

مقاله بازآموزی

براساس تصویب دفتر بازآموزی جامعه پزشکی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به پاسخ‌دهندگان پرسش‌های مطرح‌شده در این مقاله ۲ امتیاز بازآموزی به پزشکان عمومی، متخصصین بیهوشی، بیماری‌های داخلی و بیماری‌های جراحی تعلق می‌گیرد.

## کبد چرب

### (استئاتوز، استئاتوهپاتیت)

نویسندگان: دکتر سیدمؤید علویان<sup>۱</sup>، دکتر امیر هوشنگ محمدعلیزاده<sup>۲</sup>

#### خلاصه:

امروزه با توجه به افزایش درخواست آزمایشات کبدی و در دسترس بودن آزمایشگاهها، سبب شده افراد زیادی با اختلال آنزیمهای کبدی کشف شوند که پس از انجام اقدامات تشخیصی کبد چرب مسجل می‌شود. شکل شدیدتر کبد چرب یعنی استئاتوهپاتیت غیر الکلی می‌تواند منجر به بیماری مزمن کبدی از جمله سیروز شود. کبد چرب در نتیجه بسیاری از بیماریها و حالتها از جمله مصرف الکل، بیماریهای متابولیک، مصرف داروها و اختلالات تغذیه ای رخ می‌دهد. مکانیسم بروز کبد چرب متعدد است و در اکثر موارد بدون علامت می‌باشد. کلیدواژه: کبد چرب، NASH، سیروز

#### مقدمه:

کبد نقش مهمی در ذخیره سازی و متابولیسم لیپیدها بر عهده دارد. کبد طبیعی حاوی حدود ۵ گرم لیپید در ۱۰۰ گرم وزن خود بوده که از این میزان ۱۴٪ تری گلیسیرید، ۶۴٪ فسفولیپید، ۸٪ کلسترول و ۱۴٪ آن را اسیدهای چرب تشکیل می‌دهند. هرگاه وزن بیش از ۵ درصد کبد لیپید بوده یا بیش از ۵ درصد هپاتوسیتها حاوی قطرات چربی باشند به این حالت (کبد چرب) گفته می‌شود (۱). در کبد چرب امکان افزایش لیپید کبد به ۵۰ درصد وزن آن نیز وجود دارد. در این حالت بیش از نیمی از چربیها را تری گلیسیرید تشکیل می‌دهد. بیماری کبد چرب، بیماری شایعی در جامعه است و در یک سوم از اتوپسی های انجام شده بر روی افراد بالغ که مرگ آنها ناشی از حوادث بوده و در زمان حیات علائم این بیماری در آنها دیده نشده مشاهده شده است. توزیع رسوب چربی در کبد با توجه به نوع، عامل و مدت بیماری به صورت ماکرووزیکولر (قطرات هسته را به کنار زده) و یا میکرووزیکولر (قطرات کوچک چربی در اطراف هسته) دیده می‌شود. کبد چرب در نتیجه بسیاری از بیماریها ایجاد می‌شود. جدول (۱) مهم ترین علل کبد چرب را نشان می‌دهد. تجمع چربی در کبد در نتیجه اختلال در یکی از چرخه‌های گردش بین هپاتوسیتها و بافتهای چرب حاصل می‌شود (۴). این چرخه ها عبارتند از:

- ۱- افزایش تحویل اسیدهای چرب آزاد
- ۲- افزایش تولید اسیدهای چرب آزاد در کبد
- ۳- کاهش بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب
- ۴- کاهش تولید و ترشح VLDL (۵)

<sup>۱</sup> دانشیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله

<sup>۲</sup> استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی - بخش گوارش بیمارستان طالقانی

جدول (۱): علل بیماری کبد چرب ( کتاب بیماریهای کبد - شیف ۱۹۹۹ )

مزمّن
- مصرف الکل
- چاقی
- دیابت قندی
- عمل جراحی bypass ژوژونوایئال
- سوء جذب پروتئین-کالری
- تغذیه کامل وریدی
- اختلال توارثی در اکسیداسیون میتوکندری اسیدهای چرب
- بیماریهای متفرقه کبدی (هپاتیت مزمن)، بیماری ویلسون
حاد
- کبد چرب حاملگی
- سندرم ری
- مسمومیت با مواد توکسیک (تتراکلرید کربن، تری کلرواتیلن، فسفر، فیاوریدین)
- داروها (تتراسیکلین، اسید والپروئیک، آمیودارون و کورتیکواستروئیدها)

امروزه اهمیت کبد چرب در بروز استئاتوهپاتیت و پیشرفت به سمت بیماری مزمن کبدی است. استئاتوهپاتیت غیر الکلی (۶) که به اختصار به آن NASH گفته میشود، اولین بار در سال ۱۹۸۰ توسط Ludwig و همکارانش شرح داده شد (۱۶). این اصطلاح در موارد وجود تریاد هیستولوژیک هپاتیت الکلی یعنی کبد چرب (استئاتوز)، نکروز هپاتوسولر و التهاب کبدی و در غیاب مصرف قابل توجه الکل به کار می رود (۱۷ و ۱۶).

