

## اثر رژیم کم‌کالری با کربوهیدرات متوسط بر عوامل متابولیکی، آنزیم‌های کبدی و یافته‌های سونوگرافی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی (NAFLD)

علیرضا فرساد نعیمی<sup>۱</sup>، منوچهر خوش باطن<sup>۲</sup>، دکتر مهرانگیز ابراهیمی ممقانی<sup>۳</sup>، سید رفیع عارف حسینی<sup>۴</sup>،  
جواد رشید<sup>۵</sup>، مهدیه نورمحمدی<sup>۶</sup>

۱) دانشکده‌ی تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، ۲) گروه بیماری‌های داخلی، مرکز تحقیقات بیماری‌های کبد و گوارش، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، ۳) گروه اپیدمیولوژی تغذیه، مرکز تحقیقات علوم تغذیه، دانشکده‌ی تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، ۴) گروه بیوشیمی تغذیه، مرکز تحقیقات علوم تغذیه، دانشکده‌ی تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، ۵) گروه رادیولوژی، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، ۶) دانشکده‌ی تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، نشانی مکاتبه‌ی نویسندگی مسئول: تبریز، خیابان عطار نیشابوری، دانشگاه علوم پزشکی تبریز،  
دانشکده‌ی بهداشت و تغذیه، دکتر مهرانگیز ابراهیمی ممقانی: [e-mail: ebrahimimamagani@tbzmed.ac.ir](mailto:e-mail: ebrahimimamagani@tbzmed.ac.ir)

### چکیده

**مقدمه:** امروزه کبد چرب غیر الکلی (NAFLD) به عنوان تظاهر کبدی سندروم متابولیک و شایع‌ترین بیماری مزمن کبدی مطرح است. با این‌که هنوز درمان قطعی برای آن وجود ندارد ولی گفته می‌شود باید رویکرد اصلی بر پایه‌ی اصلاح شیوه‌ی زندگی باشد. پژوهش حاضر با هدف بررسی تاثیر رژیم کم کالری با کربوهیدرات متوسط در مبتلایان به NAFLD طراحی گردید. **مواد و روش‌ها:** تعداد ۱۹ نفر از افراد دارای اضافه وزن یا چاق مبتلا به NAFLD در کارآزمایی بالینی حاضر، به مدت ۶ هفته مورد بررسی قرار گرفتند. رژیم غذایی کم کالری با کربوهیدرات متوسط (سهیم کربوهیدرات ۵۵٪ از انرژی) برای هر بیمار تنظیم گردید. در ابتدا و انتهای پژوهش اندازه‌گیری‌های بیوشیمی شامل گلوکز ناشتا، الگوی لیپیدی شامل تری‌گلیسرید، کلسترول تام، کلسترول با دانسیته‌ی بالا و پایین (به ترتیب کلسترول - HDL و LDL)، آنزیم‌های کبدی، انسولین و نیز ارزیابی تن‌سنجی شامل قد، وزن و فشار خون انجام گرفت. داده‌ها به وسیله‌ی نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل گردید. **یافته‌ها:** میانگین سنی افراد  $38/94 \pm 8/56$  سال و نمایه‌ی توده‌ی بدن (BMI)  $29/44 \pm 2/88$  کیلوگرم بر مترمربع بود. پس از ۶ هفته مداخله‌ی رژیمی، وزن، سطح گلوکز ناشتا و آنزیم آسپارات آمینوترانسفراز (AST) به طور معنی‌داری کاهش، و کلسترول - HDL افزایش یافت. یافته‌های به دست آمده از سونوگرافی کبدی، حاکی از بهبود نسبی ۶ نفر و بهبود کامل یکی از بیماران بود که از لحاظ آماری در مرز معنی‌داری قرار داشت ( $P=0/055$ ). **نتیجه‌گیری:** یافته‌های بررسی حاضر حاکی از نقش رژیم کم کالری با کربوهیدرات متوسط در بهبود بارز عوامل متابولیک و وضعیت کبد در بیش از یک سوم بیماران NAFLD در مدت ۶ هفته بود.

