

## کبد چرب غیر الکلی

پیمان ادیبی

کبد چرب غیر الکلی (NAFLD)<sup>۱</sup> از نظر بافت شناسی با دیده شدن دانه‌های بزرگ (ماکرووزیکول) چربی در پارانشیم کبد مشخص می‌شود. این دانه‌های چربی در تعریف رایج باید در حداقل ۵٪ از هیاتوسیت‌ها مشاهده شوند، گرچه در برخی منابع حد تشخیصی ۱۰٪ نیز آورده شده است (۱). از نظر زیست شناسی مراحل ایجاد بیماری کبد چرب شامل تجمع چربی در کبد، به عنوان ضربه اول محرک روند، و مجموعه‌ای از اختلالات التهابی در بدن، به عنوان ضربه‌های موازی متعدد<sup>۲</sup>، است. در شروع مرحله دوم علیرغم روند خوش خیم اولیه، یعنی تجمع تری گلیسیریدها و افزایش لپتین، در نهایت توان بدن برای مقابله با اثرات مضر تجمع پایان می‌پذیرد و سمیت چربی (لیپوتوکسیسیته)<sup>۳</sup> آغاز می‌شود. یکی از عوامل دیگر دخیل در مرحله ضربه دوم، محیط دستگاه گوارش شامل میکروارگانیزم‌های موجود در آن و تعامل آنها با مخاط و تغییرات آنها بر اساس مواد مغذی ورودی به بدن است. برای مثال سوخت و ساز کربوهیدرات‌ها و ایجاد اسیدهای چرب زنجیر کوتاه در ایجاد روند التهابی در کبد چرب نقش مؤثری را ایفا می‌کنند (۲). تعریف بالینی بیماری کبد چرب شامل دو جزء اساسی است: نخست، اثبات وجود چربی در کبد در حد قابل توجه که از راه بیوپسی یا تصویربرداری نشان داده می‌شود. (واضح است که تمامی بیماران از ابتدا با نتیجه بافت شناسی مراجعه نمی‌کنند) و دوم رد سایر علل محتمل شامل مصرف اتانول، هیپاتیت‌های ویروسی، کبد چرب دارویی، بیماری ویلسون و تغذیه کامل وریدی (TPN)<sup>۴</sup> (۳).

وجود التهاب و صدمات بافتی و درجاتی از فیبروز اولیه کبدی همراه با استئاتوز به عنوان استئاتوهپاتیت غیر الکلی (NASH)<sup>۵</sup> خوانده می‌شود. برای افتراق بافت شناسی استئاتوز از استئاتوهپاتی روشهای گزارش‌دهی استاندارد<sup>۶</sup> ارائه شده است (۴). یکی از معیارهای تشخیصی رایج شدت این بیماری توسط مؤسسه ملی تحقیقات امریکا (NIH)<sup>۶</sup> ارائه شده است که به صورت مخفف NAS<sup>۷</sup> خوانده می‌شود. عدد NAS بالای ۴، NASH تلقی می‌شود و بین ۳-۴ نیز احتمال وجود NASH است. توصیه می‌شود قبل از نمره‌دهی‌های شدت مانند NAS ابتدا وجود یا عدم وجود NASH اثبات گردد (۵).

