



# Lifestyle in Non-alcoholic Fatty Liver: A Review

Atefeh Barikani <sup>1</sup>, Shahzad Pashaeypoor <sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> MSc in Nursing, School of Nursing and Midwifery, Tehran University of Medical Sciences, Tehran. Iran

<sup>2</sup> Assistant Professor, PhD in Nursing, School of Nursing and Midwifery, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

\* **Corresponding author:** Shahzad Pashaeypoor, Assistant Professor, PhD in Nursing, School of Nursing and Midwifery, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. E-mail: sh-pashaeypour@sina.tums.ac.ir

**Received:** 25 Oct 2018

**Accepted:** 15 Jan 2019

## Abstract

**Introduction:** The world is now in the process of passing on health to non-diseases chronic, like non-alcoholic fatty liver (NAFLD) is a major cause of changes in the lifestyle of people. This study aims to evaluate the effects of lifestyle on fatty liver disease (NAFLD).

**Methods:** For this critical review, we identified articles by searching original studies and review articles published in peer reviewed journals indexed in PubMed, Scopus, Proquest, Magiran and Sid between 2008 and 2018 were eligible for this study. The comprehensive electronic literature search included the use of key words: Non-alcoholic fatty liver, Lifestyle, Metabolic syndrome. Of more than 262 articles found 14 were considered to be relevant to the scope of this critical review.

**Results:** Onset and continuation of fatty liver in NAFLD, beyond food and exercise quantity and feature, is seemingly associated also with other aspects of lifestyle. Among them sleep shortage, lower daily frequency of meals and cigarette smoking are associated with fatty liver.

**Conclusions:** Targeting lifestyle modification in people with NAFLD is vitally important, not only due to the high disease prevalence but also since excess liver fat is an independent risk factor for the development of cardiovascular disease and T2DM. Reducing liver fat and its mediators should be beneficial for delaying or preventing the onset of these life-threatening conditions which in turn reduces the burden placed on health services.

**Keywords:** Non-alcoholic Fatty Liver, Lifestyle, Review



## سبک زندگی و ابتلا به کبد چرب غیر الکلی: یک مطالعه مروری

عاطفه باریکانی<sup>۱</sup>، شهزاد پاشایی پور<sup>۲\*</sup>

<sup>۱</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد پرستاری سلامت جامعه، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
<sup>۲</sup> استادیار گروه پرستاری سلامت جامعه، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
 \* نویسنده مسئول: شهزاد پاشایی پور، استادیار گروه پرستاری سلامت جامعه، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. ایمیل: sh-pashaeipour@sina.tums.ac.ir

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۷/۱۰/۲۵

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۰۸/۰۳

### چکیده

**مقدمه:** هم اکنون دنیا در گذر از سلامتی به سمت بیماری‌های غیرواگیر و مزمن مانند کبد چرب غیر الکلی می‌باشد که علت اصلی آنها تغییر در سبک زندگی مردم می‌باشد. کبد چرب غیرالکلی یکی از معضلات سلامتی جامعه کنونی محسوب می‌شود. هدف از این مطالعه تعیین سبک زندگی مرتبط با ابتلا به کبد چرب غیر الکلی است.

**روش کار:** در این مطالعه مروری، متون مربوط با استفاده از جستجوی مقالات در پایگاه‌های انگلیسی زبان Proquest، PubMed، Scopus و در پایگاه‌های فارسی زبان Sid و Magiran در فاصله زمانی ۲۰۰۸ تا ۲۰۱۸ انجام شده است. کلیدواژه‌های جست و جو شامل کبدچرب غیرالکلی، سبک زندگی، سندرم متابولیک به دو زبان فارسی و انگلیسی بوده است. از ۲۶۲ مقاله بدست آمده ۱۴ مقاله با توجه به معیارهای انتخاب وارد مطالعه شدند.

**یافته‌ها:** یافته‌های این پژوهش نشان داد که عوامل مرتبط با سبک زندگی از جمله شاخص توده بدنی، سطح فعالیت بدنی، کاهش تعداد وعده‌های غذایی، کاهش ساعت خواب و مصرف سیگار بر میزان بروز کبد چرب غیر الکلی تاثیرگذار است.

**نتیجه گیری:** سبک زندگی افراد به ویژه توجه به تغذیه سالم می‌تواند ریشه اصلی پیشگیری و درمان کبد چرب غیر الکلی باشد. طراحی و اجرای برنامه‌های آموزشی در زمینه توانمندسازی افراد برای اتخاذ سبک زندگی سالم می‌تواند در پیشگیری از بروز کبد چرب و حتی درمان آن مؤثر باشد. لذا امید آن می‌رود که نتایج حاصل از پژوهش حاضر بتواند گامی مؤثر در جهت پیشگیری از این معضل بهداشتی باشد.

**واژگان کلیدی:** کبد چرب غیر الکلی، سبک زندگی، مرور نظام مند

تمامی حقوق نشر برای انجمن علمی پرستاری ایران محفوظ است.

### مقدمه

از گذشته‌های دور آن زمان که بقراط در رساله خویش پیرامون رموز موفقیت طبیب نکات جالبی در مورد توجه به سبک زندگی مردم از جمله تحرک بدنی و غذای خوب و آب سالم را اعلام کرد تا سالیان بعد که پزشکان، متوجه رابطه بیماری‌های عفونی با سبک زندگی شدند و زمان حال که رابطه بین سبک زندگی و بیماری‌های غیر واگیر و مزمن تحت بررسی و تأیید قرار گرفته است، همه نشان از اهمیت سبک زندگی در سلامتی دارد [۱]. کبد چرب غیرالکلی (NAFLD: Non Alcoholic Fatty Liver Disease) اولین بار در سال ۱۹۸۰ توسط لودویگ و همکاران شناسایی شد [۲]. بیماری کبد چرب غیر الکلی یکی از شایع‌ترین شکل بیماری‌های مزمن کبدی در سراسر جهان است [۳]. بروز کبد چرب نزدیک به هر ۲۰ نفر از هر ۱۰۰۰۰ نفر سالانه است و نقطه اوج ابتلا به این بیماری در دهه ۶۰ زندگی و بیش‌تر در جنس

مذکر دیده می‌شود [۴]. در آسیا شیوع این بیماری بر حسب سن، جنس، محل سکونت و نژاد افراد بین ۱۲ تا ۲۴٪ است. در جمعیت عمومی ایران نیز، شیوع کبد چرب غیر الکلی و استئاتو هپاتیت غیرالکلی بین ۲/۹ تا ۷/۱ متغیر است [۵]. کبد چرب غیر الکلی به تجمع چربی در سلول‌های کبدی گفته می‌شود که با مقاومت انسولین در ارتباط است. به عبارتی زمانی که حجم و توده ذخیره شده در کبد بیش از ۵٪ باشد بیمار به کبد چرب مبتلا می‌شود [۶]. این بیماری با طیف وسیعی از استئاتوز کبدی ساده شروع شده و می‌تواند به استئاتو هپاتیت غیرالکلی، فیبروز، سیروز، نارسایی وحتى سرطان کبد تبدیل شود [۷]. بیماران در مرحله کبد چرب ساده ۱-۲٪ احتمال دارند که به سیروز کبدی در ۱۵ تا ۲۰ سال آینده مبتلا شوند [۸] در حالی که بیماران استئاتوز هپاتیت ۵-۱۱٪ احتمال دارد که تا مرحله آخر بیماری

میلیون نفر که نیمی از آنها زیر ۷۰ سال می‌باشند به دنبال بیماری‌های ناشی از سیگار مانند سرطان، بیماری‌های قلبی عروقی و بیماری‌های تنفسی جان خود را از دست می‌دهند و بنا بر پیش بینی سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۲۰ میلادی این میزان به ۱۰ میلیون مرگ در سال خواهد رسید [۱۸].

