

سندرم متابولیک و کبد چرب غیر الکلی: رویکرد تغذیه‌ای در پیشگیری

دکتر زمزم پاک نهاد^۱، هادی زراعی بیدگلی^۲

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: سندرم متابولیک مجموعه‌ای از عوامل خطرزای متابولیک است که در یک فرد وجود دارند. این عوامل خطرزا شامل مقاومت به انسولین، فشار خون، اختلالات چربی خون و افزایش خطر انعقاد می‌باشند. اغلب بیماران دچار اضافه وزن یا چاقی می‌باشند و برخی از آن‌ها از کبد چرب رنج می‌برند. این نکته ارتباط قوی کبد چرب را با سندرم متابولیک نشان می‌دهد. هدف مطالعه‌ی حاضر، خلاصه کردن شواهد موجود در زمینه‌ی اپیدمیولوژی، پاتوفیزیولوژی کبد چرب غیر الکلی و سندرم متابولیک و یافته‌های مبنی بر اثرات مقدار ماده‌ی مغذی یا اجزای خاص غذایی (مانند اسید چرب امگا ۳) بود.

روش‌ها: به این منظور واژگان کلیدی “Metabolic syndrome”، “Nonalcoholic Fatty Liver”، “Metabolic syndrome and diet”، “Nonalcoholic Fatty Liver and diet”، “Metabolic syndrome and Nonalcoholic Fatty Liver” و “Nonalcoholic Fatty Liver and nutrition” در PubMed و EMBASE بین سال‌های ۱۹۹۸ تا ۲۰۱۳ جستجو کردیم.

یافته‌ها: افزایش جهانی شیوع چاقی با افزایش شیوع کبد چرب غیر الکلی و همچنین افزایش خطر دیابت نوع ۲ همراه است. اگر چه راهکار خاصی برای درمان کبد چرب غیر الکلی وجود ندارد، ولی اصلاح رژیم غذایی نقش خاصی در درمان آن دارد. الگوهای غذایی سرشار از میوه و سبزیجات همراه با شیوع کمتری از سندرم متابولیک بودند. دریافت زیاد گوشت با اجزای سندرم متابولیک به ویژه اختلال در تحمل گلوکز همراه بود. دریافت اسیدهای چرب ترانس از روغن‌های هیدروژنه با افزایش مارکرهای التهابی همراه بوده است. به نظر می‌رسد یک رژیم غذایی حاوی مقادیر کم کربوهیدرات و اسید چرب اشباع و مقدار بیشتر فیبر و اسیدهای چرب امگا ۳ برای کنترل سندرم متابولیک مفید باشد. پیشنهاد می‌شود در مبتلایان کبد چرب غیر الکلی، دریافت غذاها و نوشیدنی‌های سرشار از فروکتوز محدود شود. یافته‌ها ارتباط معکوس بین مصرف قهوه و سندرم متابولیک را به دلیل شیوع کمتر هیپر تری‌لیپیدمی نشان داد و پیشنهاد شده است که دریافت قهوه می‌تواند خطر کبد چرب غیر الکلی را کاهش دهد.

نتیجه‌گیری: برنامه‌ای مبنی بر کاهش وزن تدریجی و فعالیت فیزیکی، هنوز یک استاندارد طلایی درمان کبد چرب غیر الکلی می‌شود. مصرف منظم میوه و سبزیجات برای کاهش خطر ایجاد سندرم متابولیک پیشنهاد می‌شود.

واژگان کلیدی: سندرم متابولیک، کبد چرب غیر الکلی، رژیم غذایی، تغذیه

ارجاع: پاک نهاد زمزم، زراعی بیدگلی هادی. سندرم متابولیک و کبد چرب غیر الکلی رویکرد تغذیه‌ای در پیشگیری. مجله دانشکده

پزشکی اصفهان ۱۳۹۲؛ ۳۱ (۲۵۲): ۱۴۸۰-۱۴۶۱

مقدمه

سندرم متابولیک

سندرم متابولیک دسته‌ای از عوامل خطر است که در

انسان احتمال ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی، دیابت نوع دو و بیماری‌های مزمن کلیوی را افزایش می‌دهند. بیشترین عوامل خطری که سبب بروز

۱- دانشیار، گروه تغذیه‌ی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- کارشناس، گروه تغذیه‌ی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر زمزم پاک نهاد

Email: paknahad@hlth.mui.ac.ir

سندرم متابولیک در نوجوانان تهرانی انجام گرفت، ۹۳۲ نوجوان ۱۰ تا ۱۹ سال حدود ۴ سال مورد مطالعه قرار گرفتند. در ابتدای مطالعه و در آخر مطالعه نیز شیوع سندرم متابولیک در آن‌ها اندازه‌گیری شد. یافته‌های حاصل از این مطالعه به این ترتیب بود که شیوع سندرم متابولیک بر اساس تعریف ATP III در ابتدای مطالعه و انتهای مطالعه به ترتیب ۷/۴ درصد و ۶/۷ درصد، بر اساس تعریف انجمن بین‌المللی دیابت ۳/۵ درصد و ۸ درصد، بر اساس تعریف انجمن قلب آمریکا ۴/۱ درصد و ۹/۴ درصد و بر اساس تعریف سازمان NHANES (National health and nutrition examination survey) ۱۳/۶ درصد و ۱۳/۴ درصد بود (۵).

در مطالعه‌ی مقطعی دیگری که در مناطق شهری و روستایی اصفهان انجام شد، ۱۵۹۶ زن مسن بیش از ۴۵ سال توسط برنامه‌ی قلب سالم اصفهان (IHHP یا Isfahan healthy heart program) مورد تحقیق و پیگیری قرار گرفتند. این مطالعه به منظور بررسی سندرم متابولیک در مراحل یائسگی انجام گرفت. نمونه‌ها در سه گروه پیش از یائسگی (۳۰۳ نفر)، یائسگی (۲۳۳ نفر) و پس از یائسگی (۹۸۷ نفر) تقسیم‌بندی شدند. سندرم متابولیک به ترتیب در ۱۳۶ نفر (۴۴/۹ درصد)، ۱۳۵ نفر (۷۹/۹ درصد) و ۶۳۴ نفر (۶۴/۳ درصد) از گروه پیش از یائسگی، یائسگی و پس از یائسگی وجود داشت (۶).

در سال ۲۰۰۳ در یونان مطالعه‌ای برای بررسی شیوع سندرم متابولیک صورت گرفت. در این مطالعه با تعدیل و تنظیم مخدوشگر سن شیوع سندرم متابولیک به طور کلی ۲۳/۶ درصد بود. شیوع سندرم متابولیک در مردان ۲۴/۲ درصد و در زنان

بیماری می‌گردند شامل چاقی شکمی، افزایش چربی خون، افزایش فشار خون، افزایش گلوکز پلاسما، وضعیت پروترومبیک و وضعیت پیش‌التهابی می‌باشد (۱-۲).

در سال ۲۰۰۱ سازمان NCEP (National cholesterol education program) برنامه‌ی ملی آموزش کلسترول یا شبکه‌ی درمان بزرگسالان (Adult treatment panel III یا ATP III) را معیارهای کلینیکی ساده که اغلب مطالعات قابلیت اعتبار آن‌ها را ارزیابی کرده‌اند، معرفی کرد (۳). در سال ۲۰۰۵ سازمان قلب آمریکا (AHA یا American Heart Association) و انجمن ملی خون و قلب و ریه (NHLBI یا National heart, lung, and blood institute) شاخص‌های ATP III را با اندکی اصلاح به روز کرد (۴).

به این ترتیب سندرم متابولیک بر اساس وجود ۳ مورد یا بیشتر از موارد زیر تعریف می‌گردد:

چاقی شکمی (دور کمر < ۱۰۲ سانتی‌متر در مردان و < ۸۸ سانتی‌متر در زنان)، افزایش تری‌گلیسرید خون (بیش از ۱۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر)، کاهش سطح HDL-C (High density lipoprotein cholesterol) (کمتر از ۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در مردان، کمتر از ۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در زنان)، افزایش فشار خون (سیستول بالاتر از ۱۳۰ میلی‌متر جیوه و دیاستول بالای ۸۵ میلی‌متر جیوه یا درمان دارویی فشار خون) و اختلال در گلوکز ناشتای خون یا درمان دارویی دیابت (۴).

در یک مطالعه در ایران که به منظور بررسی شیوع

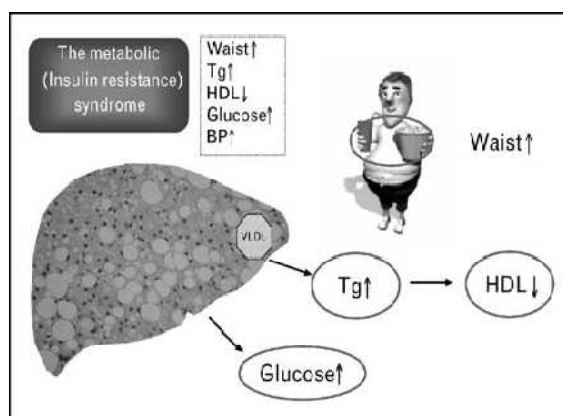
عبارت است از آسیب سلول‌های کبدی (حجیم شدن، آپوپتوز یا مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی سلول، نکروز یا مرگ برنامه‌ریزی نشده‌ی سلول، بزرگ شدن میتوکندری)، التهاب و فیروز سلول‌های کبد (۱۰-۹). مکانیسم این بیماری به طور کامل شناخته شده نیست، ولی با ایجاد مقاومت به انسولین، سیتوکین‌های التهابی و استرس اکسیداتیو مرتبط می‌باشد. NAFLD با کم تحرکی فیزیکی، چاقی و سندرم متابولیک همراه است (۱۱).

این بیماری به دو زیر گروه اولیه و ثانویه دسته‌بندی می‌شود. بیماری کبد چرب غیر الکلی اولیه با مقاومت انسولینی و سندرم متابولیک در ارتباط است. عوامل دیگری که با بیماری کبد چرب غیر الکلی مرتبط هستند عبارتند از: تغذیه‌ی وریدی، گرسنگی طولانی، جراحی در ناحیه‌ی شکم، استفاده از داروهایی از قبیل آمیودارون، تاموکسیفن، گلوکوکورتیکوئیدها، استروژن‌های سنتتیک، دیلتیازم، آسپرین و متوترکسات.

