

مقاله اصلی

مقایسه تاثیر روغن کتان با ویتامین E بر شاخص های غیر تهاجمی کبد در مبتلایان به بیماری کبد چرب غیر الکلی

تاریخ دریافت: ۹۳/۲/۱۴ - تاریخ پذیرش: ۹۳/۷/۱۰

خلاصه

مقدمه

اسیدهای چرب اشباع نشده امگا-۳ اثرات ثابت شده ای بر هیپرلیپیدمی و بیماریهای قلبی عروقی دارند. با توجه به اینکه در درمان NAFLD اتفاق نظر واحدی وجود ندارد و امگا-۳ به میزان زیادی در روغن دانه کتان یافت می شود و در این زمینه مطالعه ای در دنیا صورت نگرفته، هدف از این بررسی، مطالعه اثر روغن دانه کتان بر شاخص های غیر تهاجمی کبد چرب، است.

روش کار

در یک کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده که در سال ۱۳۹۲ در مشهد انجام شد، تعداد ۶۰ شرکت کننده مبتلا به NAFLD در دو گروه ۳۰ نفره به مدت ۲ ماه، تحت درمان با روغن کتان یا ویتامین E قرار گرفتند. وزن، اندکس توده بدنی، اندازه دور کمر، آنزیمهای کبدی، گلوکز، انسولین و پروفایل لیپیدهای خون، قبل و بعد از مداخله اندازه گیری شدند. اطلاعات انرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل شد.

نتایج

در گروه روغن کتان آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST)، آلکانل فسفاتاز (ALP)، تری گلیسیرید (TG)، و انسولین به طور معنی داری کاهش و لیپوپروتئین بادانسیته بالا (HDL) به طور معنی داری افزایش یافت ($p < 0/05$). ولی در گروه ویتامین E، فقط سطح ALT، AST و بیلی روبین توتال کاهش معنی داری پیدا کرد ($p < 0/05$).

نتیجه گیری

روغن کتان در بهبود برخی شاخصهای غیر تهاجمی کبدی بیماران مبتلا به NAFLD موثر می باشد، هر چند که جهت تایید تاثیر این دارو، مطالعات بیشتر با نمونه های بزرگتری مورد نیاز می باشد.

کلمات کلیدی: اسیدهای چرب امگا-۳، بیماری کبد چرب غیر الکلی، روغن کتان، ویتامین E

بی نوشت: منبع مالی این مطالعه دانشگاه علوم پزشکی مشهد می باشد و تضاد منافی وجود ندارد.

۱ علی بهشتی نامدار
۲ علی بهاری*
۳ حسن وثوقی نیا
۴ حسن سعادت نیا
۵ عباس اسماعیل زاده
۶ آریتا گنجی
۷ امید قنایی
۸ محمدرضاشیخیان
۹ شیرین امیری مقدم

۱- فوق تخصص گوارش و کبد، دانشگاه علوم

پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲-۳- دانشیار گروه گوارش و کبد، دانشگاه

علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۴- استاد گروه گوارش و کبد، دانشگاه علوم

پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۵، ۶، ۷- استادیار گروه گوارش و کبد،

دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۹- دانشجوی PhD تغذیه، دانشگاه علوم

