

کبد چرب غیر الکلی در بزرگسالان: تشخیص و درمان

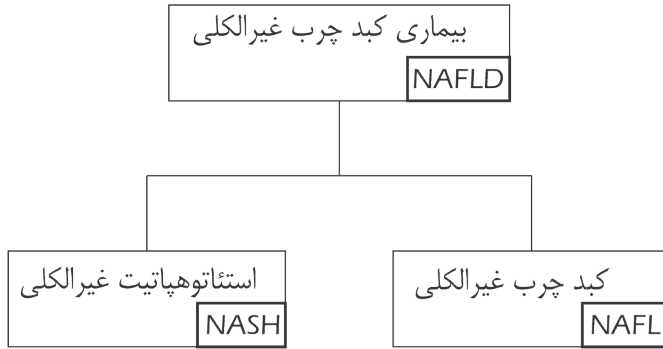
دکتر طاهره مدنی^۱، دکتر نیلوفر خوشنام راد^۱، دکتر خیراله غلامی^۲

۱. دستیار داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز داروپزشکی ۱۳ آبان
۲. گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

تعریف

بیماری از یک شرایط خوش خیم $NAFL^2$ که به معنی کبدچرب غیرالکلی است تا شدیدترین شکل آن یعنی استئوهپاتیت غیرالکلی ($NASH^3$) دیده می‌شود. یعنی کبد چرب غیرالکلی می‌تواند به سیروز پیشرفت کند و احتمالاً یکی از علل مهم سیروز کریپتوژنیک است.

کبد چرب غیرالکلی ($NAFLD^1$) طیفی از بیماری‌ها است که در آن استئاتوز کبدی به همراه التهاب و فیروز و یا بدون آن مشاهده می‌شود و سایر علل ثانویه نظیر مصرف الکل برای استئاتوز وجود نداشته باشد. این طیف



شکل ۱- تقسیم بندی انواع NAFLD

NAFLD در آمریکا ۴۶-۱۰ درصد می‌باشد. در مطالعات برپایه بیوپسی‌های انجام شده از کبد بیماران NASH در ۵-۳ درصد موارد دیده شده، به‌طور کلی، در جهان شیوع ۶ تا ۳۵ درصد (میانگین ۲۰ درصد) گزارش شده است. مهم‌ترین عامل خطر مرتبط با NAFLD سندروم متابولیک است. مطالعات نشان داده بیشتر افرادی که به کبد چرب غیرالکلی دچار می‌شوند به یک یا چند عامل از سندروم متابولیک مبتلا هستند که شامل موارد زیر می‌باشند:

● دیابت ملیتوس نوع دوم یا مقاومت به انسولین

● سطح پایین HDL

● چاقی مرکزی (دور کمر ≤ ۱۰۲ در مردان و ≤ ۸۸ در زنان)

● سطح تری‌گلیسیرید بالا

● فشار خون بالا

● اغلب بیماران در زمان تشخیص NAFLD در سنین ۴۰ تا ۵۰ سالگی هستند، مطالعات در رابطه با شیوع در جنس زن و مرد متفاوت

تفاوت NAFL و NASH در این است که NAFL استئاتوز کبدی (تجمع چربی در کبد) بدون شواهد قابل توجه از التهاب است اما NASH استئاتوز کبدی به همراه التهاب کبدی می‌باشد و از نظر بافت‌شناسی قابل افتراق با هپاتیت الکلی نیست. NASH همچنین استئاتوهپاتیت غیرالکلی، هپاتیت پسودوالکلی، هپاتیت شبه الکلی، هپاتیت ناشی از کبد چرب، هپاتیت دیابتی و نکروز ناشی از استئاتوز نیز نامیده می‌شود.

اپیدمیولوژی

کبد چرب غیرالکلی در سرتاسر جهان مشاهده شده، اما در کشورهای غربی و صنعتی شایع‌تر است، زیرا سبک زندگی غربی با عوامل خطر بیماری شامل چاقی مرکزی، دیابت نوع دوم، دیس‌لیپیدمی و سندروم متابولیک همراه است. طبق مطالعات انجام شده در ایالات متحده آمریکا، درصد شیوع

بوده است، برخی نشان‌دهنده شیوع بیشتر در خانم‌ها و برخی نشان‌دهنده شیوع بالاتر در آقایان بوده است. اطلاعاتی در رابطه با ارتباط NAFLD کوله سیستکتومی وجود داشته است که براساس آن افراد با سابقه کوله‌سیستکتومی ≤ 2 برابر بیشتر از افرادی که کوله سیستکتومی انجام نداده‌اند به کبد چرب غیرالکلی مبتلا شده‌اند. در افرادی که سنگ کیسه صفرا داشته اما تحت کوله‌سیستکتومی قرار نگرفته‌اند، افزایش در میزان ابتلا به NAFLD دیده نشده است. عوامل خطر مرتبط با وقوع NAFLD در جدول (۱)، خلاصه شده است:

علائم و تظاهرات

بیشتر افراد مبتلا به کبد چرب غیرالکلی علامتی ندارند. برخی از این افراد از خستگی، بی‌حالی، درد مبهم در قسمت راست و بالای شکم شکایت دارند.

در معاینات بالینی ممکن است هیپاتومگالی در لمس و هم‌چنین در تصویربرداری مشاهده شود که به علت تجمع چربی در کبد است.