NAFLD همچنین با ابتلا به هپاتیت C، HIV (Human immunodeficiency virus) و اختلالات متابولیکی مثل چاقی هیپوتالاموسی، سندرم کریستین-ویر، سندرم ری، سندرم ماریاک و بارداری مرتبط است (۱۲-۱۳). در مطالعات متعدد از جمله مطالعه‌ای که توسط Setji و همکاران صورت گرفت، نشان داده شد که در زنانی مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، شیوع NAFLD بالا است (۱۴).

مطالعه‌ی حاضر به منظور به منظور بررسی مطالعات انجام شده در زمینه‌ی ارتباط سندرم متابولیک با کبد چرب و همچنین نقش تغذیه در پیشگیری و بیماری‌زایی این بیماری‌ها، انجام شد.

۲۲/۸ درصد بود؛ اما با در نظر گرفتن سن شیوع در هر دو جنس افزایش رفت. اغلب افراد مبتلا به سندرم متابولیک ۳ عامل خطر آن را داشتند (۶۱ درصد)، ۲۹ درصد از آن‌ها ۴ عامل خطر و ۱۰ درصد افراد تمام عوامل خطر سندرم متابولیک را داشتند. بیشترین شیوع مربوط به عوامل خطر سندرم متابولیک، در افراد مورد مطالعه مربوط به چاقی شکمی (۷۲ درصد) و فشار خون بالا (۶۶ درصد) بود. شیوع بالا بودن گلوکز ناشتای خون ۵۳ درصد بود و شیوع افزایش سطح تری‌گلیسرید خون و کاهش سطح HDL-C به ترتیب ۶۲ درصد و ۵۴ درصد بود (۷). بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD یا Non-alcoholic fatty liver disease):



شکل ۱. کبد چرب: جزء کلیدی سندرم متابولیک (۸)

NAFLD (شکل ۱) یک مشکل کلینیکوپاتولوژیک با طیف هیستولوژیک گسترده است که شامل کبد چرب ساده و در مراحل پیشرفته‌تر، التهاب ناشی از چربی (NASH یا Nonalcoholic steatohepatitis) می‌شود. کبد چرب توسط تخمین اندازه و نسبت هپاتوسیت‌های حاوی قطرات چربی تعیین می‌گردد. ویژگی‌های کبد چرب

روش‌ها

برای بررسی مطالعات انجام شده از جستجو در Pub Med بین سال‌های ۱۹۹۸ تا ۲۰۱۲ با واژگان کلیدی Non alcoholic Metabolic syndrome، fatty liver disease، Metabolic syndrome and، Nutrition and fatty liver، Diet and Nutrition and metabolic syndrome، Diet and metabolic syndrome، fatty liver استفاده شد. در مجموع حدود ۱۰۸ عنوان از میان مطالعات بررسی گردید. مطالعات حیوانی و انسانی به صورت مقطعی، آینده‌نگر و کارآزمایی بالینی مرتبط با سندرم متابولیک و کبد چرب و ارتباط آن‌ها با یکدیگر و همچنین نقش تغذیه در پیشگیری و بیماری‌زایی آن‌ها در این مطالعه وارد شدند.

ارتباط سندرم متابولیک و کبد چرب

در اکثریت افرادی که مبتلا به NAFLD هستند، چاقی نیز مشاهده می‌شود (۱۵). چاقی یک عامل خطر مستقل است و به طور قابل توجهی با پیشرفت بیماری مرتبط است (۱۶). در یک مطالعه مقطعی که روی اطلاعات مرحله‌ی اول IHHP انجام شد، نشان داده شد که دو شاخص چاقی دور کمر (Waist circumference یا WC) و شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI) نقش تعیین‌کننده‌ای برای ابتلا به عوامل خطر بیماری‌های قلبی-عروقی (Cardiovascular diseases یا CVD) دارند (۱۷). به نظر می‌رسد نقش چاقی شکمی در NAFLD بسیار تعیین‌کننده باشد. چربی احشایی منبع مهمی از تری‌گلیسرید است که به کبد چرب منجر می‌شود. این موضوع می‌تواند در افراد لاغر اما با چاقی شکمی که NAFLD دارند توضیحی منطقی

ارائه دهد. محققان معتقدند که دور کمر بیش از ۱۰۲ سانتی‌متر در مردان و بیش از ۸۸ سانتی‌متر در زنان توزیع چربی مرکزی یا احشایی یا چاقی سیبی شکل را نشان می‌دهد که به عنوان یک عامل خطر برای CVD، فشار خون و دیابت در نظر گرفته می‌شود (۱۸). در مطالعه‌ای که در شهر اصفهان صورت گرفت، نشان داده شد که عواملی مانند سن، شغل، میزان تحصیلات، سن اولین زایمان، تعداد حاملگی، تعداد زایمان و مصرف قرص‌های پیشگیری از بارداری پس از آخرین زایمان به طور معنی‌داری با شاخص دور کمر در زنان مرتبط است (۱۹). در مطالعه‌ی Donnelly و همکاران نشان داده شد که ۵۹ درصد تری‌گلیسرید که در کبد افراد مبتلا به NAFLD جمع می‌گردد از اسیدهای چرب آزاد در گردش خون مشتق می‌شود. بیشتر این اسیدهای چرب آزاد از منابع چربی غیر احشایی هستند (۲۰).

شیوع NAFLD در یک مطالعه‌ی آینده‌نگر در ۱۰۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو، ۴۹ درصد بود که این تأیید محکمی بر این موضوع است که دیابت یک عامل خطر مستقل برای این بیماری است (۲۱). مقاومت انسولینی و هیپرانسولینمی یافته‌های آزمایشگاهی هستند که اغلب با بروز NAFLD در گروه بزرگی از بیماران حتی در افراد لاغر با تحمل گلوکز طبیعی مرتبط هستند (۱۶). مطالعه‌ی دیگری گزارش کرد که سن بیشتر، چاقی و همچنین دیابت ملیتوس پیشگویی‌کننده‌های مستقل فیروز کبدی شدید در بیماران مبتلا به NAFLD است (۲۲). در ۳۰۴ بیمار مبتلا به NAFLD بدون دیابت ملیتوس شیوع سندرم متابولیک از ۱۸ درصد در افراد با وزن طبیعی تا ۶۷ درصد در افراد چاق گزارش شد. وجود

۲۵۸۹ شرکت کننده داشت، کبد چرب به طور قابل توجهی با سندرم متابولیک و به خصوص با افزایش چربی خون و گلوکز خون به طور مستقل از بافت چربی احشایی مرتبط بود (۲۹). Kim و همکاران گزارش کردند در افراد مسن، در سطوح پایین چاقی، بافت چربی احشایی و در سطوح بالای چاقی، چربی کبد بیشتر با خطر سندرم متابولیک ارتباط دارد. همچنین در این مطالعه متوجه شدند که حتی در افرادی که وزن طبیعی دارند درجه‌ی کمی از بافت چربی احشایی می‌تواند فرد را در معرض خطر سندرم متابولیک قرار دهد (۳۰).

سندرم متابولیک و کبد چرب نه تنها در بزرگسالان بلکه در کودکان و نوجوانان رخ می‌دهند و می‌تواند با هم ارتباط داشته باشند. امروزه به علت سبک غلط زندگی، کم تحرکی، افزایش مصرف Fast food ها و بسیاری از عوامل دیگر شیوع سندرم متابولیک در کودکان و نوجوانان در حال افزایش است. این امر می‌تواند سبب بروز کبد چرب در کودکان و نوجوانان گردد. در یک مطالعه‌ی کوهورت که توسط Speliotes و همکاران صورت گرفت، نشان داده شد که کبد چرب به طور مستقل از چربی احشایی با افزایش چربی و گلوکز خون مرتبط است (۲۹). Tominaga و همکاران با انجام مطالعه‌ی مورد-شاهدی که به بررسی ارتباط کبد چرب غیر الکلی با سندرم متابولیک در کودکان و نوجوانان پرداختند، نشان دادند که NAFLD در کودکان و نوجوانان به طور عمده با سندرم متابولیک، مقاومت به انسولین و دور کمر مرتبط است (۳۱). در یک مطالعه مقطعی دیگر که توسط کلیشادی و همکاران انجام شد، ۱۱۰۷ دانش‌آموز (۵۶/۱ درصد دختر) در

اختلالات متابولیک مانند دیابت ملیتوس، چاقی، افزایش چربی خون و افزایش فشار خون به طور پیشرونده‌ای با شدت بیماری کبد مرتبط است (۲۴-۲۳).

افزایش چربی خون و به خصوص افزایش تری‌گلیسرید خون و کاهش HDL-C به طور قابل توجهی با NAFLD مرتبط است. Marchesini و همکاران گزارش کردند که افزایش تری‌گلیسرید خون در ۶۴ درصد و کاهش HDL-C در ۳۰ تا ۴۲ درصد افراد با NAFLD وجود دارد (۲۳). در یک مطالعه‌ی مورد-شاهدی در ۵۵ بیمار غیر مبتلا به دیابت و چاقی که تنها فشار خون اولیه داشتند شیوع کبد چرب نسبت به گروه شاهد بیش از ۲ برابر بود (۲۵).