با توجه به روند افزایشی بیماری‌های مزمن در دنیا و نیز شیوع بالای کبد چرب غیر الکلی در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه و تأثیرات ویران کننده آن در فرد و جامعه و اهمیت سبک زندگی در پیشگیری از این بیماری و عدم مطالعه‌ای منسجم که طبق آخرین شواهد به بررسی ابعاد سبک زندگی در این رابطه به صورت سیستماتیک پردازد، پژوهشگران بر آن شدند تا مطالعه‌ای با هدف تعیین سبک زندگی مرتبط با ابتلا به کبد چرب غیر الکلی انجام دهند تا گامی در جهت توجه ویژه و برنامه ریزی جهت تغییر سبک زندگی گروه‌های در معرض خطر باشد و از هزینه‌های گزاف این بیماری در آینده بکاهد.

## روش کار

مطالعه حاضر یک مطالعه مروری است. متون مرتبط با استفاده از جستجوی منابع کتابخانه‌ای و اینترنتی و مطالبی که بیشترین ارتباط را با موضوع داشت با استفاده از جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی Proquest و Scopus Medline (PubMed) از سال ۲۰۰۸ - ۲۰۱۸ جست و جو و استخراج شدند. پایگاه‌های ذکر شده به دلیل غنای زیاد آنها و همپوشانی با سایر پایگاه‌های مشابه انتخاب شده‌اند. جهت جست و جوی منابع فارسی از پایگاه‌های SID, Magiran از سال ۱۳۸۷ - ۱۳۹۷ استفاده شد. کلیدواژه‌های انگلیسی بر مبنای Medical Subject of Heading (Mesh) شامل: Nutrition, Nonalcoholic Fatty Liver Exercise, Sleep, Smoking Disease در پایگاه‌های انگلیسی زبان و معادل فارسی آن کبد چرب غیر الکلی و ابعاد سبک زندگی (تغذیه، ورزش، مصرف سیگار، خواب و استراحت) در پایگاه‌های فارسی زبان انجام گرفت. معیارهای ورود عبارت بودند از: ابتلا به کبد چرب غیر الکلی بدون محدودیت در سن، جنس و منطقه جغرافیایی و شاخص توده بدنی بالاتر از حد نرمال ( $X < 25$ ) بود.

معیارهای خروج از مطالعه ابتلا به چندین بیماری مزمن و کبد چرب الکلی، مطالعه بر روی زنان باردار و زبان غیر از انگلیسی و فارسی در نظر گرفته شد. پس از حذف مقالاتی که معیارهای ورود به مطالعه را نداشتند، متن کامل تمام مقالاتی که واجد معیارهای ورود به مطالعه بودند، تهیه و مورد بررسی قرار رفتند. جهت بررسی کیفیت مقالات از چک لیست CONSORT و STROBE استفاده گردید. چک لیست CONSORT دارای ۲۵ قسمت و چک لیست STROBE دارای ۲۲ قسمت می‌باشد که امتیازدهی براساس اهمیت هر قسمت با توجه به مطالعه حاضر انجام شد.

استخراج داده‌های مورد نیاز با استفاده از چک لیست از قبل تهیه شده‌ای که شامل حجم نمونه، مکان مطالعه، زمان مطالعه، نوع مطالعه و نتایج مطالعه انجام شد. در (تصویر ۱) روش دستیابی به این مقالات به روش PRISMA ارائه شده است. قابل ذکر است در این مطالعه محدودیتی از نظر روش مطالعه و محدودیت سنی در نظر گرفته نشده

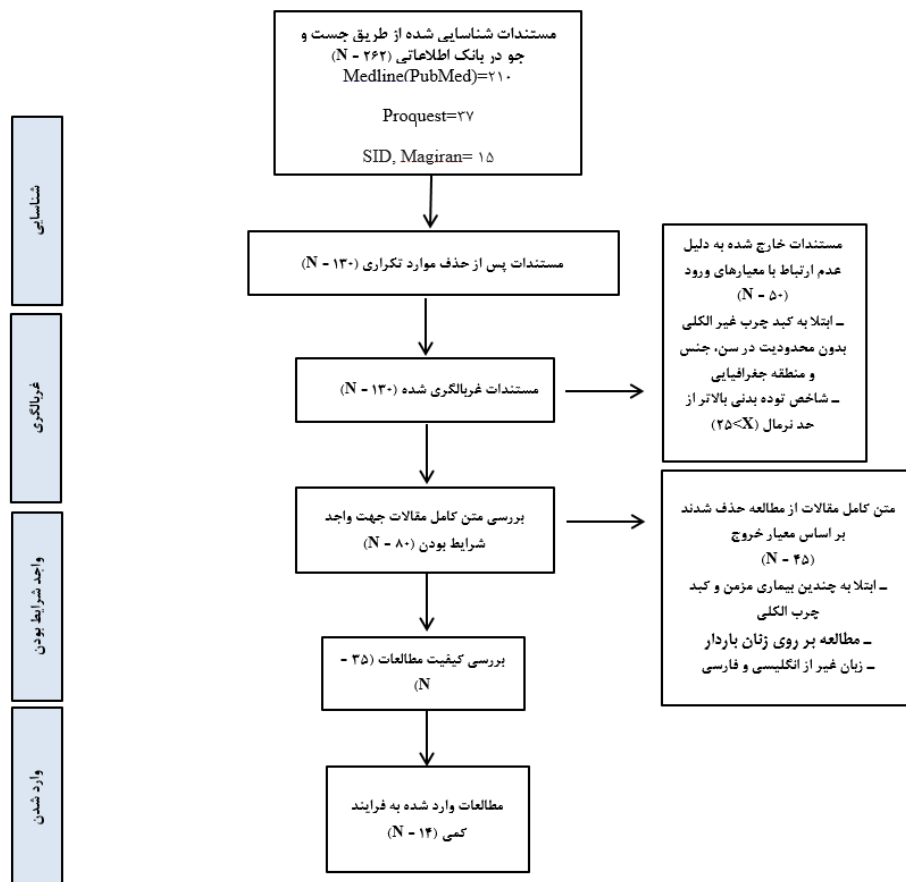
پیش روند [۹]. علل ابتلا به کبد چرب از نظر اهمیت و نقش تأثیر گذاری بر بیماری به دو دسته تقسیم می‌شوند. دسته اول مربوط به عواملی می‌شود که نقش کمتری در ابتلا به بیماری دارند اما در عین حال تأثیر گذار هستند و می‌توانند به بهبودی کبد چرب به صورت غیر مستقیم کمک کنند. از جمله این عوامل می‌توان به هایپوتیروئیدی، کم کاری غده هیپوفیز، کاهش فعالیت گنادها، آپنه در خواب و سندرم تخمدان پلی کیستیک اشاره کرد [۱۰] اما دسته دوم جزو تعیین کننده‌های اصلی ابتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی به شمار می‌آیند و از طرفی این سه عامل جزو عوامل خطر قابل تغییر نیز محسوب می‌شوند که شامل سندرم متابولیک، چاقی و دیابت نوع ۲ می‌باشند [۱۱]. دامنه عوارض کبد چرب غیر الکلی بسیار وسیع است و سایر ارگانهای حیاتی بدن را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد. افزایش ریسک ابتلا به سرطان کبد، بیماری‌های قلبی و عروقی، دیابت نوع ۲، بیماری‌های مزمن کلیوی و سرطان روده بزرگ از مهم‌ترین عوارض کبد چرب غیر الکلی به شمار می‌روند [۱۲، ۱۳]. بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی در مقایسه با سایر افراد شیوع بالایی از تجمع پلاکت‌های آترواسکلروز را نشان می‌دهند [۱۴]. دیابت نوع ۲ ریسک ابتلا به بیماری‌های مزمن کبدی من جمله کبد چرب غیر الکلی، سیروز و سرطان کبد را افزایش می‌دهد [۱۲]. شیوع بیماری‌های کلیوی در افراد مبتلا به کبد چرب غیر الکلی از ۲۱٪ تا ۵۴٪ در مقایسه با ۳/۷٪ تا ۲۴/۲٪ افراد غیر مبتلا به کبد چرب غیر الکلی متغیر است [۱۵]. در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی ۲ برابر احتمال ابتلا به پولیپ آدنوماتوز و ۳ برابر احتمال ابتلا به سرطان روده بزرگ را در مقایسه با افراد غیر مبتلا به کبد چرب غیر الکلی گزارش می‌شود [۱۶].

