

رژیم درمانی در کبد چرب

1

فهیمة حقیقت دوست

متخصص تغذیه و استادیار پژوهشکده قلب و عروق اصفهان

دی ماه ۱۴۰۲

- Younossi, Z. M., et al. (2023). "Lifestyle interventions in nonalcoholic fatty liver disease." Nature reviews Gastroenterology & hepatology 20(11): 708-722.
- Rinella, M. E., et al. (2023). "AASLD practice **guidance** on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease." Hepatology: 10.1097.
- Hadeifi, A., et al. (2023). "Dietary strategies in non-alcoholic fatty liver disease patients: From evidence to daily clinical practice, a systematic review." United European Gastroenterology Journal 11(7): 663-689.
- Yki-Järvinen, H., et al. (2021). "Dietary carbohydrates and fats in nonalcoholic fatty liver disease." Nature reviews Gastroenterology & hepatology 18(11): 770-786.
- Nucera, S., et al. (2023). "Natural Products for the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Comprehensive Review." Scientia Pharmaceutica 91(4): 53.

- Cusi, K. et al. (2022) American association of clinical endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings: co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Endocr. Pract. 28, 528–562.
- Francque, S. M. et al. (2021) Non-alcoholic fatty liver disease: a patient guideline. JHEP Rep. 3, 100322.
- Plauth, M. et al. (2020) ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. Clin. Nutr. 38, 485–521.
- Younossi, Z. M., et al. (2021). "AGA clinical practice update on lifestyle modification using diet and exercise to achieve weight loss in the management of nonalcoholic fatty liver disease: expert review." *Gastroenterology* 160(3): 912-918.

تفاوت guideline و guidance

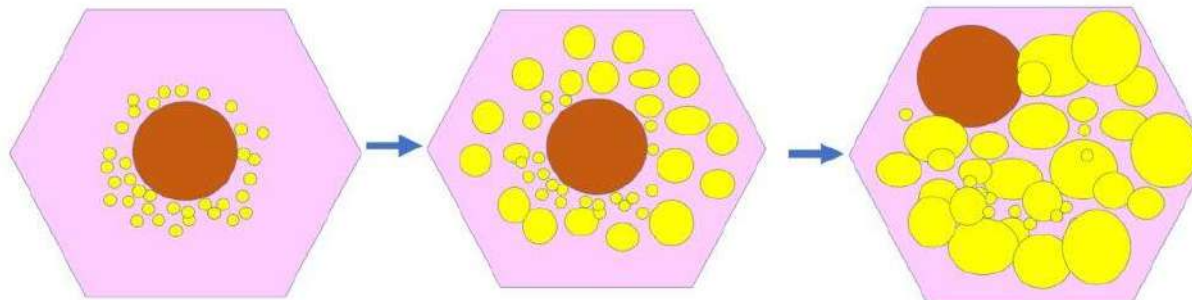
- بر خلاف گایدلاین ها، guidanceها ادعاهای (statement) عملی و نه توصیه های (recommendation) فرمال ارائه می نمایند.
- گایدلاینها برای هر توصیه سطح شواهد (قوی، متوسط و ضعیف)، نحوه ارزیابی و رسیدن به پاسخ هر سوال را مشخص می نمایند.
- گایدنس ها با استفاده از قویترین شواهد تهیه می شوند و در مواردی که شواهد قوی وجود نداشته باشد، با استفاده از نظر متخصصین توصیه ها ارائه می شوند.

تعریف کبد چرب

- **کبد چرب:** یک واژه کلی که تمام درجات و مرحله بیماری را شامل می شود.
- این مراحل شامل کبد چرب غیر الکلی (NAFL)، استئاتوهپاتیت غیر الکلی (NASH)، فیروز پیشرفته (مرحله ۳ و ۴) و سیروز (فیروز مرحله ۴) می شود.

تعریف کبد چرب:

- وضعیتی که $\leq 5\%$ سلولهای کبدی را چربی
- به صورت استئاتوزیس ماکرووزیکولار تشکیل داده است
- یا محتوای تری گلیسرید داخل کبد بیشتر از $5/5\%$ است.
- و مصرف الکل کمتر از ۲۰ گرم در روز برای خانمها و ۳۰ گرم در روز برای آقایان باشد.
- بدون وجود دلیل دیگری برای استئاتوزیس (مثلا داروها، گرسنگی شدید یا starvation یا اختلالات ژنتیکی)

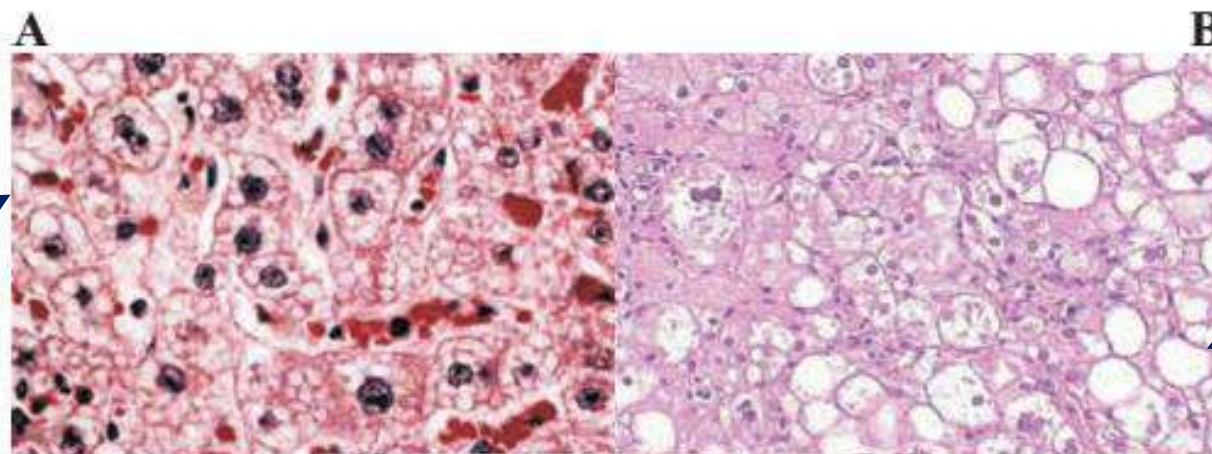


Microvesicular

Nucleus in centre,
Macrovesicles
around the nucleus

Macrovesicular

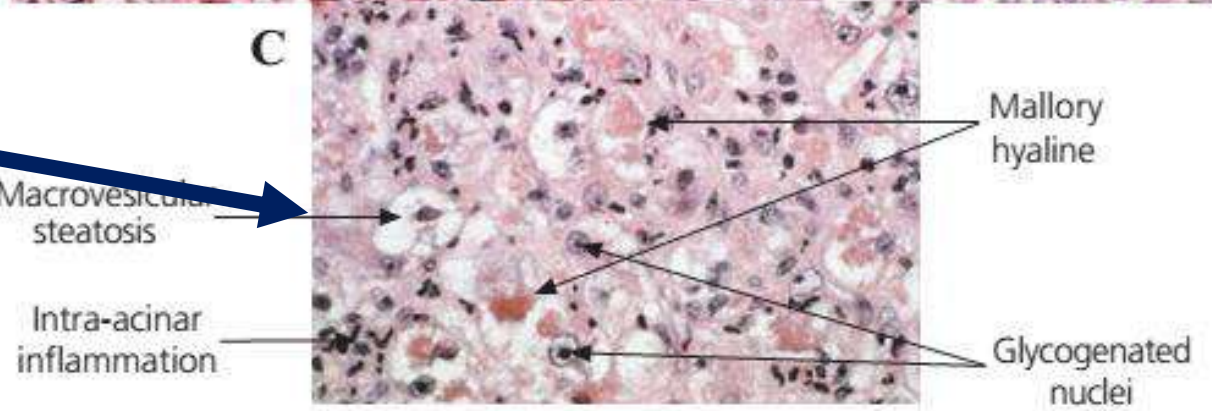
Nucleus pushed to
periphery by the
macrovesicles



microvesicular

macrovesicular

steatohepatitis



Macrovesicular
steatosis

Intra-acinar
inflammation

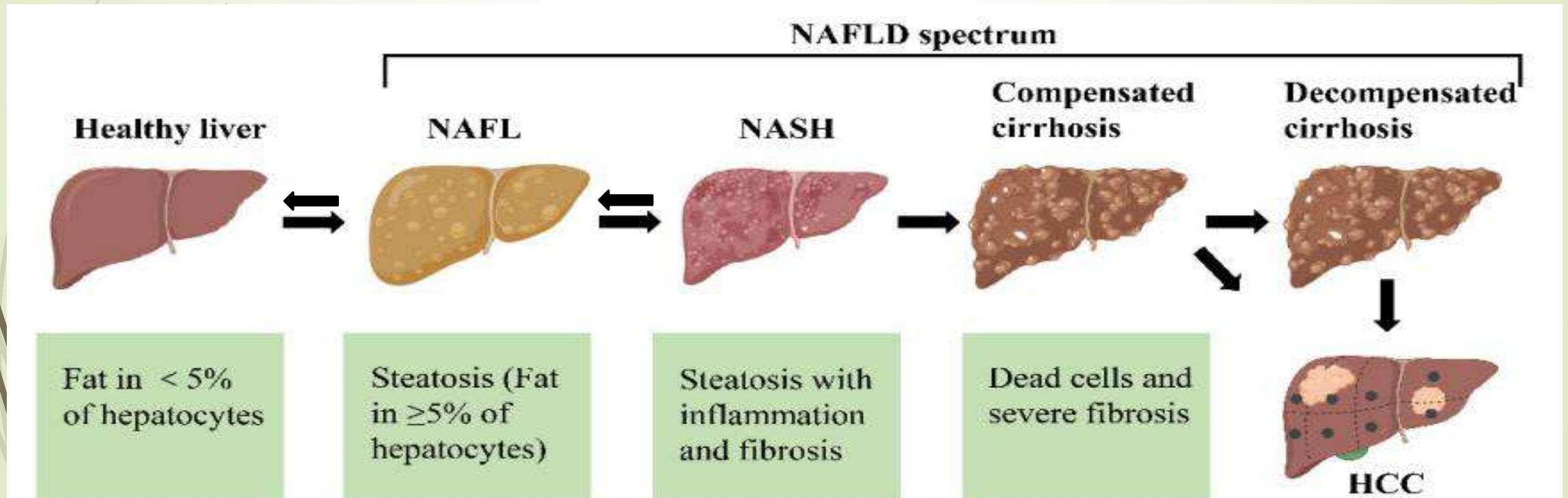
Mallory
hyaline

Glycogenated
nuclei

طیف بیماری

7

- ▶ NAFL: تجمع ماکروویزیکولار چربی و گاهی با التهاب خفیف.
- ▶ NASH: التهاب و آسیب سلولها با/بدون فیبروز
- ▶ Cirrhosis or hepatocellular carcinoma (HCC): فیبروز شدن بافت کبد