پزشکی ایران، تهران، ایران

* مشهد، بیمارستان امام رضا(ع) - دفتر گروه

داخلی، مشهد، ایران

تلفن: ۰۵۴۱۰۴۲۹-۹۱۵۵۴۱-۹۸+

email:baharia@mums.ac.ir

مقدمه

بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD)^۱. به وجود استئاتوز کبدی در غیاب بقیه علل ثانویه تجمع چربی در کبد اشاره داشته و ممکن است به سمت سیروز پیشرفت نماید (۱). این بیماری ممکن است محدود به کبد چرب ساده باشد ولی ممکن است التهاب هم به آن اضافه شده و ایجاد استئاتوهپاتیت غیر الکلی (NASH) نماید که احتمال پیشرفت این مرحله به سمت فیروز و سیروز بیشتر است (۱،۲). با توجه به صنعتی شدن جوامع و کم تحرکی متعاقب آن، NAFLD یکی از بیماری های مهم قرن ۲۱ و قرون آینده می باشد. لذا پرداختن به مقوله کبد چرب غیر الکلی موازی با بالا رفتن سطح رفاه اجتماعی و مکانیزه شدن بسیاری از فعالیت های بشری، یک ضرورت غیر قابل اجتناب به نظر می رسد. شیوع دقیق NAFLD به طور دقیق مشخص نیست، ولی تخمین زده می شود که ۱۰٪-۳۵٪ مردم دنیا، ۵٪-۳۰٪ آسیاییها و ۲۱٪-۳۱٪ ایرانی ها مبتلا به NAFLD باشند (۲-۸). مطالعات نشان داده اند که NAFLD به تنهایی شایعترین عامل افزایش آنزیمهای کبدی و نیز شایعترین عامل سیروز کریپتوزونیک می باشد (۱۰،۹،۱). شیوع آن با چاقی و به طبع آن مقاومت به انسولین افزایش می یابد (۱۱-۱۳). ریسک فاکتورهای اصلی NAFLD، چاقی مرکزی، دیابت نوع II، دیس لیپیدمی و سندرم متابولیک است که به طور شایع همراه NAFLD دیده می شوند (۱۴). به نظر می رسد که شیوع NAFLD در طول دهه های گذشته افزایش یافته است (۱۴). باید توجه داشت مطالعاتی که ملاک تشخیص NAFLD در آنها آمینو ترانسفرازهای بالاتر از حد طبیعی بوده است، شیوع استئاتوز کبدی را کمتر از حد واقعی تخمین زده اند، چرا که بسیاری از بیماران کبد چرب دارای آنزیمهای طبیعی می باشند (۱۵،۱۴). اساس درمان NAFLD کاهش وزن است (۱۶-۱۸). باید متذکر شد که صاحب نظران در مورد درمان دارویی NAFLD اتفاق نظر واحدی ندارند (۱۹). از آنجایی که آسیب اکسیداتیو یکی از مسیرهای اصلی پاتوژنز NAFLD محسوب می شود لذا درمان با ترکیبات آنتی اکسیدان مثل ویتامین E و C... پیشنهاد شده اند که در این میان، گاید لاین AASLD ویتامین E را برای

درمان استئاتوهپاتیتهای ثابت شده با بیوپسی که دیابت هم ندارند، توصیه کرده است (۲۰،۲۴-۱۶). درمان با متفورمین و UDCA^۲ (اورسوداکسی کولیک اسید). دیگر توصیه نمی شود و استفاده از تiazولیدیندیونها نیز بعلا عوارض زیاد آنها محدود شده است (۱۶-۲۵، ۸۳). برخی مطالعات مفید بودن اسیدهای چرب امگا-۳ را بر حیوانات وانسانهای مبتلا به NAFLD یا NASH^۳ مطرح کرده اند (۲۶ و ۲۷). در چندین مطالعه نیز مشاهده شد که امگا-۳ روغن ماهی باعث بهبود استئاتوز کبد و نیز بهبود سطح ALT^۴ و AST^۵ می شود (۱۹). گایدلاین AASLD تجویز اسیدهای چرب امگا-۳ برای NAFLD یا NASH را هنوز زود دانسته ولی تجویز آنها را به عنوان خط اول درمان هیپرتری گلیسیریدمی توصیه می کند (۱۶). تعداد مطالعات انسانی انجام شده در زمینه اثر اسیدهای چرب اشباع نشده امگا-۳ بر NAFLD در دنیا اندک بوده و در تمامی آنها از امگا-۳ روغن ماهی استفاده شده است. با توجه به اثرات مطلوب گزارش شده امگا-۳ روغن ماهی بر NAFLD و نیز گزارشاتی مبنی بر افزایش چشمگیر اسیدهای چرب اشباع نشده n-۳ و کاهش نسبت n-۶/n-۳ به میزان ۷۰٪ توسط روغن کتان، هدف از این مطالعه، بررسی اثر امگا-۳ گیاهی روغن کتان بر NAFLD در انسان برای اولین بار و به صورت پایلوت است، تا ارائه یک درمان کم عارضه جدید و ارزان قیمت سریعتر محقق شود (۱۹، ۲۹-۳۴).

روش کار

این مطالعه در تابستان و پاییز ۱۳۹۲ در مشهد به روش کارآزمایی بالینی بر ۶۰ بیمار مبتلا به NAFLD صورت گرفت. کلیه بیماران از کلینیکهای گوارش بیمارستان قائم و امام رضا(ع). و مطبهای خصوصی با رعایت نکات ورود و خروج که در ذیل آمده اند، وارد مطالعه گردیدند. بدین ترتیب که بیماران با ALT و AST بیشتر از حد بالای طبیعی و ظن کلینیکی NAFLD، به واحد پژوهشی بیماریهای کبد واقع در بیمارستان امام رضا(ع) فرستاده شده و از آنجا جهت کنار گذاشتن بقیه تشخیصهای افتراقی به یک

² Ursodeoxy cholic acid³ Nonalcoholic steatohepatitis⁴ Alanine aminotransferase⁵ Aspartate aminotransferase¹Nonalcoholic Fatty Liver Disease