Hsiao و همکاران نشان دادند که شدت کبد چرب به طور قابل توجهی با شیوع افزایش فشار خون و متابولیسم غیر طبیعی تری‌گلیسرید و گلوکز ارتباط دارد (۲۶). در یک مطالعه‌ی مشاهده‌ای آینده‌نگر که روی ۴۴۰۱ فرد به ظاهر سالم، Hamaguchi و همکاران متوجه شدند که سندرم متابولیک یک عامل خطر قوی برای بیماری کبد چرب غیر الکلی است. شرکت‌کنندگان مبتلا به سندرم متابولیک ۴ تا ۱۱ برابر در معرض خطر NAFLD در آینده بودند (۲۷). ۹۰ درصد افرادی که NAFLD دارند، حداقل یکی از عوامل خطری سندرم متابولیک را دارند و ۳۳ درصد این افراد همه‌ی عوامل خطر سندرم متابولیک را دارند. در اشخاص مبتلا به سندرم متابولیک در مقایسه با افراد غیر مبتلا به این سندرم، محتویات چربی کبد به طور عمده و به طور مستقل از سن، جنس و BMI افزایش می‌یابد (۲۸). در گزارش اخیر از مطالعه‌ی قلب Framingham که

رده‌ی سنی ۶ تا ۱۸ سال در اصفهان مورد مطالعه قرار گرفتند. این مطالعه به بررسی ارتباط اجزای سندرم متابولیک با NAFLD در کودکان و نوجوانان با وزن طبیعی، اضافه وزن و چاق پرداخت. یافته‌های حاصل از این مطالعه با افزایش نمایه‌ی توده بدن، افزایش آنزیم‌های ALT (Alanine aminotransferase)، AST (Aspartate aminotransferase) و ALP (Alkaline phosphatase) و کاهش HDL-C را گزارش کرده است (۳۲). در یک مطالعه مقطعی که توسط Chiang و همکاران انجام شد، اثر سینرژیک کبد چرب و سیگار بر سندرم متابولیک مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه ۳۴۵۵ نفر شامل ۱۹۸۱ مرد و ۱۴۷۴ زن، مورد آنالیز قرار گرفتند. در ابتدای مطالعه مخدوشگرهای سن، جنس، مصرف الکل و فعالیت بدنی تعدیل و تنظیم شدند. نتیجه‌ی نهایی به این صورت بود که احتمال ابتلا به سندرم متابولیک در افراد سیگاری دارای کبد چرب نسبت به افراد غیر سیگاری دارای کبد چرب ۱/۳ برابر بیشتر بود. به علاوه احتمال وقوع سندرم متابولیک در افراد سیگاری دارای کبد چرب نسبت به افراد غیر سیگاری بدون کبد چرب ۹/۵ برابر بود. نکته‌ی قابل توجه در این مطالعه این است که اگر نقش سیگار را در ارتباط سندرم متابولیک و کبد چرب مورد توجه قرار ندهیم، افرادی که کبد چرب دارند نسبت به افرادی که کبد چرب ندارند ۶/۶ برابر بیشتر در معرض خطر سندرم متابولیک قرار دارند (۳۳).

پاتوفیزیولوژی

NAFLD، تجمع چربی در کبد است که می‌تواند در جهت NAFLD پیشرفت کند و در نهایت به فیروز و سیروز منجر شود. پاتوفیزیولوژی دقیق آن هنوز

ناشناخته است، اما برخی عوامل خطر از جمله اجزای سندرم متابولیک می‌توانند با آن مرتبط باشد (۳۴). در این میان مقاومت انسولین نقش اساسی در بیماری‌زایی کبد چرب بازی می‌کند. انسولین هورمونی دارای عملکردهای مختلفی مثل تحریک انتقال مواد غذایی به سلول‌ها، تنظیم بیان ژن‌ها، تصحیح فعالیت آنزیم‌ها و تنظیم هموستاز انرژی می‌باشد (۳۵). انسولین به گیرنده‌ی خود در غشای سلولی متصل شده، سپس فعال شدن آنزیم تیروزین کیناز گیرنده‌ی انسولین رخ می‌دهد که باعث فسفریلاسیون سوبسترهای مختلف مثل تیروزین پروتئین IRS می‌گردد. پروتئین‌های IRS فعال شده باعث انجام اعمالی در سلول می‌گردند که به نقش‌ها و عملکرد هورمون انسولین مربوط است، مثل بیان برخی ژن‌ها، کنترل رشد و تفکیک سلول‌ها و جایگیری GLUT4 در غشای پلاسمایی که سبب تسهیل برداشت گلوکز توسط سلول می‌گردد. تعدادی از فاکتورها از قبیل استرس اکسیداتیو، $TNF\alpha$ ، $FFAs$ ، JNK ، $NF\kappa B$ ، $IKK\beta$ ، $CYP2E$ در عملکردهای انسولین که توسط پروتئین IRS انجام می‌شود اختلال ایجاد کرده و باعث بروز مقاومت به انسولین می‌گردند (۳۶-۳۷).

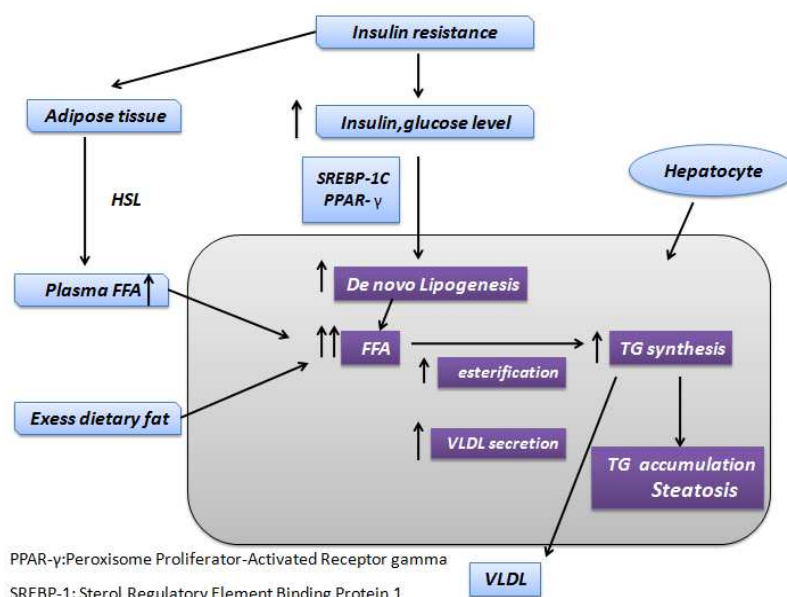
تئوری‌های اولیه‌ی پاتوژنز NAFLD فرضیه Two-hit است. اولین Hit با تجمع تری‌گلیسرید در سلول‌های کبد همراه است که زمینه را برای ضایعات ناشی از واسطه‌های Hit دوم، نظیر سیتوکین‌ها، آدیپوکین‌ها، نارسایی میتوکندری و استرس اکسیداتیو مستعد می‌کند که منجر به کبد چرب یا فیروز می‌شود (۳۸).

تجمع چربی کبد در نتیجه‌ی اختلال در تعادل بین تولید، ذخیره، مصرف و اکسیداسیون کبدی تری‌گلیسرید رخ می‌دهد. مقاومت انسولینی، اثر

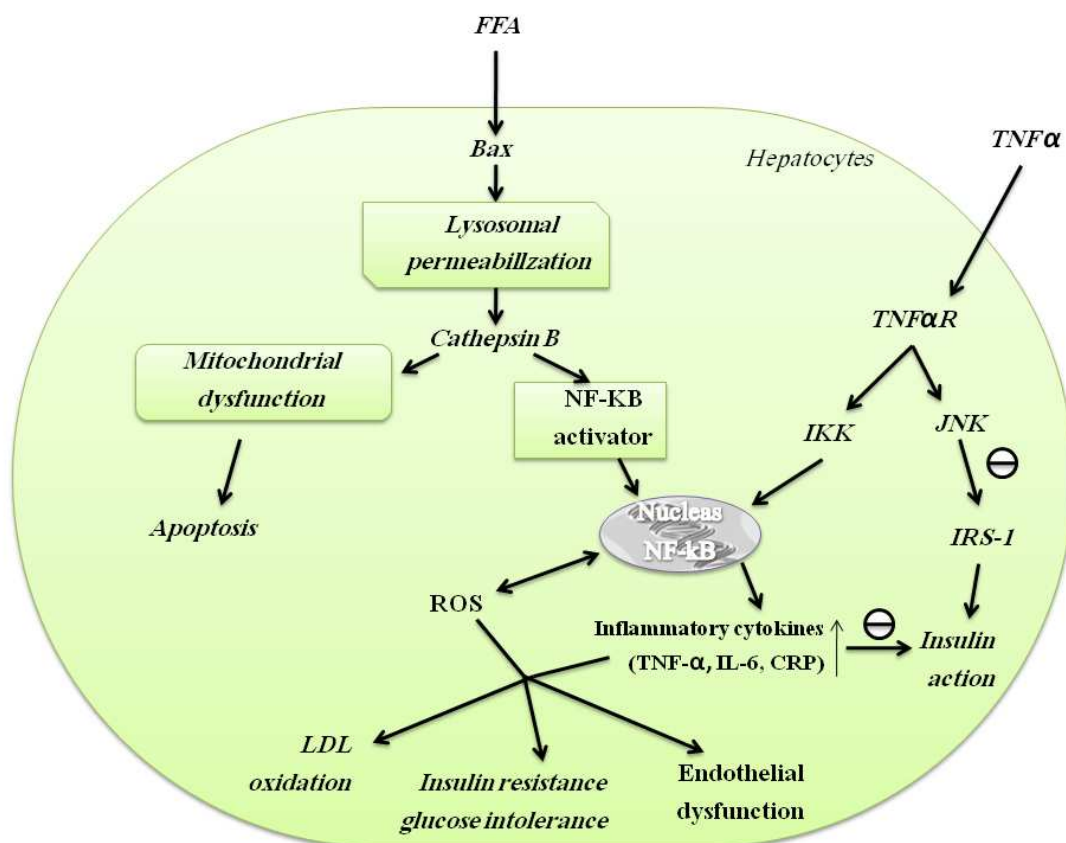
چرب می‌گردند (شکل ۲) (۳۹، ۱۹). تجمع چربی در کبد به طور عمده تری‌گلیسرید است. ۱۵ درصد از این چربی از شیلمیکرون‌های غذایی، ۶۰ درصد از اسیدهای چرب غیر استریفیه‌ی حاصل از لیپولیز بافت چربی یا از هیدرولیز لیپوپروتئین‌ها و ۲۵ درصد از اسیدهای چرب سنتز شده‌ی جدید می‌باشند (۱۹). در یک مطالعه نشان داده شده است که دریافت اسیدهای چرب غیر استریفیه از بافت چربی احشایی توسط کبد، ۲۰ درصد از کل دریافت اسیدهای چرب کبد در مقایسه با تنها ۵ درصد در افراد لاغر بدون چربی احشایی، می‌باشد (۴۰).