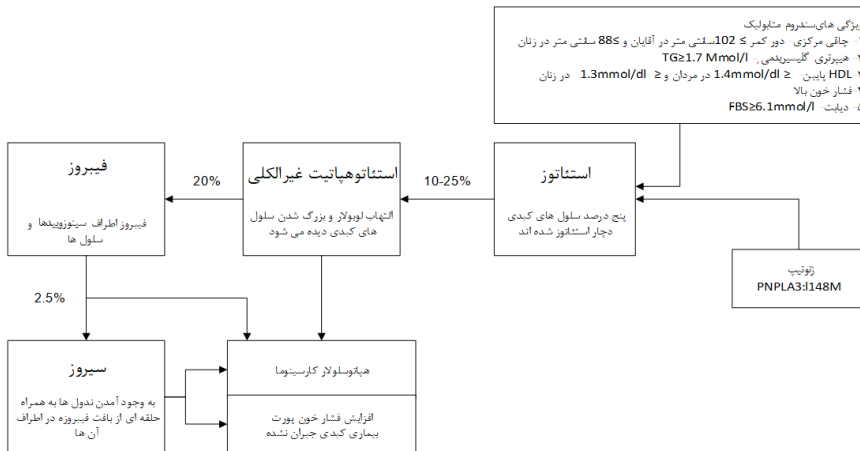
پاتوفیزیولوژی این بیماری به‌طور کامل شناخته نشده است. براساس تئوری‌های موجود، مهم‌ترین پاتوژنز مقاومت به انسولین

جدول (۱)، خلاصه شده است:

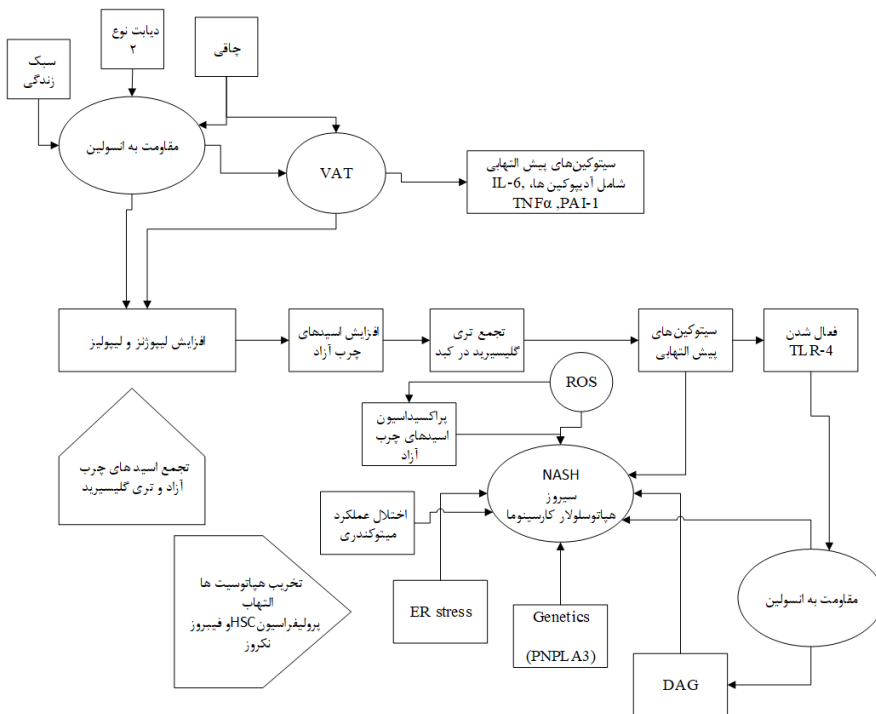
پاتوفیزیولوژی این بیماری به‌طور کامل شناخته نشده است. براساس تئوری‌های موجود، مهم‌ترین پاتوژنز مقاومت به انسولین

جدول ۱- عوامل خطر مرتبط با NAFLD

عوامل خطر احتمالی	عوامل خطر قطعی
هیپوتیروئیدیسم	سندروم متابولیک
کم کاری غده هیپوفیز	هیپرتانسیون
هیپوگنادیسم	دیابت ملیتوس نوع دوم یا مقاومت به انسولین
آپنه انسدادی خواب	دیس لیپیدی (تری‌گلیسرید بالا، HDL پایین)
سندروم تخمدان پلی‌کیستیک	چاقی مرکزی
تغذیه نام‌وریدی	
افزایش مصرف فروکتوز	
کاهش وزن با سرعت بالا	
کوله سیستکتومی	



شکل ۲- مراحل NAFLD (۳)



شکل ۳- پاتوژنز NAFLD و عوامل موثر بر آن

بیماری و فیروز پیشرفته مرتبط است. در این بیماران ممکن است سطح اتوانتی‌بادی‌هایی مثل ANA⁸ و AMA⁹ مثبت باشد اما میزان اهمیت این اتوانتی‌بادی‌ها در این بیماری هنوز مشخص نشده است.

یافته‌های تصویربرداری

در سونوگرافی افزایش اکوژنیسیته بافت کبد، افزایش تضعیف^{۱۰} در CT scan^{۱۱} و افزایش سیگنال بافت چربی در MRI^{۱۲} دیده می‌شود.

اختلالات همراه

چنانچه ذکر شد، در بیشتر موارد، حداقل یک مورد از عوامل سندروم متابولیک در این بیماران دیده می‌شود.

تشخیص

تشخیص کبد چرب الکلی نیازمند تمامی موارد زیر است:

۱. تظاهرات استئاتوز کبدی در تصویربرداری یا بیوپسی
 ۲. رد مصرف قابل توجه الکل
 ۳. رد سایر علل عامل استئاتوز کبدی
 ۴. عدم وجود نارسایی مزمن کبدی
- در صورتی که سایر علل ایجاد کننده استئاتوز کبدی در بیمار رد شوند معمولاً تصویربرداری در اکثر بیماران در تشخیص قطعی کمک کننده است. بیوپسی برای عموم بیماران توصیه نمی‌شود، مگر در مواردی که تشخیص واضح نیست و نیاز به بررسی دقیق میزان آسیب کبدی وجود دارد.