سبک زندگی طبق تعریف سازمان جهانی بهداشت ترکیبی از الگوهای رفتاری و عادات فردی در سراسر زندگی شامل تغذیه، ورزش، مصرف سیگار، خواب و استراحت است که در پی فرایند اجتماعی شدن به وجود آمده است [۱۷].

مواد غذایی لازم برای بدن، شامل: پروتئین‌ها، هیدراتهای کربن، چربی‌ها، ویتامین‌ها و موادمعدنی است. این مقدار لازم و کافی یا همان نیازهای تغذیه‌ای در افراد مختلف با یکدیگر تفاوت دارد. سن، جنس، میزان فعالیت فرد، شرایط محیطی و سلامت یا بیماری از عواملی هستند که موجب بروز این تفاوت‌ها می‌شوند. امروز زندگی صنعتی و شهرنشینی به دنبال تغییراتی که در نحوه زندگی ایجاد کرده مانند کاهش فعالیت و مصرف غذاهای آماده پر چرب، موجب اضافه وزن و چاقی در بسیاری از افراد جامعه شده است به طوری که بر اساس گزارش سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۱۴، ۳۹ درصد از افراد بالای ۱۸ سال اضافه وزن داشتند و ۱۳ درصد چاق بودند [۱]. یکی دیگر از مهم‌ترین اجزای سبک زندگی سالم داشتن فعالیت بدنی منظم و ورزش است ولی با وجود فواید بسیار فعالیت بدنی، اغلب مردم جهان کم تحرک هستند. برآورد جهانی از عدم فعالیت بدنی در میان بالغین ۱۷٪ است و فعالیت متوسط به میزان کمتر از ۲/۵ ساعت در هفته بین ۵۱-۳۱٪ متغیر بوده و متوسط جهانی آن ۴۱٪ است بنابراین می‌توان گفت که تنها ۱ نفر از هر ۴ نفر در جهان فعالیت بدنی منظم و مطلوب دارد [۱۸].

مصرف سیگار یکی از مهم‌ترین و قابل پیشگیری ترین علل مرگ زودرس و از کار افتادگی در سطح جهان است و از بین آنها سالانه ۴

است تا بتوان از نتایج بدست آمده از انواع مطالعات بهره برد. پژوهشگر تلاش نموده است با رعایت منبع نویسی، امانت داری، حق مالکیت معنوی و حق پدید آوَرندگی، در انتقال داده‌های مطالعات مورد استفاده، ارائه صادقانه‌ای از نتایج داشته باشد.



تصویر ۱: فرآیند بررسی و انتخاب مقالات مورد پژوهش بر مبنای نمودار PRISMA

## یافته‌ها

در جست و جوی مقالات در نهایت ۱۴ مقاله مورد بررسی قرار گرفت. ۳ مورد از مقالات در ایران و ۱ مورد از مقالات به زبان فارسی و بیشترین تعداد مقالات در بازه زمانی ۲۰۱۳ - ۲۰۱۶ انجام شده بودند. مشخصات مطالعات مورد بررسی در (جدول ۱) نمایش داده شده است.

جدول ۱: ویژگی‌های مطالعات وارد شده در پژوهش (تعداد ۱۴ مقاله)

مشخصات مطالعه	فراوانی	درصد
تاریخ انتشار		
<۲۰۱۳	۴	۲۸/۶
۲۰۱۳ - ۲۰۱۶	۹	۶۴/۳
>۲۰۱۶	۱	۷/۱
زبان مطالعه		
فارسی	۱	۷/۱
انگلیسی	۱۳	۹۲/۹
مکان مطالعه		
ایران	۳	۲۱/۴
خارج از ایران	۱۱	۷۸/۶
پایگاه‌های اطلاعاتی		
Proquest	۱	۷/۱
Medline(PubMed)	۱۲	۸۵/۸
SID, Magiran	۱	۷/۱

مقاومت انسولینی، جلوگیری از تخریب سلول‌های بتای پانکراس و پایین آوردن سطوح کلسترول و لیپوپروتئین‌های مضر خون می‌توانند این دو هدف را تحقق بخشند. از آنجایی که هدف اصلی در درمان بیماری کبد چرب غیر الکلی کاهش کلسترول می‌باشد این ویژگی سبب جلب توجه بسیاری از دانشمندان برای درمان این بیماری گردید [۲۴]. Famouri و همکارانش با مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۷ بر روی ۶۴ نوجوان چاق مبتلا به کبد چرب غیر الکلی در دو گروه کنترل و مداخله در ایران انجام دادند، نشان دادند که میزان آنزیم آلانین ترانسفراز آسپاراتات ترانسفراز و کلسترول در گروه مداخله که از کپسول پروبیوتیک (باسیلوس اسیدوفیلوس) مصرف کردند نسبت به گروه کنترل که از دارونما مصرف می‌کردند بسیار پایین‌تر است به طوری که در گروه مداخله ۵۳ درصد بهبودی و در گروه کنترل ۱۶٫۵ درصد بهبودی مشاهده شد و بعد از پایان مداخله ۱۷ نفر از افراد گروه مداخله و ۵ نفر از افراد گروه کنترل به وسیله سونوگرافی، کبد را در وضعیت طبیعی نشان دادند. اما با این وجود مصرف کپسول‌های پروبیوتیک روی وزن و شاخص توده بدنی نوجوانان چاق مبتلا به کبد چرب غیر الکلی تأثیری نداشت [۲۵]. همچنین مطالعه کلیشادی از یافته‌های بالا حمایت می‌کند و بر این اصل که محصولات پروبیوتیکی می‌توانند کبد چرب غیر الکلی را درمان کنند، تأکید دارد و محصولات پروبیوتیکی را به عنوان یک راهکار در کنار سبک زندگی متعادل و کاهش وزن در درمان کبد چرب غیر الکلی توصیه می‌کند [۲۶].

امارژیم غذایی غنی از آنتی‌اکسیدان برای درمان کبد چرب غیر الکلی از جدیدترین یافته‌هایی است که در پنج سال اخیر مورد توجه قرار گرفته است. مقاومت انسولین به دنبال دیابت نوع ۲ به عنوان اولین ضربه منجر به تجمع چربی در کبد می‌شود و در پی آن کبد نسبت به ضربه دوم که یک استرس اکسیداتیو از منابع مختلف است حساس‌تر می‌شود [۲۷]. به عبارتی عدم تعادل در سیستم پرواکسیدان/آنتی‌اکسیدان آسیب اکسیداتیو یا استرس اکسیداتیو تعریف می‌شود. مصرف آنتی‌اکسیدانها می‌تواند گونه‌های فعال اکسیژن با اثرات سمی که سبب ایجاد فیبروز کبدی می‌شوند را مهار کند. این ویژگی آنتی‌اکسیدانها باعث تمایز آنها از سایر روش‌های درمانی کبد چرب غیر الکلی شده است [۲۸، ۲۹]. همچنین مطالعه‌ای که Cesar و همکارانش در سال ۲۰۱۰ بر روی بیماران بزرگلی با افزایش کلسترول خون بیش از ۱۳۰ انجام دادند، نشان داد که مصرف ۷۵۰ میلی لیتر آب پرتقال روزانه منجر به کاهش معنی دار غلظت کلسترول با لیپو پروتئین تراکم پایین (LDL) در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل شد [۳۰]. با توجه به پایین بودن سطح آنتی‌اکسیدانها در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی، امروزه استفاده از آنتی‌اکسیدانها در کنار سایر روش‌های درمانی در این بیماران مورد توجه می‌باشد و نیاز به مطالعات بیشتری در این زمینه می‌باشد [۳۱].

### فعالیت بدنی و کبد چرب غیر الکلی

سبک زندگی متعادل به عنوان درمان کلیدی و راهگشای اصلی برای بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی به شمار می‌رود. از آن جایی که ورزش و فعالیت فیزیکی جزء جدایی ناپذیر سبک زندگی می‌باشند توجه به این حوزه می‌تواند در درمان کبد چرب غیر الکلی تأثیر گذار باشد. بر اساس مطالعه Dasilva و همکارانش که به صورت مقطعی از

از بین پژوهش‌های انجام شده در ارتباط با سبک زندگی و کبد چرب غیر الکلی، ۵ مورد (۳۶ درصد) در ارتباط با تغذیه و کبد چرب غیر الکلی، ۵ مورد (۳۶ درصد) در ارتباط با فعالیت بدنی و کبد چرب غیر الکلی، ۲ مورد (۱۴ درصد) در ارتباط با خواب و کبد چرب غیر الکلی و ۲ مورد (۱۴ درصد) در ارتباط با سیگار و کبد چرب غیر الکلی بودند (جدول ۱).

### تغذیه و کبد چرب غیر الکلی

بر اساس نتایج مطالعات مختلف چاقی با بروز کبد چرب غیر الکلی ارتباط قوی دارد. به طوری که تنها کاهش وزن از طریق تغییرات در رژیم غذایی می‌تواند منجر به بهبود چشمگیر کبد چرب شود [۱۹]. به طور مثال بررسی‌ها نشان می‌دهد که افراد با شاخص توده بدنی بیش از ۲۵ حدود ۳۰ برابر بیشتر از افراد با شاخص توده بدنی کمتر از ۲۵ احتمال ابتلا به کبد چرب غیر الکلی را داشتند [۲۰]. مداخله سبک زندگی با هدف کاهش وزن از طریق کاهش مصرف کالری و انرژی روزانه (بدون مداخله دیگر) کاهش ۴۲-۸۱٪ در کبد چرب غیر الکلی را به دنبال دارد و هرچه قدر کاهش وزن بیشتر باشد ابتلا به کبد چرب غیر الکلی بیشتر کاهش پیدا می‌کند [۲۱].

بر اساس مطالعه Oddy و همکارانش در سال ۲۰۱۳ که به صورت کوهورت بر روی ۹۹۵ نفر از نوجوانان استرالیایی در دو گروه رژیم غذایی سالم و غربی انجام شده، نشان داد نوجوانانی که در گروه رژیم غذایی سالم قرار دارند و از سبزیجات به ویژه گروه زرد و قرمز، گوجه فرنگی، میوه‌های تازه، بنشن‌ها (لوبیا، عدس، نخود و لپه) مغزها (پسته، بادام و فندق...) ماهی با انواع طبخ مصرف می‌کنند نسبت به نوجوانانی که در گروه رژیم غذایی غربی قرار دارند و از غذاهای آماده، گوشت قرمز و فرآورده‌های گوشتی، سبب زمینی، چپیس، نوشیدنی‌های غیر الکلی (نوشابه)، کیک، بیسکویت، سبب زمینی سرخ شده، سس و مغزهای بو داده مصرف می‌کنند، تفاوت معناداری در ابتلا به کبد چرب غیر الکلی دارند و در نتیجه ابتلا به کبد چرب غیر الکلی در نوجوانان مصرف کننده رژیم غذایی غربی به طور معناداری بیش‌تر از نوجوانان مصرف کننده رژیم غذایی سالم گزارش شد [۲۲]. بر اساس مطالعه Travato و همکارانش در سال ۲۰۱۶ که روی ۷۰۸ جوان غیر دیابتی ایتالیایی در دو گروه مبتلا و غیر مبتلا به کبد چرب غیر الکلی انجام داد، نشان داد که تعداد وعده‌های غذایی اصلی و مصرف رژیم مدیترانه‌ای در گروه مبتلا به کبد چرب غیر الکلی کمتر از گروه کنترل بوده است. به عبارتی کاهش وعده‌های غذایی اصلی و افزایش میان وعده‌ها در کنار عدم استفاده از رژیم غذایی مدیترانه‌ای و سالم و به دنبال آن افزایش شاخص توده بدنی باعث ابتلا به کبد چرب غیر الکلی و پیشرفت این بیماری در میان جوانان می‌باشد. بنابراین انتخاب رژیم غذایی صحیح و کنترل وزن می‌تواند عامل حفاظتی در برابر ابتلا به این بیماری باشد [۲۳].

محصولات پروبیوتیکی و آنتی‌اکسیدانها از انواع دیگر رژیم‌های غذایی می‌باشند که اخیراً برای درمان کبد چرب غیر الکلی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. از مزایای بالقوه غذاهای پروبیوتیک در سلامتی انسان، می‌توان به کنترل دیابت نوع ۲ و کاهش کلسترول اشاره کرد. پروبیوتیک‌ها با سازو کارهای مختلفی از جمله کاهش لیپوپولی ساکاریدها و سیتوکین‌های پیش التهابی در گردش خون و کاهش التهاب و در نتیجه کاهش

مهم در ابتلا به کبد چرب غیر الکلی یعنی افزایش وزن و عدم فعالیت بیماران دارد. امروزه اختلال در خواب یکی از مواردی است که باید مورد توجه پزشکان و هم بیماران قرار گیرد. چرا که این بیماران بسیار مستعد ابتلا به کبد چرب غیر الکلی می‌باشند [۲۳].

همچنین در مطالعه‌ای که Wijampreecha و همکارانش در سال ۲۰۱۶ بر روی بیماران مبتلا به اختلال خواب به صورت متاآنالیز انجام دادند، نشان داد که ارتباط معنا داری بین خواب ناکافی (کمتر از ۵ یا ۶ ساعت در شبانه روز) و افزایش خطر ابتلا به کبد چرب غیر الکلی وجود دارد. در حقیقت خواب ناکافی به عنوان یک ریسک فاکتور در ابتلا به کبد چرب غیر الکلی معرفی شده است [۳۹]. اختلال در خواب از مسیرهای مختلفی بیماران را مستعد کبد چرب غیر الکلی می‌کند. اولین مسیر شناخته شده افزایش سیتوکین‌های التهابی مثل اینترلوکین ۶ می‌باشد. وجود فاکتورهای التهابی یکی از عوامل ضروری در ابتلا به کبد چرب غیر الکلی است. کمبود خواب با افزایش فاکتورهای التهابی زمینه را برای کبد چرب غیر الکلی فراهم می‌کند [۴۰]. خواب ناکافی با افزایش سطح هورمون‌های گرلین و کاهش سطح هورمون‌های لپتین موجب افزایش اشتها در بیماران کبد چرب غیر الکلی می‌شود و باعث پیشرفت بیماری از طریق اختلال در سوخت و ساز چربی‌ها می‌گردد [۴۱]. معمولاً افرادی که خواب ناکافی دارند تمایلی به انجام ورزش و فعالیت روزانه ندارند چرا که خستگی و بی‌حوصلگی ناشی از اختلال خواب مانعی برای شروع و تداوم فعالیت بیماران می‌شود [۴۲]. خواب ناکافی با تغییر الگو هیپوتالاموس-هیپوفیز و آدرنال یکی دیگر از مسیرهای کبد چرب غیر الکلی را فعال می‌کند. خواب ناکافی با تغییر الگوی بالا موجب افزایش سطح هورمون‌های آدرنوکورتیکو تروپیک و کورتیزول پلازما می‌گردد [۴۳]. هورمون‌های استرس با مقاومت انسولین همراه هستند و مقاومت انسولین یعنی دروازه ورود به بیماری کبد چرب غیر الکلی. در نهایت تمام این عوامل منجر به چاقی یعنی دلیل اصلی ابتلا به کبد چرب غیر الکلی می‌شود. با وجود تمام علل یاد شده، در مطالعه ویجارنپرچا ارتباط کمی اما معنا داری در افزایش ریسک ابتلا به کبد چرب غیر الکلی در میان شرکت کنندگان مبتلا به اختلال خواب مشاهده شد [۳۹]. اما این نکته نیز حائز اهمیت است که مطالعات در این زمینه همچنان در حال ادامه است و باید تحقیقات وسیعتری در این زمینه انجام گردد.

### سیگار و کبد چرب غیر الکلی

مقاومت انسولین با تغییر متابولیسم چربی و آغاز فرایند استرس اکسیداتیو و تولید سیتوکین‌های التهابی از عوامل مهم ابتلا به کبد چرب غیر الکلی به شمار می‌رود [۴۴]. مصرف سیگار با ارتباط مستقیمی که با مقاومت انسولین دارد تأثیر غیر مستقیمی در ابتلا به کبد چرب غیر الکلی می‌گذارد [۴۵]. بر اساس مطالعه Chiang و همکارانش سیگار نه تنها با مقاومت انسولین در ارتباط است بلکه زمینه را برای ابتلا به سندرم متابولیک، افزایش تری گلیسرید خون، کاهش سطح (HDL: High-density Lipoprotein Cholesterol) خون و پیشرفت مراحل کبد چرب غیر الکلی فراهم می‌کند [۴۶]. تا قبل از این که سیگار به عنوان یک فاکتور مستقل در پیشرفت بیماری کبد چرب غیر الکلی شناخته شود، دانشمندان تأثیر سیگار بر کبد چرب غیر

سال ۲۰۰۳ تا ۲۰۱۱ باهدف مقایسه میزان فعالیت بدنی افراد مبتلا به کبد چرب غیر الکلی و افراد سالم انجام شد نشان داد که میزان فعالیت بدنی در مبتلایان به کبد چرب غیر الکلی در مقایسه با گروه کنترل پایین‌تر بوده و فقط ۵۳/۱٪ از بیماران مبتلا در مقابل ۸۴/۶٪ از گروه کنترل میزان فعالیت بدنی مطابق با توصیه را داشتند [۳۲]. این یافته‌ها با یافته‌های مطالعات دهقان و همکارانش در سال ۲۰۱۵ که بر یک نمونه ۱۷۰ نفری از افراد مبتلا و غیر مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی در ایران انجام دادند، مطابقت دارد. به طوری که میزان فعالیت بدنی در گروه مبتلا به طور معنا داری کمتر از گروه غیر مبتلا بود. به طور کلی افراد مبتلا به کبد چرب غیر الکلی به علت احساس خستگی، زمان بیشتری را به بی‌تحرك گذرانده و فعالیت بدنی روزانه کمتری نسبت به افراد سالم دارند [۳۳]. مطالعات مختلفی در زمینه ورزش و تأثیر آن بر بهبودی کبد چرب غیر الکلی انجام شده است که یافته‌های متفاوت و گاه متضاد را نشان می‌دهد [۳۴]. مطالعه‌ای که Heijden و همکارانش در سال ۲۰۱۰ بر روی بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی انجام دادند [۳۴]. یافته‌های متضادی با مطالعه Devries و همکارانش در سال ۲۰۰۸ نشان می‌داد [۳۵] به طوری که در مطالعه هیچ‌کدام بر روی بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی بدون کاهش وزن از طریق ورزش هوازی بهبود چشم‌گیری نسبت به گروه کنترل مشاهده شد. در حالی که در مطالعه دوریس ورزش هوازی بدون کاهش وزن کاهش معنا داری در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل گزارش نشد. بنابراین تا به امروز تأثیر ورزش بر روی بیماران کبد چرب غیر الکلی روشن نشده است اما این نکته که درمان اصلی بیماری کبد چرب غیر الکلی با توجه به این که تا به حال هیچ داروی فارماکوتیک برای درمان این بیماران کشف نشده است، می‌تواند به ترکیب معجزه آسای کاهش حداقل ۱۰ درصد وزن بدن + محدودیت در مصرف کالری + ورزش هوازی متعادل اشاره کرد [۳۶]. در حقیقت کاهش وزن به عنوان درمان اصلی کبد چرب غیر الکلی بر ورزش حق تقدم دارد و این یافته در مطالعات مختلف به خوبی روشن شده است. مطالعه‌ای که توسط Yoshimura و همکارانش در سال ۲۰۱۴ در ژاپن بر روی دو گروه محدودیت رژیم غذایی و محدودیت در رژیم غذایی با ورزش انجام شد نشان داد که هیچ ارتباط معنا داری بین آنزیم‌های کبدی و چربی تجمع یافته در کبد با ورزش‌های هوازی مشاهده نشد. به عبارتی محدودیت در مصرف کالری با و بدون ورزش می‌تواند تأثیر سودمندی بر کبد چرب و عوارض ناشی از آن مثل بیماری‌های قلبی داشته باشد [۳۷].

### خواب و کبد چرب غیر الکلی

خواب و کبد چرب غیر الکلی یکی دیگر از فاکتورهای مورد بررسی در سبک زندگی است که اخیراً مورد توجه دانشمندان قرار گرفته است بر اساس مطالعاتی که Mir و همکارانش در سال ۲۰۱۳ بر روی بیماران کبد چرب غیر الکلی انجام دادند حاکی از آن بود که اختلال خواب وسیع مانند آپنه در خواب، بی‌خوابی و سندرم پای بی‌قرار می‌تواند یک عامل مؤثر در ابتلا و پیشرفت بیماری کبد چرب غیر الکلی باشد [۳۸]. خواب ناکافی ممکن است افراد را در موقعیتی قرار دهد که خیلی خسته باشند و نتوانند کالری‌های اضافه خود را به وسیله ورزش بسوزانند و یا به افزایش رفتارهای تغذیه‌ای افراد و به دنبال آن چاقی منجر می‌گردد. در حقیقت اختلال در خواب ارتباط مستقیمی با دو فاکتور

روزانه فروکتوز و یا ساکاروز ۵۶٪ ریسک ابتلا به کبد چرب غیر الکلی را در مقایسه با افرادی که از این نوع رژیم غذایی استفاده نمی‌کنند، افزایش می‌دهد. اما ذکر این نکته نیز حائز اهمیت است که هیچ مستندی دال بر تأثیر منفی فروکتوز طبیعی در میوه، سبزیجات و عسل بر کبد و ابتلا به کبد چرب غیر الکلی وجود ندارد و تنها فروکتوز مصنوعی که در منابعی مانند ساکارز، آب میوه‌های صنعتی، مواد قندی و شیرینیجات وجود دارد، به کبد چرب غیر الکلی منجر می‌شود [۵۰]. بنابراین برای جامعه پزشکی ضروری است که عوامل ایجاد کننده کبدچرب غیر الکلی را شناسایی کرده و عوامل مستعد کننده کبدچرب را به حداقل برساند. شناسایی صحیح و مدیریت این شرایط یک وظیفه اصلی در نظام بهداشتی کشورها است و از آنجایی که هیچ داروی اختصاصی برای درمان کبد چرب تا کنون یافت نشده است تعدیل در سبک زندگی در حال حاضر به عنوان خط اول درمان کبد چرب شناخته شده است. علی‌رغم یافته‌های مهمی که از مطالعه بدست آمد با توجه به این که این مطالعه بدون در نظر گرفتن تفکیک سنی انجام شده است، از نظر گسترش نتایج محدودیت‌هایی دارد که نیاز مند تکرار مطالعه با در نظر گرفتن سن به عنوان یکی از معیارهای ورود به مطالعه می‌باشد. همچنین به خاطر ماهیت مطالعه مروری رابطه علت و معلولی دست یافتنی نبود. بنابراین پیشنهاد می‌شود مطالعات مداخله‌ای به منظور بررسی علت معلولی صورت گیرد.

### نتیجه‌گیری

این مطالعه از آن جهت حائز اهمیت است که به بررسی رفتارهای تغذیه‌ای، فعالیت بدنی و کشیدن سیگار به عنوان عوامل خطر بیماری کبد چرب که عمدتاً از طریق مداخلات آموزشی قابل تغییر است می‌پردازد. به طور کلی تعیین عوامل خطر قابل تغییر برای پیشگیری و درمان کبد چرب در کاهش میزان بروز این بیماری حائز اهمیت است. در این زمینه ترکیبی از استراتژی‌های آموزشی، رفتاری و انگیزشی برای تغییر سبک زندگی بیماران ضروری است که این امر همکاری تیمی از متخصصان روانشناسی، تغذیه و ورزشی را می‌طلبد. طراحی و اجرای برنامه‌های آموزشی با هدف افزایش سطح آگاهی‌های عمومی در زمینه عوامل خطر بروز این بیماری در افراد مبتلا و غیر مبتلا، بهبود نگرش‌های افراد به عنوان عامل مساعد کننده بروز رفتارهای تغذیه‌ای سالم، توانمند سازی افراد برای اتخاذ سبک زندگی سالم می‌تواند منجر به بهبود عادات تغذیه‌ای و به تبع آن شاخص توده بدنی، افزایش سطح فعالیت و کاهش مصرف سیگار شده و در پیشگیری یا بروز موارد جدید این بیماری اثر بخش باشد.

### سپاسگزاری

تیم تحقیق نهایت سپاس و قدردانی خود را از مسؤول واحد اطلاعات و فناوری دانشکده‌های پرستاری و مامایی تهران ابراز می‌دارد که با راهنمایی در انتخاب کلیدواژه‌های مناسب برای دریافت بهترین و مناسبترین مقالات و معرفی پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر و مناسب پژوهشگران را یاری نمودند.

الکلی را به صورت غیر مستقیم مطرح می‌کردند. اما مطالعاتی که اخیراً انجام شده فرضیه جدیدی برای پیشرفت بیماری کبد چرب غیر الکلی بیان کرده است. مطالعه‌ای که توسط Yu Liu و همکارانش در چین به شکل مقطعی در سال ۲۰۱۳ بر روی افراد سیگاری فعال و غیر فعال انجام شد، نتایج مهمی را به دنبال داشت. یو لئو و همکارانش با بررسی تأثیر کشیدن سیگار به صورت فعال بر روی ۸۵۸۰ از افراد غیر مبتلا به کبد چرب غیر الکلی بیان داشتند که کشیدن سیگار به صورت فعال بیش از ۴۰ عدد در روز (۴۳٪ افزایش ابتلا به کبد چرب غیر الکلی) به صورت یک فاکتور مستقل مانند افزایش شاخص توده بدنی نقش مهمی در پیشرفت و ابتلا به کبد چرب غیر الکلی دارد. این دو فاکتور نه تنها تأثیر مستقل بر روی پیشرفت بیماری کبد چرب غیر الکلی دارند بلکه هرکدام تأثیر دیگری را شدت می‌بخشند. به طوری که در این مطالعه ۸۵/۸ درصد از افراد سیگاری که بیش از ۴۰ عدد سیگار مصرف می‌کردند دچار اضافه وزن شده بودند. اما نتایج مطالعه بر روی ۶۸۵۹ از افراد غیر مبتلا به کبد چرب غیر الکلی که در معرض دود سیگار در سنین کودکی و نوجوانی بودند حاکی از ارتباط معنی دار ابتلا به کبد چرب غیر الکلی در بین این افراد بود. البته در بین ۶۸۵۹ نفر از افراد شرکت کننده تنها زنانی که هم در دوران کودکی و هم در دوران نوجوانی در معرض دود سیگار بودند رابطه معناداری مشاهده شد و هیچ رابطه معناداری در بین مردان شرکت کننده و مصرف سیگار به صورت غیرفعال مشاهده نشد [۴۷]. در پایان باید اشاره کرد نیاز به مطالعات بیشتری در این زمینه وجود دارد و باید مطالعات فرآوانی به شکل کارآزمایی بالینی در این حیطه صورت گیرد.