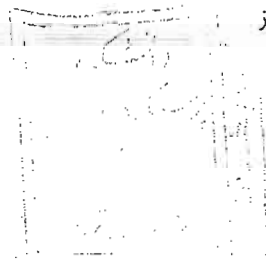
شیوع واقعی NASH به درستی معلوم نیست ولی در سراسر دنیا و در ۱/۲ تا ۹ درصد موارد بیوپسی های انجام شده از کبد گزارش شده است (۱۸). به نظر می رسد که شیوع NASH در جامعه بیش از موارد گزارش شده باشد و بسیاری از مبتلایان بدون علامت بوده و هرگز شناخته نمی شوند. بسیاری از بیماران با بالا بودن سطح آمینوترانسفراز های سرمی و منفی بودن آزمونهای هپاتیت ویرال ممکن است مبتلا به NASH باشند. به نظر می رسد که گزارش و کشف موارد NASH در سالهای اخیر رو به افزایش نهاده است.

NASH در بیماران مؤنث، به شدت چاق، دیابتی و با سابقه جراحی Bypass ژوژونوایئال و دریافت کنندگان برخی داروها شایعتر است (۲۱، ۲۰، ۱۹، ۱۶). البته در مواردی که بیماران جهت بررسی آنزیمهای کبدی بالا مراجعه می کنند، به نظر می رسد که در آقایان شایع تر است (۲۲) گرچه تصور عمومی بر آن است که NASH خوش خیم و غیر پیشرونده است، ولی پیشرفت بیماری به سمت سیروز مشاهده شده است. برخی از محققین دریافته اند که سیروز در افراد به شدت چاق و به دنبال تمامورفوز چربی در کبد رخ می دهد و از طرفی دیگر مرگ و میر سیروز در افراد چاق نیز بیشتر است (۲۵، ۲۴). هپاتیت غیر الکلی یک ترم شناخته شده در توصیف مشکل هیستولوژیک ضایعه کبدی در نتیجه مصرف طولانی مدت الکل است (۲۷ و ۲۶) این حالت اغلب با موارد زیر همراه است:

۱- وجود اجسام مالوری - هیالین<sup>(۲)</sup>، وجود التهاب با غالبیت پلی مرفونوکلترها و همراه با تغییرات چربی ( استئاتوز).  
 ۲- فیبروز که از نواحی پری واسکولر تا اسکار و تشکیل Septa متغیر است. در NASH تغییرات فوق بدون وجود سابقه مصرف الکل دیده می شوند.  
 NASH از آسیب پری ونولر شروع می شود ولی در موارد شدید فضاهای پورت نیز درگیر می شوند و نکروز و تغییرات فیبروز نیز دیده می شوند. (۲۸).

Powell و همکارانش (۲۹) معیارهای تشخیصی جهت تشخیص NASH ارائه کرده اند که عبارتند از:

۱- بیوپسی کبد: وجود ارتشاح ماکرووزیکولر چربی ( متوسط تا شدید ) همراه با التهاب ( لوبولار یا پورتال ) با یا بدون اجسام مالوری، فیبروز و یا سیروز



۲- وجود دلایل قانع کننده دال بر عدم مصرف الکل (مصرف الکل کمتر از ۴۰ گرم اتانل در هفته) که باید توسط سه پزشک مستقل و به وسیله گرفتن تاریخچه دقیق و تأیید آن با مشاوره توسط خانواده فرد، اثبات شود. اندازه گیری تصادفی سطح اتانل نیز منفی باشد و در صورت وجود امکانات میزان سرمی Desialyated Transferrin (یک مارکر مصرف الکل) منفی باشد (۳۰)

۳- عدم وجود شواهد سرولوژیک هیپاتیت B و C.

ما اعتقاد داریم که تشخیص NASH با وجود HbC Ab منافاتی ندارد ولی در هر حال در بیماران HBs Ag مثبت یا HCV Ab مثبت نمی توان NASH را مطرح کرد و منفی بودن HBs Ag و یا HCV Ab ضروری است (۱۶).

### علل و بیماریهای همراه

شیوع NASH در جمعیت عمومی شناخته شده نیست. ولی در ۱/۲ تا ۹ درصد موارد بیوپسی کبد دیده می شود (۳۱) گرچه NASH در بیماران در دهه دوم عمر گزارش شده است ولی اکثر موارد بیماران در سنین دهه پنجم و ششم زندگی دیده می شوند (۳۲). بیماری در خانم ها شایع تر است (۶۵ تا ۸۳٪ موارد) ولی در مطالعه Bacon و همکارانش شیوع بیشتر NASH در آقایان ذکر شده است (۲۲) شیوع بیشتر NASH در خانمها ممکن است به علت اثرات هورمونی و یا شیوع بیشتر چاقی باشد ولی به درستی معلوم نیست. گرچه پاتوژنز NASH مشخص نیست ولی به نظر می رسد عوامل متعددی در بروز آن دخیل باشند. چاقی، ابتلا به دیابت، ابتلا به هیپرلیپیدمی و مجموعه این چند عامل دیده می شوند.

کبد چرب در افراد چاق شایع تر است و به شدت چاقی ارتباط دارد و در ۸۰ تا ۹۰ درصد موارد چاقی مفرط دیده می شود (۱۰). دیابت قندی و هیپرتری گلیسیریدمی در افراد چاق نیز شایع هستند. افزایش ALT بیش از AST است ولی از این نسبت نمی توان در افتراق کبد چرب از کبد چرب الکلی استفاده نمود.