ماهه، بیماران مجدداً به آزمایشگاه قبلی، فرستاده شده و متغیرهای آزمایشگاهی قبلی مجدداً برای آنها درخواست شد. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: داشتن ALT و AST بیشتر از حد بالای طبیعی همراه با تایید سونوگرافیک کبد چرب، داشتن حداقل یکی از این موارد: دیابت، هیپرلیپیدمی، چاقی یا اضافه وزن، سن ۱۵-۶۰ سال. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: مصرف یا سابقه مصرف الکل، مثبت شدن سرولوژی هپاتیت‌های ویرال (A, C, B)، تست مثبت ANA یا AMA، $\alpha 1$ آنتی تریپسین یا بالا بودن سطح آنتی بادی‌های ASMA، AntiLKM1 یا پایین بودن سطح سرولوپلاسمین، فریتین بالای ۴۵۰ یا $\text{Iron/ TIBC} > 45\%$ ، بیمار قبل از شروع مداخله یا در حین آن دارویی مصرف نماید که به طور بالقوه توانایی ایجاد اختلال در LFT (تست‌های فانکشنال کبدی) را دارا باشد، بیمار قبل از شروع یا در حین مداخله، دچار بیماری حاد یا مزمنی شود که باعث اختلال در LFT گردد، حاملگی، سن کمتر از ۱۵ سال یا بیشتر از ۶۰ سال. داده‌های حاصل از مشاهدات دموگرافیک، بالینی و پاراکلینیکی بیماران با کمک نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل گردید.

سپس برای مقایسه تغییرات میانگین متغیرهای مورد بررسی قبل و بعد از مداخله در هر گروه از پیرد تی تست، در صورت توزیع طبیعی آزمون ویل کاکسون و در صورت عدم توزیع طبیعی و نیز برای مقایسه تغییرات میانگین متغیرهای کمی بین دو گروه از آزمون تی تست در صورت توزیع طبیعی و آزمون من ویتنی در صورت عدم توزیع نرمال استفاده شد. برای مقایسه تغییرات میانگین متغیرهای کیفی هم از آزمون کای-دو استفاده گردید. در تمامی محاسبات p-value کمتر از ۰/۰۵ میزان سطح معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج

همانطور که در جدول ۱ ملاحظه می شود خصوصیات دموگرافیک و بالینی بیماران در دو گروه روغن کتان و ویتامین E اختلاف معنی داری ندارند. ($p > 0/05$).

آزمایشگاه واحد فرستاده شدند. برای این امر آزمایشات HBSAg*, HBcAb*, HCVAb*, HAVAb*, ANA*, ASMA*, AntiLKM1*, Iron, Ceruloplasmin, AntiTTG, AMA* و $\alpha 1$ Antitrypsin و Ferritin, TIBC* و علل ویرال، اتوایمیون و متابولیک کنار گذاشته شوند. ALT, Bil (T&D), GGT*, FBS*, TG, ALP, AST, LDL, HDL, Cholesterol و Insulin هم به عنوان متغیرهای آزمایشگاهی قبل از مداخله درخواست گردیدند. سپس تمامی بیماران جهت تایید رادیولوژیک NAFLD توسط یک سونوگرافست و توسط یک دستگاه (Medison X8). تحت سونوگرافی کبد و مجاری صفراوی قرار گرفتند. در صورت کسب معیارهای ورود به مطالعه، توضیحات لازم در مورد ضرورت توجه به بیماری کبد چرب، فواید و مضرات احتمالی درمانهای مورد نظر در طرح به بیماران ارائه گردید. بیماران پس از قرائت رضایت نامه و موافقت مکتوب وارد مطالعه شدند. بر اساس جدول اعداد تصادفی، به یک بیمار کپسول روغن کتان (به مقدار ۱ گرم، دوبر در روز). و به بیمار دیگر ویتامین E (یک کپسول ۴۰۰ واحدی دوبر در روز). به مدت ۲ ماه تجویز گردید، به طوری که بیماران در دو گروه مساوی ۳۰ نفره قرار گرفتند. در خلال این دو ماه به فواصل یک هفته توسط پژوهشگر از طریق تماس تلفنی در مورد مصرف منظم داروها و عوارض احتمالی، اطمینان حاصل می شد. شماره تلفن پژوهشگر به صورت شبانه روزی در اختیار بیماران جهت پاسخ به پرسشهای آنان و نیز رسیدگی به عوارض احتمالی، قرار گرفت. وزن، قد و اندازه دور کمر بیماران جهت تعیین BMI قبل و بعد از مداخله اندازه گیری شد. پس از پایان مدت دو

¹ Abbreviations: ASMA, Anti smooth muscle antibodies; ANA, Antinuclear antibodies; HAVAb, Hepatitis A virus antibody; HCVAb, Hepatitis C virus antibody; HBcAb, Hepatitis B core antibody; HBSAg, Hepatitis B surface antigen; AMA, Anti mitochondrial antibodies; AntiLKM1, Anti liver – kidney microsomal – antibodies; AntiTTG, Anti – tissue transglutaminase antibodies; TIBC, Total iron binding capacity; FBS, Fasting blood sugar; GGT, Gama – glutamyl transpeptidase; BMI, Body mass index

