

## بیماری کبد چرب غیرالکلی در افراد لاغر: یک مقاله مروری

## چکیده

دریافت: ۱۴۰۱/۰۲/۲۷ ویرایش: ۱۴۰۱/۰۳/۰۵ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۵/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۱/۰۶/۰۱

ناصر ابراهیمی دریانی<sup>۱</sup>، محمدرضا پاشائی<sup>۲\*</sup><sup>۱</sup>- گروه گوارش، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.<sup>۲</sup>- مرکز تحقیقات ایمنی بیمار، پژوهشکده تحقیقات بالینی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران.<sup>۳</sup>- بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی، دانشکده علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران.

\* نویسنده مسئول: ارومیه، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، بیمارستان امام خمینی (ره)، گروه گوارش.

تلفن: ۰۴۴-۳۳۴۶۹۹۳۱  
E-mail: dr.pashaei@yahoo.com

امروزه دنیا در گذر از سلامتی به سمت بیماری‌های غیرواگیر و مزمن مانند کبد چرب غیرالکلی می‌باشد. شایعترین علت بیماری مزمن کبدی در سرتاسر جهان بیماری کبد چرب غیرالکلی می‌باشد. حدود ۲۵٪ مردم دنیا درگیر این بیماری هستند و طیف آن از استئاتوز ساده تا سیروز متغیر است. از هر چهار فرد مبتلا به NAFLD یک نفر مبتلا به استئاتوهپاتیت غیرالکلی است که با عوارض و مرگ‌ومیر قابل توجهی به دلیل عوارض سیروز کبدی و کارسینوم کبدی همراه است. بیماری کبد چرب غیرالکلی ارتباط قوی و تنگاتنگی با بیماری متابولیک داشته و در واقع کبد چرب جزء جدایی‌ناپذیر چاقی محسوب می‌شود. اگرچه NAFLD عمدتاً در افراد مبتلا به چاقی یا دیابت نوع ۲ مشاهده می‌شود، تخمین زده می‌شود ۷٪ تا ۲۰٪ از افراد مبتلا به NAFLD لاغر هستند. با این حال مطالعات اخیر نشان داده‌اند که کبد چرب در افراد لاغر حتی بدون چربی شکمی و احشایی می‌تواند اتفاق بیفتد. کبد چرب در افراد لاغر (Lean NAFLD) موضوع به نسبت جدیدی است که افراد زیادی را برای پیدا کردن تفاوت‌های آن نسبت به افراد چاق علاقمند کرده است. مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک NAFLD بدون چربی هنوز به خوبی شناخته نشده است. مطالعات نشان داده است که NAFLD بدون چربی با عواملی مانند محیطی، حساسیت ژنتیکی و تنظیم اپی‌ژنتیکی ارتباط بیشتری دارد. در این مقاله در مورد پاتوژنز کبد چرب در افراد لاغر، ارتباط آن با سندرم متابولیک، درمان و پیش‌آگهی آن بحث می‌کنیم.

**کلمات کلیدی:** لاغر، سبک زندگی، سندرم متابولیک، کبد چرب غیرالکلی، پیش‌آگهی، درمان.

می‌شود.<sup>۱</sup> NAFLD یکی از شایعترین اندیکاسیون‌های کبد چرب محسوب شده و با اختلالات متابولیک، بیماری‌های قلبی-عروقی، دیابت تیب ۲، چاقی و کارسینوم هپاتوسلولار رابطه تنگاتنگ دارد.<sup>۲-۸</sup> واژه NAFLD اولین بار توسط Ludwig و همکارانش در سال ۱۹۸۰ زمانی که روی ۲۰ بیمار با NASH مطالعه می‌کردند، ابداع شد.<sup>۹</sup> اگرچه همانطوری که بیان شد NAFLD در چاقی، دیابت تیب ۲ و سندرم متابولیک دیده می‌شود ولی در تعدادی از افراد غیرچاق و توده بدنی (Body mass index, BMI) نرمال و حتی لاغر می‌تواند دیده شود که

بیماری کبد چرب غیرالکلی (Non-alcoholic fatty liver, NAFLD) به تجمع چربی در بیش از ۵٪ هپاتوسیت‌ها بدون سابقه مصرف قابل توجه الکل و بیماری‌های دیگری که روی کبد تاثیر می‌گذارند، گفته می‌شود.<sup>۱۰</sup> طیف اختلال کبدی در کبد چرب از استئاتوز ساده و استئاتوهپاتیت (Non-alcoholic steatohepatitis, NASH) تا سیروز و کارسینوم هپاتوسلولار (Hepatocellular carcinoma HCC) گسترده شده است.<sup>۱۱</sup> NAFLD شایعترین بیماری کبدی در کشورهای توسعه یافته با شیوع حدود ۲۵/۲۴٪ تلقی

ارزیابی شد.<sup>۲۴</sup> یک مطالعه که از سال ۲۰۰۵ تا ۲۰۱۴ طول کشید نشان داد که شیوع کبد چرب در جوانان ۱۲ تا ۱۸ سال بر پایه آنزیم کبدی آلانین ترانس آمیناز بالا، حدود ۸٪ می‌باشد.<sup>۲۵</sup> مطالعات انجام شده شیوع کبد چرب در افراد غیر چاق را ۸ تا ۲۱٪ ذکر می‌کنند.<sup>۱۴،۱۱</sup> شیوع کبد چرب در افراد لاغر در آمریکا ۷٪ می‌باشد.<sup>۲</sup>

#### پاتوژنز: اختلال عملکرد متابولیک

مقاومت به انسولین که نقش اصلی در پاتوژنز کبد چرب در افراد چاق دارد در ایجاد کبد چرب در افراد غیرچاق نیز می‌تواند نقش داشته باشد.<sup>۲۶</sup> مطالعاتی که در افراد غیرچاق انجام گرفته است نشان داده که مقاومت به انسولین در افرادی که کبد چرب داشتند بیشتر از افراد بدون کبد چرب می‌باشد.<sup>۲۸،۲۷</sup> از لحاظ بالینی نیز در افراد غیرچاق با کبد چرب اختلال در تحمل گلوکز دیده می‌شود.<sup>۲۹</sup>

هیپواتاستاتوز می‌تواند به علت افزایش غلظت اسیدهای چرب آزاد (Free fatty acids, FFA) در گردش، به علت افزایش لیپولیز در توده چربی بافت‌های محیطی و برداشت FFA توسط کبد و عضلات اسکلتی ایجاد شود.<sup>۳۰-۳۲</sup> در موارد مقاومت به انسولین و استئاتوز داخل کبدی اسید چرب ترانسلوکاز CD33 پروتئینی که جذب FFA از پلاسما را تسهیل می‌کند) در عضلات اسکلتی و بافت کبدی تقویت شده و در بافت چربی کاهش پیدا می‌کند که این امر منجر به تجمع چربی در کبد می‌شود.<sup>۳۳،۳۴</sup> این یافته‌ها به‌خصوص توسط مطالعاتی مبنی بر ورود بیشتر و جریان بالاتر پورتال FFAs در افراد کبد چرب لاغر نسبت به افراد سالم، بیشتر تایید می‌شود.<sup>۳۵،۳۶</sup>

افزون بر موارد بالا، افزایش لیپولیز جدید و کاهش اکسیداسیون اسیدهای چرب آزاد در کبد تاثیر قابل توجهی در استئاتوز کبدی دارد.<sup>۳۷</sup> در بیماران NAFLD میزان دفع تری‌گلیسرید به فرم لیپوپروتئین با چگالی بسیار کم (VLDL) تسریع شده است. افزون‌براین به عدم تناسب میزان تولید و دفع اسیدهای چرب آزاد، تجمع تری‌گلیسرید در کبد پیشرفت می‌کند.<sup>۳۸،۳۹</sup>

افزون بر موارد ذکر شده متغیرهای دیگری نیز می‌توانند در پاتوژنز کبد چرب در افراد لاغر نقش داشته باشند. یک بررسی سیستماتیک و متآنالیز مطرح می‌کند که ایجاد و پیشرفت کبد چرب غیرالکلی مستقل از هورمون‌های تیروئیدی با سطح TSH رابطه داشته باشد.<sup>۴۰</sup> افزون‌براین، طبق گزارش اخیر Kim و همکاران، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک شیوع بالاتری در زنان مبتلا به NAFLD لاغر در مقایسه

