

دانشگاه پیام نور

گروه علمی زیست شناسی

عنوان پایان نامه:

بررسی عوامل مرتبط با کبد چرب غیر الکلی در مراجعین به کلینیک  
تغذیه مرجع در شهر رشت در سال ۱۳۸۹

نگارش:

نازلی آهنی

اساتذ راهنما:

جناب آقای دکتر محسن مداح

جناب آقای دکتر رضا حاجی حسینی

استاد مشاور:

جناب آقای دکتر بهزاد لامع راد

پایان نامه

برای دریافت درجه کارشناسی ارشد

در رشته زیست شناسی - بیوشیمی

مهر ماه ۸۹-۹۰

خداوندا تو را سپاس می گویم به خاطر نعمت های بیشماری که به من ارزانی

داشتی و مرا از قدرت دانستن بهره مند ساختی

الهی، یاریم کن تا بیشتر بدانم و دانسته هایم را در جهت یاری انسان ها بکار

برم

الهی، به من قدرت سپاس از نعمت هایت را ارزانی فرما و یاریم ده تا قدردان

کسانی باشم که بزرگوارانه راهنماییم کردند، صمیمانه یاریم دادند و دوستانه

دستم را فشردند.

## زحمات خود را تقدیم می نمایم

به مادر گرانقدرم که در این عرصه نیز مانند سایر عرصه های زندگی مشوق

اصلی و همراه من بود.

به همسر عزیزم که صبورانه تنهایی را تاب آورد. براستی بدون همدلی و همیاری

او ادامه این راه تا پایان میسر نبود.

به پسر عزیزتر از جانم که در فواز و نشیب این راه همراهی ام کرد. دوری از پدر

را تحمل کرد و وقت و زمانی را که مختص او بود، بر من بخشید.

نهایت سپاس خود را تقدیم می دارم:

به استاد ارجمندم جناب آقای دکتر محسن مداح که گام به گام در آغاز و اجرای این تحقیق همراهی ام کردند و بدون راهنمایی استادانه و همکاری دلسوزانه ایشان انجام این طرح میسر نبود.

به استاد ارجمندم جناب آقای دکتر رضا حاجی حسینی که همواره با سعه صدر مرا پذیرفتند و صمیمانه با راهنمایی های ارزنده شان به یاریم شتافتند.

به استاد ارجمندم جناب آقای دکتر بهزاد لامع راد که زحمت مشاوره این پایان نامه را به عهده داشته و همواره ممنون محبت های ایشان می باشم.

به مسئولان و کارکنان آزمایشگاه تشخیص طبی رازی رشت که بدون همکاری صمیمانه ایشان امکان اجرای این طرح وجود نداشت.

به مدیریت کتابخانه دانشکده و انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور سرکار خانم سپیده علی بیگ و همکارشان خانم مریم سریزدی به خاطر همه زحماتی که در تهیه جدیدترین مقالات و منابع مرتبط با این طرح به عهده داشتند.

## چکیده:

سابقه و هدف: بیماری کبد چرب غیرالکلی شایعترین بیماری مزمن کبدی در جهان است . بسیاری از مطالعات انجام شده بر روی افراد مبتلا به این بیماری چاقی، دیابت و دیس لیپیدمی را از عوامل خطر این بیماری معرفی کرده اند. در عین حال برخی از مطالعات بروز این بیماری را در افراد غیرچاق غیردیابتی گزارش نموده اند. هدف این مطالعه بررسی و شناخت عوامل خطر بروز بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD- non alcoholic fatty liver disease) در افراد غیرچاق غیردیابتی شهر رشت می باشد.