<sup>1</sup> Non-alcoholic fatty liver disease

<sup>2</sup> Multiple Parallel Hits

<sup>3</sup> Lipotoxicity

<sup>4</sup> Total Parenteral Nutrition

<sup>5</sup> Nonalcoholic steatohepatitis

<sup>6</sup> National Institutes of Health

<sup>7</sup> NAFLD Activity Score

در نمای سونوگرافی کبد چرب گسترده، یافته‌هایی به عنوان معیارهای تشخیصی مطرح شده‌اند. اولی افزایش اکو نمای نزدیک<sup>۱</sup> بافت یا اصطلاحاً کبد روشن و براق<sup>۲</sup> است. دومین یافته بالاتر بودن اکوژنیسیته کبد به نسبت کلیه و یافته سوم محو شدگی عروق<sup>۳</sup> است. برای گزارش کبد چرب حداقل دو یافته لازم است. در تصویربرداری توموگرافی کامپیوتری (CT) نسبت کبد به طحال کمتر از یک، تأیید کننده کبد چرب تلقی می‌شود (۶). قبل از تشخیص کبد چرب غیر الکلی باید عدم مصرف الکل به عنوان یک عامل ایجاد کننده پاتولوژی در این گروه از بیماران در نظر گرفته شود. طبق تعریف قراردادی هر ۱۰ گرم اتانول یک دوز استاندارد تلقی می‌شود. واضح است که بر اساس غلظت الکل در محلول مصرفی و حجم آن در هر بار مصرف، تعداد دوز استاندارد خورده شده در هر مرتبه محاسبه می‌شود. گرچه در مطالعه‌های بالینی، مصرف بیش از ۲۱ واحد در هفته برای مردان و ۱۴ واحد در هفته برای زنان به عنوان معیار خروج از کارآزمایی تعیین شده است (۵)، اما حد تعریف مصرف پر خطر الکل برای ایجاد بیماری کبدی توسط مرکز ملی سوء مصرف الکل در آمریکا اندازه‌های کمتری است، مصرف هفته‌ای ۱۴ واحد در مردان یا ۷ واحد در زنان در یک هفته پر خطر تلقی شده است و اگر در مصرف کننده مرد حتی یک بار بیش از ۴ دوز و زن بیش از ۳ دوز مصرف کند، خطرناک تلقی می‌شود (۷).

## اپیدمیولوژی توصیفی

### بروز و شیوع

در بررسی جامعی که با مرور نظام‌مند بیش از ۷۰۰ مطالعه از ۲۲ کشور شامل ۸/۵ میلیون نفر، به انجام رسیده است، شیوع کبد چرب غیر الکلی در سطح جهان ۲۵٪ (با حدود اطمینان ۹۵ درصد بین ۲۲ تا ۲۸ درصد) محاسبه شده است. کمترین شیوع در آفریقا با حدود ۱۳٪ (با حدود اطمینان ۹۵ درصد بین ۶ تا ۲۹ درصد) و بالاترین شیوع در خاورمیانه و آمریکای جنوبی با حدود ۳۰٪ گزارش شده است (۸). بروز NAFLD بر اساس روش تعریف شروع بیماری متفاوت است، ولی احتمالاً در حد ۳۰ در ۱۰۰ شخص - سال است (۹). در بررسی جهانی تمامی جوامع شیوع از حدود ۲۲ درصد در دهه چهارم عمر به حدود ۲۹٪ در دهه هفتم عمر رسیده است (۸). بنابراین به نظر می‌رسد بروز تجمعی قبل از سی سالگی روی می‌دهد.

### عوامل خطر

حدود نیمی از افراد با کبد چرب در مرحله استئاتوز در سطح جهانی، چاق هستند و این نسبت در بین افراد استئاتوهپاتیت به سه چهارم می‌رسد (۸). شیوع سندرم متابولیک در بیماران NAFLD حدود ۴۰٪ و در بین افراد مبتلا به NASH حدود ۷۰٪ است، نسبت افراد با اختلال‌های چربی خون در هر دو گروه ۷۰ درصد گزارش شده است. با توجه به افزایش شیوع اضافه وزن و چاقی که عامل مستعدکننده کبد چرب تلقی می‌گردد، شیوع این

<sup>1</sup> Near field

<sup>2</sup> Bright

<sup>3</sup> Blurring

بیماری در جوامع مختلف در بازه‌های ۱۰ تا ۱۵ ساله حدود ۲ برابر شده است. این افزایش چه در جوامع شرقی مانند چین و ژاپن و چه در جوامع غربی مانند آمریکا گزارش شده‌اند (۱۰). روند ایجاد کبد چرب مانند سایر اجزای سندرم متابولیک تابعی از اضافه وزن تدریجی است (۱۱). واضح است که حتی در حدودی از BMI که طبیعی تلقی می‌شوند، افزایش وزن با افزایش احتمال بروز کبد چرب همراه است. اگر فردی از BMI ۲۲ به ۲۵ صعود کند، خطر ابتلا ممکن است تا ۲ برابر در او افزایش یابد. چنین روندی در افرادی که به ظاهر هنوز چاق نیستند ولی کبد چرب دارند، متصور است.