به کبد چرب در افراد چاق (Non-obese, NAFLD) و به کبد چرب در افراد لاغر (Lean NAFLD) اطلاق می‌شود.<sup>۱۱،۱۰</sup> Non-obese/lean NAFLD را به دو گروه عمده می‌توان تقسیم کرد: گروه اول که شایعترین گروه نیز تلقی می‌شود در افراد با BMI بیشتر از حد نرمال (BMI بین صدک ۸۵ تا ۹۵٪) با یا بدون افزایش دور کمر و بافت چربی می‌باشد و گروه دوم شامل با افراد BMI کمتر از حد نرمال حتی بدون توده چربی احشایی می‌باشد که Lean NAFLD گفته می‌شود.<sup>۱۳،۱۲</sup>

شیوع کبد چرب به علت سبک زندگی صنعتی و تغذیه در دنیای امروزی روز به روز افزایش پیدا می‌کند.<sup>۱۵،۱۴</sup> لازم به ذکر است که افراد با Lean NAFLD عوارض NAFLD مانند NASH، فیبروز، سیروز، کارسینوم هپاتوسلولار و عوارض قلبی-عروقی را تجربه می‌کنند.<sup>۱۶،۱۷</sup> در ایجاد کبد چرب الگوی غذایی نقش بارزی دارد به طوری که در الگوی غذایی مدیترانه‌ای بروز کبد چرب با بهبود حساسیت به انسولین و در نتیجه کاهش تجمع چربی در کبد، کاهش یافته و در الگوی غذایی غربی که فروکتوز و چربی اشباع زیادی دارند بروز این بیماری زیاد می‌باشد.<sup>۱۸،۱۹</sup>

بسیاری از جزییات این بیماری هنوز شناخته نشده است و تحقیقات در مورد Lean NAFLD هنوز ادامه دارد. در این مقاله به شیوع، پاتوژنیز یولوژی، ریسک فاکتورها، زمینه‌های ژنتیک، تشخیص، درمان، عوارض و پیشگیری از بیماری کبد چرب غیرالکلی در افراد لاغر بحث می‌کنیم.

شیوع: یک متآنالیز اخیر شیوع NAFLD در افراد غیر چاق و لاغر را به ترتیب ۱۰/۲ و ۱۵/۷٪ را ذکر کرده است در حالی که مطالعه دیگری که در ۱۵۵۸۴۶ افراد غیر چاق انجام گرفت شیوع کبد چرب در افراد غیرچاق را به صورت کلی ۱۴/۵٪ ذکر کرده است.<sup>۲۰،۲۱</sup> طبق برآورد سازمان بهداشت جهانی Cut off، ۲۵ kg/m<sup>2</sup> را برای چاقی در آسیا ذکر می‌کند.<sup>۲۲</sup> در حالی که در کشورهای غربی این عدد ۳۰ می‌باشد.<sup>۲۳</sup> این اختلاف در اعداد ذکر شده در مورد محدوده BMI باعث می‌شود که شیوع Lean NAFLD در جوامع مختلف فرق کند.

Kim و همکارانش اولین بار مطالعه‌ای را در کبد چرب در افراد غیرچاق در کره انجام دادند به این صورت که ذکر کردند در افرادی که غربالگری سونوگرافی کبد انجام داده بودند شیوع این بیماری را ۲۳/۴٪ ذکر کردند، در حالی که در تایوان این عدد ۱۲/۷٪

توزیع چربی در بدن: الگوهای مختلف توزیع چربی در شکم در بین افراد با BMI مشابه ممکن است نتایج و عواقب متابولیک اساسی به دنبال داشته باشد.<sup>۵۵-۵۳</sup> برخی مطالعات نشان می‌دهند سهم چربی احشایی در NAFLD از اندازه دور کمر یا چربی کل بدن بارزتر است در واقع چربی زیرجلدی به‌عنوان ذخیره چربی خوش‌خیم متابولیکی عمل می‌کند. با این حال، بافت چربی احشایی که فقط ۱۵٪-۵٪ از کل چربی بدن را تشکیل می‌دهد، با لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL)، هاپیرتری گلیسیریدی و مقاومت به انسولین همراهی دارد.<sup>۵۶</sup> یک مطالعه اخیر در مورد یک گروه کره‌ای نشان داده است که نسبت چربی احشایی به زیرجلدی بالاتر با افزایش خطر پیشرفت NAFLD و فیروز پیشرفته در افراد NAFLD چاق و غیرچاق ارتباط واضحی دارد.<sup>۵۷</sup> مطالعه دیگری در ژاپن نشان داد که احتمال چاقی احشایی حتی در بیماران با BMI کمتر از ۲۵ kg/m<sup>2</sup> وجود دارد و در این افراد رسوب چربی در کبد در مقایسه با چربی احشایی با عوارض دیابت ملیتوس و پیشرفت فیروز کبدی ارتباط بیشتری دارد.<sup>۵۸</sup>

به‌تازگی، قطر قدامی خلفی شکم (SAD) به‌عنوان شاخص تن‌سنجی برای چاقی احشایی پیشنهاد شده است. SAD با قطر قدامی شکم در حالت خوابیده اندازه‌گیری می‌شود که چربی زیرجلدی را با جاذبه به‌صورت جانبی جابجا می‌کند. SAD ممکن است ارتباط بیشتری با چاقی احشایی نسبت به BMI یا دور کمر، به‌ویژه در افراد غیرچاق (BMI < ۲۵ kg/m<sup>2</sup>) و افراد جوان (> ۵۰ سال) در مقایسه با افراد مسن، چاق داشته باشد.<sup>۵۹</sup>

سایتوکین‌ها، آدیپوکین‌ها و میکروبیوتای روده: سایتوکین‌ها و آدیپوکین‌ها عوامل اصلی در پاتوژنز NAFLD چاق هستند. با این حال، ارتباط آنها با NAFLD لاغر و غیرچاق هنوز تعیین نشده است. بافت چربی مولکول‌های فعال‌کننده ضدالتهاب یا پیش‌التهابی به نام آدیپوکین‌ها را برای تأثیر و ارتباط با سایر اندام‌های بدن تولید می‌کند. بافت چربی در افراد چاق، به‌ویژه چربی احشایی، ماکروفاژهای پیش‌التهابی را که باعث حالت مزمن التهاب درجه پایین می‌شوند و منجر به اختلالات متابولیکی مانند NAFLD و سندرم متابولیک می‌شود، تقویت می‌کند.<sup>۶۱،۶۰</sup> بیماران NAFLD چاق افزایش غلظت سرمی مارکرهای پیش‌التهابی مانند فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- $\alpha$ )، اینترلوکین 1 (IL-1)، IL-6 و IL-8، افزایش سطح لپتین و کاهش سطح آدیپونکتین را در مقایسه با افراد سالم نشان می‌دهند.<sup>۶۲</sup> به‌نظر می‌رسد

با زنان لاغر غیر NAFLD دارد، بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که افزایش آندروژن ممکن است یک عامل خطر مستقل برای NAFLD لاغر باشد.<sup>۶۱</sup>

عوامل رژیم غذایی: مصرف نوشابه‌های محتوی شکر افزوده، به‌خصوص فروکتوز شربت ذرت، تأثیر بسزایی در ایجاد و گسترش کبد چرب دارد.<sup>۶۲،۶۳</sup> این ارتباط با مطالعه روی موارد NAFLD غیرچاق (میانگین سنی ۳۰±۱۳ سال، میانگین BMI ۲۵/۶±۲/۶، بدون عوامل خطر زمینه‌ای مانند فشارخون بالا، چربی خون بالا و دیابت تیب دو) تأیید می‌شود که مصرف بیش از ۵۰ g/d شکر در ۸۰٪ از افراد با NAFLD و در ۲۰٪ افراد نرمال دیده می‌شود.<sup>۶۴</sup>

اکثر مطالعات نشان داده‌اند که رژیم غذایی پر چرب غربی با افزایش ریسک ابتلا به NAFLD و رژیم غذایی مدیترانه‌ای با کاهش استئاتوز کبدی و در نتیجه با کاهش بروز NAFLD همراهی دارد.<sup>۶۵-۶۰</sup> متابولیسم کلسترول ممکن است نقش مهمی در پاتوژنز کبد چرب غیرالکلی در افراد غیرچاق نسبت به افراد چاق داشته باشد، به‌طوری‌که یک مطالعه در ایتالیا نشان داد که افراد با استئاتوهایپاتیت (NASH) با وزن نرمال نسبت به افراد بدون کبد و وزن با همان BMI مصرف کلسترول بالایی دارند.<sup>۶۸</sup> یک مطالعه ژاپنی نیز نشان داد که مصرف چربی، انرژی کل و کربوهیدرات‌ها در افراد با NAFLD چاق در مقایسه با افراد با NAFLD غیرچاق و افراد سالم به وضوح بالا می‌باشد، در صورتی‌که مصرف کلسترول به‌طور مشخص در افراد با NAFLD غیرچاق نسبت به NAFLD چاق بالاتر بود.<sup>۶۹،۷۰</sup>