روش بررسی: این مطالعه موردی- شاهدی در سال ۱۳۸۹ بر روی بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی مراجعه کننده به کلینیک مرجع تغذیه شهر رشت (استان گیلان) انجام گرفت. برای انجام این تحقیق ۱۰۱ فرد (۵۳ مرد و ۴۸ زن) غیرچاق ( $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$ ) غیردیابتی مبتلا به کبد چرب - بنا به شواهد سونوگرافی- با ۹۹ فرد سالم (۴۱ مرد و ۵۸ زن) غیرچاق غیردیابتی که جهت دریافت مشاوره تغذیه به این کلینیک مراجعه نموده بودند، به عنوان گروه مورد و شاهد مورد مطالعه قرار گرفتند. میانگین سنی در گروه بیماران  $38/4 \pm 8/4$  و در گروه شاهد  $40/87 \pm 9/1$  سال بود. پیوسته های آنتروپومتری شامل قد، وزن فعلی، افزایش وزن بعد از ۲۰ سالگی و بیوشیمیایی شامل قند خون ناشتا، تری گلیسرید، کلسترول تام، HDL-C، LDL-C و ترانس آمینازهای کبدی انجام گرفته اند و همچنین اطلاعات میزان فعالیت بدنی، سطح تحصیلات و ساعات صرف وعده های غذایی در هر دو گروه مورد و شاهد ثبت شد . اطلاعات بدست آمده با نرم افزار SPSS ورژن ۱۷ تجزیه و تحلیل شد . مقایسه داده های کمی بین

گروه‌های مورد و شاهد توسط آزمون 't students' و تعیین پیشگویی کننده های مستقل با استفاده از آنالیز رگرسیون لجستیک انجام گرفت.

یافته ها : از میان متغیرهای مورد سنجش تنها سطح تری گلیسرید سرم ( $P < 0.0001$ ,  $OR = 1.28$ )

و اضافه وزن دوران بزرگسالی ( $P < 0.04$ ,  $OR = 1.19$ ,  $95\%CI = 1.09 - 1.3$ ) ( $OR = 1.90$ ,  $95\%CI = 1.03 - 1.84$ )

در مدل نهایی رگرسیون لجستیک باقی ماند و این دو فاکتور به عنوان پیشگویی کننده های مستقل NAFLD در بیماران غیرچاق غیر دیابتی معرفی شدند ارتباط معنی داری بین BMI، کلسترول تام، HDL-C، LDL-C، میزان فعالیت بدنی و ساعات صرف وعده های غذایی با NAFLD به دست نیامد.

نتیجه گیری: این مطالعه پیشنهاد می کند که سطح تری گلیسرید سرم و اضافه وزن دوران بزرگسالی به عنوان ابزار غربالگری بیماری NAFLD در افراد غیر چاق غیر دیابتی در بررسی های بالینی مد نظر قرار گیرد.

کلمات کلیدی: بیماری کبد چرب غیر الکلی، افزایش وزن، تری گلیسرید

## فهرست مطالب

..... ۱	۱- فصل اول کلیات و بیان مسئله :
..... ۲	۱-۱- تعریف :
..... ۳	۲-۱- ریسک فاکتورها
..... ۳	۱-۲-۱- چاقی :
..... ۴	۲-۲-۱- دلالت :
..... ۴	۳-۲-۱- میراثی :
..... ۵	۴-۲-۱- جنسیت :
..... ۵	۵-۲-۱- سوابق خانوادگی :
..... ۶	۶-۲-۱- سبب‌های عوامل :
..... ۶	۳-۱- میراثی لوژی :
..... ۷	۱-۳-۱- شریع NAFLD در جهان
..... ۷	۲-۳-۱- شریع NAFLD در ایران
..... ۸	۴-۱- پاتوژنز :
..... ۱۲	۱-۴-۱- نقش عوامل ژنتیکی در پاتوژنز NASH
..... ۱۴	۵-۱- مقاومت به انسولین :
..... ۱۵	۶-۱- سندرم متابولیک :
..... ۱۶	۷-۱- بروز بالینی :



۱-۷-۱-وئگی های بالعی:

.....۱۶

۱-۷-۲-وئگیهای آزمائشگاه ی:

.....۱۶

۱-۷-۳-بررسی تصوی ی:

.....۱۷

۱-۸-درمان:

.....۱۸

۱-۸-۱-کاهش عوامل خطرساز

.....۱۹

-کاهش وزن

.....۱۹

-درمان ه پیرانسولنمی و دلیت:

.....۱۹

-کنترل ه پیرتری گلپیرنم ی:

.....۲۰

-لیعی:

.....۲۰

۱-۸-۲-درمانهای با اثر محافظتی بر سلول های کبدی:

.....۲۰

-آنتی اکسیدان ها

.....۲۰

- اسید اورسودی اکسری کولیک:

.....۲۱

- سرتوکین ها:

.....۲۱

۱-۹-ظنی مسئله

.....۲۲

۱-۱۰-اهداف:

.....۲۳

۱-۱۳-جدول متغیرها

.....۲۴

۲- فصل دوم مرور منابع:

.....۲۷

۲-۱-مطالعات انجام شده در جهان:

.....۲۸

۲-۲- مطالعات انجام شده در ایران:

فصل سوم روش اجرا

۱-۳- نوع مطالعه:

۲-۳- نمونه ها:

۳-۳- حجم نمونه و روش نمونه گیری:

۴-۳- روش اجرا:

۵-۳- ملاحظات اخلاقی

۶-۳- تجزیه و تحلیل آماری:

فصل چهارم یافته ها

یافته ها

فصل پنجم بحث و نتیجه گیری

بحث

۳- جمع بندی و نتیجه گیری:

محدودت‌های طرح

پیشنهادات:

منابع

..... ۳۶

..... ۳۹

..... ۴۰

..... ۴۰

..... ۴۱

..... ۳۹

..... ۴۴

..... ۴۵

..... ۴۶

..... ۴۶

..... ۵۵

..... ۵۵

..... ۶۲

..... ۶۲

..... ۶۲

..... ۶۵

## فهرست جدول ها

شماره صفحه	عنوان
۱۱	جدول ۱-۱- آدیپونکتین ها و سیتوکینهای پیش التهابی دخیل در پیشرفت بیماری کبد چرب غیر الکلی
۴۸	جدول شماره ۴-۱- میانگین وزن زمان ۲۰ سالگی، وزن زمان ورود به مطالعه و نمایه توده بدنی در گروه مورد و شاهد
۴۹	جدول شماره ۴-۲- میانگین سطوح تری گلیسرید، کلسترول، HDL-C، LDL-C، FBS در گروه مورد و شاهد
۵۰	جدول شماره ۴-۳- میانگین سطوح ALT و AST در گروه مورد و شاهد

## فهرست نمودارها

شماره صفحه

عنوان

- ۵۱ نمودار ۱-۴- فراوانی سطوح تحصیلات مختلف در افراد گروه مورد و شاهد
- ۵۲ نمودار ۲-۴- فراوانی پیاده روی بر حسب دقیقه در روز در گروه مورد (درصد)
- ۵۳ نمودار ۳-۴- فراوانی ساعات صرف ناهار در افراد مبتلا به کبد چرب (درصد)
- ۵۴ نمودار ۴-۴- فراوانی ساعات صرف شام در گروه مبتلا به کبد چرب (درصد)

## اختصارات:

NAFLD = Non-alcoholic fatty liver disease  
NASH = Non-alcoholic steatohepatitis  
ALT = Alanine transaminase  
AST = Aspartate transaminase  
ATP = Adult treatment panel  
BMI = Body mass index  
FBS = Fasting blood sugar  
HDL = High density lipoprotein  
LDL = Low density lipoprotein  
VLDL = Very low density lipoprotein  
HNE = 4- Hydroxy-2- nonenal  
HSC = Hepatic stellate cell  
IR = Insulin resistance  
MnSOD = Manganese superoxide dismutase  
MRI = Magnetic resonance imaging  
MRS= Magnetic resonance spectra  
MS = Metabolic syndrome  
MTP = Microsomal triglyceride transfer  
NEFA = Non estrified fatty acid  
NHANES = National health and nutrition examination survey  
ROS = Reactive oxygen species  
FFA = Free fatty acid  
TNF-  $\alpha$  = Tumor necrosis factor  $\alpha$   
TGF-  $\beta$  = Transforming growth factor  $\beta$

