مجله دیابت و لیپید ایران. دو ماهنامه مهر- آبان ۱۳۸۹؛ دوره ۱۰ (شماره ۱) ۱۰۶-۹۸

ارزیابی میزان متابولیسم استراحت، ترکیب بدن و برخی فراسنج های خونی در مردان مبتلا به کبد چرب غیر الکلی و مقایسه آن با مردان سالم

نازلی سیدخوئی[۱]، سعید حسینی*[۱]، شاهین مرآت[۲]، بنفشه گلستان[۳]، لیلا جانانی[۳]

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 18:59 IRST on Monday November 20th 2017

چکیده

مقدمه: کبد چرب غیر الکلی (NAFLD)، شایع‌ترین بیماری کبدی است که اگر به سیروز، نارسایی کبدی و کارسینومای هپاتوسلولار پیشروی کند، می‌تواند منجر به مرگ شود. مطالعات بسیاری در جهت شناسایی پاتوژنز بیماری در جریان است. هدف این پژوهش، ارزیابی میزان متابولیسم استراحت (RMR)، ترکیب بدن و برخی فراسنج‌های خونی در مردان مبتلا به NAFLD و مقایسه آن با مردان سالم است.

روش‌ها: در این مطالعه مورد- شاهدی، ۳۱ مرد مبتلا به NAFLD و ۳۲ مرد سالم غیر چاق که از نظر سن، BMI و فعالیت بدنی با هم جور شده بودند، شرکت کردند. بعد از ۱٤-۱۲ ساعت ناشتایی، پروفایل لیپید، آنزیم‌های کبدی، RMR (دستگاه کالری‌متری غیرمستقیم Fitmate) و ترکیب بدن (دستگاه امپدانس بیوالکتریک Tanita) اندازه‌گیری و داده‌ها توسط آزمون تی مستقل و رگرسیون خطی در نرم افزار SPSS ویرایش ۱٦ آنالیز شدند.

نتایج: ALT، AST و GGT در گروه مورد بالاتر از گروه شاهد بود که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود. تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه از نظر پروفایل لیپید، RMR، ترکیب بدن و داده‌های آنتروپومتریک وجود نداشت ولی RMR به ازای کیلوگرم وزن بدن (RMR/KgBwt) در گروه مورد بطور معنی‌داری پایین‌تر از گروه شاهد بود (P=۰/۰۰۲).

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که مردان غیر چاق دچار NAFLD، RMR/KgBwt کمتری نسبت به مردان سالم دارند که می‌تواند در پاتوژنز NAFLD به عنوان یکی از علل زمینه‌ساز و یا پیشگویی کننده پیشرفت بیماری نقش داشته باشد.

واژگان کلیدی: کبد چرب غیر الکلی، میزان متابولیسم استراحت، کالری‌متری غیر مستقیم، ترکیب بدن

۱- مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* ***نشانی:*** تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران، کد پستی ۱٤۱۱٤۱۳۱۳۷ تلفن: ۸۸۲۲۰۰۳۷، نمابر: ۸۸۲۲۰۰۵۲، پست الکترونیک: saeedhmdphd@hotmail.com

تاریخ دریافت: ۸۹/۰۳/۲۸ **تاریخ درخواست اصلاح:** ۸۹/۰۵/۲۰ **تاریخ پذیرش:** ۸۹/۰۶/۱۸

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 18:59 IRST on Monday November 20th 2017

مقدمه

بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD)[1]، از بیماری‌هایی است که بروز آن در سال‌های اخیر افزایش یافته است. NAFLD طیف وسیعی از اختلالات عملکرد کبدی و آسیب بافتی مشابه بیماری کبد چرب الکلی می‌باشد، اما در کسانی اتفاق می‌افتد که یا الکل نمی‌نوشند و یا تنها مقادیر کمی الکل (کمتر از۲۰ گرم در روز برای زنان و کمتر از ۳۰ گرم در روز برای مردان) مصرف می‌کنند. به عبارت دیگر NAFLD حالتی بالینی است که دامنه وسیعی از آسیب کبدی (از استئاتوز ساده تا استئاتوز هپاتیت، فیبروز پیشرفته و سیروز) را شامل می‌شود [۱].

معمولاً NAFLD را با سندرم متابولیک، چاقی و دیابت وابسته می‌دانند ولی مطالعات اخیر نشان داده‌اند که در تعداد زیادی از بیماران، هیچکدام از عوامل خطر مقاومت به انسولین وجود ندارد [۲].

اگر چه مطالعات اپیدمیولوژیک گسترده در مورد NAFLD وجود ندارد و شیوع آن در جمعیت مشخص نشده است، ولی NAFLD شایع‌ترین اختلال کبدی در جهان است که ۴۶-۲/۸٪ جمعیت را در بر می‌گیرد [۱] (در ۱۵-۱۰ درصد افراد نرمال و ۸۰-۷۰ درصد افراد چاق یا دیابتی) [۳].

در آمریکا، بر اساس مطالعه NHANES III مشخص شد که بین ۲/۸ تا ۲۴ درصد بزرگسالان دارای NAFLD هستند [۳]. آمار چندان دقیقی از تعداد بیماران NAFLD در جمعیت ایران وجود ندارد ولی شیوع احتمالی آن، ۲۴-۳ درصد است [۴].