ثابت شده است که افراد با NAFLD تمایل دارند که نسبت به سایر افراد غذاهای محلول و اکثراً بدون فیبر استفاده کنند، درحالی‌که نشان داده شده است که مصرف بالای فیبر غذایی به‌خصوص سبزیجات سبز، آجیل، غذاهای حاوی سویا ریسک ابتلا به NAFLD را کم می‌کنند.<sup>۷۱</sup>

استعداد ژنتیکی: مطالعات ژنتیک نشان داده‌اند که پلی‌مورفیسم‌های تک‌نوکلئیدی مختلف در فاکتوربانده‌شونده عامل تنظیم‌کننده استرول (SREBF)، عضو ۲ سوپر فامیلی ترانس ممبران (TM6SF2)، پروتئین ترانسفر استر کلسترول (CETP)، آپولیپوپروتئین C3 (APOC3) و پاتاتین فسفولیپاز مانند دامنه محتوی (PNPLA3) تأثیر قابل توجهی در توسعه و پیش‌آگهی طولانی‌مدت NAFLD در افراد چاق و بیماران لاغر دارند.<sup>۷۲</sup>

بودند.<sup>۶۵،۶۶</sup> در یک مطالعه کوهورت گذشته‌نگر در ۶۴۶ بیمار NAFLD در سوئد، Hagström و همکارانش گزارش کردند که بیماران NAFLD لاغر ( $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ ) در معرض خطر بیشتری برای سیروز، سیروز بدون جبران و سرطان سلول کبدی (HCC) نسبت به بیماران با اضافه وزن ( $BMI$  بین ۲۵ تا ۳۰)، مستقل از عوامل مخدوش‌کننده هستند. مرگ‌ومیر ناشی از همه علت‌ها (All-cause mortality) بین دو گروه تفاوت نداشت.<sup>۷۷</sup>

اکثر مطالعات، البته نه همه آنها، پیش‌آگهی بدتری را در بیماران غیرچاق/ لاغر مبتلا به NAFLD در مقایسه با بیماران NAFLD چاق گزارش کرده‌اند.<sup>۷۸-۸۱</sup> Zou و همکاران نتیجه بدتر بیماران NAFLD غیرچاق را به مرحله فیروز پیشرفته و فراوانی بالاتر بیماری‌های متابولیک در این گروه نسبت دادند.<sup>۷۸</sup> Hagström و همکاران حدس زدند که استعداد ژنتیکی و سبک زندگی ناسالم با پروگنوز بدتر مربوط به کبد در بیماران Lean NAFLD ارتباط دارد.<sup>۷۷</sup> توضیح دیگر می‌تواند این باشد که در تمام مطالعات،  $BMI$  به‌عنوان یک نشانگر جایگزین برای تعیین آستانه لاغری یا چاقی مورد استفاده قرار گرفته است. با این حال،  $BMI$  مارکر اختصاصی برای چاقی شکمی نیست. دور کمر با دقت بیشتری میزان چربی احشایی را منعکس می‌کند.<sup>۸۲</sup> با این وجود، حتی دور کمر نیز نمی‌تواند چربی احشایی را از زیرجلدی تشخیص دهد و نمی‌تواند به تعیین کمیت توده بافت چربی پردازد. بر این اساس، مارکرهای دقیق‌تر چاقی شکمی، مانند تصویربرداری با تشدید مغناطیسی (MRI)، ممکن است در تشخیص بیماران چاق و لاغر با NAFLD مفید باشد. در واقع، MRI ابزاری دقیق‌تر و کمی برای ارزیابی بافت چربی احشایی در نظر گرفته می‌شود.<sup>۸۳</sup> عوامل متعددی با ایجاد Lean NAFLD مرتبط هستند و نیاز به مطالعات بیشتر در کل جمعیت با تمرکز بر روی ژنتیک، اختلالات متابولیکی و عوامل محیطی در بیماران NAFLD لاغر یا غیرچاق احساس می‌شود. تشخیص: نگرانی اصلی در شناسایی NAFLD و NASH تشخیص زودرس خطر فیروز پیشرفته است که به نوبه خود می‌تواند به سیروز و HCC تبدیل شود.<sup>۸۴</sup> تعداد قابل‌توجهی از ابزارهای غیرتهاجمی در تشخیص دقیق فیروز و مرحله‌بندی NAFLD، مانند اسکور فیروز (NFS) NAFLD و FIB-4، مفید هستند. استفاده از NFS و FIB-4 توسط چندین مطالعه تایید شده است.<sup>۸۵،۸۶</sup> یک بررسی سیستماتیک و متآنالیز گزارش کرد که افراد NAFLD لاغر یا

که تغییرات در سطح سرمی سایتوکین‌ها و آدیپوکین‌ها باعث ایجاد یک حالت پیش‌التهابی شده و لیپوژنر جدید را افزایش می‌دهد.<sup>۳۳</sup> بسیاری از مطالعات نشان می‌دهد که چربی احشایی بیشتر از چربی زیرجلدی با شرایط بالینی و بیماری‌های مرتبط با چاقی ارتباط دارد. سلول‌های چربی امثال میزان کمتری آدیپونکتین ترشح می‌کنند و پذیرای درمان‌های انسولین هستند که نشان می‌دهد چربی احشایی ناکارآمد که به‌نظر می‌رسد در Lean NAFLD برجسته‌تر است، نقش مهمی در پاتوژنز Lean NAFLD دارد.<sup>۶۵،۶۶</sup>

رشد بیش از حد باکتری‌های روده کوچک (SIBO) می‌تواند جزو مهم دیگری از ترشح سایتوکین بوده و در پاتوژنز NAFLD دخیل باشد.<sup>۶۶</sup> SIBO ممکن است از طریق فعل و انفعالات با TLR-4 و القای سایتوکین پیش‌التهاب، IL-8 نقش مهمی در NASH داشته باشد.<sup>۶۷،۶۸</sup> یک متآنالیز نشان داد که SIBO در بیماران مزمن کبدی شیوع بیشتری دارد و متآنالیز دیگری نشان داد که شیوع NAFLD در SIBO زیاد است، البته شواهد اخیر نشان داده است که SIBO چاقی نیز افزایش یافته است، ولی ارتباط آن با NAFLD لاغر و غیرچاق هنوز به درستی مشخص نشده است.<sup>۶۹-۷۱</sup>

ویژگی‌های بالینی بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی لاغر/ غیرچاق: در مقایسه با افراد سالم، افراد مبتلا به NAFLD غیرچاق دارای سطوح بالاتری از چربی خون، قندخون ناشتا،  $BMI$ ، فشارخون، و اندکس HOMA هستند.<sup>۷۲</sup> در یک مطالعه کوهورت گذشته‌نگر بر روی ۴۶۲۹ شرکت‌کننده لاغر ژاپنی ( $BMI < 23 \text{ kg/m}^2$ ) که در یک برنامه منظم بررسی سلامت ثبت نام کرده بودند، Fukuda و همکارانش نشان دادند که بیماران مبتلا به NAFLD بیش از سه برابر بیشتر از افراد بدون NAFLD دچار دیابت تیب ۲ (T2DM) هستند.<sup>۷۳</sup> در مورد افراد غیرچاق، Nishioji و همکارانش دریافتند که بیماران غیرچاق ( $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ ) ژاپنی دارای NAFLD شیوع بیشتری از اجزای سندرم متابولیک در مقایسه با افراد سالم دارند.<sup>۷۴</sup> Sung و همکاران در گروه بزرگی از افراد غیرچاق ( $BMI < 27 \text{ kg/m}^2$ ) کره جنوبی، گزارش کردند که بیماران NAFLD غیرچاق خطر قلبی-عروقی برآورد شده بیشتری را براساس نمره خطر Framingham نسبت به افراد سالم دارند، درحالی‌که در یک مطالعه مقطعی دیگر در کره جنوبی، افراد غیرچاق ( $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ ) بدون NAFLD از نظر متابولیک بهتر از بیماران غیرچاق با NAFLD

باشد. بنابراین، رژیم کم‌چرب برای بیماران لاغر مبتلا به NAFLD مناسب‌تر به نظر می‌رسد.