جدول ۱- ویژگیهای دموگرافیک و بالینی بیماران مورد بررسی در دو گروه

ویژگی	گروه روغن کتان n=۳۰	گروه ویتامین E n=۳۰	P-Value
سن (سال)	۳۸٫۷ ± ۱۰٫۳۹	۴۲٫۶ ± ۱۰٫۸	۰٫۱۷۳
جنس مرد زن	۲۴ ۶	۱۹ ۱۱	۰٫۰۹۳
قد (cm)	± ۹٫۱۷	± ۱۰٫۰	۰٫۱۰۹
دیابت	۳	۳	۰٫۲۱۸
هیپرلیپیدمی	۳	۱	۰٫۰۶۴
مصرف سیگار	۳	۲	

جدول ۳- ویژگیهای پاراکلینیکی مورد بررسی در گروه ویتامین E قبل و بعد از مداخله

ویژگیهای پاراکلینیکی	قبل از مداخله	بعد از مداخله	P-Value
.ALT(U/L)	۶۹٫۹ ± ۳۵٫۶۶	۳۹٫۴ ± ۱۷٫۹	<۰٫۰۰۱
.AST(U/L)	۴۷٫۵ ± ۱۶٫۳۳	۳۰٫۱ ± ۱۱٫۱۳	<۰٫۰۰۱
.ALP(U/L)	۲۰۷٫۳ ± ۶۵٫۶۵	۲۱۰٫۸ ± ۵۵٫۲۱	۰٫۶۸۰
.Bil-T(mg/dl)	۱٫۰۵ ± ۰٫۱۸	۱٫۱۳ ± ۰٫۱۳	۰٫۰۱۷
.Bil-D(mg/dl)	۰٫۲۲۰ ± ۰٫۰۶۱	۰٫۲۲۶ ± ۰٫۰۷۳	۰٫۷۱۴
.GGT(U/L)	۳۸٫۰۳ ± ۱۳٫۸۸	۳۷٫۵ ± ۱۳٫۸۹	۰٫۴۵۲
.FBS(mg/dl)	۱۰۷٫۳ ± ۳۷٫۲۱	۱۰۴٫۷ ± ۳۵٫۳۹	۰٫۳۵۳
.TG(mg/dl)	۱۷۷٫۳ ± ۹۳٫۳۰	۱۷۳٫۸ ± ۵۴٫۳۳	۰٫۸۰۹
Cholesterol(mg/dl)	۲۰۳٫۰ ± ۳۴٫۷۲	۲۰۲٫۷ ± ۳۵٫۶۵	۰٫۹۶۳
.HDL(mg/dl)	۴۸٫۴ ± ۱۴٫۴	۴۸٫۱ ± ۹٫۱۳	۰٫۸۸۳
.LDL(mg/dl)	۱۱۷٫۹۶ ± ۲۶٫۶۸	۱۱۶٫۹ ± ۲۸٫۶۶	۰٫۸۶۹
.Insulin(μU/L)	۱۶٫۱ ± ۶٫۵۲	۱۹٫۷ ± ۲۸٫۸۷	۰٫۴۷۷

جدول ۲- ویژگیهای پاراکلینیکی مورد بررسی در گروه روغن کتان قبل و بعد از مداخله

ویژگیهای پاراکلینیکی	قبل از مداخله	بعد از مداخله	P-Value
.ALT(U/L)	۹۰٫۴ ± ۴۱٫۸۶	۵۵٫۲ ± ۲۴٫۳۹	<۰٫۰۰۱
.AST(U/L)	۵۴٫۵ ± ۱۹٫۷۷	۳۴٫۵ ± ۱۱٫۰۹	<۰٫۰۰۱
.ALP(U/L)	± ۵۰٫۲۶	± ۴۴٫۸۸	۰٫۰۰۱
.Bil-T(mg/dl)	۱٫۰۶ ± ۰٫۱۶	۱٫۰۳ ± ۰٫۱۸	۰٫۴۳۷
.Bil-D(mg/dl)	۰٫۲۲۳ ± ۰٫۰۶۲	۰٫۲۲۳ ± ۰٫۰۷۵	۰٫۵۶۴
.GGT(U/L)	۴۲٫۹ ± ۱۱٫۹۲	۴۳٫۵ ± ۱۲٫۰۳	۰٫۳۳۱
.FBS(mg/dl)	۹۸٫۶ ± ۱۹٫۳۵	۹۸٫۵ ± ۲۲٫۴۴	۰٫۹۶۸
.TG(mg/dl)	۹۸٫۶ ± ۱۹٫۹۴	± ۷۰٫۳۴	۰٫۰۳
Cholesterol(mg/dl)	± ۴۴٫۸۸	± ۳۷٫۶۸	۰٫۱۵۶
.HDL(mg/dl)	۴۰٫۹ ± ۱۱٫۷۹	۴۷٫۵ ± ۹٫۰۶	۰٫۰۲
.LDL(mg/dl)	± ۳۸٫۹۴	± ۲۹٫۲۰	۰٫۰۹۱
.Insulin(μU/L)	۲۱٫۵ ± ۶٫۱۴	۱۵٫۷ ± ۶٫۸۰	<۰٫۰۰۱