### جدول (۲): فاکتورهای همراه با NASH

عوامل متابولیک:
● چاقی
● دیابت غیر وابسته به انسولین و هیپرگلیسمی
● هیپرلیپیدمی
● کاهش سریع وزن
● محرومیت غذایی به مدت طولانی و کواشیوکور
اعمال جراحی:
● Bypass روزهوم و Bypass معده جهت درمان چاقی
● گاستروپلاستی برای چاقی مفرط
● Bilio pancreatic diversion
● رزکسیون وسیع روده کوچک (سندرم روده کوتاه)
درمان دارویی:
● آمبودارون، Prehexiline maleate، گلوکوکورتیکوئیدها، استروژن های سنتیک، تاموکسی فن
عوامل متفرقه:
● دیورتیکولوژوژرنال با رشد بیش از حد باکتری
● لیوودیستروفی پارشیل
● آبتا لیووپروتئینی
● بیماری وبر- کریستن
● بیماری ویلسون
● هیپولیوپروتئینی

گرچه NASH در همه افراد دیده می شود (۲۸) ولی چاقی شایعترین حالت همراه با NASH می باشد. در اکثر مطالعات انجام شده بین ۶۹ تا ۱۰۰ درصد بیماران چاق بوده اند (۲۰). اکثر مبتلایان به NASH بین ۱۰ تا ۴۰ درصد سنگین تر از وزن ایده



آل می‌باشند و از سوی دیگر درمانهای جراحی جهت کاهش وزن آنان نیز ممکن است سبب تشدید بیماری کبدی آنان شود. عدم کارکرد مناسب کبد به دنبال جراحی Bypass روده ممکن است به نارسایی کبد منجر شود و به همین دلیل امروزه جراحی Bypass ژروانوم به ایلئوم جهت درمان چاقی به کار نمی‌رود.

هپاتومگالی در بیماران مبتلا به دیابت به دلیل تجمع گلیکوژن یا چربی است. در کودکان مبتلا به دیابت نوع یک کنترل نشده، عامل اصلی هپاتومگالی و بالا بودن آمینوترانسفرازهای سرمی تجمع گلیکوژن است و در صورت کنترل هیپرگلیسمی، هپاتومگالی بر طرف می‌شود (۱۲).

کبد چرب در بیماران مبتلا به دیابت قندی نوع یک شایع نیست ولی در نیمی از مبتلایان به دیابت قندی نوع دو، دیده می‌شود.

هیپرلیپیدمی (هیپرتری گلیسیریدمی، هیپرکلسترولمی یا هر دو) یک اختلال شایع، که در ۲۰ تا ۸۱٪ بیماران با NASH دیده می‌شود و گاهی با دیابت قندی همزمان دیده می‌شود (۲۶ و ۲۷ و ۲۸).

دیابت قندی غیر وابسته به انسولین و بالا بودن سطح گلوکز خون در ۳۴ تا ۷۵ درصد بیماران مبتلا به NASH گزارش شده است (۲۳) در اتوپسی بیماران دیابتی مبتلا به نوع دو که چاق نبوده اند تا ۱/۳ موارد استئاتوز کبدی یافت شده است. استئاتوز در این بیماران ممکن است به دلیل افزایش مزمن سطح انسولین (و نه هیپرگلیسمی) باشد و به همین دلیل در دیابت نوع دو، استئاتوز کبدی شایعتر از دیابت نوع یک است.

علت ارتشاح چربی در کبد مبتلایان به دیابت قندی نوع یک، افزایش آزاد سازی اسیدهای چرب از بافتهای چربی ثانوی به هیپرگلیسمی و فقدان انسولین است ولی در دیابت قندی نوع دو، علت آن افزایش اسیدهای چرب با منشاء غذایی و متابولیسم کربوهیدرات ها و تبدیل آن به اسیدهای چرب است. در بیماران مبتلا به دیابت قندی نوع دو با استفاده از محدودیت مصرف چربی و مواد نشاسته ای و کاهش وزن، کبد چرب بهبود می‌یابد.

در مطالعات انجام شده، نقش مصرف الکل در ایجاد کبد چرب، در انسان و حیوانات با رژیم غذایی کافی و کامل به اثبات رسیده است (۵) عامل اصلی در پاتوژنز کبد چرب الکلی، افزایش میزان اسیدهای چرب تحویلی به کبد است. منشاء اسیدهای چرب به روش مصرف الکل (حاد یا مزمن) بستگی دارد. به دنبال مصرف مقادیر زیاد الکل و به دلیل هیدرولیز تری گلیسیریدهای موجود در بافت چربی، مقادیر زیادی اسید چرب در دسترس قرار می‌گیرد (۶) و این حالت مشابه آزاد شدن مقادیر زیاد اپی نفرین به دنبال استرس می‌باشد. ولی در موارد مصرف مزمن الکل منشاء اسیدهای چرب، از غذای مصرفی است و در صورت مصرف غذاهای پرچرب این حالت تشدید می‌شود. افزایش تولید و کاهش شکسته شدن اسیدهای چرب در کبد به دنبال مصرف مزمن الکل دیده می‌شود (۳). اثرات الکل در نتیجه افزایش نسبت NADH به NAD<sup>+</sup> است. گرچه در نتیجه افزایش NADPH اسید چرب بیشتری تولید می‌شود ولی احتمالاً کاهش اکسیداسیون اسیدهای چرب عامل مهمتری است (۷). در اثر افزایش نسبت NADH به NAD<sup>+</sup> اکسیداسیون اسیدهای چرب مهار می‌شود. این مهار در نتیجه تاثیر بر روی بتا - اکسیداسیون اسپیرال اسیدهای چرب و چرخه کربس می‌باشد. همان طور که میدانید در چرخه کربس طی فرایند اکسیداسیون استل کو - A به دی اکسی کربن تبدیل می‌شود. به دنبال مصرف الکل مقادیر زیادی استیل کو - A حاصل از متابولیسم آن تولید می‌شود که با استیل کو - A که از اسیدهای چرب منشاء می‌گیرد در ورود به چرخه کربس رقابت میکنند. در نتیجه مصرف الکل، اکسیداسیون اسیدهای چرب کاهش می‌یابد. عوامل دیگری از جمله کاهش کارنی تین پالمیتول ترانسفراز یک نیز مطرح شده است. تولید تری گلیسیرید از اسیدهای چرب در نتیجه افزایش L-a-glycerophosphate acyltransferase و افزایش فعالیت آنزیم میکروزومی a-glycerophosphate تشدید می‌شود.