آخرین دستورالعمل‌های بالینی انجمن مطالعات بالینی چاقی اروپا (EASO) و انجمن مطالعات کبد آمریکا (EASL) رژیم مدیترانه‌ای را به‌عنوان رژیم غذایی انتخابی برای همه بیماران NAFLD توصیه می‌کند.<sup>۹۶</sup> رعایت این رژیم منجر به کاهش قابل‌ملاحظه‌ای در استئاتوز کبدی حتی بدون کاهش وزن می‌شود که آن را برای افراد لاغر NAFLD انتخاب جالبی می‌کند.<sup>۹۷</sup> چندین مطالعه و مرور سیستماتیک نشان داده است که مصرف قهوه در NAFLD نقش محافظتی دارد، ولی اثرات قهوه به‌عنوان یک اقدام پیشگیرانه یا درمانی در NAFLD لاغر به‌طور خاص مورد مطالعه قرار نگرفته است. در برخی از مطالعات از درمان‌های گیاهی نیز برای درمان کبد چرب استفاده شده است.<sup>۹۸-۱۰۱</sup>

افزایش فعالیت بدنی مستقل از کاهش وزن بر NAFLD تأثیرات مفیدی دارد.<sup>۱۰۱</sup> Hashida و همکارانش یک بررسی سیستماتیک و متاآنالیز در مورد تأثیر ورزش بر NAFLD انجام دادند و گزارش کردند که ورزش‌های هوازی و مقاومتی هر دو باعث کاهش استئاتوز کبدی در بیماران NAFLD با یک دوره تمرین با مدت زمان و فرکانس مشابه می‌شود.<sup>۱۰۲</sup> دستورالعمل‌های EASL- EASO- EASL ۱۵۰ تا ۲۰۰ دقیقه در هفته فعالیت بدنی هوازی با شدت متوسط را در سه تا پنج جلسه توصیه می‌کنند.<sup>۹۶</sup> متأسفانه، هیچ گایدلاینی در مورد مدت زمان فعالیت بدنی در مورد Lean NAFLD وجود ندارد.

برخی از نشريات نشان می‌دهد که موارد NAFLD دارای آل‌های مختلف PNPLA3 نسبت به بیماران با ژنوتیپ‌های دیگر از اصلاح در روش زندگی سود بیشتری می‌برند.<sup>۱۰۳</sup> مخصوصاً، در افراد مبتلا به GG هموزیگوت، کاهش وزن بدن باعث کاهش تری‌گلیسیرید داخل کبدی و سطح آنزیم کبدی در مقایسه با افراد مبتلا به CC هموزیگوت می‌شود.<sup>۱۰۴</sup> اصلاح شیوه زندگی احتمالاً تأثیر قابل‌توجهی بر بیماران NAFLD آسیایی غیرچاق دارد، زیرا احتمال حمل آل‌ G در آنها بیشتر است.<sup>۱۰۷</sup>

درمان‌های دارویی: مطالعات بالینی متعدد اثر داروهای متعدد برای NAFLD/NASH، مانند متفورمین، ویتامین E، تیاوولیدیندیون‌ها (مانند پیوگلیتازون) و آگونیست‌های پپتید ۱- مانند گلوکاگون (Liraglutide) را بررسی کرده‌اند.<sup>۱۰۵ و ۱۰۶</sup> برخی از داروها مانند

غیرچاق ویژگی‌های بافت‌شناختی و نمرات فیبروز کمتری در مقایسه با هم‌تایان اضافه وزن یا چاق خود دارند، از طرفی متاآنالیز دیگری در مورد NAFLD نشان داد که افزایش سطح NFS با خطر بالاتر مرگ‌ومیر ارتباط دارد.<sup>۸۸،۸۷</sup>

روش‌های فیزیکی مفید دیگری نیز وجود دارد که نتایج دقیقی در تشخیص کبد چرب می‌تواند داشته باشند: الاستوگرافی موج برشی (Shear wave elastography)، الاستوگرافی گذرا (Transient elastography) و الاستوگرافی تشدید مغناطیسی (Magnetic resonance elastography) که الاستوگرافی تشدید مغناطیسی بهترین عملکرد تشخیصی را دارد.<sup>۹۹</sup>

درمان: مشابه بیماران چاق مبتلا به NAFLD، به‌نظر می‌رسد که کاهش وزن در افراد لاغر مبتلا به NAFLD نیز، موثر باشد. در یک مطالعه مداخله‌ای بر روی بیماران آسیایی با BMI زیر ۲۵ kg/m<sup>2</sup>، ۹۷٪ مواردی که موفق به از دست دادن بیش از ۱۰٪ از وزن بدن خود شده‌اند و حدود ۴۰٪ از بیمارانی که ۳٪ تا ۵٪ از کل وزن بدن خود را از دست داده‌اند از بین رفتن NAFLD را به‌وضوح تجربه کردند.<sup>۹۰</sup> در مطالعه‌ای بر روی ۳۳۳ بیمار مبتلا به NAFLD، تغییر وزن یک پیش‌بینی مستقل از پیشرفت بیماری یا برطرف شدن آن پس از پیگیری متوسط ۲۸/۷ ماه بود. نکته جالب توجه‌ای بود که در بین بیمارانی که NAFLD در آنها پیشرفت کرده بود، افراد غیرچاق افزایش وزن بیشتری نسبت به بیماران چاق داشتند، درحالی‌که در بین بیمارانی که از بین رفتن NAFLD را تجربه کرده بودند، بیماران غیرچاق کاهش وزن کمتری نسبت به افراد چاق داشتند.<sup>۹۱</sup> افزون‌براین، دو مطالعه نشان داد که ۵٪ از کاهش وزن بدن منجر به کاهش قابل‌توجهی در استئاتوز در بیماران لاغر مبتلا به NAFLD می‌شود.<sup>۹۲ و ۹۳</sup>

تغییرات رژیم غذایی و فعالیت بدنی: به‌نظر می‌رسد رژیم غذایی مستقل از کاهش وزن باعث بهبود NAFLD در بیماران لاغر می‌شود. گزارش شده است که بیماران لاغر مبتلا به NAFLD کل کالری دریافتی قابل مقایسه با بیماران چاق مبتلا به NAFLD دارند.<sup>۹۵ و ۹۴</sup> در مطالعه‌ای بر روی ۱۲۰ بیمار مبتلا به NAFLD که یک برنامه ۱۰ هفته‌ای شامل اصلاح رژیم غذایی و ورزش را دنبال کردند، اکثر بیماران بدون کاهش وزن به کاهش استئاتوز دست یافتند. در نتیجه، کاهش در مصرف چربی ممکن است در بهبود استئاتوز نقش داشته

به‌طور خلاصه، اصلاحات رژیم غذایی، ورزش و کاهش وزن (به میزان کاهش چاقی احشایی یا  $< 5\%$  از وزن بدن) باید به همه بیماران NAFLD لاغر و غیرچاق پیشنهاد شود. اصلاحات رژیم غذایی با هدف بهبود مقاومت به انسولین (مانند رژیم مدیترانه‌ای، مصرف بیشتر اسیدهای چرب اشباع نشده، فیبرهای غذایی نامحلول و مصرف کمتر نوشیدنی‌های شیرین شده با قند) یا مصرف قهوه نیز ممکن است توصیه شود. با این حال، مطالعات طولانی‌مدت بر روی بیماران NAFLD غیرچاق مورد نیاز است. در حال حاضر، هیچ رژیم دارویی اثبات شده ای برای بیماران NAFLD غیرچاق وجود ندارد و داروهای موثر احتمالی آینده هنوز در حال آزمایش هستند. خلاصه‌ای از فاکتورهای کلیدی درمان در جدول ۱ ذکر شده است (جدول ۱).

