

# Epidemiology and risk factor of non-alcoholic fatty liver diseases in Iran and worldwide: A literature review

Ahmad Hormati<sup>1,2</sup>, Sajjad Rezvan<sup>3</sup>, Rasool Karimi Matlob<sup>2</sup>, Sajjad Ahmadpour<sup>2</sup>,  
Saied Karimi Matlob<sup>2,\*</sup>

Systematic Review

<sup>1</sup> Colorectal Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Gastroenterology and Hepatology Diseases Research Center, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran

<sup>3</sup> Radiology Resident, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

## ABSTRACT

Over the past two decades, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has progressed from a relatively unknown disease to one of the leading causes of chronic liver disease with an increasing prevalence that can lead to cirrhosis and liver failure. Due to the obesity prevalence and the increasing prevalence of metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver and its progressive form, Non - Alcoholic Steatohepatitis (NASH), is more common in different parts of the world. However, there is no exact and non-invasive way to diagnose this disease. It is estimated that the obesity prevalence will continue to exacerbate non-alcoholic fatty liver prevalence and its long-term complications, leading to enormous clinical and economic burdens. This article reviews the epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in Iran and the world and related risk factors. Google Scholar and PubMed databases were used to identify studies on the epidemiology of non-alcoholic fatty liver worldwide.

**Keywords:** Non-alcoholic fatty liver diseases, Epidemiology, Risk factor

*please cite this paper as:*

Hormati A, Rezvan S, Karimi Matlob R, Ahmadpour S, Karimi Matlob S. Epidemiology and risk factor of non-alcoholic fatty liver diseases in Iran and worldwide: A literature review, *Govaresh* 2021;26:6-16.

### \*Corresponding author:

Saied Karimi Matlob, MD  
Gastroenterology and Hepatology Diseases Research  
Center, Qom University of Medical Sciences, Qom,  
Iran  
Telefax: + 98 253 6622035  
E-mail: rasoolkarimi2021@gmail.com

Received: 30 Dec. 2020

Edited: 16 Mar. 2021

Accepted: 17 Mar. 2021

## اپیدمیولوژی و ریسک فاکتورهای کبد چرب در ایران و جهان: مقاله مروری

احمد حرمتی<sup>۱،۲</sup>، سجاد رضوان<sup>۳</sup>، رسول کریمی مطلوب<sup>۲</sup>، سجاد احمدپور<sup>۲</sup>، سعید کریمی مطلوب<sup>۲،\*</sup>

<sup>۱</sup> مرکز تحقیقات کولورکتال، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران  
<sup>۲</sup> مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران  
<sup>۳</sup> دستیار رادیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران

## چکیده

در طی دو دهه ی گذشته، بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) از یک بیماری به نسبت ناشناخته به یکی از دلایل عمده بیماری مزمن کبدی با شیوع افزایش یابنده تبدیل شده است که می تواند به سیروز و نارسایی کبدی تبدیل شود. به دلیل اپیدمی چاقی و شیوع فزاینده سندرم متابولیک، کبد چرب غیرالکلی و فرم پیشرونده آن، استئوهپاتیت غیرالکلی (NASH)، بیشتر در مناطق مختلف جهان دیده می شود. با این وجود، هیچ روش دقیق و غیرتهاجمی برای تشخیص این بیماری وجود ندارد. تخمین زده می شود که اپیدمی چاقی همچنان بر فشار کبد چرب غیرالکلی و عوارض طولانی مدت آن دامن بزند که باعث ایجاد بار کلینیکی و اقتصادی بسیار زیادی شود. این مقاله به بررسی اپیدمیولوژی کبد چرب غیرالکلی در ایران و جهان و ریسک فاکتورهای مرتبط با آن می پردازد. برای شناسایی مطالعات مربوط به اپیدمیولوژی کبد چرب غیرالکلی در پایگاه داده google scholar و PubMed استفاده شد.

کلید واژه: بیماری کبد چرب غیرالکلی، اپیدمیولوژی، ریسک فاکتور

گوارش / دوره ۲۶، شماره ۱ / بهار ۱۴۰۰ - ۶

ونولار و نواحی پری پورتال)، ایجاد می شود. این اختلال از استئاتوز (کبد چرب ساده که یک اختلال خوش خیم است) تا استئاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH)<sup>۲</sup> که در آن تجمع چربی همراه با التهاب و آسیب و فیبروز بافت کبدی دیده می شود، و در نهایت فیبروز پیشرفته و سیروز متغیر می باشد. همچنین در برخی موارد باعث توسعه کارسینوم سلول های کبدی نیز می شود.

کبد چرب غیرالکلی با علل ثانویه غیر از مصرف قابل توجه الکل ایجاد می شود. کبد چرب غیرالکلی اولیه اغلب با حداقل یکی از ویژگی های سندرم متابولیک شامل اختلال تحمل گلوکز، چاقی مرکزی، هیپرتانسیون، هیپرتری گلیسیریدمی و HDL پایین همراهی دارد. شیوع آن با افزایش شدت و تعدد ویژگی های سندرم متابولیک افزایش می یابد. با وجود این که بیماری های خاموش کبد شایع نمی باشند و استئاتوز تاکنون شایع ترین یافته بوده است، اما اختلالات التهابی نیز یک گروه مهم را تشکیل می دهند. علل ثانویه کبد چرب شامل داروها، سموم، تغذیه وریدی، هیپوتیروئیدی و جراحی بای پس ژژنوالیال می باشد. (۱-۳)

حدود ۴۸ تا ۱۰۰ درصد بیماران کبد چرب غیرالکلی بدون علامت هستند. تشخیص اغلب به دنبال یافته های غیر طبیعی از آزمایش های معمول بیوشیمی، سونوگرافی شکم یا ارزیابی خطر قلبی و عروقی است. غربالگری کبد چرب غیرالکلی در بیماران بدون علامت و حتی در بیماران پر خطر بحث برانگیز است. اگرچه نمونه برداری از کبد استاندارد طلایی در تشخیص کبد چرب غیرالکلی و استئاتوهپاتیت است، اما این روش

## زمینه و هدف:

بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD)<sup>۱</sup> برای اولین بار در دهه ۱۹۵۰ و زمانی که کبد چرب در گروهی از بیماران چاق تشخیص داده شد، توصیف گردید. در سال ۱۹۸۰ لودویگ<sup>۲</sup> و همکاران ۲۰ بیمار چاق، دیابتی و غیرالکلی را معرفی کردند که در بیوپسی کبد آن ها یافته های مشابه بیماران دچار بیماری کبد چرب الکلی داشتند و اصطلاح کبد چرب غیرالکلی از آن زمان بوجود آمد. (۱)

کبد چرب یکی از اختلالات مزمن کبدی است که همراه با تجمع لیپید در هیاتوسیت ها می باشد و معمولا در نتیجه تجمع چربی در کبد به میزان بیش از ۵ درصد وزن کبد (به طور عمده در منطقه پری

1. Non alcoholic fatty liver disease
2. Ludwig

## \* نویسنده مسئول: سعید کریمی مطلوب

مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران

تلفکس: ۰۲۵۳-۶۶۲۲۰۳۵

پست الکترونیک: rasoolkarimi2021@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۹/۱۰/۱۰

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۹/۱۲/۲۶

تاریخ پذیرش: ۹۹/۱۲/۲۷

3. Non alcoholic steatohepatitis

### اپیدمیولوژی

بیماری کبد چرب غیرالکلی، از دسته بیماری‌هایی است که تظاهرات بسیار متنوعی دارد و در همه ملل و اقوام سراسر دنیا دیده شده است. این بیماری، مختص یک جنس نیست و در هر دو جنس وجود دارد (۷) تاکنون، تخمین زده شده است که شیوع جهانی آن، تقریباً یک میلیارد می‌باشد (۸) و به طور کلی، بیشترین شیوع کبد چرب، مربوط به منطقه خاورمیانه و آمریکای جنوبی و کمترین شیوع آن، مربوط به آفریقا گزارش شده است. (۹) بنابر مطالعات انجام شده، بیماری کبد چرب غیرالکلی، یکی از شایع‌ترین بیماری‌های کبدی است که در ایالات متحده وجود دارد و تقریباً بین ۸۰ تا ۱۰۰ میلیون نفر از مردم آن‌ها، به آن مبتلا هستند که از بین آمار استخراج شده، تقریباً ۲۵٪ از آن‌ها نیز به استئوهایپیت غیرالکلی پیشرفت می‌کنند. در کشورهای اروپایی نیز گزارش شده است که شیوع کبد چرب غیرالکلی به طور گسترده‌ای بین ۱/۳ الی ۴۱/۲ درصد، متغیر است و امکان افزایش آن، در سال‌های آینده بسیار زیاد می‌باشد. (۱۰، ۱۱) شیوع آن در کشورهای غربی نیز به طور کلی، ۲۰ الی ۳۰ درصد می‌باشد. (۷)