کبد چرب به طور شایع، به دنبال مصرف مقادیر اندک یا زیاد الکل، حتی برای مدت زمان کوتاهی، دیده می‌شود. انفیلتراسیون شدید چربی می‌تواند با خستگی، ضعف، بی‌اشتهایی، تهوع، احساس ناخوشی در شکم و هپاتومگالی دردناک همراه باشد. در بیمارانی که در بیمارستان بستری می‌شوند تا ۱۵ درصد موارد یرقان دیده می‌شود. در موارد بسیار شدید و به دلیل پیشرفت بیماری کبد چرب به سیروز، احتباس املاح، هیپرتانسیون پورت همراه با اسپلنومگالی و خونریزی واریس دیده می‌شود (۸) افزایش خفیف آمینوترانسفرازهای سرمی و آلکالن فسفاتاز سرمی شایع است و به طور اختصاصی میزان افزایش آسپارات آمینوترانسفراز (AST) بیش از آلانین آمینوترانسفراز سرمی (ALT) است. ممکن است کلساز همراه با افزایش قابل توجه آلکالن فسفاتاز سرمی همراه با درد ربع فوقانی و راست شکم، تب و لکوسیتوز دیده شود که با انسداد مجاری صفراوی خارج کبدی اشتباه می‌شود (۹).

یافته های بالینی و آزمایشگاهی نمی توانند در تمام موارد بین کبد چرب، هپاتیت الکلی و سیروز افتراق قایل شوند. درمان کبد چرب الکلی، حذف کامل مصرف الکل و مصرف غذاهای متعادل است. در چنین شرایطی تجمع غیر معمول چربی در کبد طی مدت ۱ الی ۴ هفته از بین می رود. با قطع مصرف الکل ممکن است علائم ناشی از محرومیت الکل به صورت تحریک پذیری، اضطراب، ترمور، تعریق و بی خوابی دیده شوند. افتراق این علائم از آنسفالوپاتی کبدی مشکل است. کبد چرب الکلی معمولاً برگشت پذیر است ولی تداوم مصرف الکل سبب هپاتیت الکلی و سیروز می شود.

### داروها و کبد چرب:

مصرف خوراکی تتراسایکلین می تواند به ارتشاح میکروویکولر چربی در کبد منجر شود. این حالت وابسته به دوز می باشد و مهمترین مکانسیم آن کاهش تولید و ترشح VLDL است. مصرف اسیدوالپروئیک ( داروی ضد صرع ) به ندرت موجب ارتشاح میکروویکولر چربی می شود. این حالت در کودکان، خطر پیشرفت به نارسایی کبدی و مرگ را به دنبال دارد. اختلالات کبدی معمولاً ۴ ماه پس از شروع دارو عارض می شود. مصرف آمپودارون به طور شایع با افزایش آمینوترانسفرازهای سرمی همراه است. در موارد مصرف مزمن این دارو ارتشاح ماکروویکولر چربی در کبد دیده می شود. این حالت مشابه هپاتیت الکلی می باشد. در صورت مشاهده ضایعات کبدی، مصرف آمپودارون باید قطع شود. مصرف ترکیبات کورتیکواستروئیدی با مقادیر بالا به بروز کبد چرب منجر می شود. علت کبد چرب افزایش آزاد سازی اسیدهای چرب از بافتهای چربی است و با قطع مصرف دارو برطرف می شود.

ارتشاح منتشر چربی همراه با نکروز سنتری لوبولر به دنبال تماس طولانی مدت با برخی حلال ها ( تتراکلرید کربن ) مشاهده شده است. لذا باید به شغل فرد توجه نمود و احتمال تماس با حلال ها را مدنظر قرار داد. استنشاق تری کلرواتیلن می تواند به ارتشاح چربی و نکروز کبدی منجر شود و این ماده در چسبها و حلالهای صنعتی دیده می شود.

### کبد چرب و حاملگی:

کبد چرب حاملگی یک حالت نادر، جدی و بالقوه تهدید کننده زندگی است که در سه ماهه سوم بارداری رخ می دهد. احتمال وقوع آن یک مورد در ده هزار بارداری است (۱۴). بیماری در حاملگی های اول، دوقلویی و جنین مذکر شایع تر است. شکایتهای شایع عبارتند از: خستگی، تهوع، استفراغ، سردرد و درد قسمتهای فوقانی شکم و در صورت شدت یافتن بیماری، زردی و نارسایی کبدی بروز می نماید. در این بیماری ارتشاح میکروویکولر چربی با غلبه در ناحیه سنتری لوبولر دیده می شود. علت این بیماری به درستی مشخص نیست ولی به نظر می رسد که اکسیلاسیون اسیدهای چرب در میتوکندری ها دچار اختلال شده باشد. درمان این حالت، ختم حاملگی است.

