

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Ahmad Hormati¹, Mansoureh Shakeri², Abolfazl Iranikhah³,
Mahboobe Afifian⁴, Seyed Saeed Sarkeshikian^{1,*}

¹ Assistant Professor, Gastroenterology and Hepatology Disease Research Center, Qom University of Medical Science, Beheshti Hospital, Qom, Iran

² MSc in ICU Nursing, Faculty of Nursing and Midwifery, Gastroenterology and Hepatology Disease Research Center, Qom University of Medical Science, Beheshti Hospital, Qom, Iran

³ Associate professor, Qom University of Medical Science, Qom, Iran

⁴ MSc in Health Information Technology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a common cause of chronic liver disease worldwide. Recent studies have shown that NAFLD occurs in both sexes, at any age, and in any economic situation. In Iran, the prevalence of NAFLD has been reported between 2.09% and 2.9%. The most common cause of the disease is insulin resistance, along with obesity and cardiovascular disease. The true incidence and prevalence of NAFLD can be difficult to determine due to the variability in the definition of the disease. Clinical symptoms of fatty liver disease are often unreliable and non-specific, and diagnostic methods include biochemical markers of radiological imaging accompanied by liver biopsy. The most commonly used treatments are diet, exercise, and pharmacological and surgical treatment of the liver. In this article, after the introduction of the disease and symptoms, epidemiology, etiology, complications, laboratory findings, differential diagnoses, treatment, and follow-up are described. Diagnostic methods of this disease include laboratory tests, biomarkers, imaging studies such as ultrasonography, computed tomography, magnetic resonance imaging, and fibroscopy, and biopsy sampling. Interactions such as lifestyle changes, weight loss, insulin resistance management, lipid lowering factors, decrease weight, drugs, surgery, and liver transplantation are effective treatments. Management of NAFLD and early and correct diagnosis and treatment of this disease can reduce the mortality and morbidity of the disease.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver, Metabolic syndrome, Non-alcoholic steatohepatitis

please cite this paper as:

Hormati A, Shakeri M, Iranikhah A, Afifian M, Sarkeshikian SS. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Govaresh* 2019;23:203-212.

***Corresponding author:**

Seyed Saeed Sarkeshikian, MD
Gastroenterology & Hepatology Disease Research
Center, Qom University of Medical Sciences,
Beheshti Hospital, Qom, Iran
Tel: + 98 25 36122053
Fax: + 98 25 36122858
E-mail: sarkeshik@hotmail.com

Received: 03 Jul. 2018

Edited: 17 Nov. 2018

Accepted: 18 Nov. 2018

مروری بر بیماری کبد چرب غیر الکلی

احمد حرمتی^۱، منصوره شاکری^۲، ابولفضل ایرانی خواه^۳، محبوبه عفیفیان^۴، سید سعید سرکشیکیان^{۱*}

^۱ استادیار، فوق تخصص گوارش و کبد، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی قم، بیمارستان شهید بهشتی، قم، ایران
^۲ کارشناس ارشد مراقبت ویژه، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی قم، بیمارستان شهید بهشتی، قم، ایران
^۳ دانشیار فوق تخصص گوارش اطفال، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی قم، بیمارستان حضرت معصومه، قم، ایران
^۴ کارشناس ارشد فن آوری اطلاعات سلامت دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

بیماری کبد چرب غیرالکلی^۱ یک علت شایع و در حال افزایش بیماری مزمن کبدی در سراسر دنیاست. در پژوهش های اخیر نشان داده شده که کبد چرب غیر الکلی در هر دو جنس، در هر سنی و در هر وضعیت اقتصادی اجتماعی اتفاق می افتد. در ایران، شیوع بیماری کبد چرب غیرالکلی بین ۲/۹ تا ۲۰/۹ درصد گزارش شده است. شایع ترین علت بیماری مقاومت به انسولین به همراه چاقی و بیماری های قلبی عروقی است. بروز و شیوع واقعی کبد چرب غیرالکلی را به علت تنوع در تعریف بیماری به سختی می توان مشخص کرد. علائم بالینی بیماری کبد چرب اغلب غیر قابل اعتماد و غیر اختصاصی است و روش های تشخیصی شامل نشانگرهای بیوشیمیایی تصویربرداری رادیولوژیک همراه با بیوپسی کبدی است. درمان های شایع رژیم غذایی، ورزش و درمان دارویی و جراحی و پیوند کبد می باشد. در این مقاله پس از معرفی بیماری و علائم، همه گیر شناسی، اتیولوژی، عوارض و سیر بیماری، یافته های آزمایشگاهی، روش های تشخیص افتراقی و درمان و پیگیری بیماری توضیح داده شده است. روش های تشخیصی این بیماری تست های آزمایشگاهی، بیومارکرها، مطالعات تصویر برداری از قبیل سونوگرافی، CT، MRI، فیبرواسکن و بیوپسی می باشد. مداخلاتی از قبیل تغییرات سبک زندگی، کاهش وزن، مدیریت موارد ابتلا به مقاومت انسولین، عوامل کاهش دهنده چربی، کاهش وزن، داروها، جراحی و پیوند کبد از روش های درمانی مؤثر می باشند. مدیریت بیماری کبد چرب غیرالکلی و تشخیص و درمان زود هنگام و صحیح این بیماری می تواند منجر به کاهش مرگ و میر و عوارض ناشی از بیماری گردد.

کلید واژه: کبد چرب غیرالکلی، سندروم متابولیک، استئاتوهپاتیت غیرالکلی

گوارش/ دوره ۲۳، شماره ۴/ زمستان ۱۳۹۷/ ۲۰۳-۲۱۲

1. Non-alcoholic fatty liver disease

اغلب با حداقل یکی از ویژگی های سندرم متابولیک شامل اختلال تحمل گلوکز، چاقی مرکزی، هیپرتانسیون، هیپرتری گلیسیریدمی و HDL^۲ پایین همراهی دارد. شیوع آن با افزایش شدت و تعدد ویژگی های سندرم متابولیک افزایش می یابد. با وجود این که بیماری های خاموش کبد شایع نمی باشند و استئاتوزیس شایعترین یافته بوده اما اختلالات التهابی یک گروه مهم را تشکیل می دهند.^(۳و۲) علل ثانویه کبد چرب شامل داروها، سموم، تغذیه وریدی، هیپوتیروئیدی و جراحی بای پس ژژنوالیئال^۳ می باشد (جدول ۱ و ۲).^(۳-۵و۱) کبد چرب غیرالکلی برای اولین بار در دهه ۱۹۵۰ و زمانی که کبد چرب در گروهی از بیماران چاق تشخیص داده شد توصیف گردید. در سال ۱۹۸۰ لودویگ^۴ و همکاران در مایو کلینیک ۲۰ بیمار چاق، دیابتی و غیرالکلی را معرفی کردند که در بیوپسی کبد یافته های مشابه بیماران دچار بیماری کبد الکلی داشتند و اصطلاح کبد چرب غیرالکلی از آن زمان بوجود آمد.^(۶و۳)

همه گیر شناسی

بروز و شیوع واقعی کبد چرب غیرالکلی را به علت تنوع در تعریف بیماری و فقدان روش های استاندارد تشخیصی به سختی می توان مشخص کرد. تقریباً ۳۰٪ جمعیت جهان به کبد چرب غیرالکلی مبتلا هستند که ۵٪ آنها دچار استئاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH) شده و از

2. High-density lipoprotein
3. Jejunioleal bypass surgery
4. Ludwig

زمینه و مقدمه:

بیماری کبد چرب غیرالکلی یک علت شایع و در حال افزایش بیماری مزمن کبدی در سراسر دنیاست. به وجود هپاتواستئاتوز در غیاب مصرف الکل بیماری کبد چرب غیرالکلی گفته می شود که در واقع تظاهر کبدی سندرم متابولیک است. هپاتواستئاتوز به تجمع چربی در کبد بیش از ۱۰-۵ درصد وزن آن اطلاق می گردد. کبد چرب غیرالکلی طیفی از استئاتوز خوش خیم تا استئاتوهپاتیت غیر الکلی همراه با التهاب (NASH)^(۱) و سیروز کبدی است.^(۲و۱) کبد چرب غیرالکلی اولیه