جدول ۴- مقایسه اختلاف میانگین ویژگیهای پاراکلینیکی قبل و بعد از درمان در دو گروه مورد مطالعه

P-Value	تغییرات قبل و بعد از مداخله		ویژگیهای پاراکلینیکی
	گروه ویتامین E n=۳۰	گروه روغن کتان n=۳۰	
۰٫۱۸۵	۳۰٫۵ ± ۳۶٫۳	۳۵٫۲ ± ۲۷٫۶	.ALT(U/L)
۰٫۴۹۹	۱۷٫۳ ± ۱۴٫۸۳	۱۹٫۹ ± ۱۴٫۰۹	.AST(U/L)
۰٫۰۴۴	± ۴۵٫۹۰	۱۲٫۱ ± ۱۷٫۳۴	.ALP(U/L)
۰٫۲۹۴	-۰٫۰۸ ± ۰٫۱۸	-۰٫۰۳ ± ۰٫۲۰۸	.Bil-T(mg/dl)
۰٫۸۶۶	± ۰٫۱۰۴	-۰٫۰۱۰ ± ۰٫۰۹	.Bil-D(mg/dl)
۰٫۰۶۸	۰٫۴۴۳ ± ۳٫۱۸	-۰٫۶۳۳ ± ۳٫۵۰	.GGT(U/L)
۰٫۵۶۹	۲٫۶۰ ± ۱۵٫۰۹	۰٫۱۳۳ ± ۱۸٫۱۲	.FBS(mg/dl)
۰٫۱۰۷	۳٫۵ ± ۷۹٫۴۳	۳۲٫۱ ± ۵۳٫۵۰	.TG(mg/dl)
۰٫۳۵۸	۰٫۳۰ ± ۳۴٫۹۹	۸٫۲۰ ± ۳۰٫۸۶	Cholesterol(mg/dl)
۰٫۰۲	± ۱۱٫۹۹	-۶٫۶۰ ± ۱۰٫۶۸	.HDL(mg/dl)
۰٫۳۰۹	۱٫۰۳ ± ۳۳٫۹۲	۹٫۴۶ ± ۲۹٫۶۱	.LDL(mg/dl)
<۰٫۰۰۱	± ۲۷٫۹۴	۵٫۷۶ ± ۴٫۸۳	.Insulin(μU/L)

ولی این تغییرات برای متغیرهای ALT, HDL, FBS, LDL, کلسترول, Bil-D, GGT, TG, ALP و انسولین معنی دار نیست. (p>۰٫۰۵). همانگونه که جدول شماره ۴ نشان می دهد، تغییرات ویژگیهای پاراکلینیکی در بین دو گروه روغن کتان و ویتامین E در متغیرهای انسولین ALP و HDL معنی دار است (p<۰٫۰۵).

با دقت در جدول شماره ۲ در می یابیم که تغییرات ویژگیهای پاراکلینیکی در قبل و بعد از مداخله برای متغیرهای ALT, AST, ALP, TG, HDL و Insulin در گروه روغن کتان معنی دار است. (p<۰٫۰۵). ولی این تغییرات برای متغیرهای LDL, کلسترول, GGT, Bil-T, Bil-D, FBS معنی دار نیست. (p>۰٫۰۵). جدول ۳ نشان می دهد که در گروه ویتامین E تغییرات پاراکلینیکی قبل و بعد از مداخله برای متغیرهای ALT و Bil-T معنی دار است. (p<۰٫۰۵).