# فصل اول

## کارهای و بچن مسئله

## ۱-۱- کلیات

### ۱-۱- تعریف:

بیماری کبد چرب غی‌الکلی (NAFLD) non-alcoholic fatty liver disease از جمله بیماری‌های مزمن کبدی است که در سال‌های اخیر بروز آن افزایش پیدا کرده است (Reid, 2006). تعریف دقیق NAFLD که بر پایه‌ی هستولوژی ارائه می‌شود، شامل تجمع چربی بیش از ۱۰-۵٪ وزن کبد می‌باشد. NAFLD از هپاتوسیت‌های fat-laden نسبت به کل هپاتوسیت‌ها در میکروسکوپ نوری است (Vanni, 2010). نوع چربی رسوبی در کبد را عمدتاً تری‌گلیسریدها تشکیل می‌دهند. NAFLD شامل طیف وسیعی از اختلالات عملکرد کبدی است و آسب بافی این بیماری مشابه بیماری کبد چرب الکلی می‌باشد با این تفاوت که مبتلایان به NAFLD الکل نمی‌نوشند و طی آنها مقداری کمی الکل مصرف می‌کنند (کمتر از ۳۰ گرم اتانول در روز در مردان و کمتر از ۲۰ گرم اتانول در روز در زنان) (Reid, 2006, Angulo, 2002).

NAFLD از یک شکل استئاتوز (کبد چرب) تا استئاتوهپاتیت غی‌الکلی (non-alcoholic steatohepatitis) (NASH) (نوعی کبد چرب که در آن تغییرات چربی همراه با التهاب و صدمه و فیروز بافت کبدی دیده می‌شود) و در نهایت فیروز پیشرفته و سیروز متغی می‌باشد. همانگونه که گفته شد چربی رسوب یافته در مرحله استئاتوز از جنس تری‌گلیسرید است ولی این نوع تجمع چربی در سلول‌های کبدی، متفاوت از سلول‌های چربی (ادیوسیت‌ها) است. مطالعات نشان می‌دهند، هر چند که کبد چرب ساده یک اختلال خوش‌خیم است ولی در صورت پیشرفت آن به مرحله NASH وجود سلول‌های التهابی می‌تواند سبب تخریب سلول‌های کبدی شده (نکروز هپاتوسلولر) و در نهایت باعث اسکار کبد و سیروز گردد (Okita, 2005, Angulo, 2002). اگر چه استئاتوز کبدی جزء کلیدی استئاتوهپاتیت می‌باشد، هنوز مشخص نشده است که بیماری با استئاتوز شدید بیش از افرادی با مقدار متوسط استئاتوز مستعد ابتلا به استئاتوهپاتیت می‌باشند. از سوی دیگر تشخیص بافت‌شناسی استئاتوهپاتیت بر مبنای وجود مقدار مشخصی از استئاتوز نمی‌باشد و اغلب در مرحله NASH استئاتوز کاهش می‌یابد و حتی ممکن است در مرحله فیروز پیشرفته و سیروز کاملاً محو شود (Liu, 2010).

NAFLD غالباً خاموش است و اغلب با افزایش آنزیم‌های کبدی خود را نشان می‌دهد. تنها در صورت بروز عوارض آن بصورت سیروز و نارسایی کبد، علائم بالینی دیده می‌شود. سیروز NASH یکی از اولین علل بیماری کبد در کشورهای توسعه یافته است (Angulo, 2002).