### تظاهرات بالینی:

اکثر بیماران بدون علامت هستند و به دنبال بررسی هپاتومگالی و یا بررسی علل اختلالات خفیف در آمینوترانسفرازهای سرمی و یا آلکالن فسفاتاز، در معاینات معمول توسط پزشک این بیماری تشخیص داده می شود. گاهی به دنبال انجام سونوگرافی به علل مختلف مثل سنگهای صفراوی، بیماری کبد چرب یافت می شود. در برخی موارد کبد چرب می تواند با خستگی و احساس ناراحتی در ربع فوقانی و راست شکم همراه باشد. موارد شدید و حاد کبد چرب علائم و نشانه های یرقان، درد شکم، تهوع، استفراغ، کبد بزرگ و دردناک نیز دیده می شود. به هر حال بیماریهای دیگری که همراه با کبد چرب هستند، نیز علائم خود را به همراه دارند (۳).

در معاینه این بیماران به جز چاقی، در اکثر موارد یافته غیر طبیعی دیگری وجود ندارد. در برخی از بیماران هپاتومگالی تنها یافته موجود است. هپاتومگالی می تواند احساس درد مبهم در ربع فوقانی و راست شکم را توجیه نماید. در صورت تشدید بیماری کبدی و بروز سیروز می توان علائم و نشانه های افزایش فشار ورید پورت از جمله اسپنومگالی، آسیت و آنژیوم عنکبوتی را مشاهده نمود (۳۶).

## تشخیص:

بیماران مبتلا به NASH معمولاً دارای تغییرات آنزیمی به صورت افزایش سطوح آمینوترانسفرازهای سرمی خفیف تا متوسط و معمولاً کمتر از ۴ برابر حد طبیعی است. علائم و نشانه های نارسایی کبد (مثل هیپوآلبومینمی، هیپر بیلی روبینمی و افزایش زمان پروترومبین) دیده نمی شوند. البته ذکر این نکته ضروری است که همه بیماران مبتلا به NASH دچار افزایش آنزیمی نشده و گاهی اوقات هنگام سونوگرافی شکم، به صورت اتفاقی تشخیص داده می شوند. افزایش آمینوترانسفراز سرمی نمی تواند در مورد سیر پیشرفت بیماری به طرف سیروز راهنما باشد. نسبت ALT به AST در NASH معمولاً بیش از یک است (در غیاب سیروز) ولی در هپاتیت الکلی معمولاً کمتر از یک می باشد.

گاماگلوتامیل ترانس پپتیداز سرمی (GGT) با افزایش چربی موجود در کبد، افزایش می یابد ولی این افزایش معمولاً همراه با افزایش آمینوترانسفرازها است.

تشخیص NASH بر اساس عدم وجود مصرف قابل توجه الکل استوار است. البته اثبات این امر مشکل می باشد و برخی بیماران آن را انکار می کنند. Pinto و همکارانش نشان داده اند که افتراق موارد NASH از بیماران سرپایی بدون علامت با هپاتیت الکلی بر اساس یافته های کلینیکی و آزمایشگاهی مشکل است (۲۳). دو اندکس، Desialylated Transferrin و ایزوآنزیم میتوکندریال AST بیش از سایر آزمونهای دیگر در تشخیص مصرف طولانی مدت الکل حساس و اختصاصی می باشند.

Fletcher و همکارانش (۴۲) نشان داده اند که نسبت Desialylated Transferrin به Total transferrin بیش از ۰.۱۳ حساسیت ۸۱ درصد و اختصاصی بودن ۹۸ درصد در تشخیص مداوم مصرف الکل است و قطع مصرف الکل برای مدت بیش از ۷ روز به کاهش متوسط ۲۸ درصد در این نسبت منجر می شود. نسبت AST میتوکندریال به AST توتال دارای اختصاصی بودن تنها ۵۰ درصد در افتراق بیماران NASH، بیماران الکلی است.

آزمونهای دیگر مثل MCV<sup>(۱)</sup> گاما-گلوتامیل ترانس پپتیداز و نسبت ALT به AST بیش از ۲ در تشخیص NASH از بیماران الکلی مفید نمی باشند (۴۲).

علم طب ماهیت پروسه پاتولوژیکی که سبب افزایش مزمن سطوح پلاسمایی ALT و AST، بدون بررسی نمونه های بیوپسی کبد، می شود را نمی تواند پیشگویی کند. Diehl, Van Ness نشان داده اند که ارزش پیشگویی کننده تشخیص کبد چرب غیر الکلی قبل از بیوپسی کبد تنها ۵۶ درصد برای NASH و ۸۶ درصد برای بیمار الکلی کبد است. بررسی کامل و وسیع جهت بررسی علل اختلال در آزمونهای کبدی در این بیماران ضروری است. شرح حال و تاریخچه دقیق، اغلب وابستگی بیماری کبدی به الکل و یا مشکلات و مسایل دارویی را روشن می سازد.

آزمونهای آزمایشگاهی جهت بررسی ویروسهای هپاتیت B و C (HbAg, HCV Ab)، وضعیت آهن بدن (TIBC, Serum Iron) اندازه گیری سرولوپلاسمین سرم و فنوتیپ آلفا-یک آنتی تریپسین و آنتی بادیهای آنتی میتوکندریال و آنتی میکروزومال و آنتی نوکلئار باید جهت بررسی علل بالقوه درمان پذیر بیماری مزمن کبد صورت بگیرد. در همه بیماران باید تست تحمل گلوکز و پروفیل چربی های خون بررسی شوند.