هیپاتومگالی اغلب در مراحل پیشرفته بیماری مشاهده می‌شود. بیمارانی که دچار سیروز می‌شوند، علایم واضح نارسایی کبدی نظیر آنژیوم عنکبوتی، آسیت و اریتم کف دست را نشان خواهند داد.

یافته‌های آزمایشگاهی

افزایش آنزیم‌های کبدی در مبتلایان به کبد چرب غیرالکلی دیده می‌شود، اما بسیاری از بیماران مبتلا ممکن است آنزیم‌های کبدی طبیعی داشته باشند و طبیعی بودن آنزیم‌ها ردکننده ابتلا به NAFLD نیست. افزایش در سطح آنزیم‌های ALT⁵ و AST⁶ در حدود رسیدن به دو تا پنج برابر حد بالای سطح طبیعی است. نسبت ALT/AST به زیر ۱ می‌رسد و این در حالی است که در کبد چرب الکلی این نسبت بالای ۲ می‌باشد. میزان افزایش در آنزیم‌های کبدی ALT و AST شدت التهاب و یا فیروز را پیش‌بینی نکرده و طبیعی بودن آن نیز به معنی عدم وجود آسیب نیست. سطح آلكالین فسفاتاز به ۲ تا ۳ برابر حد بالای سطح طبیعی افزایش می‌یابد. سطح آلبومین و بیلی روبین معمولاً طبیعی است، مگر این که بیماری به سمت سیروز پیشرفت کرده باشد. افزایش زمان پروترومبین (PT⁷)، ترومبوسیتوپنی و نوتروپنی نیز در بیماران سیروتیک دیده می‌شود.

افزایش در سطح فریتین به میزان یک و نیم برابر حد بالای سطح طبیعی در بیماران با کبد چرب غیرالکلی با افزایش فعالیت

یافته‌های تصویربرداری

روش‌های تصویربرداری متفاوتی برای تشخیص NAFLD مورد استفاده قرار می‌گیرد. اما در حال حاضر روش تصویربرداری مشخصی برای افتراق ساب‌تایپ‌های NALFD شناخته نشده است. روش معمول سونوگرافی (اولتراسوند) می‌باشد و پیشنهاد می‌شود اگر بیماری تاکنون تصویربرداری انجام نداده، این روش برای وی انجام شود. هم چنین CT scan و MRI نیز می‌تواند استئاتوز کبدی را تشخیص دهد.

الاستوگرافی (فیبرواسکن) برای گریدنبدی استئاتوز کبدی مورد استفاده قرار می‌گیرد. تشخیص براساس تصویربرداری در صورتی صورت می‌گیرد که تمامی شرایط زیر محرز شود:

- تغییرات به نفع انفیلتراسیون چربی در تصویربرداری کبد

- رد سایر علل مشکلات کبدی

- عدم وجود علائم و نشانه‌های سیروز
- بیمار در خطر بالای فیروز پیشرفته یا سیروز نباشد. مثلاً یک فرد جوان بدون ابتلا به دیابت و با سطح طبیعی فریتین خطر پائینی برای سیروز دارد.

در صورت عدم مثبت بودن تمام معیارهای بالا، نیاز به بیوپسی برای ارزیابی درجات آسیب کبدی است.

بیوپسی

همان‌طور که در سرفصل‌های فوق ذکر شد، استاندارد طلایی برای افتراق ساب‌تایپ‌های مختلف بیماری کبد چرب غیرالکلی بیوپسی است.

در حال حاضر بیوپسی تنها روش افتراق کبدچرب غیرالکلی از استئاتوهپاتیت غیرالکلی است.

یافته‌های آزمایشگاهی

آزمایشاتی نظیر سطح آمینوترانسفرازهای کبدی و سطح فریتین اغلب غیرطبیعی هستند. هرچند این تغییرات برای تشخیص ضروری نبوده و رد کننده نیز نیستند. به هر حال، به دلیل رد سایر تشخیص‌ها تست‌های آزمایشگاهی انجام می‌شوند.

رد کردن سایر بیماری‌ها

در ابتدا باید یک شرح حال کامل از بیمار شامل مصرف الکل، استفاده از داروها و استئاتوز مرتبط با بارداری یا قحطی در نظر گرفته شود. آزمایشات زیر برای بیماران در نظر گرفته می‌شود:

- آنتی‌بادی ضد هپاتیت C
- آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B (HBs Ag)، آنتی‌بادی علیه سطح هپاتیت B (HBs Ab) و آنتی‌بادی هسته‌ای (HBCAb)
- سطح آهن پلاسما، فریتین و ظرفیت تام اتصال آهن ($TIBC^{13}$)
- سطح گاماگلوبین، AMA، ANA، آنتی‌بادی-1 میکروزومال کبدی / کلیوی

هم‌چنین با توجه به علائم بیمار، سابقه بیمار و سابقه خانوادگی وی، بیماری ویلسون، اختلالات تیروئیدی، بیماری سلپاک کمبود آنتی‌تریپسین آلفا-1، سندروم بودکیاری و HELLP¹⁴ مورد بررسی قرار گیرد.

ممکن است فیروز نیز دیده شود ولی ویژگی اختصاصی برای این مشکل نیست.

زمانی که فیروز به سمت سیروز پیش می‌رود، استئاتوز و التهاب به خوبی تشخیص داده نشده و سیروز کریپتوزنیک شناخته می‌شود. فیروز پورت اگر به تنهایی دیده شود، ممکن است نوعی از NASH باشد. التهاب در پورت در کودکان به نسبت بزرگسالان بیشتر است.

در مواردی که NASH به همراه سایر بیماری‌های کبدی وجود داشته باشد، تشخیص NASH سخت‌تر خواهد بود به‌طور مثال، بیماران مبتلا به NASH ممکن است بیماری کبد الکلی نیز داشته باشند که تاکنون روشی برای افتراق این دو در بیوپسی شناخته نشده است.