بر اساس فرضیه‌ی دومین Hit (شکل ۳)، اختلال در تعادل پراکسیدان/آنتی‌اکسیدان، سبب بروز استرس اکسیداتیو می‌گردد. پیامدهای استرس اکسیداتیو عبارت هستند از پراکسیداسیون لیپیدها، تحلیل و نکروز سلول‌ها، آپوپتوز، بیان سیتوکین‌های پیش التهابی، فعالیت و فیروزه شدن سلول‌های Stellate کبد. منابع احتمالی استرس اکسیداتیو از جمله اختلال

ممانعت‌کننده‌ی انسولین بر لیپولیز را کاهش می‌دهد و قابلیت دسترسی اسیدهای چرب آزاد (FFA) یا (Free fatty acid) را افزایش می‌دهد (۱۹). SREBP-1c رونویسی آنزیم‌هایی را تنظیم می‌کند که با DNL (De novo lipogenesis) جهت عمل لیپوژنز همکاری می‌کنند. این در حالی است که SREBP-1C توسط انسولین تنظیم می‌شود و در شرایط هیپرانسولینمی فعال می‌گردد (۳۹). از طرفی به دلیل افزایش FFA_s خون (به دلیل مقاومت انسولین) میزان FFA هپاتوسیت‌ها افزایش پیدا می‌کند و از طرف دیگر به دلیل مقاومت انسولین فعالیت DNL و Esterification افزایش می‌یابد. در این حالت سنتز تری‌گلیسرید در هپاتوسیت‌ها به میزان زیادی افزایش پیدا می‌کند و این در حالی است که میزان سنتز تری‌گلیسرید از ساخت و ترشح VLDL (Very low density lipoprotein) بالاتر است. در نتیجه‌ی این عدم تعادل تری‌گلیسریدها در هپاتوسیت‌ها تجمع پیدا می‌کنند و سبب بروز کبد



شکل ۲. مکانیسم ایجاد کبد چرب بر اساس فرضیه‌ی First hit



شکل ۳. مکانیسم ایجاد کبد چرب بر اساس فرضیه‌ی Second hit

دیگراز طریق CPT-1 است که ورود اسیدهای چرب بلند زنجیر به میتوکندری را افزایش می‌دهد (۴۳). فعالیت غیر طبیعی میتوکندری با NAFLD مرتبط است که سبب آسیب‌های ساختاری، تخریب DNA میتوکندری، اختلال در فعالیت کمپلکس‌های زنجیره‌ی تنفسی و اختلال در β اکسیداسیون میتوکندری می‌شود. در نتیجه عوامل استرس اکسیداتیو افزایش پیدا می‌کنند (۴۴). مطالعات اخیر انسانی و آزمایشات حیوانی نشان داده‌اند که با افزایش بیان و فعالیت CYP2E1، تولید گونه‌های فعال اکسیژن که نقش اساسی در بیماری‌زایی NAFLD دارد را افزایش می‌دهد (۴۵-۴۶). CYP2E1 یک اسید چرب اکسیداز میکروزومال است

بر اساس فرضیه‌ی دومین Hit (شکل ۳)، اختلال در تعادل پراکسیدان/آنتی‌اکسیدان، سبب بروز استرس اکسیداتیو می‌گردد. پیامدهای استرس اکسیداتیو عبارت هستند از پراکسیداسیون لیپیدها، تحلیل و نکروز سلول‌ها، آپوپتوز، بیان سیتوکین‌های پیش التهابی، فعالیت و فیروزه شدن سلول‌های Stellate کبد. منابع احتمالی استرس اکسیداتیو از جمله اختلال در عملکرد میتوکندری، بتا اکسیداسیون توسط پراکسی‌زوم‌ها و میتوکندری و سلول‌های التهابی، دسترسی زیاد به FFA و PPAR- α کبدی را فعال می‌کند (۴۲-۴۲).

PPAR- α کبدی بیان ژن‌های درگیر در β اکسیداسیون اسیدهای چرب را فعال می‌کند. مکانیسم

CRP (C reactive protein) می‌شود. این سیتوکین‌های التهابی در عملکرد انسولین که توسط پروتئین IRS در سلول انجام می‌شود اختلال ایجاد می‌کند و سبب مقاومت به انسولین می‌گردند. در سندرم متابولیک تعداد آدیپوسیت‌ها افزایش پیدا می‌کند که باعث تولید زیاد آدیپوسیتوکین‌های TNF α می‌شوند. TNF α در هپاتوسیت‌ها به گیرنده‌ی خود متصل می‌شود و باعث تولید ماده‌ای به نام IKK (I kappa B kinase) می‌شود. IKK جایگزینی NF- κ B در هسته را تحریک می‌کند. TNF α همچنین باعث افزایش تولید ماده‌ی دیگری به نام JNK (c-Jun N-terminal kinases) می‌شود. این ماده در عملکرد پروتئین IRS اختلال ایجاد می‌کند و باعث مقاومت به انسولین می‌شود (۴۹).

نقش تغذیه و رژیم غذایی در سندرم متابولیک

الگوهای غذایی غنی از غلات کامل، میوه، سبزیجات و لبنیات اثرات مفیدی بر ضد سندرم متابولیک دارند (۵۰). دو مطالعه در فنلاند و استرالیا گزارش کرده‌اند که الگوی غذایی متشکل از مصرف بالای سبزیجات، حبوبات، میوه و محصولات لبنی به ترتیب با کاهش خطر فشار خون و افزایش نسبت کلسترول تام به LDL (۵۱) همراه است. پژوهشگران پیشنهاد می‌کنند علاوه بر نقش کاهش انرژی دریافتی در کنترل وزن، رژیم غذایی سرشار از میوه، سبزیجات و لبنیات کم‌چرب می‌تواند از طریق کاهش سدیم دریافتی سبب کاهش فشار خون شود (۵۲).

غلات کامل نمایه‌ی گلیسمی پایین‌تر و محتویات فیبر بالاتری نسبت به غلات تصفیه‌شده دارند و مصرف آن‌ها ممکن است سبب افزایش حساسیت به انسولین گردد (۵۳). به علاوه سطوح پلاسمایی

که گونه‌های فعال اکسیژن را تولید می‌کند. گونه‌های فعال اکسیژن سبب پراکسیداسیون لیپیدها می‌گردد. این امر به نوبه‌ی خود سبب آزادسازی MDA (Malondialdehyde) و HNE (Hydroxynonenal) می‌شود. MDA و HNE به پروتئین‌های هپاتوسیت متصل می‌شوند و به طور بالقوه سبب شروع پاسخ‌های ایمنی مضر یا فعال شدن سلول‌های Stellate کبد و افزایش سنتز کلاژن و تحریک نوتروفیل، می‌شود (۴۷).

در مقاومت به انسولین، FFA پلاسما افزایش می‌یابد. یکی از اجزای سندرم متابولیک، WC است که نشان‌دهنده‌ی چربی احشایی است. در افرادی که سندرم متابولیک دارند میزان چربی احشایی بالا است. در مطالعه‌ای نشان داده شد که چربی احشایی مقادیر زیادی آدیپوکین و FFA به ورید باب آزاد می‌کند که سبب افزایش غلظت FFA در کبد می‌گردد (۴۸). افزایش FFA در هپاتوسیت سبب بیان و جایگزین شدن پروتئین‌های پروآپتوتیک به نام BAX در لیزوزوم‌ها می‌شود. در پی جای‌گزین شدن پروتئین‌های BAX در لیزوزوم‌ها، نفوذپذیری این اندامک‌ها افزایش پیدا می‌کند و در نتیجه ماده‌ای به نام کاتپسین B آزاد می‌شود. از یک طرف افزایش کاتپسین B در سیتوزول باعث اختلال در عملکرد میتوکندری و در نهایت آپوپتوز می‌شود. از طرف دیگر قرار گرفتن NF- κ B (Nuclear factor kappa-) در light-chain-enhancer of activated B cells در هسته را تحریک می‌کند. افزایش NF- κ B در هسته باعث افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن و سیتوکین‌های التهابی از قبیل TNF α (Tumor necrosis factor)، IL6 (Interleukin) و

سیتوکین‌های ضد التهابی مثل آدیپونکتین (۵۴) را افزایش دهد و همچنین شاخص‌های سرمی التهابی سیستمیک مثل CRP و TNF α را کاهش دهد (۵۵). در یک مطالعه‌ی مقطعی که توسط آزادبخت وهمکاران انجام گرفت، دریافت گوشت قرمز حتی بعد از تعدیل و تنظیم عوامل مخدوشگر نیز، خطر سندرم متابولیک و اجزای آن را افزایش داد. همچنین پس از کنترل آماری عوامل مخدوشگر میانگین غلظت CRP پلاسما در بین هر یک از پنجه‌ها به ترتیب ۱/۴۶، ۱/۶۶، ۱/۷۳، ۱/۸۹، ۲/۰۴ میلی‌گرم در لیتر بود. افرادی که در این مطالعه در پنجه‌های بالا بودند دریافت گوشت قرمز بالاتری نسبت به پنجه‌های پایین داشتند (۵۶). محتویات کلسیمی در محصولات لبنی در کاهش چاقی شکمی و مقاومت انسولین نقش دارد (۵۷-۵۸). افزایش مصرف میوه و سبزیجات با کاهش خطر سکته‌ی قلبی و بیماری‌های ایسکمیک قلبی (۵۹)، کاهش خطر فشار خون (۶۰) و دیابت نوع ۲ و افزایش سیری (۶۱) همراه است و به کاهش وزن کمک می‌کند. برعکس مصرف غذاهای با انرژی بالا مثل غذاهای پر چرب یا غذاهایی با کربوهیدرات تصفیه‌شده‌ی زیاد می‌تواند سبب دریافت کالری اضافه گردد و به افزایش شیوع چاقی و اضافه وزن و بیماری‌های مزمن مرتبط با آنها منجر گردد. در یک مطالعه‌ی طولی، شرکت‌کنندگانی که در بالاترین پنجه‌ی الگوی رژیم غربی بودند (شامل غلات تصفیه‌شده، گوشت فراوری‌شده، غذاهای سرخ‌شده و گوشت قرمز) نسبت به آن‌هایی که در پایین‌ترین پنجه‌ی الگوی رژیم غربی بودند ۱۸ درصد بیشتر در خطر سندرم متابولیک قرار داشتند (۶۲). در یک مطالعه‌ی مقطعی، الگوی یک رژیم متعادل سالم