با وجودی که همراهی کبد چرب با هپاتیت C ذکر شده است ولی ارتباطی بین NASH و هپاتیت C وجود ندارد (۱۸). انجام سونوگرافی کبد و سونوگرافی داپلر عروق کبدی و عروق پورت مفید است. سونوگرافی در NASH، افزایش اکوی کبد یا کبد براق را نشان می دهد (۱۸) این یافته برای NASH اختصاصی نبوده و از آن به تنهایی جهت تشخیص استفاده نمی شود. حساسیت سونوگرافی ۱۰۰ درصد نیست. در برخی شرایط سونوگرافی کبد طبیعی است. در سی تی اسکن کبد تغییرات چربی به صورت کاهش دانسیته کبد در مقایسه با طحال (با نسبت کمتر از ۰/۹) دیده می شود. برای اکثر بیماران که در سونوگرافی، کبد چرب تشخیص داده می شود نیازی به انجام سی تی اسکن و MRI نیست. در صورت عدم کفایت آزمونها، جهت تشخیص قطعی NASH بیوپسی کبد توصیه می شود. در مواردی که اختلال در آنزیمهای کبدی به صورت مداوم وجود دارد، پیگیری در طی ۶ ماه بعد توصیه می شود. به دلیل آن که حساسیت آمینوترانسفرازهای سرمی در تعیین وجود استئاتوز یا هپاتیت لوبولار در افراد چاق کافی نیست و احتمال پیشرفت NASH وجود دارد، بررسی هیستولوژیک توصیه می شود. البته می توان برای مدت کوتاهی به بیمار رژیم غذایی مناسب و کاهش وزن را توصیه نمود. چنانچه با توصیه های داده شده اختلال در آنزیمهای کبدی اصلاح نشد، بیوپسی کبد توصیه می شود.

## هیستولوژی

تغییرات هیستولوژیک NASH آینه‌ای از تغییرات هیاتیت الکلی است. هیاتوسیت‌های پری ونولر (سنتری لوبولر) تغییرات چربی ماکرو و میکروویکولر همراه با ارتشاح پلی مرفونوکلترها و لنفوسیت‌ها در فضای پورت و پارانشیم را نشان می‌دهند. تغییرات چربی و ارتشاح سلول‌های التهابی در تمام نواحی لوبولر کبدی رخ می‌دهند. مشخصه این بیماری نکرورز فوکال هیاتوسیت‌های سنتری لوبولر است. برای تشخیص NASH وجود تغییرات چربی (استئاتوز) و التهاب لوبولر (هیاتیت) ضروری است ولی تغییرات دژنراسیون هیاتوسیت‌ها، نکرورز، فیروز و اجسام هیالین مالوری ممکن است دیده نشوند. فیروز در NASH معمولاً از نواحی سنتری لوبولر (پری ونولر) شروع می‌شود. شیوع فیروز خفیف تا متوسط ۷۶ تا ۱۰۰ درصد موارد است و شیوع سیروز در بزرگسالان ۷ تا ۱۶ درصد موارد می‌باشد. سیروز در بچه‌ها دیده نمی‌شود (۲۲،۲۱،۱۸،۱۶).

بررسی به عمل آمده در افراد چاق قبل از جراحی Bypass روده، در ۳۰ درصد موارد فیروز کبدی و تنها در ۶ درصد موارد فیروز شدید و ۳ درصد موارد سیروز دیده می‌شود. ولی بعد از جراحی Bypass روده، آمار فوق به شدت افزایش می‌یابد. اجسام هیالین مالوری در ۹ تا ۹۰ درصد بیماران دیده می‌شود. این اجسام در هیاتیت الکلی نیز یافت می‌شود. اجسام هیالین مالوری در مبتلایان به NASH همراه با چاقی، دیابت قندی، بیماری ویر-کریستین، گاستروپلاستی و مصرف آمیودارون وجود دارد. Wanless و Lentz (۲۱) نشان دادند که شیوع فیروز در افراد به شدت چاق از افراد لاغر بیشتر است و یک علت آن همراهی دیابت غیر وابسته به انسولین در افراد چاق است. با هر درجه‌ای از چاقی، مردان و زنان به یک نسبت دچار استئاتوز، استئاتو هیاتیت و فیروز می‌شوند.

Lee ذکر کرده که معیارهای ورودی برای NASH در مطالعات اخیر (شامل مطالعه Bacon و همکارانش) نیاز به وجود استئاتوز ماکروویکولر همراه با التهاب پارانشیمال به تنهایی دارد. در این شرایط حتماً باید علل دیگر استئاتوز همراه با التهاب غیر اختصاصی مثل بیماری ویلسون، لاکتوزومی و مسمومیت با متوترکسات کنار گذاشته شوند. یافته‌های هیستولوژیک NASH شامل طیف وسیعی از استئاتو هیاتیت خفیف تا فیروز (Bridging) و سیروز است.

