

هیاتیت غیر الکی همراه با استئاتوز در ۲۶ بیمار ایرانی تحقیقی از رابطه علایم بالینی با یافته‌های آزمایشگاهی و پاتولوژی

دکتر مهرداد عزمی^۱، دکتر محمد جعفر فره‌وش^۲، دکتر ناصر ابراهیمی
دریانی^۳، دکتر رضا ملک‌زاده^۴

خلاصه

هدف این مطالعه شرح یک سری از بیماران با استئاتوهیاتیت غیر الکی و شرح تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی آنها است.

تظاهرات بالینی، بیوشیمیایی ۲۶ بیمار پس از اثبات بیماری استئاتوهیاتیت غیر الکی در یک دوره ۴ تا ۴۴ ماه بطور متوسط ۱۵/۲ ماه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته است. از ۲۶ بیمار، ۱۱ بیمار (۴۲/۳٪) زن و ۱۵ نفر (۵۷/۷٪) مرد بودند. متوسط سن بیماران $40/12 \pm 11/14$ (از ۱۷ تا ۶۷ سال) بود. از ۴ بیمار چاق^۱، دو نفر مرد و دو نفر زن بودند (۱۵/۴٪) و یک بیمار زن، چاقی شدید^۲ داشت. مجموعاً پنج نفر (۱۹/۲٪) چاق بودند. ۱۳ نفر از بیماران (۵۰٪) افزایش وزن داشتند^۳ که از این تعداد ۶ نفر زن و ۷ نفر مرد بودند. ۸ نفر (۳۰/۸٪) وزن طبیعی داشتند که ۲ نفر از آنها زن و ۶ نفر مرد بودند.

دیابت در ۳ بیمار (۱۱/۵٪) و سابقه دیابت در افراد فامیل درجه یک در ۳ نفر (۱۱/۵٪) ثابت گردید. هیپرلیپیدمی در ۱۲ بیمار (۴۶/۲٪) وجود داشت و فقط ۲ نفر از بیماران سابقه مصرف داروهای ایجاد کننده کبد چرب داشتند (۷/۷٪). در بدو مراجعه ۱۰ بیمار بدون علامت و ۱۱ نفر علامت غیر اختصاصی داشتند (در مجموع ۸۰/۸٪) و فقط ۵ بیمار (۱۹/۲٪) علامت مرتبط با بیماری هنگام مراجعه داشتند. فقط یک نفر از بیماران در سیر بیماری به سمت سیروز پیشرفت نمود و حداقل ۵ بیمار فیروز در بیوپسی داشتند.

استئاتوهیاتیت غیر الکی می‌تواند یک بیمار کبدی پیشرونده باشد و نباید بعنوان بیماری که در زنان چاق با دیابت دیده می‌شود در نظر گرفت.

واژه‌های کلیدی: استئاتوهیاتیت غیر الکی، چاقی، دیابت قندی.

* استادیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز

** استادیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی تهران

*** استاد گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی تهران

**** استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

1- $40 > \text{BMI} \leq 30$

2- $\text{BMI} \geq 40$

3- $25 \leq \text{BMI} < 30$

دریافت مقاله: ۸۰/۱۲/۸ دریافت مقاله اصلاح شده: ۸۲/۱۱/۱۲ اعلام قبولی: ۸۲/۱۱/۱۵

مقدمه:

استئاتوهپاتیت غیر الکلی داشته باشند. در بیشتر گزارشها استئاتوهپاتیت غیر الکلی در زنان چاق و دیابتیک و یا در آنهاییکه عمل جراحی بای پس ژنوم و یا سابقه مصرف برخی داروها را داشته‌اند دیده شده است اگر چه استئاتوهپاتیت غیر الکلی عمدتاً یک بیماری خوش خیم در نظر گرفته می‌شود ولی گاهی پیشرفت بسوی سیروز با سرانجام کشنده مشاهده می‌شود. در این مطالعه در یک دوره ۲ ساله ۲۶ بیمار از نقاط مختلف ایران پس از اثبات بیماری استئاتوهپاتیت غیر الکلی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند تا طیف این بیماری در بیماران ایرانی شرح داده شود و مشخص گردد که آیا همانند گزارشهای قبلی از جوامع غربی این بیماری بیشتر در زنان چاق و یا دیابتیک ایرانی دیده می‌شود یا نه. برخلاف بسیاری از مطالعات قبلی که این بیماری در زنان چاق با دیابت شرح داده می‌شد در این مطالعه بیماری در مردان شایعتر بود و دیابت یافته بارزی نبود از اینرو می‌بایست بیماری را در طیف وسیعتری از افراد با تست‌های کبدی مختل جستجو نمود.

