

● مقاله تحقیقی کد مقاله: ۰۲



## بررسی بیماری سیلیاک در مبتلایان به بیماری کبد چرب غیر الکلی در شمال شرقی ایران

### چکیده

**زمینه:** بیماری کبد چرب غیر الکلی<sup>۱</sup> (NAFLD) احتمالاً شایع‌ترین بیماری کبدی در سرتاسر دنیا است. در برخی از مطالعات همراهی بیماری سیلیاک با NAFLD گزارش شده، لذا با توجه به اهمیت بیماری سیلیاک، مطالعه‌ای برای بررسی فراوانی این بیماری در مبتلایان به بیماری NAFLD صورت گرفت.

**روش کار:** در این مطالعه که بین مهر ۸۶ تا مهر ۸۷ انجام شد ۸۰ بیمار مبتلا به NAFLD که هیچ ریسک فاکتور شناخته شده‌ای برای ابتلا به NAFLD نداشتند از جهت بیماری سیلیاک مورد بررسی قرار گرفتند. ابتدا آنتی‌بادی ضد ترنس گلوتامیناز بافتی<sup>۲</sup> (ATTG) به ELISA<sup>۳</sup> در این بیماران چک شد. سپس بیماران با ATTG مثبت تحت آندوسکوپی فوقانی با بیوپسی از قسمت دوم دئودنوم قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** از ۸۰ بیمار مورد مطالعه ۶ بیمار (۷/۵٪) ATTG مثبت داشتند در هر ۶ بیمار آندوسکوپی با بیوپسی از دئودنوم انجام شد، در ۲ بیمار (۳۳/۳٪) بیوپسی دئودنوم نرمال بود. چهار بیمار (۶۶/۷٪) پاتولوژی غیر طبیعی داشتند. دو بیمار مرحله مارش<sup>۴</sup> ۱، یک بیمار مرحله مارش ۲ و یک بیمار مرحله مارش ۳ را در پاتولوژی نشان داد هیچکدام از بیماران فوق نیز علائم بیماری سیلیاک را نداشتند.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به شیوع نسبی ATTG مثبت در بیماران مبتلا به NAFLD، ما توصیه می‌کنیم که در بیماران مبتلا به NAFLD که علتی برای آنها پیدا نشده، ATTG اندازه‌گیری شود و بیمارانی که سرولوژی مثبت دارند از نظر پاتولوژی نیز بررسی گردند.

**واژگان کلیدی:** بیماری کبد چرب غیر الکلی، بیماری سیلیاک، آنتی‌بادی ضد ترنس گلوتامیناز بافتی

دکتر سیدموسی‌الرضا

حسینی ۱ \*

دکتر قدرت‌الله سلطانی ۲

دکتر بهروز دواچی ۳

۱- استادیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۲- دستیار فوق تخصصی بیماری‌های گوارش، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۳- استادیار گروه رادیولوژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

\* نشانی نویسنده مسؤول: مشهد، دانشگاه علوم پزشکی، بیمارستان قائم، دفتر گروه داخلی

تلفکس: ۰۵۱۱-۸۴۰۰۰۰۰-۹

نشانی الکترونیکی:

hoseinimr @ mums.ac.ir

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۹/۷/۱۸

تاریخ اصلاح نهایی: ۸۹/۱۲/۴

تاریخ دریافت مقاله: ۸۸/۷/۲۸

- ۱- Non alcoholic fatty liver disease
- ۲- Anti- tissue transglutaminase antibody
- ۳- Enzyme linked immunosorbent assay
- ۴- Mash classification

بیماری سیلیاک، مبتلایان به این بیماری را در معرض عوارض خطیری از جمله لنفوم روده‌ای قرار می‌دهد، لذا با توجه به اهمیتی که بیماری سیلیاک و تشخیص زودهنگام آن در پیشگیری از عوارض این بیماری دارد تصمیم به بررسی شیوع این بیماری در مبتلایان به NAFLD شد.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه بین مهر ۸۶ تا مهر ۸۷ بر روی ۸۰ بیمار مبتلا به NAFLD انجام شد. در این مطالعه افرادی که به عنوان کبد چرب به کلینیک کبد ارجاع می‌شدند، بعد از گرفتن یک تاریخچه کامل، ابتدا آنزیم‌های کبدی، قند خون ناشتا ۵ و سطح سرمی تری گلیسیرید برای بیماران درخواست می‌شد همزمان توسط یک متخصص رادیولوژی، سونوگرافی از کبد برای بیماران انجام می‌گرفت برای افرادی که آنزیم‌های کبدی مختل داشتند تست‌های سرولوژیک  $ASMA^6$ ،  $ANA^7$ ،  $HbsAg^8$ ،  $Hbc-Ab^9$ ،  $HCV-Anti^{10}$ ،  $TIBC^{11}$ ، آهن سرم و سرولوپلاسمین سرم درخواست می‌شد. بیمارانی که تست‌های سرولوژیک منفی داشتند و در سونوگرافی نمای تیپیک کبد چرب گزارش می‌شد وارد مطالعه می‌شدند. لازم به ذکر است که چون بیماران مورد مطالعه معیارهای نمونه‌برداری از کبد را که در فوق ذکر شد نداشتند، تحت نمونه‌برداری از کبد قرار نگرفتند و البته این یکی از محدودیت‌های این مطالعه به حساب می‌آید، معیارهای خروج از مطالعه شامل موارد زیر بود:

- ۱- تست‌های سرولوژیک مثبت برای هیپاتیت‌های ویروسی، اتوایمیون<sup>۱۲</sup> یا ویلسون<sup>۱۳</sup>
- ۲- افراد مبتلا به افزایش چربی خون و دیابت
- ۳- افراد چاق ( $BMI > 28$ )
- ۴- افرادی که سابقه مصرف الکل یا داروهایی که در ایجاد کبد چرب دخیل بودند را می‌دادند.

## مقدمه

در سال ۱۹۸۰ هپاتیت چرب غیر الکلی<sup>۱</sup> (NASH) توسط Ludwig و Colleagues برای شکلی از بیماری کبدی که با اختلال آنزیم‌های کبدی و شواهد بافت شناسی شبیه هپاتیت الکلی ولی بدون سابقه مصرف الکل همراه بود به کار برده شد، در حال حاضر NAFLD جزو شایع‌ترین بیماری‌های کبدی در سرتاسر دنیا به شمار می‌آید و ۵٪ تا ۳۰٪ افراد جامعه به آن مبتلا هستند. NASH نیز جزئی از بیماری NAFLD در نظر گرفته می‌شود با این تفاوت که در NASH اختلال آنزیم‌های کبدی و ارتشاح سلول‌های التهابی در بافت کبدی رویت می‌شود. [۲۱] تشخیص NAFLD بر اساس تأیید عدم مصرف الکل و دیگر داروهای مسؤول، رد سایر علل بیماری‌های کبدی و تأیید رادیولوژیک کبد چرب (توسط سونوگرافی، سی‌تی اسکن، یا MRI<sup>۲</sup>) می‌باشد. نمونه‌برداری از کبد بهترین تست تشخیصی کبد چرب به شمار می‌آید ولی در تمام موارد انجام نمی‌شود و بهتر است در موارد زیر صورت گیرد: چاقی ( $BMI^3 < 28$ )، اختلال پایدار آنزیم‌های کبدی با وجود تدابیر درمانی، افزایش شدید آنزیم‌های کبدی، نسبت  $AST/ALT < 1$ ، علائم افزایش فشار ورید پورت و شواهد فیبروز در پرتو نگاری. عوامل مختلف دارویی و متابولیک ممکن است در ایجاد NAFLD دخیل باشند. از علل متابولیک می‌توان به دیابت، افزایش چربی خون<sup>۴</sup>، چاقی و گرسنگی شدید اشاره کرد. [۳] در چندین مطالعه بیماری سیلیاک نیز به عنوان یکی از علل احتمالی NAFLD بیان شده است. [۴] بیماری سیلیاک جزء بیماری‌های سوء جذب طبقه‌بندی می‌شود که به علت حساسیت به پروتئین گندم (گلوتن) ایجاد می‌شود و شایع‌ترین محل درگیری آن مخاط پروکسیمال روده باریک می‌باشد، طیف تظاهرات آن از یک سوء جذب تمام عیار تا یک بیماری کاملاً بدون علامت متغیر است. [۵] افراد مبتلا به بیماری سیلیاک ممکن است فقط یک سرولوژی مثبت داشته باشند و از نظر پاتولوژی روده باریک کاملاً نرمال باشند این گروه از بیماران در اصطلاح به نوعی از بیماری سیلیاک تحت عنوان سیلیاک نهفته<sup>۵</sup> مبتلا هستند. [۷] عدم تشخیص زودهنگام

۶- Anti Smooth muscle antibody  
 ۷- Anti – nuclear antibody  
 ۸- Hepatitis B Surface Antigen  
 ۹- Hepatitis B core antibody  
 ۱۰- Anti - Hepatitis C Virus  
 ۱۱- Total iron binding capacity  
 ۱۲- Auto-immune hepatitis  
 ۱۳- Wilson disease

۱- Non alcoholic steatohepatitis  
 ۲- Magnetic resonance imaging  
 ۳- Body mass index  
 ۴- Hypertriglyceridemia  
 ۵- latent celiac sprue

	(مرد/زن)
۴ (۴/۰)	تعداد موارد مثبت anti-tTG در NASH
	(مرد/زن)
۲	مرحله مارش ۰
۲	مرحله مارش ۱
۱	مرحله مارش ۲
۱	مرحله مارش ۳

همه بیماران توصیه به رژیم فاقد گلوتن و مراجعه مجدد شدند. در ادامه پیگیری بعد از ۶ ماه از درمان، آنزیم‌های کبدی همه بیمارانی که قبلاً غیر طبیعی بود، نرمال شده بود، سونوگرافی کبد در ۴ نفر از بیماران نیز طبیعی شده بود. تمام بیمارانی که قبلاً پاتولوژی غیر طبیعی داشتند، دوباره تحت آندوسکوپی فوقانی با نمونه‌برداری از دئودنوم قرار گرفتند، در ۴ بیماری که بهبودی آنزیمی و سونوگرافی داشتند بهبودی پاتولوژی نیز رؤیت شد. تست آنتی‌گلیادین (IGA) نیز برای تمام بیماران انجام شد که تیتراژ آن به جز در دو بیماری که هنوز در سونوگرافی کبد چرب گزارش شده بود، نرمال بود که نشان‌دهنده عدم رعایت این دو بیمار به رژیم فاقد گلوتن بود.

## بحث

در کشورهای غربی حدود ۱٪ افراد جامعه به بیماری سیلیاک مبتلا هستند. [۸] با اینکه در این مطالعه گروه کنترل وجود نداشت و یکی از محدودیت‌های این مطالعه به حساب می‌آید، معذالک در ایران طی یک مطالعه‌ای در شهرستان ساری در سال ۱۳۸۳، شیوع حساسیت به گلوتن را در جامعه ۱ به ۱۲۰ گزارش کردند که مشابه شیوع بیماری سیلیاک در کشورهای غربی است. [۹] همانطوری که ذکر شد این بیماری به علت حساسیت به پروتئین گندم ایجاد می‌شود که در نهایت منجر به تحلیل رفتن مخاط روده باریک و سوء جذب می‌شود. [۶و۵] علائم بیماری کاملاً متنوع بوده و تشخیص آن نیاز به دقت و شناخت کامل این بیماری دارد.

افزایش آنزیم‌های کبدی در بیماری سیلیاک کنترل نشده نیز غیر معمول نیست. [۸] علاوه بر آن انواعی از بیماری‌های کبدی از قبیل هپاتیت اتوایمیون، سیروز صفراوی اولیه و NAFLD نیز ممکن است در بیماری سیلیاک دیده شوند. [۴و۸] در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۸ در اسپانیا بر روی ۳۸ بیمار مبتلا به NAFLD انجام شد ۳ بیمار (۷/۹٪) مارکرهای سرولوژیک مثبت برای بیماری سیلیاک داشتند، ولی پاتولوژی دئودنوم فقط در یک بیمار مرحله مارش ۱ را

برای تمام افرادی که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند جهت تشخیص بیماری سیلیاک با استفاده از کیت Uroimmune (ساخت کشور آلمان) سطح سرمی ATTG نوع IgA به روش ELISA اندازه‌گیری می‌شد. افرادی که ATTG مثبت (RU/ml سطح سرمی < ۲۲) داشتند جهت نمونه‌برداری از قسمت دوم دئودنوم تحت آندوسکوپی فوقانی قرار می‌گرفتند. سپس متغیرهای سن، جنس، و شیوع بیماری سیلیاک در بیماران فوق مورد بررسی قرار گرفتند.

## یافته‌ها

از ۸۰ بیمار مورد مطالعه مبتلا به NAFLD، ۳۲ نفر (۴۰٪) مرد و ۴۸ نفر (۶۰٪) زن بودند و بیشترین شیوع سنی در دهه چهارم زندگی بود. رنج سنی بیماران از ۱۹ سال تا ۵۹ سال و با میانگین سنی  $9 \pm$  ۲۹ سال بود. از ۸۰ بیمار مورد مطالعه ۳۱ بیمار آنزیم‌های کبدی غیر طبیعی داشتند. به عبارتی ۳۱ بیمار از ۸۰ بیمار فوق (۳۸/۷۵٪)، ابتلا به NASH داشتند. از مجموع ۸۰ بیمار ۶ بیمار (۷/۵٪) ATTG مثبت داشتند که ۴ نفر زن (۶۶/۷٪) و ۲ نفر مرد (۳۳/۳٪) بودند. آنزیم‌های کبدی ۴ بیمار از ۶ بیمار فوق افزایش حدود ۱/۵ برابر داشت و سونوگرافی که توسط یک متخصص رادیولوژی انجام شد نیز کبد چرب را در همه بیماران تأیید کرد. این بیماران جهت نمونه‌برداری از قسمت دوم دئودنوم تحت آندوسکوپی فوقانی قرار گرفتند. از مجموع ۶ بیمار ۲ بیمار (۳۳/۳٪) که آنزیم‌های کبدی طبیعی داشتند، پاتولوژی از دئودنوم نیز نرمال گزارش شد. چهار بیمار (۶۶/۷٪) پاتولوژی غیر طبیعی داشتند. دو بیمار مرحله مارش ۱، یک بیمار مرحله مارش ۲ و یک بیمار مرحله مارش ۳ را در بافت‌شناسی از اثنی عشر نشان دادند. تمام ۴ بیمار فوق‌الذکر زن بودند به عبارتی در این مطالعه هم NASH و هم بیماری سیلیاک آشکار در خانم‌ها بیشتر از آقایان بود. هیچ کدام از ۶ بیمار فوق سابقه اسهال یا علائم سوء جذب را نداشتند. (جدول شماره ۱)

جدول شماره ۱ - خلاصه یافته‌های دموگرافیک و پاتولوژی مبتلایان به NAFLD با anti-tTG مثبت	
تعداد بیماران مبتلا به NAFLD (مرد/زن)	۸۰ (۴۸/۳۲)
تعداد بیماران مبتلا به NASH (مرد/زن)	۳۱ (۲۱/۱۰)
میانگین سنی (انحراف معیار)	$29 \pm 9$
رنج سنی	۱۹ - ۵۹
تعداد موارد مثبت anti-tTG در NAFLD	۶ (۴/۲)