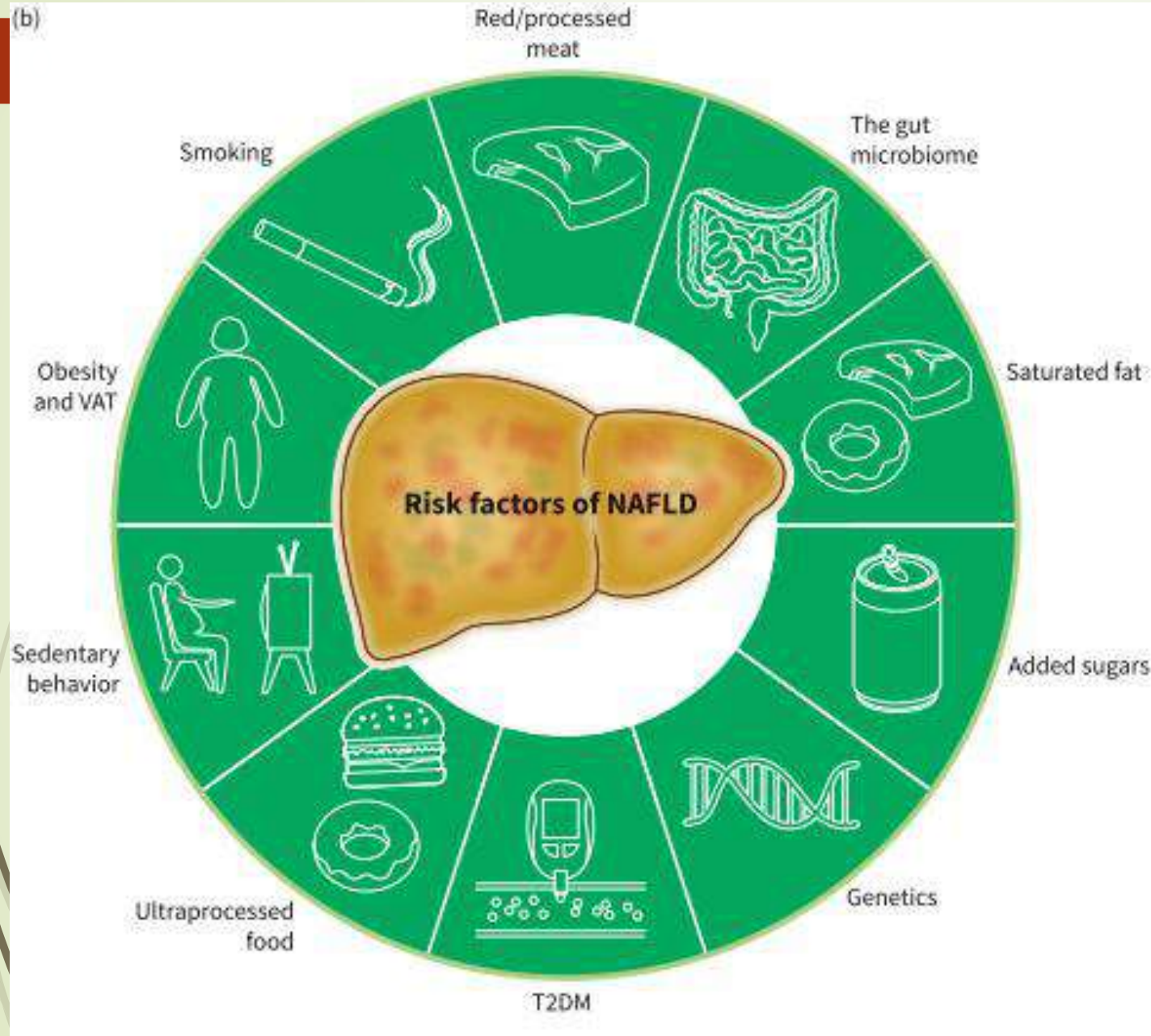
	Compensated Cirrhosis		Decompensated Cirrhosis	
Stage	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4
Clinical	No Varices No Ascites	Varices No Ascites	Ascites +/- Varices	Bleeding +/- Ascites
Death (at 1 Year)	1%	3%	20%	57%

Patients with cirrhosis can be subcategorized by disease stage, with stages 1 and 2 classified under Compensated category and stages 3 and 4 in the Decompensated category. In this figure, bleeding refers to variceal bleeding. The risk of death increases significantly with each more advanced stage.

اپیدمیولوژی کبد چرب

- ▶ NAFLD: ۲۵-۳۰٪ از کل جمعیت
- ▶ NASH: ۷-۳۰٪ از مبتلایان کبد چرب
- ▶ Cirrhosis: ۴-۱۴٪ از مبتلایان کبد چرب
- ▶ HCC: ۰/۲-۰/۵٪ از مبتلایان کبد چرب
- ▶ شیوع در ایران: ۴۰٪

عوامل خطر کبد چرب



ارتباط کبد چرب با سایر بیماریها

➤ شایعترین علت فوت در بیماران کبد چرب (به ترتیب):

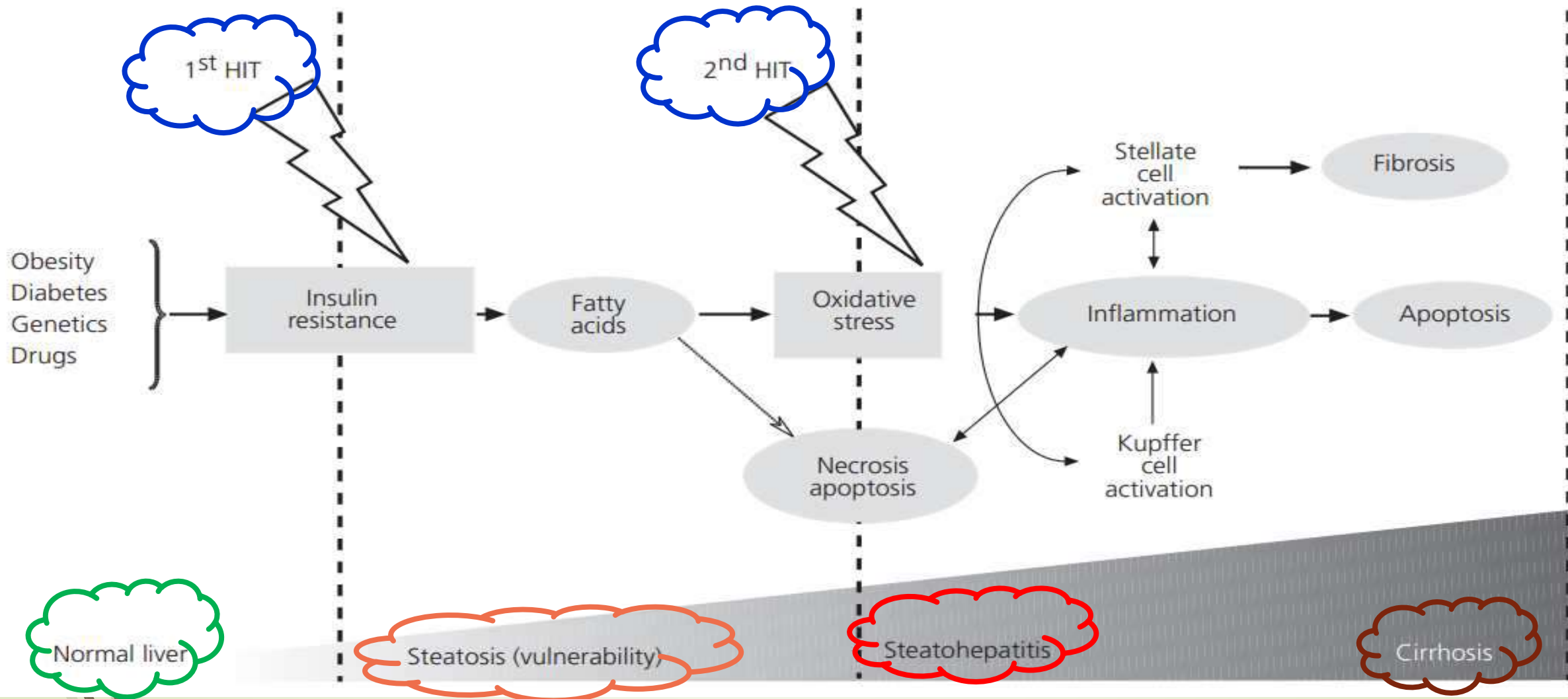
➤ بیماریهای قلبی-عروقی

➤ بدخیمی های غیر کبدی

➤ بیماریهای کبدی

درجه فیروزه شدن کبد بر اساس تستهای هیستولوژیکی (و نه NASH) ارتباط نزدیک با این پیامدها دارد.

The “double hit” hypothesis for NAFLD progression.



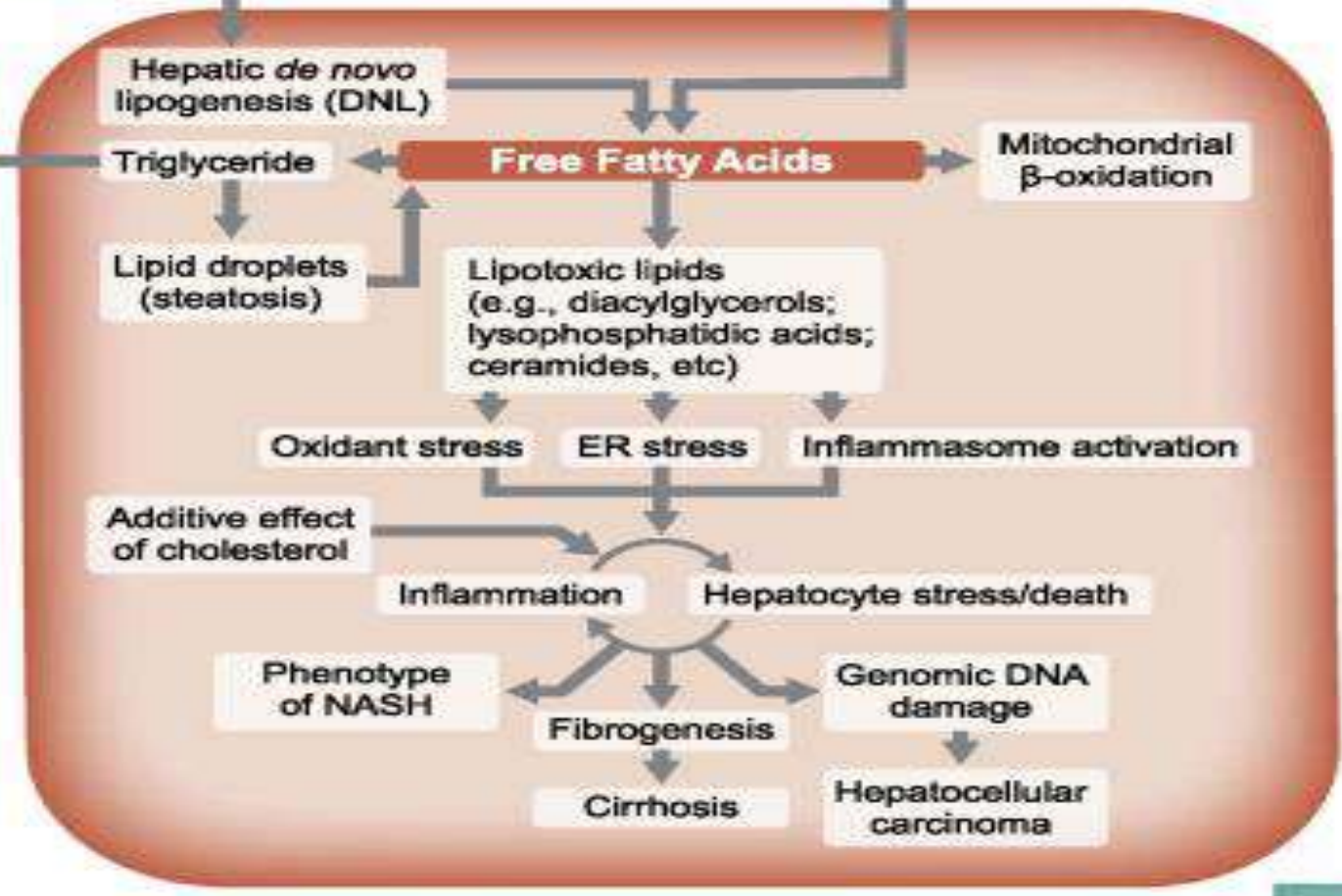
- Satiety mechanisms
- Food availability and desirability
- Exercise ability
- Extrahepatic energy disposal