مشخص گردید (با مصرف مکرر سبزیجات خام و سالاد، میوه، ماهی، پاستا و برنج و مصرف پایینی از غذاهای سرخ‌کرده، سوسیس‌ها، ماهی و سیب زمینی سرخ‌کرده) که به طور معکوسی با چاقی شکمی، گلوکز و تری‌گلیسرید پلاسما و به طور مثبتی با HDL-C مرتبط بود. این الگوی رژیمی همچنین به طور مستقل از سن، جنس، سیگار و چاقی، با افزایش خطر دیابت مرتبط بود (۶۳). به طور کلی رژیم با اسید چرب اشباع بالا، تمایل دارد که HDL-C محافظ قلب را افزایش دهد که البته همراه با افزایش سطوح لیپیدهای مولد CVD از جمله کلسترول تام سرم است (۶۴). برعکس رژیم کم چرب و با کربوهیدرات بالا تمایل دارد که HDL-C را کاهش دهد از طرفی کلسترول تام سرم و LDL-C را نیز کاهش می‌دهد. همچنین رژیم با کربوهیدرات تصفیه‌شده‌ی بالا و چربی پایین تمایل دارد که سطح سرمی تری‌گلیسرید را افزایش دهد (۶۵). چربی یکی از متغیرهای رژیم غذایی است که به طور مستقیم بر عوامل خطر قلبی-عروقی مثل تری‌گلیسرید، کلسترول تام، HDL-C، LDL-C اثر می‌گذارد (۶۶). عوامل خطر سندرم متابولیک همان عوامل خطر CVD است. توصیه‌ی جهانی مصرف اسیدهای چرب امگا ۳ برای جلوگیری از CVD، مصرف منظم ۲ وعده ماهی در هر هفته، معادل ۱ گرم ترکیب ایکوزاپنتانوئیک اسید و دوکوزاهگزانوئیک اسید است (۶۷). منابع اصلی اسیدهای چرب امگا ۳، ماهی‌های آب سرد و عمیق مانند سالمون و قزل‌آلا هستند. روغن انواع ماهی‌های دریایی غنی از ایکوزاپنتانوئیک اسید و دوکوزاهگزانوئیک اسید، دو شکل از خانواده‌ی امگا ۳‌های فعال و طولانی‌زنجیر می‌باشد

فروکتوز کمتر مصرف می‌کنند معرض خطر ابتلا به سندرم متابولیک، ۳۹ درصد و ۲۰ درصد در معرض خطر چاقی، ۱۱ درصد و ۹ درصد در معرض خطر فشار خون بالا و ۹ درصد و ۹ درصد بیشتر در معرض خطر اختلال در گلوکز ناشتای خون هستند (۷۴).

طی مطالعه‌ای تزریق اسید اوریک به انسان نیز موجب اختلال در آزا سازی نیتریک اکسید اندوتلیال گردید که با تجویز آلپورینول (مهارکننده‌ی تولید اسید اوریک)، این اثر خنثی شد (۷۵). بنابراین با برخی مطالعات دیگر نیز می‌توان گفت که افزایش اسید اوریک در انسان به شدت با اختلال در عملکرد اندوتلیال همراه است (۷۶) و راهبرد کاهش غلظت اسید اوریک موجب تقویت عملکرد اندوتلیال بعد از چند هفته می‌گردد (۷۷). کاهش نیتریک اکسید اندوتلیال موجب پیشرفت اجزای سندرم متابولیک همچون فشار خون بالا، هیپر تری‌گلیسریدمی و مقاومت انسولینی می‌شود (۷۸، ۷۶). به علاوه نیتریک اکسید اندوتلیال، واسطه‌ای برای افزایش جریان خون به عضله‌ی اسکلتی در پاسخ به انسولین است و بلوک کردن نیتریک اکسید موجب هیپرانسولینمی و متعاقب آن تحریک ترشح کبدی تری‌گلیسرید می‌گردد (۷۶). مطالعات متعدد اپیدمیولوژیک روی بزرگسالان نشان می‌دهند که مصرف نوشیدنی‌های شیرین‌شده‌ی قندی به دلیل محتوای بالای فروکتوز آن‌ها با افزایش سطح اسید اوریک سرم مرتبط هاست (۸۰-۷۹). در یک مطالعه‌ی *In vitro* مشخص شد که پپتیدهای موجود در شیر و محصولات لبنی سبب تحریک تولید نیتریک اکسید می‌گردند (۸۱).

نقش تغذیه و رژیم غذایی در کبد چرب غیر الکلی

چاقی به طور قابل توجهی با کبد چرب مرتبط است

(۶۸). به خوبی مشخص شده است که چربی اشباع بر سطوح لیپیدهای پلاسما به ویژه کلسترول خون اثر می‌گذارد. شواهد علمی نشان داده‌اند که جای‌گزینی چربی‌های اشباع با چربی‌های چند غیر اشباع و تک غیر اشباع قادر به کاهش LDL-C و همین‌طور HDL-C است (۶۹).

به خوبی مشخص شده است که افزایش دریافت فیبر، فشار خون، گلوکز خون، تری‌گلیسرید سرم و LDL-C را کاهش می‌دهد و می‌تواند خطر بیماری‌های مزمن را با بهبود در پاسخ گلاسمیک بعد از غذا و غلظت انسولین کاهش دهد (۷۰). مطالعات مقطعی در انسان مصرف نوشیدنی‌های شیرین را با دریافت انرژی بالا، اضافه وزن و تغذیه‌ی فقیر مرتبط می‌دانند و نشان داده‌اند که افزایش مصرف فروکتوز در همه‌گیری مقاومت به انسولین، چاقی، فشار خون، سکت، افزایش چربی خون و دیابت نوع ۲ در انسان نقش ایفا می‌کند (۷۱-۷۲). Dhingra و همکاران در یک مطالعه‌ی کوهورت به مدت ۱۶ سال، ۶۰۳۹ نفر از شرکت‌کنندگان مطالعه‌ی قلب فرامینگهام را با میانگین سنی ۵۲/۹ سال پیگیری کردند و ارتباط مصرف نوشابه‌ها و بروز سندرم متابولیک و اجزای متشکله‌ی آن را بررسی کردند. خطر بروز سندرم متابولیک در افرادی که حداقل یک بار در روز نوشابه مصرف می‌کردند در مقایسه با مصرف غیر مکرر نوشابه (کمتر از یک بار در هفته) ۴۴ درصد بیشتر بود (۷۳). در یک مطالعه‌ی مقطعی در ایران، که به بررسی ارتباط بین مصرف فروکتوز و خطر سندرم متابولیک پرداخت، در مقایسه با مردان و زنانی که مقادیر بالایی فروکتوز دریافت می‌کنند به ترتیب ۳۳ درصد و ۲۰ درصد بیشتر از افرادی که افرادی که

(۸۲)، بنابراین اولین راه درمان، اصلاح سبک زندگی است. مدیریت معمول NAFLD شامل کاهش تدریجی وزن و افزایش فعالیت فیزیکی می‌شود که منجر به بهبود در آنزیم‌های کبدی سرم و در برخی موارد کاهش درجه‌ی التهاب و فیروز می‌گردد (۸۳). به منظور کاهش مشکلات در کاهش وزن و حفظ کاهش وزن در طولانی مدت، تغییر ترکیب رژیم غذایی بدون نیاز به کاهش کالری دریافتی به عنوان یک جای‌گزین عملی برای درمان بیماران مبتلا به NAFLD پیشنهاد می‌شود (۸۴). بنابراین جستجوی ارتباط بین مواد مغذی خاص و ترکیب رژیم غذایی و کبد چرب غیر الکلی خیلی مهم است.

سه منبع اصلی برای افزایش ذخایر تری‌گلیسرید در کبد وجود دارد: ۱- افزایش ورود FFA از ذخایر چربی اندوژن، ۲- افزایش لیپوژنز کبدی و ۳- چربی غذایی آگزوزن. مطالعات اخیر انسانی نشان داده‌اند که بخش عمده‌ی اسید چرب توسط کبد در طول دوره‌ی پس از غذا برداشت می‌گردد (۸۵-۸۶). در یک مطالعه، تست بارگیری چربی خوراکی در ۱۵ بیمار مبتلا به NAFLD و ۱۵ فرد در گروه شاهد انجام شد. تری‌گلیسرید و VLDL در پلاسما بعد از غذا در بیماران مبتلا به NAFLD نسبت به گروه شاهد بالاتر بود (۸۵). همچنین در این مطالعه رژیم غذایی بیماران NADH از نظر چربی اشباع و کلسترول غنی بود و از نظر چربی چند غیر اشباع، فیبر، ویتامین C و توکوفرول فقیر بود. این نتایج، همچنین توسط مطالعه‌ی دیگری پشتیبانی می‌گردد که میزان دریافت اسیدهای چرب چند غیر اشباع نسبت به اشباع در هر دو گروه بیماران کبد چرب غیر الکلی و کبد چرب نسبت به گروه شاهد پایین‌تر بود (۸۸). مشخص شده

است که نوع چربی غذایی با شاخص‌های استرس اکسیداتیو در NAFLD مرتبط است. آنالیز دریافت رژیم‌ی که به وسیله‌ی پرسشنامه‌ی بسامد غذایی در ۴۳ بیمار مبتلا به NAFLD و ۳۳ فرد سالم از گروه شاهد به دست آمد. ارتباط منفی بین NAFLD و دریافت چربی تام و اشباع و همچنین کاهش گلوکاتایون پلاسما نسبت به گلوکاتایون اکسیدشده، که گویای اختلال در متابولیسم گلوکاتایون و اثرات پرواکسیدانی است، به دست آمد. برعکس، ارتباط مثبت NAFLD با کربوهیدرات، فیبر، اسید چرب تک غیر اشباع و اسید چرب چند غیر اشباع به خصوص اسید چرب امگا ۳ دریافت گردید (۸۹). انواع مختلف چربی می‌تواند اثر محافظتی بر NAFLD داشته باشد. مهم‌ترین آن‌ها چربی امگا ۳ می‌باشد. مکمل EPA و DHA اثرات مطلوبی بر افزایش تری‌گلیسرید خون، فشار خون، التهاب و حساسیت به انسولین دارد (۹۰). مطالعات متعددی نشان داده‌اند که دریافت کمتر اسیدهای چرب امگا ۳ با NAFLD همراه است. در مطالعات آزمایشگاهی به نظر می‌رسد تحریک مسیر لیپوژنز کبدی با افزایش بیان ژنی و فعالیت SREBP-1c صورت می‌گیرد (۹۰).