با وجودی که پیشرفت قابل توجهی در شناسایی پاتوژنز NAFLD در طی سالیان اخیر انجام شده، ولی اختلال متابولیک اولیه که منجر به تجمع لیپید در هپاتوسیت‌ها می‌شود (بخصوص در افرادی که هیچ عوامل خطری ندارند)، هنوز به خوبی روشن نشده است [۵]. از نظر تئوری، کاهش میزان متابولیسم استراحت (RMR)[2] می‌تواند یکی از دلایل زمینه‌ای افزایش وزن و شاید تجمع چربی بیشتر در کبد باشد [۶]. مطالعات کمی روی متابولیسم انرژی بخصوص RMR در بیماران NAFLD انجام شده [۷] و نتایج این مطالعات اندک، ضد و نقیض است. نشان داده شده که بیماران NAFLD دارای RMR بالا [۷]، پایین [۸،۹] و یا طبیعی [۱۰] هستند، ولی چنین مطالعاتی در جمعیت ایرانی وجود ندارد.

استفاده از کالری‌متری غیرمستقیم، می‌تواند انعکاس دقیقی از RMR بدن باشد. از آنجا که RMR حدود ۷۰-۶۰ درصد انرژی مصرفی روزانه را شامل می‌شود، مطالعه متابولیسم انرژی برای طراحی راهبرد صحیح تغذیه‌ای برای بسیاری از شرایط بالینی مانند NAFLD لازم است چرا که تخمین صحیح نیاز انرژی افراد بر اساس جداول و محاسبات غیرممکن است.

با توجه به محدودیت مطالعات انجام گرفته و اهمیت بیماری NAFLD در جامعه، این مطالعه با هدف اندازه‌گیری RMR، ترکیب بدن، دریافت غذایی و فراسنج‌های خونی در مردان غیر چاق دارای NAFLD و مقایسه آن با مردان سالم انجام شد.

روش‌ها

مطالعه حاضر یک مطالعه مورد-شاهدی می‌باشد که به منظور ارزیابی میزان متابولیسم استراحت، ترکیب بدن و برخی فراسنج‌های خونی در ۳۱ مرد مبتلا به NAFLD (گروه مورد) در مقایسه با ۳۲ مرد سالم (گروه شاهد) انجام شد.

جمع‌آوری نمونه‌ها با روش نمونه‌گیری غیراحتمالی (آسان) انجام شد، بدین ترتیب که از فروردین تا شهریور ۱۳۸۸ کلیه مردان ۲۶ تا ۵۰ سال مراجعه کننده به کلینیک گوارش و مطب خصوصی که بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD) آنها توسط پزشک (ALT بالای ۴۰ U/L و در سونوگرافی کبد درجه ۱ و ۲) تأیید شده بود و شرایط ورود به مطالعه را داشتند، به عنوان گروه مورد در نظر گرفته شدند. گروه شاهد، از بین دوستان و همکاران بیماران انتخاب شدند که از لحاظ سن، BMI[3]، فعالیت فیزیکی و سایر معیارهای ورود به مطالعه، مشابه گروه بیماران بودند ولی به کبد چرب غیر الکلی (تایید توسط آزمایش خون و اولترا سونوگرافی) مبتلا نبودند.

1- Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
2- Resting Metabolic Rate
3- Body Mass Index

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 18:59 IRST on Monday November 20th 2017

افراد به صورت ناشتا (۱٤-۱۲ ساعت) به مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران آمده و در طی این ملاقات، هدف از طرح و نحوه اجرای آن به طور کامل توضیح داده و رضایت‌نامه شرکت در مطالعه توسط افراد متقاضی پر شد.

مطالعاتی که روی NAFLD انجام شده‌اند، عمدتاً روی افراد با BMI بالای ۳۰ انجام شده، این در حالی است که افراد چاق خود دچار RMR کمتر به ازای کیلوگرم وزن بدن هستند [۱۱،۱۲]. از طرف دیگر در BMI بالا معمولاً مقاومت به انسولین نیز زیاد است که آن هم می‌تواند روی متابولیسم انرژی اثر داشته باشد. بدین منظور برای کم کردن تاثیر چاقی و عوارض آن، این مطالعه روی افراد غیر چاق انجام شد [۱۳].

RMR متغیری است که تحت تاثیر سن، جنس، برخی داروها، هورمون‌های صناعی، رژیم‌های غذایی محدود از انرژی، دوران سیکل قاعدگی، عوامل آنتروپومتری، تغذیه‌ای و هورمونی می‌باشد [٦]. بنابراین چون اغلب خانم‌های دارای NAFLD از داروهای هورمونی (داروهای مربوط به تیروئید، ضد بارداری و ...) استفاده می‌کردند، چاق بودند یا تحت رژیم‌های کاهش وزن بودند، از مطالعه خارج شدند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: مردانی که BMI کمتر از ۳۰ کیلوگرم بر متر مربع و بر اساس IPAQ[1] فعالیت سبک و مصرف کمتر از ۲ فنجان قهوه در روز داشتند.

معیارهای خروج شامل مصرف سیگار و الکل و مواد مخدر، ابتلا به بیماری‌های حاد یا مزمن کبدی نظیر هپاتیت ویروسی، سیروز و ...، استفاده از هر دارویی به مدت بیشتر از دو هفته در هنگام ورود به مطالعه یا در طول ۳ ماه قبل از مطالعه (مانند داروهای هورمونی، ضد افسردگی، آنتی سایکوتیک و...)، داشتن رژیم کاهش یا افزایش وزن از ۳ ماه قبل مطالعه، ابتلا به هرگونه بیماری یا اختلالات غددی که روی وزن اثر بگذارد (مانند سندرم کوشینگ، اختلال تیروئید، دیابت، هیپرپلازی آدرنال مادرزادی، بیماری‌های کلیوی، قلبی و ...).