شیوه‌ها:

در یک دوره ۲ ساله از آذر ماه ۷۵ تا دی ماه ۷۷، تمام بیمارانی که به مراکز پزشکی خصوصی و مراکز بیمارستانی امام خمینی و شریعتی تهران مراجعه نموده بودند و بیماری استئاتوهپاتیت غیر الکلی آنها به اثبات رسیده بود مورد بررسی قرار گرفتند.

تعدادی از بیماران از سالهای قبل تشخیص فوق‌الذکر را داشتند و از مجموع بیش از ۵۰ نفر

در سال ۱۹۸۰، لودویگ و همکاران بیمارانی را شرح دادند که فاقد تاریخچه مصرف قابل توجه الکل بودند ولی با اینحال یافته‌های بیوپسی کبد آنها غیر قابل تمایز از بیماران با هپاتیت الکلی بود (۱) این بیماران با دو معیار تشخیص اصلی مشخص می‌شدند (تجمع چربی با هپاتیت لوبولار و عدم مصرف الکل) و به نام استئاتوهپاتیت غیر الکلی^۱ معرفی می‌شدند این یافته‌ها در ابتدا با شک و تردید همراه بودند ولی در طی ۲۰ سال اخیر، استئاتوهپاتیت غیر الکلی بطور فزاینده‌ای گزارش گردید و در حال حاضر بعنوان یک بیماری مجزا کلینیکی شناخته می‌شود. چندین نام دیگر (مثل هپاتیت الکلی کاذب، هپاتیت مشابه الکلی، هپاتیت کبد چرب، استئاتونکروز و هپاتیت دیابتیک) برای شرح این وضعیت بکار رفته‌اند ولی امروزه بیشتر به نام استئاتوهپاتیت غیر الکلی خوانده می‌شود و قسمتی از طیف بیماری کبد چرب غیر الکلی^۲ می‌باشد (۵ و ۶ و ۷ و ۸).

اگر چه شیوع استئاتوهپاتیت غیر الکلی بخوبی معین نشده ولی از سراسر دنیا گزارش گردیده و در ۱/۲ تا ۹٪ بیمارانی که بیوپسی شده‌اند گزارش گردیده است (۱ و ۲ و ۳ و ۴). در حقیقت شیوع استئاتوهپاتیت غیر الکلی حتی در بیماران بدون علامتی که مقادیر قابل ملاحظه الکل مصرف نمی‌کنند و در آنهاییکه نتایج منفی در آزمایشات سرولوژیک برای هپاتیت ویرال داشته‌اند ممکن است بالاتر باشد، بنابراین بسیاری از بیماران با افزایش آنزیمهای کبدی ممکن است

1- NASH= Non alcoholic steatohepatitis

2- NAFLD=Non alcoholic fatty liver disease

وزن، سابقه مصرف داروها، مشکلات طبی دیگر از جمله هیپرتانسیون، هیپرلیپیدمی، دیابت و دیگر بیماریها، همراه با محاسبه اندکس توده بدن^۵، دلیل ارجاع به پزشک، علائم در زمان ارجاع، شروع علائم تا زمان ارجاع و طول مدت پیگیری مورد سؤال قرار می‌گرفت.

ارزیابی آزمایشگاهی:

تستهای آزمایشگاهی در زمان ارجاع شامل تستهای کبدی (بیلی‌روبین توتال و مستقیم، ALT، ALKP، AST و آلبومین و سطح پروتئین توتال)، سرولوژی هیپاتیت B و C با بررسی HbsAg، HbcAb، HCVAb، سرولوژی اتوایمون^۶ (آنتی‌نوکلئوآنتی‌بادی)^۷، (آنتی‌میتوکندریال آنتی‌بادی)، (آنتی‌بادی بر علیه عضله صاف)^۸ انجام می‌شد. امکان اندازه‌گیری آنتی LKM1^۹ در زمان مورد بحث وجود نداشت. مطالعه متابولیسم آهن (آهن سرم در وضعیت ناشتا و TIBC^۹ و فریتین) و اندازه‌گیری سروپلاسمین و آنتی‌تریپسین صورت می‌گرفت. الکترولیت‌های سرم، کلسیم، فسفر، BUN، کراتینین، گلوکز، کلسترول و تری‌گلیسیرید نیز ارزیابی می‌گردید.

تمامی ۲۶ بیمار بیوپسی کبد شدند. در بیوپسی ۵ بیمار فیروز و در یک مورد سیروز وجود داشت. در تمامی نمونه‌های بیوپسی استئاتوزماکروویکولر و التهاب پارانشیمی با یا بدون فیروز و سیروز

در بررسی‌های اولیه ۲۶ نفر معیارهای لازم این مطالعه را دارا بودند. طول مدت پیگیری از ۴ ماه تا ۴۴ ماه بطور متوسط (۱۵/۲ ماه) بود. بیماران شامل افرادی بودند که آنزیمهای کبدی مختل و یا کبد چرب در سونوگرافی داشتند و تغییرات استئاتوهپاتیت در بیوپسی کبد بصورت ترکیبی از استئاتوز و انفیلتراسیون سلولهای تک هسته‌ای یا چند هسته‌ای (یا هر دو)، بالونی شدن سلولهای کبد و کانونهای نکروز با یا بدون فیروز و اجسام مالوری یا سیروز داشتند و در ضمن سابقه عدم مصرف الکل یا مصرف الکل کمتر از ۱۰ گرم روزانه داشتند.

در صورت مصرف الکل بیشتر از ۱۰ گرم در روز، مارکرهای ویرال هیپاتیت B یا HCVAb مثبت یا تستهای سرولوژی، آنتی‌میتوکندریال آنتی‌بادی^۱، آنتی‌نوکلئوآنتی‌بادی^۲ یا آنتی‌بادی بر علیه عضله صاف^۳ یا علائم دال بر هموکروماتوزیس (با آزمایش آهن سرم ناشتا و TIBC^۴ و سطوح فریتین) یا مقادیر پائین آنتی‌تریپسین بیماران از مطالعه حذف می‌شدند.

سابقه مصرف الکل با سؤال از خود بیمار در هنگام مراجعه اخیر و پاسخ آن در مراجعه اولیه به پزشک معالج و سپس سؤال از خانواده بیمار ارزیابی می‌گردید. بجز ۲ بیمار بقیه بیماران هیچ سابقه‌ای از مصرف الکل را در تمام طول عمر نداشتند. ۲ نفر (۷/۷٪) مصرف الکل گهگاهی را داشتند و هیچکدام از بیماران مصرف الکل بیشتر از ۱۰ گرم در روز را نداشتند. سن، جنس، قد،

5- BMI = Body Mass Index

6- ANA= Antinuclear Antibody

7- AMA= Anti Mitochondrial Antibody

8- LKM1= Antibody Liver/Kidney Microsome Type 1

9- TIBC= Total Iron Binding Capacity

1- AMA = Anti Mitochondrial Antibody

2- ANA = Anti Nuclear Antibody

3- SMA = Smooth Muscle Antibody

4- TIBC = Total Iron Binding Capacity

وجود داشت که این یافته‌ها حداقل توسط دو پاتولوژیست تأیید شدند.

نتایج:

متوسط سن بیماران $11/14 \pm 40/12$ (از ۱۷ تا ۶۷ سال) بود. از این تعداد ۱۱ نفر (۴۲/۳٪) زن و ۱۵ نفر (۵۷/۷٪) مرد بودند. ۲ نفر از بیماران (۷/۷٪) سابقه مصرف داروهای ایجاد کننده کبد چرب داشتند. سابقه عدم مصرف الکل در طول زندگی در ۹۲/۳٪ و مصرف الکل گهگاهی و نه بصورت منظم و پیوسته در ۲ نفر (۷/۷٪) وجود داشت. سابقه فشار خون در ۴ بیمار (۱۵/۴٪) وجود داشت. از ۱۳ بیماری که آزمایشات تیروئیدی برای آنها انجام شد ۲ نفر هیپوتیروئیدی داشتند و هیپرلیپیدمی در ۱۲ بیمار (۴۶/۲٪) وجود داشت.

دیابت در ۳ بیمار (۱۱/۵٪) و سابقه دیابت در افراد فامیل درجه یک در ۳ نفر (۱۱/۵٪) مشخص گردید. در یک بیمار زن ۴۷ ساله دیابتی و چاق با فشار خون بالا تست‌های AST و ALT در سیر بیماری طبیعی بود. ۱۰ بیمار (۳۸/۵٪) بدون علامت بودند و آزمایشات کبدی مختل به دلایل دیگر در آنها مشاهده شده بود و ۱۲ نفر (۴۲/۳٪) علائم غیر اختصاصی و فقط ۵ بیمار (۱۹/۲٪) علائم مرتبط با بیماری استئاتوهایتیت غیرالکلی را در هنگام مراجعه داشتند. در مجموع ۸۰/۸٪ علائم غیر اختصاصی داشته یا بدون علامت بودند. مدت زمان شروع علائم تا زمان ارجاع به پزشک بلافاصله از شروع علائم تا ۹۶ ماه متغیر بود. قد بیماران از ۱۵۳ تا ۱۹۰ سانتی‌متر با میانگین $169/15 \pm 9/02$ ، وزن بیماران از ۶۰ تا

۱۰۹ کیلوگرم با میانگین $78/92 \pm 14$ متغیر بود. اندکس توده بدن^۱ زنان از ۲۳/۴۴ تا ۴۰/۰۴ و میانگین $29/03 \pm 0/56$ متفاوت بود. اندکس توده بدن مردان از ۲۲/۲ تا ۳۲/۵۶ با میانگین $2/9 \pm 26/48$ متغیر بود. از ۴ بیمار چاق ۲ نفر مرد و ۲ نفر زن بودند (۱۵/۴٪) و یک بیمار زن چاقی عارضه دار داشت. مجموعاً ۵ نفر (۱۹/۲٪) چاق بودند، ۱۳ نفر از بیماران (۵۰٪) افزایش وزن داشتند که از این تعداد ۶ نفر زن و ۷ نفر مرد بودند. ۸ نفر (۳۰/۸٪) وزن طبیعی داشتند که ۲ نفر از آنها زن و ۶ نفر مرد بودند.

در آزمایشات انجام شده از کل بیماران ۱۲ نفر هیپرلیپیدمی داشتند. (۴۶/۲٪) که ۱۱ نفر تری گلیسرید بالا (۴۲/۳٪) و ۸ نفر (۳۰/۸٪) کلسترول بالا داشتند. یک نفر فقط کلسترول بالا داشت و در بقیه کلسترول همراه با تری گلیسرید افزایش یافته بود. از کل بیماران یک نفر فریتین بالا داشته (۳ برابر نرمال) ولی اشباع ترانسفرین آن زیر ۴۰٪ بود. ALB فقط در یک نفر پایین بود (۳/۸٪). در نوبت اول ALT در ۳ نفر (۱۱/۵٪) در حد طبیعی و در ۹ نفر (۳۴/۶٪) بیشتر از یک و کمتر از ۲ برابر طبیعی بود. در ۸ نفر (۳۰/۸٪) بیشتر از ۲ و کمتر از ۳ برابر طبیعی بود و در دو نفر (۷/۷٪) بیشتر از ۳ و کمتر از ۴ برابر طبیعی بود و فراوانی یک تا ۳ برابر طبیعی بود (۶۵/۴٪) بود.

AST در ۳ نفر (۱۱/۵٪) در حد نرمال و ۱۴ نفر بین یک تا دو برابر حد فوقانی طبیعی (۵۳/۸٪) و ۷ نفر (۲۶/۹٪) بین ۲ تا سه برابر طبیعی و ۲ نفر (۷/۷٪) بیشتر از ۳ برابر محدوده نرمال بود و در مجموع بیشترین فراوانی بین یک تا ۲ برابر نرمال

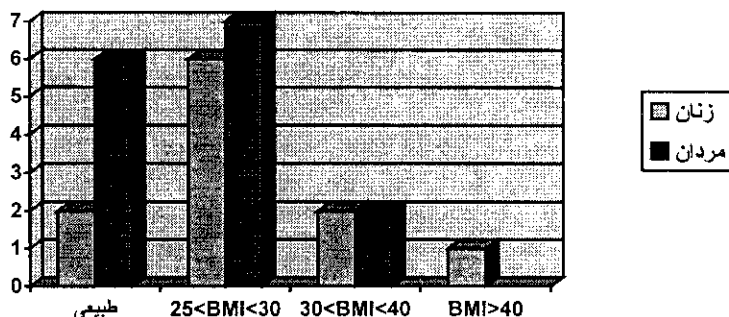
1- BMI= Body Mass Index

ابتدا یا سیر بیماری $ALT > 5$ برابر طبیعی داشتند ۲ نفر وزن طبیعی و ۳ نفر افزایش وزن داشتند و هیچکدام چاق نبودند و ۳ نفر هیپرلیپیدمی و ۲ نفر فیروز در بیوسی کبد داشتند. یک زن ۴۷ ساله با دیابت و چاقی در سیر بیماری آنزیم‌های کبدی طبیعی داشت. میزان ALKPh در $91/3\%$ تا 100% موارد با تکرار آزمایشات در محدوده طبیعی بود. در سیر بیماری فقط ۳ نفر بیلی‌روبین بالاتر از حد طبیعی پیدا نمودند.

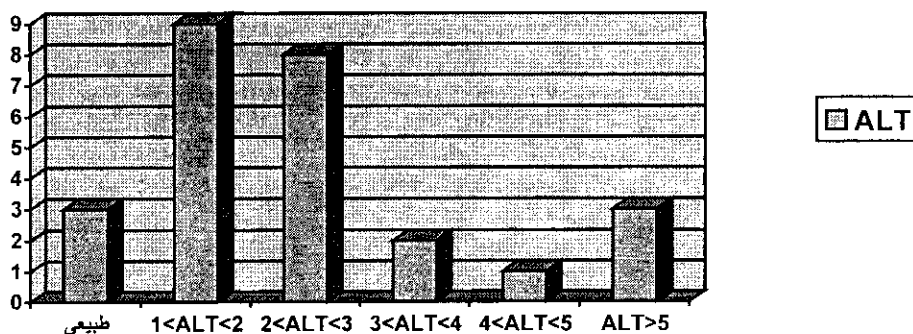
GT - ۷ بالا در ۲ نفر از ۱۳ نفری که آزمایش آنها چک گردیده بالا بود. در سونوگرافی ۱۹ نفر (73%) کبد چرب داشتند.

و در مرحله بعد بین ۲ تا ۳ برابر طبیعی بود و فراوانی بین یک تا ۳ برابر نرمال ($80/8\%$) بود. در ۵ بیمار نسبت $AST/ALT > 1$ بود که از این تعداد ۲ نفر (40%) فیروز در بیوسی کبد داشتند و همگی سن بالای ۴۱ سال با طیف سنی ۴۱ تا ۵۵ سال و متوسط سن $48/2$ سال داشتند. احساس خستگی در هر ۵ بیمار و هیپرلیپیدمی در ۳ نفر آنها وجود داشت.

از ۱۵ بیماری که در بدو مراجعه یا سیر بیماری $ALT >$ برابر حد طبیعی داشتند ۹ نفر مرد و ۶ نفر زن بودند. این بیماران طیف سنی ۱۷ تا ۶۷ سال با میانگین سنی $37/8$ سال داشتند و فقط در سه نفر سن بالای ۴۵ سال بود. از ۵ بیماری که در



نمودار ۱: اندکس توده بدن



نمودار ۲: ALT در نوبت اول

بحث:

زنان در دهه پنجم و ششم شایعتر بود. دیابت غیروابسته به انسولین و مقادیر قند خون بالا در ۳۴٪ تا ۷۵٪ و در مقاله Bacon در ۲۱٪ بیماران با استئاتوهپاتیت غیر الکلی گزارش شده است. در گزارشهای جوامع غربی بیماری در زنان بیشتر اتفاق می افتد (جدول ۱). (۶۵٪ تا ۸۳٪)، اگر چه Bacon و همکارانش (۱۲) درصد بالاتری در مردان پیدا نمودند (۵۸٪). در ۲۶ بیمار استئاتوهپاتیت غیر الکلی که مورد مطالعه قرار گرفتند برخلاف بسیاری از مطالعات قبلی در خارج کشور بیماری (۱۲ و ۱۶ و ۱۹ و ۲۰ و ۲۱) استئاتوهپاتیت غیر الکلی در مردان ایرانی شایعتر بود (۵۷/۵٪) و دیابت یافته بارزی نبود (۱۱/۵٪). عمده بیماران ما (۸۰/۸٪) در بدو مراجعه یا بدون علامت بودند یا علائم غیر اختصاصی داشتند و بدلیل آزمایشات کبدی مختل و یا گزارش سونوگرافی کبد چرب پیگیری شدند. در مطالعات جوامع غربی ۴۸ تا ۱۰۰ درصد بیماران بدون علائم کبدی بودند (جدول ۱) (۱، ۱۲، ۱۶، ۱۹، ۲۰، ۲۱) هیپرلیپیدمی در ۲۰ تا ۸۰ درصد بیماران غربی گزارش شده است. ۴۲/۳ درصد از بیماران ما هیپرلیپیدمی داشتند. فیروز شدید در ۱۵ تا ۵۰٪ و سیروز ۷ تا ۱۶٪ بیماران بروز می کند (۳ و ۱۱ و ۱۲). در بیماران ما ۵ نفر فیروز (۱۹/۲٪) و یک نفر سیروز داشتند. لذا نباید کبد چرب را بعنوان یک بیماری خوش خیم و غیر پیشرونده در نظر گرفت.

شیوع استئاتوهپاتیت غیر الکلی در جمعیت کلی بخوبی مشخص نشده است. در بین بیمارانی که بیوپسی کبد داشته اند استئاتوهپاتیت غیر الکلی در تقریباً ۷ تا ۹ درصد جوامع غربی (۲ و ۱) و ۱/۲ درصد ژاپنی ها (۲۴) دیده شده است. استئاتوهپاتیت در ۳٪ افراد غیر چاق و ۱۹٪ افراد چاق و در حدود نیمی از افراد با چاقی عارضه دار گزارش گردیده است. (۲۲ و ۱۵) بنابراین دیده می شود که شیوع این بیماری از هپاتیت های ویرال و دیگر بیماریهای کبدی در بسیاری از ممالک بیشتر است و نیز بیماری کبد چرب غیر الکلی در ۱۰ تا ۲۴ درصد جمعیت کشورهای مختلف با شیوع ۵۷/۵ تا ۷۴ درصد در افراد چاق گزارش گردیده است (۲). در بیشتر مطالعات در غرب ۶۹٪ تا ۱۰۰٪ بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت غیر الکلی چاق بودند (جدول ۱). در مطالعه Bacon و همکارانش (۱) شیوع چاقی ۳۹٪ بوده است. در حالیکه در مطالعه ما ۱۹/۲ درصد بیماران چاق بودند و نیمی از بیماران افزایش وزن داشتند و لذا بیشترین فراوانی استئاتوهپاتیت غیر الکلی در بیماران ما در افرادی که افزایش وزن داشتند و نه افراد چاق مشاهده می گردید. استئاتوهپاتیت غیر الکلی در همه سنین گزارش شده است ولی بیشتر موارد در جوامع غربی در دهه های پنجم و ششم شایعتر بوده است. در مطالعه اخیر بیماری در مردان در دهه چهارم و سپس دهه پنجم و در

جدول ۱: مقایسه مطالعات بیماران با استئاتوهپاتیت غیر الکلی

بدون علامت کبدی (درصد)	هیپرلیپیدمی (درصد)	دیابت (درصد)	چاقی (درصد)	زن (درصد)	سن متوسط (سال)	تعداد	
-	۶۷	۵۰	۹۰	۶۵	۵۴	۲۰	Ludwig (۱) و بقیه ۱۹۸۰
-	۶۳	۷۵	۱۰۰	۷۵	۵۲	۱۶	Gitoh (۱۹) بقیه ۱۹۸۷
۷۷	۲۰	۵۵	۷۱	۸۱	۵۲	۳۹	Dieh (۱۶) و بقیه ۱۹۸۸
۱۰۰	-	۵۱	۶۹	۷۸	۵۳	۴۹	Lee (۲۰) ۱۹۸۹
۴۸	۹۱	۳۶	۹۵	۸۳	۴۹	۴۲	Powell (۲۱) و بقیه ۱۹۹۰
۶۴	۲۱	۲۱	۳۹	۴۲	۴۷	۳۳	Bacon (۱۲) و بقیه ۱۹۹۴
۸۰/۸	۴۲/۳	۱۱/۵	۱۹/۲	۴۲/۳	۴۰	۲۶	مطالعه فعلی

استئاتوز ماکرو و زیکولر بطور شایع در سوء تغذیه پروتئین، انسرژی، چاقی، گرسنگی حاد، تجمع کربوهیدرات و درمان با گلوکوکورتیکوئیدها رخ می‌دهد ارتباط بین تجمع چربی (استئاتوز)، استئاتوهپاتیت و فیروزنز بخوبی روشن نیست. پراکسیده شدن کبدی چربیها ممکن است منجر به تولید واسطه‌های بالقوه سمی گردند که می‌توانند پاسخ التهابی در کبد ایجاد نمایند. با این وجود کبد چرب ایزوله بدون هیپاتیت شایعتر از استئاتوهپاتیت رخ می‌دهد. بنابراین معلوم نشده که آیا تجمع چربی در کبد مسئول التهاب است یا اینکه التهاب برانگیخته شده توسط بعضی محرک‌ها سبب بدی کارکرد سلولی و بالطبع استئاتوز می‌گردد.

در یک مطالعه نشان داده شد که سن بالا، چاقی و دیابت قندی، نسبت AST/ALT بالاتر از یک با خطر فیروز کبدی شدیدتر همراه می‌باشد (۹ و ۱۰). میانگین سنی بیماران ما با نسبت $AST/ALT > 1$ بالاتر از متوسط سنی کل بیماران بود و بروز فیروز در این گروه و بیمارانی که $ALT > 5$ داشتند بیشتر بود (۴۰٪) و ۶۰ درصد افراد این دو گروه هیپرلیپیدمی داشتند. پاتوزنز کبد چرب چندگانه است، سوال مهم این است که آیا استئاتوز به تنهایی یک نقش اتیولوژیک سببی مستقیم در پیشرفت بیماری دارد و یا تنها یک عامل فرعی و جانبی به مکانیسم‌های دیگر التهاب و اسکار می‌باشد.

است بالقوه سبب پاتوژنز استئاتوهایتیت غیر الکلی در این بیماران گردد.

یک مطالعه نشان داد که هپاتوسیت‌های جدا شده از کبد چرب الکلیک افزایش حساسیت به آسیب آنوکسیک دارند بر طبق این مطالعه شدت استئاتوز ممکن است آسیب کبدی هیپوکسیک را تحت تأثیر قرار دهد. هیپوکسی مرکز لوبولی بمدت طولانی به عنوان یک مکانیسم مهم آسیب در بیماری کبدی الکلیک در نظر گرفته می‌شد. سیتوکروم P450E1^۲ کبدی در بیماران استئاتوهایتیت غیر الکلیک افزایش می‌یابد. قسمتی از افزایش مصرف اکسیژن در بیمار کبدی الکلیک القاء CYP2E1^۳ می‌باشد. افزایش بیان توزیع بطور عمده مرکز لوبولی این آنزیم در استئاتوهایتیت غیر الکلیک پیشنهاد می‌نماید که هیپوکسی مرکز لوبولی نیز ممکن است نقشی در کبد چرب غیر الکلیک داشته باشد (۲۳). به منظور درمان کارآمد برای استئاتوهایتیت غیر الکلیک تحقیقات بیشتری برای شناخت پاتوژنز بیماری نیاز می‌باشد. درمان در حال حاضر تغییر عواملی است که بطور شایع همراه با استئاتوهایتیت غیر الکلیک است. کاهش وزن، ورزش، درمان هیپرلیپیدمی و هیپرگلیسمی و قطع داروهای بالقوه سمی اساس درمان می‌باشد. مصرف ویتامین E بصورت روزانه در اطفال سبب نرمال شدن آمینوترانسفرازها و آلکالین فسفاتاز در بچه‌های با استئاتوهایتیت غیر الکلیک گردیده است (۴). استفاده از متفورمین پیشنهاد شده است (۱۳). با شناخت بیشتری از سیتوکین‌های فعال کننده مسیر

تزریق داخل پریتون آنسولین در طی زمان دیالیز داخل صفاقی منجر به استئاتوز و استئاتوهایتیت در قسمت زیر کپسولی در بیماران با دیابت وابسته به انسولین می‌گردد (۱۸). اینکه چرا هیپرانسولینمی سبب استئاتوز کبدی می‌گردد با مکانیسم‌های شناخته شده عمل انسولین می‌تواند شرح داده شود. همراهی بین هیپرانسولینمی و بروز استئاتوهایتیت غیر الکلیک گزارش گردیده است (۱۴ و ۱۷) و در حال حاضر هیپرانسولینمی و مقاومت محیطی به انسولین بعنوان عوامل مهم بروز استئاتوهایتیت غیر الکلیک در نظر گرفته می‌شوند.

نقش اندوتوکسین در پاتوژنز استئاتوهایتیت غیر الکلیک در ابتدا با بروز بالای استئاتوهایتیت غیر الکلیک و سیروز در بیماران با جراحی بای پس ژژونوم - ایلئال برای چاقی پیشنهاد شد. جراحی به تنهایی باعث اندوتوکسمی پورت می‌گردد و خطر استئاتوهایتیت غیر الکلیک در دوره پس از عمل با درمان آنتی‌بیوتیکی کاهش می‌یابد. اخیراً Diehi نشان داد که موشهای چاق با استئاتوز شدید حساسیت بیشتری به اندوتوکسین تا گروه کنترل لاغر دارند که سریعاً استئاتوهایتیت غیر الکلیک را پس از در معرض قرار گرفتن به دوزهای پائین لیپوپلی‌ساکارید بروز می‌دهند. موشهای چاق نیز آسیب در کارکرد فاگوسیتی سلولهای کوپفر دارند که تسهیل اندوتوکسمی سیستمیک مزمن با درجات کم ممکن است مسئول بیان افزایش یافته TNF α ^۱ بوسیله بافت چربی باشد (۱۶). افزایش سطوح TNF α در افراد چاق ممکن

