

الله أكبر
الله أكبر

۱۵۹۲۴۴



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی قزوین

دانشکده پزشکی شهید بابایی

پایان نامه جهت اخذ درجه دکترای عمومی

بررسی شیوع مقاومت به انسولین و فاکتورهای وابسته در

بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی

استاد راهنما:

آقای دکتر علی اکبر حاج آقا محمدی

اساتید مشاور:

آقای دکتر رسول صمیمی

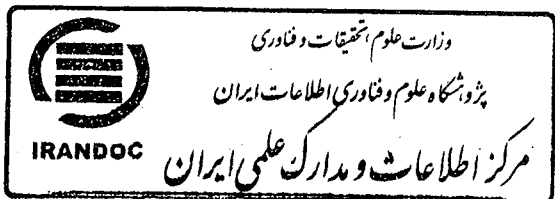
خانم دکتر زهره یزدی

نگارش:

شیرین شکبیا

سال تحصیلی ۸۹-۹۰

شماره پایان نامه: ۸۸۷



۱۵۹۶۴۴

۳۹۰/۳/۲۶

با تشکر و سپاس فراوان از :

استاد گرانقدر جناب آقای دکتر علی اکبر حاج آقا محمدی

به پاس زحمات فراوان ایشان



و همچنین از اساتید ارجمند:

جناب آقای دکتر رسول صمیمی و سرکار خانم دکتر زهره یزدی

تقدیم به:

آنان که زندگی را معنای بخشید

پدر و مادر عزیزم

تقدیم به همسر مهربانم؛

که لحظه‌های زندگیم،

با وجود او معنی می‌گیرد.

چکیده:

کبد چرب غیر الکلی بوسیله ایجاد تغییرات چربی در سلول های کبدی مشخص می شود. در این بیماری تغییرات هیستولوژیک مشابه آنچه در آسیب کبدی ناشی از الکل است می باشد، با این تفاوت که این بیماری در بیماران بدون سابقه مصرف الکل یا مصرف کم الکل اتفاق می افتد (۲۱). هدف از این مطالعه ارزیابی حضور اجزاء متابولیک و کلینیکال در این بیماران و ارزیابی ارتباط بین مقاومت به انسولین و این فاکتورها می باشد.

روش کار:

در این مطالعه یک گروه ۸۰ نفری از بیماران با کبد چرب غیر الکلی که بوسیله سونوگرافی تعیین شده بودند مورد مطالعه قرار گرفتند.

بعد از یک ناشتایی شبانه نمونه خون برای سنجش تری گلیسرید، کلسترول، LDL-C، HDL-C، FBS، SGPT، SGOT، HbA1C و سطح انسولین خون محیطی تهیه شد. مقاومت به انسولین نیز در این بیماران براساس HOMA-index محاسبه شد.

نتایج:

متوسط سن بیماران ۴۱/۴۷ سال (رنج: ۱۵-۶۵ سال) بود. ۵۲ نفر (۶۵ درصد) بیماران مرد و ۲۸ نفر (۳۵ درصد) بیماران زن بودند. متوسط AST در مردها ۴۵/۲۲ و در زنها ۲۵/۵۰ و متوسط ALT در مردها ۴۴/۸۲ و در زنها ۴۵/۲۸ بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود. متوسط سطح انسولین در زنان (۱۵/۳۰ ± ۶/۷۰) و در مردها کمتر (۱۲/۹۲ ± ۵/۷۶) بود ولی اختلاف معنی دار نبود. در مطالعه انجام شده

ما متوسط HOMA-index : $1/57 \pm 3/30$ (رنج : $1/43 - 7/98$) بود که در این مطالعه ۷۲ نفر (۹۰٪ بیماران) مقاومت به انسولین داشتند .

در تعدادی از متغیر ها شامل دور کمر ، LDL-C و HDL-C اختلاف معنی داری بین افراد دارای مقاومت به انسولین و افراد بدون مقاومت به انسولین وجود داشت .

بحث :

بیماران با مقاومت به انسولین نشان دادند که اندازه های واضحاً بالاتر در LDL و دور کمر و واضحاً پایین تر در HDL دارند . میزان BMI ، وزن ، تری گلیسرید ، کلسترول ، AST و ALT ارتباط معنی داری با مقاومت به انسولین نداشتند .