جدول ۵- ویژگیهای کلینیکی مورد بررسی در گروه روغن

کتان قبل و بعد از مداخله

گروه	ویژگیهای کلینیکی	قبل از مداخله	بعد از مداخله	P-Value
روغن کتان	وزن (kg))	۸۷/۶ ± ۲۳/۲	۸۷/۹ ± ۱۵/۸۹	۰/۳۸۶
	BMI	۲۹/۷ ± ۴/۲۳	۲۹/۸ ± ۹/۱۷	۰/۶۸۵
ویتامین E	دور کمر (cm))	۱۰۴/۰۳ ± ۱۳/۴۲	۱۰۳/۹ ± ۱۳/۳۸	۰/۸۲۱
	وزن (kg))	۸۵/۰۶ ± ۱۲/۲۷	۸۵/۰۶ ± ۱۲/۴۰	>۰/۹۹۹
ویتامین E	BMI	۳۰/۳۷ ± ۳/۶۵	۳۰/۳۵ ± ۳/۶۶	۰/۱۶۱
	دور کمر (cm))	۱۰۱/۹۶ ± ۱۳/۱۱	± ۱۳/۱۷	۰/۳۲۶
		۱۰۱/۹۰		

دادند دریافتند که روغن ماهی علی رغم عدم تغییر معنی دار BMI باعث کاهش ALT، AST، TG، GGT، FBS می شود ($p < 0/05$). در مطالعه ما هم ALT، AST و TG همانند مطالعه آنها به طور معنی داری پایین آمده ولی GGT و FBS تغییر محسوس نداشتند. البته ALP، سطح انسولین سرمی و HDL نیز در جهت بهبود پیش رفتند که این آیتم ها در مطالعه کپانی^۱ و همکارانش مورد بررسی قرار نگرفتند. از نقاط تشابه دیگر مطالعه آنها با این مطالعه، عدم بررسی بهبود یا عدم بهبودی وضعیت هیستولوژیک بعد از مداخله است (۲۸). در مطالعه ای دیگر، اسپادارو^۲ و همکارانش در سال ۲۰۰۷ میلادی، به ۲۰ نفر مبتلا به NAFLD، روزانه ۲ گرم امگا ۳- روغن ماهی (به مدت ۶ ماه). تجویز کرده و به ۲۰ نفر دیگر فقط توصیه های مربوط به رعایت رژیم غذایی کم چرب دادند. آنان نیز از بیوپسی کبد جهت اثبات هیستولوژیک NAFLD استفاده نکرده و تشخیص NAFLD را براساس رد سایر بیماریهای کبدی و تایید سونوگرافیک بنا نهادند. آنها بعد از مداخله دریافتند که در گروه درمان شده با روغن ماهی سطح ALT (ولی نه AST). و TG و TNF- α (Tumour necrosis factor - alpha) در حد معنی داری کاهش یافته است. در مطالعه حاضر، هم ALT و هم AST به موازات هم کاهش یافته اند و یکی از تفاوتهای دیگر مطالعه آنها، توجه به سطح TNF- α است که در این مطالعه اندازه گیری نشد. همچنین آنان با انجام سونوگرافی قبل و بعد از مداخله، متوجه بهبود گریدینگ^۳ کبد چرب، شدند که این نتیجه نیز به علت عدم انجام سونوگرافی بعد از مداخله در مطالعه حاضر حاصل نشد (۲۹). در مطالعه ای که آیتو^۴ و همکارانش در سال ۲۰۰۷ میلادی بر روی جواندگان و انسان به طور همزمان انجام دادند، در تست انسانی خود، تعداد ۵۲ فرد چاق را انتخاب و در ۲ گروه ۲۶ نفره قرار دادند. آنها به مدت ۳ ماه به یک گروه روزانه ۱/۸ گرم امگا-۳ روغن ماهی تجویز نموده و به گروه دیگر فقط توصیه های مربوط به اصلاح رژیم غذایی را ارائه کردند. البته هدفگیری مطالعه آنها بیشتر، سطح آدیپونکتین و TG بود و نهایتاً دریافتند که گروه

ولی این تغییرات در متغیرهای ALT، AST، Bil-T، Bil-D، GGT، TG، کلسترول، LDL و FBS معنی دار نبوده است. ($p > 0/05$). همانطور که در جدول شماره ۵ نشان داده شده است، دو گروه روغن کتان و ویتامین E از نظر وزن، BMI و اندازه دور کمر بیماران، در قبل و بعد از مداخله با هم اختلاف معنی داری نداشتند ($p > 0/05$). لذا اینطور می توان نتیجه گیری نمود که تغییرات ایجاد شده در متغیرهای پاراکلینیکی بعلاصت مصرف روغن کتان و ویتامین E بوده است نه اثر مخدوش کننده کاهش وزن.