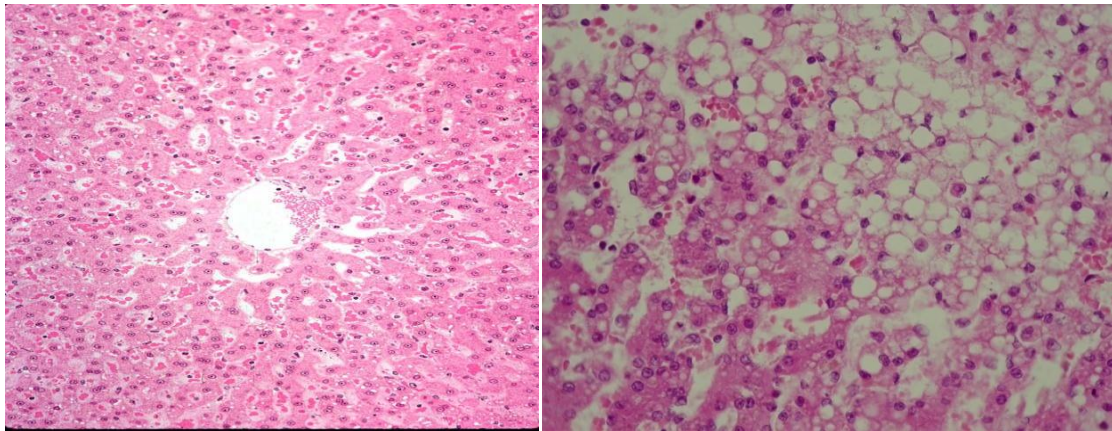
یافته های کلینیکی، اپیدمیولوژی و بیوشیمیایی موید آن است که NAFLD نشانه کبدی سندرم متابولیک (مجموعه ای از متابولیسم غیر نرمال شامل چاقی ، دیابت، دیس لیپیدمی) و مقاومت به انسولین می باشد (Bajaj , March 2009, Preedy, 2010).

کبد چرب غی الکلی عوامل خطر ساز متفاوتی دارد :

- چاقی (در ۱۰۰-۶۹ در صد موارد)

- دیابت ملیتوس (در ۷۵-۳۶ در صد موارد)

- هپر لیپیدمی (در ۸۱-۲۰ در صد موارد) (Dabhi , 2008).



کبد طبیعی

کبد چرب

شکل ۱-۱- تغییر شکل سلول های کبدی در کبد چرب (Angulo, 2002)

## ۲-۱- ریسک فاکتورها

۱-۲-۱- چاقی :

در بررسی های انجام شده بیشتر مبتلایان به NAFLD چاق بوده اند، ولی این اختلال در افراد با اضافه وزن مختصر و حسی با وزن طبیعی هم دیده شده است ( به خصوص در افراد آسیایی). از آن جمله در یک بررسی ۶۷ درصد افراد دارای اضافه وزن ( BMI مساوی و بالاتر از ۲۵ ) و ۲۵ در صد افراد با وزن نرمال دچار



NAFLD بوده اند (Argo and Caldwell, 2009). در افرادی که وزن آنها ۴۰-۱۰ درصد بیش از وزن ایده آیشان است خطر بروز NAFLD ۴ تا ۶ برابر افزایش می یابد (Dabhi, 2008).

در مطالعه ای که بر مبتلایان دلیت نوع II انجام گرفت، گزارش شد که چاقی کلی (نه چاقی تنه ای) که معطر بررسی آن BMI (در مقابل اندازه دور کمر) است می تواند در بروز استئاتوز کبدی موثر باشد (حسینی پناه, ۸۵). در مطالعات بسطی دیده شده است که بین BMI و درجه استئاتوز و شدت آسیب کبدی همبستگی وجود دارد (Reid, 2006). به نظر می رسد BMI بالا مهمترین عامل پیشرفت از کبد چرب خفیف به کبد چرب شدید باشد (Hsiao, 2007).

