مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی دوازدهم، شماره‌ی ۵، صفحه‌های ۴۹۹ ـ ۴۹۳ (دی ۱۳۸۹)

مقاله‌ی پژوهشی

شاخص‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو و وضعیت آنتی‌اکسیدانی در بیماران کبد چرب غیر الکلی

ایوا اورنگی[۱]، دکتر علیرضا استادرحیمی[۲]، دکتر رضا مهدوی[۲]، دکتر محمدحسین صومی[۱]، دکتر محمدکاظم طرزمنی[۳]

۱) مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تبریز. ۲) دانشکده‌ی بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز. ۳) گروه رادیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول**: تبریز، خیابان گلگشت، ، دانشکده‌ی بهداشت و تغذیه، صندوق پستی:۵۱۶۶۶۱۴۷۱۱، دکتر علیرضا استادرحیمی؛ e-mail: ostadrahimia@tbzmed.ac.ir

چکیده

مقدمه: کبد چرب غیر الکلی (NAFLD)، طیفی از بیماری‌های بالینی می‌باشد که سبب‌شناسی آن از استئاتوز کبدی ساده تا استئاتوهپاتیت غیر الکلی، سیروز و کارسینوم کبدی را شامل می‌شود. نظر به اهمیت چاقی به عنوان عامل خطرساز، و استرس اکسیداتیو به عنوان عامل موثر در بیماری‌زایی، بروز التهاب و پیشرفت بیماری، پژوهش کنونی با هدف تعیین میزان اضافه وزن، چاقی و بررسی وضعیت استرس اکسیداتیو در بیماران کبد چرب غیرالکلی صورت گرفت. مواد و روش‌ها: در این بررسی مورد- شاهدی، ۵۰ فرد مبتلا به کبد چرب غیر الکلی و ۴۸ فرد سالم شرکت داشتند. اندازه‌گیری‌های تن‌سنجی، تعیین سطح سرمی آنزیم‌های کبدی، پروفایل لیپیدی، ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی (TAC) و مالون‌دی‌آلدئید (MDA) براساس روش استاندارد صورت گرفت. تحلیل‌های آماری داده‌ها با نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۱/۵ انجام شد. یافته‌ها: در بیماران کبد چرب غیر الکلی میانگین نمایه‌ی توده‌ی بدن (BMI) به طور معنی‌داری از گروه شاهد بیشتر بود. تفاوت معنی‌داری از نظر میانگین سطح سرمی MDA در دو گروه مورد بررسی وجود نداشت (P=۰/۱)، در صورتی‌که میانگین سطح سرمی TAC در بیماران به طور معنی‌داری از گروه شاهد، پایین‌تر بود (P=۰/۰۲). نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌های پژوهش کنونی، کنترل اضافه وزن و چاقی در افراد سالم جامعه برای جلوگیری از ابتلا و در بیماران به منظور جلوگیری از پیشرفت بیماری ضروری به نظر می‌رسد، هم‌چنین با توجه به پایین بودن سطح سرمی TAC در این بیماران، توصیه به مصرف منابع سرشار از مواد آنتی‌اکسیدان و مکمل‌های آن، می تواند در مراحل درمانی ارزشمند باشد.

واژگان کلیدی: کبد چرب غیر الکلی، چاقی، استرس اکسیداتیو، ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی، مالون‌دی‌آلدئید

دریافت مقاله: ۸۹/۲/۴ ـ دریافت اصلاحیه: ۸۹/۵/۲۵ ـ پذیرش مقاله: ۸۹/۵/۲۷

مقدمه

کبد چرب غیرالکلی (NAFLD)[i] بیماری شایعی است که اولین بار در سال ۱۹۸۰ توسط لودویگ و همکاران شناسایی شد و شامل بیمارانی بود که تاریخچه‌ای از مصرف الکل نداشتند، اما یافته‌های نمونه‌برداری کبد آن‌ها با هپاتیت الکلی، غیر قابل افتراق بود.[۱] کبد چرب غیرالکلی طیفی از بیماری‌های بالینی می‌باشد، سبب‌شناسی از استئاتوز کبدی ساده تا استئاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH)[ii]، سیروز و کارسینوم کبدی را شامل می‌شود.[۲]

i-Non Alcoholic Fatty Liver Disease

ii-Non Alcoholic Steatohepatitis

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-16]

گزارش‌های جدید حاکی از این است که شیوع کبد چرب غیرالکلی در جامعه‌ی بشری بیشتر از آن چیزی است که در ابتدا حدس زده می‌شد و بسیاری از بیماران بدون عوامل خطر شناخته شده برای این بیماری، مانند چاقی، دیابت، افزایش چربی خون یا موارد اختصاصی شامل تغذیه‌ی وریدی طولانی مدت، سوء تغذیه‌ی پروتئین- کالری، عمل جراحی بای پس ژژنو- ایلئال یا مصرف داروهای خاص به آن مبتلا شده‌اند.[۳] در حقیقت بررسی‌های انجام شده با سونوگرافی در جامعه‌ی غربی از ۲۵٪ شیوع این وضعیت بیماری خبر می‌دهد.[۴-۵] متأسفانه در مورد شیوع کبد چرب غیرالکلی در ایران آمار چندانی در دسترس نمی‌باشد. مانند بیشتر بیماری‌های مزمن کبدی، اغلب مبتلایان به کبد چرب غیرالکلی بدون علامت هستند و تنها بعد از یافتن جواب‌های غیرطبیعی آزمون‌های آزمایشگاهی، و یا به دلیل انجام سونوگرافی به علت‌های مختلف مانند سنگ‌های صفراوی، بیماری کبد چرب در آن‌ها تشخیص داده می‌شود.[۶] سبب‌شناسی کبد چرب غیرالکلی هم‌چنان در پرده‌ی ابهام از قرار دارد، مهم‌ترین فرضیه در سبب‌شناسی این بیماری، تئوری دو مرحله‌ای نام دارد که شامل موارد زیر است:۱) مقاومت انسولینی (سازوکار کلیدی که منجر به استئاتوز و استئاتوهپاتیت می‌شود) و ۲) آسیب اکسیداتیو (که منجر به التهاب و پیشرفت بیماری می‌شود).[۷]

استرس اکسیداتیو در سیستم‌های بیولوژیک برای اولین بار توسط سیز و همکاران مطرح شد و آن‌ها استرس اکسیداتیو را به عنوان عدم تعادل در سیستم پرواکسیدان/ آنتی‌اکسیدان تعریف کردند که این عدم تعادل، به سوی اکسیدان‌هایی است که منجر به آسیب می‌شوند.[۸] در شرایط طبیعی، سوخت و ساز هوازی کبد با تولید ثابت پرواکسیدان‌هایی مانند گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)[i] می‌باشد که تعادل را از راه مصرف آنها با سرعت مشابه توسط آنتی‌اکسیدان‌ها برقرار می‌کند. عدم تعادل در معادله‌ی پرواکسیدان/ آنتی‌اکسیدان برای جانشینی پرواکسیدان‌ها فرضیه‌ی استرس اکسیداتیو را در کبد مطرح می‌نماید (شرایطی که سبب ایجاد رویدادهای پاتولوژیک در این اندام حیاتی می‌شود). گونه‌های فعال اکسیژن با اثرات سمی خود منجر به پراکسیداسیون لیپیدهای غشایی و تولید مالون‌دی‌آلدئید (MDA)[ii] و 4-HNE[iii] می‌گردند و می‌توانند با فعال‌سازی سلول‌های ستاره‌ای شکل در کبد که کلاژن را سنتز می‌کنند، سبب ایجاد فیبروز کبدی شوند. سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن نیز از سلول‌ها در برابر این استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند.[۹] در میان پژوهش‌های انجام شده در این زمینه، کوشان و همکاران و نیز سانیل و همکاران، بالا بودن سطح پراکسیداسیون لیپیدی[۱۰-۱۱] و برخی دیگر همچون رزلت و همکاران، عدم تغییر در سطح سرمی شاخص‌های استرس اکسیداتیو[۱۲] را گزارش کرده‌اند. با توجه به نقش چاقی به عنوان یکی از عوامل خطرساز اصلی این بیماری و پراکسیداسیون لیپیدی و نیز نقش آن در بروز التهاب و پیشرفت کبد چرب غیر الکلی به استئاتوهپاتیت غیر الکلی، پژوهش کنونی با هدف تعیین میزان اضافه وزن و چاقی، بررسی وضعیت استرس اکسیداتیو و مقایسه‌ی سطح سرمی مالون‌دی‌آلدئید و ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی در بیماران کبد چرب غیرالکلی با افراد سالم انجام گردید.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه‌ی مورد- شاهدی از بیماران مراجعه‌کننده‌ی داوطلب به کلینیک تخصصی شیخ الرئیس تبریز ۵۰ زن و مرد ۱۹ تا ۷۶ سال مبتلا به کبد چرب غیرالکلی غیردیابتی به عنوان گروه مورد و ۴۸ زن و مرد ۲۲ تا ۶۲ سال سالم به عنوان گروه شاهد در مدت ۸ ماه انتخاب شدند. برای بیماران سونوگرافی و آزمایش‌های بیوشیمیایی مربوط به سطح آنزیم‌های کبدی، هپاتیت B و C انجام شد و توسط پزشک فوق تخصص گوارش مبتلایان به کبد چرب غیرالکلی گزارش و در صورت داشتن شرایط زیر، وارد بررسی شدند:

سن بیشتر از ۱۸ سال، عدم وجود حاملگی و شیردهی، عدم انجام پیوند کبد، عدم مصرف داروهایی مانند کورتیکواستروئیدها، آمیوداروون، تاموکسی‌فن، پرهکسیلین، متوتروکسات، عدم دریافت تغذیه‌ی کامل وریدی، عدم کاهش وزن سریع و عدم ابتلا به دیابت، نارسایی قلبی، تیروئید، بیماری‌های کلیوی، هماتوکروماتوز ارثی و ویلسون، نداشتن آزمایش مثبت ویروس هپاتیت B، C و هپاتیت اتوایمیون، عدم نقص آلفا-۱ آنتی‌تریپسین و عدم مصرف مکمل ویتامین‌های A، E و C. گروه شاهد نیز از میان افراد همسان‌سازی شده از نظر سن با گروه مورد، انتخاب شدند. شرط ورود این

i-Reactive Oxygen Species
ii - Malondialdehyde
iii - 4-HydroxyNonEnal

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-16]

افراد به پژوهش، سطح طبیعی آنزیم‌های کبدی و تشخیص کبد سالم توسط انجام سونوگرافی بود. پس از گرفتن رضایت‌نامه‌ی کتبی، برای هر فرد پرسش‌نامه‌ی عمومی و پزشکی (شامل بررسی سطح سواد، سابقه‌ی بیماری و مصرف داروهای خاص) تکمیل شد.

برای جمع‌آوری داده‌های تن‌سنجی، قد و وزن افراد مورد بررسی با استفاده از ترازوی عقربه‌ای سکا با دقت ۰/۱ کیلوگرم متصل به قدسنج درجه‌بندی شده با دقت ۰/۱ سانتی‌متر اندازه‌گیری شد و در نهایت نمایه‌ی توده‌ی بدن بر اساس فرمول زیر مصاحبه شد:

$$BMI^{i} = \frac{\text{وزن (کیلوگرم)}}{\text{مجذور قد (متر)}}$$

از تمام افراد شرکت‌کننده در بررسی ۱۰ سی‌سی خون وریدی در حالت ناشتا گرفته شد. برای اندازه‌گیری متغیرهای پروفایل لیپیدی، آنزیم‌های کبدی ALT[ii] و AST[iii] و ALp[iv] از کیت‌های شرکت پارس آزمون و دستگاه اتوآنالیزور Abbott (Alcyon 300) استفاده شد.

در بررسی حاضر مالون‌دی‌آلدئید (MDA) به عنوان یکی از مهم‌ترین نشانگرهای زیستی و یک شاخص کلی برای میزان پراکسیداسیون لیپیدی، با توجه به حلالیت بالای آن در سرم، توسط آزمون TBARS[v] اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی(TAC)[vi] با استفاده از کیت Randox و توسط دستگاه اتوآنالیزور صورت گرفت.

ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی برآوردی از ترکیب پتانسیل آنتی‌اکسیدان‌های مختلف در بدن است که در تعامل با یکدیگر عمل می‌کنند. به نظر می‌رسد اندازه‌گیری این شاخص نسبت به شاخص‌های انفرادی وضعیت آنتی‌اکسیدانی (مثل آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان SOD، CAT و GPX) بهتر باشد، زیرا در محیط زنده فعل و انفعالات پیچیده‌ای بین نیروهای آنتی‌اکسیدانی و اکسیدان‌ها روی می‌دهد و آنچه توسط این شاخص برآورد می‌شود نتیجه‌ی خالص این فعل و انفعالات می‌باشد.[۱۰]

تحلیل آماری داده‌ها، با استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام گرفت. تمام متغیرهای کمی به صورت میانگین و خطای استاندارد و متغیرهای کیفی به صورت تعداد و درصد بیان گردیدند. برای مقایسه‌ی میانگین متغیرهای کمی در دو گروه از آزمون تی و برای بررسی ارتباط بین متغیرهای کمی از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. سطح معنی‌دار از نظر آماری $P<۰/۰۵$ تعریف گردید.

یافته‌ها

۵۰ نفر شامل ۲۸ مرد و ۲۲ زن درگروه کبد چرب غیرالکلی و ۴۸ نفر شامل ۲۱ مرد و ۲۷ زن در گروه شاهد قرار گرفتند. ویژگی‌های عمومی، تن‌سنجی و بیوشیمیایی افراد شرکت‌کننده در بررسی، در جدول ۱ نشان داده شده است.

دو گروه مورد پژوهش از نظر سن، جنس و قد، اختلاف معنی‌داری نداشتند. شاخص‌های تن‌سنجی وزن و BMI به طور معنی‌داری در مبتلایان به کبد چرب غیرالکلی بیشتر از افراد سالم بود.

جدول ۲ توزیع فراوانی و درصد افراد در دو گروه مورد بررسی برحسب BMI را نشان می‌دهد. در گروه NAFLD، ۶٪ افراد در گروه کنترل شاهد ۳۱/۳٪ افراد در محدوده‌ی وزن طبیعی قرار داشتند. در گروه NAFLD، ۳۰٪ افراد در محدوده‌ی اضافه وزن، ۴۲٪ در محدوده‌ی چاقی درجه I، ۱۸٪ چاقی درجه II و ۴٪ چاقی درجه III بودند، به این ترتیب در گروه شاهد نیز ۳۷/۵٪ افراد در محدوده‌ی اضافه وزن، ۲۵٪ در محدوده‌ی چاقی درجه I و ۶/۳٪ در محدوده‌ی چاقی درجه II بودند.

بر اساس آزمون آماری مجذور خی بین دو گروه مورد بررسی از نظر میزان شیوع چاقی اختلاف معنی‌داری وجود داشت ($P=۰/۰۰۳$ و ۱۵/۶۹= مجذور خی). یافته‌ها حاکی از شیوع بیشتر چاقی در بیماران کبد چرب غیرالکلی نسبت به گروه شاهد بود (۶۴٪ در برابر۳۱/۳٪). براساس یافته‌های سونوگرافی، ۷۳/۵٪ از بیماران در هر دو جنس، در درجه I و ۲۸/۵٪ در درجه II بیماری بودند (جدول ۳).

میانگین و خطای استاندارد سطح سرمی آنزیم‌های کبدی ALT و AST به طور معنی‌داری در گروه کبد چرب غیرالکلی از شاهد بالاتر بود ($P<۰/۰۰۱$).

i - Body Mass Index
ii-Alanine aminotransferase
iii-Aspartate aminotransferase
iv-Alkaline phosphatase
v- Thiobarbituric acid reactive substances
vi -Total Antioxidant Capacity

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-16]

جدول ۱- میانگین و خطای استاندارد شاخص‌های عمومی، تن‌سنجی و بیوشیمیایی در دو گروه کبد چرب غیرالکلی و شاهد

شاخص	کبد چرب غیرالکلی (۵۰=تعداد)	شاهد (۴۸=تعداد)	P†
سن (سال)	۴۵/۸±۱/۸*	۴۳/۸±۱/۶*	۰/۴۲
نسبت زن/ مرد	۲۸/۲۲	۲۱/۲۷	
قد (سانتی‌متر)	۱۶۵/۲±۱/۵۲	۱۶۳/۲±۱/۴۴	۰/۳۴
وزن (کیلوگرم)	۸۵/۶±۱/۹۵	۷۲/۵±۱/۹	<۰/۰۰۱
BMI (کیلوگرم بر متر)	۳۱/۳±۰/۶۳	۲۷/۵±۰/۷	<۰/۰۰۱
لیپیدهای سرم			
کلسترول (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۲۳۴/۲±۶/۴۶	۲۴۴/۲±۹/۶۵	۰/۴۸
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۱۹۳/۷±۱۱/۳۵	۱۶۴/۱±۱۳/۲۵	۰/۰۹
کلسترول -HDL (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۵۸/۹±۱/۲۵	۶۰/۴±۱/۵۱	۰/۴۴
کلسترول- LDL (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۱۳۶/۸±۵/۸۸	۱۴۹/۰±۹/۴۴	۰/۲۶
آنزیم‌های کبدی			
AST (واحد بر لیتر)	۴۲/۰۴±۲/۵۸	۲۶/۳±۰/۹۲	<۰/۰۰۱
ALT (واحد بر لیتر)	۵۳/۲±۴/۶۹	۲۱/۵±۱/۰۷	<۰/۰۰۱
ALP (واحد بر لیتر)	۱۴۱/۱±۴/۵۴	۱۵۳/۲±۶/۰۲	۰/۱۱
شاخص‌های استرس اکسیداتیو			
MDA (میکرومول بر لیتر)	۷۱/۳±۱/۲۵	۶۸/۳±۱/۳۱	۰/۱
TAC (میکرومول بر لیتر)	۱/۰۲±۰/۰۲	۱/۲۵±۰/۰۹	۰/۰۲

* اعداد به صورت میانگین± خطای استاندارد ($\overline{X}$±SEM) گزارش شده‌اند. †سطح معنی‌دار از نظرآماری P<۰/۰۵ می‌باشد.

جدول ۲- توزیع فراوانی و درصد افراد در دو گروه مورد بررسی برحسب نمایه‌ی توده‌ی بدن

گروه‌ها	کبد چرب غیرالکلی (۵۰=تعداد)		شاهد (۴۸=تعداد)	
طبقه‌بندی نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم بر مجذور متر)	تعداد	درصد	تعداد	درصد
نرمال (۲۴/۹-۱۸/۵)	۳	۶	۱۵	۳۱/۳
اضافه وزن (۲۹/۹-۲۵)	۱۵	۳۰	۱۸	۲۷/۵
چاقی درجه I (۳۴/۹-۳۰)	۲۱	۴۲	۱۲	۳۷/۵
چاقی درجه II (۳۹/۹-۳۵)	۹	۱۸	۳	۶/۳
چاقی درجه III (≥ ۴۰)	۲	۴	۰	۰

جدول۳- توزیع فراوانی و درصد شدت استئاتوز بر اساس یافته‌های سونوگرافی به تفکیک جنس در گروه NAFLD

شدت استئاتوز	زن (۲۲=تعداد)		مرد (۲۸=تعداد)	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
درجه I	۱۹	۳۸/۸	۱۷	۳۴/۷
درجه II	۳	۶/۱	۱۱	۲۲/۴

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-16]

سطح سرمی ALP اختلاف معنی‌داری در دو گروه نداشت (P<۰/۱۱). میانگین و خطای استاندارد پروفایل لیپیدی در دو گروه مورد بررسی نیز اختلاف معنی‌داری را نشان نداد.

با توجه به جدول ۱، میانگین و خطای استاندارد سطح MDA در گروه کبد چرب غیرالکلی از شاهد بالاتر بود ولی این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود (P=۰/۱). میانگین و خطای استاندارد سطح سرمی TAC در گروه NAFLD، ۱/۰۲±۰/۰۲ (میلی‌مول بر لیتر) و در گروه شاهد، ۱/۲۵±۰/۰۹ (میلی‌مول بر لیتر) بود. پایین‌تر بودن میانگین سرمی این شاخص در مبتلایان به کبد چرب غیرالکلی نسبت به افراد سالم اختلاف معنی‌داری داشت (P=۰/۰۲). در هر دو گروه مورد بررسی ارتباط معنی‌داری بین سطح سرمی MDA و TAC با آنزیم‌های کبدی وجود نداشت. هم‌چنین، بین BMI با سطح MDA و TAC در گروه بیماران و شاهد ارتباطی مشاهده نشد.

بحث

یکی از عوامل خطرساز اصلی همراه با بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD)، چاقی و اضافه وزن است، بررسی‌ها نشان داده‌اند که شدت چاقی، فاکتور پیش‌گویی‌کننده‌ی بیماری کبدی پیشرفته در بیماران با کبد چرب الکلی و به خصوص کبد چرب غیر الکلی است.[۱۳] بر اساس داده‌های به دست آمده از این پژوهش، میانگین دو شاخص وزن و BMI به طور معنی‌داری در بیماران کبد چرب غیرالکلی از افراد سالم بیشتر بود (P<۰/۰۰۱).

در پژوهشی که توسط بهرامی و همکاران[۱۴] روی بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی صورت گرفت، ۵۳٪ بیماران دارای اضافه وزن (۲۹/۹ ≤ BMI ≤۲۵) و ۳۱/۹٪ چاق (BMI≥۳۰) بودند. این پژوهشگران نمایه‌ی توده‌ی بدن، به عنوان یک شاخص مهم برای استئاتوز کبدی مطرح کردند. در پژوهش پورشمس و همکاران[۱۵] نیز، ۹۸٪ از بیماران استئاتوهپاتیت غیر الکلی(NASH) با توجه به شاخص نمایه‌ی توده‌ی بدن، اضافه وزن داشته و ۵۶/۵٪ از آن‌ها چاق بودند. آلارد و همکاران[۱۶] نیز نمایه‌ی توده‌ی بدن بالا، چاقی مرکزی و درصد چربی بیشتری را در مبتلایان به کبد چرب غیرالکلی گزارش نمودند. در یک سری بررسی‌های موردی، به طور تقریبی ۴۰٪ از مبتلایان به NASH یا کبد چرب غیرالکلی دچار اضافه وزن یا چاقی بودند.[۱۷،۱۸،۱۹] به طور کلی شیوع کبد چرب غیرالکلی در افراد چاق با استفاده از داده‌های به دست آمده از اتوپسی ۶ برابر از افراد لاغر بیشتر بود.[۲۰]

در پژوهش حاضر نیز همسو با دیگر بررسی‌های انجام شده،۳۰٪ از مبتلایان به کبد چرب غیرالکلی دچار اضافه وزن، ۶۴٪ از آنان مبتلا به چاقی و فقط ۶٪ از این افراد دارای وزن طبیعی بودند، در صورتی‌که در گروه شاهد ۳۷/۵٪ در محدوده‌ی اضافه وزن، ۳۱/۳٪ از افراد، مبتلا به چاقی و ۳۱/۲٪ از آن‌ها نیز وزن طبیعی داشتند. سازوکار مطرح شده در زمینه‌ی ارتباط چاقی و کبد چرب غیرالکلی به رابطه‌ی این بیماری و مقاومت انسولینی ناشی از چاقی (که بر اثر دریافت کالری اضافی و محدودیت یا نبود فعالیت بدنی کافی ایجاد می‌شود)، اشاره کرده و آن را به عنوان رایج‌ترین عامل موثر در بیماریزایی کبد چرب غیرالکلی بیان کرده‌اند. انسولین هورمون آنتی‌لیپولیتیکی است که در حالت مقاومت انسولینی از راه‌های مختلفی در استئاتوز و تجمع چربی در کبد دخالت می‌کند:

۱) افزایش تولید اسیدهای چرب آزاد از گلوکزهایی که توسط آدیپوسیت‌های محیطی و میوسیت‌ها گرفته نشده‌اند و افزایش ورود آن‌ها به هپاتوسیت‌ها.

۲) کاهش بتا اکسیداسیون میتوکندریایی اسیدهای چرب (افزایش اسیدهای چرب آزاد سمی و سیتوتوکسیک به ویژه دی کربوکسیلیک اسید)، و افزایش لیپولیز احشایی و برداشت کبدی اسیدهای چرب.

۳) آزاد سازی اسیدهای چرب از هپاتوسیت‌ها در افراد چاق حتی در حضور انسولین (این مسئله در افراد دارای اضافه وزن با مقاومت انسولینی نیز دیده می‌شود).[۲۱]

در این پژوهش مالون‌دی‌آلدئید (MDA) به عنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی با قابلیت حل‌شدن بالا در سرم که از مهم‌ترین شاخص‌های زیستی در این زمینه محسوب می‌شود، و ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی (TAC) به عنوان برآوردی از ترکیب پتانسیلی آنتی‌اکسیدان‌های مختلف در بدن، در بیماران کبد چرب غیرالکلی و افراد سالم اندازه‌گیری شدند. یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که سطح سرمی TAC در بیماران کبد چرب غیرالکلی به طور معنی‌داری از افراد سالم پایین‌تر بود و با وجود بالاتر بودن سطح سرمی MDA در این افراد نسبت به گروه شاهد، اختلاف معنی‌داری در مورد این شاخص بین دو گروه وجود نداشت.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-16]

یافته‌های به دست آمده با یافته‌های پژوهش ویدل و همکاران[۹] که کاهش سطح TAC را به میزان ۲۱٪ (P<۰/۰۵) در بیماران کبد چرب غیرالکلی و ۳۳٪ (P<۰/۰۵) در بیماران استئاتوهپاتیت (NASH) گزارش کردند، همسو بود. در بررسی ویدل پیشرفت استئاتوز به استئاتوهپاتیت با کاهش بیشتر ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کبد همراه بود. به طور مشابهی اسریکومور و همکاران[۲۲] نیز تنظیم کاهشی معنی‌داری در بیان ژن‌های کد کننده‌ی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان، در مبتلایان به سیروز ناشی از کبد چرب غیر الکلی را گزارش کردند. یافته‌های پژوهش یسیلوا و همکاران[۲۳] در مردان مبتلا به کبد چرب غیرالکلی نیز بیانگر افزایش سطح سرمی MDA و کاهش سطح آنتی‌اکسیدانی در بیماران نسبت به گروه شاهد بود. پژوهشگران یاد شده بر نقش افزایش BMI و مقاومت انسولینی در اختلالات استرس اکسیداتیو، بر پایه‌ی مشاهده‌ی ارتباط‌های منفی موجود بین سطح آنتی‌اکسیدانی با سطح گلوکز پلاسما، انسولین، مقاومت انسولینی (HOMA-IR) و BMI تاکید داشتند. افزایش مقدارهای گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)، نه تنها پراکسیداسیون لیپیدی را در غشا سلولی مورد هدف قرار می‌دهند، بلکه سبب تحریک مقاومت به انسولین در غشاهای سلولی نیز می‌گردند. مقاومت انسولینی از راه تاثیر مستقیم سطح بالای انسولین در کاهش بتا اکسیداسیون میتوکندریایی اسیدهای چرب آزاد، تمایل به تجمع آن‌ها در کبد و در معرض آسیب اکسیداتیو قرار دادن کبد، با تحریک پراکسیداز میکروزومی لیپیدی نقش دارد. یافته‌های مطالعه‌ی مالاگوارنرا و همکاران، [۲۴] در بیماران NAFLD، سطح پایین آنتی‌اکسیدان را همراه با سطح افزایش یافته‌ی MDA نشان داد. سانیال و همکاران[۱۱] نیز یافته‌های مشابهی را در زمینه‌ی افزایش سطح کبدی 4-HNE به عنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی گزارش کردند. در پژوهش لوگوریکو و همکاران[۲۵] نیز، افزایش شاخص‌های سرمی استرس اکسیداتیو و اختلال وضعیت اکسیداتیو در ۹۰٪ بیماران، افزایش سطح MDA در ۹۲٪ و 4-HNE در ۹۸٪ گلبول‌های قرمز بیماران کبد چرب غیر الکلی همراه با کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی پلاسما در مقایسه با افراد سالم همسان‌سازی شده از نظر سنی دیده شد.

بر خلاف یافته‌های پژوهش حاضر، در بررسی پرلماتر و همکاران،[۲۶] فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان کبد بیماران کبد چرب غیرالکلی به طور معنی‌داری از افراد شاهد بالاتر بود، که مشابه یافته‌های کاشال و همکاران[۱۰] می‌باشد. دو مطالعه‌ی یاد شده علت بالاتر بودن سطوح TAC پلاسما در بیماران کبد چرب غیرالکلی را چنین توجیه نمودند:

۱) پژوهش‌ها نشان داده‌اند که اسیداوریک، آسکوربات، پروتئین‌های پلاسما و پروتئین‌های تیولی می‌توانند در اندازه‌گیری TAC تداخل کنند، زیرا خود آن‌ها در جریان سوخت و ساز، آنتی‌اکسیدان تولید می‌کنند، بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی نیز سطح اسید اوریک بیشتری را (به عنوان جزیی از سندرم متابولیک) دارند و از آنجایی که ۶۵٪ فعالیت TAC پلاسما به اسید اوریک بستگی دارد، یک علت احتمالی بالاتر بودن سطح TAC، می‌تواند به دلیل بالا بودن اسیداوریک افراد باشد.

۲) تنظیم افزایشی دفاع آنتی‌اکسیدانی کبد در مدل‌های حیوانی NASH، حاکی از اثر تطابقی دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن در برابر استرس اکسیداتیو می‌باشد.