Energy intake exceeds metabolic needs

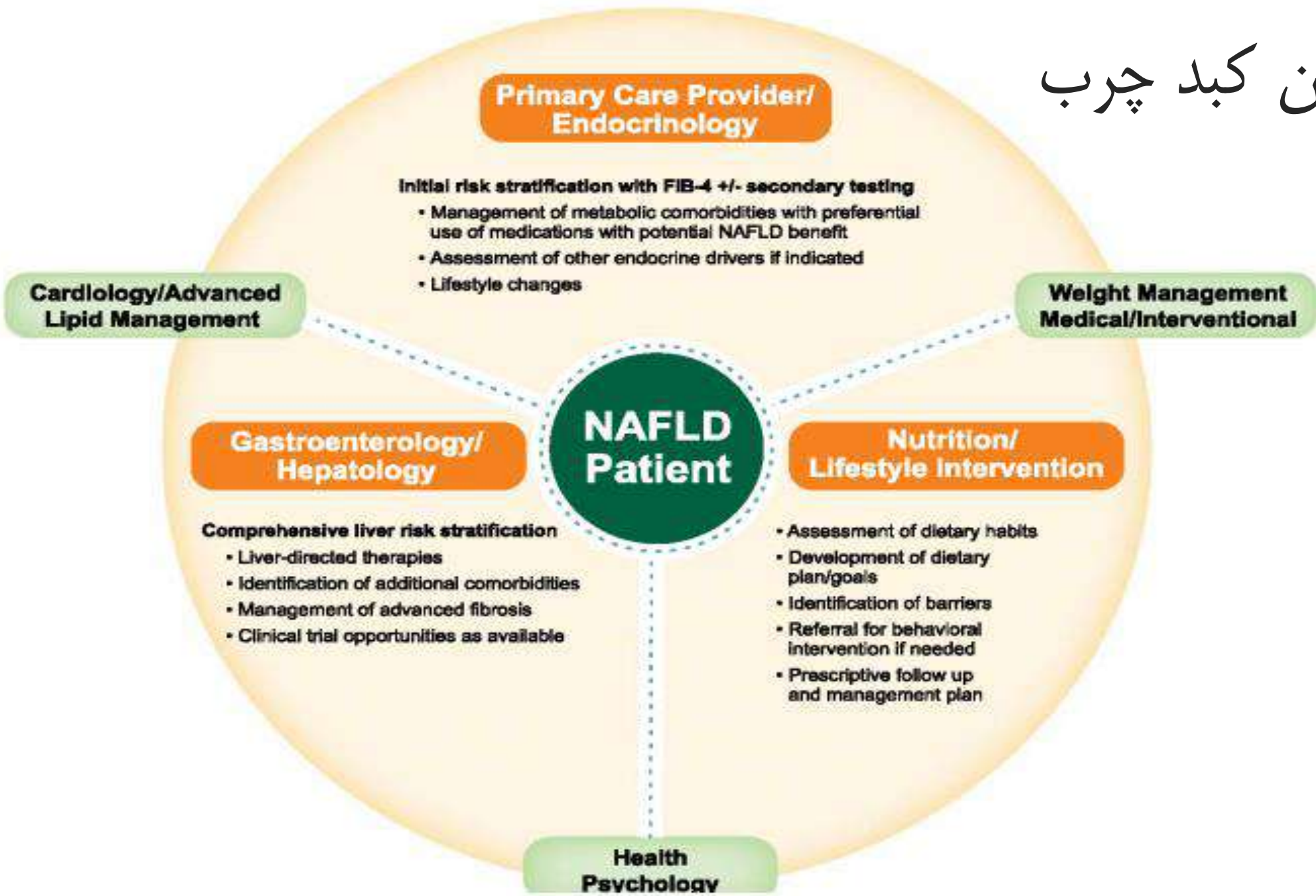
- Dietary carbohydrates
- Fructose
 - Glucose
 - Sucrose

Adipose tissue fat storage capacity stressed
Adipose tissue inflammation, insulin resistance

Increased circulating free fatty acids



- Major modifying factors:**
- Genetic polymorphisms
 - Gut microbiome
 - Environmental/social
 - Dietary saturated fat vs PUFA



درمان کبد چرب

- مداخلات سبک زندگی:
- کاهش وزن
- ترکیب درشت مغذیها
- رژیم مدیترانه
- رژیم روزه داری
- فعالیت بدنی
- درمانهای گیاهی
- ویتامین E
- پرو بیوتیکها
- امگا-۳
- نوشیدنی های رژیمی
- جراحی باریاتریک
- سارکوپنی

درمان کبد چرب

دارو

ویتامین E

تیازولیدین دیون

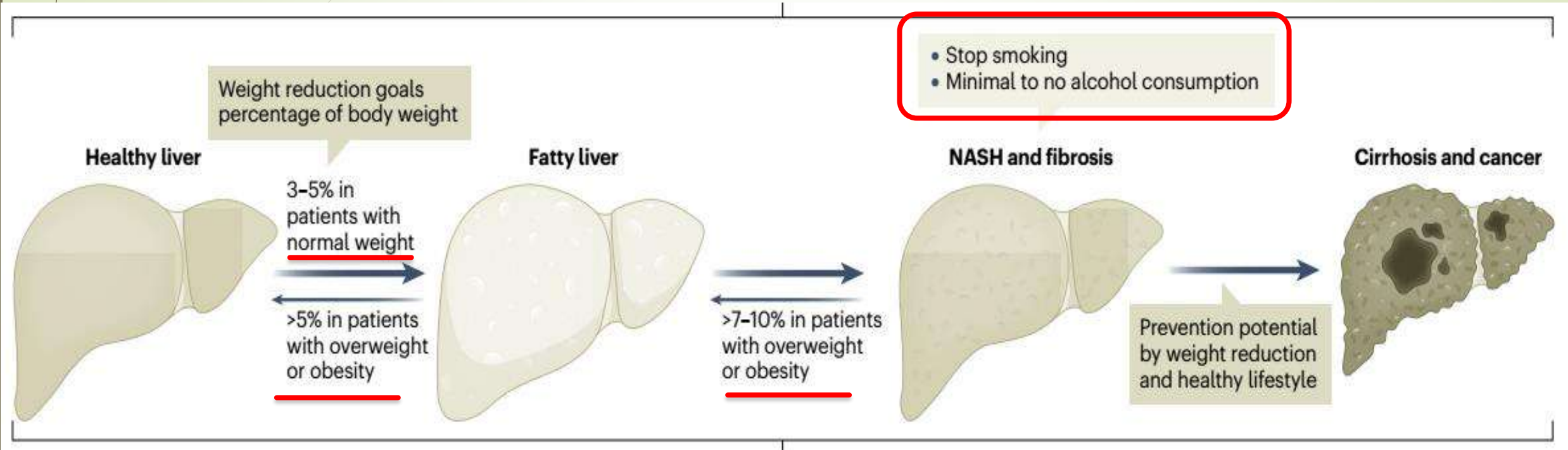
GLP-1RAs

SGLT-2i

در صورت فقدان علائم هیستولوژیکی استفاده از متفورمین و خار مریم (silymarin (milk thistle

کاهش وزن

- کاهش وزن متوسط، به خصوص در کسانی که درجات خفیفتر بیماری را دارند، می تواند مؤثر باشد.
- کاهش وزن ۳-۵٪ می تواند سبب بهبود استئاتوزیس شود.
- اما به منظور بهبود NASH و فیروز کاهش وزن بیشتر از ۱۰٪ نیاز است.
- کاهش وزن به خودی خود سبب کاهش مصرف انرژی (متابولیسم پایه) می شود.
- کمتر از ۱۰٪ بیماران کاهش وزن کافی طی یک سال می رسند و کمتر از نیمی از آنان قادر به حفظ وزن کاهش یافته در ۵ سال آینده هستند.
- به همین دلیل حمایت چند جانبه (متخصصین مختلف) طی این پروسه نیاز است.
- مشاوره روانشناسی به منظور شناسایی سد ها جهت تغییرات رفتاری غذایی و فعالیت بدنی



خلاصه توصیه های سبک زندگی از گایدلاینها و گایدنس های مختلف اروپا و امریکا: ۲۰۱۹-۲۰۲۳

Lifestyle recommendations	AACE (2022) ²³	AASLD (2023) ⁵⁴	EASL patient (2021) ⁵⁵	ESPEN (2019) ⁵⁶
Weight reduction goals (% of body weight) to reverse liver damage	<u>Steatosis ≥5%; NASH and fibrosis ≥10%</u>	<u>Steatosis 3-5%; NASH and fibrosis >10%</u>	<u>Steatosis >5% NASH 7-10%; fibrosis >10%</u>	<u>Steatosis and NASH 7-10%; fibrosis >10%</u>
Dietary pattern	Restriction of saturated fat, starch and added sugar; healthier eating patterns such as the <u>Mediterranean diet</u>	Limited carbohydrates and saturated fat and enriched with high fibre and unsaturated fats <u>Mediterranean diet</u>	<u>Mediterranean diet</u> ; added sugars, especially fructose, should be avoided; a reasonable fruit consumption of <u>1-3 fruits per day</u> should not be further restricted	<u>Mediterranean diet</u>
Physical activity	Physical activity that improves <u>body composition</u> and cardiometabolic health; participation in a structured exercise programme, when possible, tailored to the individual's lifestyle and personal preferences	Increase activity level to the <u>extent possible</u> ; individualized prescriptive exercise	Decreasing overall sedentary time; any increase in physical activity is useful; 150 min per week of moderate-intensity physical activity over 3-5 sessions, including <u>a combination of aerobic and resistance exercise</u>	Exercise to reduce hepatic fat content; there are no data regarding the efficacy of exercise in improving necroinflammation

Lifestyle recommendations	AACE (2022) ²³	AASLD (2023) ⁵⁴	EASL patient (2021) ⁵⁵	ESPEN (2019) ⁵⁶
Coffee	NA	<u>Coffee (caffeinated or not) ≥ 3 cups daily is associated with less advanced liver disease</u>	NA	Coffee consumption is more likely to benefit health than harm; largest risk reduction for various health outcomes at <u>3–4 cups a day (no recommendation)</u>
Alcohol	Minimize; avoid if F3–F4	Alcohol can be a cofactor for liver disease progression and intake should be assessed regularly; patients with clinically significant hepatic <u>fibrosis ($\geq F2$)</u> should abstain from alcohol use completely; abstinence, particularly for patients with moderate-to-heavy alcohol intake, might lower the risks of fibrosis progression and hepatic and extrahepatic malignancies	Advisable to avoid alcohol as it can worsen liver disease; anyone with <u>cirrhosis should avoid alcohol, which leads to a greater risk of liver cancer</u>	Patients with <u>NAFLD or NASH shall be encouraged to abstain from alcohol</u> to reduce the risk of comorbidity and to improve liver biochemistry and histology

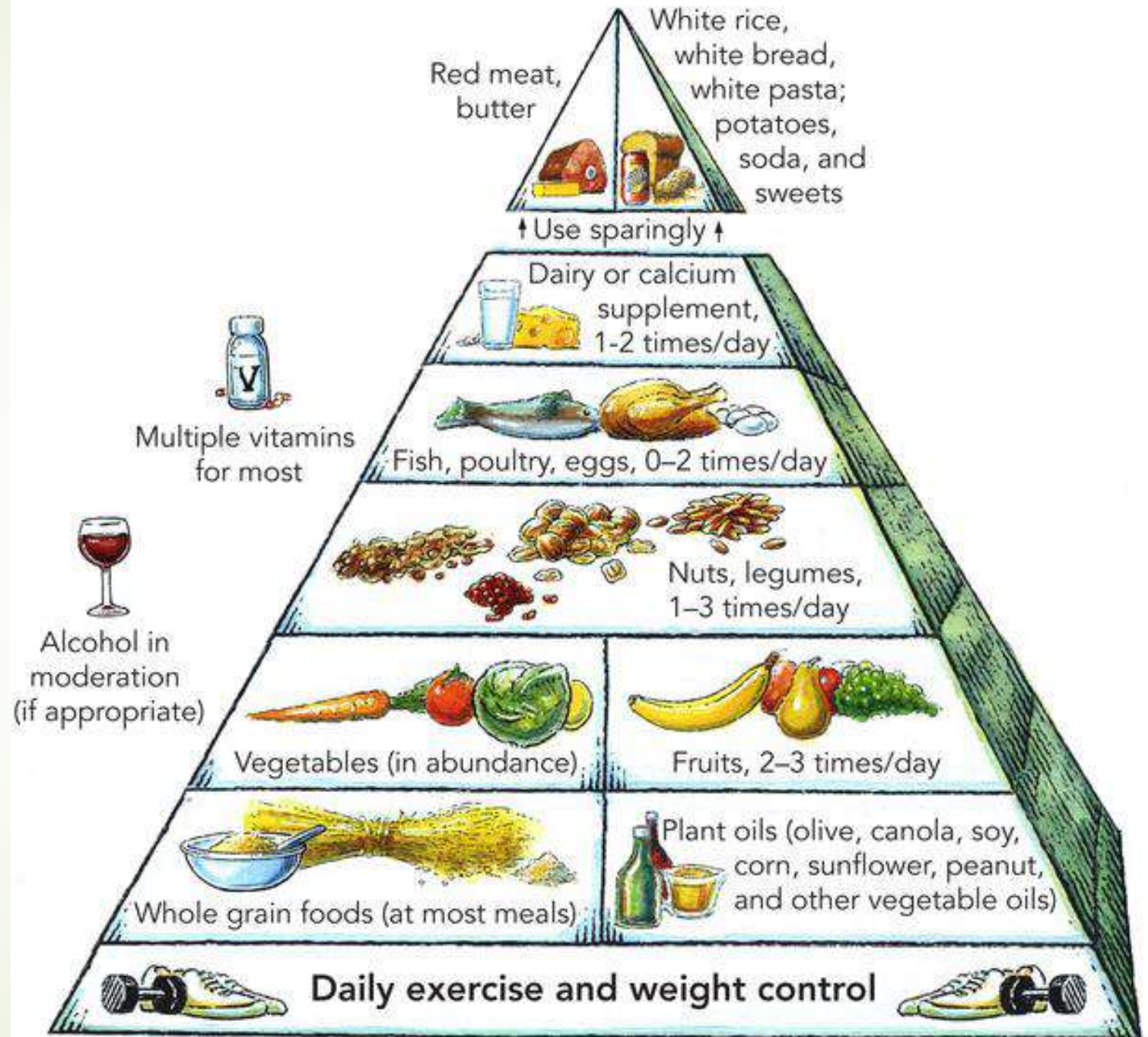
نکات قابل توجه در تنظیم رژیم مدیترانه

- انواع رژیم‌های غذایی کاهش وزن می‌توانند در کاهش چربی کبد مؤثر باشند.
- رژیم غذایی کم کربوهیدرات نسبت به یک رژیم غذایی کم چرب/// و رژیم غذایی روزه داری نسبت به رژیم غذایی معمولی به یک میزان سبب کاهش وزن در دراز مدت می‌شوند. لذا نسبت به هم برتری ندارند.
- رژیم مدیترانه در بیماران کبد چرب توصیه می‌شود. چرا که با بهبود سلامت قلب و عروق و کاهش چربی کبد همراه است.
- یک رژیم غذایی مدیترانه کم کربوهیدرات (CHO= 30-50%, protein= 20-30% and fat= 30-40%) با انرژی ۱۲۰۰-۱۵۰۰ کیلوکالری یا ۵۰۰ کیلوکالری کاهش انرژی مورد نیاز فرد به همراه فعالیت بدنی، نسبت به یک رژیم غذایی کم چرب برتری دارد.