امتیاز فعالیت¹⁵ NAFLD

این امتیاز یک روش امتیازبندی معتبر شده است که میزان فعالیت بیماری را طبقه‌بندی می‌کند. در این امتیازبندی برای فیروز کبدی امتیازی در نظر گرفته نشده است. مطابق این امتیازبندی، امتیاز صفر تا ۳ برای استئاتوز، صفر تا ۳ برای التهاب و ballooning هپاتوسولولار صفر تا ۲، در نظر گرفته شده و سپس با هم جمع می‌شوند. اگر مجموع امتیاز بیمار در این امتیازبندی ۲-۰ باشد، بیمار به احتمال زیاد مبتلا به NASH نیست و اگر امتیاز ۴-۳ باشد، احتمال NASH بالا است.

بررسی‌های غیرتهاجمی تشخیص فیروز کبدی

امروزه روش‌های متعددی به منظور تشخیص فیروز کبدی وجود دارد. روش اختصاصی برای

همچنین در بیماری‌هایی که تشخیص به‌طور دقیق مشخص نبوده و یا نیاز است که میزان دقیق آسیب و التهاب بررسی شود، از بیوپسی استفاده می‌گردد. به‌طور کلی، اندیکاسیون‌های انجام بیوپسی را می‌توان در موارد زیر خلاصه نمود:

۱. علایم و نشانه‌های بیماری مزمن کبدی مانند سیروز در فرد نمایان باشد.

۲. بیمار دچار اسپلنومگالی (مطرح‌کننده سیروز)

۳. سیتوپنی (مطرح‌کننده سیروز)

۴. افزایش فریتین به بیش از ۱/۵ برابر

حد بالای سطح طبیعی (مطرح‌کننده استئاتوهپاتیت الکلی و فیروز پیشرفته)

۵. بیماران با سن بالای ۴۵ سال و مبتلا به چاقی یا دیابت (خطر بالاتر فیروز پیشرفته)

حداقل معیار تشخیص بافت‌شناسی NAFLD حضور بیش از ۵ درصد هپاتوسیت استئاتوتیک در بافت کبدی است. همچنین استئاتوز، بیماران ممکن است رسوب کبدی آهن داشته باشند. بیوپسی امکان افتراق NAFL و NASH را فراهم می‌سازد. در صورت موارد زیر NAFL تشخیص داده می‌شود:

- استئاتوز به تنهایی
- استئاتوز با التهاب لوبولار یا پرتال، بدون ballooning هپاتوسیت‌ها
- استئاتوز به همراه ballooning هپاتوسیت‌ها، اما بدون التهاب

در NASH التهاب به همراه ballooning در سلول‌های کبدی و استئاتوز وجود دارد. براساس بیوپسی نمی‌توان افتراقی بین NASH و استئاتوهپاتیت الکلی قائل شد. در بیوپسی

تعریف مصرف قابل توجه الکل

براساس AASLD²¹ به مصرف ≤ 21 نوشیدنی استاندارد الکی در هفته برای مردان و ≤ 14 نوشیدنی استاندارد الکی در هفته برای زنان به مدت حداقل دو سال، مصرف الکل به میزان قابل توجه می‌گویند. براساس NIAAA²²، نوشیدنی استاندارد الکی، نوشیدنی است که ۱۴ گرم الکل خالص داشته باشد.

غربالگری

دستورالعمل AASLD غربالگری را توصیه نکرده است، چرا که برای روش‌های تشخیصی مورد استفاده (از آن جایی که سطح آنزیم‌های کبدی ممکن است در بیماران NAFLD طبیعی باشد) و همچنین درمان NAFLD (البته اگر درمانی وجود داشته باشد) و سود نسبت به هزینه نظر قطعی وجود ندارد.

درمان

توصیه‌های زیر به تمامی بیماران مبتلا به NAFLD ارایه می‌شود.

اجتناب از مصرف الکل

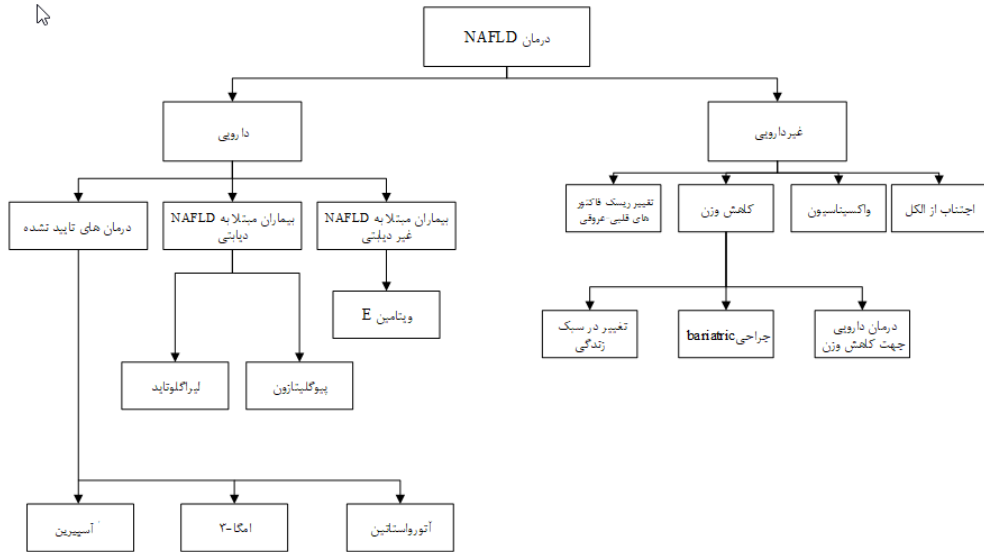
پیشنهاد به تمامی بیماران قطع کامل مصرف الکل است و از مصرف مقادیر زیاد الکل (به‌طور مثال، بیشتر از ۱۴ نوشیدنی در هفته و یا بیشتر از ۴ نوشیدنی در یک روز برای مردان و بیشتر از ۷ نوشیدنی در هفته و یا بیشتر از ۳ نوشیدنی در یک روز برای زنان) قویاً اجتناب شود. مصرف زیاد الکل با