**واژگان کلیدی:** کبد چرب غیر الکلی، چاقی، رژیم کم کالری، کربوهیدرات، الگوی لیپیدی

دریافت مقاله: ۹۱/۹/۲۹ - دریافت اصلاحیه: ۹۱/۱۲/۱۳ - پذیرش مقاله: ۹۱/۱۲/۱۶

## مقدمه

کبد چرب غیر الکلی (NAFLD)<sup>i</sup> اختلال شایع کبدی است که با افزایش سطح آمینوترانسفرازهای سرم، بزرگی کبد و تجمع چربی در کبد به میزان بیش از ۱۰-۵٪ وزن آن، همراه با التهاب و نکروز مشابه هیپاتیت الکلی، اما بدون مقادیر مصرفی مضر الکل همراه می‌باشد.<sup>۱،۲</sup> پژوهش‌های بزرگ جمعیتی در آمریکا و اروپا شیوع NAFLD را کمینه ۲۰٪ عنوان نموده‌اند که ۳۰-۱۰٪ از این افراد دچار وضعیت وخیم-تری از آن یعنی (NASH)<sup>ii</sup> می‌باشند.<sup>۳-۶</sup> بیشتر مبتلایان به NAFLD (۱۰۰-۴۵٪) در زمان تشخیص علائم بالینی خاصی ندارند و بیشتر آزمون‌های عملکرد کبدی غیر طبیعی به طور تصادفی تشخیص داده می‌شود.<sup>۷،۸</sup> تظاهرات بیماری در سونوگرافی به صورت افزایش اکوژنسیتی کبدی، افزایش کنتراست کبدی نسبت به کلیه و نامشخص شدن عروق به ویژه سیاهرگ‌های کبدی می‌باشد.<sup>۹</sup> اضافه وزن و چاقی از جمله عوامل خطر مهم ابتلا به NAFLD می‌باشد، به طوری که خطر ابتلا به این بیماری با وجود اضافه وزن یا چاقی تا ۴/۲۱ برابر در مقایسه با وزن طبیعی (ضریب اطمینان ۹۵٪= ۹/۶۸-۱/۸۳) افزایش می‌یابد.<sup>۱۰،۱۱</sup> بیوپسی کبدی بهترین روش تشخیص بیماری کبد چرب می‌باشد، با این وجود، از آنجا که سونوگرافی حساسیت و دقت قابل قبولی دارد به طور رایج در تشخیص کبد چرب مورد استفاده قرار می‌گیرد.<sup>۱۲،۱۳</sup>

با وجود گذشت بیست سال از توصیف NAFLD هنوز درمان قطعی و تایید شده‌ای برای آن وجود ندارد. هر چند برخی از بررسی‌ها حاکی از تاثیر مثبت رژیم درمانی و کاهش وزن در بهبود وضعیت کبدی است، با این وجود یافته‌های متناقضی در پژوهش‌های مختلف از نظر عملکرد کبد و یا کاهش وزن یافت شده است.<sup>۱۴،۱۵</sup>

تاکنون بررسی‌های اندکی به بررسی تاثیر اجزای رژیمی به صورت مجزا پرداخته‌اند.<sup>۱۶</sup> در پژوهش‌هایی که به بررسی تاثیر کربوهیدرات رژیمی پرداخته‌اند رژیم کم کربوهیدرات و کتوژنیک (کربوهیدرات کمتر از ۲۰ گرم در روز) یافته‌های مثبتی را نیز از نظر کاهش چربی و اندازه‌ی کبد گزارش نموده‌اند.<sup>۱۷،۱۸</sup> ارزیابی اثر افزایش سهم کربوهیدرات در انرژی رژیم غذایی در بررسی‌ها معدود می‌باشند. برای نمونه در پژوهشی اثر رژیم بدون محدودیت کالری با سهم

۶۴٪ انرژی از کربوهیدرات به مدت ۲ هفته حاکی از نبود تغییر معنی‌دار در نمایه‌ی توده‌ی بدن<sup>iii</sup>، کاهش محتوای چربی کبد و انسولین ناشتا بوده است.<sup>۱۹</sup> در ایران نیز تنها یک مطالعه به ارزیابی اثر رژیم کم‌کالری بدون توجه به ترکیب رژیم غذایی پرداخته و بهبود سطح آنزیم‌های کبدی را گزارش نموده است.<sup>۲۰</sup> اگرچه تاثیر رژیم غذایی بر بهبودی وضعیت مبتلایان به NAFLD در پژوهش‌هایی مورد بررسی قرار گرفته، اما بیشتر بررسی‌ها بر اهمیت کاهش انرژی دریافتی در بهبودی نسبی بیماران تاکید داشته<sup>۲۱</sup> و پژوهش‌های کمتری به بررسی تاثیر تغییر ترکیب رژیم غذایی همراه با کاهش انرژی دریافتی پرداخته‌اند،<sup>۲۲</sup> بنابراین پژوهش حاضر با هدف بررسی تاثیر رژیم کم کالری با ۵۵٪ کربوهیدرات در مبتلایان به کبد چرب غیر الکلی داری اضافه وزن یا چاقی به مدت ۶ هفته طراحی و اجرا گردید.