### بحث

کبد به عنوان بزرگترین غده بدن که مسئول ۵۰۰ عملکرد جداگانه در ترکیب با دیگر سیستم‌ها و اندام‌ها می‌باشد نقش بسیار حیاتی در بقا و ادامه زندگی انسان‌ها دارد. کبد چرب غیر الکلی یکی از انواع بیماری‌های کبدی است که می‌تواند زندگی این ارگان حیاتی را به مخاطره بیندازد. کبد چرب غیر الکلی با افزایش ریسک بیماری‌های قلبی و عوارض کبدی مثل سیروز و سرطان کبد همراه است. اما در عین خطر آفرینی برای بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی می‌تواند به راحتی پیشگیری و یا حتی درمان شود. درمان اصلی این بیماری سبک زندگی متعادل است. در حقیقت مهمترین و تنها راه درمان شناخته شده برای این بیماران به کار بستن استراتژی کاهش وزن + رژیم غذایی پر فیبر، آنتی اکسیدان‌ها، محصولات پروبیوتیکی، ماهی، کاهش مصرف در فرآورده‌های گوشت قرمز و عدم استفاده از مواد غنی شده از فروکتوز و چربی + فعالیت بدنی می‌باشد. بررسی تاریخچه عادات غذایی افراد مبتلا به کبد چرب غیر الکلی در مطالعات مختلف نشان می‌دهد که مصرف فیبر در این افراد عمدتاً پایین بوده و رژیم غذایی غنی از فروکتوز و اسیدهای چرب اشباع شده مثل رژیم‌های غذایی غربی را دارند [۴۸، ۴۹]. فروکتوز با تسریع فرایند لیپوژنز در کبد و افزایش تری‌گلیسرید، LDL و کلسترول خون باعث افزایش وزن و تجمع چربی در ماهیچه‌ها می‌گردد و در نتیجه منجر به کبد چرب می‌شود. اهمیت مصرف فروکتوز در ابتلا به کبد چرب تا اندازه‌ای است که مصرف

## References

- Moshkani R, Saneei P, Esmailzadeh A, Keshteli A, Feizi A, Adibi P. Association between patterns of dietary habits and obesity in Iranian adults. *Iran J Nutr Sci Food Technol* 2016;11(2):19-34.
- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980;55(7):434-8. [pmid: 7382552](#)
- St George A, Bauman A, Johnston A, Farrell G, Chey T, George J. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2009;50(1):68-76. [doi: 10.1002/hep.22940](#) [pmid: 19444870](#)
- Tsuneto A, Hida A, Sera N, Imaizumi M, Ichimaru S, Nakashima E, et al. Fatty liver incidence and predictive variables. *Hypertens Res.* 2010;33(6):638-43. [doi: 10.1038/hr.2010.45](#) [pmid: 20379184](#)
- Lankarani KB, Ghaffarpasand F, Mahmoodi M, Lotfi M, Zamiri N, Heydari ST, et al. Non alcoholic fatty liver disease in southern Iran: a population based study. *Hepat Mon.* 2013;13(5):e9248. [doi: 10.5812/hepatmon.9248](#) [pmid: 23922564](#)
- European Association for the Study of the L, European Association for the Study of D, European Association for the Study of O. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Obes Facts.* 2016;9(2):65-90. [doi: 10.1159/000443344](#) [pmid: 27055256](#)
- Nikroo H, Mohammadian M, Nematy M, Sima H, Attarzadeh Hosseini S. [The Effect of Diet and Exercise on Improvement of Quality of Life in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis]. *J Kerman Univ Med Sci.* 2015;22(1):61-72.
- Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: current concepts and management strategies. *Clin Med (Lond).* 2006;6(1):19-25. [doi: 10.7861/clinmedicine.6-1-19](#) [pmid: 16521351](#)
- Anstee Q, Targher G, Day C. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(6):330-44.
- Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology.* 2009;49(1):306-17. [doi: 10.1002/hep.22603](#) [pmid: 19065650](#)
- Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(3):274-85. [doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x](#) [pmid: 21623852](#)
- El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;126(2):460-8. [pmid: 14762783](#)
- Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2014;59(3):1174-97. [doi: 10.1002/hep.26717](#) [pmid: 24002776](#)
- Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J Hepatol.* 2008;49(4):600-7. [doi: 10.1016/j.jhep.2008.06.012](#) [pmid: 18672311](#)
- Targher G, Pichiri I, Zoppini G, Trombetta M, Bonora E. Increased prevalence of chronic kidney disease in patients with Type 1 diabetes and non-alcoholic fatty liver. *Diabet Med.* 2012;29(2):220-6. [doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03427.x](#) [pmid: 21883436](#)
- Lee YI, Lim YS, Park HS. Colorectal neoplasms in relation to non-alcoholic fatty liver disease in Korean women: a retrospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(1):91-5. [doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06816.x](#) [pmid: 21679251](#)
- WHO. The world health report 2017- reduce risk Geneva: World Health Organization; 2017 [cited 2018]. Available from: <http://www.who.int/whr/2017/en/>.
- Fatemeh R, Malek Afagh S, Zamani Alaviche F, Kamalikhah T. [Assessment of Basij Trainers Life Style and Its Related Factors in Medical Sciences University of Tehran State in 2013 and 2014]. *J Toloo-e-Behdasht Sci.* 2007;15(1):98-107.
- Dehghan P, Miwechi M, Izadi E, Sohrabi M. [Comparison of Nutritional Behaviors and Body Mass Index in Patients with and without Non-Alcoholic Fatty Liver Disease]. *Commun Health.* 2015;2(2):80-7.
- Jun DW. [The role of diet in non-alcoholic fatty liver disease]. *Korean J Gastroenterol.* 2013;61(5):243-51. [pmid: 23756665](#)
- Viljanen AP, Iozzo P, Borra R, Kankaanpaa M, Karmi A, Lautamaki R, et al. Effect of weight loss on liver free fatty acid uptake and hepatic insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(1):50-5. [doi: 10.1210/jc.2008-1689](#) [pmid: 18957499](#)
- Oddy WH, Herbison CE, Jacoby P, Ambrosini GL, O'Sullivan TA, Ayonrinde OT, et al. The Western dietary pattern is prospectively associated with nonalcoholic fatty liver disease in adolescence. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):778-85. [doi: 10.1038/ajg.2013.95](#) [pmid: 23545714](#)
- Trovato FM, Martines GF, Brischetto D, Catalano D, Musumeci G, Trovato GM. Fatty liver disease and lifestyle in youngsters: diet, food intake frequency, exercise, sleep shortage and fashion. *Liver Int.* 2016;36(3):427-33. [doi: 10.1111/liv.12957](#) [pmid: 26346413](#)
- Bonyadi F, Tukmechi A, Mohebalian H. [An overview of probiotics and their role in cancer management]. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2014;24(112):128-40.
- Famouri F, Shariat Z, Hashemipour M, Keikha M, Kelishadi R. [Effects of Probiotics on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children and Adolescents]. *J Hepatol.* 2017;64(3):413-7.
- Kelishadi R, Farajian S, Mirolohi M. Probiotics as a novel treatment for non-alcoholic Fatty liver disease; a systematic review on the current evidences. *Hepat Mon.* 2013;13(4):e7233. [doi: 10.5812/hepatmon.7233](#) [pmid: 23885277](#)
- Edmison J, McCullough AJ. Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data. *Clin Liver Dis.* 2007;11(1):75-104, ix. [doi: 10.1016/j.cld.2007.02.011](#) [pmid: 17544973](#)
- Sies H. Oxidative Stress: Introductory Remarks. New York: Academic Press; 1985. 1-8 p.
- Videla LA, Rodrigo R, Orellana M, Fernandez V, Tapia G, Quinones L, et al. Oxidative stress-related parameters in the liver of non-alcoholic fatty liver disease patients. *Clin Sci (Lond).* 2004;106(3):261-8. [doi: 10.1042/CS20030285](#) [pmid: 14556645](#)