بیماری کبد چرب غیرالکی روش امتیازبندی فیروز در این بیماری می‌باشد هر چه امتیاز بیمار در این امتیازبندی بالاتر باشد، میزان مرگ‌ومیر بیماران به دلیل بیماری‌های قلبی-عروقی نیز افزایش می‌یابد. در این امتیازبندی سن، شاخص توده بدنی، هیپرگلیسمی، سطح آمینوترانسفرازها، شمارش پلاکت و آلبومین در نظر گرفته شده است.

تشخیص‌های افتراقی

دلایل دیگری برای استئاتوز کبدی وجود داشته که باید در بیمار مشکوک به NAFLD بررسی ورد شوند. این موارد شامل بیماری‌های زیر می‌باشند:

- بیماری کبد الکی
- هیپاتیت C به خصوص ژنوتایپ ۳
- بیماری ویلسون
- لیپویدستروفي
- گرسنگی شدید
- تغذیه وریدی
- آبتالیوپروتئینمیا
- داروها (آمیودارون، متوترکسات، تاموکسیفن، گلوکوکورتیکوئیدها، والپروات سدیم، آنتی‌رترووایرال‌های HIV¹⁶)
- سندروم ری¹⁷
- کبد چرب حاد بارداری
- HELLP (آنمی همولیتیک، بالا رفتن آنزیم‌های کبدی، پلاکت پایین)
- اختلالات متابولیک ارثی (کمبود¹⁸ LCAT، بیماری ولمن¹⁹، بیماری اختلال در ذخیره کلسترول استر²⁰)
- بیماری‌های کبدی ناشی از داروها



شکل ۴- درمان NAFLD

اصلاح عوامل خطر قلبی - عروقی

بیماران مبتلا به NAFLD در خطر بالاتری از ابتلا به بیماری های قلبی - عروقی بوده و اغلب عوامل خطر متعددی برای بروز بیماری های قلبی - عروقی (به طور مثال، دیس لیپیدمی، فشارخون بالا) را دارند.

- درمان بیماران مبتلا به NAFLD و دیابت، منوط بر کنترل قند خون در این بیماران است.
- بیشتر بیماران مبتلا به NAFLD به همراه دیس لیپیدمی کاندید دریافت داروهای پایین آورنده چربی خون هستند.

کاهش وزن

کاهش وزن از اقدامات مهم در بیماران مبتلا به NAFLD است. کاهش وزن برای تمام بیماران

پیشرفت بیماری در ارتباط است. البته، این که مصرف کم تا متوسط الکل نیز آسیب رسان باشد، به طور کامل مشخص نشده است. تا زمان قوی تر شدن شواهد، پیشنهاد به اجتناب از مصرف هر مقدار الکل در این بیماران می شود.

واکسیناسیون

واکسیناسیون علیه ویروس هپاتیت A و هپاتیت B در بیماران فاقد شواهد ایمنی سرولوژیک توصیه می شود. واکسن های دیگر برای بیماران با مشکلی کبدی شامل واکسن پنوموکوک و برنامه استاندارد واکسیناسیون است.

وزنی نرسند، گزینه‌های بعدی شامل جراحی باریتریک توصیه می‌شود.

افزایش فعالیت فیزیکی با کاهش مرگ به هر علت^{۳۳} و مرگ مرتبط با علل قلبی همراه بوده است.

جراحی باریتریک

بیماران مبتلا به NASH یا فیروز پیشرفته کبدی (اما بدون سیروز کبدی جبران نشده) که طی ۶ ماه مداخلات اصلاح سبک زندگی شامل دو نوبت مشاوره متخصص تغذیه، به وزن هدف نرسیده‌اند، توصیه به جراحی باریتریک می‌شود. این جراحی در بیماران چاق مبتلا به NAFLD باعث بهبود بافت‌شناسی کبدی پس از جراحی شده است. هرچند، بدتر شدن فیروز در برخی از بیماران به دنبال جراحی باریتریک دیده شده و برای تمام بیماران انجام تست‌های کبدی (پس از ۶ هفته، یک ماه و ۶ ماه پس از جراحی) توصیه می‌شود. هم چنین توصیه می‌شود بیماران مبتلا به سیروز کبدی که تحت جراحی قرار گرفته‌اند، از نظر علائم سیروز جبران نشده شامل آسیت و انسفالوپاتی کبدی در زمان‌های یک ماه و سه ماه بعد از جراحی بررسی شوند.

دارودرمانی کاهش وزن

در بیمارانی که به هدف وزنی نمی‌رسند، دارودرمانی چاقی ممکن است در نظر گرفته شود. برخی از متخصصان با این رویکرد مخالف و برخی دیگر موافق هستند.

با NAFLD مبتلا به اضافه وزن ($BMI > 25 \text{ Kg/m}^2$) و یا بیماران مبتلا به چاقی ($BMI > 30 \text{ Kg/m}^2$) پیشنهاد می‌شود. کاهش وزن منجر به بهبود آزمایشات بیوشیمیایی، بافت‌شناسی کبد، سطح انسولین سرمی و بهبود کیفیت زندگی بیماران مبتلا به NAFLD می‌شود. تغییر در سبک زندگی شامل اصلاح رژیم غذایی و ورزش می‌شود. برای بیمارانی که بعد از ۶ ماه موفق به رسیدن به هدف وزنی نشوند، جراحی باریتریک در نظر گرفته می‌شود. دارودرمانی برای کاهش وزن یک گزینه درمانی برای برخی از بیماران است.