## مواد و روش‌ها

تعداد ۱۹ نفر از مبتلایان به کبد چرب غیر الکلی که نمایه‌ی توده‌ی بدن بیش از ۲۵ کیلوگرم بر متر مربع داشتند از مراجعین به درمانگاه تخصصی و فوق تخصصی دانشگاه علوم پزشکی تبریز (شیخ رئیس) انتخاب، و به مطالعه‌ی حاضر - از نوع کارآزمایی بالینی - وارد شدند. بیماران با توجه به سونوگرافی کبدی، توسط یک فرد مجرب و با استفاده از یک دستگاه، تشخیص داده شدند. در این بررسی برای تشخیص بیماری از روش اولتراسونوگرافی بر اساس اندازه و وضعیت اکوژنسیتی کبدی، و نیز ارزیابی آنزیم-های کبدی آلانین آمینو ترانسفراز (ALT) و آسپاراتات آمینو ترانسفراز (AST) استفاده گردید. روش اولتراسونوگرافی در مقایسه با سطح افزایش یافته‌ی آنزیم-های کبدی برای تشخیص کبد چرب غیر الکلی در پژوهش‌های تشخیصی نشان داده شده که از حساسیت بالاتری برخوردار است. مصرف الکل، بارداری یا شیردهی، بستری یا ورزشکار بودن، ابتلا به فشارخون بالا، بیماری قلبی - عروقی، بیماری ریوی، بیماری کلیوی، انجام پیوند کبد، اختلالات حاد یا مزمن کبدی (از جمله هیپاتیت B، C و عفونت‌ها)، بیماری صفراوی، بیماری خودایمنی شناخته شده یا سرطان، اختلالات ارثی موثر بر وضعیت کبد (بیماری ذخیره‌ای آهن و مس و) از معیارهای خروج بودند. همچنین،

i- Non-alcoholic fatty liver disease

ii- Non-alcoholic steohepatitis

iii- Body mass index

تجربه و پس از تعیین وزن ایده‌آل با استفاده از رابطه Hamwi و هریس بندیکت محاسبه و برنامه‌ی غذایی با چندین جایگزین با توجه به عادات غذایی افراد تنظیم گردید. رژیم کم کالری با در نظر گرفتن سن، جنس، وزن ایده‌آل، قد و سطح فعالیت بدنی طراحی گردید. سطح فعالیت فیزیکی به صورت سبک، متوسط، سنگین و بسیار سنگین با قید نمونه‌هایی از هر سطح فعالیت در تمام افراد تعریف گردید و از بیماران خواسته شد در طول بررسی آن را تغییر ندهند. انرژی رژیم غذایی ارایه شده در حدود ۸۰۰-۱۰۰۰ کیلوکالری با رژیم لازم برای حفظ وزن افراد تفاوت داشت. برای کمک به رعایت بهتر رژیم، هر ۲ هفته یکبار تماس تلفنی صورت گرفت. همچنین، به منظور کنترل رعایت رژیم از آزمودنی‌ها خواسته شد تا فرم‌های ثبت غذایی ۳ روزه را به صورت دو روز کاری و یک روز غیر کاری غیر متوالی در طول ۶ هفته رژیم درمانی تکمیل نمایند. یک رژیم درمان آموزش دیده، داده‌های غذایی را ثبت و توسط برنامه Nutritionist III آنالیز کرد. مصرف متوسط غذایی سه روزه برای آنالیز آماری استفاده گردید.

داده‌ها به وسیله‌ی نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۱/۵ تجزیه و تحلیل شدند. تمام داده‌های کمی از نظر توزیع بررسی گردیدند. برای بررسی تغییرات درون گروهی، در صورت نرمال بودن داده‌ها از آزمون تی زوجی و برای داده‌های با توزیع غیر نرمال از آزمون Wilcoxon استفاده شد. مقایسه‌ی تغییرات در متغیرهای کمی در بین دو گروه از آزمون تی و از آزمون McNemar برای بررسی تغییرات اکوژنیسیته و هیپوتاستاتوز کبدی در هر گروه قبل و بعد از مداخله رژیم به کار برده شد. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ از لحاظ آماری معنی‌دار تلقی گردید.

### یافته‌ها

تمام افراد (۱۹ نفر) دوره‌ی مطالعه را تکمیل نمودند. میانگین سنی افراد  $38/94 \pm 8/56$  سال بود و ۵۲/۶ آن‌ها را مردان تشکیل می‌دادند. در حدود یک چهارم آن‌ها سیگاری و همگی فعالیت متوسط داشتند. همان‌طور که جدول ۱ نشان می‌دهد ۵۷/۹٪ افراد دارای اضافه وزن و ۴۲/۱٪ چاق بودند. کبد چرب براساس یافته‌های سونوگرافی در آغاز مطالعه در ۶۳/۲٪ افراد از نوع متوسط تا شدید (درجه II و III) بود.