#### ۱-۲-۲-دیابت :

به جز BMI وجود دلیت ملتیوس نوع II بطور فزاینده ای ریسک و شدت NAFLD را افزایش می دهد (Angulo, 2002, Okita, 2005). تخمین زده می شود که ۷۵-۷۰٪ بیماران دلیتی نوع ۲ ممکن است به NAFLD مبتلا باشند که این میزان در مطالعه ای که بر بیماران دلیتی ایتالیایی انجام گرفت (Okita, 2005) و در مطالعه دکتر حسینی پناه بر بیماران دلیتی ایوانی ۸۲/۹٪ (حسینی پناه, ۸۵) برآورد شد. از سوی دیگر در مقایسه با افراد غیردلیتی، در افراد دلیتی نوع II خطر پیشرفت NAFLD و ابتلا به فیروز و سریوز به میزان بیشتری وجود دارد (Okita, 2005) به گونه ای که در مطالعه دکتر خوش باطن، دلیت ملتیوس به عنوان شاخص پیشگویی کننده شدت استئاتوهپاتیت و فیروز معرفی شد (خوش باطن, ۸۸).

#### ۱-۲-۳-هیپرلیپیدمی:

۸۰-۲۰٪ بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی دارای هیپرلیپیدمی به صورت کلسترول و تری گلیسرین خون بالا هستند (Dabhi, 2008). در یک مطالعه بر روی بیماران مبتلا به NAFLD، ۴۸/۵ درصد از بیماران دچار هیپرلیپیدمی (۴۱/۲ درصد دارای سطح بالای تری گلیسرین، ۱۴/۷ درصد دارای سطح بالای کلسترول) و ۵۱/۴ درصد دارای میزان چربی خون طبیعی بودند (Diehl, 2001). در مطالعه ای که توسط سواد کوهی و همکاران جهت کفتن ارتباط کبد چرب با چربیهای خون انجام گرفت، از بین بیماران دارای نمای کبد چرب (بدون سابقه مصرف الکل)، ۱۹/۱ درصد افراد سطح تری گلیسرین پلاسما طبیعی و ۵۴/۷ درصد سطح تری گلیسرین پلاسما بالاتر از حد طبیعی داشتند. به عبارت دیگر احتمال وجود کبد چرب در افراد دارای تری گلیسرین بالاتر از حد طبیعی، ۴/۴ برابر افراد دارای تری گلیسرین طبیعی بود (مقادیر TG مساوی و کمتر از ۱۶۰ mg/dl).

طبیعی محسوب گردید) (سوادکوهی، ۸۲). همچنین در مطالعه دیگری سطح تری گلیسرید به عنوان بهترین پیشگویی کننده کبد چرب غیرالکلی در بھاران مبتلا به دیابت نوع II پس از نمایه توده بدن معرفی شد (حسینی پناه، ۸۵). در بررسی عوامل تعیین کننده بھاری کبد چرب توسط omogan و همکارانش، BMI و درصد چربی بدن ارتباط بالایی با وجود کبد چرب نشان دادند و اجزای سندرم متابولیک نظی کلسترول تام سرم، اسید اوریک، و قند خون ناشتا نیز با کبد چرب در این افراد مرتبط بود (Omogan, 2009).

#### ۱-۲-۴-جنسیت:

مطالعات گذشته نگر متعددی جنس زن، چاقی، هپرگلایسمی و هپرلیپیدمی را به عنوان عوامل خطر NAFLD معرفی کرده (Sheth, 1997, Sanyal, 2005) و زن بودن را از عوامل خطر تشدید NASH اعلام کرده اند (Kang, 2006). در مطالعه Angulo، بھاری تریگلیسرید NAFLD یک زن مائیسال معرفی گردیده است. به عبارت دیگر در کشورهای غربی این بھاری بین چهارم بین و ششم بین دهه زندگی و بیشتر در زنان ظهور می کند. ولی شواهدی نمی وجود دارد که شیوع NAFLD در مردان بیش از زنان می باشد (Angulo, 2002). به عنوان مثال مطالعه مو می علویان نشان داد که مرد بودن از عوامل خطر ابتلا به کبد چرب است (علویان، ۸۷). در مطالعه گذشته نگر می نشان داده شده است که NASH در محدوده سری و سریعی وجود دارد و شیوع آن در زنان و مردان برابر است (Wilner, 2001).