مداخلات اولیه اصلاح سبک زندگی

کاهش وزن ۵ تا ۷ درصدی وزن بدن یا سرعت نیم تا یک کیلوگرم در هفته برای بیماران مبتلا به اضافه وزن یا چاقی از طریق بهبود سبک زندگی و ورزش توصیه می‌شود. در بیماران با شک به NASH یا در موارد تایید شده با بیوپسی، کاهش وزن بیشتر یعنی در حدود هفت تا ده درصد وزن بدن توصیه می‌شود. مشاوره تغذیه برای تمامی این بیماران و ارجاع به متخصص تغذیه توصیه می‌شود.

در برخی بیماران کاهش وزن بیشتری نیاز بوده و باید بیش از اهداف اولیه کاهش وزن داشته باشند. در صورتی که سطح ALT علی‌رغم رسیدن به اهداف وزنی طبیعی نشود (کمتر از ۲۰ برای خانم‌ها و زیر ۳۰ برای آقایان)، افزایش بیشتر وزن توصیه می‌شود. در بیماران مبتلا به NASH و یا فیروز پیشرفته که پس از شش ماه به اهداف

این مطالعات به خوبی قابل تعمیم نبوده و نمی‌توان تجویز ویتامین E را در تمامی بیماران توصیه کرد. همچنین مصرف دوزهای بیشتر یا مساوی ۴۰۰ واحد در روز با افزایش مرگ به هر علت در برخی از مطالعات همراه بوده است. با توجه به این دو نکته که اطلاعات در خصوص این دارو متفاوت بوده و نگرانی در خصوص ایمنی دوزهای بالای ویتامین E وجود دارد، سود و زیان درمان با ویتامین E برای هر بیمار باید مشخصاً در نظر گرفته شده و ترجیح بیمار در این تصمیم‌گیری دخیل است. در مطالعاتی که سودمندی ویتامین E را در بیماران مبتلا به NAFLD ارزیابی نموده‌اند، بیماران مبتلا به دیابت و یا سیروز جبران نشده وارد مطالعه نشده‌اند. بنابراین، ویتامین E تنها در بیماران مبتلا به NASH غیردیابتی توصیه می‌شود. به دلیل ارتباط تجویز ویتامین E با سرطان پروستات، در بیمارانی که خود و یا خانواده آنان سابقه ابتلا به سرطان پروستات داشته‌اند، تجویز ویتامین E توصیه نمی‌شود.

مصرف پیوگلیتازون در بیماران غیردیابتی مبتلا به NASH به دلیل عوارض جانبی بالقوه توصیه نمی‌شود. اگرچه برخی از راهنماهای جوامع مرتبط (نظیر AASLD) تجویز آن را در این بیماران توصیه کرده‌اند.

بیماران مبتلا به NASH و مبتلا به دیابت

در بیماران مبتلا به دیابت، حضور NASH می‌تواند در تعیین داروی کاهنده قند موثر باشد. هرچند درمان اولیه دیابت معمولاً متفورمین

دارودرمانی در بیماران مبتلا به NAFLD

گزینه‌های دارودرمانی هدفمند کبدی برای NAFLD محدود بوده (به‌طور مثال، ویتامین E و بعضی حساس‌کننده‌های گیرنده انسولین) و برای تمام بیماران تجویز نمی‌شود. دارو درمانی برای بیمارانی که به وزن هدف نرسیده و براساس بیوپسی کبدی فیروز مرحله ۲ به بالا دارند، در نظر گرفته می‌شود. رویکرد دارودرمانی همچنین براساس دیابت، ابتلا یا عدم ابتلا به دیابت بین این بیماران تفاوت دارد.

درمان‌های دارویی در بیماران مبتلا به NASH مطالعه شده است. اما بیشتر این مطالعات از نظر زمانی به قدری طولانی نبوده‌اند که امکان ارزیابی اثر آن بر پیامدهای مهم بیماران نظیر سیروز جبران نشده وجود داشته باشد. در این مطالعات پیامدهای مرتبط نظیر سطح آنزیم‌های کبدی و بافت‌شناسی ارزیابی شده و نتایج متناقضی به دست آمده است.

بیماران مبتلا به NASH و عدم ابتلا به دیابت

در بیماران مبتلا به NASH تایید شده با بیوپسی و فیروز مرحله ۲ به بالا که مبتلا به دیابت ملیتوس نیستند، به‌صورت کلی، ویتامین E با دوز ۸۰۰ واحد روزانه توصیه می‌شود. برخی از مطالعات پیشنهاد کرده‌اند که ویتامین E می‌تواند استئاتوز و التهاب در برخی بیماران را بهبود بخشد. مطالعات از نظر فرمولاسیون ویتامین E، جمعیت وارد شده به مطالعه، طول مدت مصرف و تغییر در سبک زندگی نیز متفاوت هستند. بنابراین، نتایج

وزن هدف ارزیابی می‌شود. در صورت طبیعی نشدن این آنزیم‌ها، بررسی سایر علل بیماری کبدی پیشنهاد می‌شود.

پایش فیروز

رویکرد پایش بیماران از نظر فیروز پیشرفته براساس NASH تاییدشده با بیوپسی، رسیدن به اهداف کاهش وزن و طبیعی شدن سطح آنزیم‌های کبدی است.

بیماران با NASH تایید شده بیوپسی:

□ برای این بیماران از روش‌های غیرتهاجمی

ارزیابی فیروز استفاده می‌شود:

● در بیمارانی که به کاهش وزن حداقل ۵ تا ۷ درصدی نرسیده، یا افزایش آنزیم‌های کبدی در آنان دیده می‌شود، ارزیابی غیرتهاجمی هر سه سال انجام می‌شود.