واژه های کلیدی :

مقاومت به انسولین - کبد چرب غیر الکلی - استئاتوهپاتیت غیر الکلی - سندرم متابولیک

فهرست مطالب:

شماره صفحه	عنوان
۷	فصل اول
۸	مقدمه
۱۲	انواع کبد چرب غیر الکلی
۱۳	استئاتوهپاتیت غیر الکلی
۱۵	پاتوفیزیولوژی کبد چرب غیر الکلی
۱۸	مقاومت به انسولین
۲۲	اختلال عملکرد میتوکندری
۲۷	ویژگیهای پاتولوژی
۲۹	اپیدمیولوژی
۳۱	علائم و نشانه ها
۳۴	تشخیص بیماری کبد چرب غیر الکلی
۳۶	تشخیص افتراقی
۴۰	درمان
۵۷	اهداف طرح
۵۷	هدف اصلی طرح
۵۷	اهداف فرعی
۵۷	اهداف کاربردی
۵۸	فرضیه ها یا سؤال های پژوهش
۵۹	فصل دوم
۶۰	مروری بر متون
۴	

۶۵	فصل سوم
۶۶	روش بررسی
۶۸	روش اجرا و طراحی تحقیق
۶۹	ملاحظات اخلاقی
۷۰	فصل چهارم
۷۱	نتایج و یافته ها
۷۷	فصل پنجم
۷۸	بحث و نتیجه گیری کلی
۸۰	پیشنهادات
۸۱	فصل ششم
۸۲	فهرست منابع
۹۲	چکیده انگلیسی

فهرست جداول و نمودارها :

شماره صفحه	عنوان
۶۶	جدول متغیرها
۷۳	جدول شماره ۱ - اطلاعات دموگرافیک بیماران بر اساس جنس
۷۴	جدول شماره ۲ - اطلاعات آزمایشگاهی بیماران بر اساس جنس
۷۵	جدول شماره ۳ - اطلاعات آزمایشگاهی و دموگرافیک بیماران بر اساس مقاومت به انسولین
۷۶	شکل شماره ۱ - آنالیز بیماران بر اساس مقاومت به انسولین

فصل اول

مقدمه

کبد چرب غیر الکلی شایع ترین بیماری کبدی می باشد بطوری که شیوع آن در جوامع غربی حدود ۳۰٪- ۲۰ تخمین زده شده است.

بیماری کبد چرب غیر الکلی بوسیله تغییرات چربی بدون وجود التهاب در کبد تعیین می شود (در فقدان مصرف مقادیر قابل توجه الکل). این بیماری یکی از شایعترین علل افزایش آنزیمهای کبدی در میان بزرگسالان می باشد.

کبد چرب غیر الکلی طفیفی از بیماری ها را شامل می شود که شامل زیرگروه هایی از استئاتوز ساده و NASH است. کبد چرب غیر الکلی یک وضعیت خوش خیم تصور می شد اما در حال حاضر بطور فزاینده ای از علل عمده ی ناتوانی و مرگ و میر ناشی از کبد می باشد.^(۳)

مطالعات نشان داده است که کبد چرب غیر الکلی ممکن است به سمت سیروز، نارسایی کبدی و هپاتوسلولار کارسینوما پیشرفت کند.^(۴)

همچنین نشان داده شده است که کبد چرب غیر الکلی به شدت با تظاهرات سندرم متابولیک ارتباط دارد و مقاومت به انسولین یک فاکتور بیماری زای عمده در هر دو یعنی در کبد چرب غیر الکلی و سندرم متابولیک می باشد. یافته های موجود از مطالعات اپیدمیولوژیک و تجربی و بالینی نشان می دهد که کبد چرب غیر الکلی شاید تظاهر کبدی سندرم متابولیک باشد.^(۵)

سندرم متابولیک مجموعه ای از ریسک فاکتورها را شامل می شود که قویاً احتمال پیشرفت به سمت بیماری قلبی عروقی آترواسکلروتیک (ASCVD)، دیابت ملیتوس تیپ II و بیماری مزمن کلیوی (CKD)

را افزایش می دهد.^(۶) سندرم متابولیک با حضور سه مورد و یا بیش از سه مورد از موارد زیر تعریف می شود.

۱- چاقی شکمی [دور کمر < ۱۰۲ cm در مردان و دور کمر < ۸۸ cm در زنان]

۲- افزایش تری گلیسیرید [TG < ۱۵۰ mg/dL یا روی درمان دارویی جهت تری گلیسیرید بالا باشد.]

۳- کاهش سطح HDL-C [زیر ۴۰mg/dl در زنان و زیر ۵۰ mg/dl در مردان یا روی درمان دارویی جهت HDL-C پایین باشد]

۴- هایپرتنشن [فشار خون سیستولیک < ۱۳۰ mmHg یا فشارخون دیاستولیک < ۸۵mmHg یا روی درمان دارویی ضدفشار خون باشد]

۵- FBS بالاتر از ۱۱۰ mg/dl یا روی درمان دارویی ضد دیابت باشد.^(۷)

پاتو فیزیولوژی کبد چرب غیر الکلی هنوز کاملاً روشن نشده است با این حال مقاومت به انسولین نقش اساسی در پاتوژنز کبد چرب ایفا می کند بنابراین مقاومت به انسولین و اختلال اکسیداسیون دو عامل اساسی در ایجاد کبد چرب می باشند.