چنانچه در جدول ۲ مشاهده می‌شود در انرژی و سهم درشت‌مغذی‌های دریافتی و نیز کلسترول غذایی بین رژیم

مصرف داروهای کاهنده‌ی خون، استاتین‌ها، افزایشنده‌های حساسیت انسولینی، داروهای هیپوتوکسیک و استروژن نیز از معیارهای خروج بود. موارد یاد شده با استفاده از آزمایش‌های اختصاصی و یا مصاحبه و پرسش از خود فرد مشخص گردید.

در آغاز بررسی پس از اخذ رضایت‌نامه‌ی آگاهانه، پرسش‌نامه‌ی ویژگی‌های فردی شامل معیارهای ورود و خروج، سن، جنس، وضعیت تاهل، تحصیلات و ... از افراد به روش مصاحبه تکمیل گردید. در ابتدا و انتهای بررسی وزن و قد (در ابتدای مطالعه) با کمینه لباس و بدون کفش بعد از ۱۲-۱۴ ساعت ناشتایی به وسیله ترازوی سکا با دقت ۰/۱ کیلوگرم و قدسنج با دقت ۰/۱ سانتی‌متر اندازه‌گیری و BMI با استفاده از وزن (کیلوگرم) تقسیم بر مجذور قد (متر) محاسبه گردید. اندازه‌گیری فشارخون پس از ۱۰-۵ دقیقه نشستن و استراحت بیمار از بالای بازوی راست در سطح قلب با فاصله ۱ دقیقه و با استفاده از فشارسنج جیوه‌ای (Riester: diplomat-presameter - آلمان) و گوشی طبی انجام گرفت و میانگین دو بار اندازه‌گیری برای آنالیز استفاده شد.<sup>۳۳</sup> همچنین از افراد شرکت کننده ۷ سی‌سی نمونه خون وریدی اخذ شد و پس از جداسازی سرم، اندازه‌گیری گلوکز ناشتا، الگوی لیپیدی شامل تری‌گلیسرید و کلسترول تام به روش آنزیمی و با استفاده از کیت (BioSystems - اسپانیا) و کلسترول - HDL و LDL به وسیله‌ی روش فوتومتری با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون (ایران) و دستگاه اتوآنالیزور (Hitachi 911 - ژاپن) اندازه‌گیری گردیدند. آنزیم‌های کبدی شامل آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) و آلکالین فسفاتاز (ALP) به روش (IFCC)<sup>i</sup> و با کیت (BioSystems - اسپانیا) و اتوآنالیزور (Hitachi 911 - ژاپن) و انسولین نیز به روش کمیومینسانس<sup>ii</sup> مورد ارزیابی قرار گرفتند.

در ابتدای بررسی برای تعیین عادات‌های غذایی (Habitual diet) افراد، پرسش‌نامه‌ی بسامد غذایی کیفی تکمیل گردید تا برای تجویز رژیم غذایی ۶ هفته‌ای کم کالری مورد استفاده قرار گرفت. رژیم‌ها به‌طور فردی طراحی گردید و بر اساس الگوی غذایی از هر فرد خواسته شد در چهارچوب رژیم توصیه شده مصرف غذایی داشته باشند. انرژی مورد نیاز افراد توسط کارشناس تغذیه با

i-International federation of clinical chemistry

ii- Chemiluminesance

توصیه شده و رژیم مصرفی در طی مطالعه تفاوت معنی- مورد بررسی می‌باشد.  
داری وجود نداشت که حاکی از تبعیت خوب رژیمی در افراد

## جدول ۱- ویژگی‌های افراد مورد مطالعه

متغیر	انحراف معیار ± میانگین
سن (سال)	۲۸/۹۴ ± ۸/۵۶
وزن (کیلوگرم)	۸۳/۱۸ ± ۱۰/۱۹
نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۹/۴۴ ± ۲/۸۸
متغیر	درصد (تعداد)
مرد	۱۰ (۵۲/۶)
متاهل	۱۸ (۹۴/۷)
سطح تحصیلات دیپلم و پایین‌تر	۱۱ (۵۷/۹)
غیرسیگاری	۱۴ (۷۳/۷)
نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	
۲۵-۲۹/۹۹	۱۱ (۵۷/۹)
۳۰-۳۴/۹۹	۷ (۳۶/۸)
۳۵-۳۹/۹۹	۱ (۵/۳)
استئاتوز کبدی	
درجه ۱	۷ (۳۶/۸)
درجه ۲	۹ (۴۷/۴)
درجه ۳	۳ (۱۵/۸)