● در بیمارانی که به اهداف کاهش وزن رسیده و آنزیم‌های کبدی به سطح طبیعی رسیده‌اند، ارزیابی غیرتهاجمی هر چهار سال انجام می‌شود.

در صورتی که ارزیابی غیرتهاجمی نشان‌دهنده خطر پایین و امتیاز فیروز (F1) باشد، ادامه پایش هر چهار سال (در صورت حفظ کاهش وزن) و یا هر سه سال (در صورت عدم حفظ کاهش وزن) خواهد بود. بیمارانی مبتلا به NASH و بدون فیروز یا فیروز جزئی پیش‌آگهی عالی داشته و نیازمند پایش دقیق، نیستند.

در صورتی که ارزیابی‌های غیرتهاجمی نشان‌دهنده خطر بالا و امتیاز فیروز (F2) باشد،

در نظر گرفته می‌شود که بر بافت‌شناسی کبد اثری ندارد. اثرات مثبت بافت‌شناسی کبد با سایر داروهای حساس‌کننده انسولین به‌عنوان خط دوم درمان می‌تواند سودمند باشد. در شرایطی که امکان تجویز متفورمین وجود نداشته و یا نیاز به افزودن داروی دوم وجود دارد، داروی پیوگلاکتوزون یا داروهای آگونیست گیرنده GLP-1 در نظر گرفته می‌شوند. در بیماران مبتلا به دیابت نوع دوم و NASH تایید شده با بیوپسی، پیوگلاکتوزون منجر به بهبود فیروز، التهاب و استئاتوز شده است. آگونیست‌های گیرنده GLP-1 نیز اثرات مثبتی دارند، از این دسته لیراگلویتاید و سماگلویتاید مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. باید در نظر داشت که در کنار اثرات مفید این داروها عوارضی نیز وجود دارد، مثلاً داروی پیوگلاکتوزون همراه با افزایش وزن، نارسایی قلبی و شکستگی است.

□ درمان‌هایی که سودمندی نامطمئنی دارند:

برخی از درمان‌های مورد مطالعه در درمان NAFLD اطلاعات کافی نداشته و نمی‌توان با اطلاعات فعلی آن‌ها را توصیه کرد. این درمان‌ها شامل آتورواستاتین، اسیدهای چرب امگا-۳ و آسپیرین می‌باشند.

پایش‌های آزمایشگاهی

آمینوترانسفرازهای کبدی شامل ALT و AST هر ۳ تا ۶ ماه بعد از شروع تغییرات اصلاح در سبک زندگی به منظور رسیدن و حفظ

وقتی استئاتوز ساده به سمت استئاتوهپاتیت و سپس فیروز پیشرفت می‌کند، سیروز ایجاد خواهد شد. مرحله فیروز تنها یافته در ارتباط با پیامدهای بیماری‌های مرتبط با کبد، پیوند کبد و مورتالیته در بیماران مبتلا به NAFLD است. عوامل خطری که با فیروز پیشرفته مرتبط است به دو دسته تقسیم می‌شود: عوامل خطری مرتبط با بیمار:

- مصرف الکل
 - $BMI \geq 28 \text{ kg / m}^2$
 - دیابت ملیتوس
 - سن بالا (بزرگتر مساوی ۵۰ سال)
- عوامل خطری مرتبط با بیماری:
- شواهد به نفع التهاب در بیوپسی
 - شواهد فیروز در بیوپسی و یا Mallory hyaline به همراه ballooning degeneration
 - افزایش ترانس آمینازها به بیش از ۲ برابر حد بالای سطح طبیعی
- مصرف کافئین ممکن است منجر به خطر کمتر پیشرفت به سمت فیروز شود.

موارد نیازمند ارجاع

- در صورت وجود هر کدام از موارد زیر نیاز به ارجاع به متخصص در زمینه کبد وجود دارد:
۱. بالا باقی ماندن ترانس آمینازهای کبدی علی‌رغم کاهش وزن برابر یا بیش از ۵ درصد از وزن بدن (هدف ارزیابی سایر علل بیماری‌های کبدی است)
 ۲. شرایط بالینی منطبق بر بیماری پیشرفته کبدی مانند آسیت، زردی و یا اسپلنومگالی

یک بیوپسی به بیمار پیشنهاد شده تا فیروز پیشرفته ارزیابی شود. در صورتی که بیوپسی شواهدی به نفع سیروز نداشت، پایش بیمار با روش‌های تصویربرداری غیرتهاجمی در زمان‌های فوق ادامه می‌یابد. در صورتی که بیوپسی نشانگر سیروز بود، مدیریت بیماری با هدف کاهش عوارض سیروز نظیر خونریزی ویسرال و کارسینوم هپاتوسلولار ادامه خواهد یافت.