در مجموع می توان گفت با وجود آن که NAFLD بیشتر در زنان چاق مائیسال رخ می دهد اما ممکن است در کودکان و مردان با وزن نرمال و متابولیسم گلوکز و چربی نرمال نیز رخ دهد (McCullough, 2004).

#### ۱-۲-۵-سوابق خانوادگی:

تاریخچه فامیلی استئاتوهپاتیت و سریوز کریپتوزونیک (ناشناخته) به عنوان یک ریسک فاکتور برای این بھاری در نظر گرفته می شود (Angulo, 2002). استعداد خانوادگی برای بروز NAFLD و NASH وجود دارد، زیرا در کودکان نمی ابتلا به NASH و سریوز کریپتوزونیک منتج از NASH گزارش شده است. مطالعات نشان داده است که فاکتورهای ژنتیکی نقش بسزیا مهمی در تغییرات مرتبط با NAFLD به عهده دارند و چندین ژن دخلی نیز معرفی شده است (Okita, 2005). Wilner بھاری NASH را اختلالی دانسته که تحت تاشی ژنتیک است (Wilner, 2001). NAFLD در همه نژادها البته با تفاوتهایی در مشخصه های کلینیکی دیده می شود (Angulo, 2002).

### ۱-۲-۶- سایر عوامل:

سایر ریسک فاکتورهای شناخته شده این بیماری تغذیه کامل و ریحی، سوء تغذیه پروتئینی - کالری، باپیس ائیزوژنرال، دیسکولوز روده کوچک، پانکراتودئودنکتومی، آبتالوپروتئینمی و مصرف بعضی از داروها مثل آمیدارون، گلوکوکوریکوئیدها، استروژن صنایع، انسولین، کلروکین و تاموکسیفن می باشد (Sheth, 1997). لازم به ذکر است که NAFLD ایجاد شده بر اثر عوامل فوق را NAFLD ثانویه می نامند، این نوع NAFLD با نوع اولیه که اکثراً با مقاومت به انسولین مرتبط است، متفاوت می باشد (Samimi, Winter, 2009). بروز NAFLD بدون حضور هیچیک از ریسک فاکتورهای شناخته شده نئی گزارش شده است (Bacon, 1994).

### ۱-۳- اپیدمیولوژی:

اگرچه مطالعات اپیدمیولوژیک گسترده در بیماران NAFLD وجود ندارد و شایع دقیق این بیماری در جمعیت مشخص نشده است ولی ظاهراً NAFLD شایع ترین اختلال کبدی است و ۴۶-۲۷٪ جمعیت جهان را در بر می گیرد (Reid, 2006) و در ۲۵-۱۰ درصد افراد با وزن نرمال و ۸۰-۷۰ درصد افراد چاق ملیطی دیده می شود (Argo and Caldwell, 2009). نگرانی های زلیدی در خصوص NAFLD وجود دارد نه تنها به خاطر اینکه یک بیماری شایع است بلکه به این علت که یکی از علل اصلی بیماری های مزمن کبدی می باشد (Waluga, 1996). در ۲۵-۱۰ درصد مبتلایان به NAFLD بیماری تا مرحله NASH (طیف استئاتو هیپرتنسیو بیماری) پیشرفت می کند (Vanni, 2010) و در ۵۰ درصد بیماران مبتلا به NASH فیروز اتفاق می افتد و ۳۰-۱۵ درصد آنها دچار سروز و ۳ درصد آنها دچار نارسایی کبدی می شوند. حدود ۱۲ درصد بیماران NAFLD ممکن است در طول ۷ سال دچار سروز شوند. سروز ناشی از NASH می تواند در ۳۰ درصد موارد به سمت نارسایی کبد و کارسینوما هیپاتوسلولار پیشرفت کند (Dabhi, 2008). افراد مبتلا به سروز با ریسک عوارض بیماری روبرو هستند و در نهایت نطفه به پیوند کبد خواهند داشت (Angulo, 2002). از سوی دیگر تاکن بر ارتباط نزدیک NAFLD با علائم سندرم متابولیک مانند چاقی، دیابت و بیماری های قلبی عروقی همواره وجود دارد (Okita, 2005). داده های موجود نشان می دهد که میزان مرگ و میر در NASH تقریباً ۱۵ درصد ناشی از بیماری های قلبی عروقی و ۷ درصد ناشی از عوارض مرتبط با بیماری های