پیش‌آگهی: مطالعات کمی وجود دارد که پیش‌آگهی NAFLD غیرچاق را بررسی کرده باشند. چندین مطالعه در بزرگسالان NAFLD غیرچاق گزارش کرده‌اند که وجود و شدت NAFLD، مستقل از سایر عوامل خطر، بروز و خطر T2DM و سندرم متابولیک را افزایش می‌دهد.<sup>۱۱۲-۱۱۴</sup> آنها نشان دادند که Lean NAFLD ایزوله عامل خطر قوی‌تری برای بروز T2DM در مقایسه با وجود چاقی بدون NAFLD یا سندرم متابولیک است. در یک متآنالیز در سال

پیوگلیتازون و لیراگلویتید در بیماران NAFLD چاق و دیابتی اثبات شده‌اند ولی مطالعه بالینی در مورد تاثیر این داروها در Lean NAFLD صورت نگرفته است. یک مطالعه امیدوار کننده در مورد ازیتمیب (Ezetimibe) (دارویی که مانع جذب کلسترول از طریق Niemann-Pick C1 مانند یک، در روده کوچک می‌شود)، نشان داده است که این دارو قادر به کاهش سطح ALT و مهار آسیب کبدی در افراد لاغر NAFLD است.<sup>۱۰۸،۱۰۷</sup> دو متآنالیز اثر این دارو را در موارد NAFLD با BMI متغیر بررسی کرده و گزارش کرده اند که اگرچه آنزیم های کبد و امتیازات فعالیت NAFLD با این دارو کاهش یافته است، نتایج در مورد فیروز، التهاب و استئاتوز بی‌نتیجه بوده است.<sup>۱۱۰،۱۰۹</sup> به همین دلیل کارآزمایی‌های گسترده‌تری در مورد این دارو باید انجام گیرد. یک RCT دوسوکور اخیر، استفاده از مکمل‌های سین بیوتیک را در ۵۰ نفر Lean NAFLD (به‌طور تصادفی به گروه سین بیوتیک [n=۲۵] و دارونما [n=۲۵]) در یک دوره ۲۸ هفته‌ای مطالعه کرده است. آنها نشان دادند که این مکمل به‌طور قابل‌توجهی فیروز، استئاتوز کبدی، تری‌گلیسیرید، گلوکز ناشتا و بسیاری از واسطه‌های التهابی را در مقایسه با دارونما کاهش می‌دهد. مطالعات آینده در مورد افراد غیرچاق باید دنبال این درمان پیشنهادی باشد.<sup>۱۱۱</sup>

جدول ۱: فاکتورهای کلیدی درمان

ارزیابی شدت درگیری کبد	فیروز کبدی (مارکرهای سرولوژی، الاستوگرافی، بیوپسی)
کاهش وزن	وجود NASH (نمونه‌برداری یا شواهد سرولوژیکی التهاب)
فعالیت بدنی	۵٪ کاهش وزن بدن می‌تواند در کاهش استئاتوز موثر باشد
مداخله در رژیم غذایی	اثر مثبت صرف‌نظر از کاهش وزن ↓ دریافت چربی، ↑ دریافت پروتئین
بیماری‌های همراه	کنترل دقیق: دیابت ملیتوس (پیوگلیتازون را در نظر بگیرید). هایپرتریگلیسیریدمی (میزان پایه تری‌گلیسیرید با NAFLD ارتباط مستقیمی دارد) هایپرکلسترولمی (کاهش کلسترول توتال به‌طور مستقل با کاهش استئاتوز ارتباط دارد) فشارخون
الگوی خواب	بر اهمیت مدت و کیفیت خواب کافی تأکید کنید
درمان دارویی	پیوگلیتازون و ویتامین E به‌عنوان تنها روش‌های درمانی پذیرفته شده، اما فقط به صورت فردی ارائه می‌شوند نقش احتمالی پروبیوتیک‌ها

هنگام غربالگری افراد در معرض خطر (مانند دیابتی‌ها یا افراد چاقی که ALT سرمی آنها افزایش یافته است) کشف می‌شود.<sup>۱۱۸</sup> در افراد لاغر، در صورت وجود ریسک فاکتورهایی مانند چاقی شکمی، افزایش دور کمر، وجود آپنه انسدادی در خواب و بی‌نظمی متابولیک (دیس لیپیدی یا مقاومت به انسولین) باید به پیدا شدن و ایجاد NAFLD در این فرد شک کرد.<sup>۱۱۹</sup>

سطح ALT سرم و سونوگرافی می‌تواند اولین اقدامات تشخیصی، مشابه روش توصیه شده در گایدلاین‌های NAFLD چاق باشد.<sup>۱۲۰، ۱۲۱</sup> Gonzalez و همکارانش پیشنهاد کردند که مقاومت به انسولین بالا می‌تواند به‌عنوان یک عامل پیش‌بینی‌کننده در NAFLD چاق و لاغر، استفاده شود.<sup>۱۱۸</sup> افزون‌براین، یک متآنالیز نشان داد که سطح اسید اوریک سرم در افراد NAFLD لاغر و چاق بیشتر است که می‌تواند یک ابزار مفید در غربالگری NAFLD باشد.<sup>۱۲۱</sup>

اگرچه NAFLD به شدت با چاقی و بیماری‌های مرتبط با آن رابطه دارد، در تعداد قابل‌توجهی از افراد لاغر نیز NAFLD می‌تواند ایجاد شود. چاقی احشایی در مقابل چاقی عمومی، استعداد ژنتیکی، الگوی غذایی ناسالم متشکل از کلسترول بالا و مصرف فروکتوز ممکن است با NAFLD لاغر همراه باشد.

به‌نظر می‌رسد که بیماران لاغر مبتلا به کبد چرب پیش‌آگهی بدتری نسبت به بیماران چاق داشته باشند ولی این نکته را باید مدنظر داشته باشیم که طبقه‌بندی موجود در گروه‌های لاغر یا چاق بیشتر براساس BMI می‌باشد و نه براساس ارزیابی توده چربی احشایی. بنابراین، استفاده از MRI به‌عنوان یک ابزار تشخیصی قابل‌اعتماد و کمی برای ارزیابی حضور و شدت چاقی شکمی در بیماران NAFLD می‌تواند مفید باشد. در حال حاضر، به‌نظر می‌رسد مداخلات مربوط به سبک زندگی از جمله کاهش وزن، فعالیت بدنی و الگوی غذایی سالم تأثیر مفیدی بر NAFLD لاغر دارد. افزون‌براین، مداخلات خواب و دارودرمانی همراه با مدیریت دقیق بیماری‌های همراه نیز باید در مدیریت این بیماری گنجانده شود. بدون تردید، Lean NAFLD چالش‌های زیادی را ایجاد می‌کند، زیرا پاتوفیزیولوژی و سیرطبیعی بیماری به‌طور گسترده مورد مطالعه قرار نگرفته است و پزشکان باید شک بالینی بالایی داشته باشند تا افراد در معرض NAFLD لاغر را که فاقد فوتیپ معمول و چاقی هستند، شناسایی کنند.

۲۰۲۰، خطر ابتلا به سندرم متابولیک و T2DM در گروه NAFLD غیرچاق به ترتیب ۵/۴۳ برابر و ۴/۸۱ برابر بیشتر از هم‌تایان غیرچاق آنها بود.<sup>۱۲۱</sup> یک مطالعه اخیر گروهی در سریلانکا افراد NAFLD لاغر و چاق را به مدت هفت سال پیگیری کرده و بروز مشابهی از بیماری‌های متابولیک را گزارش کردند. این مطلب می‌تواند به این معنی باشد که هر دو گروه در معرض خطر ابتلا به بیماری‌های متابولیک مشترک هستند و باید پیگیری دقیق شوند.<sup>۱۲۲</sup>

Leung و همکارانش نشان دادند که میزان شیوع NASH در افراد NAFLD لاغر و چاق مشابه است. با این حال، در افراد NAFLD لاغر نمره فعالیت NAFLD کمتر می‌باشد که به دلیل درجه پایین‌تر از بالونینگ سلول‌های کبدی و استئاتوز بود. افزون‌براین، عواقب شدید مانند مرگ‌ومیر کلی، HCC و نارسایی کبدی در بیماران NAFLD لاغر در مقایسه با افراد NAFLD چاق کمتر بود.<sup>۱۲۳</sup>

یک بررسی سیستماتیک و متآنالیز در سال ۲۰۱۸ نشان داد که چاقی، هنگام مقایسه افراد لاغر و چاق NAFLD می‌تواند پیش‌آگهی طولانی‌مدت بدتری را پیش‌بینی کند، همچنین در این مطالعه نشان داده شد که PNPLA3 rs738409 ممکن است پیش‌بینی‌کننده مطمئن‌تری برای پیشرفت در NAFLD غیرچاق نسبت به NAFLD چاق باشد.<sup>۷</sup> برعکس، یک مطالعه چندملیتی اخیر گزارش کرده است که افراد NAFLD غیرچاق، مرگ‌ومیر ناشی از تجمع ۱۵ ساله بالاتری (۵۱/۷٪) نسبت به NAFLD چاق (۲۷/۲٪) و غیر NAFLD (۲۰/۷٪) دارند (P<۰/۰۰۱).<sup>۱۱۵</sup>

افزون‌براین، مطالعه دیگری براساس داده‌های NHANES III گزارش کرد که وجود NAFLD در افراد لاغر به‌طور مستقل با مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی مرتبط است.<sup>۱۱۶</sup> این یافته‌ها اهمیت تشخیص و درمان NAFLD لاغر یا غیرچاق در جمعیت را بیشتر می‌کند. با توجه به نتایج متناقض و غیرقطعی، برای ارزیابی نتایج طولانی‌مدت و پیش‌آگهی NAFLD غیرچاق به مطالعات بیشتری نیاز است.

