

## کبد چرب ملتهب غیر الکلی

# Nonalcoholic Steatohepatitis : An Expanded Clinical Entity

دکتر محمدجعفر فرهوش\*، دکتر بروس بیکن\*\*

### مقدمه

از زمان توصیف NASH که توسط Ludwig و همکاران برای اولین بار تاکنون، شناخت بیشتری در باره این بیماری به دست آمده است.<sup>(۱)</sup> اسامی دیگر این بیماری عبارتند از: لاینک غیر الکلی (Laennec's)، هپاتیت کبد چرب، استئاتونکروز و هپاتیت دیابتی، ولی NASH اصطلاحی است که امروزه بیشتر به کار می‌رود.<sup>(۲-۵)</sup>

تشخیص این بیماری با بیوپسی کبد و مشاهده استئاتوز ماکرو و زیکولر التهاب پارانشیم با یا بدون فیبروز، و اجسام Mallory داده می‌شود، که بیمار باید سابقه مصرف الکل زیاد را نداشته باشد.<sup>(۶-۷)</sup>

NASH در افرادی که داروهای مختلف دریافت کرده‌اند (از جمله کورتیکواستروئیدها)، بیماری‌هایی که تحت عمل Jejunioileal Bypass قرار گرفته‌اند، در مبتلایان چاقی مفرط (Morbid) و یا در بیماری‌هایی که به طور مشخص استئاتوز کبد ایجاد می‌کنند، گزارش شده است.<sup>(۲-۵)</sup>

گذشته از بیماران فوق، مطالعات اخیر مبتلایان به NASH را به طور عمده در زنان چاق میان سال که اغلب دچار هیپرگلیسمی (با یا بدون دیابت) و یا هیپرلیپیدیمی با حالاتی نظیر فشار خون بالا، هیپوتیروئیدی و بیماری عروق کرونر که اغلب نیازمند مصرف درازمدت دارویی هستند یافته‌اند.<sup>(۸،۹)</sup>

در این مطالعات NASH به صورت بیماری خفیف با پیشرفت بسیار کند شرح داده شده است.<sup>(۱۰)</sup> اگرچه استئاتوز کبد غالباً در بیوپسی کبد بیماران مبتلا به هپاتیت C به طور شایع دیده می‌شود، در هیچیک از مطالعات قبلی بیماران مبتلا به NASH از نظر هپاتیت مورد بررسی قرار نگرفتند.<sup>(۱۱)</sup>

در طی سه سال از جولای ۱۹۹۰ تا ژوئن ۱۹۹۳، تعداد ۳۳ بیمار با تابلوی بالینی و آسیب‌شناسی NASH تحت بررسی قرار گرفتند. در این سری بیماران نمای بالینی متفاوت از گروه‌هایی بود که در گذشته شرح داده شده بود.

در این بیماران مردان بیش از زنان بودند و حالاتی نظیر چاقی، دیابت و هیپرلیپیدیمی در اکثر بیماران وجود نداشت. از این رو این مطالعه پهنه شناخته شده این بیماری را گسترده‌تر می‌کند.

### روش مطالعه:

### بررسی آزمایشگاهی:

### بیماران:

آزمایش‌های انجام شده در زمان مراجعه عبارت بودند از:  
آنزیم‌های کبدی، آلکالین فسفاتاز، بیلیروبین، آلبومین، پروتئین سرم، سرولوژی هپاتیت B و C (Anti HCV, HBcAb, HBsAb, HBsAg)،  
آزمایش‌های اتوایمون (پادتن، ضد میتوکندری<sup>I</sup>، پادتن ضد هسته<sup>II</sup>، پادتن ضد عضلات صاف<sup>III</sup>، و پادتن ضد میکروزوم‌های کبد و کلیه<sup>IV</sup>،

از جولای ۱۹۹۰ تا ژوئن ۱۹۹۳ بیماران که از نظر بالینی و آسیب‌شناسی تشخیص NASH در آنها گذاشته شده بود تحت بررسی قرار گرفتند. بیمارانی که در شرح حالشان مصرف الکل سؤال برانگیز بود (یعنی مصرف متوسط تا شدید الکل، ۲۰ گرم یا بیشتر الکل خالص روزانه داشتند) از مطالعه حذف شدند. سن، جنس، قد، و وزن، محاسبه وزن ایده‌آل بدن، علت مراجعه، بیماری همراه و داروهای دریافتی بررسی شدند.