1. Nonalcoholic steatohepatitis

*نویسنده مسئول: سید سعید سرکشیکیان

قم، بیمارستان شهید بهشتی، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی قم

تلفن: ۰۲۵-۳۶۱۲۲۰۵۲

نمبر: ۰۲۵-۳۶۱۲۲۸۵۸

پست الکترونیک: sarkeshik@hotmail.com

تاریخ دریافت: ۹۷/۴/۱۲

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۷/۸/۲۶

تاریخ پذیرش: ۹۷/۸/۲۷

جدول ۱: علل دارویی کبد چرب (۱۳۹۳ و ۱۳۹۴)

سایر داروها و سموم	فلزات	داروهای سیتوتوکسیک و سیتواستاتیک
* آمیدارون	* آنتیمونی	* آزاسیتیدین
* دی اتیل آمینواتوکسی	* نمک های باریم	* آزاسرین
* هگزسترون	* کروم	* بلومایسین
* اتیونین	* فسفوروس	* متوترکسات
* اتیل بروماید	* فلزات نادر با عدد اتمی پایین	* پرومایسین
* استروژنها	* تالیوم	* تترا سایکلین
* گلوکوکورتیکوئیدها	* اورانیوم	* داکمی سایکلین
* داروهای انٹی رتروویرال		* I - اسپاراژیناز
* هیدرالازین		
* هایپوگلیسین		
* اروتات		
* برهگزلیین مالات		
* سافرول		
* تاموکسیفن		

جدول ۲: علل ثانویه کبد چرب (۱۳۹۳ و ۱۳۹۴)

علل ثانویه کبد چرب
* بیماری کبد الکلی
* هیپاتیت C ژنوتیپ ۳
* داروها
* سندرم ری
* کبد چرب حاد بارداری
* سندرم هِلپ (HELLP)
* انواع جراحی
- انحراف مسیر صفراوی پانکراسی
- برداشتن قسمت وسیع روده باریک
- انحراف مسیر معده
- انحراف مسیر ژوژنوم
* اختلالات متابولیسم مادرزادی
- ایتالیوپروتئینمی
- بیماری ذخیره ای کلسترول استر
- گالاکتوزومی
- بیماری ذخیره ای گلیکوژن
- عدم تحمل ارثی فروکتوز
- هموسیتینوری
- کمبود کارنتین سیستمیک
- تیروزینمی
- سندرم وبر- کریستین
- بیماری ویلسون
- سندرم ولمن
* سایر علل
- تماس صنعتی پتروشیمی
- بیماری التهابی روده
- لیپودستروزی
- سندرم رشد بیش از حد باکتری
- گرسنگی طولانی
- تغذیه وریدی

است و وجود کبد چرب غیرالکلی در بیماران دیابتی نیز فاکتور خطر افزایش بیماری های قلبی عروقی و مرگ و میر می باشد. (۱) میزان شیوع کبد چرب غیرالکلی در کل جهان ۲۴-۱۰ درصد تخمین زده شده است و در افراد چاق شیوع کبد چرب غیرالکلی به ۷۴-۵۷/۵ درصد هم می رسد. (۷) در آمریکا و اروپا شیوع آن ۲۰-۱۴ درصد است. در آمریکا این بیماری یکی از شایعترین علل مراجعه بیماران به متخصصین گوارش به صورت سرپایی نیز است. (۸ و ۹) در کشورهای آسیایی نیز شیوع آن از ۱۲/۲ درصد در فیلیپین تا ۱۷/۲ درصد در چین جنوبی متغیر است و انتظار می رود با افزایش شیوع چاقی، دیابت و سندرم متابولیک در کشورهای آسیایی این مقدار در دهه اخیر و در آینده افزایش بیشتری داشته باشد. (۱)

در مطالعات انجام شده در ایران، شیوع بیماری کبد چرب غیرالکلی بین ۲/۰۹ تا ۲/۹ درصد گزارش شده است. (۱۰ و ۹) مطالعه ای که در استان گلستان در سال ۱۳۸۵ انجام شد، میزان بیماری کبد چرب ۲ درصد در جمعیت عمومی بالاتر از ۱۸ سال گزارش شد. (۱۱) در مطالعه دیگر شیوع استئاتوهپاتیت غیرالکلی در ایران، در تهران ۲/۵٪، هرمزگان ۱/۶٪، گلستان ۷/۸٪ و در کل شیوع ۲/۵٪ را گزارش کردند که در کل در مردان شایعتر از زنان (۴/۴٪ به ۲٪) بود. (۱۲) در مطالعه ای که در شهر زاهدان انجام شد ۳۲٪ افراد مراجعه کننده به کلینیک سونوگرافی مبتلا به کبد چرب غیرالکلی بودند. (۱۳) بر خلاف مطالعات قبلی که بیشترین شیوع آن در خانم ها بوده در پژوهش های اخیر نشان داده شده که کبد چرب غیرالکلی در هر دو جنس، در هر سنی و در هر وضعیت اقتصادی اجتماعی اتفاق می افتد. اگرچه چاقی و دیابت در اعضای یک خانواده شایعتر می باشد.

علایم بالینی

حدود ۴۸ تا ۱۰۰ درصد بیماران کبد چرب غیرالکلی بی علامتند. برخی از بیماران درد مبهم ربع فوقانی راست شکم، تهوع و بیحالی دارند. هیپاتومگالی معمولا دیده می شود ولی اغلب دلیل چاقی در معاینه قابل ارزیابی نیست علایم بالینی بیماری کبد چرب غیر قابل اعتماد و غیر اختصاصی است و با شدت بیماری در بافت شناسی ارتباطی ندارد. خستگی علامت شایع در بیماران است. بروز آسیت، زردی، آنژیوم عنکبوتی، اریتم کف دست، اسپلنومگالی و ایجاد خونریزی از اریس ها نشانه‌هنده سیروز جبران نشده کمتر شایع است. یافته های آزمایشگاهی افزایش AST و ALT ۲ تا ۴ برابر، AST/ALT > ۱، افزایش مختصر آلکالین فسفاتاز، بیلی روبین، آلبومین، پروترومبین و فریتین نرمال و ANA با تیترا پایین را نشان می دهد. (۱۴ و ۱۵)

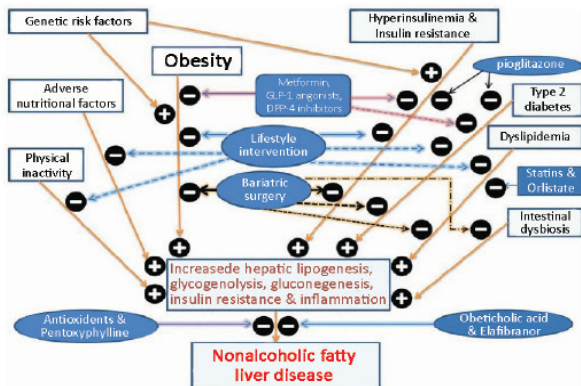
بین سطح فریتین سرم و فیبروز کبد در میان بیماران NAFLD ارتباط وجود دارد و اگر این نتایج در تحقیقات بیشتری تکرار شود، اندازه گیری سطح فریتین سرم برای پیش بینی احتمال فیبروز پیشرفته کبد توصیه می شود. (۱۶)

علل

مکانیسم اصلی ایجاد کبد چرب غیرالکلی مقاومت به انسولین است و عوامل خطر اصلی آن چاقی، دیابت و هیپرلیپیدمی می باشند. (۵) دیابت شیرین (ملیتوس) یکی از شایعترین بیماری های متابولیک در جهان است و عمده ترین علت متابولیک بروز کبد چرب غیرالکلی دیابت است. شیوع دیابت در افراد بالای ۲۰ سال در آمریکا، ۱۱/۳٪ کل جمعیت می باشد (شیوع در سن کمتر از ۲۰ سال تنها ۰/۲٪ است). (۷) دیابت تیپ ۲ و کبد چرب غیرالکلی اغلب همزمان وجود دارند چون فاکتور خطر افزایش چربی و مقاومت به انسولین در آنها مشترک است. دیابت تیپ ۲ و اختلال تحمل گلوکز در ۳۳-۱۸ درصد بیماران کبد چرب غیرالکلی دیده می شود و استئاتوهپاتیت