لازم به ذکر است که تشخیص عدم ابتلا به بیماری‌های مذکور توسط پزشکان طرح انجام شد.

وزن فرد به صورت ناشتا، با حداقل ممکن لباس و بدون کفش با ترازوی عقربه‌ای سکا با دقت ۵۰۰ گرم و قد با قدسنج دیواری سکا به صورت ایستاده به گونه‌ای که پاشنه و پشت ساق پا به دیوار مماس باشد، بدون کفش، با دقت ۰/۵ سانتی‌متر اندازه‌گیری شد. BMI با استفاده از فرمول (تقسیم وزن به کیلوگرم بر مجذور قد به متر مربع) محاسبه و دور کمر توسط متر نواری در حالت ایستاده در حالتی که فرد شکم خود را به داخل جمع نکرده باشد، در باریک‌ترین قسمت و در ناحیه‌ای ما بین آخرین دنده و استخوان ایلیاک اندازه‌گیری شد. دور باسن توسط متر نواری در بیشترین محیط باسن اندازه‌گیری گردید و WHR[2] با تقسیم دور کمر به دور باسن به دست آمد.

اندازه‌گیری ترکیب بدن با استفاده از دستگاه Tanita body composition analyzer (مدل BC-418 MA، شرکت تانیتا) انجام شد که دستگاهی ساده و غیر تهاجمی جهت اندازه‌گیری ترکیب بدن است که به واسطه استفاده از ۸ الکترود (دوعدد زیر پای راست، دو عدد زیر پای چپ، دو عدد در دست راست و دو عدد در دست چپ)، امکان آنالیز جداگانه برای اندام‌های مختلف (دست راست و چپ، پای راست و چپ) و تنه را مهیا می‌کند.

اندازه‌گیری RMR توسط دستگاه کالریمتری غیرمستقیم Fitmate (شرکت Cosmed) انجام شد. به این صورت که قبل از شروع کالری‌متری، فرد روی صندلی مناسب در وضعیت نشسته به مدت ۲۰-۱۵ دقیقه قرار می‌گرفت. بعد از کالیبراسیون، این دستگاه با اندازه‌گیری میزان اکسیژن مصرفی و دی اکسید کربن تولید شده از بدن در مدت زمانی خاص (۱۵ دقیقه) از طریق یک ماسک که روی بینی و دهان گذاشته می‌شود، انرژی مصرفی بدن را تعیین می‌کند.

از همه افراد شرکت کننده در مطالعه بعد از ۱۲ تا ۱٤ ساعت ناشتایی، ۱۰ میلی‌لیتر خون از ورید آرنج گرفته شد. سپس نمونه‌های خون به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۲۰۰۰-۱۵۰۰ دور در دقیقه، سانتریفیوژ گردید تا سرم آنها جدا شود و

1- International Physical Activity Questionnaire

2- Waist to Hip Ratio

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 18:59 IRST on Monday November 20th 2017

اندازه‌گیری فراسنج‌های خونی انجام گیرد. اندازه‌گیری آنزیم‌های کبدی و پروفایل چربی با استفاده از کیت پارس آزمون و دستگاه هیتاچی ۹۰۲ به روش U.V. (Kinetic) انجام شد.

آنالیز آماری

برای آنالیز داده‌ها از نرم‌افزار آماری SPSS ویرایش ۱۶ استفاده شد. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده‌اند. سطح معنی‌داری آماری در تمامی آنالیزهای صورت گرفته برابر ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

برای تمامی متغیرهای مورد مطالعه، نرمالیتی توزیع متغیر با استفاده از آزمون Shapiro-Wilk و همچنین نمودارهای آماری مناسب مورد بررسی قرار گرفت. در صورت مشاهده انحراف از نرمالیتی برای توزیع متغیر، از روی نمودارها و شاخص‌های آماری مناسب و به خصوص با توجه به نوع چولگی توزیع (چوله به چپ یا چوله به راست) و مقدار آن در مورد تبدیل مناسب بر روی متغیر تصمیم‌گیری شد. پس از اعمال تبدیل مناسب، کلیه آزمون‌های آماری روی متغیر مربوطه، قبل و بعد از تبدیل نیز صورت گرفت و در صورتی که نتایج خیلی متفاوت نبود، نتایج مربوط به قبل از تبدیل گزارش شدند. برای آزمون اختلاف میانگین متغیرهای کمی در دو گروه، از آزمون تی مستقل استفاده شد.

بررسی اختلاف میانگین RMR در دو گروه مورد مطالعه هم به صورت خام (Crude) و هم به صورت تعدیل شده (Adjusted) و از طریق برازش مدل رگرسیونی صورت گرفت. با توجه به اینکه برای هیچ یک از متغیرهای مخدوشگر احتمالی، اختلاف مشاهده شده در دو گروه مورد مطالعه معنی‌دار نبود، کنترل روی ۵ متغیر (BMI، توده چربی بدن (٪)، توده بدون چربی بدن (٪)، توده چربی شکم (٪)، (دور کمر) که احتمال مخدوشگر بودن آنها در رابطه بین RMR و ابتلا به NAFLD تایید شده بود، از طریق برازش مدل رگرسیونی یکبار از طریق وارد کردن هر ۵ متغیر در مدل و بار دیگر از طریق روش Backward برای انتخاب متغیرهای مدل صورت گرفت.