بروز کبد چرب می‌تواند پیشگویی‌کننده پدید آمدن نشانگان کامل متابولیک و دیابت باشد. مطالعه‌های مبتنی بر جامعه با حجم بالای ده هزار نفر افزایش خطر دیابت را در بیماران با کبد چرب در یک بازه پنج ساله نشان داده‌اند (OR = ۷/۶) (۱۲). گرچه کبد چرب غیر الکلی به عنوان جزئی از مجموعه سندرم متابولیک قابل طبقه‌بندی است، اما به نظر می‌رسد که جدای از اجزای شناخته شده‌تر آن مانند اضافه وزن، فشار خون، قند خون و چربی خون، خود نیز به عنوان عامل پیشگویی خطر آسیب‌های عضوی مطرح است. مجموعه‌ای از نتایج متآنالیز انجام شده روی اثرات احتمالی وجود کبد چرب در جدول ۱ آورده شده است. در مجموع، کبد چرب به عنوان عامل خطر بروز بیماری مزمن کلیوی، سکته قلبی، سکته مغزی ایسکمیک و مرگ حاصل از آنها معرفی شده است (۱۳). از سوی دیگر، با وجود مطالعه‌های اندک، به نظر می‌رسد احتمال بروز سرطان کولورکتال در این بیماران افزایش یابد. برخی راهکارهای بالینی اخیراً سن غربالگری سرطان کولورکتال در بیماران چاق را پنج سال زودتر از جامعه عادی در نظر می‌گیرند.

جدول ۱ - یافته‌های متآنالیز روی حالات کبد چرب و بروز عوارض

بروز در ۱۰۰۰ شخص-سال	برون‌داد	جمعیت
۴/۷۹	مرگ قلبی عروقی	استئاتوز
۰/۴۴	سرطان کبد	استئاتوز
۰/۷۷	مرگ کبدی	استئاتوز
۱۵/۴۴	مرگ و میر	استئاتوز
۶۷/۹۵	فیبروز پیشرفته	استئاتوهپاتیت
۵/۲۹	سرطان کبد	استئاتوهپاتیت
۱۱/۷۷	مرگ کبدی	استئاتوهپاتیت
۲۵/۵۶	مرگ و میر	استئاتوهپاتیت

گرچه وجود چربی در کبد به تنهایی و بدون همراهی با التهاب نشانگری از افزایش احتمال ابتلا به سایر اجزاء نشانگان متابولیک است، اما اکثر مطالعه‌ها نشان داده‌اند که بروز فیروز قابل توجه و پیشرفته که در نهایت به سیروز کبدی منجر می‌گردد در این گروه از بیماران یعنی استئاتوز تنها (NAFLD) اندک است. بروز تخمین زده شده سیروز کمتر از ۲ در ۱۰۰۰ شخص-سال محاسبه شده است (۱۴). یکی از نشانگرهای افزایش بروز و شیوع کبد چرب در جامعه، نسبتی از بیماران کاندیدای پیوند کبد است که در آنها سیروز مرتبط با استئاتوهپاتیت به عنوان علت ایجاد بیماری کبدی مشخص شده است. در یک دوره ده ساله (۲۰۱۳ - ۲۰۰۴) این سهم ۱۷٪ افزایش یافته و کبد چرب به عنوان دومین عامل در میان بیماران در انتظار پیوند کبد آمریکا مشخص شده است (۱۵). مطالعه‌های آینده‌نگر بر اساس بافت شناسی اولیه کبد در بیماران کبد چرب نشان داده‌اند که در یک بازه زمانی بیش از ده سال بروز سیروز در بیماران استئاتوز تنها، حدود ۲٪ است، در حالی که همین مورد در بیماران با استئاتوهپاتیت ابتلا به سایر اجزاء نشانگان متابولیک مانند چاقی (به ویژه چاقی احشایی)، فشار خون و دیابت به عنوان عوامل خطر افزایش احتمال ابتلا به فیروز و سیروز شناخته شده‌اند (۱۶).

## عوامل ژنتیکی

یکی از موارد نامعمول کبد چرب، نوعی است که بدون ارتباط با هیپولیپیدمی یا سندرم متابولیک بروز می‌کند. ال ژنتیک 3 PNPLA به عنوان عامل مستقل ایجاد استئاتوز، فیروز و سیروز و حتی سرطان کبد مرتبط با کبد چرب مطرح شده است. این یافته ژنتیکی در ۳۰ تا ۵۰ درصد بیماران کبد چرب موجود است و عامل اختلال در تخریب و سوخت و ساز چربی و تحریک ساخت تری گلیسیرید در سلول‌های کبدی است. جالب توجه است که نوع چربی سلولی در بیماران واجد ال عمدتاً غیر اشباع است، در حالی که در بیماران کبد چرب با سندرم متابولیک این ترکیب عمدتاً اشباع شده است (۱۷).