نکات قابل توجه در تنظیم رژیم مدیترانه

- نسبت درشت مغذیها، نوع غذا و زمان غذا باید برای هر شخص به صورت اختصاصی تنظیم شود.
- افزودن پروتئینهای گیاه سبز یا پلی فنولها (مثل چای سبز و گردو) و کاهش قابل توجه گوشت قرمز یا فرآوری شده در مقایسه با یک رژیم غذایی مدیترانه استاندارد، با وجود کاهش وزن مشابه، دو برابر سبب کاهش چربی کبد می شود.
- تغییرات اندک ولی مشابه با رژیم غذایی مدیترانه، در مواردی که امکان تبعیت از آن به طور کامل وجود ندارد، توصیه می شود.
- **Green-Mediterranean diet**: رژیم مدیترانه + ۳ لیوان چای سبز + ۳ عدد گردو + اسموتی سبز/جلبک

Mediterranean diet



درشت مغذیها در کبد چرب

- توصیه اکید بر اجتناب از غذاهای دارای دانسیته انرژی زیاد، SFA، و فرآوری شده
- توصیه اکید بر اجتناب از SSB، فروکتوز، آبمیوه ها و شیرینیجات
- *کاهش مصرف شکر طی چند هفته چربی کبد را کاهش می دهد.
- دریافت زیاد فروکتوز با NAFL، NASH و فیروز به صورت مستقل از انرژی دریافتی همراه است.
- در صورتی که دریافت زیاد انرژی عامل اصلی تجمع چربی در کبد است.

Dietary strategies in NAFLD				
Low fat diet	Low carbohydrate diet	Ketogenic diet	Time restricted eating	Mediterranean diet
Carbohydrate, % 60%	Carbohydrate, % 25%	Carbohydrate, % 10%	Carbohydrate, % 40%	Carbohydrate, % 40%
Fat, % 20%	Fat, % 35%	Fat, % 55%	Fat, % 40%	Fat, % 40%
Protein, % 20%	Protein, % 40%	Protein, % 35%	Protein, % 20%	Protein, % 20%

26 NAFLD در افراد با وزن نرمال ($BMI < 25$ and > 18.5)

➤ این افراد معمولاً اقلام غذایی ناسالم زیر را بیشتر مصرف می کنند و باید به کاهش مصرف این موارد توصیه شوند :

➤ فروکتوز، نوشیدنیهای شیرین شده با شکر، کلسترول

➤ تغییرات سبک زندگی در این افراد شبیه افراد چاق با NAFLD است:

➤ کاهش وزن متوسط، فعالیت بدنی و رژیم غذایی که سبب کاهش چربی ویزرال و افزایش عضله شود.

➤ کاهش وزن ۳-۵٪ در این افراد توصیه میشود.

➤ اگرچه قبلاً فقط کاهش فروکتوز و افزایش فعالیت بدنی توصیه می شد (ESPEN 2019).

General recommendations	Sample menu		Dos and don'ts
	Weight reduction plan for patients with overweight and NAFLD	Additional foods for patients with normal weight and NAFLD	
Foods and drinks to be minimized or avoided:	Breakfast		Don't focus all treatment on a 10% weight reduction only; agree on weight reduction goals that are achievable and can be maintained
Ultra-processed foods (for example, packaged snacks, ready-to-heat products)	Whole wheat bread; 2 slices	A larger portion is allowed	with reasonable effort; explain that even smaller weight reductions accompanied by a healthier diet and physical activity are beneficial
Processed meats	Low-fat cheese ≤5% fat; -2-3 tablespoons	A larger portion is allowed	
Foods high in saturated fat: high-fat dairy, butter, high-fat meats, pastry, and processed foods with trans-fat or palm oil	Vegetables; freely	Healthy fat sources can be added, like olive oil, walnuts, avocado and tahini	
High-sugar or high-fructose foods	Egg; 1 unit	NA	
Sugar-sweetened beverages and fruit juices	Lunch		Don't recommend reduction of total fat intake without specification of the type of fat; recommend reduction of saturated fat and increased intake of olive oil, nuts and fish (a source of omega-3 fatty acids, Mediterranean diet)
Alcohol	Cooked or roasted chicken thigh or fish; 1 unit	A larger portion is allowed	
Recommended foods to be eaten daily:	Grains (preferably whole) or legumes; cooked -1 cup	A larger portion is allowed	Don't provide a menu without proper behavioural therapy and regular follow-up; arrange regular counselling to support successful lifestyle change; clarify to the patients that it is a lifetime treatment
Vegetables	Cooked vegetable mix, for example, carrot, zucchini, celery, broccoli, cauliflower; freely	NA	
Fruits	Olive oil; 1 tablespoon	Olive oil; freely	
Legumes	Afternoon		Use behaviour change techniques such as self-monitoring and addressing barriers; provide positive feedback on even small positive changes in lifestyle to enhance self-efficacy
Whole grains	Natural yoghurt 3%; 1 cup	A larger portion is allowed	
Olive oil	Fruit (for example, apple, orange, pear, banana); 1-2 units	NA	Tailor the diet to the personal characteristics of the patient and consider socio-cultural and economic
Walnuts	Oat flakes; 3 tablespoons	A larger portion is allowed	
Fish (3 times per week)			
Natural yoghurt and low-fat dairy			
Coffee			

Coffee

Oat flakes; 3 tablespoons	A larger portion is allowed
Walnuts or almonds; 5 units	Walnuts or almonds; 5-10 units

Dinner

Tuna fish preserved in olive oil; 2 tablespoons	A larger portion is allowed
--	-----------------------------

Vegetable salad, for example, tomato, cucumber, pepper, carrot and green herbs; freely	NA
--	----

Olive oil; 1 tablespoon	Olive oil; freely
-------------------------	-------------------

Legume soup: lentils, peas or beans; 1 bowl	A larger portion is allowed
--	-----------------------------

Night or during the day

NA	Whole wheat bread; 1 slice Natural (sugar-free) peanut butter or avocado Nuts; 5-10 units
----	--

tailor the diet to the personal characteristics of the patient and consider socio-cultural and economic barriers

Dietary strategies in NAFLD				
Low fat diet	Low carbohydrate diet	Ketogenic diet	Time restricted eating	Mediterranean diet
Carbohydrate, % 60%	Carbohydrate, % 25%	Carbohydrate, % 10%	Carbohydrate, % 40%	Carbohydrate, % 40%
Fat, % 20%	Fat, % 35%	Fat, % 55%	Fat, % 40%	Fat, % 40%
Protein, % 20%	Protein, % 40%	Protein, % 35%	Protein, % 20%	Protein, % 20%

TYPES OF INTERMITTENT FASTING



16:8

Fast for 16 hours; eat for 8 hours. Repeat daily.

18:6

Fast for 18 hours; eat for 6 hours. Repeat daily.

12:12

Fast for 12 hours; eat for 12 hours. Repeat daily.

Alternate Day Fasting

Fast for 24 hours; eat for 24 hours. Repeat consistently.

5:2

500-600 calories 1 or 2 days per week. Eat normally on other days.

Eat Stop Eat

24-hour fast 1 or 2 days per week. Eat normally on non-fasting days.

OMAD

Eat "One Meal A Day" or within a short window.

TIME-RESTRICTED FEEDING

16:8



FAST
16 Hours



EAT
8 Hours

INTERMITTENT FASTING

Before 12 pm



No milk
No sugar

Fasting Window

12 pm - 8 pm



8
HOURS
FED

Eating Window

After 8 pm



Fasting Window

ALTERNATE-DAY FASTING

DAY 1	DAY 2	DAY 3	DAY 4	DAY 5	DAY 6	DAY 7
Eats normally	24-hour fast OR Eat only a few hundred calories	Eats normally	24-hour fast OR Eat only a few hundred calories	Eats normally	24-hour fast OR Eat only a few hundred calories	Eats normally

WHOLE-DAY FASTING

5:2

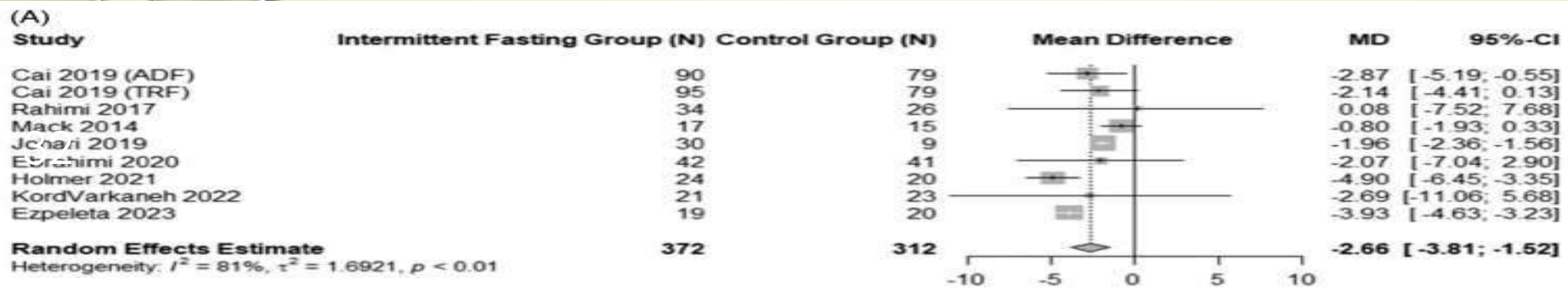


Skip meals when convenient

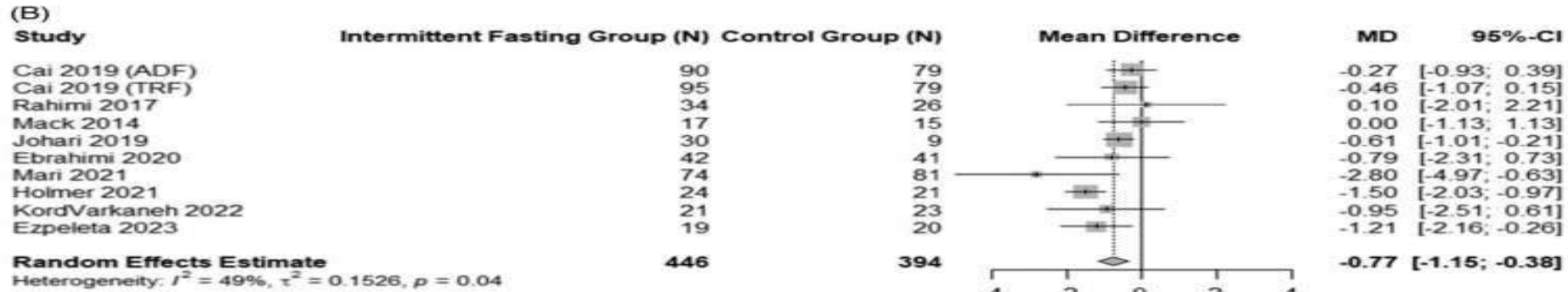
Types of IF

- (1) zero-calorie alternate-day fasting (zero-calorie ADF), which involved alternating days of fasting with zero caloric intake and days of ad libitum eating;
- (2) modified alternate-day fasting (MADF), which alternated between days of ad libitum eating and days of fasting with total caloric intake ranging from 0% to ~25%- 40% of energy needs or 0 to 600 kcal per day for 3 to 5 days per week;
- (3) the 5:2 diet, in which participants fasted for 1 to 2 days per week (either consecutively and nonconsecutively) with total caloric intake ranging from 0% to ~25%- 40% of energy needs or 0 to 600 kcal per day and 5 days of ad libitum eating; and
- (4) time-restricted eating (TRE), which involved fasting for 12 to 24 hours per day

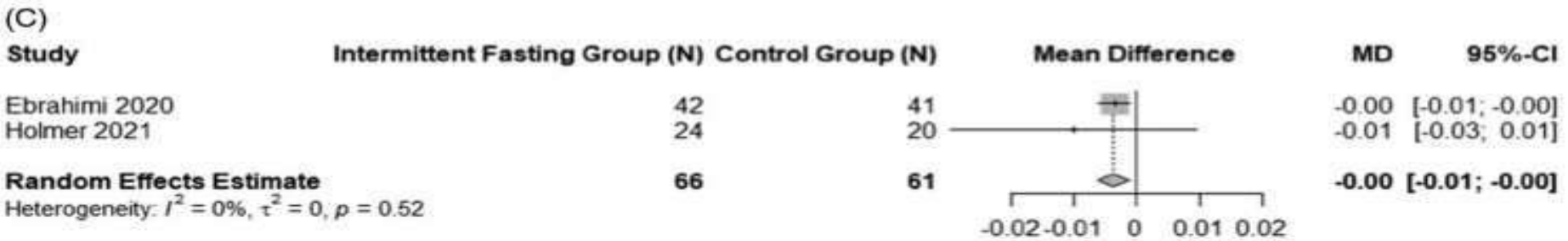
Intermittent Fasting and Obesity-Related Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-analyses of Randomized Clinical Trials (2021). [JAMA Netw Open](#). 2021 Dec; 4(12): e2139558.



