, Y., Ohyama, A., Masuda, K., Haruta, N., and et al. Nutritional investigation of non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: the significance of dietary cholesterol. Scand J Gastroenterol. 2009; 44: 471-477.
 - 1- Sherlock S, and Dooley J. Diseases of the Liver and Biliary System. 11th ed. Oxford: Blackwell Science. 2002: 423
 - 2- Targher G, Bertolini L, Padovani R, and et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2007; 30: 1212-1218.
 - 3- Angulo, P. Nonalcoholic fatty liver disease. N. Engl. J. Med. 2002; 346(16): 1221-31.
 - 4- Zelber-Sagi, S., Nitzan-Kaluski, D., Halpern, Z., and Oren, R., Prevalence of primary non-alcoholic fatty liver disease in a population-based study and its association with biochemical and anthropometric measures. Liver Int. 2006; 26: 856-863.
 - 5- Bedogni, G. and Bellentani, S., Fatty liver: how frequent is it and why? Ann Hepatol. 2004; 3: 63-65.
 - 6- Bellentani, S., Saccoccio, G., Masutti, F., Croce, L.S., Brandi, G., Sasso, F., Cristanini, G., et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. Ann Intern Med. 2000; 132: 112-117.
 - 7- Gupte, P., Amarapurkar, D., Agal, S., Bajjal, R., Kulshrestha, P., Pramanik, S., and et al. Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus. J Gastroenterol Hepatol. 2004; 19: 854-858.
 - 8- Del Gaudio, A. ,Boschi, L., Del Gaudio, GA., Mastrangelo, L., and Munari, D. , Liver damage in obese patients. Obes Surg. 2002; 12: 802-804.
 - 9- Pourshams, A., Malekzadeh, R., Monavvari, A., Akbari, MR., Mohamadkhani, A., Yarahmadi, S., and et al. Prevalence and etiology of persistently elevated alanine aminotransferase levels in healthy Iranian blood donors. J Gastroenterol Hepatol. 2005; 20: 229-33.
 - 10- Sotoudehmanesh, R., Sotoudeh, M., Ali-Asgari, A., Abedi-Ardakani, B., Tavangar, SM., Khakinejad, A., and et al. Silent liver diseases in autopsies from forensic medicine of Tehran. Arch Iran Med. 2006; 9: 324-8.
 - 11- Sohrabpour, AA., Rezvan, H., Amini-Kafiabad, S., Dayhim, MR., Merat, S., and Pourshams, A. Prevalence of Nonalcoholic Steatohepatitis in Iran: A

- dietary cholesterol. *Scand J Gastroenterol.* 2009; 44: 471-477.
- 34- USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release., High cholesterol foods list source. 2007. 20.
- 35- Fielding, C.J., Havel, R.J., Todd, K.M., Yeo, K.E., Schloetter, M.C., Weinberg, V., and et al. Effects of dietary cholesterol and fat saturation on plasma lipoproteins in an ethnically diverse population of healthy young men. *J Clin Invest.* 1995; 95: 611-618.
- 36- Ros, E., Intestinal absorption of triglyceride and cholesterol. Dietary and pharmacological inhibition to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2000; 151: 357-379.
- 37- Zelber-Sagi, S., Nitzan-Kaluski, D., Goldsmith, R., Webb, M., Blendis, L., Halpern, Z., and et al. Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study. *J Hepatol.* 2007; 47: 711-717
- 38- Poulosom, R., Morphological changes of organs after sucrose or fructose feeding. *Prog Biochem Pharmacol.* 1986;21: 104-134.
- 39- Herman, R.H., Zakim, D., and Stifel, F.B. Effect of diet on lipid metabolism in experimental animals and man. *Fed Proc.* 1970; 29: 1302-1307.
- 40- Cave, M., Deaciuc, I., Mendez, C., Song, Z., Joshi-Barve, S., Barve, S., and et al. Nonalcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition. *J Nutr Biochem.* 2007; 18: 184-195.
- 41- Traber, M.G. and Sies, H., Vitamin E in humans: Demand and delivery. *Annual Review of Nutrition.* 1996; 16: 321-347.
- 42- Griffith, C.M. and Schenker, S., The Role of Nutritional Therapy in Alcoholic Liver Disease. *Alcohol Research & Health.* 2006; 29: 296-306.
- 43- Mezey, E., Potter, J.J., Rennie-Tankersley, L., and et al. A randomized placebo controlled trial of vitamin E for alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2004; 40: 40-46.
- 44- Kugelmas, M., Hill, D. B., Vivian, B., Marsano, L., and McClain, C. J. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology.* 2003; 38: 413-419
- 45- Sanyal, A.J., Chalasani, N., Kowdley, K.V., McCullough, A., Diehl, A.M., Bass, N.M., and et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362: 1675-1685.