## اپیدمیولوژی کبد چرب غیر الکلی در ایران

خلاصه یافته‌های مطالعه‌های انجام شده در ایران که در سال‌های اخیر منتشر شده‌اند در جدول (۲) آورده شده است (۱۸-۲۱). تمامی این مطالعه‌ها که در پنج سال اخیر به انجام رسیده‌اند، نشان دهنده شیوع قابل توجه کبد چرب در جامعه بالغ ایرانی است که بین ۲۲ تا ۴۴ درصد افراد را مبتلا کرده است. یافته‌های اخیر تماماً مبتنی بر یافته‌های سونوگرافی هستند و سایر مطالعه‌ها که صرفاً بر پایه ترانس آمینازها انجام شده‌اند، لحاظ نگردیدند. بررسی‌های انجام شده در شیراز و آمل احتمال وجود اجزای سندرم متابولیک به صورت منفرد و مجموعه آن‌ها را در بیماران کبد چرب بالاتر از جامعه نشان داده‌اند. در مطالعه آمل، احتمال وجود قند خون ناشتای غیر طبیعی ۴ برابر در افراد کبد چرب بیشتر بوده است و نسبت شانس فشار خون در حدود ۳ گزارش شده است (۱۸، ۱۹). یک پرسش متداول همه گیرشناسی بالینی، احتمال اثبات کبد چرب به عنوان تشخیص نهایی در افرادی است که با افزایش پایدار ترانس آمینازها مراجعه می‌کنند. مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۵ به چاپ رسیده است، نشان داد که حدود ۶٪ از اهداء کنندگان خون ایرانی که در بررسی‌ها، افزایش پایدار ترانس آمیناز داشتند، با رد کردن سایر علل

کبدی مانند هپاتیت‌ها، به استئاتوهپاتیت مبتلا بودند (حدود ۹۰٪ چنین بیمارانی در نهایت تحت عنوان NASH طبقه‌بندی شدند) (۲۲).

با توجه به تغییر شیوه زندگی شامل کم تحرکی و تغذیه ناسالم و افزایش بروز و شیوع اضافه وزن و چاقی از سنین پائین‌تر در جامعه، واضح است که احتمال بروز کبد چرب در کودکان و نوجوانان ایرانی نیز دور از انتظار نیست. در مطالعه‌ای که در مجله بین‌المللی کبد منتشر شده است، حدود ۷٪ کودکان و نوجوانان ۷ تا ۱۸ ساله ایرانی به کبد چرب مبتلا بودند. در همین گروه سنی وجود کبد چرب به صورت معنادار با نشانگرهای تن سنجی مثل شاخص توده بدنی مرتبط بود و BMI بیماران به نسبت بقیه جامعه نزدیک به ۷ کیلوگرم بر متر مربع بیشتر بود و میانگین دور کمر مبتلایان به تقریب ۱۷ سانتی‌متر بیش از افراد بدون کبد چرب بود. افزایش نمای چربی‌های خون (کلسترول تام، تری‌گلیسیرید و LDL) نیز در گروه کبد چرب مشاهده شد (۲۳). مطالعه‌ای که در کودکان و نوجوانان ۶ تا ۱۸ ساله ایرانی انجام شد، نشان داده است که کبد چرب در نیمی از افراد چاق در سونوگرافی مشاهده می‌شود، در حالی که این نسبت در اضافه وزن ۱۰٪ و در افراد طبیعی، ۱٪ است (۲۴).

جدول ۲ - خلاصه شیوع کبد چرب غیر الکلی در ایران

نویسنده	سال انتشار	جمعیت	مکان	شیوع (%)
لنکرانی (۱۸)	۲۰۱۳	۸۱۹	شیراز	۲۲
امیرکلانی (۱۹)	۲۰۱۴	۵۰۲۳	آمل	۴۴
منتظری فر (۲۰)	۲۰۱۴	۱۵۲۹	زاهدان	۴۱
استوانه (۲۱)	۲۰۱۵	۷۷۲۳	آمل	۳۵

## پیشگیری و کنترل

پیشگیری از کبد چرب غیر الکلی در سه سطح انجام می‌گیرد:

نخستین سطح پیشگیری، تغییر در شیوه زندگی به عنوان عامل اصلی ایجاد کننده بیماری است. مبتلایان به کبد چرب باید ترغیب به افزایش تحرک با هدف کاهش وزن شوند. انجام ۳۰ دقیقه تحرک و ورزش هوازی برای این بیماران مناسب به نظر می‌رسد. از سوی دیگر باید میزان مصرف کربوهیدرات‌ها به خصوص قندهای ساده در رژیم غذایی یابد. کاهش وزن تدریجی حداکثر یک کیلوگرم در هفته برای افراد چاق مناسب است. اصلاح ترکیب مواد مغذی از جمله محتوای چربی غذا یک توصیه کلی به همه بیماران خواهد بود. اجتناب از مصرف الکل یک توصیه جدی در این بیماران است (۲۵).