در طول سه دهه گذشته، به دنبال تغییراتی که در سبک زندگی و عادات غذایی ایجاد شده است، علاوه بر میزان بالای استعداد ژنتیکی در چندین گروه جامعه، شیوع کبد چرب در مناطق آسیایی و اقیانوسیه، به طور قابل توجهی افزایش یافته است. براساس مطالعات تصویربرداری کبدی، تقریباً یک چهارم با فاصله اطمینان (۳۱-۲۳/۳) (CI) ۹۵٪ از کل جمعیت ساکن مناطق آسیایی، به کبد چرب مبتلا هستند. (۷) مطالعات متفاوتی نیز در کشورهای متعدد انجام شده است. در کشور ژاپن، میزان بروز سالانه کبد چرب غیرالکلی، ۱۰٪ گزارش شده است. همچنین، در مطالعه دیگری که در ژاپن جهت طبقه‌بندی بیماران مبتلا انجام شده، میزان بروز کبد چرب در هر ۱۰۰۰ نفر که از نظر ریسک فاکتورهای مانند سطح پلاسمایی آمینوترانسفراز بالا، وزن بالا و مقاومت به انسولین مثبت بوده‌اند، ۳۱ نفر در سال بوده است. بنابر نتایج یک مطالعه متاآنالیز گسترده، میزان وقوع کبد چرب غیرالکلی در مناطق آسیا و اسرائیل در هر ۱۰۰۰ نفر، به ترتیب ۵۲ و ۲۸ نفر بوده است (فاصله اطمینان (CI) ۹۵٪: ۹۷-۲۸ و ۴۱-۱۹). (۱۲) در برخی از کشورها نیز، شیوع کبد چرب، بیش از ۴۰ درصد گزارش شده است.

از مهم‌ترین ریسک فاکتورهایی که برای کبد چرب غیرالکلی گزارش شده می‌توان به BMI بالا، دیابت، مقاومت به انسولین و سندرم متابولیک اشاره کرد. از شایع‌ترین تظاهرات کبد چرب در آسیایی‌ها، می‌توان با تظاهرات خارج کبدی آن مانند سیستم قلبی - عروقی، دستگاه گوارش و کلیه همراه است. لازم به ذکر است که بنابر شواهد آشکاری که وجود دارد، هیپاتیت B و هیپاتیت C یکی از شایع‌ترین علل ابتلا به کبد چرب در آسیا بوده است. (۱۳، ۱۴) علاوه بر موارد ذکر شده، ریسک فاکتورهای دیگری برای شیوع بالای کبد چرب در مناطق آسیایی و اقیانوسیه شناسایی شده است که عبارتند از: هیپوتیروئیدی، سندرم تخمدان پلی کیستیک، آپنه انسدادی خواب، افت فشار خون و افت قند خون. (۱۵)

### شیوع و بروز کبد چرب در جهان

مطالعات اپیدمیولوژیک، کبد چرب غیر الکللی را به دلیل افزایش چشمگیر میزان آن در دهه‌های گذشته به علت تغییر سبک زندگی و همچنین میزان تشخیص بالاتر، به عنوان یک مشکل بهداشتی در حال ظهور شناسایی کرده‌اند (۱۸-۱۶). میزان شیوع کبد چرب غیرالکلی در کل جهان ۱۰-۲۴ درصد تخمین زده شده است و در افراد چاق شیوع کبد چرب غیرالکلی به ۵۷/۵ تا ۷۴ درصد هم می‌رسد. (۱۹) میزان شیوع

دارای معایب متعددی از جمله هزینه، تهاجم و وابستگی به مهارت اپراتور و سایر موارد است. روش‌های دیگری مانند چندین مارکر یا آزمایش غیرتهاجمی برای اهداف تشخیصی از جمله معیارهای بیوشیمیایی (سطح آمینوترانسفراز) و تصویربرداری کبدی (سونوگرافی، توموگرافی کامپیوتری و تصویربرداری تشدید مغناطیسی) ارائه شده است، با این حال این مارکرها و آزمایش‌ها محدودیت‌هایی دارند. (۴)

علایم بالینی بیماری کبد چرب غیر قابل اعتماد و غیراختصاصی است و با شدت بیماری در بافت‌شناسی ارتباطی ندارد. خستگی علامت شایعی در بیماران است. بروز آسیت، زردی، آنژیوم عنکبوتی، اریتم کف دست، اسپلنومگالی و ایجاد خونریزی از واریس‌ها نشان‌دهنده سیروز جبران‌نشده بوده و کمتر شایع است. یافته‌های آزمایشگاهی افزایش AST و ALT دو تا چهار برابر،  $AST/ALT > 1$ ، افزایش مختصر آلکالین فسفاتاز، بیلی‌روبین، آلبومین، پروترومبین و فریتین نرمال و ANA با تیترا پایین را نشان می‌دهد. بین سطح فریتین سرم و فیبروز کبد در میان بیماران کبد چرب غیرالکلی ارتباط وجود دارد و اگر این نتایج در تحقیقات بیشتری تکرار شود، اندازه‌گیری سطح فریتین سرم برای پیش‌بینی احتمال فیبروز پیشرفته کبد توصیه می‌شود. (۲، ۵)

بروز و شیوع واقعی کبد چرب غیرالکلی را به علت تنوع در تعریف بیماری به سختی می‌توان مشخص کرد. تقریباً ۳۰ درصد جمعیت جهان به کبد چرب غیرالکلی مبتلا هستند که ۵ درصد آن‌ها دچار استئاتوهایپیت غیرالکلی شده و از این گروه (۵ درصد) نیز حدود ۲۰ درصد به سیروز کبدی مبتلا می‌شوند. (۲، ۶) در چند دهه گذشته، چاقی به یک مشکل بهداشتی همه‌گیر تبدیل شده است و در نتیجه، شاهد افزایش شیوع کبد چرب غیرالکلی در همه گروه‌های سنی هستیم. (۴)

### روش بررسی

این مطالعه یک مطالعه مروری سیستماتیک است و براساس مطالعات انجام شده قبلی با جستجو در سایت‌های «Google scholar»، «SID»، «Magiran» و «PubMed» و غیره با کلیدواژه‌های «Prevalence»، «Incidence»، «Nonalcoholic fatty liver disease»، «Risk factors»، «Epidemiology» نگارش مقالات حاصل از موتورهای جستجوی فوق به‌دست آمده است. مقالات در سال‌های ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۰ بررسی شدند. مقالات مورد بررسی در این مطالعه فقط شامل ملاک‌های مورد نظر طبق کلیدواژه بوده و در رابطه با شیوع، بروز و ریسک فاکتورهای کبد چرب غیرالکلی در ایران، آسیا، اروپا، آمریکا و آفریقا را در برمی‌گیرد. جستجوی مبتنی بر استفاده ترکیبی از کلمات کلیدی نیز انجام شد تا اطمینان حاصل شود که آخرین چکیده‌ها و انتشارات مربوطه به‌دست آمده است و هیچ مطالعه‌ای با شرکت‌کنندگان انسانی یا حیوانات توسط هر یک از نویسندگان نیست.

### یافته‌ها

در بررسی و غربالگری اولیه بوسیله عناوین و چکیده مقالات حدود ۵۰۰ مقاله از تعداد کلی ۷۵۰ مقاله یافت‌شده، حذف شدند. از بین مقالات باقیمانده تعداد ۱۰۰ مقاله پس از بررسی متن کنار گذاشته شدند و مقالات مرتبط باقیمانده بر اساس عناوین زیر دسته‌بندی شدند. اپیدمیولوژی جهانی کبد چرب، شیوع در آسیا و ایران، شیوع در اروپا و آمریکا، شیوع در آفریقا، ریسک فاکتورها و بیماری‌های مرتبط با کبد چرب.

گزارش شده کبد چرب غیرالکلی با تشخیص به روش اولتراسونوگرافی در مطالعات و مناطق مختلف گزارش شده دارای دامنه وسیعی از تنوع است (۲۰). دامنه گزارش شده کبد چرب غیرالکلی از ۲۰٪ تا ۶۰٪ در کشورهای توسعه یافته و از ۱٪ تا ۳۰٪ در کشورهای در حال توسعه و آسیایی متغیر است (۲۱، ۲۲).

### شیوع در اروپا و آمریکا

کبد چرب غیرالکلی به شایع‌ترین علت بیماری مزمن کبدی در کشورهای غربی تبدیل شده است. از آنجا که به نظر می‌رسد جمعیت در قاره آمریکا به ویژه به چاقی و دیابت نوع دو حساس است و به دلیل سبک زندگی غیرفعال با تغذیه پرچرم و پرکالری، انتظار می‌رود کبد چرب غیرالکلی به یک بیماری بسیار شایع در این منطقه تبدیل شود (۴). میزان شیوع کبد چرب غیرالکلی در آمریکا و اروپا ۱۴ تا ۲۰ درصد است. در آمریکا این بیماری یکی از شایع‌ترین علل مراجعه بیماران به متخصصین گوارش به صورت سرپایی نیز می‌باشد (۲). در یک مطالعه میزان کبد چرب غیر الکی در کشورهای غربی ۱۵ تا ۴۰ درصد گزارش شده است (۲۳). شیوع کبد چرب غیر الکی با تشخیص به روش اولتراسونوگرافی در ایالات متحده ۳۴ درصد گزارش شده است (۲۴).

در قاره آمریکا، بیشتر مطالعات کبد چرب غیرالکلی به جای جمعیت عمومی، بر روی گروه‌های خاصی متمرکز بوده و مطالعات کمی در مورد شیوع کلی کبد چرب غیرالکلی در کشورها یا مناطق خاص وجود دارد. از این رو، میزان شیوع دقیق آن در کل قاره ناشناخته مانده است. انتظار می‌رود شیوع کبد چرب غیرالکلی در قاره آمریکا به ویژه در آمریکای جنوبی با توجه به تحولات اقتصادی اجتماعی و جمعیتی طی ۲۰ سال گذشته و عادات‌های غذایی ناسالم مرتبط با آن، ایجاد سبک زندگی شهری صنعتی و تغییر مشخصات اپیدمیولوژیکی شیوع بیماری، افزایش یابد. به دلیل افزایش طول عمر و کاهش شیوع بیماری‌های عفونی، شیوع بیماری‌های مزمن غیرواگیر، به طور عمده بیماری‌های قلبی عروقی و سرطان افزایش یافته است. در مکزیک، تغییراتی در وضعیت جمعیت ایجاد شده که ناشی از روند پیر شدن جمعیت و به دنبال آن، تغییر در قدرت باروری و افزایش مرگ و میر بوده است. مشکلات مربوط به وضعیت تغذیه مردم مانند شیوع بالای سوء تغذیه نیز یکی از علل مهم بروز بیماری‌های مزمن غیرواگیر مرتبط به رژیم غذایی بوده است. این تغییرات با فرآیندهای سریع شهرنشینی و رشد اقتصادی همراه است، زیرا تغییرات و نوآوری‌های فن‌آوری، منجر به کاهش سطح فعالیت بدنی و تغییر در الگوی غذایی از جمله افزایش مصرف غذاهای فرآوری شده و پرکالری شده است (۲۵). در این زمینه مداخلات بهداشتی برای پیشگیری یا مدیریت بیماری‌های مزمن مورد نیاز است، به این علت که از ده علت اصلی مرگ و میر بزرگسالان در قاره آمریکا، هفت مورد بیماری مزمن است. شیوع کبد چرب غیرالکلی در آمریکا با استفاده از روش‌های مختلف تشخیصی بررسی شده و بسته به آزمایش غربالگری استفاده شده و جمعیت خاص مورد مطالعه متفاوت است (۴).

### شیوع در آفریقا

با وجود مطالعات بسیار گسترده‌ای که در زمینه بررسی شیوع کبد چرب در آفریقا انجام شده است، نتایج بسیار کمی در مورد شیوع کبد چرب غیرالکلی در کشورهای آفریقایی در دسترس است که یا داده‌های حاصل شده بسیار کم بوده یا جامعه آماری مورد بررسی آن‌ها بسیار محدود و کوچک بوده است. به طور کلی، شیوع کبد چرب در کشورهای آفریقایی، ۱۳/۵ درصد گزارش شده است که کمترین میزان گزارش شده

نسبت به قاره‌های دیگر است (۲۶).

نکته بسیار قابل توجه در مورد بیماری کبد چرب در کشورهای آفریقایی، میزان شیوع بیماری‌های کبدی مزمن است که بسیار زیاد و قابل توجه است. بنابر مطالعات انجام شده، نیجریه از دسته کشورهای است که به دنبال شیوع بسیار بالا، شیوع رو به افزایش بیماری کبد چرب در آینده را تخمین زده است (۲۷). ریسک فاکتورهای متعددی که امروزه در کشورهای آفریقایی شناسایی و گزارش شده‌اند نیز از عوامل مهم افزایش‌دهنده احتمالی شیوع ابتلا به کبد چرب به حساب می‌آیند. به طور مثال، مصرف زیاد الکل، چاقی، سابقه خانوادگی، قرار گرفتن در معرض سموم و مواد شیمیایی، از دسته ریسک فاکتورهای بسیار مهمی هستند که ارتباط بسیار معنادار و قابل توجهی با شیوع کبد چرب داشته و همچنین، در کشورهای آفریقایی بسیار شایع می‌باشند (۲۸). از مهم‌ترین اتیولوژی‌های شناخته شده بیماری‌های کبدی در کشورهای آفریقایی نیز می‌توان به ویروس‌های گوناگون مانند ویروس هپاتیت B، اختلالات متابولیک (مانند بیماری‌های خودایمنی) و عوامل ارثی مانند هموکروماتوز و دیابت نوع ۲ اشاره کرد (۲۹).

از آنجایی که ارتباط معنادار میان ریسک فاکتورهای بیماری کبد چرب مانند چاقی و دیابت نوع ۲، در آفریقا و خاورمیانه بسیار رو به افزایش است و با افزایش سن ارتباط مستقیم و معناداری دارد، بنابراین توجه به افزایش شیوع کبد چرب در کشورهای آفریقایی بسیار حائز اهمیت است (۳۰، ۳۱). بنابر مطالعات انجام شده، شیوع بیماران دیابتی مبتلا به کبد چرب در نیجریه ۱۶/۷ درصد و افراد غیردیابتی ۲/۵ تا ۴/۴ درصد تخمین زده شده است (۳۲). میزان بیماران دیابتی در آفریقای جنوبی نسبت به نیجریه بیشتر بوده و تقریباً ۳۶ درصد گزارش شده است (۲۶). که به طور قابل توجهی میزان شیوع در زنان دارای BMI بالا، اندازه دور کمر بیشتر از حد نرمال و سطح بالای تری گلیسیرید و کلسترول نسبت به مردان بیشتر بوده است (۳۳). طبق مطالعات انجام شده، شیوع بیماری کبد چرب در بیماران دیابتی سودانی، ۵۰ درصد و در بیماران مصری مبتلا به عفونت ویروسی هپاتیت C، بیشتر از ۵۰ درصد گزارش شده است (۳۴). در دیگر مطالعات انجام شده در کشور سودان نیز این مقیاس به ۲۰٪ در افراد چاق و ۵۳٪ در بیماران دیابتی تخمین زده شده است (۳۵) و در کودکان مصری ۶ تا ۱۴ ساله نیز ۱۵/۸ درصد گزارش شده است که به طور کلی با افزایش سن، ارتباط معنادار و مستقیمی دارد (۳۶). بنابراین، ارتباط معناداری میان مقاومت به انسولین و ابتلا به کبد چرب وجود دارد که به مرور زمان و با افزایش سن، به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد (۳۷).

از آنجایی بیماری کبد چرب، یک بیماری پیشرونده است و با گذشت زمان سیر پیشرفت بیماری افزایش یافته و احتمال ابتلا به سیروز و سرطان هپاتوسلولار (HCC) در بیماران مبتلا به کبد چرب بسیار افزایش می‌یابد (۳۱، ۳۸). سن یک ریسک فاکتور مهم برای پیشرفت بیماری کبدی است (۳۴). بنابر مطالعات انجام شده، میزان بروز بیماری‌های کبدی در بیماران ۵۰ سال به بالا به طور قابل توجهی بیشتر است و ارتباط معناداری میان فیبروز شدیدتر و افزایش سن در بیماران وجود دارد (۳۹).

### شیوع در آسیا

شیوع کبد چرب غیرالکلی در آسیا در حال افزایش است و با پیامدهای متعددی از جمله کارسینوم سلول‌های کبدی و مرگ همراه است. باید استراتژی‌های هدفمند بهداشت عمومی در آسیا تدوین شود تا عوامل این اپیدمی رو به افزایش و عوارض ناشی از آن، به ویژه در گروه‌های پرخطر مانند مردان چاق مسن را هدف قرار دهد. از آنجا که

(۴۱٪) و زنان (۱۷/۷٪) وجود داشت. این شیوع بدون در نظر گرفتن مقادیر آستانه، حتی بدون چاقی، با BMI، TGs و LDL-C افزایش خطی نشان داد. (۴۳) در یک مطالعه کوهورت مبتنی بر جمعیت در ژاپن، شیوع کبد چرب غیرالکلی از ۱۳ به ۳۰٪ طی یک دوره ۱۲-۱۰ ساله افزایش یافته است. (۴۴) مطالعه چان<sup>۱</sup> و همکاران بر روی ۳۴ کودک چاق چینی شیوع کبد چرب را بر اساس شواهد سونوگرافی ۷۷ درصد بیان کرده است. (۴۵)

### شیوع و بروز کبد چرب در ایران

ارتباط مستقیمی بین کبد چرب و میکروارگاناسم‌های روده وجود دارد، زیرا با تغییراتی که در وضعیت میکروبیوم‌های روده ایجاد می‌شود، توکسین و فرآورده‌های میکروبی در داخل روده ایجاد شده و این سموم پس از ورود به داخل کبد، سبب تشدید و التهاب این عضو بدن می‌شود و در نهایت کبد چرب را به سمت بیماری سیروز کبدی هدایت می‌کند. ممکن است سطح بالای از ترکیب اسیدهای چرب که توسط برخی باکتری‌های روده آزاد می‌شود، به افزایش چربی بیش از حد در کبد و شیوع زود هنگام این بیماری گردد. یکی از دلایل گسترش کبد چرب در ایران استفاده از غذاهای پرکالری می‌باشد که این کالری در کبد تبدیل به چربی می‌شود و فرد را مبتلا به کبد چرب می‌کند. کبد چرب در سال‌های اخیر روبرو افزایش است، که اضافه وزن، چاقی، دیابت و فشارخون می‌تواند در بروز کبد چرب نقش آفرینی کند و کبد چرب هم می‌تواند باعث تشدید این بیماری‌ها شود. در جدیدترین مطالعات انجام شده شیوع کبد چرب غیر الکلی در طی ۲۰ سال گذشته در ایران ۳۸/۰۷ درصد گزارش شده است. (۴۰) چندین مطالعه شیوع کبد چرب غیرالکلی را در گروه‌های مختلف جمعیت ایران نشان داده است. در یک مطالعه شیوع کبد چرب غیرالکلی در ایران ۲/۹ تا ۷/۱ در جمعیت عمومی گزارش شده است. این دامنه از ۲/۹٪ در مطالعه روگا<sup>۲</sup> و همکاران تا میزان شیوع ۴۳/۸ درصد در مطالعه امیرکالالی و همکاران در میان بزرگسالان در شمال ایران، گزارش شده است. آن‌ها اظهار داشتند که ممکن است نرخ بالاتر گزارش شده به دلیل شیوع بالای سندرم متابولیک در جمعیت ایران باشد. (۴۶-۴۸) در مطالعات قبلی گزارش شده است که ایران یکی از بالاترین مقادیر شیوع سندرم متابولیک را در سراسر جهان دارد. (۴۹، ۴۸) بر خلاف مطالعات قبلی که بیشترین شیوع کبد چرب غیرالکلی در خانم‌ها بود در پژوهش‌های اخیر نشان داده شده که کبد چرب غیرالکلی در هر دو جنس، در هر سنی و در هر وضعیت اقتصادی اجتماعی اتفاق می‌افتد. اگرچه چاقی و دیابت در اعضای یک خانواده شایع‌تر می‌باشد. (۲) اگرچه کبد چرب غیرالکلی برای اولین بار در بزرگسالان توصیف شد، اما شیوع روزافزون اضافه وزن و چاقی آن را به یک مشکل جدی در بزرگسالان و البته در کودکان نیز تبدیل کرده است. (۵۰) شیوع سندرم متابولیک در کودکان چاق ایرانی در مطالعات انجام شده در حدود ۳۱/۹ تا ۳۴/۲۲ درصد گزارش شده است. (۵۱) به موازات اپیدمی شدن چاقی شیوع جهانی بیماری کبد چرب در دهه اخیر افزایش پیدا کرده است. در حال حاضر بیماری کبد چرب به عنوان یک بیماری مهم کبدی در کودکان شناخته می‌شود، شیوع کبد چرب در کودکان چاق در مطالعات مختلف از ۴۲/۶ تا ۷۷/۱ درصد گزارش شده است. (۳، ۴) انتظار می‌رود که در آینده نزدیک بیماری کبد چرب به عنوان شایع‌ترین علت بیماری مزمن کبدی در کودکان باشد. در این مطالعات با افزایش سن، شیوع کبد چرب افزایش قابل توجهی را داشته است که بیانگر اهمیت توجه به

آسیا ناحیه‌ای بزرگ و ناهمگن است و از نظر اقتصادی - اجتماعی و شیوع چاقی بسیار قابل توجه می‌باشد، شیوع کلی کبد چرب غیرالکلی به طور گسترده‌ای متغیر گزارش شده و از ۱۵٪ تا ۴۰٪ متغیر است. شیوع کبد چرب غیرالکلی در بین افراد به اصطلاح لاغر در آسیا با شاخص توده بدنی کمتر از ۲۵ کیلوگرم در متر مربع بین ۰/۷٪ و ۰/۲٪ است. در یک بررسی سیستماتیک و متاآنالیز شیوع کلی کبد چرب غیرالکلی در بزرگسالان در آسیا، صرف نظر از روش تشخیصی، ۶۲/۲۹٪ بود. شیوع تجمیع شده کبد چرب غیرالکلی با تشخیص به روش سونوگرافی حدود ۳۰ تا ۵۵٪ با MRI یا CT حدود ۲۴/۸۳٪ و توسط شاخص کبد چرب یا شاخص استئاتوز کبدی ۱۵/۸۲٪ بود. هنگام در نظر گرفتن قابلیت تعمیم داده‌ها، شیوع تجمیع شده کبد چرب غیرالکلی که توسط سونوگرافی از مطالعات مبتنی بر جمعیت تشخیص داده شد، ۳۱/۰۸٪ بود. بررسی مطالعات نشان دهنده شیوع متفاوت این بیماری در کشورهای مختلف آسیا است. بیشترین شیوع در اندونزی (۵۱/۰۴٪) و کمترین آن در ژاپن (۲۲/۲۸٪) است.

از آنجا که آسیا یک قاره بزرگ است، تغییرات قابل توجهی در قومیت‌ها، سبک زندگی، شرایط اقتصادی و اپیدمیولوژی بیماری وجود دارد که ممکن است به تنوع گسترده شیوع کبد چرب غیرالکلی کمک کند. شیوع کبد چرب غیرالکلی در طی ۲۰ سال گذشته ده درصد افزایش داشته است، که مربوط به شهرنشینی بسیاری از کشورها می‌باشد. کبد چرب غیرالکلی در جنوب شرقی آسیا بیشترین شیوع را دارد. به نظر می‌رسد این بیماری به نوعی جمعیت شهرهای توسعه یافته و مناطق در حال توسعه را تحت تأثیر قرار می‌دهد و از این رو همه جمعیت آسیا را تحت تأثیر قرار می‌دهد، که با شیوع روزافزون چاقی و دیابت (عوامل شناخته شده برای کبد چرب غیرالکلی) سازگار است. رژیم غذایی به چاقی و اپیدمی کبد چرب غیرالکلی در آسیا کمک کرده است. شیوع کبد چرب غیرالکلی در میان جمعیت‌های دارای اضافه وزن یا چاقی آسیا زیاد است. در میان افراد غیرچاق، شیوع آن ۷۶٪ بود. یک مطالعه در سال ۲۰۱۸ نشان داد که بیماران به اصطلاح لاغر مبتلا به کبد چرب غیرالکلی نسبت به کسانی که کبد چرب غیرالکلی مرتبط با چاقی دارند، با احتمال بیشتری به بیماری پیشرونده کبد مبتلا می‌شوند و به علت‌های مرتبط با کبد می‌میرند، که این نشان می‌دهد کبد چرب غیرالکلی یک بیماری خوش‌خیم نیست.

بروز کلی کبد چرب غیر الکلی ۵۰/۹ مورد در هر ۱۰۰۰ نفر در سال بود، که با بیشترین میزان در سرزمین اصلی چین (۰/۶۳) مورد در هر ۱۰۰۰ نفر در سال) و کمترین میزان در ژاپن (۰/۲۹) مورد در هر ۱۰۰۰ نفر در سال) مشاهده شد. (۴۰)

شیوع این بیماری از ۱۲/۲ درصد در فیلیپین تا ۱۷/۲ درصد در چین جنوبی متغیر است و انتظار می‌رود با افزایش شیوع چاقی، دیابت و سندرم متابولیک در کشورهای آسیایی این مقدار در دهه اخیر و در آینده افزایش بیشتری داشته باشد. (۲) شیوع کبد چرب غیر الکلی با تشخیص به روش اولتراسونوگرافی در ژاپن، چین، کره جنوبی به ترتیب ۲۱/۸ درصد، ۱۰ درصد و ۲۴/۳ درصد گزارش شده است. (۲۲، ۲۴ و ۴۱ و ۴۲) در مطالعه‌ای در تایوان بر روی ۱۰۱۶ جمعیت پلیس سالم، شیوع کبد چرب غیر الکلی ۵۲/۲٪ گزارش شده است. آن‌ها نشان دادند که جنسیت مرد، سن بالاتر، BMI بالاتر، ALT بالاتر، وجود هیپراوربسمی، هیپرکلسترولمی و هیپرتری‌گلیسیریدمی از عوامل مهم مرتبط با کبد چرب غیرالکلی هستند. (۲۵) در تحقیقی در ژاپن بین ۵۰۷۵ شرکت‌کننده، آگوشی و همکاران گزارش کرده‌اند که شیوع کلی کبد چرب غیرالکلی ۲۹/۷ درصد بوده است. اختلاف معنی دار سه برابری نیز در میانگین شیوع بین مردان

1. Chan  
2. Rogha

جدول ۱: مقایسه فراوانی میزان شیوع بیماری کبد چرب غیرالکلی در کشورهای مختلف

رتبه شیوع	کشور	میزان شیوع (درصد)
۱	اندونزی	۵۱/۰۴
۲	هنگ کنگ	۴۲/۲۸
۳	سنگاپور	۴۰/۴۳
۴	مالزی	۳۸/۵۰
۵	ایران	۳۸/۰۷
۶	امریکا	۴۵-۳۷
۷	برزیل	۱۸-۳۵/۲
۸	بنگلادش	۳۳/۸۶
۹	تایوان	۳۳/۲۹
۱۰	کره جنوبی	۳۲/۸۷
۱۱	چین	۲۹/۸۱
۱۲	هند	۲۹/۸۱
۱۳	کلمبیا	۲۶/۶
۱۴	سريلانكا	۲۴/۷۴
۱۵	شیلی	۲۳
۱۶	ژاپن	۲۲/۲۸
۱۷	فیلیپین	۱۷/۲
۱۸	مکزیک	۱۷/۱
۱۹	نیجریه	۲/۵-۴/۴

میان جمعیت عمومی بالغ شیراز گزارش کردند. آن‌ها نشان دادند که کبد چرب غیرالکلی با سن، جنسیت مرد، BMI، فشار خون بالا، کلسترول بالا و TG و دور کمر بالا ارتباط دارد. آن‌ها همچنین نشان دادند که سندرم متابولیک در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی به طور قابل توجهی بالاتر از جمعیت سالم است. (۴۷)

تفاوت در میزان گزارش شده کبد چرب غیرالکلی در مطالعات مختلف می‌تواند به دلیل تفاوت در روش‌های ژنتیکی، محیطی و سبک زندگی در جمعیت مورد مطالعه و همچنین تعریف و روش‌های تشخیصی کبد چرب غیرالکلی در مناطق مختلف قومی و جغرافیایی باشد. چنانچه پیشتر نیز ذکر شد اختلافات جنسیتی در شیوع کبد چرب غیرالکلی در بسیاری از مطالعات به طور متفاوت گزارش شده است. برخی از آن‌ها میزان بالاتری از بیماری را در میان مردان گزارش کردند، در حالی که برخی دیگر نرخ بالاتری را برای زنان گزارش کردند و در برخی تفاوتی بین دو جنس گزارش نشده است. (۱۶)

### ریسک فاکتورها و عوامل دخیل در کبد چرب غیر الکلی

اگرچه بسیاری از مطالعات عوامل زمینه‌ساز مسئول کبد چرب غیر الکلی را بررسی کرده و عوامل زیادی شناسایی شده‌اند، اما هنوز پاتوژنز دقیق این بیماری چند عاملی کاملاً شناخته نشده است. طبق بررسی‌های انجام شده، عوامل متعددی به عنوان عوامل خطر برای این بیماری معرفی شده‌اند. بر این اساس، مقاومت به انسولین (IR)، استرس اکسیداتیو، دیابت، چربی خون، چاقی و سندرم متابولیک از عوامل خطر مهم آن محسوب می‌شوند. (۱۰، ۱۱) ریسک فاکتورهای دیگری از قبیل قومیت و ژنتیک، هیپوتیروئیدی، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و آپنه انسدادی خواب نیز مطرح شده‌اند. ارتباط بین کبد چرب غیرالکلی و سندرم متابولیک، دیابت و بیماری‌های قلبی عروقی (CVD) در بسیاری از مطالعات نشان داده شده است. (۵۸-۵۶) مکانیسم اصلی ایجاد کبد چرب غیرالکلی مقاومت به انسولین است و عوامل خطر اصلی آن چاقی، دیابت و هیپرلیپیدمی می‌باشند. (۲، ۶)

### سندرم متابولیک

ویژگی اصلی سندرم متابولیک، مقاومت به انسولین است که نقش اصلی را در پاتوژنز کبد چرب غیرالکلی بازی می‌کند. سندرم متابولیک شامل چاقی، هیپرتانسیون، دیابت و دیس لیپیدمی می‌باشد. کبد چرب غیرالکلی تظاهر کبدی سندرم متابولیک می‌باشد. اگرچه چاقی و وزن بالا در اکثر بیماران کبد چرب غیرالکلی وجود دارد، ولی استئاتوهپاتیت می‌تواند در افراد با وزن نرمال هم دیده شود. ارتباط مستقیمی بین وجود چاقی و ایجاد استئاتوهپاتیت غیرالکلی گزارش شده است اما همه افراد چاق به آن مبتلا نمی‌شوند. (۲)

مقاومت به انسولین عوارض سوئی بر دستگاه‌های حیاتی بدن مانند قلب و عروق، کلیه‌ها، مغز، اعصاب محیطی و بالاخره کبد می‌گذارد؛ به عبارت دیگر بیماری کبد چرب می‌تواند نشانه‌ای از مقاومت به انسولین باشد و به همین خاطر است که تشخیص زود هنگام و درمان مناسب آن نه تنها از آسیب سلول‌های کبدی، که از عوارض مهم قلبی و عروقی آن که مهم‌ترین علت مرگ و میر بیماران مبتلا به کبد چرب است نیز جلوگیری خواهد کرد. (۱)

مقاومت به انسولین اختلالات در متابولیسم لیپید را تشدید می‌کند و در نتیجه منجر به افزایش رسیدن اسیدهای چرب آزاد به کبد، اختلال در بتا اکسیداسیون میتوکندریایی، لیپوژنز جدید و کاهش خروج چربی از کبد می‌گردد که همه این موارد منجر به ایجاد کبد چرب می‌شوند.

کبد چرب در نوجوانان چاق می‌باشد. بعنوان مثال در یکی از این مطالعات افزایش شیوع کبد چرب در کودکان کاشانی در گروه سنی ۴ تا ۸ سال ۳۹/۱ درصد و در گروه سنی ۹ تا ۱۱ سال ۴۶/۷ درصد و در افراد ۱۲ سال یا بالاتر ۷۳/۶ درصد بود. همراهی بالای کبد چرب با اجزای سندرم متابولیک از نتایج دیگر این مطالعات بود. (۵۳)

مطالعه‌ای که در استان گلستان در سال ۱۳۸۵ انجام شد، میزان بیماری کبد چرب ۲ درصد در جمعیت عمومی بالاتر از ۱۸ سال گزارش شد. در مطالعه دیگر شیوع استئاتوهپاتیت غیرالکلی در ایران، در تهران ۲/۵ درصد، هرمزگان ۱/۶ درصد، گلستان ۷/۸ درصد و در کل شیوع ۲/۵ درصد را گزارش کردند که بطور کلی در مردان شایع‌تر از زنان (۴/۴ درصد به ۲ درصد) بود. در مطالعه‌ای که در شهر زاهدان انجام شد ۳۲ درصد افراد مراجعه کننده به کلینیک سونوگرافی مبتلا به کبد چرب غیرالکلی بودند. مطالعه‌ای در اصفهان شیوع کبد چرب غیر الکلی را ۳۹/۳ درصد و نرخ یکسان ابتلا در هر دو جنس را گزارش کرد. رایج‌ترین فرم کبد چرب غیر الکلی در این مطالعه طبق طبقه‌بندی آن درجه I و پس از آن FFI بود. متغیرهایی از جمله سن، BMI، ترانس آمیناز گلوتامات - پیرووات سرم، FBS و TG توانایی پیش‌بینی بیشتر برای وقوع کبد چرب غیرالکلی داشتند. (۱۶) در یک مطالعه در شیراز، در مناطق جنوبی ایران، لنکرانی و دیگران نرخ کبد چرب غیرالکلی را ۲۱/۵٪ در

از آنجایی که کبد، مرکز تنظیم‌کننده اصلی متابولیسم گلوکز و لیپید و همچنین تولید سیتوکین‌های التهابی است، کبد چرب می‌تواند با تغییراتی که در مراحل گوناگون آن ایجاد می‌شود، مانند فعال شدن سیستم رنین-آنژیوتانسین، دفاع آنتی‌اکسیدانی یا لیپوژن که ارتباط احتمالی با بیماری مزمن کلیوی دارد، منجر به تغییراتی در روند بیماری مزمن کلیوی شود. (۷۴، ۷۳) همچنین با افزایش مقاومت سیستمیک و کبدی انسولین، باعث دیس‌لیپیدمی آتروژنیک شده و انواع مختلفی از سیتوکین‌های التهابی را آزاد کند و سپس به واسطه فاکتورهای انعقادی و پیش التهابی آزاد شده، منجر به ایجاد و پیشرفت بیماری کلیوی مزمن شود. (۷۵) وجود چربی در کلیه نیز، یکی از ریسک فاکتورهایی است که با بیماری مزمن کلیوی، ارتباط دارد. (۷۶)

### سکته مغزی

اختلالات عروق مغزی (CVA) که به عنوان سکته مغزی معرفی می‌شوند، عمدتاً شامل سکته مغزی ایسکمیک و هموراژیک می‌باشند که به دلیل کمبود خون و خونریزی در مغز، بروز پیدا می‌کنند، امروزه، سکته مغزی به عنوان دومین بیماری شایع مرگ و میر و علت اصلی معلولیت در سراسر جهان، و سومین تا چهارمین علت اصلی مرگ و میر و علت اصلی ناتوانی در ایالات متحده نیز معرفی شده است. (۷۸، ۷۷) بنابر مطالعات متعددی که در زمینه سکته مغزی انجام شده است، گزارش‌های بسیار متفاوتی در راستای ارتباط میان کبد چرب و سکته مغزی گزارش شده است. (۸۰، ۷۹) به طور مثال، در برخی مطالعات، گزارش شده است که ابتلا به بیماری کبد چرب، به عنوان یک ریسک فاکتور بسیار مهم برای سکته مغزی می‌باشد (۸۱)، در حالی که بنابر نتایج منتشر شده از مطالعات دیگر، ارتباط مستقیمی میان کبد چرب و سکته مغزی مشاهده نشده است. (۸۲)