مقاومت به انسولین می تواند به عنوان وضعیتی تعریف شود که در آن غلظت های بالاتر از نرمال انسولین جهت دستیابی به پاسخ های متابولیک نرمال نیاز است و یا غلظت های نرمال انسولین در دست یافتن به پاسخ های متابولیک نرمال ناموفق است.^(۸)

شیوع این بیماری ۵ تا ۳۰ درصد ذکر شده است. این بیماری در دهه ۴ تا ۶ شایعتر است.

۴۸ تا ۱۰۰ درصد بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی بدون علامت می باشند. (۹)

این بیماری بصورت اتفاقی و در طی انجام آزمایشهای روتین در افرادی که تحت درمان با داروهای کاهنده چربی خون هستند و یا طی بررسی های سونوگرافیک در افرادی که به سنگ کیسه صفرا مشکوک هستند تشخیص داده می شود. (۱۰)

علائم بالینی این بیماری غیر اختصاصی می باشد.

شایعترین نشانه ها خستگی و احساس ناراحتی و درد مبهم RUQ (ربع فوقانی راست شکم) میباشد. (۱۱)
در طول معاینات فیزیکی هیچ علائم پاتوگونومونیک و اختصاصی وجود ندارد و شایعترین علامت هپاتومگالی است که در حدود ۷۵٪ بیماران مبتلا به کبد چرب دیده می شوند.

سایر علائم نشان دهنده بیماری، آسیت، اسپلنومگالی، اسپایدر آنژیوما و پالمار اریتما می باشد. (۱۲)
اختلالات آزمایشگاهی اولیه بالا رفتن سطح سرمی AST و ALT است اما سطح آمینوترانسفرازهای کبدی بندرت به بیشتر از ۳ یا ۴ برابر UPPER LIMIT نرمال افزایش می یابد و اغلب کمتر از ۲ برابر می باشد. (۱۳)

آلکالن فسفاتاز و گاما گلوتامین ترانسفراز به صورت خفیف در تعدادی از بیماران افزایش می یابد

بیلی روبین، آلبومین و PT نرمال باقی میماند.

در حدود ۳۰٪ موارد ANA مثبت است (آنتی بادی ضد هسته). ایمونوگلوبولین A گاه افزایش می یابد.

مطالعات نشان داده است که افزایش سطح سرمی IGA در ۲۵٪ بیماران با NASH دیده شده است.

نسبت AST به ALT در اکثر بیماران کمتر از یک میباشد و با بالا رفتن این نسبت به بیش از یک میتواند

پیش بینی کننده پیشرفت بسمت فیروز کبدی باشد

افزایش فریتین سرم در بسیاری از بیماران دیده میشود. (۱۴)

شایع ترین تکنیک برای تشخیص این بیماری، اولترا سونوگرافی می باشد. (۱۵)

گزارش شده است که سونوگرافی بیشترین حساسیت و ویژگی را در تشخیص کبد چرب دارد اگرچه محدودیت هایی نیز وجود دارد. (۱۶)

باید در نظر داشت که پاتوژنز این بیماری و هدف قراردادن آن در درمان کلید اساسی کاهش این بیماری می باشد. بطوریکه امروزه استفاده از داروهای ضد مقاومت به انسولین به همراه کاهش وزن اساس درمان این بیماری را تشکیل می دهد. لذا در این مطالعه بر آن شدیم که میزان مقاومت به انسولین را در بیماران کبد چرب بررسی نماییم.

بیماری کبد چرب غیر الکلی شایعترین بیماری کبدی در کشورهای توسعه یافته و بیشتر کشورهای در حال توسعه است. این بیماری یک طیف وسیعی از تغییرات هیستولوژیک (بافت شناسی) را شامل می‌شود. از استئاتوز ساده تا استئاتوز همراه التهاب خفیف به تنهایی که تیپ ۱ و ۲ کبد چرب غیر الکلی را شامل می‌شوند تا استئاتو هپاتیت شدید یا استئاتو هپاتیت غیر الکلی (NASH) که تیپ ۳ و ۴ کبد چرب غیر الکلی را تشکیل می‌دهد. (۱۷ و ۱۸)

انواع کبد چرب غیر الکلی :