2- P450E1=Cytochrome P-450 2E1

3- CYP2E1 = Cytochrome P2E1

1- TNF- α = Tumor Necrosis Factor- α

- 8-Lonardo A; Non alcoholic steatohepatitis and the "bright liver syndrom" should a recently expanded clinical entity be future expanded ? (letter). *AM J Gastroenterology* 1995; 90: 2072 – 4.
- 9-Angulo P, Deuch JC, Batts KP, Lindor KD; Independent predictors of liver fibrosis in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1326- 1362.
- 10-Younossi ZM, Gramlich TL, Bacon BR, Matteoni CA, Boparai N,O,Neil R., etal;Iron in non alcoholic fatty liver disease myth or reality? *Gastroenterology* 1999; 116: 1292A.
- 11-Lavin JE; vitamin E treatment of non alcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *pediatr* 2000 Jun: 736 (6): 739-8
- 12-Bacon Bruce R., Farahvash M. G. Janney CG., Neuschwander-Terri BA.; Steatohepatitis, A expanded clinical entity *Gastroenterology* 1994; 107 : 1103-1109.
- 13-Lin HZ, Yang SQ, Kujhada F; Metformin reverses fatty liver in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med* 2000, 6 (9): 998-1003.
- 14-Tankurt E; Hyperinsulinemia and insulin resistance in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepato* 1999, 31: 963-8(letter).
- 15-Wanless, I.R., and Ientz JS; Fatty liver hepatitis (steato hepatitis) and obesity: An autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990, 12: 1106.
- 16-Diehl, A. M, Goodman Z, Ishak KG; Alcohol like liver disease in non alcoholics. *Gastroenterology*. 1998, 95: 1026.
- 17-Brent A, Neusch wander-Tetri M. D.; A Resistance movement in NASH. *Gastroentology* 2001, vol 96. 2813-2814.
- 18-wanless IR, Bargman J, Oreopoulos DG, Vas SI; Subcapsular steatonecrosis of the liver in response to peritoneal insulin delivery. *Mod pathol* 1989; 2; 69-74.
- 19-Itoh S, Youngel T, Kawagoe K; Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterology* 1987; 8:650-654.
- 20-Lee RG; Nonalcoholicsteato hepatitis; A study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989; 20: 594-598.
- 21-Powell EE, cooksley WGE, Hanson R, searle J, Hallday Jw; The natural history of nonalcoholic steatohepatitis. A follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11:74-80.
- 22-Silverman JF, O, Brien KF,Long S; Liver pathology in morbidly obese patients with التهابی در پیشرفت بیماری، درمانهای آینده استئاتوهپاتیت غیرالکلی ممکن است تلاش برای جلوگیری از آزاد شدن این عوامل باشد.
- نتیجه اینکه بر خلاف بسیاری از مطالعات قبلی در جوامع غربی که این بیماری در زنان چاق با دیابت شرح داده شده است در این مطالعه بیماری در مردان شایع تر بود و دیابت یافته بارزی نبود و لذا می‌بایست استئاتوهپاتیت غیرالکلی در طیف وسیع‌تری از افراد (مرد یا زن، چاق یا لاغر، دیابتیک یا قند خون طبیعی) با تستهای کبدی مختل جستجو نمود و بخصوص در بیماران ایرانی در افراد با افزایش وزن و هیپرلیپیدمی می‌بایست در نظر گرفته شود.
- منابع:
- 1- Ludwig J, Viggiano TR, MCGill DB, Oh BJ; Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo clinic experiences with a hitherto unnamed disease *Mayoclinic proc* 1980; 55: 434-438.
- 2- Propst A, Propst T, Judmaie G, Vogel W; Prognosis in nonalcoholic steatohepatitis (letter), *Gastroentology* 1995; 108: 1607.
- 3-Sheth SG, Gordon FD, Chopar S; Non alcoholic steatohepatitis. *Ann intern Med*.1997; 126: 137-142.
- 4-Bodardus C, Lilliojas S, Howard BV, Reaven G, Mott D Relationships between insulin secretion,insulin action, and fasting plasma glucose concentration in non diabetic and non insulin depend subjects. *J Clin Invest*. 1984;74;1238-46.
- 5-Marubino AT jr, Buchwald H; Hepatic lesions of pericellular fibrosis in morbid obesity, and after jejunoileal by pass. *AM J Clin Pathol*. 1976; 66: 684 – 91.
- 6-Fletcher L. M., Kwoh-Gain I., Powell E.; Markers of chronic alcohol ingestion in patients with Non alcoholc Steatohepatitis and aid to diagnosis. *Hepatology*. 1991; 13; 455- 9.
- 7-Naasrallah sm; Hepatic morphology in obesity. *Dig dis sci*. 1981; 26: 325-7

patients with nonalcoholic steatohepatitis (hepatology 1998; 27): 1280-1330.
24-Nonomura A, Mizukami Y, Unoura M; Clinicopathologic study of alcohol-like liver disease in nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. Gastroentology Jpn 1992; 27: 521.

and without diabetes. Am J Gastroentology 1990; 85; 1349-55.
23-Weltman M D, Farrell GC, Hall P, Ingelman - Sundberg M Linddle; Hepatic cytochrome p4502 E1 is increased in