30. Cesar TB, Aptekmann NP, Araujo MP, Vinagre CC, Maranhao RC. Orange juice decreases low-density lipoprotein cholesterol in hypercholesterolemic subjects and improves lipid transfer to high-density lipoprotein in normal and hypercholesterolemic subjects. *Nutr Res.* 2010;30(10):689-94. doi: 10.1016/j.nutres.2010.09.006 pmid: 21056284
31. Ostad Rahimi A, Mahdavi R, Somi MH, Tarzamani MK. Oxidative stress-related parameters and antioxidant status in non-alcoholic fatty liver disease patients. *Iran J Endocrinol Metab* 2011;12(5):493-9.
32. Da Silva HE, Arendt BM, Noureldin SA, Therapondos G, Guindi M, Allard JP. A cross-sectional study assessing dietary intake and physical activity in Canadian patients with nonalcoholic fatty liver disease vs healthy controls. *J Acad Nutr Diet.* 2014;114(8):1181-94. doi: 10.1016/j.jand.2014.01.009 pmid: 24631112
33. Dehghan P, Miwechi M, Izadi E, Mohammadi F, Sohrabi M. [Comparison of Physical Activity and Body Mass Index in Patients with and without Non-Alcoholic Fatty Liver Disease]. *Commun Health.* 2015;1(2):81-8.
34. van der Heijden GJ, Wang ZJ, Chu ZD, Sauer PJ, Haymond MW, Rodriguez LM, et al. A 12-week aerobic exercise program reduces hepatic fat accumulation and insulin resistance in obese, Hispanic adolescents. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18(2):384-90. doi: 10.1038/oby.2009.274 pmid: 19696755
35. Devries MC, Samjoo IA, Hamadeh MJ, Tarnopolsky MA. Effect of endurance exercise on hepatic lipid content, enzymes, and adiposity in men and women. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16(10):2281-8. doi: 10.1038/oby.2008.358 pmid: 18719669
36. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, 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(3):603-8. pmid: 15734833
37. Yoshimura E, Kumahara H, Tobina T, Matsuda T, Ayabe M, Kiyonaga A, et al. Lifestyle intervention involving calorie restriction with or without aerobic exercise training improves liver fat in adults with visceral adiposity. *J Obes.* 2014;2014:197216. doi: 10.1155/2014/197216 pmid: 24864199
38. Mir HM, Stepanova M, Afendy H, Cable R, Younossi ZM. Association of Sleep Disorders with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Population-based Study. *J Clin Exp Hepatol.* 2013;3(3):181-5. doi: 10.1016/j.jceh.2013.06.004 pmid: 25755498
39. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Panjawatanan P, Ungprasert P. Short sleep duration and risk of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(11):1802-7. doi: 10.1111/jgh.13391 pmid: 27029776
40. Jarrar MH, Baranova A, Collantes R, Ranard B, Stepanova M, Bennett C, et al. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(5):412-21. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03586.x pmid: 18081738
41. Spiegel K, Tasali E, Leproult R, Scherberg N, Van Cauter E. Twenty-four-hour profiles of acylated and total ghrelin: relationship with glucose levels and impact of time of day and sleep. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):486-93. doi: 10.1210/jc.2010-1978 pmid: 21106712
42. Kim CW, Yun KE, Jung HS, Chang Y, Choi ES, Kwon MJ, et al. Sleep duration and quality in relation to non-alcoholic fatty liver disease in middle-aged workers and their spouses. *J Hepatol.* 2013;59(2):351-7. doi: 10.1016/j.jhep.2013.03.035 pmid: 23578884
43. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Scala L, Zenari L, et al. Associations between plasma adiponectin concentrations and liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64(6):679-83. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02527.x pmid: 16712671
44. Kitade M, Yoshiji H, Kojima H, Ikenaka Y, Noguchi R, Kaji K, et al. Leptin-mediated neovascularization is a prerequisite for progression of nonalcoholic steatohepatitis in rats. *Hepatology.* 2006;44(4):983-91. doi: 10.1002/hep.21338 pmid: 17006938
45. Janzon L, Berntorp K, Hanson M, Lindell SE, Trell E. Glucose tolerance and smoking: a population study of oral and intravenous glucose tolerance tests in middle-aged men. *Diabetologia.* 1983;25(2):86-8. pmid: 6354814
46. Chiang PH, Chang TY, Chen JD. Synergistic effect of fatty liver and smoking on metabolic syndrome. *World J Gastroenterol.* 2009;15(42):5334-9. pmid: 19908343
47. Liu Y, Dai M, Bi Y, Xu M, Xu Y, Li M, et al. Active smoking, passive smoking, and risk of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population-based study in China. *J Epidemiol.* 2013;23(2):115-21. pmid: 23399520
48. Zelber-Sagi S, Ratziu V, Oren R. Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol.* 2011;17(29):3377-89. doi: 10.3748/wjg.v17.i29.3377 pmid: 21876630
49. Basaranoglu M, Basaranoglu G, Bugianesi E. Carbohydrate intake and nonalcoholic fatty liver disease: fructose as a weapon of mass destruction. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2015;4(2):109-16. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.11.05 pmid: 26005677
50. Abdelmalek MF, Day C. Sugar sweetened beverages and fatty liver disease: Rising concern and call to action. *J Hepatol.* 2015;63(2):306-8. doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.021 pmid: 26036988