این گروه (۵٪) نیز حدود ۲۰٪ به سیروز کبدی مبتلا می شوند. این بدان معنی است که حدود ۶ میلیون نفر در آمریکا، در خطر ایجاد سیروز به علت کبد چرب غیرالکلی طی دو دهه آینده هستند و شدت فیبروز کبد قوی ترین عامل پیشگویی کننده موربیدیته و مرگ و میر در این بیماران است. (۴) اپیدمی چاقی در دنیا در حال افزایش است. در دنیا حدود یک میلیارد نفر افزایش وزن دارند و حدود سیصد میلیون نفر چاق می باشند. کبد چرب غیرالکلی شایعترین بیماری مزمن کبدی است. (۵) چاقی و سندرم متابولیک از عوامل پیش بینی کننده در حال افزایش بیماری کبدی چربی در ایران می باشد، بنابراین پیش بینی می شود که شیوع NAFLD / NASH و عوارض مرتبط با آن در آینده افزایش یابد. (۳ و ۴) در برخی مطالعات افزایش خطر مرگ و میر قلبی عروقی نیز مشاهده شده

کبد چرب غیر الکلی



شکل ۲: پاتوژنز کبد چرب غیر الکلی و تاثیرات مداخلات (+) نشاندهنده موارد مثبت و (-) نشاندهنده موارد منفی (۲۲)

تشخیص:

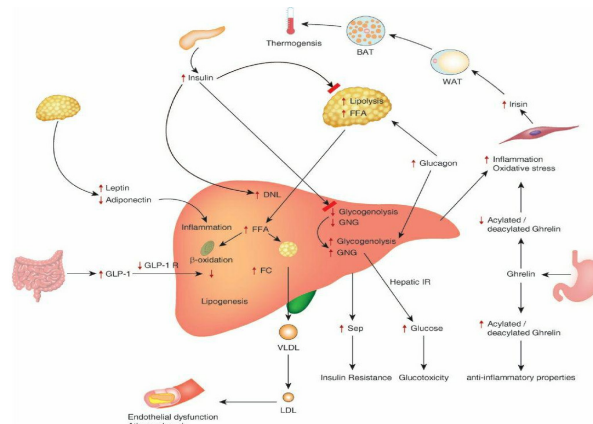
۱- یافته های بافت شناسی:

انستیتو ملی بیماری های دیابت، گوارش و کلیه (NIDDK) که حامی مطالعات بالینی استئاتوهپاتیت غیر الکلی است یک سیستم نمره دهی بافت شناسی را برای استئاتوهپاتیت غیر الکلی طراحی کرده است به طوری که هر ۳ ضایعه بافت شناسی شامل ماکرواستئاتوز زون ۳، بالونی شدن هپاتوسیت ها و التهاب مخلوط لوبولی برای تشخیص آن باید وجود داشته باشد. سایر شواهد که وجودشان ضروری نیست ولی اغلب در بافت شناسی دیده می شوند شامل التهاب خفیف - متوسط پورتال، اجسام اسیدوفیل، هستک های گلیکوژنه، رنگ آمیزی پرئودیک اسید مثبت پس از دیاستاز سلول های کوپفر، لیپوگرانولوما، فیبروز زون ۳ پری سینوزوئیدی، هیالین مالوری در هپاتوسیت های بالونی شده، مگامیتوکندری و سیدروز خفیف می باشد. (۱۲ و ۱۱ و ۱۰ و ۹ و ۸ و ۷ و ۶ و ۵ و ۴ و ۳ و ۲ و ۱)

۲- یافته های تصویر برداری:

پس از تشخیص کبد چرب غیر الکلی توسط پاتولوژی، ارزیابی مقدار چربی کبد با استفاده از MRI^۲، CT^۳ و اسپکتروسکوپی رزونانس مغناطیسی^۵ می تواند جایگزین بیوپسی در پایش بیماران باشد. سونوگرافی نشان دهنده بافت کبدی هیپراکو همراه با اکوی روشن (Bright Liver) در تقابل با اکوژنیسیته پایین طحال یا کلیه، مشخصه استئاتوز می باشد. هم فیبروز و هم استئاتوز ظاهر یکسانی در سونوگرافی دارند هر چند الگوی خشن تر مطرح کننده فیبروز است. حساسیت سونوگرافی بالا و حدود ۹۴-۶۰٪ می باشد ولی در بیماران با استئاتوز ساده کمتر است. (۱۸ و ۸) مطالعات نشان می دهد معیار توده بدنی BMI^۶ با درجه سفتی کبد در ترانزینت الاستوگرافی ارتباط دارد. (۱۹)

1. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases
2. Magnetic resonance imaging
3. Computed tomography
4. Nuclear magnetic Resonance Spectroscopy
5. Body Mass Index



شکل ۱: مکانیسم پاتوفیزیولوژی و پیشرفت و علائم بیماری کبد چرب غیر الکلی (۱۴)

غیر الکلی در ۱۲٪ بیماران دیابتی در مقایسه با ۴٪ بیماران غیر دیابتی گزارش شده است. همچنین دیابت خطر مرگ ناشی از کبدی را تا ۲۲ برابر و مرگ کلی را ۲/۶-۳/۳ برابر در بیماران کبد چرب غیر الکلی افزایش می دهد. دیابت همچنین فاکتور خطر پیشرفت بیماری کبدی به سمت سیروز نیز هست و در مقایسه با افراد غیر دیابتی، بیماران با دیابت تیپ ۲ خطر بیشتری برای ایجاد فیبروز و سیروز دارند (شکل ۱). بر عکس وجود کبد چرب غیر الکلی در بیماران دیابتی نیز فاکتور خطر افزایش بیماری های قلبی عروقی و مرگ و میر می باشد. از طرف دیگر در مطالعات متعددی مشخص شده که کبد چرب غیر الکلی نیز یک فاکتور خطر ایجاد دیابت در آینده است. (۱۲ و ۱۱)

کبد چرب غیر الکلی همچنین با اختلالات متابولیسم لیپید و سندرم های مربوط به مقاومت انسولین از قبیل دیابت لیپوتروفیک و سندرم مائوریک^۱ نیز مرتبط است. (۱)

سایر علل بیماری کبد چرب را می توان به دو گروه اصلی تقسیم کرد: گروه اول داروها و سموم و گروه دوم اختلالات ناشی از علل ثانویه می باشند.

فرایند ایجاد بیماری

پاتوژنز کبد چرب غیر الکلی هنوز به درستی مشخص نشده است ولی چند مکانیسم احتمالی می تواند آسیب کبدی مرتبط با سندرم متابولیک را توضیح دهد. به نظر می رسد مقاومت به انسولین نقش مرکزی در پاتوژنز کبد چرب غیر الکلی بازی می کند. مقاومت به انسولین ویژگی اصلی سندرم متابولیک است که این سندرم شامل چاقی، هیپرتانسیون، دیابت و دیس لیپیدمی می باشد. به نظر می رسد کبد چرب غیر الکلی که تظاهر کبدی سندرم متابولیک باشد. (۱۷ و ۹) اگرچه چاقی و وزن زیاد در اکثر بیماران کبد چرب غیر الکلی وجود دارد ولی استئاتوهپاتیت می تواند در افراد با وزن نرمال هم دیده شود. ارتباط مستقیمی بین وجود چاقی و ایجاد استئاتوهپاتیت غیر الکلی مشاهده شده است اما همه افراد چاق به آن مبتلا نمی شوند. (۱۱ و ۸ و ۱۰) مقاومت به انسولین اختلالات در متابولیسم لیپید را تشدید می کند و در نتیجه منجر به افزایش رسیدن اسیدهای چرب آزاد به کبد، اختلال در بتا اکسیداسیون میتوکندریایی، لیپوژنز جدید و کاهش خروج چربی از کبد می گردد که همه این موارد منجر به ایجاد کبد چرب می شوند. (شکل ۲) برخی پژوهشگران معتقدند که هیپرانسولینمی در کبد چرب غیر الکلی نتیجه کاهش استخراج انسولین توسط کبد است. (۸ و ۶ و ۵ و ۴ و ۳ و ۲ و ۱)