غربالگری (Screening): گایدلاین‌های فعلی در مورد چاقی و NAFLD، غربالگری NAFLD در کودکان و بزرگسالان چاق را نشان می‌دهد. با این حال، هیچ اطلاعاتی در مورد غربالگری NAFLD لاغر وجود ندارد.<sup>۱۱۷</sup> در بیماران چاق، NAFLD یا یک یافته اتفاقی در تصویربرداری است (به دلیل علائم غیراختصاصی مانند درد شکم) یا

## References

- Chalasanani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67(1):328-57.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64(1):73-84.
- Papatheodoridi AM, Chrysavgis L, Koutsilieris M, Chatzigeorgiou A. The Role of Senescence in the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Progression to Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology* 2020;71(1):363-74.
- Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15(1):11-20.
- Sookoian S, Pirola CJ. Systematic review with meta-analysis: risk factors for non-alcoholic fatty liver disease suggest a shared altered metabolic and cardiovascular profile between lean and obese patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46(2):85-95.
- Lee SW, Lee TY, Yang SS, Tung CF, Yeh HZ, Chang CS. Risk factors and metabolic abnormality of patients with non-alcoholic fatty liver disease: Either non-obese or obese Chinese population. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2018;17(1):45-48.
- Lu FB, Hu ED, Xu LM, Chen L, Wu JL, Li H, et al. The relationship between obesity and the severity of non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;12(5):491-502.
- Daryani NE, Daryani NE, Alavian SM, Zare A, Fereshtehnejad SM, Keramati MR, et al. Non-alcoholic steatohepatitis and influence of age and gender on histopathologic findings. *World J Gastroenterol* 2010;16(33):4169-75.
- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55(7):434-8.
- Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, Hallaji S, Younossi Y, Lam B, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine (Baltimore)* 2012;91(6):319-27.
- Fan JG, Kim SU, Wong VW. New trends on obesity and NAFLD in Asia. *J Hepatol* 2017;67(4):862-73.
- Wang AY, Dhaliwal J, Mouzaki M. Lean non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr* 2019;38(3):975-81.
- Albhaisi S, Chowdhury A, Sanyal AJ. Non-alcoholic fatty liver disease in lean individuals. *JHEP Rep* 2019;1(4):329-41.
- Liu CJ. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in Asian people who are not obese. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27(10):1555-60.
- Ryu S, Chang Y, Jung HS, Yun KE, Kwon MJ, Choi Y, et al. Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2015;63(5):1229-37.
- Leung JC, Loong TC, Wei JL, Wong GL, Chan AW, Choi PC, et al. Histological severity and clinical outcomes of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese patients. *Hepatology* 2017;65(1):54-64.
- Wei JL, Leung JC, Loong TC, Wong GL, Yeung DK, Chan RS, et al. Prevalence and Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Non-Obese Patients: A Population Study Using Proton-Magnetic Resonance Spectroscopy. *Am J Gastroenterol* 2015;110(9):1306-14; quiz 1315.
- Zelber-Sagi S, Salomone F, Mlynarsky L. The Mediterranean dietary pattern as the diet of choice for non-alcoholic fatty liver disease: Evidence and plausible mechanisms. *Liver Int* 2017;37(7):936-49.
- Trovato FM, Martines GF, Brischetto D, Trovato G, Catalano D. Neglected features of lifestyle: Their relevance in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2016;8(33):1459-65.
- Shi Y, Wang Q, Sun Y, Zhao X, Kong Y, Ou X, et al. The Prevalence of Lean/Nonobese Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2020;54(4):378-87.
- Zou ZY, Wong VW, Fan JG. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in non-obese populations: Meta-analytic assessment of its prevalence, genetic, metabolic, and histological profiles. *J Dig Dis* 2020;21(7):372-84.
- WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004;363(9403):157-63.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366(9491):1059-62.
- Kim HJ, Kim HJ, Lee KE, Kim DJ, Kim SK, Ahn CW, et al. Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults. *Arch Intern Med* 2004;164(19):2169-75.
- Chen CH, Huang MH, Yang JC, Nien CK, Yang CC, Yeh YH, et al. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population of taiwan: metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese adults. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(8):745-52.
- Conjeevaram Selvakumar PK, Kabbany MN, Lopez R, Rayas MS, Lynch JL, Alkhoury N. Prevalence of Suspected Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Adolescents in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;67(1):75-79.
- Samimi R, Nasiri-Toosi M, Ebrahimi-Daryani N, Foroutan H, Habibollahi P, Keramati M, et al. Insulin Resistance and Related Factors in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): An Analytic Cross-Sectional Study. *Govaresh* 2009;13(4):268-75.
- Korenblat KM, Fabbrini E, Mohammed BS, Klein S. Liver, muscle, and adipose tissue insulin action is directly related to intrahepatic triglyceride content in obese subjects. *Gastroenterology* 2008;134(5):1369-75.
- Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, Gambino R, Cassader M, Baldi S, et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia* 2005;48(4):634-42.
- Feldman A, Eder SK, Felder TK, Kedenko L, Paulweber B, Stadlmayr A, et al. Clinical and Metabolic Characterization of Lean Caucasian Subjects With Non-alcoholic Fatty Liver. *Am J Gastroenterol* 2017;112(1):102-10.
- Bugianesi E, Moscatiello S, Ciaravella MF, Marchesini G. Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Pharm Des* 2010;16(17):1941-51.
- 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.
- Garcia-Monzón C, Lo Iacono O, Mayoral R, González-Rodríguez A, Miquilena-Colina ME, Lozano-Rodríguez T, et al. Hepatic insulin resistance is associated with increased apoptosis and fibrogenesis in nonalcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2011;54(1):142-52.
- Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology* 2010;51(2):679-89.
- Rada P, González-Rodríguez Á, García-Monzón C, Valverde AM. Understanding lipotoxicity in NAFLD pathogenesis: is CD36 a key driver? *Cell Death Dis* 2020;11(9):802.
- Mohammadinia AR, Bakhtavar K, Ebrahimi-Daryani N, Habibollahi P, Keramati MR, Fereshtehnejad SM, et al. Correlation of hepatic vein Doppler waveform and hepatic artery resistance index with the severity of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Ultrasound* 2010;38(7):346-52.