## جدول ۲- مقادیر انرژی و سهم درشت‌مغذی‌های رژیم توصیه شده و دریافتی\*

متغیر	رژیم دریافت شده	رژیم توصیه شده	p <sup>†</sup>
انرژی دریافتی (کیلو کالری در روز)	۲۲۹۶/۳ ± ۷۱۰/۵	۲۲۷۷/۶ ± ۴۸۳/۳	۰/۷۲۳
کربوهیدرات (درصد)	۵۴/۰ ± ۶/۹	۵۵/۴ ± ۶/۶	۰/۵۲۱
چربی (درصد)	۲۷/۴۰ ± ۵/۹۰	۲۷/۷ ± ۶/۰۵	۰/۰۷۱
پروتئین (درصد)	۱۸/۵۰ ± ۴/۲۰	۱۶/۵۴ ± ۳/۷	۰/۱۲۲
کلسترول (میلی‌گرم در روز)	۳۰۳/۹ ± ۱۹۹/۲	۳۲۴/۶ ± ۲۵۴/۴	۰/۴۵۸

\* مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده‌اند، † مقدار  $P < 0.05$  از نظر آماری معنی‌دار است.

وضعیت کبدی را نشان دادند، و یک نفر از آن‌ها نیز به طور کامل بهبودی یافته و اثری از کبد چرب در آن مشاهده نگردید ( $P = 0.055$ ).

پس از ۶ هفته مداخله‌ی رژیمی تغییرات معنی‌داری در وزن، گلوکز ناشتا، سطح کلسترول - HDL و سطح آنزیم AST یافت شد. متوسط کاهش وزن ۱/۵۷ کیلوگرم بود (جدول ۳). از نظر سونوگرافی کبدی نیز در پایان مداخله‌ی ۶ نفر از کل افراد بهبود نسبی (تخفیف یک تا دو درجه) در

جدول ۳- تاثیر رژیم کم کالری با کربوهیدرات متوسط بر سطح متغیرهای تن سنجی و بیوشیمیایی\*

متغیر	قبل از رژیم	بعد از رژیم	P <sup>†</sup>
وزن (کیلوگرم)	۸۳/۱۸±۱۰/۱۹	۸۱/۶۱±۱۰/۶۱	۰/۰۰۱
فشار خون سیستولی (میلی‌متر جیوه)	۱۱۸/۴۲±۹/۳۵	۱۱۵/۵۳±۱۰/۰۲	۰/۳۰
فشار خون دیاستولی (میلی‌متر جیوه)	۸۳/۹۵±۱۰/۷۰	۷۹/۸۴±۸/۸۴	۰/۱۶
گلوکز ناشتای سرم (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۰۸/۶۳±۲۵/۰	۹۲/۲۱±۱۶/۳۹	۰/۰۰۲
انسولین سرم (میکروواحد بین المللی در میلی‌لیتر)	۱۷/۲۲±۹/۴۹	۱۴/۶۴±۴/۹۰	۰/۲۸
تری‌گلیسرید سرم (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۷۶/۵۳±۹۸/۶۴	۱۶۲/۵۸±۸۷/۲۹	۰/۳۱
کلسترول تام سرم (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۸۹/۷۹±۲۸/۵۸	۱۸۴/۷۹±۳۰/۳۳	۰/۳۴
کلسترول - LDL سرم (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۰۴/۱۶±۲۶/۸۰	۱۰۰/۴۷±۱۸/۲۱	۰/۳۲
کلسترول - HDL سرم (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۴۷/۱۱±۱۰/۷۸	۴۹/۵۸±۱۱/۹۵	۰/۰۵
آلانین آمینو ترانسفراز سرم (واحد بین‌المللی در لیتر)	۴۱/۳۷±۱۹/۶۱	۳۴/۲۱±۲۲/۷۱	۰/۳۰
آسپاراتات آمینو ترانسفراز سرم (واحد بین‌المللی در لیتر)	۳۰/۰۰±۱۲/۷۹	۲۳/۲۱±۸/۴۲	۰/۰۴
آلکالن فسفاتاز سرم (واحد بین‌المللی در لیتر)	۱۸۶/۰۵±۵۹/۸۶	۱۷۵/۲۶±۳۷/۶۶	۰/۲۶
نسبت کلسترول - HDL بر کلسترول - LDL	۰/۴۷±۰/۱۲	۰/۴۹±۰/۰۸	۰/۲۱

\* مقادیر به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده‌اند، † مقدار  $P < 0.05$  از نظر آماری معنی‌دار است.