□ بیماران‌ی که بیوپسی آنان به نفع NASH

نبوده است:

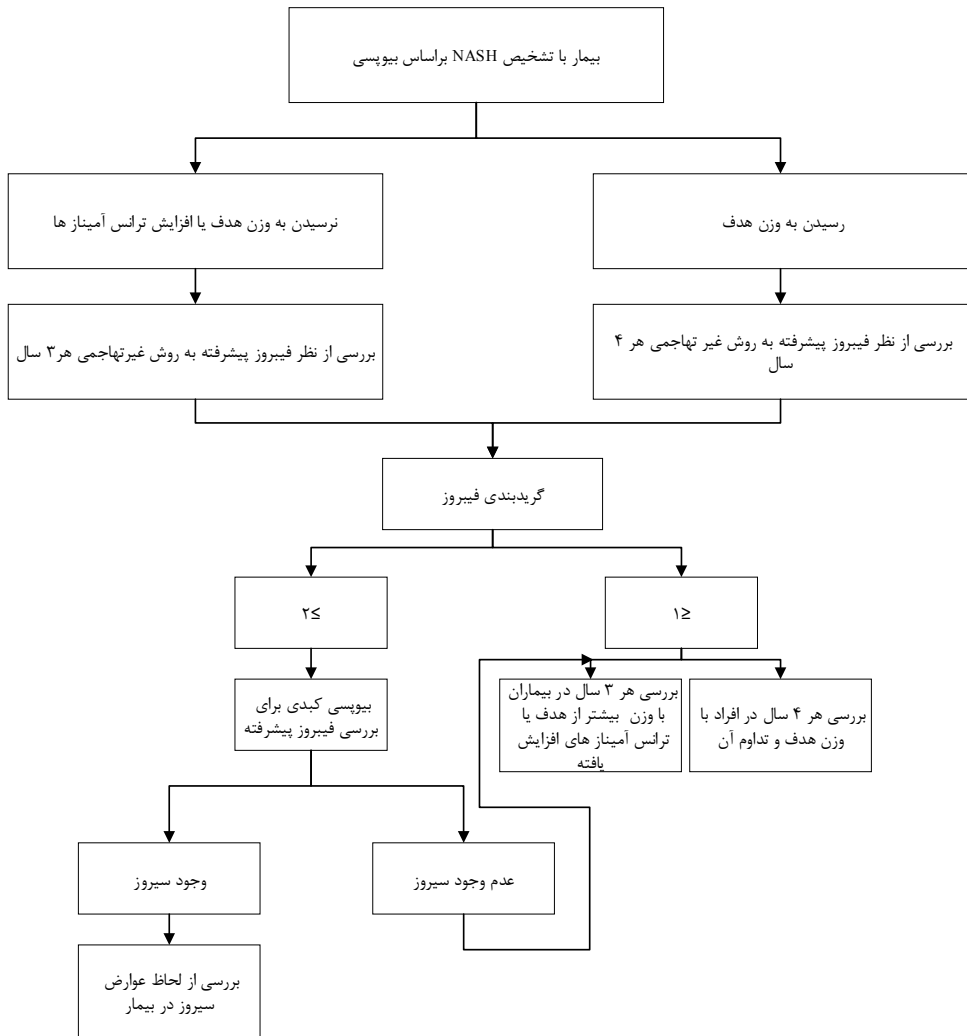
در این بیماران نیازی به ارزیابی فیروز نیست. براساس علایم بالینی مثلاً در صورت افزایش وزن یا دیگر علایم سندروم متابولیک یک ارزیابی غیرتهاجمی سه تا چهار سال بعد انجام خواهد شد. روش غیرتهاجمی بررسی براساس امکانات در دسترس، الاستوگرافی (فیبرواسکن) و شاخص‌های سرمی فیروز در نظر گرفته خواهد شد.

جمعیت‌های خاص - سیروز کبدی

درمان سیروز ناشی از NAFLD مشابه با سایر علل سیروز است. این درمان‌ها شامل مدیریت فشار خون پورت، بررسی از لحاظ هپاتوسلولار کارسینوما و بررسی پیوند کبد برای بیماران با سیروز جبران نشده است.

سیر بیماری

بیماران مبتلا به NAFLD در خطر فیروز پیشرفته (مرحله F2 یا بالاتر بافت‌شناسی) هستند.



شکل ۵- پایش بیماران مبتلا به NAFLD

شامل آسیت یا خونریزی ویسرال می‌شوند و یا امتیاز MELD بزرگتر یا مساوی ۱۰ دارند، باید از نظر پیوند کبد مورد ارزیابی قرار گیرند.

۳. شواهد استئاتوهپاتیت در بیوپسی
 ۴. شواهد فیروز پیش رفته ($F \geq 3$) در روش‌های غیرتهاجمی تشخیص فیروز بیمارانی که دچار عوارض سیروز

1. Nonalcoholic fatty liver disease
2. nonalcoholic fatty liver
3. Nonalcoholic steatohepatitis
4. trigger
5. Alanin aminotransferase
6. Aspartate aminotransferase
7. ALT/AST ratio
8. Prothrombin time
9. Antinuclear antibody
10. attenuation
11. Computed tomography scan
12. magnetic resonance imaging
13. Total Iron Binding Capacity
14. hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets
15. NAFLD score (NAS)
16. Human immunodeficiency virus anti-retroviral drugs
17. Reye syndrome
18. lecithin-cholesterol acyltransferase
19. Wolman disease
20. cholesterol ester storage disease
21. American association for the study of liver disease
22. National institute of alcohol abuse and alcoholism
23. All-cause mortality

منابع:

1. https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-features-and-diagnosis-of-nonalcoholic-fatty-liver-disease-in-adults?search=nonalcoholic-fatty-liver-disease&source=search_result&selectedTitle=1~135&usage_type=default&display_rank=1.
2. https://www.uptodate.com/contents/management-of-nonalcoholic-fatty-liver-disease-in-adults?search=nonalcoholic-fatty-liver-disease&source=search_result&selectedTitle=135~2&usage_type=default&display_rank=2.
3. Jennison E. Patel J. Scorletti E. Byrne CD. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgraduate Med J* 2019 ;95 (1124):314 -322.
4. Cobbold J. Anstee Q. Taylor-Robinson S. The importance of fatty liver disease in clinical practice. *The Proceedings of the Nutrition Society* 2010;518:27 -69.
5. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med* 2017 ;15 (1):1 -6.
6. Marino L. Jornayvaz FR. Endocrine causes of nonalcoholic fatty liver disease. *W J Gastroenterol* 2015 ;21 (39):11053.