تیپ ۱ : استئاتوز ساده (بدون وجود التهاب یا فیروز)

تیپ ۲ : استئاتوز همراه با التهاب لوبولار اما بدون وجود فیروز یا بالونی شدن سلولها

تیپ ۳ : استئاتوز، التهاب و فیروز در درجات مختلف (NASH)

تیپ ۴ : استئاتوز، التهاب، سلولهای بالونی و هیالینهای مالوری یا فیروز (NASH)

تیپ ۱ و ۲ بندرت به سمت سیروز کبدی پیشرفت میکنند اما تیپ ۳ و ۴ کبد چرب غیر الکلی مانند NASH در حدود ۱۵٪ تا ۲۰٪ بیماران به سمت سیروز پیشرفت میکنند.

بیماری کبد چرب ساده یا استئاتوز ساده بصورت بروز تغییرات چربی در فقدان مصرف مقادیر Significant الکل و بدون وجود التهاب در کبد تعیین می‌شود.

NASH نوعی از کبد چرب غیر الکلی است که با التهاب، بالونینگ هپاتوسیت ها همراه با فیروز مشخص میشود. اغلب از اطراف ورید مرکزی شروع شده و به سمت سیروز پیشرفت می‌کند. (۱۹)

مراحل فیروز در استئاتوهپاتیت غیر الکلی :

STAGE 1 : فیروز پری سلولار یا سینوزوئیدال وریدهای اطراف مرکز و ZONE 3

STAGE 2 : فیروز سینوزوئیدال ZONE 3 و فیروز پری پورتال ZONE 1

STAGE 3 : ناحیه بین ZONE 1 و ZONE 3

STAGE 4 : نودولهای REGENERATE که نمایانگر سیروز می باشند. (۲۰)

عدم مصرف مقادیر قابل ملاحظه الکل برای تشخیص بیماری ضروری میباشد. ماکزیمم سطح مصرف الکل مجاز ۲۰ گرم در روز برای مردان و ۱۰ گرم در روز برای زنان می باشد. همچنین مصرف ۳۰ گرم در روز برای مردان ۲۰ گرم در روز برای زنان ریسک سیروز را افزایش می دهد. (۲۱ و ۲۲ و ۲۳)

استئاتوز به صورت وجود چربی کبدی که متجاوز از ۱۰-۵٪ وزن کبد را شامل می شود . و در نمای میکروسکوپی در بیشتر از ۱۰-۵٪ هپاتوسیتها نمایان می شود ، تعریف میگردد .

استئاتوهپاتیت غیر الکلی :

این بیماری طیفی از بیماری کبد چرب غیر الکلی را شامل می شود و این واژه نخستین بار در سال ۱۹۸۰ توسط لودیگ و همکارانش به کار گرفته شد . در سال ۱۹۸۰ دکتر لودیگ طی مشاهدات خود متوجه شده دسته ای از اشخاص که همگی چاق ، دیابتی با کلسترول بالا هستند از بیماری کبدی رنج میبرند که دقیقا مشابه بیماری کبد الکلیک است در حالیکه هیچکدام از آنها سابقه مصرف الکل را نداشته اند لذا برای اولین بار ترم استئاتوهپاتیت غیر الکلی بکاربرده شد .

این واژه برای توصیف حالتی به کار میرود که در آن بدون وجود سابقه ی واضحی از مصرف مقادیر قابل توجه الکل ، در بیوپسی کبد بیمار تغییراتی غیر قابل افتراق از تغییرات ناشی از هپاتیت الکلی دیده میشود (۲۴ و ۲۵).

این بیماری با نامهای ,alcohol – like hepatitis ,fatty liver hepatitis Diabetic hepatitis, Steatonecrosis و Pseudoalcoholic hepatitis نیز نامیده می شود.(۲۶)

معیارهای زیر برای تشخیص بیماری استئاتو هپاتیت غیر الکلی پیشنهاد شده است :

- بیوپسی کبدی دال بر تغییرات چربی ماکرو ووزیکولر متوسط تا شدید همراه با التهاب (لبولار یا پورتال) با یا بدون اجسام مالوری ، فیروز یا سیروز .

تغییرات بافت شناسی مهمی که در این بیماری اتفاق می افتد شامل فیروز (اغلب سینوزوئیدال در اطراف ورید مرکزی (ZONE 3) بالونی شدن هپاتوسیتها گاهها همراه با هیالن مالوری و التهاب لبولار هم شایع است .