## نتیجه گیری

با توجه به شیوع نسبی ATTG مثبت در مبتلایان به NAFLD توصیه می‌شود که در بیماران مبتلا به NAFLD که ریسک فاکتور شناخته شده‌ای برای بیماریشان ندارند از نظر بیماری سیلیاک مورد ارزیابی قرار گیرند و از طرفی با توجه به طبیعی بودن نتایج نمونه‌برداری در بعضی از بیمارانی که سرولوژی مثبت داشتند تأیید تشخیص توسط نمونه‌برداری بافتی از دئودنوم در بیماران مبتلا به NAFLD منطقی به نظر می‌رسد.

نشان داد و باقی بیماران پاتولوژی نرمال داشتند. [۴] در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۴ در ایتالیا بر روی ۵۹ بیمار مبتلا به NAFLD انجام شد ۶ بیمار (۱۰٪) از نظر ATTG و ۲ بیمار (۳/۴٪) از نظر آنتی‌بادی اندومیزیل مثبت بودند. [۱۰]

شیوع ۷/۵٪ سرولوژی مثبت، با پاتولوژی غیرطبیعی اثنی عشر در بیشتر این بیماران، در مبتلایان به NAFLD در مطالعه ما در استان خراسان رضوی همخوانی زیادی با مطالعات ذکر شده در دیگر مناطق جهان دارد، مطالعه حاضر و دیگر مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که در بیماران مبتلا به NAFLD که هیچ ریسک فاکتور شناخته شده‌ای برای آنها یافت نشده است بررسی بیماری‌های دیگر از جمله بیماری سیلیاک معقول به نظر می‌رسد.

Archive of SID

## مراجع

- 1- Andrea ER. Non-alcoholic fatty liver disease . In: Mark F, Lawrence SF, Lawrence JB. Gastrointestinal and liver disease. 8 nd ed. Piladelphia: Saunders; 2006: 1793.
- 2- Amarapurkar DN, Hashimoto E, Lesmana LA, Sollano JD, Chen PJ, Goh KL. How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and are there local differences? J Gastroenterol Hepatol. 2007 Jun; 22(6): 788-93.
- 3- Andrea ER. Non-alcoholic fatty liver disease. In: Mark F, Lawrence SF, Lawrence JB. Gastrointestinal and liver disease. 8 nd ed. Piladelphia: Saunders; 2006: 1793-1801.
- 4- Valera JM, Hurtado C, Poniachik J, Abumohor P, Brahm J. Study of celiac disease in patients with non-alcoholic fatty liver and autoimmune hepatic diseases. Gastroenterol Hepatol. 2008 Jan; 31(1): 8-11.
- 5- Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N, Spina M, Corazza GR. The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases. Am J Gastroenterol 1999 Mar; 94(3): 691-6.
- 6- Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease-active, silent, latent, potential. Gut 1993 Feb; 34(2): 150-1.
- 7- Arranz E, Ferguson A. Intestinal antibody pattern of celiac disease: occurrence in patients with normal jejunal biopsy histology. Gastroenterol 1993 May; 104(5): 1263-72.
- 8- Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver in celiac disease. Hepatol 2007 Nov; 46(5): 1650-8.
- 9- Tirgar Fakheri H, Malek Zadeh R, Akbari MR, Sotoudeh M. Prevalence of Celiac disease in north of Iran: Screening of an adult population in Sari. J Gorgan Uni Med Sci. 2004; 13(6): 100-94.
- 10- Bardella MT, Valenti L, Pagliari C, Peracchi M, Farè M, Fracanzani AL, Fargion S. Searching for coeliac disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Dig Liver Dis. 2004 Nov; 36(11): 781-2.

Archive of SID