بحث

همانطور که ذکر شد، روغن کتان همانند ویتامین E باعث کاهش معنی دار ALT و AST گردید ولی بر خلاف ویتامین E کاهش سطح TG، ALP و انسولین و افزایش سطح HDL را نیز موجب گردید. البته کاهش TG ایجاد شده، در مقایسه دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود. به نظر می رسد که با افزایش تعداد نمونه ها، کاهش این متغیر نیز در مقایسه دو گروه معنی دار شود. باید متذکر شد که تاکنون هیچ مطالعه انسانی در رابطه با اثر اسیدهای چرب اشباع نشده با منشا گیاهی بر NAFLD انجام نشده است. لذا تمامی مقایسه های این مطالعه با مطالعات انجام شده در دنیا، الزاماً با اسیدهای چرب اشباع نشده امگا ۳- با منشا جانوری یعنی روغن ماهی می باشد. در مطالعه ای که کپانی^۱ و همکارانش در سال ۲۰۰۶ بر ۵۶ بیمار (۴۲ نفر گروه دریافت کننده روغن ماهی به میزان ۱ گرم روزانه برای ۱۲ ماه و ۱۴ نفر هم گروه کنترل). انجام

² Spadaro³ Grading⁴ Itoh¹Capanni

اندازه گیری پارامترهایی که در پاتوژنز کبد چرب غیر الکلی موثرند از قبیل $TNF-\alpha$ یا آدیپونکتین و ... در این مطالعه صورت نگرفت. لذا انجام تریالهایی با مدت و تعداد نمونه های بیشتر، بررسی هیستولوژی قبل و بعد از مداخله جهت افتراق NAFLD از NASH، همچنین بررسی پارامترهای ذکر شده، می تواند در روشن شدن زوایای بیشتری از فواید احتمالی روغن کتان موثر باشد.

نتیجه گیری

روغن کتان در بهبود برخی شاخص های غیر تهاجمی کبدی بیماران مبتلا به NAFLD موثر است. بدین ترتیب در این بیماران، تجویز امگا ۳- گیاهی روغن کتان، بدون تغییر در وزن و BMI می تواند باعث کاهش ALT و AST کبدی در حد ویتامین E شود و علاوه بر آن قابلیت کاهش ALP و TG و انسولین و افزایش سطح HDL را نیز دارا می باشد که این موارد بعد از تجویز ویتامین E مشاهده نگردید. لذا می توان از روغن کتان به عنوان یک منبع ارزان قیمت استخراج اسیدهای چرب اشباع نشده در جهت درمان بیماران مبتلا به NAFLD استفاده نمود.

تشکر و قدردانی

در پایان از زحمات اساتید محترم گروه گوارش آقایان دکتر شریفی، دکتر خسروی، دکتر مختاری فر، دکتر مظفری، دکتر اخوان، دکتر فرزانه فر و نیز آقای دکتر علی بدیعی، استادیار دانشکده داروسازی و خانم دکتر خداپرست، پزشک اورژانس بیمارستان شریعتی و تمامی عزیزانی که ما را در انجام این مطالعه یاری نمودند، تشکر و سپاسگزاری می شود.

دریافت کننده امگا-۳ روغن ماهی، دچار کاهش سطح TG (همانند نتیجه مطالعه حاضر) و افزایش سطح آدیپونکتین سرمی شدند. آنها این نتایج را در جوندگان هم مشاهده نمودند (۳۰). در سال ۲۰۰۸ میلادی، تاناکا^۱ و همکارانش با انجام بیوپسی کبد ۲۳ بیمار مبتلا به NASH (قبل و بعد از تجویز روغن ماهی). دریافتند که تجویز ۱۲ ماهه روغن ماهی باعث بهبود هیستولوژیک و نیز بهبود سطح آمینوترانسفرازها و TG می شود که این نتایج همسو با نتایج مطالعه پیش رو می باشد ولی بر خلاف مطالعه حاضر، آنها بهبود سطح کسترول سرمی و تیوریدوکسین را هم گزارش کردند (۳۱). در مطالعه ای که توسط وگا^۲ و همکارانش در سال ۲۰۰۸ میلادی بر ۲۲ بیمار مبتلا به NAFLD صورت گرفت، مشاهده شد که تجویز روغن ماهی باعث کاهش سطح سرمی TG (همسو با مطالعه حاضر)، LDL و آپولیپو پروتئین توتال گردیده است. آنها همچنین با انجام MRS^۳ در قبل و بعد از تجویز روغن ماهی تفاوتی در محتوی چربی کبد مشاهده نکردند. (۲۷). در سال ۲۰۱۰، مسترتون و همکارانش در یک متاآنالیز ارزشمند دریافتند که امگا-۳ روغن ماهی با بهبود حساسیت به انسولین، کاهش مارکرهای التهابی و نیز کاهش استئاتوز کبدی همراه است (۱۹). در سال ۲۰۰۸، کلی^۴ و همکارانش در مطالعه ای بر موشها، دریافتند که روغن کتان باعث افزایش اسیدهای چرب اشباع نشده n-۶ و n-۳ به ترتیب به میزان ۳۳٪ و ۳۴۲٪ و نیز کاهش نسبت n-۶/n-۳ به میزان ۷۰٪ می شود (۳۲). با نگاهی عمیق به مجموع مطالعات نسبتاً اندک اثر امگا-۳ روغن ماهی بر NAFLD می توان این نتیجه را دریافت کرد که این ترکیبات علی رغم بهبود سطح TG (تری گلیسیرید) سرمی، احتمالاً در بهبود شاخص های غیر تهاجمی و استئاتوز کبدی هم موثرند. به علت کمبود منابع مالی، سونوگرافی بعد از مداخله و نیز