دومین سطح، توجه به اجزای سندرم متابولیک و آسیب‌های ناشی از آن است. با توجه به شیوع بالای دیابت، چربی خون بالا و پرفشاری خون، تمامی مبتلایان به کبد چرب باید از این نظر مورد توجه و غربالگری قرار گیرند. احتمالاً فاصله مراقبت تشخیصی در چنین بیمارانی باید کاهش یافته، مداخله زودتر و جدی‌تر انجام شود. بررسی از نظر شرح حال قلبی-عروقی و تعیین خطر آن با روش‌های غیر تهاجمی می‌تواند سودمند باشد.

پیشگیری سطح سوم توجه به التهاب و فیروز در کبد است. علاوه بر درمان‌های ذکر شده در پیشگیری سطح اول و دوم در بیماران با فیروز کبدی قابل توجه یا پیشرفته، درمان متمرکز بر کبد نیز توصیه می‌گردد. همان گونه که پیش از این اشاره شد، سرنوشت نهایی و سیر طبیعی بیماری کبد چرب غیر الکلی با نمای بافتی کاملاً مرتبط است. بنابراین، تشخیص NASH یا استئاتوهپاتیت که مشخصات آن التهاب و صدمه بافتی است، یک مبحث مهم در بیماری تلقی می‌گردد. مهمترین عامل پیشگویی احتمال پیشرفت بیماران به سمت سیروز و عوارض ناشی از آن فیروز پیشرفته است. فیروز پیشرفته در اکثر منابع با درجه بالاتر از ۲ مشخص می‌گردد. مشکل اصلی در مطالعه‌های سیر طبیعی بیماری و نیز مطالعه‌های بالینی دیگر در بیماری کبد چرب، امکان تشخیص فیروز است چرا که معیار طلایی برای تشخیص، بیوپسی کبد می‌باشد که بیماران اغلب مایل به انجام آن نیستند و به همین دلیل بسیاری از داده‌های پژوهشی در این زمینه با حجم نمونه اندک و نتایج ناهمگون به انجام رسیده‌اند. روش‌های جایگزین تعیین فیروز کبد به همین علت بسیار مورد توجه هستند: روش‌های مبتنی بر یک نشانگر مثل ALT (که عمدتاً به نتایج مناسب منجر نشده‌اند)، روش‌های محاسباتی بر پایه معادله‌ای حاصل از چند نشانگر آزمایشگاهی که با روش‌های آماری بتوان از آنها به عنوان عامل تمایز استفاده کرد، مثال‌هایی از این دسته Fibrotest و ELF هستند. دسته سوم روش‌های تصویربرداری پیشرفته است که بتوانند نشانه‌های فیروز را مشخص کنند (مانند الاستوگرافی با نام تجاری فیرواسکن). خلاصه‌ای از صحت بالینی این روش‌ها که در شرایط معمول در دسترس هستند، بر پایه مرور جامع تمامی اطلاعات پژوهشی منتشر شده در جدول ۳ آورده شده است (۱۳).

جدول ۳ - ارزش تشخیصی روش‌های جایگزین بیوپسی در ارزیابی فیروز پیشرفته در کبد چرب

شاخص	سطح زیر منحنی
نسبت AST به PLT	APRI
نسبت ALT به AST	ALT / AST
شاخص محاسباتی بر مبنای هیالورونیک اسید، TIMP1، P3NP	FLF
شاخص محاسباتی بر مبنای آلفا ۲ ماکروگلوبولین، هاپتوگلوبین، آپولیپوپروتئین A1، GGT، بیلی روبین و ALT	Fibrotest
روش تصویربرداری الاستوگرافی با پروب M	Fibroscan

بر مبنای همین یافته‌ها و داده‌های محاسبه هزینه / اثربخشی مؤسسه ملی تعالی خدمات بالینی (NICE)، روش Fibrotest، FLF یا بکارگیری فیرواسکن توصیه شده‌اند. الاستوگرافی یا Fibroscan احتمالاً دارای نتایج مثبت کاذب بالاتری به نسبت منفی کاذب است. به عبارت دیگر ارزش اخباری منفی بالاتر از ارزش اخباری مثبت دارد، بخصوص مطالعه‌ها نشان داده‌اند که ارزش تشخیص آن برای سیروز بهتر از فیروز است (۲۱). مسأله مهم دیگر در این آزمون کاهش ارزش اخباری در حضور BMI بالای ۳۰ است و در برخی گزارش‌ها ۳۵-۲۰٪ نتایج آن قابل استناد نبود (۱۷).