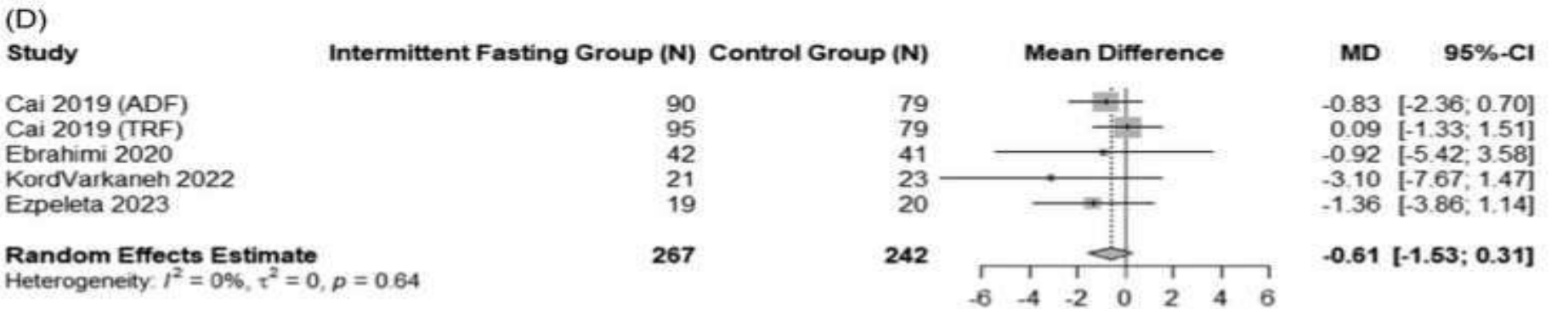
Weight



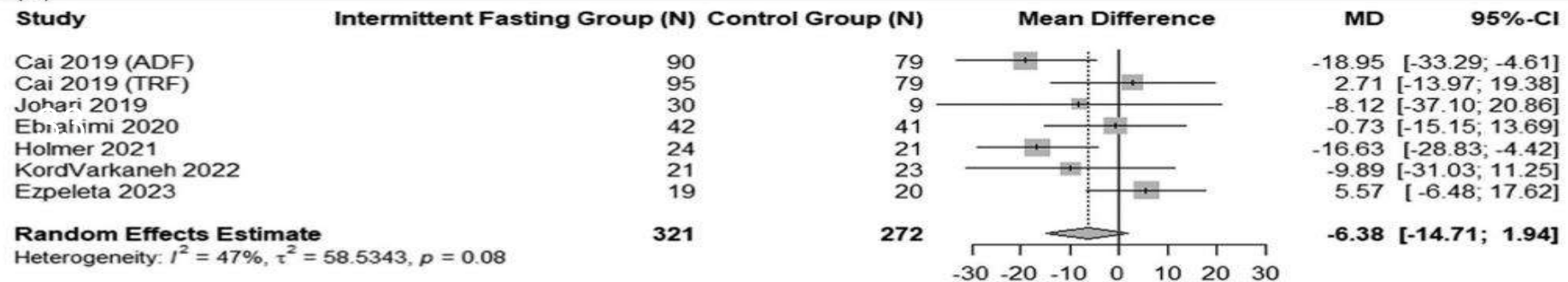
BMI



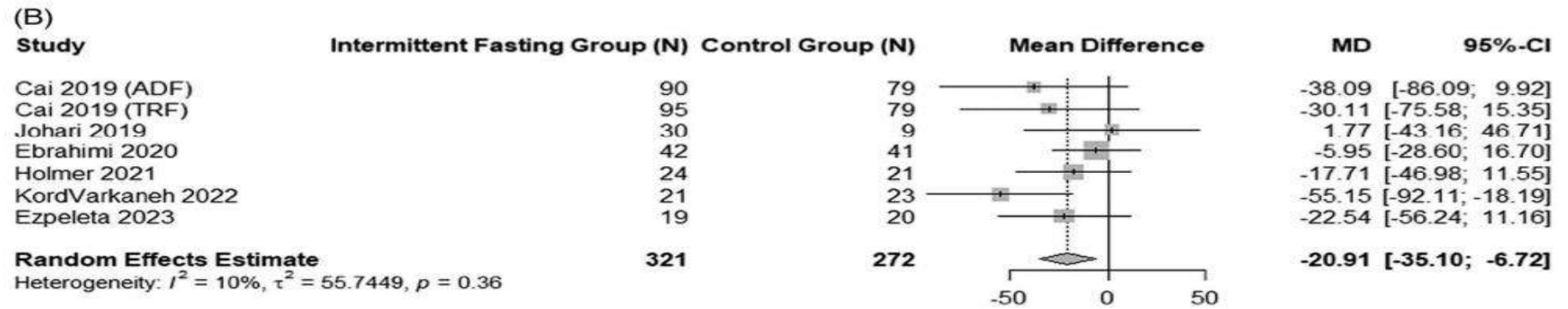
WHR



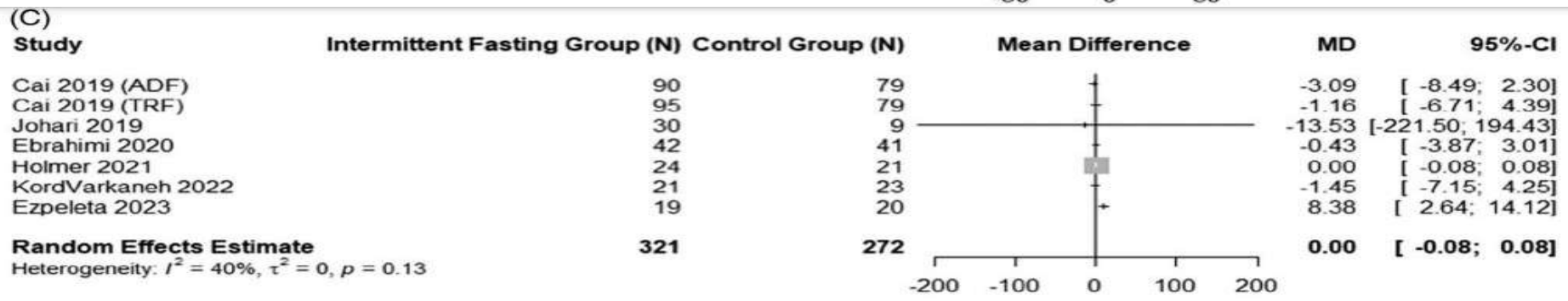
WC



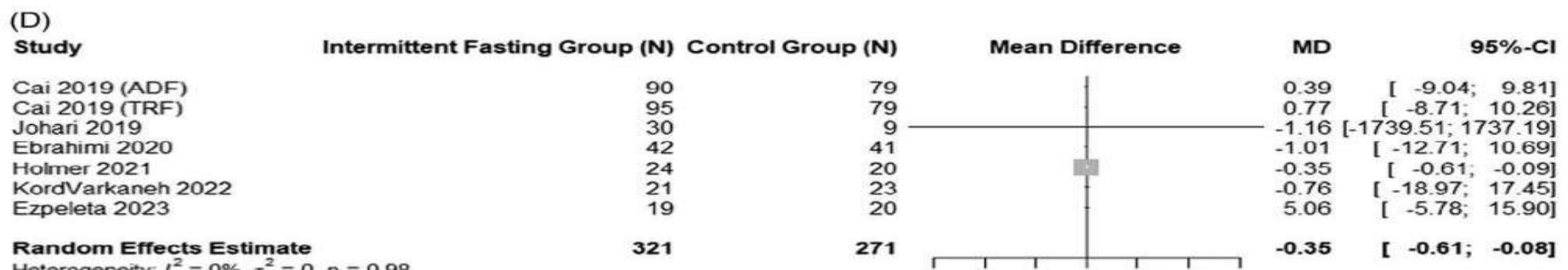
TC



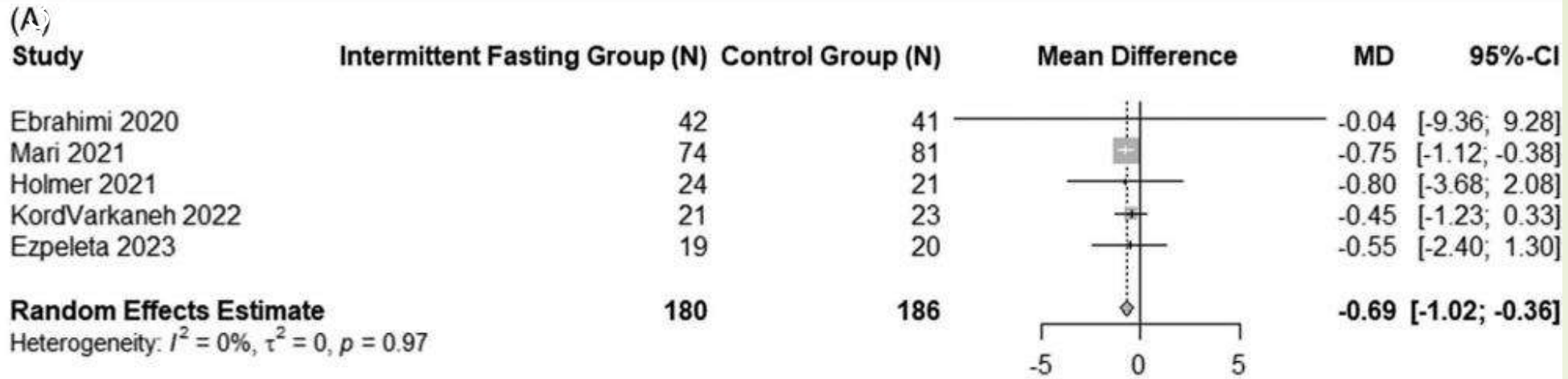
TG



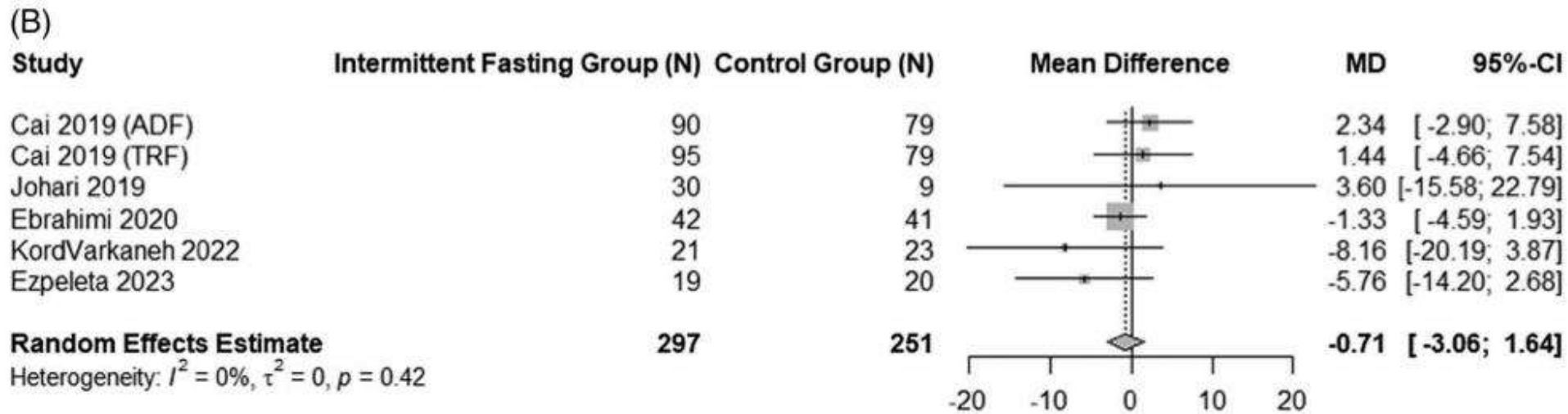
HDL



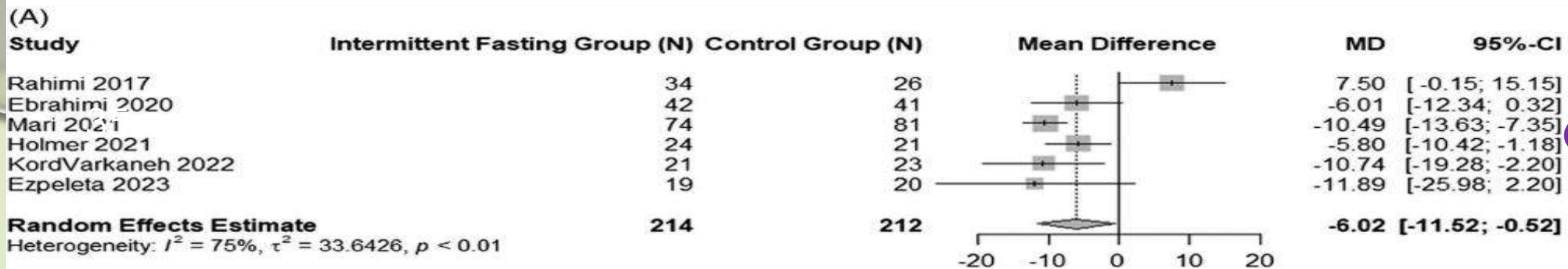
LDL



HOMA-IR



FBS



ALT



AST



liver steatosis



liver stiffness

قهوه

- به طور مستقل از کافئین، نوشیدن قهوه مفید است.
- در مواردی که منع مصرف ندارد، روزانه ۳ فنجان یا بیشتر توصیه می شود.
- قهوه می تواند سبب کاهش فیروز کبدی و شدت NAFLD شود.
- قهوه در کاهش فیروز کبد مؤثرتر از کاهش استئاتوزیس است.

روش طبخ غذا

- به علت تشکیل advanced glycation end products (AGEs) حائز اهمیت است.
- محصولانی که از طریق پیوند غیرآنزیمی بین قندهای احیا کننده و پروتئین، چربی و نوکلئیک اسیدها تشکیل می شوند.
- سیگار، مصرف غذاهای شیرین، پر چرب و فرآوری شده که در دمای زیاد تهیه می شوند و گوشت قرمز و فرآوری شده سبب تشکیل AGEs می شوند.
- AGEs قابلیت اتصال به رسپتورهای سلولها و یا باند شدن با پروتئینها را دارند که سبب تغییرات ساختاری و عملکردی در آنها می شوند و سبب ایجاد التهاب و استرس اکسیداتیو می شوند.

روش طبخ غذا

- رژیم مدیترانه دارای مقادیر اندک غذاهای فرآوری شده است و عمدتاً غذاها در منزل طبخ می شوند (homemade).
- مقادیر اندک گوشت قرمز و فرآوری شده و فروکتوز و شکر دارد که همگی منبع AGES هستند.
- به منظور کاهش تولید AGES توصیه میشود:
- حرارت مرطوب
- طبخ در زمان کوتاهتر
- طبخ با حرارت کمتر
- استفاده از ترکیبات اسیدی مثل آب لیمو یا سرکه
- که همگی از تشکیل AGES جلوگیری می کنند.

فروکتوزیتیس

- دریافت زیاد فروکتوز نیز با تشکیل AGES ارتباط دارد.
- **فرضیه فروکتوزیتیس:** فروکتوز آزاد زیاد با گروه آمین پروتئینهای حیوانی و گیاهی متصل می شود و سبب تشکیل AGES می شوند.
- فروکتوز آزاد زیاد (یا excess free fructose (EFF) به نسبت فروکتوز به گلوکز بیشتر از ۱ تلقی می شود.
- برخی از غذاها با نسبت EFF بالا عبارتند از:
 - سیب ($EFF > 2$)
 - آب سیب طبیعی
 - گلابی
 - انبه
 - هندوانه
- می توان توصیه کرد افراد در یک روز فقط یک واحد از این میوه ها را مصرف کنند.

نوشتیدنی های رژیمی

➤ **قندهای رژیمی مورد تأیید FDA:** ساхарین، سوکرالوز، اسپارتام، نئوتام، ادونتام، آس سولفام K.

➤ **عوارض نوشتیدنیهای رژیمی:**

➤ عدم تحمل گلوکز

➤ افزایش مصرف غذا و چاقی

➤ تغییر فلور روده

➤ مهار آنزیمهای محافظتی روده

➤ افزایش اشتها

➤ سندرم متابولیک

➤ و کبد چرب (که به واسطه اثر آنها بر چاقی ایجاد می شود).

فعالیت بدنی

فعالیت بدنی منظم به عنوان هر چیزی که نیاز به یک جابه جایی داشته باشد تعریف می شود و شامل یک برنامه ورزشی منظم می شود که باید برای این بیماران در نظر گرفته شود.

فعالیت بدنی به طور مستقل از کاهش وزن، سبب بهبود سلامت کبد و قلب و عروق می شود. لذا در همه بیماران باید توصیه شود.

فعالیت بدنی منظم با افزایش حساسیت انسولین، سبب کاهش لیپولیز چربیها و تحویل اسید چرب آزاد به کبد می شوند.

فعالیت بدنی منظم سبب کاهش سنتر چربیها از مسیر دنوو می شود.

فعالیت بدنی منظم:

۱۵۰-۳۰۰ دقیقه فعالیت هوازی متوسط در هفته (که فرد در حین انجام آن می تواند صحبت کند اما قادر به آواز خواندن نیست)

یا ۷۵-۱۵۰ دقیقه فعالیت هوازی شدید در هفته (که فرد در حین انجام آن فقط قادر به گفتن چند کلمه است)

فعالتهای استقامتی با شدت متوسط به منظور تقویت عضلات که همه عضلات را درگیر کند برای حداقل دو روز در هفته توصیه می شوند.

فعالیت بدنی

- ▶ فعالیت بدنی منظم (حداقل ۵ روز در هفته و در در مجموع ۱۵۰ دقیقه در هفته) یا افزایش فعالیت بدنی به میزان ۶۰ دقیقه در هفته (نسبت به قبل) می تواند از کبد چرب پیشگیری کند یا بهبود دهد.
- ▶ به منظور بهبود NASH و فیروز، ورزشهای شدید توصیه می شود.
- ▶ اگرچه مدت و شدت ورزش برای هر شخص باید اختصاصی تعیین شود، ولی می توان توصیه نمود تا حد امکان فرد فعالیت بدنی داشته باشد.

فعالیت بدنی

- در بیماران سیروز، پروتئین دریافتی اولویت اول است.
- و فعالیت بدنی با توجه به محدودیت های بدنی و حرکتی فرد تعیین می شود.