37. Feng R, Luo C, Li C, Du S, Okekunle AP, Li Y, et al. Free fatty acids profile among lean, overweight and obese non-alcoholic fatty liver disease patients: a case - control study. *Lipids Health Dis* 2017;16(1):165.
38. Dentin R, Girard J, Postic C. Carbohydrate responsive element binding protein (ChREBP) and sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c): two key regulators of glucose metabolism and lipid synthesis in liver. *Biochimie* 2005;87(1):81-6.
39. Fabbri E, Mohammed BS, Magkos F, Korenblat KM, Patterson BW, Klein S. Alterations in adipose tissue and hepatic lipid kinetics in obese men and women with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2008;134(2):424-31.
40. Guo Z, Li M, Han B, Qi X. Association of non-alcoholic fatty liver disease with thyroid function: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2018;50(11):1153-62.
41. Kim JJ, Kim D, Yim JY, Kang JH, Han KH, Kim SM, et al. Polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism as a risk factor for non-obese non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45(11):1403-12.
42. Asgari-Taee F, Zerafati-Shoae N, Dehghani M, Sadeghi M, Baradaran HR, Jazayeri S. Association of sugar sweetened beverages consumption with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr* 2019;58(5):1759-69.
43. Chen H, Wang J, Li Z, Lam CWK, Xiao Y, Wu Q, et al. Consumption of Sugar-Sweetened Beverages Has a Dose-Dependent Effect on the Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: An Updated Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(12):2192.
44. 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.
45. Khalatbari-Soltani S, Imamura F, Brage S, De Lucia Rolfe E, Griffin SJ, Wareham NJ, et al. The association between adherence to the Mediterranean diet and hepatic steatosis: cross-sectional analysis of two independent studies, the UK Fenland Study and the Swiss CoLaus Study. *BMC Med* 2019;17(1):19.
46. Liu X, Peng Y, Chen S, Sun Q. An observational study on the association between major dietary patterns and non-alcoholic fatty liver disease in Chinese adolescents. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(17):e0576.
47. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013;59(1):138-43.
48. Musso G, Gambino R, De Michieli F, 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.
49. Yasutake K, Nakamura 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.
50. Enjoui M, Yasutake K, Kohjima M, Nakamura M. Nutrition and nonalcoholic Fatty liver disease: the significance of cholesterol. *Int J Hepatol* 2012;2012:925807.
51. Xia Y, Zhang S, Zhang Q, Liu L, Meng G, Wu H, et al. Insoluble dietary fibre intake is associated with lower prevalence of newly-diagnosed non-alcoholic fatty liver disease in Chinese men: a large population-based cross-sectional study. *Nutr Metab (Lond)* 2020;17:4.
52. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. A genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008;40(12):1461-5.
53. Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology* 2012;142(4):711-725.e6.
54. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K, et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med* 2008;168(15):1609-16.
55. Finelli C, Tarantino G. Is visceral fat reduction necessary to favour metabolic changes in the liver? *J Gastrointest Liver Dis* 2012;21(2):205-8.
56. Van der Poorten D, Milner KL, Hui J, Hodge A, Trenell MI, Kench JG, et al. Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology* 2008;48(2):449-57.
57. Jung CH, Rhee EJ, Kwon H, Chang Y, Ryu S, Lee WY. Visceral-to-Subcutaneous Abdominal Fat Ratio Is Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fibrosis. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2020;35(1):165-76.
58. Urata N, Kawanaka M, Nishino K, Ishii K, Tanikawa T, Suehiro M, et al. Fatty Liver, and Not Visceral Fat, Is More Associated with Liver Fibrosis and Diabetes in Non-Obese Japanese Individuals: A Cross-Sectional Study. *Life (Basel)* 2020;10(9):175.
59. Yim JY, Kim D, Lim SH, Park MJ, Choi SH, Lee CH, et al. Sagittal abdominal diameter is a strong anthropometric measure of visceral adipose tissue in the Asian general population. *Diabetes Care* 2010;33(12):2665-70.
60. Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Becerril S, Frühbeck G, Catalán V. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *Eur J Clin Invest* 2018;48(9):e12997.
61. Bai Y, Sun Q. Macrophage recruitment in obese adipose tissue. *Obes Rev* 2015;16(2):127-36.
62. Stojavljević S, Gomerčić Palčić M, Virović Jukić L, Smirčić Duvnjak L, Duvnjak M. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20(48):18070-91.
63. Wang AY, Dhaliwal J, Mouzaki M. Lean non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr* 2019;38(3):975-81.
64. Drolet R, Bélanger C, Fortier M, Huot C, Mailloux J, Légaré D, et al. Fat depot-specific impact of visceral obesity on adipocyte adiponectin release in women. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17(3):424-30.
65. Motoshima H, Wu X, Sinha MK, Hardy VE, Rosato EL, Barbot DJ, et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(12):5662-7.
66. Fialho A, Fialho A, Thota P, McCullough AJ, Shen B. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Is Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Gastrointest Liver Dis* 2016;25(2):159-65.
67. Kapil S, Duseja A, Sharma BK, Singla B, Chakraborti A, Das A, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and toll-like receptor signaling in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31(1):213-21.
68. Shanab AA, Scully P, Crosbie O, Buckley M, O'Mahony L, Shanahan F, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic steatohepatitis: association with toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin 8. *Dig Dis Sci* 2011;56(5):1524-34.
69. Shah A, Shanahan E, Macdonald GA, Fletcher L, Ghasemi P, Morrison M, et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Chronic Liver Disease. *Semin Liver Dis* 2017;37(4):388-400.
70. Wijampreecha K, Lou S, Watthanasuntorn K, Kroner PT, Cheungpasitporn W, Lukens FJ, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020;32(5):601-8.
71. Wijampreecha K, Werlang ME, Watthanasuntorn K, Panjawan P, Cheungpasitporn W, Gomez V, et al. Obesity and Risk of Small Intestine Bacterial Overgrowth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2020;65(5):1414-22.
72. Kumar R, Rastogi A, Sharma MK, Bhatia V, Garg H, Bihari C, et al. Clinicopathological characteristics and metabolic profiles of

- non-alcoholic fatty liver disease in Indian patients with normal body mass index: Do they differ from obese or overweight non-alcoholic fatty liver disease? *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17(4):665-71.
73. Fukuda T, Hamaguchi M, Kojima T, Hashimoto Y, Ohbora A, Kato T, et al. The impact of non-alcoholic fatty liver disease on incident type 2 diabetes mellitus in non-overweight individuals. *Liver Int* 2016;36(2):275-83.
  74. Nishioji K, Sumida Y, Kamaguchi M, Mochizuki N, Kobayashi M, Nishimura T, et al. Prevalence of and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in a non-obese Japanese population, 2011-2012. *J Gastroenterol* 2015;50(1):95-108.
  75. Sung KC, Ryan MC, Wilson AM. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased cardiovascular risk in a large cohort of non-obese Asian subjects. *Atherosclerosis* 2009;203(2):581-6.
  76. Kim S, Choi J, Kim M. Insulin resistance, inflammation, and nonalcoholic fatty liver disease in non-obese adults without metabolic syndrome components. *Hepatol Int* 2013;7(2):586-91.
  77. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Hultcrantz R, et al. Risk for development of severe liver disease in lean patients with nonalcoholic fatty liver disease: A long-term follow-up study. *Hepatol Commun* 2017;2(1):48-57.
  78. Zou B, Yeo YH, Nguyen VH, Cheung R, Ingelsson E, Nguyen MH. Prevalence, characteristics and mortality outcomes of obese, nonobese and lean NAFLD in the United States, 1999-2016. *J Intern Med* 2020;288(1):139-51.
  79. Leung JC, Loong TC, Wei JL, Wong GL, Chan AW, Choi PC, et al. Histological severity and clinical outcomes of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese patients. *Hepatology* 2017;65(1):54-64.
  80. Ghaemi A, Hosseini N, Osati S, Naghizadeh MM, Dehghan A, Ehrampouh E, et al. Waist circumference is a mediator of dietary pattern in Non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* 2018;8(1):4788.
  81. Klopfenstein BJ, Kim MS, Kriskey CM, Szumowski J, Rooney WD, Purnell JQ. Comparison of 3 T MRI and CT for the measurement of visceral and subcutaneous adipose tissue in humans. *Br J Radiol* 2012;85(1018):e826-30.
  82. Kneeman JM, Misdraji J, Corey KE. Secondary causes of nonalcoholic fatty liver disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2012;5(3):199-207.
  83. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol* 2018;68(2):305-15.
  84. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology* 2017;66(5):1486-501.
  85. Sookoian S, Pirola CJ. Systematic review with meta-analysis: the significance of histological disease severity in lean patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47(1):16-25.
  86. Jaruvongvanich V, Wijarnpreecha K, Ungprasert P. The utility of NAFLD fibrosis score for prediction of mortality among patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of cohort study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017;41(6):629-34.
  87. Younossi ZM, Loomba R, Anstee QM, Rinella ME, Bugianesi E, Marchesini G, et al. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis. *Hepatology* 2018;68(1):349-60.
  88. Wong VW, Chan RS, Wong GL, Cheung BH, Chu WC, Yeung DK, et al. Community-based lifestyle modification programme for non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2013;59(3):536-42.
  89. Kim NH, Kim JH, Kim YJ, Yoo HJ, Kim HY, Seo JA, et al. Clinical and metabolic factors associated with development and regression of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese subjects. *Liver Int* 2014;34(4):604-11.
  90. Jin YJ, Kim KM, Hwang S, Lee SG, Ha TY, Song GW, et al. Exercise and diet modification in non-obese non-alcoholic fatty liver disease: analysis of biopsies of living liver donors. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27(8):1341-7.
  91. Hamurcu Varol P, Kaya E, Alphan E, Yilmaz Y. Role of intensive dietary and lifestyle interventions in the treatment of lean nonalcoholic fatty liver disease patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020;32(10):1352-7.
  92. Li C, Guo P, Okekunle AP, Ji X, Huang M, Qi J, et al. Lean non-alcoholic fatty liver disease patients had comparable total caloric, carbohydrate, protein, fat, iron, sleep duration and overtime work as obese non-alcoholic fatty liver disease patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34(1):256-62.
  93. Yasutake K, Nakamura 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.
  94. 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(6):1388-402.
  95. Zelber-Sagi S, Salomone F, Mlynarsky L. The Mediterranean dietary pattern as the diet of choice for non-alcoholic fatty liver disease: Evidence and plausible mechanisms. *Liver Int* 2017;37(7):936-49.
  96. Bambha K, Wilson LA, Unalp A, Loomba R, Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network (NASH CRN). Coffee consumption in NAFLD patients with lower insulin resistance is associated with lower risk of severe fibrosis. *Liver Int* 2014;34(8):1250-8.
  97. Biredinc A, Stepanova M, Pawloski L, Younossi ZM. Caffeine is protective in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35(1):76-82.
  98. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Ungprasert P. Coffee consumption and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29(2):e8-e12.
  99. Chen YP, Lu FB, Hu YB, Xu LM, Zheng MH, Hu ED. A systematic review and a dose-response meta-analysis of coffee dose and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr* 2019;38(6):2552-7.
  100. Yari Z, Rahimlu M, Poustchi H, Ebrahimi Daryani N, Hekmatdoost A. Effect of Faxseed Supplementation on Liver enzymes, Hepatic Fibrosis and Steatosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized-controlled Clinical Trial. *Iranian J Nutr Sci Food Technol* 2016;10(4):1-12.
  101. Kwak MS, Kim D. Non-alcoholic fatty liver disease and lifestyle modifications, focusing on physical activity. *Korean J Intern Med* 2018;33(1):64-74.
  102. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol* 2017;66(1):142-52.
  103. Marzuillo P, Grandone A, Perrone L, del Giudice EM. Weight loss allows the dissection of the interaction between abdominal fat and PNPLA3 (adiponutrin) in the liver damage of obese children. *J Hepatol* 2013;59(5):1143-4.
  104. Shetty A, Syn WK. Current treatment options for nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2019;35(3):168-76.
  105. Mazhar K. The Future of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Treatment. *Med Clin North Am* 2019;103(1):57-69.
  106. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387(10019):679-90.
  107. Wang HH, Portincasa P, Mendez-Sanchez N, Uribe M, Wang DQ. Effect of ezetimibe on the prevention and dissolution of cholesterol gallstones. *Gastroenterology* 2008;134(7):2101-10.
  108. Enjoji M, Machida K, Kohjima M, Kato M, Kotoh K, Matsunaga K, et al. NPC1L1 inhibitor ezetimibe is a reliable therapeutic