## بحث

پژوهش حاضر با هدف ارزیابی رژیم کم کالری با سهم کربوهیدرات، پروتئین و چربی از انرژی دریافتی به ترتیب ۵۵٪، ۲۰٪ و ۲۵٪ در مدت ۶ هفته منجر به کاهش وزن به طور متوسط ۱/۵ کیلوگرم همراه با بهبود سطح آنزیم‌های ALT، AST و اکوژنسیته‌ی کبدی گردید ( $P=0.055$ ). در سایر پژوهش‌ها نیز رژیم‌های کاهش وزن تغییرات مطلوب در سطح آنزیم‌های کبدی و بهبود وضعیت کبدی را گزارش نموده‌اند.<sup>۲۲،۲۴،۲۵</sup> در پژوهش حاضر، اگرچه سطح آنزیم‌های کبدی کاهش نشان داد اما فقط کاهش AST معنی‌دار بود ( $P=0.048$ ). Ryan و همکاران در مطالعه‌ی خود در بیماران مقاوم به انسولین دارای وضعیت مشابه بیماران NAFLD با مقایسه تاثیر دو نوع رژیم کم انرژی کم کربوهیدرات (۴۰٪ انرژی کل) و پرکربوهیدرات (۶۰٪ انرژی کل) نشان داد که تاثیر رژیم کم کربوهیدرات در کاهش سطح ALT و انسولین بیشتر بود. همچنین، در پاره‌ای از بررسی‌ها برخلاف کاهش وزن کم (به میزان ۳-۰/۵ کیلوگرم) بهبودی در وضعیت تخریب و التهاب کبدی و یا رفع استئاتوز کبدی مشاهده گردید.<sup>۲۶،۲۷</sup> همچنین، در مطالعه‌ی مورد - شاهده‌ی پارک<sup>۲۸</sup> روی ۲۵ بیمار NAFLD نشان داد رژیم کم کالری (۳۰-۲۵

کیلوکالری بر کیلوگرم وزن بدن) وزن ایده‌آل در یک سال کاهش وزن متوسط ۸ کیلوگرم در ۱۲ بیمار سبب بهبودی آشکار در سطح آنزیم‌های ALT و AST و رسیدن به مقادیر طبیعی آن‌ها در مقایسه با گروه بدون کاهش وزن (۱۲ بیمار) گردید. یافته‌های مشابه در بررسی de Luis و همکاران<sup>۲۵</sup> و نیز در بررسی‌هایی که اثر رژیم کم انرژی توام با ورزش مورد بررسی قرار گرفته مشاهده گردید.<sup>۲۹-۳۱</sup> این در حالی است که در گذشته تصور می‌شد کمینه کاهش وزن به میزان ۱۰٪ به احتمال زیاد بتواند در بهبود وضعیت آنزیم‌های کبدی تاثیرگذار باشد.<sup>۱۲</sup> بنابراین در کل می‌توان گفت با استفاده از رژیم کم کالری به عنوان یکی از شیوه‌های درمانی قابل توصیه برای بیماران NAFLD کاهش وزن صورت گرفته و به نوبه‌ی خود سبب کاهش سطح آنزیم‌های کبدی و نیز کاهش تجمع چربی در کبد گردیده است.

در بررسی حاضر رژیم کم کالری با کربوهیدرات متوسط به مدت ۶ هفته منجر به تغییر معنی‌دار در گلوکز ناشتای سرم (۱۵٪) ( $P=0.002$ )، ولی بدون تاثیر معنی‌دار بر سطح انسولین سرم شد. همچنین، اگرچه بهبود الگوی لیپیدی با کاهش تری‌گلیسرید، کلسترول تام و کلسترول - LDL و افزایش کلسترول - HDL سرم مشاهده گردید، اما تنها افزایش کلسترول - HDL در مرز معنی‌دار آماری یافت شد

نشد. عدم مشاهده‌ی پارهای تغییرات در مطالعه Westerbacka، در مقایسه با یافته‌های سایر بررسی‌ها به احتمال زیاد وابسته به میزان انرژی دریافتی برای حفظ وزن در مقایسه با سایر پژوهش‌ها باشد، که به تبع آن سایر تغییرات متابولیکی این را نتیجه نداده است. با توجه به محدود بودن جنس افراد در این بررسی پاسخ به رژیم قابل تعمیم نمی‌باشد.