یافته‌ها

میانگین سن در گروه مورد (۷/۰۲ ± ۳۵/۴۸) و در گروه شاهد (۵/۲ ± ۳۴/۵۳) بود. میانگین دور کمر، دور باسن و WHR نیز در دو گروه، تفاوت آماری معنی‌داری نداشت (جدول ۱).

بر اساس جدول ۲ میانگین آنزیم‌های کبدی AST [1]، ALT[2] و GGT[3] در گروه مورد بالاتر از شاهد است که تفاوت آنها از نظر آماری معنی‌دار است ولی با وجود بالا بودن میانگین آنزیم ALP[4] در گروه مورد، این اختلاف در بین دو گروه معنی‌دار نیست (P <۰/۰۰۱ برای AST و ALT، ۰/۰۰۸ برای GGT، ۰/۴۳ برای ALP).

مقایسه میانگین پروفایل چربی‌های سرم شامل تری‌گلیسرید، کلسترول تام، HDL-کلسترول و LDL-کلسترول در دو گروه نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین آنها وجود ندارد.

همانطور که در جدول ۳ مشهود است، در مقایسه اجزای ترکیب بدن در دو گروه، تفاوت معنی‌داری از نظر آماری در میانگین ترکیب بدن وجود ندارد.

طبق جدول ٤ میانگین RMR در گروه بیماران (۱٦٦/۵۷ ± ۱۸۱۵/۵۵) کمتر از گروه سالم (۱۹۸/۷۷ ± ۱۸۸۰/۱۹) است ولی از نظر آماری معنی‌دار نیست (P=۰/۱٦٦) ولی میانگین RMR به ازای کیلوگرم وزن بدن (RMR/KgBwt) در گروه مبتلا به NAFLD کمتر از افراد سالم است.

برای اطمینان بیشتر، میانگین نسبت RMR/KgBwt در دو گروه مورد مطالعه با برازش مدل رگرسیونی و کنترل روی متغیرهای ترکیب بدن نیز مقایسه شد. با توجه به نتایج جدول ۵، مشهود است که پس از کنترل روی متغیرهای مخدوشگر احتمالی نیز، هنوز بین میانگین RMR/KgBwt در دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود دارد.

۱- آسپارت ترنس آمیناز
۲- آلانین ترنس آمیناز
۳- گاما گلوتامیل ترنس پپتیداز
٤- آلکالن فسفاتاز

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 18:59 IRST on Monday November 20th 2017

جدول۱- میانگین و انحراف معیار سن و داده‌های آنتروپومتری در دو گروه

متغیرها*	گروه مورد (۳۱ نفر)	گروه شاهد (۳۲ نفر)
سن (سال)†	۳۵ ± ۷	۳٤ ± ۵
وزن (kg)†	۸۲/۸ ± ۹/۷	۸۰ ± ۹
قد (cm)†	۱۷۵/۷ ± ۷/٤	۱۷۵/۷ ± ۵/۷
نمایه توده بدن (kg/m^2)†	۲٦/۸ ± ۲/۲	۲۵/۸ ± ۲/٤
دور کمر (cm)†	۹٦/۸ ± ٦/۲	۹۵/٤ ± ۷/۹
دور باسن (cm)†	۱۰٤/۲ ± ۵/۵	۱۰۳/٤ ± ۵/٦
WHR†	۰/۹۳ ± ۰/۰۳	۰/۹۲ ± ۰/۰٤

*کلیه متغیرها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شدند.

**کلیه میانگین ها با آزمون تی مستقل با هم مقایسه شده اند.

† مقادیر P معنی‌دار نبود ($P \geq ۰/۰۵$).

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار فراسنج‌های خونی در دو گروه

فراسنج‌های خونی*	گروه مورد (۳۱ نفر)	گروه شاهد (۳۲ نفر)	دامنه طبیعی
آسپارت ترنس آمیناز سرم (U/L) ‡	۳۳/۱ ± ۱۰/٤	۲۰/۸ ± ۵/٦	۰-۳۷
آلانین ترنس آمیناز سرم (U/L) ‡	٦۰/۲ ± ۱۹/۳	۲۱/۱ ± ۵/٤	۰-٤۱
آلکالن فسفاتاز سرم (U/L) †	۲۰۰/٦ ± ٤٤/۱	۱۹۱/۳ ± ٤۸/۷	۸۰-۳۰٦
گاما گلوتامیل ترنس پپتیداز سرم (U/L) ‡	٤۲/۸ ± ۲۲	۳۰/۵ ± ۱۲/۷	٤۹>
تری گلیسرید سرم (mg/dl) †	۱۸۰ ± ۸۸	۱٤۳ ± ۷۰	۲۰۰>
کلسترول تام سرم (mg/dl) †	۱۹۲/۹ ± ۳۷/۳	۱۹۲/۳ ± ۳٦/٤	۱۵۰-۲۰۰
HDL - کلسترول سرم (mg/dl) †	٤۰ ± ۹	۳۹ ± ٦	> ۳۵
LDL- کلسترول سرم (mg/dl) †	۱۰٦ ± ۲٤	۱۰٤±۲۱	<۱۳۵

*کلیه متغیرها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شدند.

**کلیه میانگین‌ها با آزمون تی مستقل با هم مقایسه شده‌اند.

† مقادیر P معنی‌دار نبود ($P \geq ۰/۰۵$).

‡ مقادیر P معنی‌دار بود ($P \leq ۰/۰۵$).