مطالعات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که رژیم غنی از اسید چرب امگا ۳ باعث افزایش حساسیت به انسولین در رت‌ها می‌گردد، محتویات تری‌گلیسرید داخل کبد را کاهش می‌دهد و کبد چرب را بهبود می‌بخشد (۹۱-۹۲).

اسید چرب ترانس

ارتباط بین اسید چرب ترانس و افزایش خطر مقاومت به انسولین و CVD با افزایش سطح LDL-C و کاهش HDL-C، افزایش سطح تری‌گلیسرید و افزایش CRP

چاق مرتبط باشد (۱۰۰). مطالعاتی نیز با استفاده از مدل‌های حیوانی غیر چاق نشان داده‌اند که رژیم غنی از کلسترول می‌تواند سبب بروز NAFLD گردد.

مصرف نوشیدنی‌های شیرین‌شده‌ی قندی

در دهه‌های اخیر دریافت نوشیدنی‌های شیرین‌شده‌ی قندی در سراسر جهان رو به افزایش گذارده است (۱۰۱). مصرف نوشیدنی‌های شیرین‌شده‌ی قندی با خطر چاقی، دیابت، سندرم متابولیک، کبد چرب و CVD به علت افزایش کالری و مقدار زیاد جذب قند مرتبط است (۱۰۳-۱۰۲، ۹۹). در سال‌های اخیر چندین مطالعه در مورد ارتباط بین مصرف نوشابه و NAFLD انجام گرفته است که این ارتباط را به اثبات رسانده‌اند (۱۰۶-۱۰۴، ۹۹). بررسی ارتباط فروکتوز دریافتی و ظواهر بافت کبدی در ۴۲۷ بیمار مبتلا به NAFLD نشان داد فروکتوز بالای دریافتی با درجات بالاتری از فیروز کبد و درجه‌ی پایین‌تری از انباشته شدن چربی در کبد همراه است. این نتیجه‌گیری پس از تعدیل داده‌ها برای عواملی نظیر سن، جنس، BMI و کالری دریافتی به دست آمده است (۱۰۷).

رژیم غذایی سرشار از فروکتوز منجر به چاقی، مقاومت به انسولین و در مقایسه با گلوکز بیشتر برای سنتز تری‌گلیسرید استفاده می‌شود و از طرفی کاهش ترشح آن‌ها منجر به بیماری کبد چرب غیر الکلی می‌شود. مصرف زیاد نوشیدنی‌های شیرین با التهاب و استرس اکسیداتیو همراه است (۹۰).

مهم‌ترین اثرات نامطلوب مصرف نوشیدنی‌های غنی از فروکتوز، Dyslipidemia است. مکانیسم دیگر، لیپوژنز (DNL) چربی‌های اشباع پالمیتات از گلوکز، فروکتوز یا هر دو است که منجر به افزایش تری‌گلیسرید، LDL و کاهش HDL و به این ترتیب

نشان می‌دهد که اسید چرب ترانس می‌تواند در بیماری‌زایی NAFLD نقش داشته باشد (۹۳).

اسیدهای چرب تک غیر اشباع

اولئیک اسید یکی از فراوان‌ترین اسیدهای چرب تک غیر اشباع در رژیم است و روغن زیتون یکی از منابع اصلی آن می‌باشد (منابع دیگر شامل مغزها و آووکادو). نشان داده شده است که اسید چرب تک غیر اشباع اثر مطلوبی بر پروفایل‌های لیپیدی دارد که با کاهش LDL-C و کلسترول تام نسبت به HDL-C همراه است (۹۵-۹۴). گزارش شده است که در درمان رت‌ها با رژیم متعادل غنی از روغن زیتون، کبد چرب بهبود پیدا کرده است (۹۶). در مقایسه با CVD و بیماری‌های متابولیکی شواهد اپیدمیولوژیکی کمی در مورد ارتباط بین نوع چربی غذایی و کبد چرب وجود دارد (۹۷).

کلسترول

در مورد کلسترول، نتایج حاصل از مطالعات مشاهده‌ای متضاد است. برخی مطالعات تفاوتی بین دریافت غذایی کلسترول بین بیماران مبتلا به NAFLD و گروه شاهد نشان نمی‌دهند (۹۹-۹۸)، اما به تازگی مطالعه‌ای از نقش کلسترول غذایی در ایجاد NAFLD حمایت کرده است. در این مطالعه ۱۲ بیمار مبتلا به NAFLD با وزن طبیعی با ۴۴ بیمار مبتلا به NAFLD چاق مقایسه شدند. ویژگی برجسته‌ی مطالعه این بود که در گروه غیر چاق دریافت کلسترول غذایی به طور عمده بالاتر بود، در حالی که دریافت اسیدهای چرب چند غیر اشباع پایین‌تر بود. سرانجام در این مطالعه نشان داده شد که این دگرگونی در دریافت کلسترول و اسید چرب چند غیر اشباع می‌تواند با ایجاد NAFLD در افراد غیر

تسهیل ایجاد آترواسکلروز می شود (۹۰).

مصرف قهوه و NAFLD

مطالعات متعددی پیرامون مصرف قهوه، سندرم متابولیک و NAFLD انجام شده است. مطالعات حیوانی اثر محافظتی قهوه را علیه ایجاد NAFLD نشان داده‌اند. مکانیسم‌های بیولوژیک اثر قهوه واضح نیست، اگر چه چندین ترکیب در قهوه اثر رفتگری رادیکال‌های آزاد را دارند. از طرفی قهوه منبع بزرگی از آنتی‌اکسیدان‌های رژیم غذایی در جوامع صنعتی شناخته شده است.

همچنین قهوه مقدار چربی و کلاژن کبد را کاهش می‌دهد، غلظت TNF- α و INF- γ پیش‌التهابی را نیز کاهش می‌دهد و IL4 و N10 ضد التهابی را در مدل‌های حیوانی کبد چرب افزایش می‌دهد (۱۰۸).

الگوی رژیم غذایی غربی و Fast food

رژیم غذایی غربی نیز می‌تواند منجر به NAFLD گردد. این رژیم غذایی شامل مصرف بالای فروکتوز و نوشابه (۱۰۵-۱۰۴، ۹۹)، مصرف پایین فیبر (۹۸)، مصرف بالای گوشت قرمز (۹۹)، مصرف بالای کلسترول و چربی اشباع (۸۷، ۹۶)، مصرف پایین ماهی، اسید چرب امگا ۳ (۹۹-۹۸) و اسید چرب چند غیر اشباع (۱۰۰) و مصرف پایین برخی ویتامین‌ها (۹۰)، است که در کل یک رژیم نامتعادل را به همراه دارد. مصرف Fast food به طور مثبتی با اضافه وزن و مقاومت به انسولین مرتبط است. در یک مطالعه‌ی آینده نگر ۱۵ ساله (CARDIA)، ۳۰۳۱ فرد جوان پیگیری شدند. نتایج این مطالعه نشان داد که افرادی که بیش از ۲ بار در هفته Fast food مصرف می‌کردند ۴/۵ کیلوگرم وزن اضافه کردند. به علاوه نسبت به افرادی که کمتر از یک بار در هفته

Fast food مصرف می‌کردند، بیش از ۲ برابر در خطر مقاومت انسولین قرار داشتند (۱۰۹). به علاوه تغذیه‌ی حیوانات آزمایشگاهی با رژیم کافه تریا (تغذیه‌ی شبیه به Fast food) منجر به آسیب کبدی می‌گردد (۱۱۰). مکانیسم‌های بالقوه‌ی توکسیسیته‌ی کبد عبارتند از دانسیته‌ی بالای انرژی، چربی و چربی اشباع زیاد، کربوهیدرات تصفیه‌شده‌ی زیاد، فیبر پایین، شربت ذرت با فروکتوز بالا، گوشت قرمز، اسیدهای چرب ترانس تولیدشده‌ی صنعتی و افزایش جریان اسید چرب آزاد به کبدی و التهاب (۱۱۱).

نتیجه‌گیری

مطالعات اپیدمیولوژیکی نشان می‌دهند NAFLD و سندرم متابولیک به عنوان مشکل اصلی سلامت عمومی جامعه مطرح هستند. هدف تحقیقات آینده مشخص کردن فرایند بیماری‌زایی کبد چرب و سندرم متابولیک و ارائه‌ی درمان مؤثر جهت بهبود آن‌ها است. با بررسی مطالعات انجام‌گرفته در زمینه‌ی سندرم متابولیک و کبد چرب در این مقاله‌ی مروری، ارتباط نزدیک کبد چرب و سندرم متابولیک و همچنین نقش غیر قابل انکار تغذیه و رژیم غذایی در پیشگیری و بیماری‌زایی آن‌ها نشان داده شد.

یک رژیم غذایی سالم، کاهش وزن و ورزش خط مقدم درمانی برای کاهش مقاومت به انسولین می‌باشد. مداخلات تغذیه‌ای که برای درمان سندرم متابولیک و دیابت در نظر گرفته می‌شوند، برای NAFLD نیز مفید است. این موارد شامل کاهش وزن، خودداری از مصرف مقادیر زیاد شکر و کاهش مصرف چربی‌های اشباع می‌باشد. ویتامین E یکی از اجزای مهم غذایی است که بیشترین نقش را در درمان NASH دارد.