در کل یافته‌های پژوهش حاضر برخلاف کم بودن تعداد افراد مورد بررسی، در راستای یافته‌های سایر پژوهش‌های مداخله‌ای با استفاده از رژیم کاهش وزن بوده، و اثرات مثبت آن را در بهبود عوامل متابولیکی، همراه با کاهش سطح آنزیم‌های کبدی و اکوژنیسیته کبد نشان می‌دهد.

سپاسگزاری: از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد و مرکز تحقیقات علوم تغذیه به دلیل قبول هزینه‌ی طرح و نیز از تمام بیماران شرکت‌کننده در مطالعه کمال تشکر را می‌نماید.

که به احتمال زیاد متاثر از حجم نمونه و یا مدت مداخله‌ی رژیمی بوده و با افزایش تعداد افراد مورد بررسی یا افزایش مدت تبعیت رژیمی تغییرات به سطح آماری معنی‌دار می‌رسید. این یافته‌ها همسو با یافته‌های بررسی‌های Yamamoto<sup>۲۲</sup>، Cankurtaran<sup>۲۴</sup>، Okita<sup>۲۳</sup> و Tandler<sup>۱۸</sup> می‌باشد. با این وجود مطالعه‌ی Westerbacka و همکاران<sup>۱۹</sup> با هدف مقایسه اثر دو نوع رژیم ایزوکالری با محتوای چربی رژیم غذایی ۵۶٪ (پرچرب) در مقایسه با ۱۶٪ (کم چرب)، در یک کارآزمایی بالینی متقاطع روی ۱۰ زن با میانگین سنی ۴۳±۵ سال و چاق که میزان انرژی بر مبنای حفظ وزن تعریف شده بود، به مدت ۲ هفته سبب کاهش متوسط ۲۰٪ در رژیم کم چرب و افزایش ۳۵٪ در چربی کبد در رژیم پرچرب به طور معنی‌دار گردید.<sup>۱۹</sup> این تغییرات با تغییرات مشابه در انسولین سرم همراه بود، اما تغییر معنی‌داری در لیپیدها و اسیدهای چرب آزاد سرم، سطح آنزیم‌های کبدی، وزن، توده‌ی چربی درون شکمی و زیر جلدی دیده

## References

- Ludwig J, Viggiano T, McGill D, Oh B. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-8.
- Kotronen A, Yki-Jarvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 27-38.
- Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce L, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000; 132: 112-7.
- Clark J. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40 Suppl 1: S5-10.
- Browning J, Szczepaniak L, Dobbins R, Nuremberg P, Horton J, Cohen J, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40: 1387-95.
- McCullough AJ. The epidemiology and risk factors of NASH, in *Fatty Liver Disease: NASH and Related Disorders*, F. GC, et al, editors. Malden MA: Blackwell Publishing 2005. p 23-37.
- Powell E, Cooksley W, Hanson R, Searle J, Halliday J, Powell W. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11: 74-80.
- Mofrad P, Sanyal A. Nonalcoholic fatty liver disease. *Med Gen Med* 2003; 5: 14-8.
- Patel T, JG. L. Fatty liver. *eMedicine Journal* 2001; 2: 8.
- American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 1702-4.
- Jamali R, Khonsari M, Merat S, Khoshnia M, Jafari E, Kalhori A, et al. Persistent alanine aminotransferase elevation among the general Iranian population: prevalence and causes. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2867-71.
- Chitturi S, Farrell G, Hashimoto E, Saibara T, Lau G, Sollano J. Non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: definitions and overview of proposed guidelines. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 778-87.
- Saadeh S, Younossi Z, Remer E, Gramlich T, Ong J, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 745-50.
- Andersen T, Gluud C, Franzmann M, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991; 12: 224-9.
- Suzuki A, Lindor K, Saver J, Lymp J, Mendes F, Muto A, et al. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2005; 43: 1060-6.
- Chan H, de Silva H, Leung N, Lim S, Farrell G. How should we manage patients with non-alcoholic fatty liver disease in 2007? *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 801-8.
- Benjaminov O, Beglaibter N, Gindy L, Spivak H, Singer P, Wienberg M, et al. The effect of a low-carbohydrate diet on the nonalcoholic fatty liver in morbidly obese patients before bariatric surgery. *Surg Endosc* 2007; 21: 1423-7.
- Tandler D, Lin S, Yancy W, Mavropoulos J, Sylvestre P, Rockey D, et al. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 589-93.
- Westerbacka J, Lammi K, Hakkinen A, Rissanen A, Salminen I, Aro A, et al. Dietary fat content modifies liver fat in overweight non diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2804-9.
- Ravanshad S, Amirkalali B, Saberfirozi M, Zare N, Maram E. Therapeutic effects of restricted diet in obese patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Pak J Med Sci* 2005; 21: 472-5.