سایر تغییرات شامل آسیب پورت ، اجسام آپوتیریک ، استئاتوز میکرو واسکولار لیپوگرانولوما می باشد . این تغییرات از استئاتو هپاتیت غیر الکلی غیر قابل افتراق می باشد.(۲۷)

- وجود شواهد قانع کننده مبنی بر عدم مقادیر قابل ملاحظه ای الکل (بیش از ۲۰ گرم اتانول در روز در مردان و ۲۰ گرم در روز در زنان) این شواهد توسط گرفتن شرح حال دقیق و مصاحبه ای با اعضای خانواده حاصل می شود . همچنین تست تصادفی نمونه ی خون بیماران برای بررسی وجود اتانول باید منفی باشد .

- عدم وجود یافته های سرولوژیک عفونت هپاتیت B یا C .(۲۸)

بیماران HBSAG مثبت و یا بیماران HCV antibody یا HCV- RNA مثبت را باید از تشخیص بیماری کنار گذاشت .

پاتوفیزیولوژی کبد چرب غیر الکلی :

پاتوفیزیولوژی کبد چرب غیر الکلی هنوز به طور کامل شناخته نشده است با این وجود مقاومت به انسولین نقش اساسی در پاتوژنز کبد چرب ایفا میکند .

این که چرا در تعدادی از بیماران تنها استئاتوز ساده ایجاد می شود ولی پاره ای دیگر دچار التهاب ، استئاتو هپاتیت و بیماری کبد میگردند هنوز بدرستی روشن نشده است . (۲۹)

براساس نظریه ای موسوم به نظریه ((دو ضرب)) (two hits hypothesis) چگونگی تبدیل و پیشرفت از استئاتوز ساده به استئاتو هپاتیت و فیروز پیشرفته نتیجه دو فرایند مجزا می باشد .

ضربه اول هیپرلیپیدمی و مقاومت به انسولین به همراه تمامی علل و مکانیسم های خود موجب تجمع چربی در داخل هپاتوسیت ها می شود .

عوامل شروع کننده ضربه دوم استرس اکسیداتیو ها و پر اکسیداکسیون چربی متعاقب آن ، ستیوکینهای پیش التهابی ، آدیپوکین ها و اختلال عملکرد متوکندریال می باشد . (۳۰)

این فرایند بعنوان ضربه دوم یا نهایی ، التهاب و شروع استئاتو هپاتیت را بدنبال خواهد داشت . اگرچه این فرضیه امروزه پذیرفته شده است اما به نظر میرسد که در برخی بیماران بیش از ۲ مرحله در بروز التهاب و پیشرفت بیماری موثر باشند . در حال حاضر برخی از صاحب نظران مقاومت نسبت به انسولین را بعنوان عامل کلیدی در پاتوژنز استئاتو هپاتیت غیر الکلی می شناسند . مقاومت به انسولین می تواند منجر به استئاتوز و احتمالاً در نهایت استئاتو هپاتیت شود . (۳۱)

محتوی آهن کبد، لپتین، کمبود آنتی اکسیدان ها و باکتریهای روده ای نیز عوامل دیگری هستند که میتوانند به عنوان عامل بالقوه ای استرس اکسیداتیو در نظر گرفته شوند. (۳۲)

در ادامه به بررسی این عوامل می پردازیم:

علل تجمع تری گلیسرید

استئاتوز کبدی یکی از پیامدهای تجمع بیش از حد تری گلیسرید در کبد است. این تجمع تری گلیسرید ها ممکن است در اثر افزایش بیش از حد ورود اسیدهای چرب آزاد از بافتهای کبدی (ثانویه به کاهش ساخت و ترشح VLDL) و یا اختلال در بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب باشد.

منبع اصلی تری گلیسرید از اسیدهای چرب ذخیره شده در بافت چربی و اسیدهای چربی است که بتازگی در داخل سلولهای کبدی از طریق لیپوژنز *Denovo* ساخته شده اند. (۳۳)

-افزایش بیش از حد ورود اسیدهای چرب آزاد به بافت کبد ممکن است در اثر افزایش انتقال تری گلیسرید از طریق خون به کبد (مثلا در جریان چاقی یا کاهش وزن سریع) و یا در اثر افزایش تبدیل کربوهیدرات ها و پروتئین ها به تری گلیسرید (مثلا ثانویه به مصرف زیاد این مواد یا تغذیه کامل وریدی ایجاد می شود).

-نقص در تولید و ترشح VLDL ممکن است در جریان آبتا لیپوپروتئینمی، سوء تغذیه پروتئین یا کمبود کولین ایجاد شود.

بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت غیر الکلی ممکن است نوعی نقص در ترشح Apo B (آپولیپو پروتئین B) بعد از غذا داشته باشند که منجر به تجمع تری گلیسرید می شود. (۳۴)