## سیر بالینی:

مطالعات متعددی نشان داده که در ۴۰ درصد بیماران مبتلا به NASH، درجه فیروز در طول زمان افزایش می‌یابد و درصد پیشرفت آن در مواردی که در بدو تشخیص NASH فیروز قابل توجهی داشته‌اند، بیشتر است. سیروز مرتبط به چاقی در ۰/۳ درصد جمعیت عمومی در اتوپسی‌ها وجود دارد و در ۱/۸ درصد اتوپسی بیماران چاق سیروز دیده می‌شود. مطالعات اخیر نشان داده که درصد قابل توجهی از موارد سیروز کریپتوژنیک به دلیل NASH می‌باشد و علت آن همراهی زیاد سیروز کریپتوژنیک با چاقی، دیابت نوع دو و هیپرلیپیدمی است. NASH می‌تواند به سیروز منجر شود البته تشخیص کبد چرب به تنهایی در بیوپسی کبد با سیر خوش‌خیمی همراه است (۳۹ و ۳۸).

## درمان:

درمان واحدی جهت NASH وجود ندارد. درمان NASH باید در جهت درمان بیماری‌های زمینه‌ای معطوف شود. به دلیل این که چاقی شایع‌ترین حالت همراه با NASH می‌باشد، کاهش وزن به طور جدی توصیه می‌شود. به هر حال برای به دست آوردن وزن ایده‌ال و کاهش وزن در بیماران چاق مشکلات زیادی وجود دارد. کاهش وزن حتی در برخی موارد که مبتلایان از درد ربع فوقانی و راست شکم شاکمی هستند، به برطرف شدن درد شکم منجر شود. کاهش وزن باید به صورت تدریجی و متعادل صوت گیرد. مؤثر بودن کاهش وزن در درمان استئاتوز کبدی و طبیعی شدن آمینوترانسفرازهای سرمی به اثبات رسیده است. باید توجه داشت که محرومیت غذایی جهت کاهش وزن توصیه نمی‌شود و مصرف مواد پروتئینی و مواد مغذی اساسی حذف نشده و به مقدار کافی مصرف شوند. در موارد محرومیت غذایی، مقادیر بیشتری چربی از بافت‌های چربی محیطی وارد خون و سپس کبد می‌شود و این موضوع سبب بدتر شدن وضعیت کبدی بیمار می‌شود.

در موارد عدم تحمل به گلوکز، دیابت و یا هیپرلیپیدمی، اصلاح وضع تغذیه و درمان طبی جهت مهار آنها ضرورت دارد. در صورت مصرف داروهایی که با ایجاد کبد چرب همراهند، باید به مصرف آنها خاتمه داد.

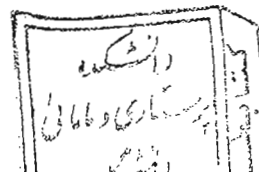
درمان دارویی برای NASH در تعداد محدودی از مطالعات مورد بررسی قرار گرفته است. داروی اورزوداکسی کولیک اسید (ursodeoxycholic acid) به مقدار ۱۵-۱۳ mg در روز علاوه بر کاهش چربی‌های خون و اثرات مستقیم حفاظتی، می‌تواند میزان آمینوترانسفرازهای سرمی و استئاتوز را کاهش دهد (۴۳). بتائین (Betaine) که یک متابولیت کولین است، نیز در درمان به صورت آزمایشی استفاده می‌شود (۴۴).

#### خلاصه :

NASH حالتی از بیماری مزمن کبدی است که در بیوپسی کبد بیماران مبتلا به آن، یافته‌های مشابه هپاتیت الکلی دیده می‌شود. گرچه بیماری در خانم‌ها، مبتلایان به دیابت و افراد چاق بیشتر دیده می‌شود ولی مطالعات اخیر بیانگر آن است که تعداد قابل توجهی از بیماران بدون این شرایط می‌باشند. در تعدادی از بیماران، بیماری با درجات متغیری از فیروز کبد همراه بوده که بالاخره به سیروز و مرگ ناشی از پیشرفت بیماری مزمن کبدی منجر می‌شود. به همین دلیل شناسایی NASH اهمیت دارد و در بررسی علل افزایش آنزیم‌های کبدی بدون دلیل باید بیوپسی کبد انجام شود. زیر بنای اصلی درمان در این بیماری کاهش وزن در افراد چاق است.

#### Refrence:

- 1- Cairn SR, Peters TJ. Isolation of micro - and macro-droplet fractions from needle biopsy specimens of human liver and determination of the subcellular distribution of the accumulating liver lipids in alcoholic fatty liver. Clin Sc. 1984; 65:337-345.
- 2- Underwood ground KE. Prevalence of fatty liver in healthy male adults accidentally killed aviat space Environ med. 1984; 55:59-61.
- 3- Zetterman RK. Fatty Liver In: Disease of the liver. eight edition. Lipincott Williams Wilkins. 1999.
- 4- Dianzani MU. Hepatotoxicology . In meeks RG, Harrison SD, Bull RJ, eds. Biochemical aspects of fatty liver. Baco Raton : CRC, 1991:327-399.
- 5- Rubin E, lieber CS. Alcohol-induced hepatic injury in nonalcoholic volunteers. N Eng J med . 1988; 278:869-876.
- 6- Horning MG, Williams EA, Maling MH, et al. Depot fat as a source of increased liver triglyceerides after ethanol. Biochem Biophys Res commun 1960; 3:635-640.
- 7- Lieber CS, Schmid R. The effect of ethanol on fatty acid metabolism: Stimulation of hepatic acid synthesis in vitro. J Clin Invest 1961; 40:394-399.
- 8- Leevy CM. Fatty liver: A study of 270 patients with biopsy proven fatty liver and preview of the literature. Medicine 1962; 41:249-278.
- 9- Morgan Ny, Sherlock S, Scheuer PJ. Acute Cholestasis, Hepatic failure, and fatty liver in the alcoholic. Scand J Gastroenterol 1978; 313:299-303.
- 10- Braillon, capron JP, Herver MA, et al. liver in obesity. Gut ,1985; 26:133-139.
- 11- Teli MR. James OFW, Burt AD, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver : a follow up study . Hepatology, 1995; 1714-1719.
- 12- Chatila R, West B. Hepatomegaly and abnormal liver tests due to glycogenosis in adults with diabetes. Medicine ,1996; 75:237-333.
- 13- Fisher RC. Hepatobiliary abnormalities associated with total parenteral nutrition. Gastroenterol Clin N Am 1989; 18:645-666.
- 14- Kaplan MM. Acute fatty liver of pregnancy. N Eng. J Med. 1985;313 367-370.
- 15- Mckenzie R, Fried MW, Sallie R et al. Hepatic failure and lactic acidosis due to fialuridine (FIAU), an investigational nucleoside analogue for hepatitis B. N Eng J Med 1995; 333:1099-1105.
- 16- Ludwig J. viggiano TR, McGill DB, oh Bj. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo clin proc. 1980; 55:434-8.
- 17- Iton S, Yougel T, Kawagoe K, Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. Am J Gastroenterol 1987; 82:650-654.
- 18- Sheth SG, Gordon FD, chopra S. Non alcoholic steatohepatitis. Ann Intern Med 1997; 126:137-145.
- 19- Lee RG, Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients . Hum pathol 1989; 20: 594-598.