¹Tanaka

²Vega

³Magnetic Resonance Spectroscopy

⁴Kelley

References:

1. Feldman M, Fridman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 9th ed. New York: Saunders; 2010.
2. Bacon BR. Genetic, metabolic and infiltrative diseases affecting the liver. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 18th ed. New York: Mc Graw Hill; 2012. 2605-2606.
3. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, *et al*. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011; 140(1):124-131.
4. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(3):274-285.
5. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, *et al*. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40(6):1387-1395.
6. Chitturi S, Farrell GC, Hashimoto E, Saibara T, Lau GK, Sollano JD, *et al*. Nonalcoholic fatty liver disease in the Asia Pacific region: Definitions and overview of proposed Guidelines. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22(6):778-787.
7. Poustchi H, Ostovaneh MR, Ansari-Moghaddam A, Saeedian FS, Rohani Z, Sharafkhan M, *et al*. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in Iran: A population based study. *Govareh* 2013 Autumn; 18:31-32.
8. Bagher-Lankarani K, Ghaffarparand F, Mahmoodi M, Lotfi M, Zamiri N, Heydari ST, *et al*. Non alcoholic fatty liver disease in southern Iran: A population based study. *Govareh* 2013 Autumn; 18:32-33.
9. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999; 29(3):664-669.
10. Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. *Hepatology* 2000; 32(4 Pt 1):689-692.
11. Reid AE. Nonalcoholic fatty liver disease. In: Feldman M, Fridman LS, Brandt LJ, Editors. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease. 9th ed. New York: Saunders; 2010. 1401-1411.
12. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Eng J Med* 2002; 348(16): 1221-1231.
13. Clark JM, Diehl AM. Alcoholic fatty liver disease an under recognized cause of cryptogenic cirrhosis. *JAMA* 2003; 289(22): 3000-3004.
14. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, *et al*. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(6):524-530.
15. Verma S, Jensen D, Hart J, Mohanty SR. Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Liver Int* 2013 May; 33(9):1398-1405.
16. Chalasani N, Younossi Z, Lavine LE, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, *et al*. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *J Gastro* 2012 June; 142:1592-1609.
17. Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut* 2004; 53:413.
18. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991; 12(2):224-229.
19. Masterton GS, Plevris JN, Hayes PC. Review article: omega-3 fatty acids - a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2010; 31:679-692.
20. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000; 136(6):734-738.
21. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(11):2485-2490.
22. Ma X, Hua J, Mohamood AR, Hamad AR, Ravi R, Li Z. A high-fat diet and regulatory T cells influence susceptibility to endotoxin-induced liver injury. *Hepatology* 2007; 46(5):1519-1529.
23. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, *et al*. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362(18):1675-1685.
24. Rakoski MO, Singal AG, Rogers MA, Conjeevaram H. Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32(10):1211-1221.
25. Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, *et al*. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2(12):1107-1115.

26. Vega GL, Chandalia M, Szczepaniak LS, Grundy SM. Effects of N-3 fatty acids on hepatic triglyceride content in humans. *J Investig Med* 2008; 56(5):780-785.
 27. Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, Cohn JS, O'Connor HT, George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2012; 56(4):944-951.
 28. Capanni M, Calella F, Biagini MR, Genise S, Raimondi L, Bedogni G, *et al.* Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2006;23:1143-1151.
 29. Spadaro L, Magliocco O, Spampinato D, Piro S, Oliveri C, Alagona C, *et al.* Effects of n-3 polyunsaturated fatty acid's in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig liver Dis* 2008; 40(3):194-199.
 30. Itoh M, Suganami T, Satoh N, Tanimoto-Koyama K, Yuan X, Tanaka M, *et al.* Increased adiponectin secretion by highly purified eicosapentaenoic acid in rodent models of obesity and human obese subjects. *Arterioscler thromb Vasc Biol* 2007; 27(9):1918-1925.
 31. Tanaka N, Sano K, Horiuchi A, Tanaka E, Kiyosawa K, Aoyama T. Highly purified eicosapentaenoic acid treatment improves nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42(4): 413-418.
 32. Kelley DS, Vemuri M, Adkins Y, Gill SS, Fedor D, Mackey BE. Flaxseed oil prevent trans-10,cis-12-conjugated linoleic acid-induced insulin resistance in mice. *British J Nutri* 2009 August; 101(5):701-708.
-