References

1. Grundy SM. Metabolic syndrome scientific statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(11): 2243-4.
2. Reynolds K, He J. Epidemiology of the metabolic syndrome. *Am J Med Sci* 2005; 330(6): 273-9.
3. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106(25): 3143-421.
4. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112(17): 2735-52.
5. Afkhami-Ardekani M, Zahedi-Asl S, Rashidi M, Atifah M, Hosseinpanah F, Azizi F. Incidence and trend of a metabolic syndrome phenotype among Tehranian adolescents: findings from the Tehran Lipid and Glucose Study, 1998-2001 to 2003-2006. *Diabetes Care* 2010; 33(9): 2110-2.
6. Heidari R, Sadeghi M, Talaei M, Rabiei K, Mohammadifard N, Sarrafzadegan N. Metabolic syndrome in menopausal transition: Isfahan Healthy Heart Program, a population based study. *Diabetol Metab Syndr* 2010; 2: 59.
7. Athyros VG, Bouloukos VI, Pehlivanidis AN, Papageorgiou AA, Dionysopoulou SG, Symeonidis AN, et al. The prevalence of the metabolic syndrome in Greece: the MetS-Greece Multicentre Study. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(4): 397-405.
8. Yki-Jarvinen H. Nutritional modulation of nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance: human data. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13(6): 709-14.
9. Hubscher SG. Histological assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Histopathology* 2006; 49(5): 450-65.
10. Kleiner DE, Brunt EM, Van NM, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41(6): 1313-21.
11. Wilkins T, Tadmok A, Hepburn I, Schade RR. Nonalcoholic fatty liver disease: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2013; 88(1): 35-42.
12. Adams LA, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Epidemiol* 2007; 17(11): 863-9.
13. Duvnjak M, Lerotic I, Barsic N, Tomasic V, Virovic JL, Velagic V. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13(34): 4539-50.
14. Setji TL, Holland ND, Sanders LL, Pereira KC, Diehl AM, Brown AJ. Nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic Fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(5): 1741-7.
15. Adams LA, Lymp JF, St SJ, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129(1): 113-21.
16. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005; 42(1): 44-52.
17. Mohammadifard N, Paknahad Z, Sajadi F, Maghroon M, Safari H, Ghasemi AR, et al. Relationship between obesity and cardiovascular risk factors in adults living in central Iran: results of Isfahan Healthy Heart Program. *Iran J Nutr Sci Food Technol* 2009; 3(4): 19-28. [In Persian].
18. Noroozi M, Rastegari Z, Paknahad Z. Type of body fat distribution in postmenopausal women and its related factors. *Iran J Nurs Midwifery Res* 2010; 15(1): 27-31.
19. Noroozi M, Paknahad Z, Taebi M. Factors associated with waist circumference of women in Isfahan. *Behbood J* 2004; 8(4): 31-40. [In Persian].
20. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005; 115(5): 1343-51.
21. Gupte P, Amarapurkar D, Agal S, Baijal R, Kulshrestha P, Pramanik S, et al. Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19(8): 854-8.
22. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44(4): 865-73.
23. 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(4): 917-23.

24. Marchesini G, Marzocchi R. Metabolic syndrome and NASH. *Clin Liver Dis* 2007; 11(1): 105-17, ix.
25. Donati G, Stagni B, Piscaglia F, Venturoli N, Morselli-Labate AM, Rasciti L, et al. Increased prevalence of fatty liver in arterial hypertensive patients with normal liver enzymes: role of insulin resistance. *Gut* 2004; 53(7): 1020-3.
26. Hsiao PJ, Kuo KK, Shin SJ, Yang YH, Lin WY, Yang JF, et al. Significant correlations between severe fatty liver and risk factors for metabolic syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22(12): 2118-23.
27. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005; 143(10): 722-8.
28. Kotronen A, Westerbacka J, Bergholm R, Pietilainen KH, Yki-Jarvinen H. Liver fat in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(9): 3490-7.
29. Speliotes EK, Massaro JM, Hoffmann U, Vasani RS, Meigs JB, Sahani DV, et al. Fatty liver is associated with dyslipidemia and dysglycemia independent of visceral fat: the Framingham Heart Study. *Hepatology* 2010; 51(6): 1979-87.
30. Kim LJ, Nalls MA, Eiriksdottir G, Sigurdsson S, Launer LJ, Koster A, et al. Associations of visceral and liver fat with the metabolic syndrome across the spectrum of obesity: the AGES-Reykjavik study. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19(6): 1265-71.
31. Tominaga K, Fujimoto E, Suzuki K, Hayashi M, Ichikawa M, Inaba Y. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and relationship to metabolic syndrome, insulin resistance, and waist circumference. *Environ Health Prev Med* 2009; 14(2): 142-9.
32. Kelishadi R, Cook SR, Adibi A, Faghihmani Z, Ghatrehsamani S, Beihaghi A, et al. Association of the components of the metabolic syndrome with non-alcoholic fatty liver disease among normal-weight, overweight and obese children and adolescents. *Diabetol Metab Syndr* 2009; 1: 29.
33. Chiang PH, Chang TY, Chen JD. Synergistic effect of fatty liver and smoking on metabolic syndrome. *World J Gastroenterol* 2009; 15(42): 5334-9.
34. Page J. Nonalcoholic fatty liver disease: the hepatic metabolic syndrome. *J Am Acad Nurse Pract* 2012; 24(6): 345-51.
35. de LC, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett* 2008; 582(1): 97-105.
36. McCullough AJ. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(Suppl 1): S17-S29.
37. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7(2): 85-96.
38. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM* 2010; 103(2): 71-83.
39. Sanyal AJ. Mechanisms of Disease: pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2(1): 46-53.
40. Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, Hensrud DD, Jensen MD. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest* 2004; 113(11): 1582-8.
41. Madan K, Bhardwaj P, Thareja S, Gupta SD, Saraya A. Oxidant stress and antioxidant status among patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(10): 930-5.
42. Qureshi K, Abrams GA. Metabolic liver disease of obesity and role of adipose tissue in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13(26): 3540-53.
43. Paterson JM, Morton NM, Fievet C, Kenyon CJ, Holmes MC, Staels B, et al. Metabolic syndrome without obesity: Hepatic overexpression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(18): 7088-93.
44. Wei Y, Rector RS, Thyfault JP, Ibdah JA. Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction. *World J Gastroenterol* 2008; 14(2): 193-9.
45. Chalasani N, Gorski JC, Asghar MS, Asghar A, Foresman B, Hall SD, et al. Hepatic cytochrome P450 2E1 activity in nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003; 37(3): 544-50.
46. Schattenberg JM, Wang Y, Singh R, Rigoli RM, Czaja MJ. Hepatocyte CYP2E1 overexpression and steatohepatitis lead to impaired hepatic insulin signaling. *J Biol Chem* 2005; 280(11): 9887-94.
47. Poli G. Pathogenesis of liver fibrosis: role of oxidative stress. *Mol Aspects Med* 2000; 21(3): 49-98.
48. Rector RS, Thyfault JP, Wei Y, Ibdah JA. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: an update. *World J Gastroenterol* 2008; 14(2): 185-92.
49. Assy N, Nassar F, Nasser G, Grosovski M. Olive oil consumption and non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15(15): 1809-15.
50. Baxter AJ, Coyne T, McClintock C. Dietary patterns and metabolic syndrome--a review of

- epidemiologic evidence. *Asia Pac J Clin Nutr* 2006; 15(2): 134-42.
51. McNaughton SA, Ball K, Mishra GD, Crawford DA. Dietary patterns of adolescents and risk of obesity and hypertension. *J Nutr* 2008; 138(2): 364-70.
 52. Mikkila V, Rasanen L, Raitakari OT, Marniemi J, Pietinen P, Ronnema T, et al. Major dietary patterns and cardiovascular risk factors from childhood to adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Br J Nutr* 2007; 98(1): 218-25.
 53. Steffen LM, Jacobs DR, Jr., Murtaugh MA, Moran A, Steinberger J, Hong CP, et al. Whole grain intake is associated with lower body mass and greater insulin sensitivity among adolescents. *Am J Epidemiol* 2003; 158(3): 243-50.
 54. Yannakoulia M, Yiannakouris N, Melistas L, Kontogianni MD, Malagaris I, Mantzoros CS. A dietary pattern characterized by high consumption of whole-grain cereals and low-fat dairy products and low consumption of refined cereals is positively associated with plasma adiponectin levels in healthy women. *Metabolism* 2008; 57(6): 824-30.
 55. Qi L, van Dam RM, Liu S, Franz M, Mantzoros C, Hu FB. Whole-grain, bran, and cereal fiber intakes and markers of systemic inflammation in diabetic women. *Diabetes Care* 2006; 29(2): 207-11.
 56. Azadbakht L, Farajian S, Barak F, Mir Aghajani M, Sarrafzadegan N, Esmaeilzadeh A. The relationship of red meat intake with metabolic syndrome and CRP plasma concentration in women. *J Health Syst Res* 2010; 6(4): 666-75. [In Persian].
 57. Zemel MB, Richards J, Milstead A, Campbell P. Effects of calcium and dairy on body composition and weight loss in African-American adults. *Obes Res* 2005; 13(7): 1218-25.
 58. Pereira MA, Jacobs DR, Jr., Van HL, Slattery ML, Kartashov AI, Ludwig DS. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. *JAMA* 2002; 287(16): 2081-9.
 59. Bazzano LA, He J, Ogden LG, Loria CM, Vupputuri S, Myers L, et al. Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease in US adults: the first National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(1): 93-9.
 60. Alonso A, de la Fuente C, Martin-Arnau AM, de IJ, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA. Fruit and vegetable consumption is inversely associated with blood pressure in a Mediterranean population with a high vegetable-fat intake: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Study. *Br J Nutr* 2004; 92(2): 311-9.
 61. Rolls BJ, Ello-Martin JA, Tohill BC. What can intervention studies tell us about the relationship between fruit and vegetable consumption and weight management? *Nutr Rev* 2004; 62(1): 1-17.
 62. Lutsey PL, Steffen LM, Stevens J. Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circulation* 2008; 117(6): 754-61.
 63. Williams DE, Prevost AT, Whichelow MJ, Cox BD, Day NE, Wareham NJ. A cross-sectional study of dietary patterns with glucose intolerance and other features of the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2000; 83(3): 257-66.
 64. Samaha FF. Effect of very high-fat diets on body weight, lipoproteins, and glycemic status in the obese. *Curr Atheroscler Rep* 2005; 7(6): 412-20.
 65. Pelkman CL, Fishell VK, Maddox DH, Pearson TA, Mauger DT, Kris-Etherton PM. Effects of moderate-fat (from monounsaturated fat) and low-fat weight-loss diets on the serum lipid profile in overweight and obese men and women. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(2): 204-12.
 66. Lottenberg AM. Importance of the dietary fat on the prevention and control of metabolic disturbances and cardiovascular disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009; 53(5): 595-607.
 67. Kris-Etherton PM, Grieger JA, Etherton TD. Dietary reference intakes for DHA and EPA. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009; 81(2-3): 99-104.
 68. Zuchi C, Ambrosio G, Luscher TF, Landmesser U. Nutraceuticals in cardiovascular prevention: lessons from studies on endothelial function. *Cardiovasc Ther* 2010; 28(4): 187-201.
 69. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(3): 502-9.
 70. Ascherio A, Rimm EB, Hernan MA, Giovannucci EL, Kawachi I, Stampfer MJ, et al. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among US men. *Circulation* 1998; 98(12): 1198-204.
 71. Havel PJ. Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutr Rev* 2005; 63(5): 133-57.
 72. Ferder L, Ferder MD, Inserra F. The role of high-fructose corn syrup in metabolic syndrome and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12(2): 105-12.
 73. Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, Wang TJ, Fox CS, Meigs JB, et al. Soft drink consumption