کبدی است. احتمال مرگ ناشی از بیماری قلبی و سرخروز در مکلن بیماریان NASH در مقایسه با افراد کنترل سالم به ترتیب ۲ و ۱۰ برابر افزایش می‌یابد (Argo and Caldwell, 2009).

### ۱-۳-۱- شیوع NAFLD در جهان

NAFLD به عنوان یکی از شایع‌ترین بیماری‌های کبدی در کشور های توسعه یافته غربی شناخته شده است به طوری که شیوع آن ۳-۲ برابر هیپانتیت B و C و بیماری‌های کبدی وابسته به الکل می‌باشد و اکنون شایع‌ترین عامل اختلال آزمون های کبدی به شمار می‌رود (Matteoni, 2004) بر اساس مطالعه NHANES III مشخص شد که در آمریکا ۲/۸ تا ۲۴ درصد بزرگسالان در جمعیت های مختلف مبتلا به NAFLD هستند (Argo and Caldwell, 2009).

مطالعات اخیری که در کشور های در حال توسعه انجام گرفته است، شیوع این بیماری را به علت تغییر شیوه زندگی ( رژیم غذایی پر چرب، فعالیت بدنی کم، چاقی مرکزی و دیابت ملیتوس نوع ۲ ) در حال افزایش عنوان کرده اند. بطوریکه تنها شیوع استئاتوز کبدی در حدود ۳۰-۱۶ درصد در جمعیت عمومی بر آورد شده است که این میزان قابل مقایسه با کشورهای غربی است (Kumar, 2006). بررسی شیوع NAFLD در کشور های آسیایی و اقیانوسیه محدودیت های خاص خود را دارد. گنجانده نشدن تشخیص کبد چرب غی‌الکلی در برنامه های غربالگری سرپیم بهداشت، بی علامت بودن بیماری، توجه بیشتر به هیپانتیت های ویروسی و مسائل مذهبی (عدم اظهار مصرف الکل) منجر به نداشتن اطلاعات کافی درباره شیوع این بیماری شده است (Shivakumar, 2004). با وجود این که میزان شیوع این بیماری در مناطق آسیایی ۷ تا ۴۰ درصد بر آورد شده است که در کشورها بی مثل ژاپن نسبت به ۲۰ سال گذشته چند برابر افزایش یافته است (Kumar, 2006). شیوع NAFLD بر اساس اولتراسونوگرافی در کل آسیا از ۴۰-۵٪ (در چین ۲۴-۵٪، در هنگ کنگ ۱۶٪، در تایوان ۴۱-۱۱/۵٪، در کره ۱۸٪، در هند ۲۸-۵٪، در اندونزی ۳۰٪، در مالزی ۱۷٪، در سنگاپور ۵٪، در سرلانکا ۳۵٪) متغی است و در نواحی شهری بیشتر از نواحی روستایی است. شیوع ALT افزایش یافته در ژاپن در سال ۲۰۰۱، ۲۵٪ گزارش شده است (Amarapurkar, 2007).

### ۱-۳-۲- شیوع NAFLD در ایران

آمار چندان دقیقی از فراوانی NAFLD در جمعیت ایران وجود ندارد ولی شیوع در مناطق مختلف با بررسی های پراکنده ۲۴-۳ درصد گزارش شده است (Khedmat, 2007). در مطالعه ای بر روی اهدا کنندگان خون