### سبک زندگی و عوامل محیطی

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. (۸۳) امروزه زندگی صنعتی و شهرنشینی به دنبال تغییراتی که در نحوه زندگی ایجاد کرده مانند کاهش فعالیت و مصرف غذاهای آماده پرچرب، موجب اضافه وزن و چاقی در بسیاری از افراد جامعه شده است. (۸۴)

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. (۸۵) سبک زندگی افراد به‌ویژه 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. نتایج مطالعات مختلف نشان داده است 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 تأثیرگذار است. (۸۳)

### نژاد و ژنتیک

نژاد آسیایی و بخصوص هندی‌ها، در مقایسه با سایرین بیشتر در معرض ایجاد مقاومت به انسولین و کبد چرب غیر الکلی هستند. واتسون<sup>۱</sup>

(۶۱-۵۹). یک‌سوم از شرکت‌کنندگان دارای کبد چرب غیر الکلی معیارهای تشخیصی کامل سندرم متابولیک را داشته و ۹۰٪ آن‌ها حداقل یکی از اجزای آن را دارند. (۶۲) کبد چرب غیر الکلی همچنین با سندرم‌های مربوط به مقاومت انسولین از قبیل دیابت لیپوتروفیک و سندرم مائوریک نیز مرتبط است. (۲)

### دیابت ملیتوس

دیابت ملیتوس یکی از شایع‌ترین بیماری‌های متابولیک در جهان است و عمده‌ترین علت متابولیک بروز کبد چرب غیر الکلی می‌باشد. شیوع دیابت در افراد بالای ۲۰ سال در آمریکا ۱۱/۳ درصد کل جمعیت می‌باشد شیوع در سن کمتر از ۲۰ سال تنها ۰/۲ درصد است. (۶۳) دیابت نوع دو و کبد چرب غیر الکلی اغلب همزمان وجود دارند زیرا فاکتور خطر افزایش چربی و مقاومت به انسولین در آن‌ها مشترک است. دیابت نوع دو و اختلال تحمل گلوکز در ۱۸ تا ۳۳ درصد بیماران کبد چرب غیر الکلی دیده می‌شود و استئاتوهپاتیت غیر الکلی در ۱۲/۲ درصد بیماران دیابتی در مقایسه با ۴/۷ درصد بیماران غیردیابتی گزارش شده است. همچنین دیابت خطر مرگ ناشی از بیماری کبدی را تا ۲۲ برابر و مرگ کلی را تا ۳/۳ تا ۳/۶ برابر در بیماران کبد چرب غیر الکلی افزایش می‌دهد. دیابت همچنین فاکتور خطر پیشرفت بیماری کبدی به سمت سیروز نیز هست و در مقایسه با افراد غیردیابتی، بیماران با دیابت نوع دو خطر بیشتری برای ایجاد فیروز و سیروز دارند. (۲)

وجود کبد چرب غیر الکلی در بیماران دیابتی نیز فاکتور خطر افزایش بیماری‌های قلبی عروقی و مرگ و میر می‌باشد. از طرف دیگر در مطالعات متعددی مشخص شده که کبد چرب غیر الکلی نیز یک فاکتور خطر ایجاد دیابت در آینده است. (۶۴، ۶۵)

### بیماری قلبی عروقی

مطالعات اخیر ارتباط بین کبد چرب غیر الکلی و افزایش خطر بیماری‌های قلبی عروقی را نشان داده است. این بیماری همچنین ممکن است واسطه اولیه تصلب شرایین باشد. (۵۰) در حقیقت بیماری قلبی عروقی شایع‌ترین علت مرگ در بیماران کبد چرب غیر الکلی است (۴) که غالباً به دنبال اختلال عملکرد کبدی در روند سنتز لیپوپروتئین‌ها، پروتئین‌های انعقادی و عوامل التهابی ایجاد می‌شود. (۶۶) لازم به ذکر است که بسیاری از بیماری‌های مزمن کبدی مانند هپاتیت C و بیماری کبدی الکلی، با افزایش خطر قلبی - عروقی نیز در ارتباط هستند. (۶۷) به طور کلی، شیوع بیماری قلبی - عروقی در میان بیماران مبتلا به کبد چرب نیز از ۲٪ الی ۲۰٪ متفاوت بوده است. (۶۸) بنابر نتایج منتشر شده از مجلات مرتبط با بیماری‌های قلبی - عروقی، از مهم‌ترین ریسک فاکتورهای مرتبط با ابتلا به کبد چرب، می‌توان به سطح پلاسمایی کلسترول، چربی، فشارخون بالا و سندرم متابولیک اشاره کرد. (۶۹، ۷۰) به طور جزئی، در یک مطالعه SLR بزرگ و متاآنالیز، میزان شیوع کلی بیماری‌های قلبی عروقی در بیماران مبتلا به کبد چرب، ناشی از هایپرلیپیدمی و دیس‌لیپیدمی (۷۲٪)، ۴۱٪ ناشی از هیپرتری‌گلیسیریدمی، ۶۸٪ ناشی از فشار خون بالا و ۷۱٪ نیز ناشی از سندرم متابولیک گزارش شده است. (۷)

### بیماری کلیوی

علاوه بر کبد، کلیه نیز یکی از ارگان‌هایی است که در بیماری کبد چرب، دچار تغییراتی می‌شود. (۷۱) اگرچه تاکنون، ارتباط دقیق پاتوفیزیولوژی میان کبد چرب و بیماری مزمن کلیوی شناسایی نشده است، با این حال، چندین مکانیسم قابل قبول نیز پیشنهاد شده است. (۷۲)

چرب غیرالکلی به حساب می‌آیند. مطالعات انجام شده بر روی جوندگان شواهدی را ارائه می‌دهد که OSA و به ویژه پیامد مهم آن، CIH، در پاتوژنز و تشدید کبد چرب غیرالکلی نقش دارد. داده‌ها در انسان (بزرگسالان و کودکان) نیز حاکی از وجود ارتباطی قوی بین OSA، CIH و کبد چرب غیرالکلی است. با این حال، نقش علل OSA و CIH در ایجاد کبد چرب غیرالکلی یا تشدید استئوهپاتیت غیرالکلی هنوز به وضوح در انسان نشان داده نشده است. برای تأیید قطعی این رابطه علیت، نیاز به مطالعات بیشتری وجود دارد. تأثیر مثبت درمان OSA در کاهش سرعت تکامل کبد چرب غیرالکلی نیز می‌تواند تأییدی بر این مدعا باشد (۹۰). چندین مسیر فیزیولوژیکی درگیر در این ارتباط بیان شده است. OSA و CIH التهاب و استرس اکسیداتیو را القا نموده که منجر به مقاومت به انسولین و دیس‌لیپیدمی می‌شوند، که همه در فیزیوپاتوژنز کبد چرب غیرالکلی نقش دارند. CIH همچنین با القای بیان ژن HIF1 $\alpha$  و در نتیجه بیان ژن‌های خاص درگیر در لیپوژنز، کبد چرب غیرالکلی را تشدید می‌کند. در نتیجه  $\beta$ -اکسیداسیون را افزایش می‌دهد و در نتیجه استرس اکسیداتیو را تشدید می‌کند. علاوه بر این، یک مطالعه اخیر در مورد کودکان نشان داد که OSA منجر به اختلال در محور روده و کبد، افزایش نفوذپذیری روده و احتمالاً نقش میکروبیوتای روده در ارتباط بین OSA و کبد چرب غیرالکلی می‌شود. البته برای تأیید این مشاهدات اخیر به مطالعات بیشتری در بزرگسالان نیاز است (۹۰).

### نتیجه گیری

به طور خلاصه، بررسی مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که شیوع کبد چرب غیرالکلی روندهای مشابهی در آسیا، اروپا و آمریکا دارد که نشان می‌دهد کبد چرب غیرالکلی یک بیماری جهانی است و بایستی مورد توجه پزشکان، متخصصان و سیاست‌گذاران حوزه بهداشت قرار گیرد. کبد چرب غیرالکلی نوعی بیماری است که فقط در جمعیت‌های چاق اتفاق نمی‌افتد، گرچه به طور معمول با بیماری‌های اختلال عملکرد متابولیک مانند دیابت، فشارخون بالا و دیس‌لیپیدمی همراه است. فراوانی بالای بیماری‌های متابولیک در کبد چرب غیرالکلی نشان می‌دهد که مدیریت تعداد رو به رشد بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی ممکن است منجر به فشار فزاینده روی سیستم‌های بهداشتی شود. علاوه بر این، تعداد زیادی از بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی به بیماری پیشرونده کبد مبتلا می‌شوند، که چالش‌هایی را برای غربالگری ایجاد می‌کند.

و همکاران در مطالعه‌ای شیوع کبد چرب غیرالکلی را در گروه‌های مختلف نژادی از بیمارانی که به تازگی تشخیص بیماری مزمن برای آن‌ها داده شده بود، مورد بررسی قرار دادند. از ۷۴۲ بیمار، ۳۳۳ (۴۷/۷٪) کبد چرب غیرالکلی احتمالی یا قطعی داشتند. در این بین، نژاد هیسپانیک به صورت نامتناسبی سهم بیشتری در گروه کبد چرب داشته و پس از آن نژاد آسیایی و کمتر از همه، نژاد سفید و آفریقایی آمریکایی قرار گرفتند (۸۶). پترسون و دیگران در مطالعه‌ای به بررسی شیوع ریسک فاکتورهای متابولیک<sup>۱</sup> متنوع در نژادهای مختلف پرداخته و مشاهده کردند که علی‌رغم داشتن BMI پایین‌تر، آسیایی‌های هندی بیشترین سطح سرمی ناشتای انسولین و مقاومت به انسولین را در مقایسه با سایر آسیای شرقی‌ها، قفقازها، نژاد سیاه و هیسپانیک داشتند. آن‌ها همچنین تری‌گلیسرید کبدی بالاتری در مقایسه با نژاد قفقازی داشتند (۸۷).

اعتقاد بر این است که این تفاوت بین قومی در شیوع کبد چرب غیرالکلی نه تنها به سبک‌های مختلف زندگی، بلکه به یک استعداد ژنتیکی قوی نیز مربوط است. چند پلی‌مورفیسم ژنی از جمله ژن هموکروماتوز (HFE)، آپولیپوپروتئین APO C (۳C۳) و گیرنده ملانوکورتین ۴ (MC4R) با کبد چرب غیرالکلی در ارتباط هستند (۸۸).

### هیپوتیروئیدسم

مطالعات، شواهد اپیدمیولوژیکی قوی در رابطه بین کم کاری تیروئید و کبد چرب غیرالکلی را نشان می‌دهند. هم افراد مبتلا به کم کاری تیروئید تحت بالینی و هم کم کاری تیروئید آشکار در معرض خطر بیشتری برای کبد چرب غیرالکلی نسبت به افراد یوتیروئید هستند. برخی مطالعات با ارائه برخی توضیحات احتمالی برای مکانیسم مولکولی زمینه‌ساز ارتباط بین کم کاری تیروئید و کبد چرب غیرالکلی، سعی در توضیح آن داشته‌اند. مکانیسم‌های احتمالی متعددی برای توضیح این ارتباط وجود دارد. اولاً، همانطور که گفتیم تغییرات متابولیکی شامل مقاومت به انسولین، دیس‌لیپیدمی و چاقی، نقش مهمی در پیشرفت کبد چرب غیرالکلی دارند که همچنین ارتباط آشکاری بین آن‌ها با کم کاری تیروئید وجود دارد. ثانیاً، هورمون‌های تیروئید می‌توانند متابولیسم لیپید را در کبد از طریق گیرنده هورمون تیروئید  $\beta$  تنظیم کنند و می‌توانند سطح کلسترول و تری‌گلیسرید را کاهش دهند. ثالثاً، TSH خود می‌تواند از طریق سیگنال گیرنده TSH تأثیر مستقیمی بر عملکرد سلول‌های کبدی بگذارد (۸۹).

### آپنه انسدادی خواب

آپنه انسدادی خواب (OSA) و نشان اصلی آن یعنی هیپوکسی متناوب مزمن (CIH)، عوامل تثبیت‌شده‌ای در پاتوژنز و تشدید کبد

1. Petersen

### REFERENCES:

- Jamali R, Jamali AJKJ. Non-alcoholic fatty liver disease. *Feyz* 2010;14:169-79.
- Hormati A, Shakeri M, Iranikhan A, Afifian M, Sarke-shikian SS. Non-alcoholic fatty liver disease. *Govaresh* 2018;23:203-12.
- Shiasi AK, Haghshenas M, Talari H, Akbari H, Hami K, Taghavi AA, et al. Prevalence of fatty liver disease in obese children and adolescents who referred to pediatric clinic of Kashan university of medical sciences. *J Babol Uni Med Sci* 2013;15:77-83.
- López-Velázquez JA, Silva-Vidal KV, Ponciano-Rodríguez G, Chávez-Tapia NC, Arrese M, Uribe M, et al. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas. *Ann Hepatol* 2014;13:166-78.
- Seyedian SS, Hajiani E, Hashemi SJ, Masjedizadeh A, Shayesteh AA, Alavinejad P, et al. Relationship between serum ferritin level and transient elastography findings among patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Family Med Prim Care* 2017;6:750-4.
- Petta S, Di Marco V, Cammà C, Butera G, Cabibi D, Craxi



- AJAp, et al. Reliability of liver stiffness measurement in non-alcoholic fatty liver disease: the effects of body mass index. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1350-60.
7. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84.
  8. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 2018;67:123-33.
  9. Hormati A, Tooiserkany F, Mohammadbeigi A, Aliasl F, Moradi Dehnavi H. Effect of an herbal product on the serum level of liver enzymes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Iran Red Crescent Med J* 2019;21:209-17.
  10. Suomela E, Oikonen M, Virtanen J, Parkkola R, Jokinen E, Laitinen T, et al. Prevalence and determinants of fatty liver in normal-weight and overweight young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Ann Med* 2015;47:40-6.
  11. Ludwig U, Holzner D, Denzer C, Greinert A, Haenle MM, Oeztuerk S, et al. Subclinical and clinical hypothyroidism and non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study of a random population sample aged 18 to 65 years. *BMC Endoc Disord* 2015;15:41.
  12. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2017;23:8263-76.
  13. Seto W-K, Yuen M-F. Nonalcoholic fatty liver disease in Asia: emerging perspectives. *J Gastroenterol* 2017;52:164-74.
  14. Hormati A, Jameshorani M, Sarkeshikian SS, Molaei M, Jahangiri M, Ghadir MR. Effects of atorvastatin alongside conventional medical treatment on liver fibrosis and dysfunction in patients with chronic hepatitis B: A double-blinded clinical trial. *Hepat Mon* 2019;19: e84656.
  15. Wong VWS, Chan WK, Chitturi S, Chawla Y, Dan YY, Duseja A, et al. Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017—part 1: definition, risk factors and assessment. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:70-85.
  16. Adibi A, Maleki S, Adibi P, Etmnani R, Hovsepian SJ Abr. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its related metabolic risk factors in Isfahan, Iran. *Adv Biomed Res* 2017;6:47 2017;6.
  17. Tiniakos DG, Vos MB, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis. *Annu Rev Pathol* 2010;5:145-71.
  18. Alavian SM, Motlagh ME, Ardalan G, Motaghian M, Davarpanah AH, Kelishadi RJotp. Hypertriglyceridemic waist phenotype and associated lifestyle factors in a national population of youths: *CASPIAN Study* 2008;54:169-77.
  19. Del Poggio P, Colombo S. Is transient elastography a useful tool for screening liver disease? *World J Gastroenterol* 2009;15:1409-14.
  20. Hormati A, Hajiani E, Shayesteha A, Masjedizadeh A, Hashemi S, Seyedian S. The diagnostic value non invasive tests in predicting liver fibrosis. *Jundishapur Sci Med J* 2014;13:533-43.
  21. Bellentani S, Bedogni G, Miglioli L, Tiribelli C. Hepatology. The epidemiology of fatty liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1087-93.
  22. Zhou YJ, Li YY, Nie YQ, Ma JX, Lu LG, Shi SL, et al. Prevalence of fatty liver disease and its risk factors in the population of South China. *World J Gastroenterol* 2007 21;13:6419-24.
  23. Lazo M, Clark JM, editors. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis* 2008;28:339-50.
  24. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40:1387-95.
  25. Tung T, Chiu W, Lin T, Shih H, Hsu CJIjoph. An exploration of prevalence and associated factors of nonalcoholic fatty liver disease in the Taiwanese police service. *Iran J Public Health* 2011;40:54-62
  26. Habiba L, Mohamed M, Reikia B. Non-alcoholic fatty liver disease in Morocco: The situation, the determinants and the challenges for health care. *World J Adv Res Rev* 2020;6:207-17.
  27. Paruk IM, Pirie FJ, Motala AA. Non-alcoholic fatty liver disease in Africa: a hidden danger. *Global Health, Epidemiol Genom* 2019;4:e3.
  28. Shi SH, Feng XN, Lai MC, Kong HS, Zheng SS. Biliary diseases as main causes of pyogenic liver abscess caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Liver Internat* 2017;37:727-34.
  29. Nnamudi AC, Onyeche VO, Ebohon O, Eke-Ogaranya IN. Nigerian Medicinal Plants for the Management of Liver Diseases: A Review. *Eur J Med Plan* 2020:29-51.
  30. Goossens N, Bellentani S, Cerny A, Dufour J-F, Jornayvaz FR, Mertens J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease burden-Switzerland 2018-2030. *Swiss Med Wkly* 2019;149:w20152.
  31. 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. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15:11-20.
  32. Olusanya TO, Lesi OA, Adeyomoye AA, Fasanmade OA. Non alcoholic fatty liver disease in a Nigerian population with type II diabetes mellitus. *Pan Afr Med J* 2016;24:20.
  33. Hamer M, Malan L, Schutte A, Huisman H, Van Rooyen J, Schutte R, et al. Conventional and behavioral risk factors explain differences in sub-clinical vascular disease between black and Caucasian South Africans: the SABPA study. *Atherosclerosis* 2011;215:237-42.