- 20- Diehl Am, Goodman Z, Ishak KG, Alcohollike liver disease in nonalcoholics a clinical and histologic comparison with alcohol – induced injury. *Gastroenterology* 1988; 95: 1056-1062.
- 21- Wanless IR, Lentz Js. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: An autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12:1106-1110.
- 22- Bacon BR, Farahvash MJ, Janney C. G et al. Nonalcoholic Steatohepatitis: an expanded clinical entity- *Gastroenterology* 1994; 107:1103-1109
- 23- Pinto HC, Baptis A, camilo Me, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *Dig. Dis . Sci.* 1996; 41: 172-179.
- 24- Alder M, Schaffner F. Fatty liver Hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med*, 1979; 67: 811-16.
- 25- Kern WH, Heger AH, Payne JH. et al. Fatty metamorphosis of the liver in morbid obesity. *Arch pathol lab Med*, 1973; 96:342-6
- 26- Macsween RN, Burt AD. Histologic spectrum of alcoholic liver disease. *Semin liver Dis*, 1986; 6: 221-32.
- 27- Alcoholic liver disease: morphological manifestation. Review by an international group. *Lancet*, 1981; 6:221-32.
- 28- Gerber MA, popper H. Relation between central canals and portal tracts in alcoholic hepatitis. A contribution to the pathogenesis of cirrhosis in alcoholic S. *Hum pathol*, 1972; 3:199-207.
- 29- Powell EE, cooksley WG, Hanson R. et al. The natural history of non alcoholic steatohepatitis: a follow up study of forty – Two patients for up to 21 years. *Hepatology*, 1990; 11:74-80.
- 30- Storey E, Anderson GJ, mack U, et al. Desialylated transferrin as a serological marker of chronic excessive alcohol ingestion *Lancet* . 1987; 1:1292-4.
- 31- Nonomura A, Mizukami Y, Jadmaier G, et al. Prognosis in nonalcoholic steatohepatitis (letter). *Gastroenterology*, 1995; 108:1607.
- 32- Baldrige AD, perez- Atayde AR, Graeme – cook F, et al ,Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *J pediatr* ,1995; 127:700-4.
- 33- Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med.* 1997; 126:137-145.
- 34- Neuschwander BA, Bacon BR: Nonalcoholic steatohepatitis. *Med. Cline. Of Nor. Am*, 1996; 80(5): 1147-1166.
- 35- Wanless IR, Bargman JM, oreopoulos D, et al. Subcapsular steatonecrosis in response to peritoneal insulin delivery: A clue to the pathogenesis of steatonecrosis in obesity . *Mod pathol*, 1989; 2:69-74.
- 36- Itoh S, yougel T, Kawagoe K: Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol*, 1987; 82:650
- 37- Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of Abnormal liver – enzyme results in Asymptomatic patients. *NEJM*, 2000; April 27(342):1266-1271.
- 38- Abdelmalek M, Ludwig J, Lindor KD. Two cases from the spectrum of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin. Gastroenterol* ,1995; 20:127-130.
- 39- Keefe EB, Adesman PW, stenzel R, et al. Steatosis and cirrhosis in and obese diabetic resolution of fatty liver by fasting. *Dig . Dis. Sci.* 1987; 32:441-445.
- 40- Commentary Non-alcoholic steatohepatitis: Another disease of affluence. *Lancet*. 1999; 353(may 15): 1634-1636.
- 41- Van Ness MM, Diehl Am. Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? *Ann Intern Med.* 1989; 111:473-8.
- 42- Fletcher LM, Kwoh Gain, Powell EE, et al. Markers of chronic alcohol ingestion in patients with nonalcoholic steatohepatitis: An aid to diagnosis. *Hepatology* . 1991; 13:455-9.
- 43- Laurin J, Lindor KD, Crippin Js, et al. Ursodeoxycholic acid or Clofibrate in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. A pilot study. *Hepatology* 1996; 23: 1494.
- 44- Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, et al. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*, 2001 Sep, 96(9): 2707-11.