- and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation* 2007; 116(5): 480-8.
74. Hosseini-Esfahani F, Bahadoran Z, Mirmiran P, Hosseinpour-Niazi S, Hosseinpour F, Azizi F. Dietary fructose and risk of metabolic syndrome in adults: Tehran Lipid and Glucose study. *Nutr Metab (Lond)* 2011; 8(1): 50.
 75. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003; 41(6): 1183-90.
 76. Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, Nakagawa T, Feig DI, Kang DH, et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(4): 899-906.
 77. Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, Bos AJ, Maggio M, Dixit VD, et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J* 2006; 27(10): 1174-81.
 78. Quiroz Y, Pons H, Gordon KL, Rincon J, Chavez M, Parra G, et al. Mycophenolate mofetil prevents salt-sensitive hypertension resulting from nitric oxide synthesis inhibition. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 281(1): F38-F47.
 79. Choi JW, Ford ES, Gao X, Choi HK. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2008; 59(1): 109-16.
 80. Gao X, Qi L, Qiao N, Choi HK, Curhan G, Tucker KL, et al. Intake of added sugar and sugar-sweetened drink and serum uric acid concentration in US men and women. *Hypertension* 2007; 50(2): 306-12.
 81. Ricci-Cabello I, Herrera MO, Artacho R. Possible role of milk-derived bioactive peptides in the treatment and prevention of metabolic syndrome. *Nutr Rev* 2012; 70(4): 241-55.
 82. Koteish A, Diehl AM. Animal models of steatosis. *Semin Liver Dis* 2001; 21(1): 89-104.
 83. Shah K, Stufflebam A, Hilton TN, Sinacore DR, Klein S, Villareal DT. Diet and exercise interventions reduce intrahepatic fat content and improve insulin sensitivity in obese older adults. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17(12): 2162-8.
 84. Katan MB. Weight-loss diets for the prevention and treatment of obesity. *N Engl J Med* 2009; 360(9): 923-5.
 85. Heath RB, Karpe F, Milne RW, Burdge GC, Wootton SA, Frayn KN. Selective partitioning of dietary fatty acids into the VLDL TG pool in the early postprandial period. *J Lipid Res* 2003; 44(11): 2065-72.
 86. Westerbacka J, Lammi K, Hakkinen AM, Rissanen A, Salminen I, Aro A, et al. Dietary fat content modifies liver fat in overweight nondiabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(5): 2804-9.
 87. Musso G, Gambino R, De MF, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003; 37(4): 909-16.
 88. Toshimitsu K, Matsuura B, Ohkubo I, Niiya T, Furukawa S, Hiasa Y, et al. Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis. *Nutrition* 2007; 23(1): 46-52.
 89. Machado MV, Ravasco P, Jesus L, Marques-Vidal P, Oliveira CR, Proenca T, et al. Blood oxidative stress markers in non-alcoholic steatohepatitis and how it correlates with diet. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43(1): 95-102.
 90. Simopoulos AP. Dietary omega-3 fatty acid deficiency and high fructose intake in the development of metabolic syndrome, brain metabolic abnormalities, and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients* 2013; 5(8): 2901-23.
 91. Sekiya M, Yahagi N, Matsuzaka T, Najima Y, Nakakuki M, Nagai R, et al. Polyunsaturated fatty acids ameliorate hepatic steatosis in obese mice by SREBP-1 suppression. *Hepatology* 2003; 38(6): 1529-39.
 92. Levy JR, Clore JN, Stevens W. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids decrease hepatic triglycerides in Fischer 344 rats. *Hepatology* 2004; 39(3): 608-16.
 93. Ibrahim A, Natrajan S, Ghafoorunissa R. Dietary trans-fatty acids alter adipocyte plasma membrane fatty acid composition and insulin sensitivity in rats. *Metabolism* 2005; 54(2): 240-6.
 94. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003; 77(5): 1146-55.
 95. Medeiros F, Casanova MA, Fraulob JC, Trindade M. How can diet influence the risk of stroke? *Int J Hypertens* 2012; 2012: 763507.
 96. Hernandez R, Martinez-Lara E, Canuelo A, del Moral ML, Blanco S, Siles E, et al. Steatosis recovery after treatment with a balanced sunflower or olive oil-based diet: involvement of perisinusoidal stellate cells. *World J Gastroenterol* 2005; 11(47): 7480-5.
 97. Bedogni G, Bellentani S. Fatty liver: how frequent is it and why? *Ann Hepatol* 2004; 3(2):

- 63-5.
- 98.** Cortez-Pinto H, Jesus L, Barros H, Lopes C, Moura MC, Camilo ME. How different is the dietary pattern in non-alcoholic steatohepatitis patients? *Clin Nutr* 2006; 25(5): 816-23.
- 99.** Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Blendis L, Halpern Z, et al. Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study. *J Hepatol* 2007; 47(5): 711-7.
- 100.** Yasutake K, Nakamuta M, Shima Y, Ohyama A, Masuda K, Haruta N, et al. Nutritional investigation of non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: the significance of dietary cholesterol. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44(4): 471-7.
- 101.** Brownell KD, Farley T, Willett WC, Popkin BM, Chaloupka FJ, Thompson JW, et al. The public health and economic benefits of taxing sugar-sweetened beverages. *N Engl J Med* 2009; 361(16): 1599-605.
- 102.** Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA* 2004; 292(8): 927-34.
- 103.** Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Despres JP, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2010; 33(11): 2477-83.
- 104.** Assy N, Nasser G, Kamayse I, Nseir W, Beniashvili Z, Djibre A, et al. Soft drink consumption linked with fatty liver in the absence of traditional risk factors. *Can J Gastroenterol* 2008; 22(10): 811-6.
- 105.** Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM, et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008; 48(6): 993-9.
- 106.** Abid A, Taha O, Nseir W, Farah R, Grosovski M, Assy N. Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome. *J Hepatol* 2009; 51(5): 918-24.
- 107.** Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, Unalp-Arida A, Colvin R, Johnson RJ, et al. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51(6): 1961-71.
- 108.** Yesil A, Yilmaz Y. Review article: coffee consumption, the metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38(9): 1038-44.
- 109.** Pereira MA, Kartashov AI, Ebbeling CB, Van HL, Slattery ML, Jacobs DR, Jr., et al. Fast-food habits, weight gain, and insulin resistance (the CARDIA study): 15-year prospective analysis. *Lancet* 2005; 365(9453): 36-42.
- 110.** Tetri LH, Basaranoglu M, Brunt EM, Yerian LM, Neuschwander-Tetri BA. Severe NAFLD with hepatic necroinflammatory changes in mice fed trans fats and a high-fructose corn syrup equivalent. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 295(5): G987-G995.
- 111.** Marchesini G, Ridolfi V, Nepoti V. Hepatotoxicity of fast food? *Gut* 2008; 57(5): 568-70.

Metabolic Syndrome and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Nutritional Approach for Prevention

Zamzam Paknahad PhD¹, Hadi Zeraei-Bidgoli²

Review Article

Abstract

Background: Metabolic syndrome is a cluster of metabolic risk factors that come together in a single individual. These metabolic factors include insulin resistance, hypertension (high blood pressure), dyslipidemia, and an increased risk for clotting. Patients are most often overweight or obese. The development of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is strongly associated with the metabolic syndrome as reflected by the fact that most of the patients with NAFLD have more than one feature of metabolic syndrome. The aim of this review was to summarize the current knowledge on the epidemiology and pathophysiology of both NAFLD and metabolic syndrome and the findings about the effects nutrient content or specific food components (such as ω_3 fatty acids).

Methods: We searched Pubmed, ISI web of science, and EMBASE databases by using “Metabolic syndrome”, “Nonalcoholic fatty liver”, “Metabolic syndrome & diet”, “Metabolic syndrome & nonalcoholic fatty liver”, “Nonalcoholic fatty liver & diet”, “Nonalcoholic fatty liver & nutrition”, and “Metabolic syndrome & nutrition” from 2008 until 2013.

Findings: The global increase in the prevalence of obesity is associated with NAFLD. NAFLD is also commonly associated with an increased risk of Type 2 diabetes mellitus development. Although there are no ideal options available for NAFLD treatment, dietary modification has a major role. Dietary patterns highly in fruit and vegetable content were generally found to be associated with lower prevalence of metabolic syndrome. High meat intake was associated with components of metabolic syndrome, especially impaired glucose tolerance. Intake of trans fatty acids from hydrogenated oils found to increase inflammatory markers. A low carbohydrate and saturated fat and high fiber and ω_3 fatty acid diet is likely to be beneficial. The higher intake of soft drinks is associated with an increased risk of NAFLD. It is recommended to limit the intake of high-fructose foods and beverages in the NAFLD population. Findings showed negative correlation between coffee consumption and metabolic syndrome, because of the lower prevalence of hypertriglyceridemia, and data suggested coffee intake can reduce the risk of NAFLD.

Conclusion: A gradual weight reduction and physical activity program is still the gold standard of NAFLD treatment. Regular consumption of fruit and vegetables is recommended to reduce the risk of developing metabolic syndrome.

Keywords: Metabolic syndrome, Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), Diet, Nutrition

Citation: Paknahad Z, Zeraei-Bidgoli H. **Metabolic Syndrome and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Nutritional Approach for Prevention.** J Isfahan Med Sch 2013; 31(252): 1461-80

1- Associate Professor, Department of Clinical Nutrition, School of Nutrition and food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Department of Nutrition, School of Nutrition and food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Zamzam Paknahad PhD, Email: pakanahd@hlth.mui.ac.ir