1. Mauriac



شکل ۳: تشخیص کبد چرب

۱- بیومارکرهای التهاب:

التهاب یک جزء اساسی در ایجاد کبد چرب غیرالکلی است. اما مارکر مشخصی که پیش بینی کننده بیماری باشد وجود ندارد. CRP (۲۰۱۷) یک مارکر التهابی دیگر است و در برخی مطالعات افزایش CRP و فریتین در موارد استئاتوهپاتیت غیرالکلی در مقایسه با استئاتوز ساده حساسیت بالایی داشته است. همچنین در موارد فیبروز پیشرفته نیز در مقایسه با فیبروز خفیف افزایش قابل توجهی دارد. سایر مارکرهای التهابی از قبیل cc کموکلین لیگاند ۲ (CCL2) و هیالورونیک اسید هم در بیماران استئاتوهپاتیت غیرالکلی افزایش نشان می دهند. (۱۶-۱۸و۱۴)

۲- بیومارکرهای فیبروز:

بیومارکرهای اصلی فیبروز اسید هیالورونیک و کلاژن تیپ ۴ می باشند که در برخی مطالعات حساسیت و ویژگی آنها تا ۸۵-۸۰٪ هم گزارش شده است. (۲۴و۱۷)

۳- بیومارکرهای استرس اکسیداتیو:

استرس اکسیداتیو یک عامل مهم در پیشرفت استئاتوهپاتیت است. بسیاری از مارکراتی استرس اکسیداتیو ارزیابی شده اند از جمله محصولات پراکسیداسیون لیپید، ماده واکنش دهنده به تیوباربتوریک اسید، LDL اکسید شده، سطوح ویتامین E، فعالیت گلوکوتاتیون پراکسیداز (GSH-PX)، فعالیت GSH-PX اریتروسیت ها، فعالیت دیس موتاز سوپراکسید مس به روی، سطوح بالای تیوردوکسین (TRX) و اتان تنفسی. (۲۴و۱۷و۱۸)

۴- بیومارکرهای آپوپتوز:

آپوپتوز یک مرگ برنامه ریزی شده سلولی است که در استئاتوهپاتیت غیرالکلی افزایش می یابد. سیتوکراتین ۱۸ (CK-18) که یک مارکر آپوپتوز است به طور مستقل در برخی مطالعات استئاتوهپاتیت غیرالکلی

2. C-reactive protein
3. chemokine (C-C motif) ligand 2

استئاتوز attenuation (تضعیف) پایین پارانشیم کبدی همراه با ظاهر سیاه تر کبد نسبت به طحال را نشان می دهد. (۲۱و۱۸و۸)
مطالعات رزونانس مغناطیسی با چندین روش در استئاتوز کاربرد دارد که شامل تکنیک های قراردادی، تصویر برداری شیمیایی و اشباع چربی می باشد. روش قراردادی به علت حساسیت پایین آن استفاده زیادی ندارد. MRI با استفاده از شیفت شیمیایی گرادیان-ا کو و اشباع چربی از تفاوت در تشدید فرکانس های مغناطیسی بین آب و چربی استفاده می کند. هر دو این تکنیک ها به دقت استئاتوز را تشخیص می دهند. (۱۸و۱۲و۸) (شکل ۳)

۳- فیبرواسکن:

فیبرواسکن (Transient Elastography) یک روش نسبتاً جدید برای اندازه گیری سختی کبد است که استفاده بالینی از آن در حال افزایش می باشد. در چند سال گذشته فیبرواسکن به طور فزاینده ای به عنوان یک روش غیر تهاجمی برای ارزیابی فیبروز کبد از طریق اندازه گیری سختی کبد مورد استفاده قرار گرفته است. (۲۲) فیبرو اسکن توسط یک پروپ سونوگرافی و یک وایبراتور عمل می کند و پروپ روی سطح پوست قرار گرفته و سپس امواج ارتعاشی توسط پروپ به بافت کبد جهت ارزیابی الاستیسیته کبد فرستاده می شود و با امواج برگشتی از کبد می توان درجه سفتی و فیبروز کبد را محاسبه کرد. این تست کمتر از ۵ دقیقه بطول انجامیده و نتایج سریع و غیر وابسته به اپراتور فراهم می کند. (۱۳) این روش در مطالعات مختلف بررسی شده و ضریب اطمینان خوبی را در پیشگویی فیبروز و نتایج عالی در پیشگویی سیروز کبد بدست آورده است. (۱۴)

۴- بیومارکرها:

بیومارکرهای زیادی به عنوان روش های تشخیصی غیرتهاجمی کبد چرب غیرالکلی مورد ارزیابی قرار گرفته اند. فیبروز پیشرونده با التهاب، استرس اکسیداتیو و آپوپتوز همراه است. مارکرهای این فرآیندها هدف این مطالعات می باشد. (۱۷و۸)

1. Conventional

AST/ALT و وجود دیابت می باشد که $BMI \leq 28$ و ابتلا به دیابت هر کدام یک امتیاز میگیرد $AST/ALT \leq 0.8$ دو امتیاز می گیرد.
 - BAAT Score شامل $BMI \leq 28$, $Age \leq 50$, $ALT > 2 \times ULN$ -
 $155 \leq TG$ می باشد که هر کدام یک امتیاز می گیرد.

- اندکس APRI شامل نسبت AST به پلاکت است و به راحتی با این دو آزمایش محاسبه می شود. که $APRI \leq 1/5$ بیانگر فیروز پیشرفته کبدی است.

- FIB4 از سن همراه با 3 متغیر تعداد پلاکت، AST و ALT تشکیل شده است و حساسیت 85٪ و ویژگی 65٪ برای تشخیص فیروز پیشرفته دارد.

- FibroMeter شامل 7 متغیر سن، وزن، قند خون ناشتا، ALT، AST، فریتین و تعداد پلاکت است که حساسیت 79٪ و ویژگی 96٪ برای تعیین فیروز قابل توجه دارد. (24 و 25 و 18 و 8 و 5)

3-4 BARD با درجه سفتی کبد F3-4 در ترانزیت الاستوگرافی با حساسیت 84٪، اختصاصیت 72٪، ارزش اخباری مثبت 45٪، ارزش اخباری منفی 94٪، دقت 75٪ همراه بود. $BARD = 3-4$ با درجه سفتی کبد F3-4 در ترانزیت الاستوگرافی با حساسیت 91٪، اختصاصیت 93٪، ارزش اخباری مثبت 72٪، ارزش اخباری منفی 89٪ و دقت 86٪ همراه بود. (26)

ارتباط معنی داری بین BAAT (شامل $BMI \leq 28$, $Age \leq 50$ و $ALT > 2 \times ULN$, $TG \geq 155$) و BARD (شامل AST/ALT , BMI و وجود دیابت) با درجه سفتی کبد در الاستوگرافی دیده شد و در مواردی که الاستوگرافی یا بیوپسی کبد در دسترس نیست یا بیمار تمایل به انجام آنها ندارد استفاده از BAAT و BARD برای تعیین شدت سفتی کبد قابل استفاده می باشد. (26)

از میان تست های غیر تهاجمی، فیبرواسکن با پارامتر انقباض کنترل شده (CAP) دقت خوبی در اندازه گیری میزان استئاتوز کبدی و فیروز در بیماران با NAFLD، عوامل مرتبط با تشخیص و پیشرفت NAFLD را نشان می دهد. این روش سریع، قابل اطمینان و قابل تکرار است و جهت غربالگری در کل جمعیت و پیگیری بیماری مناسب است استفاده از CAP در واقع یک پارامتر تقویت شده و کنترل شده ای که نشان دهنده ی میزان ارتفاع (Amplitude) امواج سونوگرافی هنگام عبور از کبد می باشد که در واقع می توان به وسیله ی آن به میزان رسوب چربی در کبد و آسیب آن پی برد. هرچه میزان رسوب چربی در کبد بیشتر باشد میزان CAP بالاتر خواهد بود و واحد آن dB/m می باشد این روش در تشخیص میزان رسوب چربی در کبد از روش سونوگرافی حساس تر است. این روش برای تعیین دقیق فیروز و استئاتوز در بیماران چاق با توسعه پروب XL خاص چاقی مطرح شده است. CAP با TE یک جایگزین مناسب برای سونوگرافی است که هر دو به عنوان ارزیابی اولیه و در طول پیگیری بیماران با NAFLD انجام شود. (27)

درمان

انواع درمان های مؤثر بر کبد چرب غیر الکلی در جدول 3 خلاصه شده است.