- 46- Sesso, H. D., Buring, J. E., Christen, W. G., Kurth, T., Belanger, C., MacFadyen, J., and et al. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 300: 2123-2133
- 47-Pittas, A. G., Lau, J., Hu, F. B., and Dawson-Hughes, B., The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 2017-2029
- 48- Targher .G., Bertolini, L., Scala, L., Cigolini, M., Zenari, L., Falezza, G., and et al. Associations
- 20- Dixon, J.B., Bhathal, P.S., Hughes, N.R., and O'Brien, P.E. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology.* 2004; 39: 1647-1654.
- 21- Luyckx, F.H., Desai, C., Thiry, A., Dewe, W., Scheen, A.J., Gielen, J.E., and Lefebvre, P.J. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998; 22: 222-226.
- 22- Palmer, M. and Schaffner, F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology.* 1990; 99: 1408-1413.
- 23- Ueno, T., Sugawara, H., Sujaku, K., Hashimoto, O., Tsuji, R., Tamaki, S., and et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol.* 1997; 27: 103-107.
- 24- Shah, K., Stuffelbam, A., Hilton, T.N., Sinacore, D.R., Klein, S., and Villareal, D.T., Diet and exercise interventions reduce intrahepatic fat content and improve insulin sensitivity in obese older adults. *Obesity.* 2009; 17: 2162-2168
- 25- Katan, M.B., Weight-loss diets for the prevention and treatment of obesity. *N Engl J Med,* 2009. 360: 923-925.
- 26- Zelber-Sagi, S., Ratziu, V., and Oren, R., Nutrition and physical activity in NAFLD: An overview of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol.* 2011; 17(29): 3377-3389.
- 27- Westerbacka, J., Lammi, K., Hakkinen, A. M., Rissanen, A., Salminen, I., Aro, A., and et al. Dietary fat content modifies liver fat in overweight nondiabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 2804-2809.
- 28- Toshimitsu, K., Matsuura, B., Ohkubo, I., Niiya, T., Furukawa, S., Hiasa, Y., and et al. Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis. *Nutrition.* 2007;23: 46-52
- 29- Sekiya, M., Yahagi, N., Matsuzaka, T., Najima, Y., Nakakuki, M., Nagai, R., and et al. Polyunsaturated fatty acids ameliorate hepatic steatosis in obese mice by SREBP-1 suppression. *Hepatology.* 2003; 38: 1529-1539
- 30- Mensink, R. P., Zock, P.L., Kester, A. D., and Katan, M.B. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr,* 2003;77: 1146-1155
- 31- Hussein, O., Grosovski, M., Lasri, E., Svalb, S., Ravid, U., and Assy, N., Monounsaturated fat decreases hepatic lipid content in non-alcoholic fatty liver disease in rats. *World J Gastroenterol.* 2007;13: 361-368.
- 32- Mahan L.K., Escott- Stump, S., and Raymond, J., Krause's Food and the Nutrition care process. 13 ed. Phil: WB Saunders Co. 2012: 44-45
- 33- Yasutake, K., Nakamura, M., Shima, Y., Ohyama, A., Masuda, K., Haruta, N., and et al. Nutritional investigation of non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: the significance of

- DH, Anton SD, and et al, *Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates*. N Engl J Med. 2009; 360: 859-873.
- 55- Bellentani S, Dalle Grave R, Suppini A, and Marchesini G, *Behavior therapy for nonalcoholic fatty liver disease: the need for a multidisciplinary approach*. Hepatology. 2008 ; 47: 746-754.
- 56- Bassuk, S. S. and Manson, J. E. , *Epidemiological evidence for the role of physical activity in reducing risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease*. J Appl Physiol. 2005; 99: 1193-1204
- 57- Johnson, NA., Sachinwalla, T., Walton, DW., Smith, K., Armstrong, A., Thompson, MW., and George, J., *Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss*. Hepatology 2009; 50: 1105-1112.
- 58- Hannukainen, JC., Nuutila, P., Borra, R., Kaprio, J., Kujala, UM., Janatuinen, T., Heinonen, OJ., and Kapanen, J., *Increased physical activity decreases hepatic free fatty acid uptake: a study in human monozygotic twins*. J Physiol. 2007; 578: 347-358.
- 59- Tamura, Y., Tanaka, Y., Sato, F., Choi, JB., Watada, H., Niwa, M., Kinoshita, J., Ooka, A., and Kumashiro, N. , *Effects of diet and exercise on muscle and liver intracellular lipid contents and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients*. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90: 3191-3196.
- between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2007;17: 517-524.
- 49- Mensink, RP., Plat, J., and Schrauwen, P., *Diet and nonalcoholic fatty liver disease*. Curr Opin Lipidol. 2008; 19: 25-29.
- 50- Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, and Shulman GI, *Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes*. . Diabetes 2005; 54: 603-608.
- 51- Suzuki A, Lindor K, St Saver J, Lymp J, Mendes F, Muto A, and et al, *Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease*. . J Hepatology. 2005; 43: 1060-1066.
- 52- Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, and Neuschwander-Tetri BA. *Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial*.Hepatology. 2009; 49: 80-86.
- 53- Ratziu, V., Bellentani, S., Cortez-Pinto, H., Day, C., and Marchesini, G. , *A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference*. . J Hepatol. 2010; 53: 372-384.
- 54- Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan