

Non-alcoholic fatty liver disease

Jamali R^{1*}, Jamali A²

1- Anatomical Sciences Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran

2-Student Scientific Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

Received March 2, 2010; Accepted May 22, 2010

Abstract:

Background: Non-alcoholic fatty liver disease is among the prevalent causes of chronic hepatitis and cirrhosis. Here, we discuss the best diagnostic and therapeutic approaches for the disease.

Materials and Methods: Epidemiology, pathogenesis, etiologies, natural course, differential diagnosis, treatment options, complications and follow up of the disease are reviewed in this paper.

Results: Non-alcoholic fatty liver disease seems to be the hepatic manifestation of the metabolic syndrome. Liver function tests and sonography can be used as the appropriate screening tests for diagnosis. Weight loss and control of hyperlipidemia and diabetes mellitus might be the best therapeutic approaches.

Conclusion: Early diagnosis and appropriate treatment may decrease mortality and morbidity rate associated to the cardiovascular complications of the metabolic syndrome.

Keywords: Fatty liver, Insulin resistance, Metabolic syndrome x, Diabetes mellitus, Obesity, Therapy

*** Corresponding Author.**

Email: raika.jamali@gmail.com

Tel: 0098 361 555 0026

Fax: 0098 361 555 8900

Conflict of Interests: No

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, Summer 2010; Vol 14, No 2, Pages 169-181

مروری بر بیماری کبد چرب

رایکا جمالی^{*۱}، ارسیا جمالی^۲

خلاصه

سابقه و هدف: بیماری کبد چرب یکی از علل شایع بیماری مزمن کبدی و سیروز می‌باشد. هدف این مقاله معرفی و بررسی بهترین روش‌های تشخیصی و درمانی جهت این بیماری می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مقاله پس از ارائه خلاصه‌ای از همه گیر شناسی، فرآیند ایجاد بیماری، علل، عوارض و سیر بیماری، روش‌های تشخیص افتراقی، درمان و پیگیری بیماری توضیح داده شده‌اند.

نتایج: بیماری کبد چرب تظاهر کبدی سندروم متابولیک یا همان مقاومت به انسولین می‌باشد. از آزمایش‌های عملکرد کبد و سونوگرافی شکم می‌توان به عنوان آزمون غربالگری جهت تشخیص بیماری استفاده کرد و کاهش وزن و تنظیم چربی و قند خون از بهترین روش‌های درمانی می‌باشند.

نتیجه گیری: تشخیص و درمان زود هنگام و صحیح این بیماری می‌تواند منجر به کاهش مرگ و میر و عوارض ناشی از بیماری مقاومت به انسولین گردد.

واژگان کلیدی: کبد چرب، مقاومت به انسولین، سندروم متابولیک، دیابت شیرین، چاقی، درمان

فصلنامه علمی - پژوهشی فیض، دوره چهاردهم، شماره ۲، تابستان ۱۳۸۹، صفحات ۱۸۱-۱۶۹

معرفی بیماری

کبد یکی از اعضاء مهم بدن است که سم‌زدایی از داروها، دفع محصولات زائد ناشی از تخریب و نوسازی گلبول‌های قرمز خون به صورت صفرا، تولید عوامل انعقادی خون، ذخیره قند به صورت گلیکوژن و نیز تنظیم سوخت و ساز قند و چربی از مهمترین نقش‌های آن در بدن می‌باشد؛ البته نقش کبد در جذب چربی و دفاع در مقابل میکروب‌ها و سموم جذب شده از راه مواد غذایی را نیز نباید نادیده گرفت [۱]. بیماری کبد چرب بیماری سلول‌های کبد انسان است که اخیراً به علت افزایش میزان چاقی در جامعه ما افزایش یافته است. اهمیت این بیماری به خاطر تخریب سلول‌های کبدی است و در صورت عدم تشخیص زودرس و درمان مناسب می‌تواند منجر به بیماری پیشرفته و غیر قابل برگشت کبدی به نام «سیروز» شود [۱]. بیماری کبد چرب شامل طیفی از بیماری خفیف کبد به صورت تجمع چربی در سلول‌های کبدی است که در سیر خود ممکن است در گروهی از بیماران التهاب سلول کبدی ایجاد شده و با تخریب سلول کبدی به بیماری مزمن و غیر قابل برگشت به نام سیروز منتهی شود.

همراهی بیماری پرفشاری خون، افزایش چربی خون، چاقی و دیابت که همگی از اجزاء سندروم متابولیک می‌باشند، با بیماری کبد چرب مشاهده شده است. به همین دلیل بعضی از محققین، بیماری کبد چرب را تظاهر کبدی بیماری مقاومت به انسولین یا همان سندروم متابولیک می‌دانند. مقاومت به انسولین عوارض سویی بر دستگاه‌های حیاتی بدن مانند قلب و عروق، کلیه‌ها، مغز، اعصاب محیطی و بالاخره کبد می‌گذارد؛ به عبارت دیگر بیماری کبد چرب می‌تواند نشانه‌ای از مقاومت به انسولین باشد و به همین خاطر است که تشخیص زود هنگام و درمان مناسب آن نه تنها از آسیب سلول‌های کبدی، که از عوارض مهم قلبی و عروقی آن که مهمترین علت مرگ و میر بیماران مبتلا به کبد چرب است نیز جلوگیری خواهد کرد [۱]. خوشبختانه اکثر موارد بیماری کبد چرب با آزمایشات ساده کبدی در نمونه خون افراد و یا با انجام روش‌های تصویر برداری ساده مانند سونوگرافی کبد قابل تشخیص است. کاهش وزن و تنظیم میزان چربی خون بیماران در پیشگیری از پیشرفت آسیب کبدی موثر است. بیماری کبد چرب برای اولین بار در سال ۱۹۸۰ توسط Ludwig و همکارانش شناسایی و معرفی شد. مشاهده شده بود که در گروهی از بیماران مشابه کسانی که الکل مصرف می‌کنند، آسیب سلول‌های کبدی اتفاق می‌افتد، ولی در این بیماران سابقه‌ای از مصرف الکل وجود ندارد. در این بیماران شواهدی از سایر بیماری‌های سلول کبد نیز وجود نداشت، ولی مشاهده شد که ۹۰ درصد آنان چاق بوده و ۲۵ درصد آنان افزایش میزان چربی خون و ۲۵ درصد نیز بیماری دیابت دارند [۲].

^۱ استادیار، مرکز تحقیقات علوم تشریح، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

^۲ دبیر مرکز تحقیقات علمی دانشجویان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* نشانی نویسنده مسئول:

کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب راوندی، بیمارستان شهید بهشتی

تلفن: ۰۳۶۱ ۵۵۵۰۰۲۶ دونه‌ویس: ۰۳۶۱ ۵۵۵۸۹۰۰

پست الکترونیک: raika.jamali@gmail.com

تاریخ دریافت: ۸۸/۱۲/۱۱ تاریخ پذیرش نهایی: ۸۹/۳/۱

همه گیر شناسی

به نظر می‌رسد که بیماری کبد چرب از شایع‌ترین بیماری‌های کبدی در دنیا باشد و میزان شیوع آن در جوامع مختلف از ۲/۸ درصد تا ۲۴ درصد متفاوت است [۴،۳]. حساسیت تشخیصی بیماری کبد چرب با روش‌های آزمایشگاهی بستگی به تعریف سطح طبیعی آنزیم‌های کبد در سرم دارد [۵]. در مطالعه‌ای که در ایران بر روی جمعیت عمومی انجام شد، مشاهده شده است که سطح طبیعی این آنزیم‌ها در سرم از سطح طبیعی ارائه شده توسط شرکت‌های سازنده ابزار اندازه‌گیری آزمایشگاهی پائین‌تر است و به نظر می‌رسد که میزان طبیعی آنزیم‌های کبدی بر اساس جنس و وزن باید به‌طور جداگانه تعیین و تفسیر شود [۵]؛ به عبارت دیگر با تغییر سطح طبیعی سرمی آنزیم‌های کبدی حساسیت روش‌های آزمایشگاهی در تشخیص بیماری تغییر می‌کند [۵]. همچنین میزان شناسایی بیماری کبد چرب بر اساس حساسیت روش تصویربرداری به کار رفته متفاوت است؛ در نتیجه شیوع این بیماری نیز در مطالعات مختلف بر اساس روش تصویربرداری به کار رفته، متفاوت خواهد بود. در مطالعه‌ای میزان شیوع کبد چرب بر اساس یافته‌های سونوگرافی کبد ۶۸ درصد بوده است. زمانی که از روش «ام آر آی» جهت تشخیص بیماری استفاده شود، شیوع بیماری در همین جمعیت به حدود ۴۰ درصد می‌رسد [۶]. شایان ذکر است که ۸۰ درصد افرادی که در «ام آر آی» کبد چرب دارند، آزمایشات کبدی طبیعی دارند. این نکته نشان دهنده‌ی ضعف روش‌های آزمایشگاهی در تشخیص بیماری کبد چرب است. در صورتی که از روش‌های آزمایشگاهی جهت تشخیص بیماری کبد چرب استفاده شود، فقط ۵ تا ۸ درصد بیماران قابل شناسایی خواهند بود؛ بنابراین روش‌های آزمایشگاهی به تنهایی آزمون مناسبی جهت شناسایی این بیماری نیستند [۷]. بر اساس مطالعاتی که از روش نمونه‌برداری بافتی کبد جهت شناسایی بیماری در جامعه استفاده کرده اند، مشاهده شده است که شیوع بیماری کبد چرب حدود ۴۶ درصد بوده است [۸]. میزان شیوع کبد چرب در جامعه با شیوع چاقی ارتباط دارد [۷] و با توجه به اطلاعات موجود، شیوع بیماری در مرد و زن یکسان است [۹]. اگر چه تاکنون در این بیماری هیچ شاخص ژنتیکی کشف نشده است، اما افزایش شیوع بیماری در بعضی خانواده‌ها مشاهده شده است. این بیماری شایع‌ترین علت افزایش آنزیم‌های کبدی و نیز بیماری سیروز کبدی با علت ناشناخته می‌باشد [۷]. مطالعات انجام شده در این زمینه در ایران محدود است. در مطالعه‌ای که در استان گلستان در سال ۱۳۸۵ انجام شد، میزان بیماری کبد چرب ۲ درصد در جمعیت عمومی بالاتر از ۱۸ سال گزارش شد [۷]. اگر چه میزان

هیپاتیت ویروسی A و B در ایران رو به کاهش است، در عوض با توجه به همه‌گیری چاقی در کشورهای شرقی به خاطر افزایش بی‌حرکی و روی آوردن به رژیم‌های غذایی پرکالری به سبک جوامع غربی، به نظر می‌رسد که در کشورمان شاهد این روند صعودی افزایش میزان چاقی و عوارض سوء ناشی از آن مانند افزایش میزان چربی خون، پرفشاری خون، عوارض قلبی عروقی و بالاخره بیماری کبد چرب باشیم [۱۲-۱۰]. در گزارش وزارت بهداشت کشورمان در سال ۱۳۸۰، بیماری پیشرفته و غیرقابل برگشت کبدی یا همان سیروز عامل ۱ درصد مرگ و میر افراد بالاتر از ۱۵ سال در ایران بوده است [۱۳]. با توجه به اینکه کبد چرب نشانه‌ای از درگیری کبد در بیماری مقاومت به انسولین (سندروم متابولیک) است، مرگ و میر ناشی از آن به صورت افزایش مرگ و میر به علت عوارض قلبی عروقی است و آسیب سلول‌های کبدی روند بسیار کندی داشته و در صورت کنترل عوارض قلبی در انتها می‌تواند منجر به سیروز کبدی شود. به عبارتی دیگر به نظر می‌رسد که اکثر مبتلایان به کبد چرب قبل از ایجاد سیروز از عوارض قلبی و عروقی سندروم متابولیک فوت می‌کنند [۱۴].

علائم بیماری

در اکثر موارد، بیماری بدون علامت است و با مشاهده بالا بودن آنزیم‌های کبدی در آزمایش خون که به منظور بررسی‌های دوره‌ای سلامت انجام می‌شود و یا در سونوگرافی شکم که به علل دیگر انجام می‌شود، به صورت اتفاقی کشف می‌گردد. اگر چه بعضی بیماران به ندرت از درد مبهم قسمت بالا و راست شکم و یا احساس خستگی زودرس شکایت دارند.

معاینه بالینی

افزایش اندازه کبد در حدود ۷۵ درصد بیماران در معاینه بالینی قابل تشخیص است. علائم بیماری مزمن و پیشرفته کبدی مانند آنژیوم عنکبوتی (Spider Angioma)، سرخی کف دست (Palmar Erythema)، تجمع مایع در شکم و بزرگی طحال در تعداد بسیار اندکی از بیماران که تشخیص در آن‌ها به تأخیر افتاده است، قابل مشاهده است.

علل

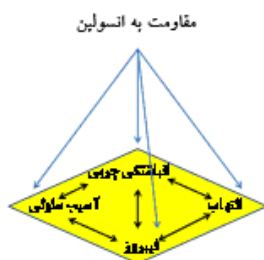
علل بیماری را می‌توان به دو گروه کلی تقسیم کرد. گروه اول داروها و سموم و گروه دوم اختلالات سوخت و ساز می‌باشند. علل احتمالی ایجاد کننده بیماری در جدول شماره ۱ نشان داده شده‌اند.

جدول شماره ۱ - علل بروز بیماری کبد چرب

اختلالات متابولیک	فلزات	اعمال جراحی	داروها	بیماری های مادرزادی کبد	موارد متفرقه
دیابت	فسفر	برداشتن قسمت وسیعی از روده باریک	متروکسات	گالاکتوزمی	سندروم رشد بیش از حد باکتری های روده
چاقی	ترکیبات اورانیوم	میان بر زدن معده یا ژژونوم	ال آسپاریناز	بیماری های ذخیره گلیکوژن	کم خونی شدید
افزایش چربی خون	ترکیبات تالیوم		بنتومایسین	هوموسستین اوری	تغذیه وریدی کامل
گرسنگی طولانی	کرومات		تراسیکلین	تیروزینمی	بیماری التهابی روده
	آنتیموان		آمیو دارون	بیماری ویلسون	لیپودسترونی
			استروژن		
			داروهای ضد ویروس ایدز		
			هیدرازین		
			تاموکسیفن		

* این جدول برگرفته از مبحث علل بیماری کبد چرب از کتاب بیماری کبد چرب نوشته مولفین همین مقاله می باشد.

کبد خارج می شوند. این روند تحت تاثیر هورمون ها و به خصوص انسولین تنظیم می شود. انباشته شدن چربی در سلول کبدی هنگامی اتفاق می افتد که روند تولید چربی ها افزایش یافته و ترشح آن ها از کبد مختل شود. این پدیده زمانی اتفاق می افتد که میزان چربی های ورودی به کبد افزایش یافته و یا به علت اختلال در میتوکندری ها روند تولید و ترشح فسفولیپیدها کاهش یابد. مقاومت به انسولین به عنوان اولین عامل دخیل در روند فوق مورد مطالعه قرار گرفته است (شکل شماره ۱). افراد مبتلا به بیماری قند و یا چاقی، دارای مقاومت به انسولین هستند که این امر خود باعث افزایش اسیدهای چرب موجود در کبد می شود. انباشته شدن این مواد در سلول کبدی مخرب می باشد و می تواند منجر به مرگ سلول کبدی شود [۱۸]. با تضعیف عواملی که سبب خروج چربی از سلول های کبدی می شوند (اکسیداسیون و سوخت چربی) و غلبه عواملی که سبب افزایش ورود چربی به سلول کبدی می شوند (مقاومت به انسولین) انباشتگی چربی در داخل سلول های کبدی به وجود می آید.



شکل شماره ۱- نقش مقاومت به انسولین در ایجاد بیماری کبد چرب
سه عامل مهم در روند ایجاد بیماری کبد چرب شناخته شده اند که شامل اسیدهای چرب، واسطه های شیمیایی به نام های «TNF α » و «آدیپونکتین» می باشند [۱۹]. اسیدهای چرب به طور طبیعی بین بافت چربی و سلول های کبدی مبادله می شوند. واسطه های شیمیایی ذکر شده نیز در بافت چربی و کبد وجود دارند. «آدیپونکتین» با

چاقی از مهمترین بیماری های همراه با کبد چرب است. البته افزایش میزان چربی شکمی که با شاخص اندازه دور کمر به دور باسن اندازه گیری می شود، نسبت به چاقی کل بدن شاخص مهمتری برای بروز بیماری کبد چرب است [۱۵]. افزایش چربی خون از دیگر اجزاء سندروم متابولیک است که با بیماری کبد چرب ارتباط دارد و درمان مناسب افزایش چربی خون منجر به کاهش روند تخریب سلول های کبدی در بیماری کبد چرب می گردد. مقاومت به انسولین که مقدمه ای در ایجاد بیماری قند (دیابت) است، اساس ایجاد سندروم متابولیک بوده و حتی قبل از بروز دیابت آشکار می تواند بر سلول های کبدی آثار سوء بگذارد. سندروم متابولیک مجموعه ای از بیماری های پرفشاری خون، افزایش چربی خون، چاقی و دیابت است و مطالعات اخیر حاکی از آن هستند که با افزایش تعداد بیماری های تشکیل دهنده این سندروم، شدت بیماری کبد چرب نیز افزایش می یابد [۱۶].

فرآیند ایجاد بیماری

به دلیل کم بودن الگوهای حیوانی مناسب جهت مقایسه با کبد چرب انسان، روند ایجاد بیماری کبد چرب به خوبی شناخته شده نیست. قابل قبول ترین فرضیه در سال ۱۹۹۸ توسط Day و James به این صورت بیان شد که اولین اتفاق، اختلال در سوخت و ساز اسیدهای چرب در کبد است که تحت تاثیر یک یا چند محرک محیطی و یا ژنتیکی منجر به ایجاد التهاب و تخریب سلول های کبدی و در نهایت ایجاد بافت جوشگاهی در کبد و سیروز می شود [۱۷]. افزایش میزان چربی سلول های کبدی مهمترین یافته بافت شناسی است. در حالت طبیعی اسیدهای چرب از طریق جریان خون روده ها به کبد منتقل شده، در آنجا توسط یکی از اعضاء مهم سلول های کبدی به نام میتوکندری که منبع تولید انرژی سلولی هستند، تغییر یافته و به صورت فسفولیپید از

چه باید در نظر داشت که در گروه اندکی از بیماران که التهاب سلول کبدی و تخریب بافتی و به دنبال آن جایگزینی بافت جوشگاهی (فیروز) وجود دارد، ممکن است بیمار به سمت بیماری پیشرفته و مزمن کبدی (سیروز) و حتی بدخیمی سلول کبدی منتهی شود [۲۰]. در یک مطالعه میزان پیشرفت آسیب کبدی در ۳۲ تا ۵۰ درصد بیماران و سیروز در ۲۰ درصد بیماران گزارش شد [۲۱]. در حال حاضر نمونه بافت شناسی کبد بهترین معیار جهت بررسی سیر و شدت درگیری کبد می‌باشد؛ به طوری که هر چه میزان التهاب و وسعت درگیری سلول کبدی بیشتر باشد، سیر بیماری سریع‌تر خواهد بود [۲۲]. بیماری کبد چرب احتمالاً شایع‌ترین علت سیروز با علت ناشناخته می‌باشد [۲۳]. در مطالعه‌ای که جهت مقایسه عوارض سیروز و ایجاد بدخیمی سلول کبدی بین بیماران سیروزی به علت ویروس هپاتیت C و کبد چرب انجام شد، مشاهده گردید که مرگ و میر و عوارض ناشی از سیروز در هر ۲ گروه از بیماران مشابه بوده، ولی میزان ابتلاء به بدخیمی سلول کبدی در مبتلایان به سیروز ناشی از کبد چرب از مبتلایان به سیروز ناشی از هپاتیت C کمتر است [۲۴]. همان‌طور که قبلاً اشاره شد، در حال حاضر نمونه بافت شناسی کبد بهترین معیار جهت بررسی میزان و شدت آسیب کبدی و نیز تعیین پیش‌آگهی و سیر بیماری می‌باشد. هم‌اکنون مطالعه بر روی معیارهای بالینی و آزمایشگاهی غیرتهاجمی جهت بررسی پیش‌آگهی مورد توجه قرار گرفته است؛ چرا که انجام نمونه برداری کبد روشی تهاجمی بوده و در مواردی نیز عوارضی از آن گزارش شده است. سن بالاتر از ۵۰ سال، چاقی، بیماری قند و پر فشاری خون از معیارهای بالینی نشانه شدت بیماری کبد چرب می‌باشند [۲۵-۲۷]. افزایش آنزیم‌های کبدی بیش از ۲ برابر حد طبیعی و میزان «تری گلیسرید» خون بیش از ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر نیز از معیارهای آزمایشگاهی نشانه شدت بیماری کبد چرب می‌باشند [۲۸].

روش‌های تشخیص

۱) روش‌های آزمایشگاهی

آنزیم‌های کبدی (آسپاراتات آمینو ترانسفراز و آلانین آمینو ترانسفراز) در سلول‌های کبدی موجود بوده و با تخریب سلول کبدی در سرم بیماران وارد می‌شوند. افزایش آنها نشانه تخریب سلول کبدی است [۷]. افزایش میزان آنزیم‌های کبدی با شدت بیماری ارتباط مستقیم نداشته و در ۵۰ درصد مبتلایان به کبد چرب مشاهده می‌شود. این افزایش در مراحل پیشرفته بیماری به ۸۰ درصد می‌رسد. «آلانین آمینو ترانسفراز» و «آسپاراتات آمینو ترانسفراز» مهمترین آنزیم‌های کبدی بوده که در این بیماری

جلوگیری از ورود اسیدهای چرب به داخل سلول‌های کبدی و افزایش سوخت و ساز چربی در داخل سلول‌های کبدی از تجمع چربی در کبد جلوگیری می‌کند. این واسطه شیمیایی یک عامل مهم حساس‌کننده کبد به اثر انسولین می‌باشد. «TNF α » واسطه شیمیایی دیگری است که اثری مخالف اثر واسطه شیمیایی اول یا همان «آدیپونکتین» را داشته و سبب افزایش تجمع چربی در کبد و ایجاد مقاومت به انسولین می‌شود [۱۹]. با افزایش اثر «TNF α » نسبت به «آدیپونکتین» نه تنها انباشتگی چربی در کبد بوجود می‌آید، که این افزایش سبب تولید مواد سمی (رادیکال‌های اکسیژن) در میتوکندری‌ها می‌شود و در نهایت منجر به ایجاد التهاب، مقاومت به انسولین و مرگ سلول کبدی می‌شود. انباشتگی چربی در سلول کبدی با ایجاد یک سری واسطه‌های شیمیایی سبب تولید واسطه‌های التهابی از جمله «اینتروکین ۶» می‌شود که از مهمترین عوامل مرگ سلول کبدی خواهد بود [۱۹]. میکروب‌های روده‌ای علاوه بر تنظیم جذب چربی‌ها از دستگاه گوارش، در تولید اسیدهای چرب در کبد نیز نقش دارند. مشاهده شده که میکروب‌های روده‌ای در برخی افراد لاغر می‌توانند سبب افزایش تجمع اسیدهای چرب در کبد شده و باعث ایجاد واسطه‌های شیمیایی التهاب مانند «اینتروکین ۶» و «TNF α » شوند. در حال حاضر عقیده بر این است که پیشرفت بیماری کبد چرب به سمت سیروز بر اساس شدت تولید واسطه‌های شیمیایی التهاب و روند التهاب در سلول کبدی تعیین می‌شود؛ البته در این مسیر واسطه‌های شیمیایی متعدد دیگری نیز نقش دارند که تاکنون شناخته نشده‌اند. به همین دلیل است که در بعضی بیماران علی‌رغم چربی فراوان کبد، پیشرفت به سمت سیروز بسیار کند بوده، در حالی که در بعضی بیماران با مختصری تجمع چربی در کبد، التهاب شدید ایجاد شده و سیر بیماری به سمت سیروز سریع است. در این میان نقش واسطه‌هایی مانند «لپتین»، «آنژیوتانسین» و «نوراپی نفرین» که سبب افزایش تکثیر سلول‌های تولیدکننده بافت جوشگاهی می‌شوند، نیاز به مطالعات بیشتری دارد. این واسطه‌های شیمیایی بر خلاف «آدیپونکتین» عمل کرده و با افزایش بافت جوشگاهی به دنبال تخریب سلول‌های کبدی سبب سیر سریع‌تر بیماری به سوی بیماری مزمن و غیر قابل برگشت کبدی یا همان سیروز می‌شوند [۱۹].

سیر بیماری

در اکثر موارد، بیماری دارای سیر آهسته و خوش‌خیم می‌باشد. در صورت عدم وجود التهاب و مرگ سلول‌های کبدی در نمونه‌های بافت شناسی، پیش‌آگهی بیماری خوب است. اگر

شود و در واقع نشانه‌ای از مقاومت به انسولین می‌باشد [۳۱]. از شاخص‌های سرمی جدید که احتمالا بیان‌کننده شدت بیماری نیز می‌باشند، می‌توان از $TNF\alpha$ و «اینتروکین-۶» نام برد [۱۶]. مجددا تأکید می‌شود که یافته‌های آزمایشگاهی و بالینی نشانه شدت بیماری کبد چرب نبوده و فقط بررسی بافت شناسی کبد است که می‌تواند تعیین‌کننده شدت و پیش‌آگهی باشد.

۲) روش‌های تصویر برداری

سونوگرافی از کبد متداول‌ترین روش تشخیصی بوده که غیرتهاجمی، نسبتاً ارزان و در دسترس است. نمای بافت کبد در این بیماری درخشان‌تر و به اصطلاح پرتو شناسی «اکوژن» تر از سایر مناطق بافت کبدی خواهد بود. سی تی اسکن از کبد روش تشخیصی دیگری است که نسبت به سونوگرافی گران‌تر بوده و در این روش به جای امواج ماورای صوت از پرتو ایکس استفاده می‌شود. در یک مطالعه حساسیت این روش در شناسایی کبد چرب کمتر از سونوگرافی گزارش شده است [۳۲]. «ام آر آی» روش تصویر برداری دیگری است که استفاده از آن جهت تشخیص بیماری کبد چرب به تدریج در حال افزایش است؛ اگرچه در حال حاضر کاربرد آن جهت تشخیص کبد چرب به دلیل گران بودن متداول نیست. هیچ‌کدام از روش‌های تصویر برداری فوق نشان دهنده شدت بیماری کبد چرب نمی‌باشند و قطعاً نمی‌توانند جایگزین نمونه بافت شناسی کبد جهت تعیین شدت و پیش‌آگهی بیماری باشند.

۳) روش‌های بافت شناسی

نمونه برداری از کبد دقیق‌ترین روش ارزیابی میزان و وسعت آسیب کبدی در افراد با تاریخچه یا معاینه بالینی مشکوک به کبد چرب می‌باشد. این روش سبب تشخیص درست و کنار گذاشتن تشخیص‌های افتراقی شده و همزمان می‌توان از آن به عنوان معیاری از شدت بیماری استفاده کرد. نمونه بافتی کبد اطلاعات زیادی در مورد روند پیشرفت بیماری و پیش‌آگهی نیز می‌دهد و می‌توان نوع درمان مناسب را بر اساس یافته‌های آن تعیین کرد. باز هم تأکید می‌شود که در حال حاضر هیچ‌کدام از معیارهای سرمی و تصویر برداری قابلیت ارزیابی وضعیت کبد را به خوبی روش بافت شناسی کبد ندارند. نمونه برداری کبد روشی است که در آن نمونه بافتی کبد به روش‌های مختلفی که توضیح داده می‌شود، به دست آمده و توسط میکروسکوپ مورد بررسی دقیق سلولی قرار می‌گیرد. این روش اولین بار در سال ۱۸۸۳ توسط Paul Ehrlich در آلمان انجام گرفت. در اواخر دهه ۱۹۵۰ Mengini روش آسپیراسیون ثانی‌ای نمونه برداری کبد را ابداع کرد که مورد توجه قرار گرفت و این روش کاربردهای

افزایش می‌یابد [۷]. در بیماری کبد چرب بر خلاف اختلال کبد ناشی از مصرف الکل، افزایش میزان «آلانین آمینو ترانسفراز» از «آسپارات آمینو ترانسفراز» بیشتر است و فقط در مراحل پیشرفته بیماری کبد چرب (سیروز) است که غلبه افزایش میزان «آسپارات آمینو ترانسفراز» بر «آلانین آمینو ترانسفراز» دیده می‌شود. افزایش آنزیم‌های کبدی فوق در اکثر موارد بین ۱/۵ تا ۲ برابر حد طبیعی می‌باشد. افزایش بسیار بالای آنزیم‌های کبدی (بیش از ۱۰ برابر حد طبیعی سرم) در بیماری کبد چرب بسیار نادر بوده و احتمال بیماری‌های کبدی دیگر را مطرح می‌سازد. افزایش میزان «گاماگلوتامیل ترانس پپتیداز» سرم که از آنزیم‌های مترشحه از کبد است، در بیماری کبد چرب غیر الکلی مانند کبد چرب الکلی دیده می‌شود و نشانه مقاومت به انسولین است [۲۹]. میزان بیلی روبین، آلبومین، زمان پروترومبین و پلاکت‌های خون که نشانه عملکرد سلول کبدی می‌باشند، در مراحل ابتدایی بیماری طبیعی بوده و اختلال در آنها احتمال سیروز را مطرح می‌کند. بیلی روبین از مواد زائد خون می‌باشد که توسط کبد از تخریب گلبول‌های قرمز پیر خون ساخته شده و پس از سم زدایی توسط کبد از صفرا و ادرار دفع می‌شود. افزایش میزان بیلی روبین شاخصی از بیماری کبد است. آلبومین یک پروتئین است که توسط کبد ساخته شده و مسئولیت برقراری تعادل فشارهای اسمزی خارج سلول‌های بدن را به عهده دارد. با کاهش آلبومین سرم، احتباس آب به صورت تورم در اندام‌ها و شکم به وجود می‌آید. پروترومبین از عوامل انعقادی خون می‌باشد که توسط کبد ساخته می‌شود و کاهش آن سبب افزایش استعداد به خونریزی در بدن می‌گردد. سایر شاخص‌های آزمایشگاهی عملکرد کبد در مراحل ابتدایی کبد چرب طبیعی بوده و فقط در مراحل پیشرفته (سیروز) مختل می‌شوند؛ البته ممکن است برخی بیماران دارای بیماری پیشرفته کبدی به شکل سیروز باشند، ولی آنزیم‌های کبدی در آنها طبیعی باشد. در بیماری کبد چرب شاخص‌های ویروس هپاتیت B و C منفی است [۷]؛ البته همزمانی بیماری کبد چرب با هپاتیت C وجود داشته و همزمان بودن این دو بیماری سبب تسریع روند آسیب کبدی نسبت به وقتی است که این بیماری‌ها هر کدام به تنهایی وجود داشته باشند. افزایش میزان چربی‌های خون به صورت افزایش میزان «تری گلیسیرید»، «کلسترول» و به خصوص جزء «کلسترول با چگالی کم اکسید شده» و نیز افزایش قند خون در بیماری کبد چرب مشاهده می‌شود که همگی دلیلی بر وجود سندروم متابولیک می‌باشند [۳۰]. میزان آهن سرم نیز در مراحل پیشرفته بیماری می‌تواند بالا باشد که نشانه شدت بیماری کبد است. افزایش «فریتین» که نشانه ذخایر آهن بدن است، در نیمی از موارد کبد چرب دیده می‌-

بافت‌شناسی کبد است. مجموعه‌ای از علایم بالینی، تاریخچه بیمار، بررسی خون و روش‌های پرتو شناسی به منظور رد کردن تشخیص‌های افتراقی ضروری به نظر می‌رسد. فهرستی از تشخیص‌های افتراقی در جدول شماره ۲ نمایش داده شده است.

جدول شماره ۲ - تشخیص‌های افتراقی	
هپاتیت الکلی	بیماری ویلسون
هپاتیت ویروسی E, C, B, A	هموکروماتوزیس
هپاتیت خود ایمنی	کمبود آلفا آنتی تریپسین
هپاتیت دارویی	بیماری سلپاک
هپاتیت ایسکمیک	

وجود یافته‌های پرتو نگاری به تأکید تشخیص کمک می‌کند، ولی عدم رؤیت یافته‌های بیماری در روش‌های پرتو نگاری رد کننده بیماری نمی‌باشد. همان‌طور که پیشتر نیز اشاره شد بررسی نمونه بافت شناسی کبد روش مطمئنی جهت تشخیص و تعیین شدت درگیری کبد و پیش آگهی بیماری است. شایان ذکر است که مهمترین تشخیص افتراقی بیماری کبد چرب، اختلال کبد ناشی از الکلی می‌باشد. بیماری کبد چرب وقتی اطلاق می‌شود که میزان مصرف الکلی کمتر از ۲۰ گرم در روز باشد [۶]. در بیماری کبد چرب شاخص‌های سرمی هپاتیت ویروسی B و C و نیز سایر ویروس‌ها منفی بوده و شواهد سرمی بیماری هپاتیت خود ایمنی نیز وجود ندارد [۷].

درمان

تا شناخت بهترین روش درمان بیماری مسیر طولانی در پیش است و مطالعات محدودی در این زمینه انجام شده است. بر اساس اطلاعات موجود اساس درمان برپایه کاهش وزن، حذف داروها و سموم احتمالی و نیز کنترل دیابت و چربی خون بیماران می‌باشد.

درمان‌های غیردارویی

انجام مطالعات متعدد بر روی بالغین و بچه‌ها نشان دهنده اثر تغذیه و ورزش در روند بیماری بوده است [۳۵-۳۳]. در بین درمان‌های کنونی کاهش وزن و رسیدن به وزن ایده آل موثرترین درمان بیماری کبد چرب می‌باشد. کاهش وزن سریع به خصوص پس از جراحی‌های انجام شده به منظور درمان چاقی سبب تشدید بیماری کبد چرب می‌شود [۳۶].

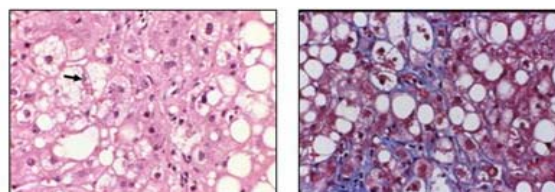
مشاوره و آموزش بیماران

جهت رسیدن به وزن ایده آل و تنظیم سرعت کاهش وزن، مشاوره با متخصص تغذیه همراه با یک برنامه‌ریزی و پیگیری دقیق منطقی به نظر می‌رسد. چرا که رژیم‌های غیر علمی نه تنها

زیادی در بررسی بیماری‌های کبدی پیدا کرد. نمونه برداری کبد علاوه بر بیماری کبد چرب در بسیاری از درگیری‌های کبدی مانند بیماری‌های التهابی کبد ناشی از ویروس‌های هپاتیت B و C، واکنش‌های دارویی، بیماری‌های متابولیک مانند بیماری ویلسون و هموکروماتوز و بالاخره سرطان‌های کبد، نقش تشخیصی داشته و می‌توان بر اساس یافته‌های آن نوع درمان مناسب را تعیین کرد؛ به نظر می‌رسد در حال حاضر بیماری کبد چرب شایع‌ترین علت نمونه برداری کبد در بین بیماری‌های کبدی باشد. از آنجا که مهمترین عامل تعیین کننده پیش آگهی بیماری بررسی نمونه بافت-شناسی کبد است، به خلاصه‌ای از این یافته‌ها اشاره می‌کنیم. این یافته‌ها مشابه درگیری کبد در افراد الکلی است. خفیف‌ترین شکل درگیری کبد تجمع چربی در سلول‌های کبدی است. (شکل شماره ۲)

شکل شماره ۲- انباشتگی چربی در نمونه بافت شناسی کبد در بیماری کبد چرب در میکروسکوپ نوری

در مراحل پیشرفته‌تر بیماری و با افزایش میزان چربی در بافت



کبد، التهاب ایجاد می‌شود که نتیجه آن مرگ سلول‌های کبدی است. جهت تعیین شدت التهاب، مرگ سلولی و فیروز، طبقه‌بندی‌های مختلفی وجود دارد که در آنها یافته‌های بافت شناسی میزان التهاب، مرگ سلولی و فیروز کبد امتیاز بندی می‌شوند. یکی از این روش‌های طبقه بندی، روش Knodell و Ishak است که در آن میزان التهاب و مرگ سلولی بین صفر تا ۱۴ امتیاز و میزان فیروز بافت کبد بین صفر تا ۶ امتیاز می‌گیرند (شاخص فعالیت کبدی). پس از مرگ سلول کبدی بافت جایگزین یا بافت فیروز به جای بافت مرده کبد رشد می‌کند که دیگر عملکردهای سلول کبدی را نداشته و در انتها افزایش بافت فیروز به سیروز کبدی می‌انجامد. اجسام مالوری (Mallory body) از یافته‌های مهم در نمونه بافتی بیماری کبد چرب می‌باشند که به علت تغییرات التهابی و تجمع چربی در سلول کبدی به وجود آمده و میزان آنها در بیماری کبد ناشی از الکلی از بیماری کبد چرب غیر الکلی بیشتر است.

تشخیص و تشخیص‌های افتراقی

تشخیص بیماری کبد چرب براساس شواهد بالینی و

منظور استفاده در کبد چرب نمونه‌های انسانی می‌باشند.

داروهای حساس کننده به انسولین

همان‌طور که پیشتر اشاره شده مقاومت به انسولین که اساس بیماری زایی در سندروم متابولیک است از فرآیندهای اصلی آسیب سلول کبدی در بیماری کبد چرب می‌باشد. به نظر می‌رسد با افزایش حساسیت به انسولین و از بین بردن مقاومت به آن با درمان‌های دارویی می‌توان به نتایج درمانی مطلوبی در بیماری کبد چرب رسید. در یک مطالعه که بر روی موش‌های آزمایشگاهی چاق انجام شده، مت‌فورمین توانسته است با کاهش مقاومت به انسولین سبب کاهش چربی در سلول کبدی شود [۴۱]؛ اگرچه این مطالعات در انسان تاکنون به نتایج مطلوبی نرسیده است [۴۲، ۴۳]. «تiazolidinediones» از دیگر داروهای حساس کننده سلول کبدی به انسولین هستند در مطالعه‌ای که بر روی پیوگلیتازون انجام شده، مشاهده شده است که این داروها با کاهش مقاومت به انسولین سبب بهبود شاخص‌های آزمایشگاهی و بافت شناسی مبتلایان به کبد چرب شده‌اند [۴۴، ۴۵]؛ البته گزارشات بسیار محدودی از عوارض کبدی این دسته داروها و به خصوص نسل اول این داروها مانند تروگلیتازون وجود دارد [۴۶].

داروهای پایین آورنده چربی خون

داروی «جم فیبروزیل» که از داروهای پایین آورنده چربی خون می‌باشد، سبب بهبود علائم آزمایشگاهی مبتلایان به کبد چرب می‌شود [۴۷]. استاتین‌ها از دیگر داروهای پائین آورنده چربی خون و به خصوص میزان کلسترول می‌باشند که آنان نیز سبب بهبود علائم آزمایشگاهی شده‌اند [۴۸]. اورزوداکسی کولیک اسید که یک محافظت کننده سلول‌های کبدی است، در مطالعات اخیر چندان مفید نبوده است [۴۹].

پیوند کبد

در مبتلایانی که دیر مراجعه کرده‌اند و تحت درمان مناسب دارویی و پیگیری‌های دوره‌ای قرار نگرفته‌اند و میزان آسیب کبدی آنان به مرحله پیشرفته و غیر قابل برگشت کبد (سیروز) رسیده است، پیوند کبد به عنوان آخرین خط درمانی محسوب می‌شود. بیماری کبد چرب بعد از پیوند نیز می‌تواند در کبد پیوندی ایجاد شود. مهمترین علل عود آن در کبد پیوندی وجود اجزای سندروم متابولیک به صورت افزایش چربی خون، مقاومت به انسولین، چاقی و دیابت می‌باشد.

پیگیری و مراقبت‌های دوره‌ای

پس از تشخیص بیماری کبد چرب اولین قدم درمانی رسیدن به وزن ایده آل و سپس حفظ آن با انجام فعالیت بدنی مرتب و مستمر است. در بیماران مبتلا به دیابت کنترل دقیق قند

موثر نبوده، که صدمات جبران ناپذیری در مبتلایان به کبد چرب ایجاد می‌کنند. استفاده از داروهای مختلف به منظور کاهش وزن در مجموع رضایت بخش نبوده و با عوارض همراه است. یکی از این داروها «ارلی استات» می‌باشد که مهار کننده آنزیم هضم کننده چربی مترشحه از لوزالمعده و معده بوده و از جذب چربی‌ها که منبع غنی تولید انرژی می‌باشند، جلوگیری می‌کند. از عوارض این دارو ایجاد نفخ می‌باشد که به علت تولید گاز ناشی از مصرف چربی‌های جذب نشده در روده توسط باکتری‌های روده است.

رژیم غذایی

جهت رسیدن به وزن ایده‌آل محدود کردن کالری دریافتی یا همان محدودیت کالری رژیم غذایی موثرترین روش می‌باشد. استفاده از رژیم کم کالری با توجه به میزان کاهش وزن و استفاده درست از ویتامین‌ها و پروتئین‌ها در رژیم‌های غذایی بسیار مفید بوده و تارسیدن به وزن ایده‌آل باید ادامه یابد. آنچه بیماران باید توجه داشته باشند این است که پس از رسیدن به وزن ایده‌آل باید با ورزش و رژیم غذایی مناسب، آن را حفظ کنند. چرا که در صورت عدم توجه و افزایش میزان دریافت کالری (پرخوری) مجدداً در معرض عوارض بیماری کبد چرب قرار خواهند گرفت. یکی از روش‌های بسیار مناسب ورزش است که عمدتاً از طریق کنترل اشتها سبب حفظ وزن ایده‌آل می‌شود. نقش ورزش در کاهش وزن کم اهمیت بوده و نقش اصلی آن در حفظ وزن ایده‌آل است. به نظر می‌رسد پس از رسیدن به وزن ایده‌آل با رژیم غذایی درست، ورزش می‌تواند وزن مناسب را حفظ نماید. جراحی با روش‌های متعدد فقط در بیماران مبتلا به چاقی کشنده که به درمان طبی پاسخ نمی‌دهند، توصیه می‌شود. اعمال جراحی در بهترین شرایط نیز دارای عوارض بوده و به عنوان آخرین خط درمان چاقی است و فقط در بعضی افراد قابل توصیه است.

مواد آنتی اکسیدان

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که مواد «آنتی اکسیدان» مانند ویتامین E و C و «بتائین» می‌توانند در انسان از پیشرفت بیماری کبد چرب جلوگیری کنند. این مواد با کاهش اثر مواد «اکسیدان» که در روند بیماری در سلول کبدی تولید می‌شوند، اثر درمانی خود را ایفا می‌کنند. اثر درمانی ویتامین E که یک آنتی اکسیدان قوی و نسبتاً ارزان است، در بیماری کبد چرب در بالغین و کودکان تأیید شده است [۳۹-۳۷]. در تمام این مطالعات ویتامین E تحمل شده و با بهبود میزان آنزیم‌های کبدی، یافته‌های سونوگرافیک و همچنین بافت شناسی کبد همراه بوده است [۴۰]. هم‌اکنون گروه بزرگی از مواد آنتی اکسیدان مانند «ان استیل سیستین» و «سوپر اکسید دسموتاز» در مراحل ابتدایی تحقیقاتی به

چرب ناشی از اثرات سندروم متابولیک و مقاومت به انسولین بر روی اعضاء حیاتی بدن مانند سیستم قلب و عروق و سیستم اعصاب می‌باشد. مهمترین علت مرگ و میر در این بیماری نیز ناشی از عوارض قلبی عروقی است. در صورت کنترل عوارض قلبی و عروقی، سیر بیماری کبد به سوی ازمان ادامه پیدا کرده و تغییرات غیر قابل برگشت بافت کبد (سیروز) به وجود آمده، که در این مرحله درمان، بسیار گران و مشکل خواهد بود. چاقی، بیماری دیابت و سن بالا از عوامل بسیار مهم در پیشرفت بیماری کبد چرب به سمت سیروز می باشند. در مرحله‌ای که بیماری به سیروز رسیده باشد، علائمی نظیر خونریزی گوارشی، اغمای کبدی، تورم شکم ناشی از احتباس مایع و بدخیمی سلول کبدی دیده می‌شود. یکی از عوارض نادر بیماری کبد چرب در مرحله سیروز ایجاد سرطان سلول کبدی می‌باشد. بدیهی است با کنترل بیماری و عدم ایجاد سیروز این عارضه قابل پیشگیری است؛ اگر چه مطالعات بیشتر در خصوص اینکه چه گروهی از مبتلایان به کبد چرب مستعد ابتلاء به سرطان سلول کبدی می‌باشند، ضروری به نظر می‌رسد. جهت شناسایی زودرس بدخیمی کبد در مبتلایان به سیروز ناشی از کبد چرب علاوه بر معاینات دوره‌ای، انجام سونوگرافی کبد و بررسی میزان یک شاخص سرطان کبدی به نام آلفا فیتو پروتئین، توصیه می‌شود.

نتیجه گیری

بیماری کبد چرب تظاهر کبدی سندروم متابولیک یا همان مقاومت به انسولین می‌باشد. از آزمایش‌های عملکرد کبد و سونوگرافی می‌توان به عنوان آزمون غربالگری جهت تشخیص بیماری استفاده کرد. کاهش وزن و تنظیم چربی و قند خون از بهترین روش‌های درمانی می‌باشند. تشخیص و درمان زود هنگام و صحیح این بیماری می‌تواند منجر به کاهش مرگ و میر و عوارض ناشی از بیماری مقاومت به انسولین گردد.

خون از اهمیت بالایی برخوردار است. در افراد با افزایش چربی خون، تنظیم آن با رژیم غذایی، ورزش و بالاخره درمان دارویی توصیه می‌شود. در تمام بیماران مصرف آنتی اکسیدان‌های طبیعی مانند انواع میوه‌جات و یا ویتامین E و C تحت نظر پزشک موثر بوده و در آخر با شناخته شدن عوامل جدید دخیل در بیماری کبد چرب، درمان‌ها بر اساس کنترل این عوامل استوار خواهد بود. در مبتلایان به کبد چرب خفیف، پیگیری دوره‌ای به صورت بررسی آنزیم های کبدی هر ۲ تا ۳ ماه یک‌بار توصیه می‌شود. در این موارد عموماً نیاز به نمونه برداری کبد نمی‌باشد، مگر اینکه بیمار از پزشک معالج بخواهد تا جهت بررسی دقیق میزان آسیب کبدی نمونه برداری از کبد انجام شود. در مبتلایان به کبد چرب متوسط تا شدید که سن بالاتر از ۵۰ سال داشته، چاق هستند، دیابت یا فشار خون دارند و نیز در کسانی که افزایش میزان «آسپاراتات آمینو ترانسفراز» آنان از میزان «آلانین آمینو ترانسفراز» بیشتر است و یا میزان این ۲ آنزیم بیشتر از ۲ برابر حد طبیعی است به منظور شناسایی وسعت درگیری کبد نمونه برداری کبد توصیه شده، ولی به نظر می‌رسد که بررسی آنزیم‌های کبدی با فواصل نزدیک‌تر یک تا ۲ ماه یک‌بار کافی باشد؛ اگرچه تا به حال در این زمینه دستوالعمل خاصی از سوی محققین این رشته ارائه نشده است.

پیشگیری

جهت پیشگیری از این بیماری حفظ وزن ایده آل و کنترل چربی و قند خون و نیز سایر اجزاء سندروم متابولیک توصیه می‌شود. در افراد در معرض خطر آزمایشات دوره‌ای خون جهت بررسی آنزیم‌های کبدی، چربی و قند توصیه می‌شود تا با تشخیص و درمان زودرس از پیشرفت بیماری جلوگیری شود.

عوارض

همان طور که قبلاً اشاره شد اکثر عوارض بیماری کبد

References:

- [1] Jamali R, Jamali A. Fatty Liver Disease. 1st ed. Kashan: Davat; 2010. p. 9-10.
- [2] 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.
- [3] Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steato-hepatitis: Summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003; 37(5): 1202-19.
- [4] Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000; 132(2): 112-7.
- [5] Jamali R, Pourshams A, Amini S, Deyhim MR, Rezvan H, Malekzadeh R. The Upper normal limit of serum alanine aminotransferase in Golestan Province, Northeast of Iran. *Arch Iranian Med* 2008; 11(6): 602-7.
- [6] Pacifico L, Celestre M, Anania C, Paolantonio P, Chiesa C, Laghi A. MRI and ultrasound for hepatic fat quantification: relationships to clinical and metabolic characteristics of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Acta Paediatr* 2007; 96(4): 542-7.

- [7] Jamali R, Khonsari M, Merat S, Khoshnia M, Jafari E, Bahram Kalhori A, et al. Persistent alanine aminotransferase elevation among Iranian general population: prevalence and causes. *World J Gastroenterol* 2008; 14(18): 2867-71.
- [8] Söderberg C, Stål P, Askling J, Glaumann H, Lindberg G, Marmur J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010; 51(2): 595-602.
- [9] Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129(1): 113-21.
- [10] Chitturi S, Farrell GC, George J. Non-alcoholic steatohepatitis in the Asia-Pacific region: future shock? *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19(4): 368-74.
- [11] Merat S, Rezvan H, Nouraie M, Abolghasemi H, Jamali R, Amini-Kafiabad S, et al. Seroprevalence and risk factors of hepatitis A virus infection in Iran: a population based study. *Arch Iran Med* 2010; 13(2): 99-104.
- [12] Merat S, Rezvan H, Nouraie M, Jamali A, Assari S, Abolghasemi H, et al. The prevalence of hepatitis B surface antigen and anti-hepatitis B core antibody in Iran: a population-based study. *Arch Iran Med* 2009; 12(3): 225-31.
- [13] Naghavi M. Etiology of death in 18 provinces of Iran in year 2001. Tehran: Ministry of Health and Medical Education IR Iran; 2003. p. 21.
- [14] Lu H, Zeng L, Liang B, Shu X, Xie D. High prevalence of coronary heart disease in type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Arch Med Res* 2009; 40(7): 571-5.
- [15] Stranges S, Dorn JM, Muti P, Freudenheim JL, Farinero E, Russell M, et al. Body fat distribution, relative weight, and liver enzyme levels: A population-based study. *Hepatology* 2004; 39(3):754-63.
- [16] Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37(4): 917-23.
- [17] Day C, James O. Steatohepatitis: A tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114(4): 842-5.
- [18] Schmitz-Peiffer C. Signalling aspects of insulin resistance in skeletal muscle: Mechanisms induced by lipid oversupply. *Cell Signal* 2000; 12(9-10): 583-594.
- [19] Marchesini G, Marzocchi R, Agostini F, Bugianesi E. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16(4): 421-7.
- [20] Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lok AS. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology* 2002; 36(6): 1349-54.
- [21] Harrison S, Torgerson S, Hayashi P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A clinical histopathological study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(9): 2042-47.
- [22] Jamali R, Ebrahimi Daryani N. A practical approach to chronic hepatitis B treatment. *Feyz, Kashan University of Medical Sciences & Health Services* 2010; 13(4): 332-44. [in Persian]
- [23] Poonawala A, Nair S, Thuluvath P. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: A case-control study. *Hepatology* 2002; 32(4 Pt 1): 689-92.
- [24] Hui JM, Kench JG, Chitturi S, Sud A, Farrell GC, Byth K, et al. Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38(2): 420-7.
- [25] Dixon J, Bhathal P, O'Brien P. Nonalcoholic fatty liver disease: Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121(1): 91-100.
- [26] Tsang SW, Ng WF, Wu BP, Chow DA, Li ET, Wong TC. Predictors of fibrosis in Asian patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21(1 Pt 1): 116-21.
- [27] Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000; 118(6): 1117-23.
- [28] Leite NC, Salles GF, Araujo AL, Villela-Nogueira CA, Cardoso CR. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int* 2009;29: 113-9.
- [29] Lee DS, Evans JC, Robins SJ, Wilson PW, Albano I, Fox CS, et al. Gamma glutamyl transferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(1): 127-33.
- [30] Nakhjavani M, Khalilzadeh O, Khajeali L, Esteghamati A, Morteza A, Jamali A, et al. Serum oxidized-LDL is associated with diabetes duration independent of maintaining optimized levels of LDL-cholesterol. *Lipids* 2010; 45(4): 321-7.
- [31] Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, Vanni E, Longo F, Leone N, et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2004; 39(1): 179-87.
- [32] Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123(3): 745-50.
- [33] Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB, Ash S, Purdie DM, Clouston AD, 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(3): 413-9.

- [34] Knobler H, Schattner A, Zhornicki T, Malnick SD, Keter D, Sokolovskaya N, et al. Knobler H, Schattner A, Zhornicki T, et al. Fatty liver-an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *QJM* 1999; 92(2): 87-96.
- [35] Kugelmas M, Hill DB, Vivian B, Marsano L, McClain CJ. Cytokines and NASH: A pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology* 2003; 38: 413-9.
- [36] Luyckx F, Lefebvre P, Scheen A. Nonalcoholic steatohepatitis: Association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diabetes Metab* 2000; 26: 98-106.
- [37] Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, Makino I, Terano A. Plasma transforming growth factor- β 1 and efficacy of alpha-tocopherol in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1667-72.
- [38] Harrison S, Torgerson S, Hayashi P, et al. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(11): 2485-90.
- [39] Lavine J. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: A pilot study. *J Pediatr* 2000; 136(6): 734-8.
- [40] Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. 2010; 362(18): 1675-85.
- [41] Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomasetti S, Zoli M, Melachionda N. Metformin in nonalcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358: 893-4.
- [42] Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH Jr, Perrillo RP. Metformin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: A pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 23-8.
- [43] Duvnjak M, Tomasic V, Gomercic M, Smircic Duvnjak L, Barsic N, Lerotic I. J Physiol Pharmacol. Therapy of nonalcoholic fatty liver disease: current status. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60 Suppl 7: 57-66.
- [44] Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR- γ ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003; 38(4):1008-17.
- [45] Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 39(1):188-96.
- [46] Caldwell SH, Hespenheide EE, Redick JA, Iezzoni JC, Battle EH, Sheppard BL. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(2): 519-25.
- [47] Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; 31(2): 384-92.
- [48] Kiyici M, Gulten M, Gurel S, Nak SG, Dolar E, Savci G, et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol* 2003; 17(12): 713-8.
- [49] Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: Results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39(3): 770-8.

گروه های هدف مقاله خود آموزی: پزشکان عمومی، متخصصین داخلی، عفونی، آسیب شناسی، زنان و زایمان، جراحی عمومی و کارشناسان علوم آزمایشگاهی و پرستاری

چرب دارد.

ج- با وجود چاقی شدت بیماری کبد چرب بیشتر می شود.

د- چاقی از اجزای سندروم متابولیک بوده و ارتباط چندانی با بیماری کبد چرب ندارد.

۸- در رابطه با تشخیص بیماری کبد چرب کدام گزینه نادرست است؟

الف- شناسایی بیماری بر اساس حساسیت روش تصویر برداری به کار رفته متفاوت است.

ب- با تغییر سطح سرمی آنزیم های کبدی حساسیت روش های آزمایشگاهی در تشخیص بیماری تغییر می کند.

ج- استفاده از روش های آزمایشگاهی به تنهایی معیار خوبی جهت تشخیص بیماری نیست.

د- تشخیص بیماری کمک چندانی جهت افزایش طول عمر بیمار نخواهد کرد.

۹- در مورد بیماری زایی کبد چرب کدام گزینه نادرست است؟

الف- اولین مرحله اختلال در سوخت و ساز اسیدهای چرب در کبد است.

ب- افزایش میزان چربی کبد به دلیل به هم خوردن روند تولید چربی و ترشح آن از کبد است.

ج- افزایش ترشح فسفولیپیدها مشاهده می شود.

د- مقاومت به انسولین به عنوان اولین عامل بیماری شناخته شده است.

۱۰- کدام یک از عوامل مهم در ایجاد بیماری کبد چرب نمی باشد؟

الف- اسید چرب

ب- فیبرونکتین

ج- تی ان اف آلفا

د- آدیپونکتین

۱۱- در مورد بیماری کبد چرب کدام گزینه صحیح است؟

الف- میکروب های روده ای نقشی در بیماری زایی ندارند.

ب- واسطه های شیمیایی التهاب مانند اینترلوکین ۱۲ در بیماری زایی نقش دارند.

ج- پیشرفت بیماری بر اساس شدت تولید واسطه های شیمیایی التهاب پیش بینی می شود.

د- لپتین و آنژیوتانسین می توانند از واسطه های موثر در میزان بافت جوشگاهی باشند.

۱۲- بهترین معیار جهت بررسی میزان و شدت آسیب کبدی کدام است؟

الف- روش های تصویر برداری

ب- نمونه بافت شناسی کبد

ج- روش های آزمایشگاهی

د- شرح حال

۱۳- کدام یک از معیارهای شدت بیماری کبد چرب می باشد؟

۱- کدام گزینه در مورد بیماری چرب نادرست است؟

الف- شیوع بیماری در جامعه ما روبه افزایش است.

ب- این بیماری می تواند منجر به بیماری مزمن و غیر قابل برگشت کبدی می شود.

ج- ارتباطی بین این بیماری و بیماری پرفشاری خون و نیز افزایش چربی خون وجود ندارد.

د- این بیماری تظاهر کبدی سندروم متابولیک است.

۲- کدام گزینه در مورد همه گیرشناسی بیماری کبد چرب نادرست است؟

الف- به نظر می رسد از شایع ترین بیماری های مزمن کبدی در دنیا باشد.

ب- میزان شیوع بیماری با میزان چاقی در جامعه رابطه دارد.

ج- شیوع بیماری در جنس مرد بیشتر است.

د- این بیماری شایع ترین علت اسیدوز با علت ناشناخته می باشد.

۳- کدام گزینه در مورد شیوع بیماری کبد چرب نادرست است؟

الف- میزان شیوع آن رو به کاهش است.

ب- شیوع این بیماری در ایران حدود ۲ درصد در جمعیت بالاتر از ۱۸ سال است.

ج- این بیماری در بعضی خانواده ها شیوع بیشتری نسبت به جامعه دارد.

د- شیوع بیماری باتوجه به نوع روش تشخیصی به کار رفته متفاوت است.

۴- در مورد علائم بیماری کبد چرب کدام گزینه نادرست است؟

الف- اکثر بیماران از درد ناحیه قسمت راست و بالای شکم شکایت دارند.

ب- احساس سنگینی و درد شکم از علائم بیماری است.

ج- اکثر بیماران به صورت تصادفی تشخیص داده می شوند.

د- احساس خستگی زودرس می تواند از علائم بیماری باشد.

۵- کدام یک از موارد زیر از علائم بالینی کبد چرب نیست؟

الف- بزرگی کبد

ب- بزرگی طحال

ج- ریزش موی سر

د- مایع در شکم

۶- کدام یک از موارد ذیل از علل بیماری کبد چرب نیست؟

الف- چاقی

ب- الکل

ج- لیپودستروفي

د- آمبودارون

۷- در رابطه با بیماری کبد چرب و چاقی کدام گزینه نادرست است؟

الف- چاقی از مهم ترین بیماری های همراه با کبد چرب است.

ب- چربی شکمی نقش مهمتری از چاقی کل بدن در بروز بیماری کبد

- الف- سن زیر ۴۰ سال
ج- سیگار
۱۴- کدام یک از موارد زیر در بیماری کبد چرب مشاهده می-شود؟
الف- افزایش LDL کلسترول
ج- کاهش فریتین
۱۵- کدام یک از موارد زیر در بیماری کبد چرب اختلال پیدا می-کنند؟
الف- آلانین آمینو ترانسفراز، آسپاراتات آمینو ترانسفراز، گاماگلوتامیل ترانس پپتیداز
ب- اینترفرون بتا
ج- آنتی بادی ضد هسته‌ای
د- آنتی بادی ضد میتوکندری
۱۶- کاهش کدام یک از اجزاء سرمی سبب ورم اندام‌ها و احتباس آب در شکم به هنگام بروز سیروز ناشی از کبد چرب می-شود؟
الف- بیلی روبین
ج- آلبومین
۱۷- کدام یک از بیماری های زیر در تشخیص افتراقی کبد چرب نیستند؟
الف- هپاتیت الکلی
ب- ویلسون
ج- هپاتیت دارویی
د- هیرشپروننگ
۱۸- کدام یک از موارد زیر از گروه داروهای آنتی اکسیدان موثر در درمان بیماری کبد چرب نمی باشند؟
الف- استاتین‌ها
ج- ویتامین E
د- بتاین C
۱۹- آخرین خط درمانی برای بیماری کبد چرب کدام است؟
الف- داروهای پائین آورنده چربی خون
ب- داروهای حساس کننده به انسولین
ج- رژیم غذایی و رسیدن به وزن ایده آل
د- پیوند کبد
۲۰- کدام یک از مهم‌ترین عوارض بیماری کبد چرب می-باشند؟
الف- خونریزی گوارشی
ب- سرطان سلول کبدی
ج- عوارض قلبی عروقی ناشی از سندروم متابولیک
د- اعضای کبدی
۲۱- پیگیری بیماری کبد چرب چگونه است؟
الف- کنترل وزن، چربی خون و قند خون
ب- سونوگرافی کبد به صورت دوره ای
ج- نمونه برداری بافت شناسی کبد
د- MRI از کبد به صورت دوره‌ای