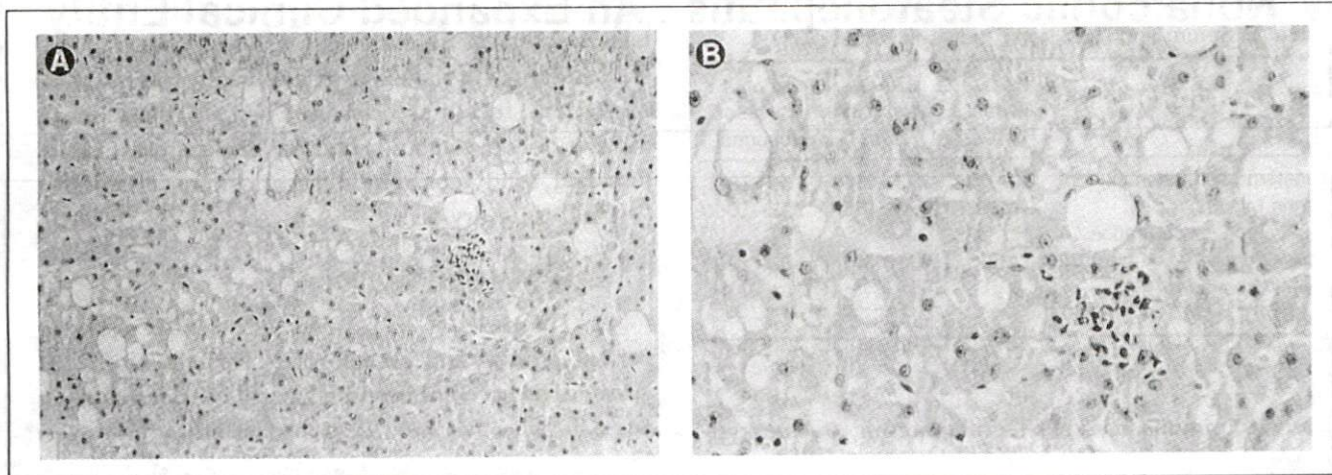
<sup>I</sup> - Antimitochondrial Antibody (AMA)

<sup>II</sup> - Anti Nuclear Antibody (ANA)

<sup>III</sup> - Anti Smooth Muscle Antibody (ASMA)

<sup>IV</sup> - Anti-Liver/Kidney Microsomal.

**شکل ۱- NASH خفیف.** (A) به استئاتوز خفیف کبد و مناطق کوچک التهابی توجه کنید. (B) استئاتوز خفیف ماکروویکولرد و میکروویکولر و انفیلتراسیون مخلوط سلول‌های التهابی تک هسته‌ای و پلی‌مورفونوکلتر.



### نتایج:

### مشخصات بیماران:

سن متوسط  $47 \pm 2$  سال (۶۹-۲۶ سال) بود. ۱۴ بیمار زن بودند (۴۲٪). تنها ۱۳ بیمار (۳۹٪) چاق (بیش از ۱۰ درصد بالاتر از وزن ایده‌آل) بودند. دلایل ارجاع بیماران به این مرکز عبارت بودند از افزایش آنزیم‌های کبد با یا بدون هپاتومگالی در ۳۰ بیمار (۹۱٪). از این بیماران

**جدول ۱- تست‌های کبد در بیماران NASH**

	No, abnormal		Range of abnormal
	Normal range	(%)	
Alanine aminotransferase (U/L)	3 - 55	29/33 (88)	64 - 224
Asparate aminotransferase (U/L)	12 - 50	29/33 (88)	52 - 122
Alkaline phosphatase (U/L)	33 - 133	10/33 (30)	139 - 205
Bilirubin (mg/dL)	0.2 - 1.2	4/33 (12)	1.5 - 2.3
Albumin (g/dL)	3.5 - 5.5	0/33 -	-

آزمون‌های متابولیسم آهن (آهن ناشتای سرم، تست اشباع ترانسفرین، فریتین سرم) و سرولوپلاسمین، و آلفا ۱ آنتی تریپسین، الکترولیت‌های سرم، فسفر، BUN، کراتینین، کلسترول و تری‌گلیسرید سرم.

### بیوپسی کبد:

۳۲ بیمار از ۳۳ بیمار از طریق پوست و به‌طور سرپایی تحت بیوپسی کبد قرار گرفتند. در یک بیمار بیوپسی در حین لاپاراتومی جهت کله‌سیستکتومی گرفته شد. یک بیمار نیز در حین کله‌سیستکتومی ۷ سال قبل تحت بیوپسی Wedge قرار گرفته و در یک بیمار دیگر ۴ سال قبل بیوپسی از طریق پوست انجام شده بود. نمونه‌های بیوپسی در فرمالین فیکس شده و رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و انوزین (H&E)، و پرل پروس آبی (Perls, Prussian Blue) جهت بررسی ذخیره آهن و تری کروم ماسون (Masson) برای نسج همبند صورت گرفت.

پنج بیمار جهت بررسی هموکروماتوز ارثی و ۱۳ بیمار به علت آزمایش‌های غیر طبیعی آهن (فریتین بالا و یا  $\text{Transferrin Saturation} > 55\%$ ) به این مرکز ارجاع شده بود. در پنج بیمار مشکوک به هموکروماتوز و در پنج بیمار دیگر آهن غیر Heme کبد اندازه‌گیری شد. این اندازه‌گیری در آزمایشگاه تحقیقاتی بخش انجام شد. نمونه‌ها پس از خشک‌شدن در حرارت ۷۰ درجه به مدت ۲۴ ساعت اندازه‌گیری شده و به روش Bothwell و Torrance آهن آنها اندازه‌گیری شد. مقدار آهن غیر Heme طبیعی در این آزمایشگاه کمتر از ۱۵۰۰ mg/g (وزن خشک) است.

معیارهای آسیب‌شناسی در این بررسی عبارت بود از: وجود تجمع چربی و التهاب لوپولر با و یا بدون نکروز هپاتوسیت، اجسام هیالین Mallory و فیروز. سیستم درجه‌بندی (Grading) برطبق روش Diehl و همکاران انجام شد. (۱۲،۹)



جدول ۲- مطالعه آهن سرم و کبد در NASH

	Normal range	No. abnormal (%)	Range of abnormal
Transferrin saturation (%)	10-55	2/31 (6)	58-78
Ferritin (ng/mL)	10-195	17/31 (55)	218-1060
Hepatic iron concentration ( $\mu\text{g/g dry wt}$ )	<1500	4/10 (40)	1608-2230
Hepatic iron index ( $\mu\text{mol/g} \div \text{age}$ )	<1.9	0	-

سرم، فسفر، کلسیم، BUN، کراتینین سرم در تمامی بیماران طبیعی بود. پنج بیمار مبتلا به دیابت بودند. هیپرلیپیدیمی (هیپرکلسترولمی و یا هیپرتری گلیسریدیمی) در ۷ بیمار (۲۱٪) وجود داشت که در یکی از آنها هیپرلیپیدیمی شدید نوع IV وجود داشت.

#### یافته‌های بیوپسی کبد:

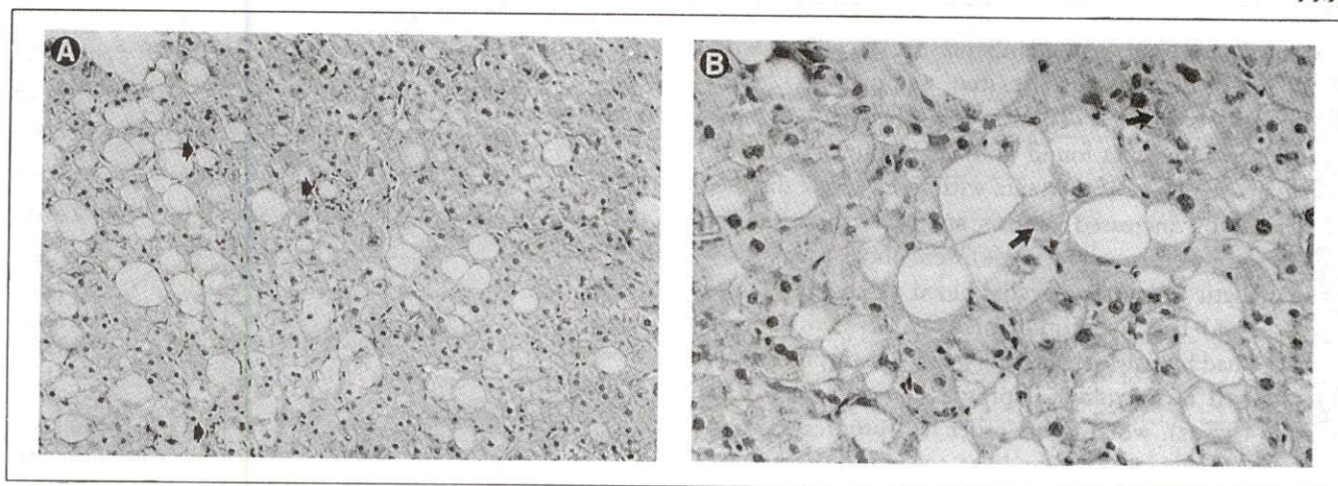
یافته‌های بیوپسی کبد در جدول ۳ خلاصه شده است و در تصاویر ۱ تا ۳ اشکال آسیب‌شناسی دیده می‌شوند. تمامی بیماران درجات مختلفی از استئاتوز کبدی را نشان می‌دادند و التهاب با شدت‌های مختلف در آن‌ها دیده می‌شد. استئاتوز در تمامی مناطق پارانشیم کبد در ۳۰ بیمار مشاهده شد و تنها در ۳ بیمار فقط ناحیه پری سنترال (Zone 3) مبتلا بود. التهاب لوبولر متشکل از انفیلتراسیون (درون‌بخشی) لکوسیت‌های پلی مورفونوکلئر و لنفوسیت در ۲۸ بیمار (۸۵٪) وجود داشت و در پنج بیمار بیشتر لکوسیت‌ها پلی مورفونوکلئر بودند. در تمامی بیماران جز یک نفر ذرات گلیکوژن مشاهده شد.

در ۲۹ بیمار این افزایش آنزیمی به‌طور اتفاقی بود که از میان آنها ۶ بیمار در بررسی‌هایی جهت بیمه عمر شناسایی شده بودند. ۵ بیمار براساس اختلال آزمایش‌های آهن، جهت بررسی هموکروماتوز ارجاع شده بودند. ۱۲ بیمار (۳۶٪) به‌علت علائمی که می‌توانست مربوط به بیماری کبد باشد (درد ربع فوقانی شکم، خستگی و احساس ضعف)، مورد بررسی قرار گرفتند. ۲۱ بیمار بدون علامت بودند (۶۴٪). ۵ بیمار برای فشار خون، ۵ بیمار برای دیابت و ۲۰ بیمار برای هیپوتیروئیدی تحت درمان بودند. یک بیمار مبتلا به هیپرلیپیدیمی (تیپ IV) بودند. ۶ بیمار قبلاً کله‌سیستکتومی شده بودند.

#### بررسی آزمایشگاهی:

میزان آنزیم‌های کبدی، بیلروبین، و آلبومین در جدول ۱ نشان داده شده است. در ۳۰ بیمار (۹۱٪) میزان آنزیم‌ها غیرطبیعی بود. نسبت AST/ALT در ۳۰ بیمار کمتر از "یک" بود. دو بیمار از سه بیمار با AST/ALT بالاتر از "یک" در بیوپسی سیروز داشتند. علت مراجعه در سه بیمار با آنزیم‌های طبیعی یک نفر، با بیلروبین (سندرم ژیلبرت) و نیز  $\gamma\text{-GT}$  بالا و یک بیمار با الکلان فسفاتاز سرم بالا و برای سومی جهت بررسی هموکروماتوز بود. بررسی سونوگرافی کبد و مجاری صفراوی در این سه بیمار طبیعی بود. در دو بیمار درصد اشباع ترانس فرین بالا و در ۱۷ بیمار (۵۵٪) میزان فریتین خون بالا بود. تمامی بیماران از نظر هپاتیت C و B منفی بودند. یک بیمار HBcAb مثبت بود. دو بیمار ANA بیش از 1:160 داشتند که در آن‌ها درمان کورتون کوتاه مدت سبب کاهش آنزیم‌های کبدی نشد. تنها در دو بیمار ANA با تیتراژ پائین ( $1:80 <$ ) بود و در سایر بیماران بررسی مارکرهای اتوایمون منفی بود. سرولوپلاسمین، آلفا-۱-آنتی تریپسین، الکترولیت‌های

شکل ۲- NASH متوسط. (A) استئاتوز متوسط با انفیلتراسیون چند کانونی (پیکان)، و اجسام مالوری. (B) هپاتوسیت‌های بالونه (فلش)، التهاب لوبولر



جدول ۳- یافته‌های آسیب‌شناسی در NASH

	No. (%)
Microvesicular steatosis	
0	0 —
1+	12 (36)
2+	8 (24)
3+	13 (39)
Macrovesicular steatosis	
0	0 —
1+	12 (36)
2+	4 (24)
3+	17 (39)
Lobular inflammation	
0	0 —
1+	18 (55)
2+	12 (36)
3+	3 (9)
Portal Inflammation	
0	12 (36) —
1+	16 (48)
2+	5 (15)
3+	0 —
Mallory bodies	
0	10 (30)
1+	18 (55)
2+	3 (9)
3+	2 (6)
Fibrosis /cirrhosis	
None	12 (36)
Trivial	8 (24)
Portal	2 (6)
Bridging	6 (18)
Cirrhosis	5 (15)
Iran staining (n = 28)	
None	10 (36)
1+	10 (36)
2+	8 (29)
3+/4+	0 —

فاکتورها و پی‌آمدهای ناشی از NASH به شرح درآمده است این طور نتیجه‌گیری شده است که NASH تا حد زیادی خوش‌خیم، غیرپیشرونده و یا تنها با پیشرفتی بسیار کند است، اما در پژوهش‌های اخیر، در بیوپسی‌های نخستین بیماران در ۳۹ درصد موارد افزایش فیبروز و یا سیروز دیده شده است.

اگر گروه بیماران خودمان را با گروه‌های قبلی جمع کنیم (جدول ۴) افزایش فیبروز (بدون وجود معیارهای پاتولوژیک برای سیروز) در ۴۲ بیمار از ۱۹۹ نفر (۲۱٪) و سیروز در ۳۰ نفر از ۱۹۹ نفر (۱۵٪) دیده می‌شود. به عبارتی در ۷۲ نفر از ۱۹۹ بیمار (۳۶٪) بیمار مبتلا به NASH در زمان بررسی اولیه شواهدی از بیماری کبدی قابل ملاحظه وجود داشته است. در این پژوهش، ما نتوانستیم در بیماران عوامل مؤثر خاصی را در پیشرفت NASH به سوی فیبروز یا سیروز شناسایی کنیم.

در ۱۳ بیمار (۳۹٪) افزایش فیبروز در آسیب‌شناسی دیده شد. در دو بیمار افزایش فیبروز در فضای پورت، ۶ بیمار فیبروز پل زنده شده (Bridging) و در ۵ بیمار سیروز میکروندولر وجود داشت. اجسام مالوری (Mallory) در ۲۳ بیمار (۷۰٪)، به مقدار کم و کوچک (بیشتر در بیماری شدید) وجود داشت. رنگ‌آمیزی آهن در ۸ بیمار دو بعلاوه (++) و در سایرین یک بعلاوه (+) یا کمتر بود. آهن در سلول‌های کوپروفروهاپاتوسیت وجود داشت. از ۱۳ بیمار با بیماری شدیدتر (با شواهدی از افزایش فیبروز و یا سیروز) ۸ بیمار زن (۶۲٪)، ۸ بیمار چاق (۶۲٪) و ۴ بیمار (۳۱٪) دیابتی و یا با افزایش گلوکز خون و ۳ بیمار (۲۳٪) با هیپرلیپیدمی بودند.

از دو بیماری که ۴ و ۷ سال قبل تحت بیوپسی قرار گرفته بودند یک بیمار هیچ پیشرفتی در فیبروز پل زنده (بیمار اول) نداشت در حالی که بیمار دیگر در خلال ۷ سال به سمت سیروز میکروندولر پیشرفت کرده بود.

اندازه‌گیری آهن کبد در تکه‌های بافتی بیوپسی شده کبد در ۱۰ بیمار انجام شد که آهن در ۷ نفر از آنها غیرطبیعی بود (جدول ۲). در هیچیک از این بیماران (از جمله آندکس آهن کبد) در حد هموکروماتوز ارثی هموزیگوت نبود، ولی در ۴ بیمار افزایش مختصر آهن کبد (کمتر از ۱۵۰۰ میکروگرم در هر گرم وزن خشک) مشاهده شد.

#### بحث:

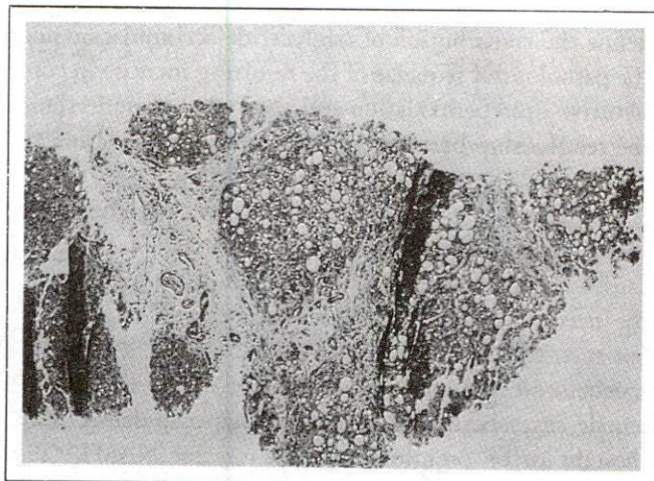
در این گروه ۳۳ نفری از بیماران NASH مشخصات بالینی و آسیب‌شناسی‌ای مشاهده شد که قبلاً گزارش نشده بود. بر خلاف سری‌های بیماران در گذشته، در مطالعه اخیر مردان بیش از زنان بودند و چاقی، دیابت و هیپرلیپیدمی در اکثریت بیماران وجود نداشت (جدول ۴) دوسوم بیماران بدون علامت بودند و تشخیص NASH تنها پس از بررسی کامل (شامل بیوپسی کبد) داده شد. این موارد اغلب همان مواردی هستند که آنزیم‌های کبدی بالا به‌طور اتفاقی در آنها پیدا شد.

برخلاف پژوهش‌های دیگری که در گذشته انجام شده بود و در آنها بررسی از نظر هپاتیت C صورت نگرفته بود، در این مطالعه در تمامی بیماران تست سرولوژی هپاتیت C انجام شد که منفی بود، همچنین بیماری‌های شناخته شده‌ای که موجب استئاتوهپاتیت می‌شوند (مانند Jejunioleal Bypass) از مطالعه خارج شدند. اختلال گلوکز در ۳۱٪ و هیپرلیپیدمی در ۲۳٪ از بیماران وجود داشت.

اگرچه احتمالاً این عوامل در ایجاد NASH می‌توانند دخالت داشته باشند، تنها در برخی بیماران یافت می‌شدند. مشاهدات در این پژوهش بر این امر تأکید دارند که احتمال NASH را به عنوان یک تشخیص قطعی در یک گروه وسیع از بیماران (مرد یا زن، چاق یا لاغر، دیابتی یا با قند خون طبیعی) که آنزیم‌های کبدی بالا دارند و تست‌های سرولوژیکی آنها منفی است بایستی در نظر داشت. در گزارش‌های اولیه که ریسک



شکل ۳- NASH شدید. استئاتوز متوسط یا سیروز



موارد شناسائی کرد. این دست‌آورد که بسیاری از مبتلایان به NASH هنگامی که تشخیص داده شده‌اند، نمای بالینی قابل تشخیص و نموداری نداشته‌اند ولی در آسیب‌شناسی شواهد چشمگیری از گرفتاری کبدی را دارند، این نظر را تقویت می‌کند که در موارد بالا بدون آنزیم‌های کبد با علت نامشخص انجام بیوپسی کبد ضروری است.

در گروه بیماران ما ۵ بیمار برای بررسی احتمال هموکروماتوز ارجاع شده بودند. تقریباً در تمامی این بیماران بررسی‌ها جهت آن انجام شده که نشان‌دهنده افزایش فریتین یا اشباع آهن در ۱۸ بیمار از ۳۱ بیمار بود (۵۸٪).

در هیچ نمونه بیوپسی رنگ‌آمیزی هیستو شیمیایی آهن بیش از ۲+ نبود. اندازه‌گیری آهن کبد اگرچه در ۴ بیمار بالا بود ولی در هیچیک در حد هموکروماتوز هموزیگوت ارثی نبود و در هیچیک اندکس محاسبه شده آهن کبد بیش از ۱/۹ نبود. اندکس آهن کبد با محاسبه آهن کبد به سن بیمار به دست می‌آید و در صورتی که این نسبت بیش از ۱/۹ باشد نشان‌دهنده هموکروماتوز ارثی هموزیگوت است.<sup>(۱۵-۲۰)</sup> احتمال می‌رود این چهار بیمار با افزایش مختصر آهن کبد هتروزیگوت باشند زیرا در حدود ۲۵٪ هتروزیگوت‌ها اختلال متابولیسم آهن را در سرم نشان

با این حال، ۱۳ بیمار با آسیب‌شناسی بیماری پیشرفته کبدی به صورت فیبروز و سیروز بیشتر زن (۶۲٪) و چاق بودند (۶۲٪). از این رو به نظر می‌رسد جنس و چاقی با موارد شدیدتر بیماری در ارتباط داشته باشند. پیگیری بیماران از نظر آسیب‌شناسی تنها در دو سری انجام شده است.<sup>(۶۷)</sup> در سری گزارش شده توسط Powell<sup>(۶)</sup>، در ۴۲ بیمار میانه پیگیری (Median) ۴/۵ سال بوده است. ۱۳ بیمار در طی ۱ تا ۹ سال چندین بار بیوپسی شدند. در ۶ بیمار هیچ تغییری مشاهده نشد. در ۶ بیمار فیبروز شدید رو به پیشرفت گذاشت و یا سیروز به وجود آمد و در یک بیمار آسیب‌شناسی بهبود نشان داد. پژوهش مشابهی توسط Lee<sup>(۷)</sup> صورت گرفت، او ۱۳ بیمار را مورد بررسی قرار داد و به طور متوسط ۳/۵ سال آنان را دنبال کرد (از ۱/۲ تا ۶/۹ سال) ۸ بیمار بدون تغییر باقی ماندند و در ۵ بیمار فیبروز پیشرفته و در ۲ بیمار سیروز ایجاد شد. در پژوهش ما تنها در دو بیمار بیوپسی تکرار شد که در یکی از آنها در طی ۴ سال آسیب‌شناسی بدون تغییر ماند و در بیمار دیگر در طی ۷ سال سیروز ایجاد شد.

با ترکیب کردن این سه سری که بیماران را از نظر آسیب‌شناسی پیگیری کرده‌اند تنها یک بیمار بهبود یافت (۳۱٪)، ۱۵ بیمار از ۲۸ نفر (۵۴٪) بدون تغییر باقی ماندند و در ۱۲ نفر از ۲۸ بیمار (۴۳٪) فیبروز پیشرفت کرد.

هنگامی که این نتایج و شواهد را روی هم بریزیم می‌توانیم نتیجه بگیریم که NASH اختلالی خوش‌خیم نیست بلکه اختلالی است که می‌تواند به سرعت و به طور مشخصی پیشرفت کند و در خلال مدت نسبتاً کوتاهی به سمت بیماری غیرقابل برگشت کبدی برود. اهمیت انجام بیوپسی کبد در گذشته در مواردی که آنزیم‌های کبدی افزایش داشت مورد سؤال و تردید بود. هنگامی که بیماران بدون علامت، که در تاریخچه‌شان نکته بالهیمیتی از نظر بیماری کبدی دیده نمی‌شد و در بررسی‌های سولوژیک و آزمایشگاهی (ویروس‌ی، اتوایمون، و متابولیک) نکته‌ای نداشتند، برخی از پژوهشگران بیوپسی کبد را غیرضروری می‌دانستند. اما، محققین دیگری نشان دادند که نمی‌توان اتیولوژی بیماری را هنگامی که بالا بودن مزمن و دیرپای کبدی وجود دارد (در افرادی که سابقه مصرف مقادیر زیاد الکل ندارند) بدون بیوپسی کبد به طور دقیق در ۴۴ درصد

جدول ۴- مقایسه مطالعات انجام شده بر روی بیماران مبتلا به NASH

	n	Mean Age (yr)	Female (%)	Obesity (%)	Diabetes, elevated glucose (%)	Hyperlipidemia (%)	No Symptoms of liver diseases (%)	Increased fibrosis/cirrhosis (%)
Ludwig et al. (1980)	20	54	65	90	50	67	-	15
Iton et al. (1987)	16	52	75	100	75	63	-	19
Diehl et al. (1988)	39	52	81	71	55	20	77	39
Lee (1989)	49	53	78	69	51	-	100	34
Powell et al. (1990)	42	49	83	95	36	81	48	50
Bacon et al. (1994)	33	47	42	39	21	21	64	39

می‌دهند و افزایش مختصری نیز در میزان آهن کبد دارند. این که این افزایش مختصر آهن کبد می‌تواند به آسیب کبدی در بیماران مبتلا به NASH کمک کند یا خیر معلوم نیست. این احتمال نیز وجود دارد که همانند بیماران مبتلا به هیپاتیت مزمن کبد، افزایش آهن و فریتین سرم در NASH ناشی از بیماری زمینه‌ای التهابی تکرزانت باشد که موجب آزاد شدن آهن نسج و فریتین به داخل خون می‌شود.

در پاتوژنز (نحوه ایجاد بیماری) کبد چرب عوامل متعددی دخالت دارند، ارتباط مابین انباشت چربی در هیپاتوسیت‌ها و انفیلتراسیون سلول‌های التهابی در پارانشیم کبدی (به عنوان پیامد آن) در NASH مشخص نشده است. کبد چرب به تنهایی (بدون التهاب) یافته آسیب‌شناسی شایعی است که با علل مختلفی مانند سو تغذیه پروتئینی، چاقی، گرسنگی حاد، مصرف بیش از حد کربوهیدرات‌ها و درمان با کورتیکواستروئیدها ایجاد می‌شود. علی‌رغم گوناگونی علت‌ها، فرضیه مشترکی می‌تواند تجمع تری‌گلیسریدها را در کبد توجیه کند: چربی به‌طور مداوم بین ذخایر محیطی و کبد در حال گردش است و هر اختلافی در این پدیده می‌تواند منجر به بهم‌خوردن این تعادل در حالت طبیعی شود.

امروزه روشن شده است که تجمع چربی در کبد را می‌توان حداقل به یکی از چهار روند اساسی چرخش چربی بین هیپاتوسیت و نسج چربی نسبت داد.<sup>(۲۳،۲۴)</sup>

۱) افزایش ارسال اسید چرب آزاد به کبد

۲) افزایش تولید اسید چرب آزاد در داخل کبد.

۳) کاهش بتاکسیداسیون (B Oxidation) اسیدهای چرب.

۴) کاهش سنتز یا ترشح VLDL (Very Low Density Lipoprotein)

به نظر می‌رسد که ضعیف‌ترین نقطه اتصال سیکل چربی‌ها در کبد، ناحیه‌ای است که در آن تری‌گلیسریدهای تازه تشکیل شده در ساختمان VLDL وارد می‌شوند و سپس از هیپاتوسیت‌ها ترشح می‌شوند<sup>(۲۵-۲۳)</sup> این روند پیچیده نیازمند توانایی کامل در سنتز پروتئین و سالم بودن مکانیسم‌های اگزوسیتوزی است.<sup>(۲۴)</sup> هر گونه اختلالی در این روند چند مرحله‌ای منجر به تجمع تری‌گلیسرید در داخل هیپاتوسیت می‌گردد که به‌طور بالینی به‌صورت انفیلتراسیون چربی در کبد تظاهر می‌کند.<sup>(۱۳)</sup>

اینکه آیا تجمع تری‌گلیسرید در داخل کبد سبب‌ساز انفیلتراسیون سلول‌های التهابی مشخصه در NASH می‌شود (در واقع انفیلتراسیون سلولی به علت تغییراتی که در بافت کبدی ایجاد می‌شود پی‌آمد طبیعی آن است) و یا اینکه پاسخ‌های التهابی کبد به وسیله عوامل دیگری ایجاد می‌شوند که خود آنها باعث استئاتوز (تجمع چربی در کبد) نیز می‌گردند، مشخص نشده است. از طرف دیگر شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد افزایش تری‌گلیسرید در کبد موجب افزایش سوپسترا برای پراکسیداسیون چربی می‌شود و در نتیجه تولید مواد حدواسط فعال و سیتوتوکسیک را سبب می‌گردد.<sup>(۲۲)</sup> غیرمنطقی به‌نظر نمی‌رسد که تصور

کنیم چنین محصولات حدواسط چربی بتوانند موجب پیدایش واکنش ایمنی از طریق گزند مستقیم سلولی یا با برانگیختن سلول‌های ایمنی برای آمدن به داخل کبد بشوند. با این حال شیوع زیاد کبد چرب بدون هیچ التهابی نشان‌دهنده این مطلب است که بایستی عوامل دیگری در ایجاد NASH دخیل باشند. اگر عامل اولیه احتمالاً پاسخ ایمنی به محرک ناشناخته‌ای باشد، تجمع تری‌گلیسرید ممکن است تنها علامتی باشد که التهاب با تغییر در سیکل متابولیسم کبدی سبب‌ساز آن شده است. مشاهدات اولیه در مورد این که آلفا-توکوفرول (Vitamin E) می‌تواند جلوی ضایعات کبدی اتانول را بگیرد مؤید این نظر است که کبد چرب در اثر آسیب به کبد ایجاد می‌شود. برای شناخت بهتر نقش تجمع تری‌گلیسرید و عارضه پاتولوژیک ناشی از افزایش پراکسیداسیون چربی و همچنین ارتباط بین استئاتوز، التهاب و فیبروز مطالعات بیشتری مورد نیاز است.

بررسی بیماران در این مطالعه و مطالعه قبلی نشان می‌دهد که علل احتمالی NASH گوناگون اند و پیش‌آگهی بیماران نیز متفاوت است. همچنین تأکید مقاله به این نکته است که در گروه وسیعی از بیماران که آنزیم‌های کبدی در آنها بالاست و بررسی دیگر یافته‌ای را به دست نمی‌دهد بایستی تشخیص NASH را در مدنظر داشت. قبل از این بررسی ریسک فاکتورهای مهم ایجاد کننده NASH را جنس مؤنث، چاقی، دیابت، و هیپرلیپیدمی می‌دانستند.<sup>(۶،۲۰،۲۱)</sup> با این حال بیمارانی که آسیب‌شناسی کبدی در آنها پیشرفته باشد اکثراً در این گروه‌ها قرار دارند. البته رابطه خطی بین آسیب کبدی و این عوامل وجود ندارد. به‌طور خلاصه بیوپسی کبد برای اثبات NASH و تعیین شدت بیماری، با در نظر گرفتن فیبروز، ضروری است و NASH را نباید تنها بیماری زنان چاق و دیابتی دانست.

\* - استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*\* - بخش گوارش و کبد دانشگاه سنت‌لویز، سنت‌لویز، میسوری، آمریکا.

توضیح:

این مقاله به انگلیسی در مجله:

Gastroenterology 1994;107:1103-1104 نیز چاپ شده است.

۷ - آلفا توکوفرول یا ویتامین E ماده‌ای است که از پراکسیداسیون (که معنای سوپراکسیداسیون می‌دهد) اسیدهای چرب در کبد در مامبران‌های سلولی جلوگیری می‌کند. البته بتاکاروتن (حاوی دو ملکول ویتامین A ای که بدون اکسیژن هستند و دم‌هایشان به هم متصل است و در واقع می‌توان آن را ویتامین A۱ سبزی‌ها و میوه‌ها دانست) ماده‌ای آنتی‌اکسیدان در مامبران‌هاست. ویتامین C نیز ماده‌ای آنتی‌اکسیدان در محیط آبی است. این مواد شاید بتوانند در جلوگیری از کبد چرب عمل کنند (به ترتیب ارجحیت). به این علت از آنها نام برده شد که شاید کارایی کلینیکی داشته باشند (ویراستار)



## References:

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Ott BJ. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-438.
2. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;12:1106-1110.
3. Adler M, Schaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med* 1979;67:811-816.
4. Schaffner F, Thaler H. Nonalcoholic fatty liver disease. *Prog Liver Dis* 1986;8:283-298.
5. Clain DJ, Lefkowitz JH. Fatty liver disease in morbid obesity. *Gastroenterol Clin North Am* 1987;16:239-252.
6. Powell EE, Cooksley WGE, Hanson R, Searie J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11:74-80.
7. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis. A study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989;20:594-598.
8. Itoh S, Youngel T, Kawagoe K. Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1987;8:650-654.
9. Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcohollike disease in nonalcoholics. *Gastroenterology* 1988;95:1056-1062.
10. Lefkowitz JH, Schiff ER, Davis GL, Perrillo RP, Lindsay K, Bodenheimer HC Jr, Balart LA, Ortego TH, Payne J, Dienstag JL, Gibas A, Jacobson IM, Tamburro CH, Carey W, O'Brien C, Sampliner R, Van Thiel DH, Feit D, Albrecht J, Meschievitz C, Sanghvi B, Vaughan RD. Pathological diagnosis of chronic hepatitis C: a multicenter comparative study with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1993;104:595-603.
11. Torrance JD, Bothwell TH. Tissue iron stores. In: Cook JD, ed. *Iron. Methods in hematology*. New York: Churchill Livingstone, 1980:90-115.
12. Di Bisceglie AM, Axiotis CA, Hoofnagle JH, Bacon BR. Measurement of iron status in patients with chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1992;102:2108-2113.
13. Metropolitan height and weight tables. New York: Metropolitan Life Insurance CO., 1983.
14. Van Ness MM, Diehl AM. Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? *Ann Intern Med* 1989;111:473-478.
15. Bassett ML, Halliday JW, Powell LW. Value of hepatic iron measurements in early hemochromatosis and determination of the critical level associated with fibrosis. *Hepatology* 1986;6:24-29.
16. Summers KM, Halliday JW, Powell LW. Identification of homozygous hemochromatosis subjects by measurement of hepatic iron index. *Hepatology* 1990;12:20-25.
17. Olynyk J, Hall P, Sallie RW, Reed WD, Shilkin KB, Mackinnon M. Computerized measurement of iron in liver biopsies: comparison with biochemical iron measurement. *Hepatology* 1990;12:26-30.
18. Bonkovsky HL, Slaker DP, Bills ED, Wolf DC. Usefulness and limitations of laboratory and hepatic imaging studies in iron storage disease. *Gastroenterology* 1990;99:1079-1091.
19. Sallie RW, Reed WD, Shilkin KB. Confirmation of the efficacy of the hepatic iron index in differentiating genetic haemochromatosis from alcoholic liver disease complicated by alcoholic haemosiderosis. *Gut* 1991;32:207-210.
20. Deauginer YM, Turlin B, Powell LW, Summeres KM, Moirand R, Fletcher L, Loreal O, Brissot P, Halliday JW. Differentiation between heterozygotes and homozygotes in genetic hemochromatosis by means of a histological hepatic iron index: a study of 192 cases. *Hepatology* 1993;17:30-34.
21. Bassett ML, Halliday JW, Powell LW. HLA typing in idiopathic hemochromatosis: distinction between homozygotes and heterozygotes with biochemical expression. *Hepatology* 1981;1:120-126.
22. Dianzani MU. Hepatotoxicology. In: Meeks RG, Harrison SD, Bull RJ, eds. *Biochemical aspects of fatty liver*. Boca Raton: CRC, 1991:327-399.
23. Lombardi B. Fatty liver: considerations on the pathogenesis of fatty liver. *Lab Invest* 1966;15:1-20.
24. Gravela E, Poli G, Albano E, Dianzani MU. Studies on fatty liver with isolated hepatocytes. I. The action of colchicine, phalloidin, cytochalasin B, and cycloheximide on protein and triglycerid synthesis and secretion. *Exp Mol Pathol* 1977;27:339-352.
25. Yao Z, Vance DE. The active synthesis of phosphatidylcholine is required for very low density lipoprotein secretion in from rat hepatocytes. *J Biol Chem* 1988;263:2998-3004.
26. Esterbauer H, Jorg Schaur R, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Rad Biol Med* 1991;11:81-128.
27. Neuschwander-Tetri BA, Roll FJ. Chemotactic activity for human PMN generated during ethanol metabolism by rat hepatocytes: role of glutathione and glutathione peroxidase. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;167:1170-1176.
28. Diluzio NR, Costales F. Inhibition of ethanol and carbon tetrachloride induced fatty liver by antioxidants. *Exp Mol Pathol* 1965;4:141-154.