جدول۳- میانگین و انحراف معیار داده های حاصل از اندازه گیری ترکیب بدن در دو گروه

متغیرها*	گروه مورد (۳۱ نفر)	گروه شاهد (۳۲ نفر)
آب بدن (٪)†	۵۷/٦٤ ± ۲/۸۸	۵۸/۳۸ ± ۲/۵۸
توده چربی بدن (٪)†	۲۱/۲٦ ± ۳/۹۲	۲۰/۲۷ ± ۳/۵۲
توده بدون چربی بدن (٪)†	۷۸/۷٤ ± ۳/۹۳	۷۹/۷۳ ± ۳/۵۲
توده عضلانی بدن (٪)†	۷۵/۱۹ ± ۳/۷۸	۷٦/۱٦ ± ۳/۳۷
توده چربی شکم (٪)†	۲۳/۲٦ ± ٤/۵۵	۲۲/۷ ± ٤/۱۲
توده بدون چربی شکم (٪)†	۷٦/۳٤ ± ٤/۵۷	۷۷/۳ ± ٤/۱۲
توده عضلانی شکم (٪)†	۷۳/٦ ± ٤/٤۲	۷٤/۳۲ ± ۳/۹۵

*کلیه متغیرها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شدند.

**کلیه میانگین ها با آزمون تی مستقل با هم مقایسه شده اند.

† مقادیر P معنی‌دار نبود ($P \geq ۰/۰۵$).

‡ مقادیر P معنی‌دار بود ($P \leq ۰/۰۵$).

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 18:59 IRST on Monday November 20th 2017

جدول۴- میانگین و انحراف معیار داده‌های مربوط به RMR در دو گروه

متغیرها*	گروه مورد (۳۱ نفر)	گروه شاهد (۳۲ نفر)
میزان متابولیسم پایه (Kcal/d) †	۱۸۱۵/۵۵ ± ۱٦٦/۵۷	۱۸۸۰/۱۹ ± ۱۹۸/۷۷
میزان متابولیسم پایه به ازای کیلوگرم وزن بدن (Kcal/kg/d) ‡	۲۲/۰۵ ± ۱/۷۳	۲۳/٦ ± ۱/۹۷

*کلیه متغیرها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شدند.

**کلیه میانگین ها با آزمون تی مستقل با هم مقایسه شده اند.

† مقادیر P معنی‌دار نبود (P ≥ ۰/۰۵).

‡ مقادیر P معنی‌دار بود (P ≤ ۰/۰۵).

جدول۵- جدول مربوط به نتایج آنالیز رگرسیون

مدل رگرسیونی برازش شده	ضریب رگرسیونی برآورد شده
مدل خام (Crude) ‡	۱/۵۵۲
مدل تعدیل شده با حضور هر5 متغیر‡	۱/٤٤۳
مدل به دست آمده از روش Backward‡	۱/۳۸٤

‡ مقادیر P معنی‌دار بود (P ≤ ۰/۰۵).

بحث

NAFLD به عنوان شایع‌ترین شکل بیماری مزمن از استئاتوز ساده شروع شده و تا NASH، فیبروز پیشرفته و سیروز ادامه دارد. تنها تعداد کمی از بیماران تا مراحل آخر بیماری کبدی، پیوند کبد و یا کارسینومای هپاتوسلولار پیش می‌روند و تعداد زیادی از افراد فقط دارای استئاتوز ساده هستند و پیش آگهی خوش خیم بیماری را دارند.

مشاهده شده است که بیماران با وجود عوامل خطر محیطی و متابولیک مشابه برای NAFLD (برنامه غذایی، فعالیت فیزیکی، چاقی و مقاومت به انسولین)، از نظر شدت پیشرفت بیماری با هم بسیار متفاوت هستند. این امر باعث شده است که تحقیقات، بیشتر روی عواملی چون فاکتورهای ژنتیکی که می تواند روی اتیولوژی NAFLD اثر داشته باشد، متمرکز شوند که یکی از این عوامل می‌تواند RMR باشد [١٤].

این اولین مطالعه‌ای است که به طور اختصاصی به RMR و ترکیب بدن در مردان غیرچاق مبتلا به NAFLD می‌پردازد. این یافته‌ها به فهم بهتر پاتوفیزیولوژی زمینه این بیماری می‌تواند کمک کند.

آنزیم‌های کبدی غیر طبیعی در اغلب بیماران مبتلا به NAFLD دیده می‌شود. در این مطالعه نیز آنزیم‌های کبدی (ALT، AST، ALP و GGT) بیماران بالاتر از افراد سالم بود که در مورد ALP این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود (جدول۲). این نتایج مشابه یافته‌های مطالعه‌ای بود که روی افراد غیرچاق دارای NAFLD و مقایسه آن با افراد سالم انجام شد که تفاوت معنی‌داری در ALT و GGT (P به ترتیب ۰/۰۳ و ۰/۰۲) بین دو گروه وجود داشت ولی ALP تفاوت معنی‌داری در دو گروه نداشت [۲].

تجمع چربی در هپاتوسیت‌ها باعث غیرطبیعی شدن وضعیت سلول‌های کبدی، اختلال در عملکرد آنزیم‌های کبدی، افزایش سطح آنها در خون، افزایش پراکسیداسیون می‌شود و احتمال بیشتر بروز التهاب، سندرم متابولیک و فیبروز را تشدید می‌کند [٤].