- کاهش وزن خفیف در این بیماران همراه با فعالیت بدنی می تواند فشار ورید پورت را کاهش دهد.

جراحی باریاتریک

44

➤ در بیماران BMI>40 یا BMI>35 همراه با بیماریهای مزمن (pre-DM, DM, HTN, استئوآرتریت زانو یا لگن).

➤ در خصوص افزودن NAFLD/NASH به لیست این بیماریها اتفاق نظر وسیعی وجود دارد.

➤ فواید جراحی باریاتریک:

➤ بهبود NASH و فیروز، حفظ وزن کاهش یافته تا ۳۰٪، بهبود دیابت و کاهش فوت

➤ شکست در کاهش وزن همراه با جراحی، منجر به بهبود فیروز نمی شود.

➤ جراحی های محدود کننده در مقایسه با روشهایی که سوء جذب ایجاد می کنند، سبب کاهش وزن کمتر و بهبودی کمتر NASH می شوند.

➤ در سیروز decompensated توصیه نمی شود، در compensated در افراد خاص می تواند انجام شود.

Food deserts or food swamps

- به محیط‌هایی گفته می‌شود که دسترسی به غذاهای سالم در آنها محدود است و بیشتر غذاهای فرآوری شده و ناسالم در دسترس می‌باشند.
- با توجه به نقش سیاستگذاران در بهینه‌سازی وضعیت دسترسی افراد جامعه به غذاها، خود افراد نیز می‌توانند با تهیه کمتر اقلام ناسالم غذایی و به همراه داشتن اقلام سالم غذایی به سلامت خود کمک نمایند.
- لذا وظیفه متخصص تغذیه است که بتواند جایگزین‌های مناسب و سالم غذایی را به فرد پیشنهاد نماید.

Healthy environment

- Outdoor green spaces with age-appropriate playground equipment
- Safe walkable and bikeable areas
- Restriction of advertising and marketing of unhealthy food and beverages
- Food reformulation
- Healthy school and workplace lunches
- Available high-quality water drinking fountains in public areas
- Walkable accessibility of affordable healthy foods
- Reducing food insecurity and subsidizing healthy food

سارکوپنی

- در بیمارانی که سارکوپنی همراه/ناشی از کبد چرب دارند نیز رژیم مدیترانه مفید است. اما نقش مکمل یاری با پروتئین و ریزمغذیها نیاز به مطالعات بیشتر دارد.
- رژیم مدیترانه با پروتئین بالا به خصوص در مرحله سیروز **decompensated** توصیه می شود. در این شرایط یک میان وعده قبل از خواب جهت به حداقل رساندن زمان گرسنگی فرد توصیه می شود.
- در افراد چاق با NAFLD و سارکوپنی، رژیم پرپروتئین و ورزشهای استقامتی توصیه می شود.

ویتامین E

- دز بالای ویتامین E به مدت ۲ سال در مقایسه با پیوگلیتازون (که حساسیت انسولینی را افزایش می دهد) به صورت مؤثرتری می تواند عمل کند.
- NASH تنها بیماری است که در آن مکملیاری با ویتامین E در گایدلاینها توصیه شده است.
- با دز کمتر از ۸۰۰ و بیشتر از ۴۰۰ واحد در روز در بیماران NASH بدون دیابت توصیه می شود.
- دز بالای ویتامین E ممکن است خطر سرطان پروستات و فوت در کسانی که سابقه بیماری قلبی شدید دارند (مثل سکته مغزی یا حملات قلبی) را افزایش دهد.

ویتامین E

➤ در بیماران زیر مکملیاری با E توصیه نمی شود:

➤ کمبود ویتامین K، بیماریهای چشمی مرتبط با رتینا، خونریزی، دیابت، سابقه حمله قلبی یا سکته مغزی، سرطان سر یا گردن و سایر بیماریهای کبدی

➤ ویتامین E با داروهای زیر تداخل دارد:

➤ داروهای کموتراپی (Alkylating agents and anti-tumor antibiotics)

➤ داروها، گیاهان و مکملهای ضد انعقاد

➤ داروهای سرکوب کننده سیتوکروم p450 (مثل omeprazole)

➤ استاتین و نیاسین (سبب کاهش اثرات نیاسین می شود).

➤ ویتامین K (سبب کاهش اثرات ویتامین K می شود).

Omega-3

- 8 articles involving 6,561 participants
 - ALT ($ES_{WMD} = -6.72$ IU/L; 95% CI: -8.61, -4.84; $p < 0.001$),
 - AST ($ES_{WMD} = -3.73$ IU/L, 95% CI: -5.93, -1.53, $p < 0.001$),
 - GGT levels ($ES_{WMD} = -4.20$ IU/L, 95% CI: -6.85, -1.55, $p = 0.002$),
 - and liver fat ($ES_{WMD} = -5.16$; 95% CI: -8.49, -1.82, $p < 0.001$).
- Thus, LC ω -3 PUFAs can be used as adjuncts to lifestyle modifications for treating patients with MAFLD. However, further well-designed RCTs are warranted.

Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: [An umbrella systematic review and meta-analysis](#). 2023.

The Potential Cardiometabolic Effects of Long-Chain ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids: Recent Updates and Controversies. 2023.