1- تغییر روش زندگی:

هدف کلی تغییر روش زندگی برای درمان کبد چرب غیر الکلی رسیدن به کاهش وزن تدریجی و پایدار در افراد چاق از طریق افزایش فعالیت بدنی و تغییرات رژیم غذایی است. (28 و 8)

1. AST to Platelet Ratio Index
2. Controlled Attenuation Parameter

را پیش بینی کرده است. سایر مارکرهای آپوتوز شامل هموسیستئین پلاسما، کاتالیز فعالیت آنزیم پرولیداز سرمی (SPEA)، سطح پنتراکسین 3 و آنتی ژن پلی پپتیدی ویژه بافتی نیز در دست مطالعه هستند. (24 و 17)

تابلوی تشخیصی:

پانل های سرولوژیک می توانند وجود یا عدم وجود التهاب نکروتیک و فیروز را در این بیماران بررسی کرده و در نتیجه از انجام بیوپسی جلوگیری کنند. برخی از این پانل ها شامل موارد زیر می باشند:

1- تابلوی (پانل) تشخیصی استئاتوز ساده:

1- SteatoTest شامل 6 جز ActiTest به علاوه BMI، گلوکز ناشتا، تری گلیسیرید و کلسترول است.

ActiTest که در ارزیابی فعالیت التهابی نکروزی در بیماران هپاتیت B و C مزمن کاربرد دارد و ارزش اخباری منفی 85٪ برای رد نکروز قابل توجه هپاتوسیت ها دارد شامل 6 جز می باشد:

(α -2 macroglobulin, haptoglobin, apolipoprotein A1, total bilirubin, GGT, ALT)

2- Liver Fat Score شامل وجود سندرم متابولیک، دیابت تیپ 2، انسولین ناشتای سرم، AST و AST/ALT می باشد.

3- Fatty Liver Index (FLI) از BMI، اندازه دور کمر، سطح تری گلیسیرید و GGT در جمعیت عمومی با شیوع پایین دیابت تیپ 2 استفاده می کند.

4- Visceral adiposity Index (VAI) که شامل BMI، اندازه دور کمر، سطح تری گلیسیرید و HDL می باشد. (24 و 18 و 14 و 8)

2- تابلوی (پانل) تشخیصی استئاتوهپاتیت غیر الکلی:

- HAIR شامل ترکیبی از وجود هیپرتانسینون، افزایش ALT و مقاومت به انسولین است که وجود حداقل 2 پارامتر با حساسیت و ویژگی بالا استئاتوهپاتیت غیر الکلی را پیش بینی می کند.

- NASTest از 13 متغیر بیوشیمیایی و بالینی تشکیل شده و ارزیابی از SteatoTest و ActiTest می باشد و می تواند با حساسیت 33٪ و ویژگی 94٪ وجود استئاتوهپاتیت غیر الکلی را تشخیص دهد (24 و 18 و 14 و 8)

3- تابلوی (پانل) تشخیصی فیروز:

- NAFLD Fibrosis Score (NFS) شامل سن، معیار توده بدن (BMI ، AST/ALT)، هیپرگلیسمی، تعداد پلاکت و آلبومین. این مدل ارزش اخباری مثبت 90٪ دارد.

- European Liver Fibrosis (ELF) شامل سن، مهار کننده بافتی متالوپروتئیناز 1، اسید هیالورونیک و P3NP می باشد. با این روش می توان از 82٪ بیوپسی ها اجتناب کرد.

- Fibro-Sure یا FibroTest یک الگوریتم شامل 5 بیومارکر است از جمله α 2 ماکروگلوبولین، آپولیپوپروتئین A1، هاپتوگلوبولین، بیلی روبین توتال و GGT. محدودیت این پانل در بیماران ژیلبرت، کلستاز و التهاب حاد می باشد که هاپتوگلوبولین بالا دارند و در 33٪ موارد نمی تواند وجود یا عدم وجود فیروز پیشرفته را تشخیص دهد.

- ActiTest از اضافه کردن ALT به مارکرهای FibroTest بدست می آید.

- BARD Score یک سیستم نمره دهی ساده است شامل BMI،

جدول ۳: روش های درمانی کبد چرب غیر الکلی (۲۳)

درمان دارویی	درمان غیر دارویی
* داروهای کاهنده وزن - اورلیستات - سیبوترامین	* اصلاح شیوه زندگی - رژیم غذایی - ورزش - ترکیب رژیم و ورزش
* داروهای حساس کننده های انسولین - تiazولادین دیون ها - متفورمین	* جراحی باریتریک محدود کننده - جراحی باریتریک سوئی جذبی - ترکیب جراحی باریتریک محدود کننده و سوئی جذبی - پیوند کبد
* داروهای ضد فیبروتیک/ هیپاتوپروتکتیو - آنتی اکسیدان (ویتامین ای) - اورسودی اکسی کولیک اسید - سایر داروها	

(شکل ۴) مطالعاتی در خصوص مصرف داروی مصرف مکمل سیلیمارین (شکل ۴) مطالعاتی در خصوص مصرف داروی مصرف مکمل سیلیمارین خوراکی اثر سیلیمارین بر سطح سرمی آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) و گاما گلوتامیل ترانسپپتیداز (γGT) در بیماران مبتلا به بیماری های کبدی نشان داد که این دارو سطح سرمی آنزیم های کبدی را بدون ارتباط بالینی کاهش می دهد. (۳۰)

الفیبرانور^۳ که یک آگونیسست پروکسیزوم^۴ می باشد که مصرف آن با دوز ۱۲۰ میلی گرم در روز بمدت یکسال باعث بهبود بیماران مبتلا به NASH متوسط تا شدید شده است بدون این که باعث تشدید فیبروز کبد شود. این دارو بخوبی توسط بیماران تحمل می شود و باعث بهبود وضعیت قلبی و متابولیک می شود. (۳۱)

در خصوص داروهای با منشا گیاهی نیز مطالعاتی انجام شده است. عصاره بذر گیاه خارمریم که به آن سیلیمارین (Silymarin) گفته می شود، ترکیبی از فلاونوئیدهاست و چهار ماده شاخص موجود در آن شامل سیلیبین (Silybin)، ایزوسیلیبین (Isosilybin)، سیلی کریستین (Silycristin) و سیلی دیانین (Silydianin) هستند. سیلی مارین اثر حفاظتی بر سلول های کبدی داشته و مطالعات قبلی بر روی این گیاه اثر آن را بر کاهش کلسترول پلازما و محتوای کلسترول کبد نشان داده است. همچنین اثرات درمانی بر کبد چرب، سیروز کبدی، ضد دیابت و چربی خون، ضد آب مروارید، ضد پوکی استخوان و ضد سرطان دارد. علاوه بر این، سیلی مارین دارای خاصیت آنتی اکسیدانی قابل توجه بوده و سبب کاهش رادیکال های آزاد، مهار پراکسیداسیون لیپیدها و افزایش فعالیت سوپراکسید دیس موتاز در اریتروسیت ها و کاهش سطح مالون دی آلدئید در بافت کبد و ALT می شود. به علاوه دارای اثرات ضدالتهابی بوده و سبب مقاومت در برابر ذخیره گلوکوتایون شده و به هنگام آسیب پارانشیم کبد، سنتز پروتئین توسط هیپاتوسیت ها را افزایش می دهد. در نتیجه باعث افزایش بازسازی بافت کبد می شود. ضمناً موجب کند شدن و برگشت فیبروز کبد می شود. (۳۲)

۱-۲- عوامل کاهش دهنده وزن:

مطالعات کمی بهبود در آنزیم های کبدی و بافت شناسی استئاتوهپاتیت غیرالکلی را گزارش کرده اند و در ۲ مطالعه هیچ سودمندی از این دارو در این بیماران غیر از کاهش وزن دیده نشده است. همچنین با توجه به گزارشاتی از نارسایی کبدی رخ داده در برخی بیماران توجه ها به مطمئن بودن دارو نیز جلب شده است. (۲۸و۸) سیبوترامین یک مهار کننده بازجذب سروتونین و نورآدرنالین است که گزارش شده با کاهش وزن منجر به بهبود مقاومت به انسولین و پارامترهای بیوشیمی و رادیولوژیک استئاتوهپاتیت غیرالکلی شده است. اما FDA استفاده از آن را در بیماران با ریسک قلبی عروقی پیشنهاد نمی کند. (۲۸و۸)

۲-۲- حساس کننده های انسولین:

مقاومت به انسولین نقش اساسی در پاتوژنز استئاتوهپاتیت غیرالکلی دارد. بنابراین امید است با بهبود حساسیت به انسولین بتواند این بیماری را برطرف کند. اما برخی مطالعات نشان داده اند که عوامل حساس کننده انسولین به تنهایی نمی تواند برای بهبود آسیب کبدی مفید باشند. تiazولیدین دیونها آگونیسست رسپتور تولید کننده - فعال کننده گاما پروکسیزوم^۵ هستند که از طریق افزایش بازجذب اسیدهای چرب در بافتهای چربی، کاهش تولید گلوکز در کبد و افزایش بازجذب گلوکز در

۱-۱- رژیم غذایی:

تغییرات رژیم غذایی شامل کاهش مصرف مواد غذایی است که منجر به مقاومت انسولین یا لیپوتوکسیسیته کبدی می شود.
- فروکتوز: در مطالعات اپیدمیولوژیک مصرف زیاد فروکتوز با تشدید مقاومت به انسولین و کبد چرب غیرالکلی همراه بوده است.
- چربی غیر اشباع چندگانه^۱: در مطالعات مختلف انسانی و حیوانی نشان داده شده است که محتوای تری گلیسیرید کبد و سطوح ALT سرم با رژیم غنی از چربی های غیر اشباع چندگانه نسبت به چربی های غیر اشباع مونو بهبود می یابد. آفتاب گردان، ذرت، سویا و بذر کتان و ماهی هایی همچون قزل آلا و تون، و گردو حاوی این نوع چربی می باشند.
- چربی ترانس: محتوای چربی ترانس در بافت چربی بیماران کبد چرب غیرالکلی هم نسبت به گروه کنترل بیشتر بوده است. (۲۸و۸)
مطالعات اخیر در سال ۲۰۱۸ نشان می دهد که ترکیب پیرولوکینولین کینون (PQQ)^۲ موجود در کیوی، کرفس، پاپایا، لفل سبز، جعفری و همچنین شیر مادر، ممکن است از بیماری کبد چرب غیرالکلی پیشگیری کند ترکیب PQQ یک آنتی اکسیدان می باشد که سلول های بدن را از آسیب رادیکال های آزاد محافظت کند. (۲۹)

۲-۱- ورزش:

مطالعات مشاهده ای نشان داده اند که ارتباط معکوسی بین سطح تناسب بدنی و کبد چرب غیرالکلی وجود دارد. ولی اثرات طولانی مدت بهبود تناسب اندام از طریق ورزش هوازی منظم در این بیماران مشخص نشده است. (۲۸و۸)
تغییرات شیوه زندگی به صورت ترکیب ورزش و کاهش وزن به طور مؤثری حساسیت به انسولین را افزایش داده و جلوی بروز دیابت را می گیرد. (۲۸و۳)

۲- عوامل دارویی:

اگرچه تغییر شیوه زندگی باید در تمام بیماران مورد تشویق قرار گیرد اما برخی نویسندگان پیشنهاد می کنند که فقط بیماران استئاتوهپاتیت غیرالکلی باید تحت درمان دارویی قرار گیرند. اما مطالعات اخیر نشان داده اند که استئاتوز به تنهایی ممکن است کاملاً خوش خیم نباشد. (۲۸و۸) دوم این که علیرغم این که برخی داروها یک مسیر ویژه در پیشرفت استئاتوهپاتیت غیرالکلی را هدف قرار می دهند ولی با توجه به پیچیده بودن پاتوژنز این بیماری یک داروی اختصاصی برای این هدف یافت نشده است. (۲۷و۲۰)

3. Elafibranor

4. Agonist of the Peroxisome ProliferatorL Activated. ReceptorLa and Ld

5. PPARγ

1. Polyunsaturated fats

2. Pyrroloquinoline Quinone

نتایج یک آزمایش تصادفی، ویتامین E (۸۰۰ واحد بین المللی روزانه) منجر به بهبود بافت شناسی در NAFLD در کودکان می شود، اما اطلاعات کافی برای ایجاد توصیه های خاص برای استفاده در بالین وجود ندارد. (۳۳)

پروباکول در ابتدا نشان داده شد که در درمان استئاتوهپاتیت غیر الکلی مفید باشد اما مطالعات بعدی نتوانست این سودمندی بافت شناسی را ثابت کند جز این که ممکن است بتواند استئاتوز را بهتر نماید امگا۳ نیز نشان داده شده که به طور قابل توجهی سطوح آمینوترانسفرازها، GGT و گلوکز ناشتا را بهبود می بخشد به علاوه استئاتوز در سونوگرافی کاهش داده است. (۸)

۲-۴- تغییر متابولیسم لیپید:

مهار کننده های HMGCOA رادوکتاز (استاتینها) این پتانسیل را دارند که لیپوژنز کبدی را افزایش دهند ولی در مطالعات اخیر هیچ پیشرفتی در فیروز کبدی پس از مصرف حدود ۷ تا ۱۰ سال با این داروها دیده نشده است و حتی در بیوپسی ها کاهش قابل توجه ارتشاح چربی در کبد مشاهده شده است. سایر عوامل پایین آورنده لیپید نیز باعث کم شدن تری گلیسرید کبد در مدل های حیوانی شده اند ولی مکانیسم دقیق آن مشخص نیست و در مطالعات انسانی نیز نتوانسته اند بهبودی در پروفایل چربی، آمینوترانسفرازها و درجه بافت شناسی استئاتوز نشان دهند. (۸)

۲-۵- درمان های در حال پیشرفت:

آنتاگونیست های نوترکیب انتخابی رسپتور کانابینوئید ۱ (CB1) در دستگاه عصبی مرکزی باعث کاهش مصرف غذا و کالری می شود. (۸)

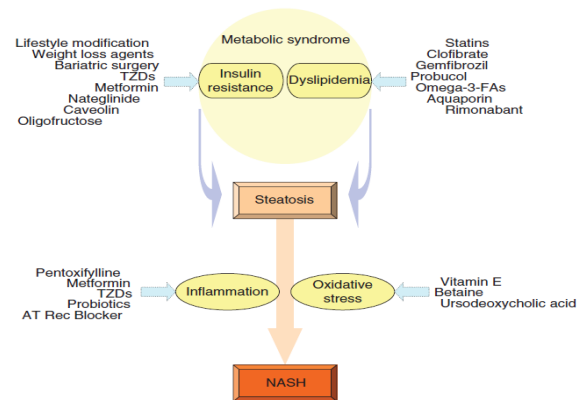
سیستم رنین آنژیوتانسین از طریق آنژیوتانسین ۲ سلول های Stellate کبد که سلول های اصلی تولید کننده ماتریکس در فرآیند فیروز هستند را فعال می کند. دو نوع از این آکوآگلیسرپورین شامل AQP7 مخصوص چربی و AQP9 مخصوص کبد هستند و ممکن است در پاتوژنز مقاومت به انسولین نقش داشته باشند. در برخی مطالعات نقش احتمالی رشد بیش از حد باکتری های روده ای در ایجاد استئاتوهپاتیت غیر الکلی مطرح شده است. در مطالعات محدودی پروبیوتیک VSL#3 باعث بهبود آمینوترانسفرازها در بیماران کبد چرب غیر الکلی شده است آنتی بادی ضد TNF α التهاب کبدی و ترانس آمینیت را در موش های چاق مقاوم به انسولین بهبود بخشیده است ولی مطالعات انسانی در این مورد هنوز انجام نشده است. Caveolin هم می تواند یک هدف درمانی برای بهبود پروفایل لیپید باشد الیگوفروکتوز یک الیگومر قابل هضم B-D- فروکتوز موجود در ریشه کاسنی، پیاز، مارچوبه، کنگر فرنگی و سیر است که در مطالعات بر روی موش ها توانسته باعث کاهش تری گلیسرید سرم و کبد از طریق کاهش لیپوژنز جدید شود. (۸)