نتایج به دست آمده از این بررسی نشان می‌دهد که تفاوت آماری معنی‌داری در پروفایل لیپیدی سرم (کلسترول تام، تری‌گلیسرید، LDL- کلسترول و HDL- کلسترول) بین دو گروه مورد و شاهد وجود ندارد (جدول ۲) که مشابه نتایج مطالعه‌ای بود که روی مردان جوان دارای NAFLD و افراد سالم انجام شد که در آن کلسترول تام، LDL-کلسترول و HDL-کلسترول در دو گروه سالم و NAFLD تفاوت معنی‌داری نداشت [۱۵].

ولی شاید اگر تعداد نمونه‌های مطالعه ما کمی بیشتر بود در مورد تری‌گلیسرید سطح معنی‌داری مشاهده می‌شد، مانند مطالعه‌ای که برای مقایسه دو گروه افراد دچار NAFLD و

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 18:59 IRST on Monday November 20th 2017

مردان سالم که دارای اضافه وزن بودند انجام شد، بیماران NAFLD تفاوت معنی‌داری در تری‌گلیسرید (P=۰/۰۰۲) داشتند ولی کلسترول تام، LDL-کلسترول و HDL-کلسترول در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشتند [١٦].

در مطالعه‌ای که روی نوجوانان چاق دچار NAFLD و مقایسه آنها با نوجوانان چاق سالم انجام شد، میزان تری‌گلیسرید سرم و اسیدهای چرب آزاد در دو گروه یکسان ولی HDL-کلسترول در گروه NAFLD کمتر بود [۱۰].

در مطالعه‌ای که روی افراد NAFLD غیر چاق و مقایسه آن با افراد سالم انجام شد، مشخص شد که با وجودی که دو گروه از نظر سن، وزن، FM و میزان گلوکز خون ناشتا یکسان بودند، ولی در گروه NAFLD میزان HDL-کلسترول کمتر و تری‌گلیسرید سرم بیشتر بود [۱۳].

در مطالعه‌ای که روی افراد غیر چاق دارای NAFLD انجام شد، نتایج کاملاً متفاوت از مطالعه ما بود چرا که تفاوت معنی‌داری بین پروفایل لیپیدی سرم (کلسترول تام، تری‌گلیسرید، LDL-کلسترول و HDL-کلسترول) در بیماران مبتلا به NAFLD و افراد سالم وجود داشت [۱۷].

استئاتوز کبدی، مشخصه واضح NAFLD است. به طور طبیعی اسیدهای چرب آزاد (FFAs)[1] پس از جذب از روده (به فرم شیلومیکرون) یا از لیپولیز بافت‌های چربی وارد کبد می‌شود و به صورت تری‌گلیسرید ذخیره می‌شود. در کبد، FFAs توسط میتوکندری‌ها اکسید می‌شود و به شکل تری‌گلیسرید استریفیه می‌شود و به شکل فسفولیپید و کلستریل استرها ساخته می‌شوند و از کبد به صورت VLDL ترشح می‌شوند. در شرایط طبیعی، متابولیسم FFAs به شدت تحت کنترل کاتکولامین‌ها، گلوکاگون، هورمون رشد و انسولین است. تجمع تری‌گلیسرید کبدی زمانی رخ می‌دهد که متابولیسم اسیدهای چرب، بیشتر به سمت لیپوژنز برود تا لیپولیز. این تغییر زمانی اتفاق می‌افتد که مقدار FFAs ذخیره شده در کبد (از روده یا بافت چربی) بیشتر از میزان لازم برای اکسیداسیون میتوکندری ها، سنتز فسفولیپید و سنتز کلستریل استرها باشد. وقتی سنتز لیپوپروتئین‌ها کاهش یابد یا خروج لیپیدها از کبد کم شود، تری‌گلیسرید نیز در کبد تجمع می‌یابد [۱].

1- Free Fatty Acids

با توجه به جدول ٤ نتایج این مطالعه حاکی از آن است که اگرچه RMR در گروه مورد پایین‌تر از گروه شاهد است ولی این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نیست. تغییرات RMR/KgBwt مهمتر از تغییرات کلی RMR می‌باشد، بنابراین بهتر است در مطالعات این متغیر حتماً بررسی شود [۱۸].

در این مطالعه RMR/KgBwt در بیماران پایین‌تر از افراد سالم و این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار است (P=۰/۰۰۲) که این نتایج پس از کنترل روی متغیرهای مخدوشگر احتمالی (دور کمر، BMI، درصد توده چربی بدن، درصد توده بدون چربی بدن و درصد توده چربی شکم) باز هم در بین دو گروه معنی‌دار بود (جدول ۵).

این نتایج مشابه مطالعه‌ای که برای مقایسه دو گروه بیماران دچار NAFLD و افراد سالم انجام شد، که دو گروه دارای RMR مشابه ولی بیماران، RMR /KgBwt کمتری داشتند [۸].

مطالعات بسیار کمی در مورد تخمین انرژی بخصوص RMR در بیماران کبد چرب وجود دارد [۷] که نتایج کاملاً متناقضی با یکدیگر دارند به گونه‌ای که در یک مطالعه، RMR در بیماران NASH تفاوتی با افراد سالم نداشت [۱۹].

در مطالعه‌ای که برای مقایسه گروه بیماران مبتلا به NASH با دو گروه سالم و هپاتیت C انجام شد، مشخص شد که بیماران NASH دارای RMR پایین‌تری هستند [۹].