34. Almobarak AO, Barakat S, Suliman EA, Elmadhoun WM, Mohamed NA, Abobaker IO, et al. Prevalence of and predictive factors for nonalcoholic fatty liver disease in Sudanese individuals with type 2 diabetes: Is metabolic syndrome the culprit? *Arab J Gastroenterol* 2015;16:54-8.
35. Almobarak AO, Barakat S, Khalifa MH, Elhoweris MH, Elhassan TM, Ahmed MH. Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in a Sudanese population: What is the prevalence and risk factors? *Arab J Gastroenterol* 2014;15:12-5.
36. Alkassabany YM, Farghaly AG, El-Ghitany EM. Prevalence, risk factors, and predictors of nonalcoholic fatty liver disease among schoolchildren: a hospital-based study in Alexandria, Egypt. *Arab J Gastroenterol* 2014;15:76-81.
37. Kralj D, Jukić LV, Stojsavljević S, Duvnjak M, Smolić M, Čurčić IB. Hepatitis C virus, insulin resistance, and steatosis. *J Clin Trans Hepatol* 2016;4:66.
38. Stefan N, Häring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:313-324.
39. Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in the United States and the rest of the world. *Clin Liver Dis* 2016;20:205-14.
40. Li J, Zou B, Yeo YH, Feng Y, Xie X, Lee DH, et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999–2019: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:389-398.
41. Omagari K, Kadokawa Y, Masuda JI, Egawa I, Sawa T, Hazama H, et al. Fatty liver in non-alcoholic non-overweight Japanese adults: incidence and clinical characteristics. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:1098-105.
42. Park SH, Jeon WK, Kim SH, Kim HJ, Park DI, Cho YK, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:138-43.
43. Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, Mizuta T, Ono N, Fujimoto K, et al. Prevalence and associated metabolic factors of non-alcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. *J Gastroenterol* 2012;47:586-95.
44. Liu CJ. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in Asian people who are not obese. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1555-60.
45. Chan D, Li A, Chu W, Chan M, Wong E, Liu E, et al. Hepatic steatosis in obese Chinese children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1257-63.
46. Rogha M, Najafi N, Azari A, Kaji M, Pourmoghaddas Z, Rajabi F, et al. Non-alcoholic steatohepatitis in a sample of Iranian adult population: age is a risk factor. *Int J Prev Med* 2011;2:24-7.
47. 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:e9248.
48. Amirkalali B, Poustchi H, Keyvani H, Khansari MR, Ajdarkosh H, Maadi M, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its predictors in north of Iran. *Iran J Public Health* 2014;43:1275-83.
49. Azizi F, Salehi P, Etemadi A, Zahedi-Asl S, JDr, practice c. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;61:29-37.
50. Etmnani R, Manaf ZA, Shahar S, Azadbakht L, Adibi P. Predictors of nonalcoholic fatty liver disease among middle-aged Iranians. *Int J Prev Med* 2020;11:113.
51. Shiasi-Arani K, Ghasemi SE, Moravveji SA, Shahpouri-Arani A. Frequency of metabolic syndrome and type 2 diabetes among the obese children and adolescents in Kashan during 2009-11. *Feyz J Kashan Univ Med Sci* 2012;16.
52. Papandreou D, Karabouta Z, Pantoleon A, Rousso I. Investigation of anthropometric, biochemical and dietary parameters of obese children with and without non-alcoholic fatty liver disease. *Appetite* 2012;59:939-44.
53. Adibi A, Kelishadi R, Beihaghi A, Salehi HR, Talaei M. Prevalence of sonographic fatty liver in overweight and obese children a cross sectional study in Isfahan. *Endokrynol Pol* 2009;60:14-9.
54. Chan D, Li A, Chu W, Chan M, Wong E, Liu E, et al. Hepatic steatosis in obese Chinese children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1257-63.
55. Iranikhah A, Hormati A, Shakeri M, Aghaali M. Non-alcoholic fatty liver disease in children. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2018;28:230-42.
56. Targher GJ. Non-alcoholic fatty liver disease, the metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease. *Diabet Med* 2007;24:1-6.
57. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-57.
58. Bhatia LS, Curzen NP, Calder PC, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *Eur Heart J* 2012;33:1190-200.
59. Oh M, Winn J, Poordad F, JAp, therapeutics. diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:503-22.
60. Obika M, Noguchi H, JEdr. Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. 2011; *Exp Diabetes Res* 2012;2012:145754.
61. Fierbinteanu-Braticevici C, Dina I, Petrisor A, Tribus L, Negreanu L, Carstoiu C. Noninvasive investigations for non alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2010;16:4784-91.

62. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917-23.
63. Del Poggio P, Colombo S. Is transient elastography a useful tool for screening liver disease? *World J Gastroenterol* 2009;15:1409-14.
64. Shibata M, Kihara Y, Taguchi M, Tashiro M, Otsuki M. Nonalcoholic fatty liver disease is a risk factor for type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care* 2007;30:2940-4.
65. Chon CW, Kim BS, Cho YK, Sung KC, Bae JC, Kim TW, et al. Effect of nonalcoholic fatty liver disease on the development of type 2 diabetes in nonobese, nondiabetic Korean men. *Gut Liver* 2012;6:368-73.
66. Lisman T, Porte RJ. Pathogenesis, prevention, and management of bleeding and thrombosis in patients with liver diseases. Research and practice in thrombosis and haemostasis. *Res Pract Thromb Haemost* 2017;1:150-61.
67. Alexander KS, Zakai NA, Lidofsky SD, Callas PW, Judd SE, Tracy RP, et al. Non-alcoholic fatty liver disease, liver biomarkers and stroke risk: The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke cohort. *PLoS One* 2018;13:e0194153.
68. Povsic M, Wong OY, Perry R, Bottomley J. A structured literature review of the epidemiology and disease burden of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Advances in therapy*. *Adv Ther* 2019;36:1574-94.
69. Barritt AS, Gitlin N, Klein S, Lok AS, Loomba R, Malahias L, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in the US: clinical characteristics of patients enrolled in TARGET-NASH. American Association for the Study of Liver Diseases. *Contemp Clin Trials* 2017;61:33-38.
70. Sanyal A, Martin A, Cadarette S, Burns M, Guranlioglu D, Kartman B, et al. A systematic literature review of the epidemiology and economic burden associated with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2016;2:S475.
71. Sinn DH, Kang D, Jang HR, Gu S, Cho SJ, Paik SW, et al. Development of chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a cohort study. *J Hepatol* 2017;67:1274-80.
72. Musso G, Cassader M, Cohny S, De Michieli F, Pinach S, Saba F, et al. Fatty liver and chronic kidney disease: novel mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Diabetes Care* 2016;39:1830-45.
73. Marcuccilli M, Chonchol M. NAFLD and chronic kidney disease. *Int J Mol Sci* 2016;17:562.
74. Patton A, Church T, Wilson C, Thuma J, Goetz DJ, Berryman DE, et al. Phenylmethimazole abrogates diet-induced inflammation, glucose intolerance and NAFLD. *J Endocrinol* 2018;237:337-51.
75. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015;62:S47-S64.
76. Targher G, Chonchol MB, Byrne CD. CKD and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Kidney Dis* 2014;64:638-52.
77. Feigin VL, Vos T, Nichols E, Owolabi MO, Carroll WM, Dichgans M, et al. The global burden of neurological disorders: translating evidence into policy. *Lancet Neurol* 2020;19:255-65.
78. Sun MS, Jin H, Sun X, Huang S, Zhang FL, Guo ZN, et al. Free radical damage in ischemia-reperfusion injury: an obstacle in acute ischemic stroke after revascularization therapy. *Oxid Med Cell Longev* 2018;2018:3804979.
79. Kim SU, Song D, Heo JH, Yoo J, Kim BK, Park JY, et al. Liver fibrosis assessed with transient elastography is an independent risk factor for ischemic stroke. *Atherosclerosis* 2017;260:156-62.
80. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Hepatol* 2016;65:589-600.
81. Hu J, Xu Y, He Z, Zhang H, Lian X, Zhu T, et al. Increased risk of cerebrovascular accident related to non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Oncotarget* 2017;9:2752-2760.
82. Moshayedi H, Ahrabi R, Mardani A, Sadigetegad S, Farhudi M. Association between non-alcoholic fatty liver disease and ischemic stroke. *Iran J Neurol* 2014;13:144-8.
83. Barikani A, Pashaeypoor S. Lifestyle in Non-alcoholic Fatty Liver: A Review. *Iran J Nurs Res* 2019;13:39-47.
84. 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;11:19-34.
85. 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;15:98-107.
86. Weston SR, Leyden W, Murphy R, Bass NM, Bell BP, Manos MM, et al. Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in persons with newly diagnosed chronic liver disease. *Hepatology* 2005;41:372-9.
87. Petersen KF, Dufour S, Feng J, Befroy D, Dziura J, Dalla Man C, et al. Increased prevalence of insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in Asian-Indian men. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:18273-7.
88. Duseja A, Chalasani N. Epidemiology and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Hepatol Int* 2013;2:755-64.
89. He W, An X, Li L, Shao X, Li Q, Yao Q, et al. Relationship between Hypothyroidism and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Endocrinol* 2017;8:335.
90. Aron-Wisniewsky J, Clement K, Pépin J-L. Nonalcoholic fatty liver disease and obstructive sleep apnea. *Metabolism* 2016;65:1124-35.