۳- جراحی باریاتریک:

بیماران دارای BMI بالای ۳۷/۵ بدون ریسک فاکتور و بالای ۳۲/۵ همراه با ریسک فاکتور یا بیماری های همزمان اندیکاسیون جراحی باریاتریک می باشند. در برخی مطالعات بر روی افراد خیلی چاق نشان داده شده که این جراحی استئاتوز کبد، نمره التهاب و فیروز را بهبود بخشیده و در برخی دیگر بهبود کامل استئاتوهپاتیت غیر الکلی گزارش شده است. (۲۷و۸)

۴- پیوند کبد:

بیماران کبد چرب غیر الکلی که به مراحل آخر بیماری کبدی (سیروز پیشرفته) می رسند برای پیوند کبد ارزیابی شوند. پیامد پیوند در بیماران پیوند کبدی که بخوبی انتخاب شده باشند خوب است ولی بیماری های



TZD, thiazolidione; FA, fatty acid; AT Rec Blocker, angiotensin II receptor blocker

شکل ۴: نحوه اثر عوامل دارویی مؤثر بر کبد چرب غیر الکلی

عضلات محیطی حساسیت به انسولین را بهبود می بخشند. این داروها می توانند خاصیت ضد التهابی هم داشته باشند و منجر به کاهش سطوح فاکتور هسته ای Kappa-B و افزایش مهار کننده های Kappa-B و سطح آدیپونکتین شوند. مطالعات بر روی گلیتازون ها کاهش پایدار در سطوح ترانس آمینازها و بهبود استئاتوز کبدی را پس از یک دوره درمان نشان داده اند. برخی مطالعات نیز نرمال شدن آنزیم ها در حین درمان را نیز گزارش کرده اند.

بهبود سطح ترانس آمینازها با بهبود مقاومت به انسولین و از دست دادن چربی کبد ارتباط دارد ولی اخیراً استفاده از گلیتازون ها با توجه به افزایش خطر بیماری های قلبی عروقی مانند نارسایی قلبی و انفارکتوس میوکارد و نیز استئوپروز مورد توجه می باشد. افزایش وزن یک عارضه شایع و ناشی از گسترش بافت چربی محیطی است و با قطع درمان غیر قابل برگشت است ولی این افزایش وزن با افزایش خطر قلبی و متابولیک همراه نیست.

متفورمین بیان کبدی TNF α ، سیتوکاینی که با رسپتور انسولین تداخل می کند، را کاهش می دهد. همچنین می تواند اکسیداسیون اسیدهای چرب را افزایش داده لیپولیز را مهار کند. مطالعات اولیه با یک دوره کوتاه مدت متفورمین بهبود پایدار در سطوح آنزیم های کبدی را ثابت کرده اند. بررسی ها نشان داده است که متفورمین در مقایسه با تغییر رژیم غذایی منجر به نرمال شدن آمینوترانسفرازها و بهبود استئاتوز در تصویر برداری ها شده است. ولی در مورد این که این اثرات بیش از ۶ ماه از درمان همچنان ادامه یابد یا نه هنوز جای سوال وجود دارد. تأثیرات متفورمین بر روی بافت شناسی کبد نیز هنوز ثابت نشده است.

متفورمین به خوبی در بیماران کبد چرب غیر الکلی تحمل می شود و برخلاف گلیتازون ها افزایش وزن ایجاد نمی کند بلکه ممکن است منجر به کاهش وزن نیز شود. متفورمین می تواند افزایش سطح لاکتات ایجاد کند و باید در بیماران با نارسایی کلیه و نارسایی احتقانی قلب اجتناب شود. (۲۸و۸)

۲-۳- عوامل ضد فیروز:

استفاده از آنتی اکسیدان از جمله ویتامین E و C، پروباکول، پنتوکسی فیلین، بتائین و N-استیل سیستین و ترکیب آنها با عوامل حساس کننده انسولین مورد استفاده قرار گرفته اند اما هیچ کدام از این آنتی اکسیدان ها نتوانسته اند منجر به سودمندی بیوشیمیایی یا پاتولوژیک استئاتوهپاتیت غیر الکلی شوند (۲۷و۸) مصرف ویتامین E با دوز ۱۰۰۰ - ۸۰۰ واحد روزانه برای ۲ سال باعث بهبود NASH می شود ولی فیروز کبد را بهبود نمی بخشد ولی در بیماران دیابتی و برخی نژادها نیاز به تأیید اثربخشی دارد و ریسک کانسر پروستات را می افزاید. (۳۷) بر اساس

جدول ۴: برخورد تشخیصی و درمانی کبد چرب غیرالکلی

برخورد تشخیصی و درمانی کبد چرب غیر الکلی

۱. تایید تشخیص کبد چرب غیر الکلی
گرفتن شرح حال برای رد مصرف الکل، دارو و یا تماس با سموم
رد علل احتمالی اختلالات آنزیمهای کبدی و تصویر برداری کبد
بیوپسی کبد برای اهداف تشخیصی و پروگنوزی مورد نظر قرار گیرد

۲. غیرالگری و درمان ریسک فاکتورهای سندرم متابولیک
مثل: مقاومت به انسولین، فشار خون بالا، چاقی مرکزی، هایپرلیپیدمی

۳. توصیه به اصلاح وضعیت زندگی
شامل ورزش (۳۰-۴۰ دقیقه در هفته ۳ بار) و رژیم غذایی
کاهش کم تحرکی
پرهیز از کاهش وزن سریع (۱/۶ کیلوگرم در هفته)
محدودیت متوسط کالری برای کاهش روزانه ۷۵۰-۵۰۰ کیلوکالری
کاهش چربی های اشباع و فروکتوز بالا
مصرف چربی های حاوی امگا۳
مصرف قهوه ۲ تا ۳ فنجان روزانه

۴. درمان دارویی برای کنترل ریسک فاکتورهای سندرم متابولیک
مثل متفورمین در بیماران دیابتی

مصرف ویتامین E با دوز ۱۰۰۰-۸۰۰ واحد روزانه برای ۲ سال
مصرف پیوگلیتازون ۴۵-۳۰ میلی گرم روزانه برای ۲۴-۶ ماه
مصرف پنتوکسی فیلین ۴۰۰ سه بار در روز
در مورد اثر استاتین، در بیماران NAFLD ایمن است و ریسک قلبی عروقی را می کاهش دهد (۱۴)

۵. درمانهای جراحی

جراحی باریاتریک در BMI > ۳۲/۵ به همراه کوموربیدیتی یا BMI > ۳۷/۵ بدون کوموربیدیتی
پیوند کبد در بیماران با سیروز پیشرفته کبدی در زمینه NASH با و بدون هپاتوسلولار کارسینوم.