21. Zivkovic A, German J, Sanyal A. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for non-alcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 285-300.
22. Yamamoto M, Iwasa M, Iwata K, Kaito M, Sugimoto R, Urawa N, et al. Restriction of dietary calories, fat and iron improves non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 498-503.
23. Pickering T, Hall J, Appel L, Falkner B, Graves J, Hill M, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation* 2005; 111: 697-716.
24. Cankurtaran M, Tayfur O, Yavuz B, Geyik S, Akhan O, Arslan S. Insulin resistance and metabolic syndrome in patients with NAFLD but without diabetes: effect of a 6 month regime intervention. *Acta Gastroenterol Belg* 2007; 70: 253-9.
25. de Luis D, Aller R, Izaola O, Sagrado M, Conde R, Gonzalez J. Effect of a hypocaloric diet in transaminases in nonalcoholic fatty liver disease and obese patients, relation with insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 74-8.
26. Clark J. Weight loss as a treatment for nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40 Suppl 1: S39-43.
27. Petersen K, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler R, Shulman G. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 603-8.
28. Park HS, Kim MW, Shin ES. Effect of weight control on hepatic abnormalities in obese patients with fatty liver. *J Korean Med Sci* 1995; 10: 414-21.
29. Hickman I, Jonsson J, Prins J, Ash S, Purdie D, Clouston A, et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut* 2004; 53: 413-9.
30. Huang M, Greenson J, Chao C, Anderson L, Peterman D, Jacobson J, et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1072-81.
31. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S, et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997; 27: 103-7.
32. Okita M, Hayashi M, Sasagawa T, Takagi K, Suzuki K, Kinoyama S, et al. Effect of a moderately energy-restricted diet on obese patients with fatty liver. *Nutrition* 2001; 17: 542-7.

## Original Article

# Effect of Moderate-carbohydrate and Low-calorie Diet on Metabolic Risk Factors, Liver Enzymes and Sonographic Findings in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)

Farsad Naeimi A<sup>1</sup>, Khoshbaten M<sup>2</sup>, Ebrahimi-Mameghani M<sup>3</sup>, Arefhosseini S<sup>4</sup>, Rashid J<sup>5</sup>, Noormohammadi M<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Nutrition, & <sup>2</sup>Liver and Gastrointestinal Disease Research Center, Faculty of Medicine, & <sup>3</sup>Department of Nutritional Epidemiology, Nutrition Research Center, Faculty of Nutrition, & <sup>4</sup>Department of Nutritional Biochemistry, Nutrition Research Center, Faculty of Nutrition, & <sup>5</sup>Department of Radiology, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, <sup>6</sup>Faculty of Nutrition and Food Engineering, Shahid-Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

e-mail: ebrahimimamagani@tbzmed.ac.ir

Received: 19/12/2012 Accepted: 06/03/2013

### Abstract

**Introduction:** At present, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) as the hepatic manifestation of the metabolic syndrome is the most common chronic liver disease. Although there is no cure for it yet, it is considered a priority among approaches for lifestyle modifications. This study was aimed to investigate the effect of moderate-carbohydrate, low-calorie diet in patients with NAFLD. **Materials and Methods:** A total of 19 overweight or obese subjects with NAFLD were studied for 6 weeks in a randomized controlled clinical trial. A low-calorie moderate-carbohydrate diet (55% energy from carbohydrate) was designed based on dietary habits, age, gender, height and weight of patients. At beginning and end of the study, biochemical parameters including fasting glucose, liver enzymes, insulin, triglycerides, total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL-C) and low-density lipoprotein (LDL-C) cholesterol were assessed and height, weight and blood pressure were measured. Data were analyzed by SPSS software. **Results:** The average age was 38.94±8.56 years and body mass index (BMI) was 29.44±2.88 kg/m<sup>2</sup>. After six weeks of dietary intervention, weight, fasting glucose levels and enzyme aspartate amino transferase (AST) decreased significantly and HDL cholesterol increased. Hepatic ultrasound findings also showed a relative improvement in 6 patients, and one patient who had a complete remission, statistical significance borderline (p=0.055). **Conclusions:** The findings of the present study suggest the role of carbohydrate in low-calorie diets, which significantly improved metabolic status of the liver in NAFLD patients, in more than one third of the subjects over a period of 6 weeks.

**Keywords:** Non-alcoholic fatty liver disease, Obesity, Low-calorie diet, Carbohydrate, Lipid profile