در مطالعه‌ای که روی نوجوانان چاق دچار NAFLD و مقایسه آنها با نوجوانان چاق سالم انجام شد، RMR به علت تفاوت در اندازه بدن بالاتر بود ولی RMR/Kg LBM در دو گروه یکسان بود [۱۰].

از آنجا که التهاب سبب افزایش RMR می‌شود، شاید بتوان گفت که دلیل تناقض در افزایش یا کاهش RMR در مطالعات مختلف علاوه بر تعداد نمونه و روش انجام پژوهش، بستگی به مراحل NAFLD نیز دارد، به گونه‌ای که در مراحل آخر به علت افزایش التهاب، RMR افزایش می‌یابد.

کبد مهمترین اندام متابولیک بدن است که نقش مهمی در متابولیسم کربوهیدرات، پروتئین و چربی برای حفظ هموستاز انرژی و قند خون بازی می‌کند. هپاتوسیت‌ها غنی از میتوکندری‌ها هستند، هر هپاتوسیت دارای بیش از ۸۰۰ میتوکندری است که ۱۸ درصد حجم سلول کبدی را در بر می‌گیرد. میتوکندری‌ها نقش مهمی در متابولیسم هپاتوسیت‌ها

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 18:59 IRST on Monday November 20th 2017

دارند زیرا مکان اولیه برای اکسیداسیون اسیدهای چرب و فسفریلاسیون اکسیداتیو هستند [۵]. در واقع میتوکندری‌ها، ارگانل‌های متابولیک حیاتی هستند که به عنوان "مولد نیروی سلولی" شناخته می‌شوند. مطالعات نشان می‌دهند که اختلال در میتوکندری‌های کبد در پاتوژنز NAFLD نقش دارد.

اگرچه سازوکار زمینه‌ساز NAFLD هنوز به خوبی روشن نشده است، کاهش ظرفیت برای اکسیداسیدن اسید چرب، افزایش انتقال اسیدهای چرب آزاد به کبد و افزایش سنتز اسیدهای چرب آزاد نقش مهمی در پاتوژنز NAFLD دارد. مطالعات نشان داده‌اند که اختلالات میتوکندری با بیماریزایی NAFLD مرتبط است، به نحوی که این احتمال وجود دارد که NAFLD یک بیماری میتوکندریایی باشد [۲۰،۲۱].

اختلالات میتوکندری مرتبط با NAFLD شامل آسیب‌های ساختاری، تخلیه DNA میتوکندری، کاهش فعالیت کمپلکس زنجیره تنفسی و اختلال در بتا اکسیداسیون میتوکندری که باعث استئاتوز کبدی و سایر آسیب‌های کبدی می‌شود. اختلالات ساختاری میتوکندری در بیماران NAFLD می‌تواند روی عملکرد میتوکندری هم تأثیر بگذارد مانند کاهش فعالیت کمپلکس زنجیره تنفسی و اختلال در سنتز ATP [۵]. آنزیم‌های دخیل در زنجیره تنفسی میتوکندری اهمیت بسیار زیادی در متابولیسم بدن دارند، بنابر این با اختلال در این مسیر می‌تواند روی RMR نیز اثر بگذارد [٦].

در این مطالعه هیچ تفاوت معنی‌داری در توده بدون چربی بدن (FFM)[1] بین دو گروه وجود نداشت. این یافته بسیار مهم است زیرا FFM مهم‌ترین جزء تعیین کننده RMR است که نمایه‌ای از توده عضلانی بدن (LBM)[2] نیز می‌باشد، پس انتظار می‌رود که RMR به ازای FFM هم در دو گروه یکسان باشد، ولی عملا در دو گروه تفاوت آماری معنی‌دار دارد. از آنجا که در این مطالعه عواملی که روی RMR تاثیر می‌گذارند همگی کنترل شدند (آنتروپومتری، جنس، سن، ترکیب بدن)، به نظر می‌رسد که این یافته با تصویر کلینیکی NAFLD مرتبط باشد [٦].

حتی وقتی که FM و FFM با دستگاه BIA تعیین شده باشد، باز هم به طور کامل نمی‌توان تغییرات RMR را پیش‌بینی کرد. درست است که سن، جنس، وراثت، FM، FFM و سایر عوامل روی RMR موثر است ولی این تنها ۸۵-٦۰ درصد تغییرات RMR را تعیین می‌کند و ٤۰-۱۵ درصد تغییرات RMR هنوز علت مشخصی ندارد. چون کاهش RMR سبب افزایش وزن می‌شود، تحقیقات روی ٤۰-۱۵ درصد تغییرات RMR متمرکز است که ارتباطی با FFM ندارد [۲۲].

این مطالعه محدودیت‌هایی نیز داشت، به دلیل نوع مطالعه نمی‌توان تعیین کرد که آیا تغییر در متابولیسم بدن، علت و یا معلول NAFLD است و یا اینکه هر دوی این اختلالات، نتیجه یک علت مستقل دیگر هستند، بنابراین پیشنهاد می‌شود که در مطالعات آینده از تعداد نمونه بیشتر و نوع مطالعات دیگر استفاده شود و در صورت ممکن آزمون‌های هورمونی مانند آندروژن‌ها یا آنتی‌بادی‌های گیرنده تیرویید کنترل شوند.