Gut microbiome-targeted therapy

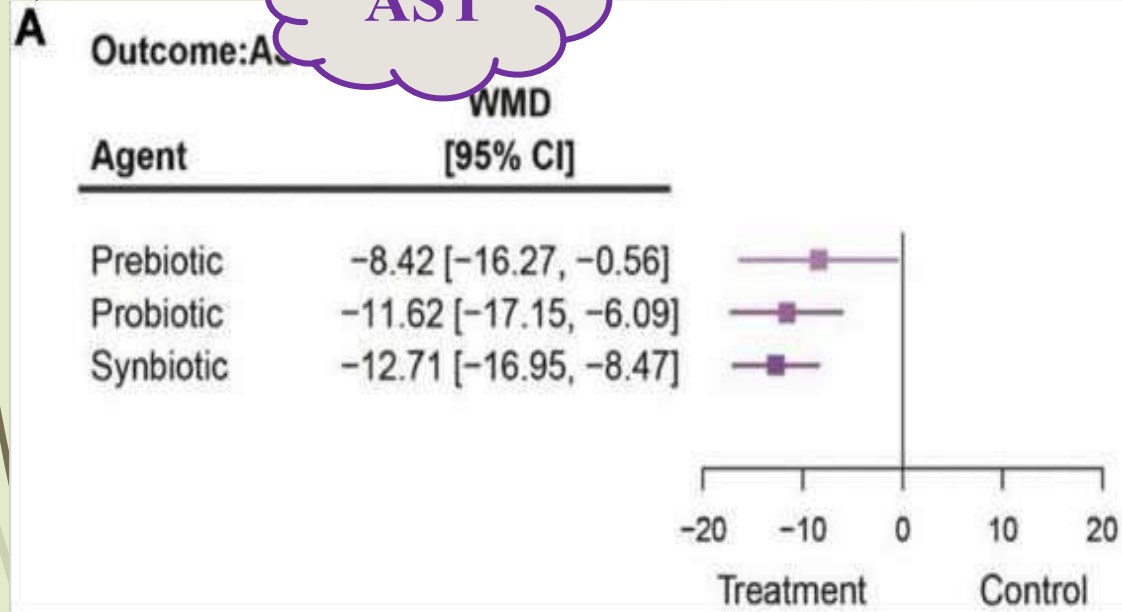
- A final total of 15 studies on patients with NAFLD were included.
- ALT; effect size [ES], -10.21; 95% confidence interval [CI], -13.29, -7.14; $P < 0.001$,
- AST; ES, -8.86; 95%CI, -11.39, -6.32; $P < 0.001$,
- γ -glutamyltransferase; ES, -5.56; 95%CI, -7.92, -3.31; $P < 0.001$.

Probiotics, prebiotics, and synbiotics

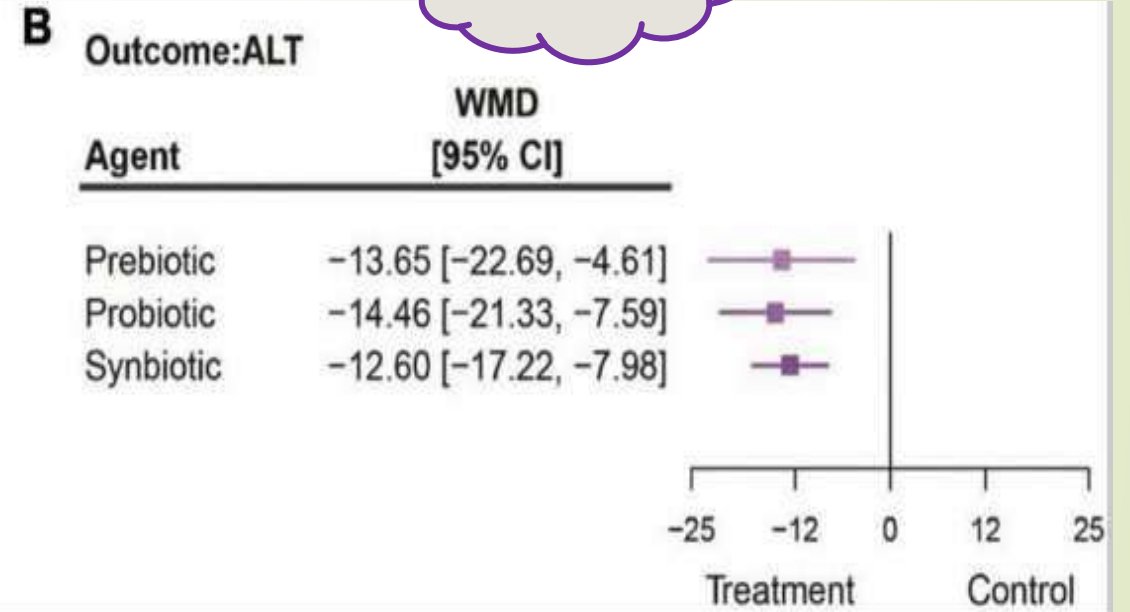
- A total of 41 (18 probiotics, 17 synbiotics, and 6 prebiotics) RCTs were included.
- liver steatosis (SMD: 4.87; 95% confidence interval [CI]: 3.27, 7.25),
- fibrosis (SMD: -0.61 kPa; 95% CI: -1.12, -0.09 kPa),
- ALT (SMD: -0.86 U/L; 95% CI: -1.16, -0.56 U/L),
- AST (SMD: -0.87 U/L; 95% CI: -1.22, -0.52 U/L),
- gamma-glutamyl transferase (SMD: -0.77 U/L; 95% CI: -1.26, -0.29 U/L).

Use of **probiotics**, prebiotics, and synbiotics in non-alcoholic **fatty liver** disease: A systematic review and **meta-analysis**. J Gastroenterol Hepatol. 2023 Oct;38(10):1682-1694.

AST



ALT



Effects of Synbiotics, Probiotics, and Prebiotics on Liver Enzymes of Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis



داروهای گیاهی مجاز

➤ خار مریم

➤ شیرین بیان

➤ زردچوبه

➤ دمنوش ریشه قاصدک

➤ رزوراترول (بادام زمینی و انگور)

➤ مرکبات (هپسیدین)

➤ گوجه فرنگی و گریپ فروت (کمپفرول)

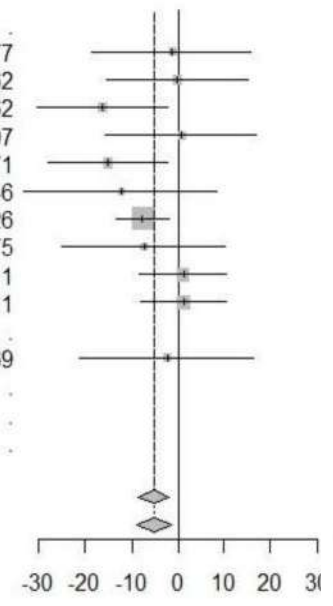
➤ سبزی ها و میوه های قرمز و بنفش (آنتوسیانینها)

➤ گیلاسها و توتها (کوئرستین)

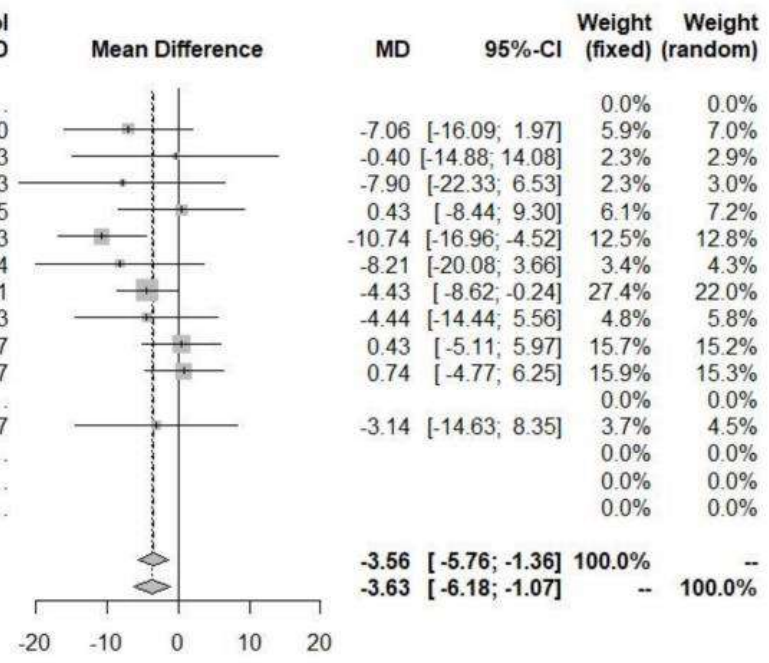
زردچوبه

AST

Study	Experimental			Control			Mean Difference	MD	95%-CI	Weight (fixed)	Weight (random)
	Total	Mean	SD	Total	Mean	SD					
Panahi, 2016	44	.	.	43	.	.				0.0%	0.0%
Rahmani, 2016	37	-2.99	50.6097	40	-1.63	17.7377		-1.36 [-18.57; 15.85]	4.0%	4.4%	
Kelardeh, 2017	12	-0.60	20.6495	12	-0.40	17.5362		-0.20 [-15.53; 15.13]	5.1%	5.5%	
Kelardeh, 2017	12	-16.70	17.4614	12	-0.40	17.5362		-16.30 [-30.30; -2.30]	6.1%	6.6%	
Navekar, 2017	21	-7.23	24.6494	21	-8.00	29.2197		0.77 [-15.58; 17.12]	4.4%	4.9%	
Panahi, 2017	44	-10.61	26.3151	43	4.52	34.1471		-15.13 [-27.96; -2.30]	7.2%	7.8%	
Chashmniam, 2019	25	-6.80	43.8637	20	5.45	26.9846		-12.25 [-33.12; 8.62]	2.7%	3.0%	
Jazayeri-Tehrani, 2019	42	-10.20	15.2502	42	-2.50	11.1126		-7.70 [-13.41; -1.99]	36.5%	32.3%	
Mirhafez, 2019	32	-6.12	42.0371	29	1.22	27.6575		-7.34 [-25.04; 10.36]	3.8%	4.2%	
Saadati, 2019 (a)	25	-5.72	18.4613	23	-6.82	15.1711		1.10 [-8.43; 10.63]	13.1%	13.5%	
Saadati, 2019 (b)	27	-5.63	18.3608	23	-6.82	15.1711		1.19 [-8.11; 10.49]	13.8%	14.1%	
Cicero, 2020	40	.	.	40	.	.			0.0%	0.0%	
Hariri, 2020	23	-2.82	36.6194	22	-0.46	27.3769		-2.36 [-21.20; 16.48]	3.3%	3.7%	
Kelardeh, 2020	11	.	.	11	.	.			0.0%	0.0%	
Kelardeh, 2020	11	.	.	11	.	.			0.0%	0.0%	
Saberi-Karimian, 2020	23	.	.	26	.	.			0.0%	0.0%	
Fixed effect model	429			418							
Random effects model											
Heterogeneity: $I^2 = 6\%$, $\tau^2 = 2.4258$, $p = 0.39$											



Study	Experimental			Control			Mean Difference	MD	95%-CI	Weight (fixed)	Weight (random)
	Total	Mean	SD	Total	Mean	SD					
Panahi, 2016	44	.	.	43	.	.				0.0%	0.0%
Rahmani, 2016	37	-5.04	13.1783	40	2.02	25.7290		-7.06 [-16.09; 1.97]	5.9%	7.0%	
Kelardeh, 2017	12	-0.40	17.1172	12	0.00	19.0213		-0.40 [-14.88; 14.08]	2.3%	2.9%	
Kelardeh, 2017	12	-7.90	16.9921	12	0.00	19.0213		-7.90 [-22.33; 6.53]	2.3%	3.0%	
Navekar, 2017	21	0.14	14.6129	21	-0.29	14.7165		0.43 [-8.44; 9.30]	6.1%	7.2%	
Panahi, 2017	44	-6.95	13.1547	43	3.79	16.2493		-10.74 [-16.96; -4.52]	12.5%	12.8%	
Chashmniam, 2019	25	-3.31	25.9028	20	4.90	14.0344		-8.21 [-20.08; 3.66]	3.4%	4.3%	
Jazayeri-Tehrani, 2019	42	-6.40	8.9275	42	-1.97	10.6151		-4.43 [-8.62; -0.24]	27.4%	22.0%	
Mirhafez, 2019	32	-2.00	24.2823	29	2.44	14.8743		-4.44 [-14.44; 5.56]	4.8%	5.8%	
Saadati, 2019 (a)	25	-3.03	12.1201	23	-3.46	6.9597		0.43 [-5.11; 5.97]	15.7%	15.2%	
Saadati, 2019 (b)	27	-2.72	12.5205	23	-3.46	6.9597		0.74 [-4.77; 6.25]	15.9%	15.3%	
Cicero, 2020	40	.	.	40	.	.			0.0%	0.0%	
Hariri, 2020	23	-2.04	22.9684	22	1.10	15.8657		-3.14 [-14.63; 8.35]	3.7%	4.5%	
Kelardeh, 2020	11	.	.	11	.	.			0.0%	0.0%	
Kelardeh, 2020	11	.	.	11	.	.			0.0%	0.0%	
Saberi-Karimian, 2020	23	.	.	26	.	.			0.0%	0.0%	
Fixed effect model	429			418				-3.56 [-5.76; -1.36]	100.0%	--	--
Random effects model								-3.63 [-6.18; -1.07]	--	100.0%	--
Heterogeneity: $I^2 = 18\%$, $\tau^2 = 3.1488$, $p = 0.28$											