درمان در کوتاه مدت ویتامین E در حد ۴۰۰ واحد روزانه و در دراز مدت تجویز پیوگلیتازون است. چنین بیمارانی که NASH همراه فیبروز دارند، برای ارزیابی کبدی باید هر دو سال تحت بررسی با روش‌های تعیین فیبروز و سیروز قرار گیرند. به محض تشخیص سیروز، بیمار روی برنامه پیش آن قرار خواهد گرفت که بررسی پرفشاری ورید پورت و غربالگری سرطان کبد را شامل خواهد شد و در فواصل کمتر برای بررسی عملکرد کبدی مورد معاینه و آزمایش‌های کبد قرار می‌گیرد. (۳، ۱۷، ۲۶-۲۹).

## منابع

1. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37:1202-19.
2. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 2010 ;52:1836-46
3. Fan JG, Jia JD, Li YM, et al. Diagnosis and management of NAFLD. *Journal of Digestive Diseases* 2011; 12:38-44.
4. Bedossa P. FLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014;60:565-75
5. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-21.
6. Farrell GC, Chitturi S, Lau GK, Sollano JD, Asia-Pacific Working Party on NAFLD. Guidelines for the assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: executive summary. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 775-7.
7. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, et al. End points and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2011; 54: 344-53.
8. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64:73-84.
9. Marchesini G, Mazzotti A. NAFLD incidence and remission: only a matter of weight gain and weight loss? *J Hepatol* 2015; 62:15-17.
10. Li Z, Xue J, Chen P, Chen L, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in mainland of China: a meta-analysis of published studies. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:42-51
11. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003; 163:427-36.
12. Chon CW, Kim BS, Cho YK, 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.
13. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Assessment and Management NICE Guideline, No. 49 London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016:185.
14. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:274-85.
15. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015; 148:547-55.

16. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43: S99–112
17. European Association for the Study of the Liver (EASL),; European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO).EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64:1388-402.
18. Lankarani KB, Ghaffarpasand F, Mahmoodi M, et al.Non alcoholic fatty liver disease in southern Iran: a population based study. *Hepat Mon.* 2013 May 23; 13: e9248.
19. Amirkalali B, Poustchi H, Keyvani H, et al.Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Its Predictors in North of Iran. *Iran J Public Health* 2014; 43:1275-83.
20. Montazerifar F, Karajibani M, Ansari-Moghaddam A. Evaluation of Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the Adult Population of Zahedan, Iran. *Zahedan J Res Med Sci* 2014; 16: 12-15.
21. Ostovaneh MR, Zamani F, Ansari-Moghaddam A, Sharafkhah M, Saeedian FS, Rohani Z, et al H. Nonalcoholic Fatty Liver: The Association with Metabolic Abnormalities, Body Mass Index and Central Obesity--A Population-Based Study. *Metab Syndr Relat Disord* 2015; 13:304-11.
22. Pourshams A, Malekzadeh R, Monavvari A, et al. Prevalence and etiology of persistently elevated alanine aminotransferase levels in healthy Iranian blood donors. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20:229-33.
23. Alavian SM, Mohammad-Alizadeh AH, Esna-Ashari F, et al. Non-alcoholic fatty liver disease prevalence among school-aged children and adolescents in Iran and its association with biochemical and anthropometric measures. *Liver Int* 2009; 29:159-63.
24. Adibi A, Kelishadi R, Beihaghi A, et al.Sonographic fatty liver in overweight and obese children, a cross sectional study in Isfahan. *Endokrynol Pol* 2009; 60:14-9.
25. <http://rethinkingdrinking.niaaa.nih.gov/IsYourDrinkingPatternRisky/WhatsAtRiskOrHeavyDrinking.asp>.
26. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al.The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012; 142:1592-609.
27. Watanabe S, Hashimoto E, Ikejima K, et al.Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2015; 50:364-77.
28. LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, et al.World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48:467-73.
29. Lee HC, Koh H, Kim KM, et al. KASL clinical practice guidelines: management of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2013; 19:325-48.