بنابراین با توجه به مطالب ذکر شده، کاهش RMR/Kg Bwt در مردان مبتلا به NAFLD دیده می‌شود و این کاهش می‌تواند سبب رسوب چربی در کبد در بلند مدت شود. در حمایت از این فرضیه، در مطالعه‌ای که روی افراد داوطلب سالم با RMR پایین انجام گردید، مشخص شد که آنها در آینده دچار افزایش وزن و افزایش توده چربی شدند [۲۳]. برای درک بیشتر این موضوع که آیا کاهش متابولیسم پایه می‌تواند یکی از دلایل پیشرفت تجمع چربی در کبد در بیماران NAFLD باشد، نیاز به تحقیقات بیشتری می‌باشد.

سپاسگزاری

حمایت مالی این پژوهش توسط مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران صورت گرفت. از کلیه پرسنل محترم آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم (خانم‌ها وثوق، خوشه‌چین، کریمی و آقای رحمانی) و خانم شهبازی که در این پژوهش ما را یاری نمودند، کمال تشکر را داریم.

1- Fat Free Mass
2- Lean Body Mass

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 18:59 IRST on Monday November 20th 2017

مأخذ

1. Reid A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In: Feldman M, Friedman L, Lawrence JB (editors) Feldman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease 8th ed. *Saunders Eisevier* 2006: 1793-1802.
2. Assy N, Nasser G, Kamayse I, Nseir W, Beniashvili Z, Djibre A, et al. Soft drink consumption linked with fatty liver in the absence of traditional risk factors. *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 811-816.
3. Argo CK, Caldwell SH. Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis. *Clinics in Liver Disease* 2009; 13: 511-531.
4. Khedmat H, Fallahian F, Abolghasemi H, Hajibeigi B, Attarchi Z, Alaeddini F, Holisaz M T, Pourali M, Sharifi S, Zarei N. Serum gamma-glutamyltransferase, alanine aminotransferase, and aspartate aminotransferase activity in Iranian healthy blood donor men. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 889-894.
5. Wei Y, Rector RS, Thyfault JP, Ibdah JA. Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 193-199.
6. Nilsson BM, Forslund AH, Olsson RM, Hambraeus L, Wiesel FA. Differences in resting energy expenditure and body composition between patients with schizophrenia and healthy controls. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 114: 27-35.
7. Tarantino G, Marra M, Contaldo F, Pasanisi F. Basal metabolic rate in morbidly obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Invest Med* 2008; 31: E24-E29.
8. Cortez-Pinto H, Camilo ME, Baptista A, De Oliveira AG, De Moura MC. Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome? *Clin Nutr* 1999; 18: 353-358.
9. Capristo E, Miele L, Forgione A, Vero V, Farnetti S, Mingrone G, Greco AV, Gasbarrini G, Grieco A. Nutritional aspects in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005; 9: 265-268.
10. Perseghin G, Bonfanti R, Magni S, Lattuada G, De CF, Canu T, et al. Insulin resistance and whole body energy homeostasis in obese adolescents with fatty liver disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291: E697-E703.
11. Frankenfield DC, Muth ER, Rowe WA. The Harris-Benedict Studies of Human Basal Metabolism: History and Limitations. *J Am Diet Assoc* 1998; 98: 439-445.
12. Alves VGF, Da Rocha EEM, Gonzalez MC, Da Fonseca RBV, Silva MHdN, Chiesa CA. Assessement of resting energy expenditure of obese patients: Comparison of indirect calorimetry with formulae. *Clin Nutr* 2009; 28: 299-304.
13. Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, Gambino R, Cassader M, Baldi S, et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia* 2005; 48: 634-642.
14. Duvnjak M, Barsic N, Tomasic V, Lerotic I. Genetic polymorphisms in non-alcoholic fatty liver disease: clues to pathogenesis and disease progression. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 6023-6027.
15. Yoon D, Lee SH, Park HS, Lee JH, Park JS, Cho KH, et al. Hypoadiponectinemia and insulin resistance are associated with nonalcoholic fatty liver disease. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 421-426.
16. Park SH, Kim BI, Kim SH, Kim HJ, Park DI, Cho YK, et al. Body fat distribution and insulin resistance: beyond obesity in nonalcoholic fatty liver disease among overweight men. *J Am Coll Nutr* 2007; 26: 321-326.
17. Sung KC, Ryan MC, Wilson AM. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased cardiovascular risk in a large cohort of non-obese Asian subjects. *Atherosclerosis* 2009; 203: 581-586.
18. Sparti A, De Lany JP, De la Bretonne JA, Sander GE, Bray GA. Relationship between resting metabolic Rate and the composition of the fat-free mass. *Metabolism* 1997; 46: 1225-1230.
19. Schneeweiss B, Graninger W, Ferenci P, Eichinger S, Grimm G, Schneider B, et al. Energy metabolism in patients with acute and chronic liver disease. *Hepatology* 1990; 11: 387-393.
20. Pessayre D, Fromenty B. NASH: a mitochondrial disease. *J Hepatol* 2005; 42: 928-940.
21. Ibdah JA, Perlegas P, Zhao Y, Angdisen J, Borgerink H, Shadoan MK, et al. Mice Heterozygous for a Defect in Mitochondrial Trifunctional Protein Develop Hepatic Steatosis and Insulin Resistance. *Gastroenterology* 2005; 128: 1381-1390.
22. Nielsen S, Hensrud DD, Romanski S, Levine JA, Burguera B, Jensen MD. Body composition and resting energy expenditure in humans: role of fat, fat-free mass and extracellular fluid. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 1153-1157.
23. Ravussin E, Lillioja S, Anderson TE, Christin L, Bogardus C. Determinants of 24-hour energy expenditure in man. Methods and results using a respiratory chamber. *J Clin Invest* 1986; 78: 1568-1578.