- agent for non-obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis* 2010;9:29.
109. Lee HY, Jun DW, Kim HJ, Oh H, Saeed WK, Ahn H, et al. Ezetimibe decreased nonalcoholic fatty liver disease activity score but not hepatic steatosis. *Korean J Intern Med* 2019;34(2):296-304.
  110. Nakade Y, Murotani K, Inoue T, Kobayashi Y, Yamamoto T, Ishii N, et al. Ezetimibe for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatol Res* 2017;47(13):1417-28.
  111. Sinn DH, Kang D, Cho SJ, Paik SW, Guallar E, Cho J, et al. Lean non-alcoholic fatty liver disease and development of diabetes: a cohort study. *Eur J Endocrinol* 2019;181(2):185-92.
  112. Kim SS, Cho HJ, Kim HJ, Kang DR, Berry JR, Kim JH, et al. Nonalcoholic fatty liver disease as a sentinel marker for the development of diabetes mellitus in non-obese subjects. *Dig Liver Dis* 2018;50(4):370-7.
  113. Sung KC, Seo DC, Lee SJ, Lee MY, Wild SH, Byrne CD. Non alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes in subjects who are not obese. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2019;29(5):489-95.
  114. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Hulcrantz R, et al. Risk for development of severe liver disease in lean patients with nonalcoholic fatty liver disease: A long-term follow-up study. *Hepatol Commun* 2017;2(1):48-57.
  115. Zou B, Yeo YH, Nguyen VH, Cheung R, Ingelsson E, Nguyen MH. Prevalence, characteristics and mortality outcomes of obese, nonobese and lean NAFLD in the United States, 1999-2016. *J Intern Med* 2020;288(1):139-51.
  116. Golabi P, Paik J, Fukui N, Locklear CT, de Avilla L, Younossi ZM. Patients With Lean Nonalcoholic Fatty Liver Disease Are Metabolically Abnormal and Have a Higher Risk for Mortality. *Clin Diabetes* 2019;37(1):65-72.
  117. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol* 2018;24(30):3361-73.
  118. Gonzalez-Cantero J, Martin-Rodriguez JL, Gonzalez-Cantero A, Arrebola JP, Gonzalez-Calvin JL. Insulin resistance in lean and overweight non-diabetic Caucasian adults: Study of its relationship with liver triglyceride content, waist circumference and BMI. *PLoS One* 2018;13(2):e0192663.
  119. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol* 2018;24(30):3361-73.
  120. Daryani NE, Saberi H, Pashaei MR, Taher M, Shirzad S. Liver Mass: An Overview on Diagnosis. *Govarehsh* 2010;15(3):209-26
  121. Darmawan G, Hamijoyo L, Hasan I. Association between Serum Uric Acid and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *Acta Med Indones* 2017;49(2):136-47.

## Lean individual's non-alcoholic fatty liver disease: a review article

Naser Ebrahimi Daryani M.D.<sup>1</sup>  
Mohammad Reza Pashaei  
M.D.<sup>2,3\*</sup>

1- Department of Gastroenterology,  
Imam Khomeini Hospital Complex,  
School of Medicine, Tehran  
University of Medical Sciences,  
Tehran, Iran.

2- Patient Safety Research Center,  
Clinical Research Institute, Urmia  
University of Medical Sciences,  
Urmia, Iran.

3- Department of Internal Medicine,  
School of Medicine, Urmia  
University of Medical Science,  
Urmia, Iran.

\* Corresponding author: Urmia  
University of Medical Science, Imam  
Khomeini Hospital, Department of  
Gastroenterology and Hepatology  
Section, Urmia, Iran.  
Tel: +98-44-33469931  
E-mail: dr.pashaei@yahoo.com

### Abstract

Received: 17 May 2022 Revised: 26 May 2022 Accepted: 14 Aug. 2022 Available online: 23 Aug. 2022

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is defined by steatosis in more than 5% of liver cells, in the absence of a secondary cause such as drugs, alcohol, or other causes. The incidence of NAFLD is increasing every day; almost a quarter of the world's adult population is affected by this disease. The burden of NAFLD is affected by the epidemics of obesity and type 2 diabetes (T2DM), and therefore, we do not expect the prevalence of this disease to decrease in the future. The world is now in the process of passing on health to non-chronic diseases, like NAFLD. The most common cause of chronic liver disease worldwide is non-alcoholic fatty liver disease. About 25 percent of the world's population is affected by the disease, and it ranges from simple steatosis to cirrhosis. 1 in 4 individuals with NAFLD is a person with non-alcoholic steatohepatitis, which is associated with complications and significant mortality and morbidity due to complications such as liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Non-alcoholic fatty liver disease is closely related to metabolic syndrome, and it can be said that the liver is an integral part of obesity. Diagnostic methods for this disease include laboratory tests, imaging studies and liver biopsy. Although NAFLD is observed predominantly in obese persons or type 2 diabetes, an estimated 7% to 20% of people with NAFLD have lean body habitus. Recent studies have shown that fatty liver can occur in lean individuals, even without abdominal and visceral fat. Fatty liver in lean people (Lean NAFLD) is a relatively new concept that has attracted many people to find the differences between lean and obese people. The pathophysiological mechanisms of lean NAFLD are still poorly understood. Studies have shown that NAFLD without obesity is more closely related to factors such as environmental, genetic susceptibility, and epigenetic regulation. In addition to lifestyle modifications such as weight loss, diet and physical activity, only a few NAFLD-specific drug treatment options such as vitamin E and pioglitazone are considered. This article discusses the pathogenesis of fatty liver in lean individuals, its treatment, prognosis, and its relationship with metabolic syndrome.

**Keywords:** lean, lifestyle, metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, prognosis, treatment.

Copyright © 2022 Daryani et al. Published by Tehran University of Medical Sciences.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non-Commercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).  
Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

Tehran Univ Med J (TUMJ) 2022 September;80(6):422-33

<http://tumj.tums.ac.ir>