بیماری قلبی عروقی را با NAFLD افزایش می دهد، هنوز عدم اطمینان در مورد نقش پیش آگهی NAFLD در شکل گیری خطر برای CHD وجود دارد. برای تعیین اینکه آیا اضافه کردن NAFLD به سیستم های به دست آوردن خطر در حال حاضر در دسترس است، پیش بینی های خطر بیماری های قلبی عروقی را افزایش خواهد داد، مطالعات اضافی، بزرگ پیگیری ضروری است. علاوه بر این، این سوال که آیا ارزش پیش آگهی NAFLD در توسعه و پیشرفت بیماری های قلبی عروقی فقط در مورد NASH یا همچنین با استئاتوز ساده همراه است، هنوز حل نشده است. در نهایت، تحقیقات بیشتری برای درک پاتوفیزیولوژی مرتبط با NAFLD با بیماری های قلبی عروقی ضروری است و بهتر است مشخص شود که آیا صفات ژنتیکی در NAFLD همان خطر ابتلا به بیماری قلبی عروقی را به عنوان NAFLD وابسته به سندرم متابولیک است. (۳۶،۳۵)

یک مطالعه به بررسی ارتباط lean NAFLD و ارتباط آن با سندرم متابولیک و بحث های ژنتیک می پردازد. که در مواقعی که در بیماران NAFLD میزان BMI کمتر از ۲۵ kg/m² می باشد. در lean NAFLD severe liver نقش چاقی احشایی^۲ قابل توجه است. در این مطالعه damage یافبروز شدید که F2 در بیماران با NASH تعریف می شود در ۲۷٪ بیماران دارای lean NAFLD دیده می شود. بصورت significant میزان دیابت، HTN و سندرم متابولیک در این بیماران نسبت به افراد چاق کمتر است. آنچه اهمیت دارد Waist circumference, a marker of visceral obesity است. لذا در افراد lean NAFLD نیز کم کردن wc بدنبال آن کاهش چاقی احشایی بسیار مهم است. نکته مهم دیگر بحث ارث و ژنتیک است به طوری که در این بیماران نقش پلی مورفیسم^۳ TM6SF2 بسیار مهم است. از این رو مهم ترین اصل در این بیماران علیرغم توده بدنی کم، ورزش و کم کردن چاقی احشایی است و تغییر سبک زندگی نیز بسیار مهم است. بحث ژنتیک و ارث در این بیماران بسیار مهم است که اهمیت پایش را نشان می دهد. (۳۷)

نتیجه گیری:

بیماری کبد چرب یکی از علل شایع بیماری مزمن کبدی و سیروز می باشد. باتوجه به تغییر سبک زندگی و کاهش تحرک مردم جامعه بدلیل پیشرفت تکنولوژی و اضافه شدن غذاهای پرکالری از قبیل فست فودها به رژیم غذایی، انتظار افزایش روند رو به رشد بیماری کبد چرب وجود دارد؛ که در صورت عدم اصلاح رژیم غذایی، شیوه زندگی به مهمترین بیماری مزمن کبدی تبدیل خواهد شد که به دنبال نارسایی کبد آن مستلزم درمان های دارویی، جراحی و پیوند کبد خواهد بود.

1. Lean Non-alcoholic fatty liver disease
2. visceral obesity
3. Polymorphisms

REFERENCES:

1. TanHH, Pik-Eu ChangJ. Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Proceedings of Singapore Healthcare* 2010;19:36-50.
2. Obika M, Noguchi H. Diagnosis and Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:1-12.
3. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine 18E Vol 2 EB. *McGraw Hill Professional* 2012 Nov 8.
4. Kim HJ, Kim HJ, Lee KE, Kim DJ, Kim SK, Ahn CW, et al. Metabolic Significance of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Non-obese, Nondiabetic Adults. *Arch Intern Med* 2004;164:2169-75.
5. Petta S, Dimacro V Camm A C, ButeraG, CabibiD, Crax AA. Reliability of liver stiffness measurement in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1350-60.
6. Fierbinteanu-Braticevici C, Dina I, Petrisor A, Tribus L, Negreanu L, Carstoiu C. Noninvasive investigations for non alcoholic fatty liverdisease and liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2010;16:4784-91.
7. Del poggioP, Colombo S. Is transient elastographia useful tool for screening liver disease? *World J Gastroenterol* 2009;15:1409-1414

8. OH MK, Winn J, Poordad F. Review article: diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:503-22.
9. Wong VWS. Recent Advances in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hong Kong Med Diary* 2008;13:19-22.
10. Angelico F, Del Ben M, Conti R, Francioso S, Feole K, Fiorello S, et al. Insulin Resistance, the Metabolic Syndrome, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1578-82.
11. Shibata M, Kihara Y, Taguchi M, Tashiro M, Otsuki M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is a Risk Factor for Type 2 Diabetes in Middle-Aged Japanese Men. *Diabetes Care* 2007;30:2940-4.
12. Chon CW, Kim BS, Cho YK, Sung KC, Bae JC, Kim TW, et al. Effect of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on the Development of Type 2 Diabetes in Nonobese, Nondiabetic Korean Men. *Gut Liver* 2012;6:368-73.
13. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD Fibrosis Score: A Noninvasive System that identifies Liver Fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846-54.
14. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. *Elsevier Health Sciences* 2015.
15. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson J, Larry Loscalzo J. "Harrison's internal Medicine 19th." 2015:2619-20.
16. Seyedian SS, Hajiani E, Hashemi SJ, Masjedizadeh A, Shayesteh AA, Alavinejad P, et al. Relationship between serum ferritin level and transient elastography findings among patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Family Med Prim Care* 2017;6:750-4.
17. Di Sario A, Feliciangeli G, Bendia E, Benedetti A. Diagnosis of liver fibrosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004;8:11-8.
18. Mayers RP. Noninvasive diagnosis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Ann Hepatol* 2009;8:S25-33.
19. Hormati A, Hajiani E, Alavinejad P, Shayesteh AA, Masjedizadeh AR, Hashemi SJ. Evaluation of Breast Cancer Radiotherapy Induced Liver Fibrosis by Elastography. *J Gastroenterol Hepatol Res* 2014;3:1108-13.
20. Adams LA. Biomarkers of liver fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:802-9.
21. Murtagh J, Foerster V. Transient elastography (FibroScan) for non-invasive assessment of liver fibrosis. Issues in emerging health technologies. 2006;90:1-4.
22. Fung Lai CL, Yuen MF, Fung JY. Clinical application of transient elastography (Fibroscan) in liver diseases. *Medical Bulletin* 2009;14.
23. Hormati A. A comprehensive review of fatty liver book. Qom: 2016. (Persian).
24. Wieckowska A, McCullough AJ, Feldstein AE. Noninvasive Diagnosis and Monitoring of Nonalcoholic Steatohepatitis: Present and Future. *Hepatology* 2007;46:582-9.
25. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patient's with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010;59:1265-9.
26. Hormati A, Hajiani E, Shayesteh AA, Masjedizadeh A, Hashemi SJ, Seyedian SS, et al. The diagnostic value non invasive tests in predicting liver fibrosis The Diagnostic Value Non Invasive Tests in Predicting Liver Fibrosis. *Jundishapur Sci Med J* 2014;13:533-543 (Persian).
27. Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, Hauser G, Stimac D, Milic S. Transient elastography (FibroScan) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease-Where do we stand? *World J Gastroenterol* 2016;22:7236-51.
28. Bissell, JM, Maher, JJ. In: Zahim D, Boyer TD, editors. Hepatology: a textbook of liver disease. 4th ed. Philadelphia; Toronto: Saunders; 2003. p.395-416.
29. Friedman JE, Dobrinskikh E, Alfonso-Garcia A, Fast A, Janssen RC, Soderborg TK, et al. Pyrroloquinoline quinone prevents developmental programming of microbial dysbiosis and macrophage polarization to attenuate liver fibrosis in offspring of obese mice. *Hepatology* 2018;2:313-28.
30. Chalasani 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;67:328-57.
31. de Avelar CR, Pereira EM, de Farias Costa PR, de Jesus RP, de Oliveira LP. Effect of silymarin on biochemical indicators in patients with liver disease: systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2017;23:5004-17.
32. Iranikah A, Shapouri J, Heidari A, Aghaali M, Hajian H. Effects of silymarin on nonalcoholic fatty liver disease in children: A crossover clinical trial. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2017;26:119-26.
33. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1659-68.
34. Jamali R, Khonsari M, Merat S, Khoshnia M, Jafari E, Bahram Kalhori A, Abolghasemi H, Amini S, Maghsoudlu M, Deyhim MR, Rezvan H, Pourshams A. Persistent alanine aminotransferase elevation among the general Iranian population: prevalence and causes. *World J Gastroenterol* 2008;14:2867-71.
35. Patil R, Sood GK. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2017;8:51-8.
36. Iranikah A, Hormati A, Shakeri M, Aghaali M. Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Children. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2018;28:230-42.
37. Fracanzani AL, Petta S, Lombardi R, Pisano G, Russello M, Consonni D, et al. Liver and cardiovascular damage in patients with lean nonalcoholic fatty liver disease, and association with visceral obesity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1604-11.