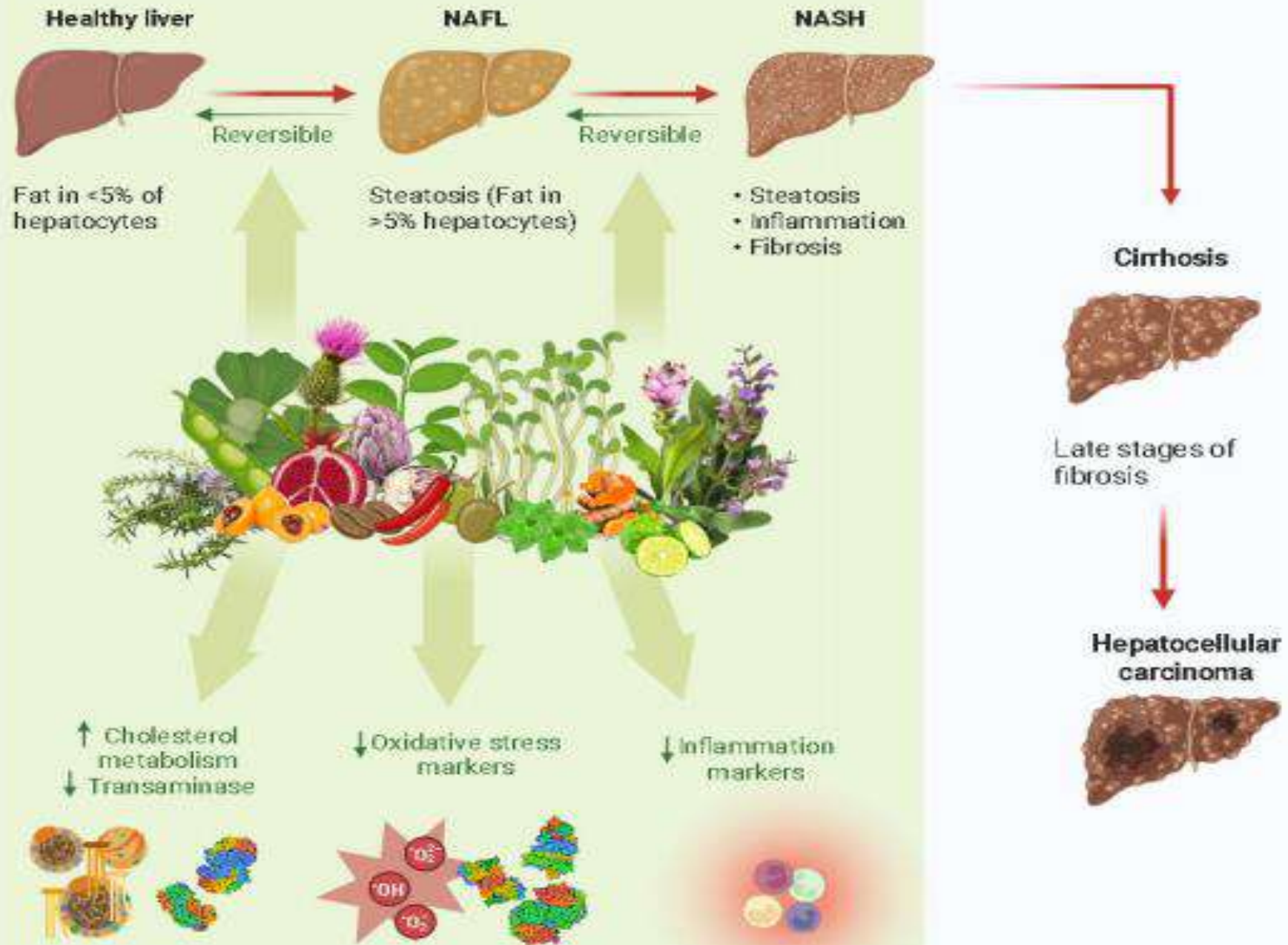


ALT

Rózański, G., et al. (2023). "Meta-Analysis of Exploring the Effect of Curcumin Supplementation with or without Other Advice on Biochemical and Anthropometric Parameters in Patients with Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD)." *Int J Environ Res Public Health* **20**(5).

Table 5. Pooled effect sizes based on curcumin supplementation and curcumin supplementation with other advice in treating MAFLD.

Outcomes	MD	95% CI	p-Value	I ²
ALT (U/L)	-5.3047	-8.7520, -1.8573	0.0026	6.0
AST (U/L)	-3.5597	-5.7556, -1.3638	0.0015	17.5
FBI (μ U/mL)	-1.1430	-1.5439, -0.7421	<0.0001	9.3
HOMA-IR	-0.2884	-0.3950, -0.1817	<0.0001	0
TG (mg/dL)	-12.6001	-22.9311, -2.2692	0.0168	0
TC (mg/dL)	-15.7896	-28.2686, -3.3106	0.0131	64.6
LDL-C (mg/dL)	-14.1699	-25.9117, -2.4281	0.0180	70.8
WC (cm)	-2.6303	-4.9350, -0.3256	0.0253	0



➔ اگرچه یک کاهش وزن ۵٪ می تواند سبب کاهش چربی کبد شود و یک کاهش وزن ۷-۱۰ درصدی میتواند باعث بهبودی NASH و فیروز شود، تأکید سخت گیرانه بر کاهش وزن می تواند برای بیمار چالش برانگیز باشد.

➔ لذا باید بیمار را تشویق نمود از طریق اصلاح غذا و فعالیت بدنی به وزن مناسب برسد.

Weight loss and dietary pattern

- Lose weight
- Eating a healthy Mediterranean-like pattern (culturally appropriate)
- Avoid fructose and especially sugared beverages
- Avoid processed meat and minimize red meat
- Drink coffee
- Use moist heat when cooking and lower temperatures

Physical activity

- ≥ 150 minutes a week of moderate exercise (for example, walking, riding a bike < 10 mph, gardening)
- Resistance training is encouraged especially in the presence of sarcopenia
- Individualized exercise plan
- Potential prevention of fibrosis, cirrhosis and HCC with at least 150 minutes a week of physical activity
- Decrease sitting time: > 8 hours a day is a risk factor for NAFLD

Behavioural therapy

- Consult with a dietician and physical activity expert to help develop an individualized, culturally appropriate lifestyle plan
- Lifelong continuing, comprehensive lifestyle interventions
- Regular self-monitoring of food intake and physical activity
- Explaining that NAFLD is treatable by diet and physical activity
- Enhancement of self efficacy and motivation, and dealing with barriers
- Setting realistic lifestyle change and weight loss goals
- Involving family members for support

Case study

➤ آقای ۴۹ ساله با قد ۱۸۴ و وزن ۸۷ مبتلا به کبد چرب می باشد. فعالیت بدنی او محدود به تحرک وی در محل کار می باشد که نسبتا زیاد است.

➤ آزمایشهای او به شرح زیر است:

➤ Vit D: 24.8 ng/ml GOT: 46 U/L GPT= 89 U/L gamma-GT= 170 u/L

➤ FBS= 85 mg/dl TC=281mg/dl TG= 192 mg/dl HDL= 54 mg/dl

➤ LDL= 192 mg/dl

➤ رژیم غذایی مناسب برای وی طراحی نمایید.

- $BMI = 87 / (1.84 * 1.84) = 25.7$
- $IBW (BMI=23.5) = 80$
- $AIBW = 80 + ((87-80)/4) = 82$

- $Energy = 24 * 82 * 1.1 * 1.3 = 2814$
- $Energy \text{ for weight loss} = 2800 - 600 = 2200 \text{ kcal/d}$

- **Macronutrients distribution: 45-37-18**
- $CHO = 2200 * 0.45 = 990 \text{ kcal} / 4 = 248 \text{ gr}$
- $Fat = 2200 * 0.37 = 814 \text{ kcal} / 9 = 90 \text{ gr}$
- $Pr = 2200 * 0.18 = 396 \text{ kcal} / 4 = 99 \text{ gr}$

CHO (45%)

2200 * 0.45 = 990 kcal / 4 = 248 gr

Fat (37%)

2200 * 0.37 = 814 kcal / 9 = 90 gr

Pr (18%)


2200 * 0.18 = 396 kcal / 4 = 99 gr

Energy	Fat	Pr	CHO	واحد	
۲۴۰	۱۰	۱۶	۲۴	۲	لبنیات
۱۸۰	۰	۰	۴۵	۳	میوه
۲۰۰	۰	۱۶	۴۰	۸	سبزی
۶۴۰	۰	۲۴	۱۲۰	۸	غلات کامل
۱۳۵	۰	۷	۱۵	۱	حبوبات
۲۷۵	۱۵	۳۵	۰	۵	گوشت سفید (کم چرب)
۵۸۵	۶۵	۰	۰	۱۳	چربی
۲۲۵۵	۹۰	۹۸	۲۴۵		جمع

دمنوشها	میوه	لبنیات	حبوبات	روغن	سبزیجات	گوشت و جانسینها	غلات کامل	
63 ۱ لیوان چای سبز/یا قهوه				۲ ق.م. روغن زیتون یا ۱۲- ۱۰ عدد زیتون	۱ لیوان سبزی خوردن + ۱ عدد گوجه فرنگی/خیار	۳۰ گرم پنیر توفو/ یا ۱ عدد تخم مرغ/ یا ۱ ق.غ. کره بادام زمینی	۳ واحد	صبحانه
	۱ واحد			۲ عدد گردو + ۶ عدد بادام	۴-۵ پر کاهو یا ۱ عدد هویج			میان وعده
		$\frac{3}{4}$ لیوان ماست پروبیوتیک (+ اسفناج) یا ۱ لیوان کفیر		۲ ق.غ کانولا و زیتون	سبزیجات بخار پز (کلم بروکلی / کدو / هویج) ۱ بشقاب کوچک	۹۰ گرم سینه مرغ یا ماهی	۲ واحد (برنج قهوه ای یا همراه سبوس)	نهار
چای سبز + شکلات تلخ	۲ واحد				۴-۵ پر کاهو یا ۱ عدد هویج			میان وعده
			۵ قاشق لوبیا	۲ ق.غ زیتون	۱ بشقاب کوچک سبزیجات تفت داده شده یا ۱ بشقاب بزرگ سالاد	۳۰ گرم فیله مرغ	۸ قاشق جوانه ماش یا گندم	شام
۱ لیوان چای سبز/یا قهوه		۱ لیوان شیر کم چرب					۱ واحد (کینوا/ جو دوسر)	میان وعده


Red meat, butter

White rice, white bread, white pasta; potatoes, soda, and sweets



↑ Use sparingly ↑

Dairy or calcium supplement, 1-2 times/day



Multiple vitamins for most

Fish, poultry, eggs, 0-2 times/day



Nuts, legumes, 1-3 times/day



Alcohol in moderation (if appropriate)



Vegetables (in abundance)




Fruits, 2-3 times/day



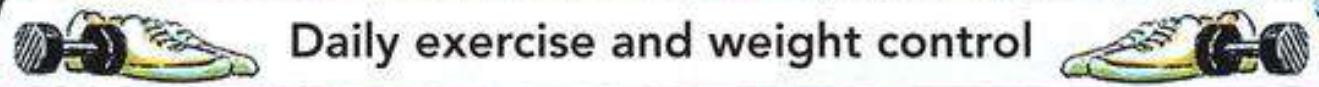
Whole grain foods (at most meals)



Plant oils (olive, canola, soy, corn, sunflower, peanut, and other vegetable oils)



Daily exercise and weight control



استعداد شما را بالا خواهد برد
اما شخصیت است که شما را
بالا نگه می دارد.

از توجه شما
سپاسگزارم.