در پژوهش کنونی، افزایش جزیی مقدار MDA در بیماران کبد چرب غیرالکلی به احتمال زیاد به این دلیل است که بیشتر بیماران مورد بررسی در درجه I بیماری بودند و یافته‌ها برای شدت استئاتوز بیماران فقط بر پایه‌ی داده‌های به دست آمده از سونوگرافی کبد صورت گرفت و تشخیص میزان فعالیت نکروز التهابی، یا فیبروز با بیوپسی کبدی انجام نشد، از طرفی این پژوهش و سایر بررسی نشان داده‌اند که در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی کاهش ظرفیت کل آنتی‌اکسیدانی در جبران استرس اکسیداتیو ایجاد شده ناتوان می‌باشد. احتمال زیادی وجود دارد پراکسیداسیون لیپیدی القا شده توسط استئاتوز و استرس اکسیداتیو، آنزیم‌ها و ویتامین‌های آنتی‌اکسیدان را مصرف کرده، در نتیجه کاهش سطح ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی ناشی از آن، می‌تواند هپاتوسیت‌ها را به استرس اکسیداتیو مستعد و این سیکل معیوب را تشدید کند. از این رو می‌توان گفت که ارایه‌ی آگاهی‌های تغذیه‌ای لازم در زمینه‌ی کنترل اضافه وزن و چاقی در افراد سالم جامعه به منظور جلوگیری از ابتلا به کبد چرب غیر الکلی، ضروری می‌باشد، هم‌چنین در بیماران مبتلا برای جلوگیری از پیشرفت بیماری و تشخیص در مراحل اولیه، درمان آنتی‌اکسیدانی مناسب و توصیه به افزایش مصرف منابع سرشار از آنتی‌اکسیدان‌ها به صورت غذایی یا به صورت مکمل می‌تواند در جلوگیری از پیشرفت بیماری ارزشمند باشد.

سپاسگزاری: با تشکر از مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تبریز به خاطر حمایت مالی از طرح و جناب

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-16]

آقای دکتر محمد حسین صومی ریاست آن مرکز که نهایت همکاری را در این پژوهش داشتند.

References

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc 1980; 55: 434-8.
2. Falck-Yetter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes.Semin Liver Dis 2001; 21: 17-26.
3. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity.Gastroenterology 1994; 107: 1103-9.
4. McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Gastroenterol 2002; 34; 255-62.
5. Zetterman RK. Fatty liver in disease of the liver. eight edition. Lipincott Williams wilkins 1999; 68-75.
6. Bonkovsky HL. Optimal management of nonalcoholic fatty liver/steatohepatitis. J Clin Gastroenterol 2003; 36: 193-5.
7. Marchesini G, Briz M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. Am J Med 1999; 107: 450-5.
8. Sies H. Oxidative stress: introductory remarks. Oxidative stress, edited by Sie H. New York: Academic 1985; p 1-8.
9. Videla LA, Rodrigo R, Orellana M, Fernandez V, Tapia G, Quinones L, et al. Oxidative stress–related parameters in the liver of non-alcoholic fatty liver disease patients. Clin Sci (Lond) 2004; 106: 261-8.
10. Madan K, Bhardwaj P, Thareja S, Gupta SD, Saraya A. Oxidant stress and antioxidant status among patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). J Clin Gastroenterol 2006; 40: 930-5.
11. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis:Association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. Gastroenterology 2001; 120: 1183-92.
12. Bonnefont-Rousselot D, Ratziu V, Giral P, Charlottes F, Beucler I, Poynard T. Blood oxidative stress markers are unreliable markers of hepatic steatosis. Aliment Phamacol Ther 2005; 23: 91-8.
13. Toshimitsu K, Matsuura B, Ohkubo I, Niiya T, Furukawa S, Hiasa T, et al. Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis. Nutrition 2007; 23: 46-52.
14. Bahrami H, Daryani NE, Mirmomen S, Kamangar F, Haghpanah B, Djalili M. Clinical and histological features of nonalcoholic steatohepatitis in Iranian patients. BMC Gastroenterol 2003; 3-27.
15. Pourshams A, Malekzadeh A, Monavvari A, Akbari MR, MohamadKhani A, Yarahmadi S, et al. Prevalence and etiology of persistently elevated alanine aminotransferase levels in healthy Iranian blood donors. J Gastroenterol and Hepatol 2005; 20: 229-33.
16. Allard JP, Aghdassi E, Mohammed S, Raman M, Avand G, Arendt BM, et al. Nutritional assessment and hepatic fatty acid composition in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD):A cross-sectional study. J Hepatol 2008; 48: 300-7.
17. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: A follow-up study of forty-two patients follow for up to 21 years. Hepatology 1990; 11: 74-80.
18. Mccullough AJ. update on nonalcoholic steatohepatitis. J Clin Gastroenterol 2002; 34; 255-62.
19. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with an analysis of risk factors. Hepatology 1990; 12: 1106-10.
20. Demeo MT, Mobarhan S, Mikolaitis S, Kazi N. Three cases of comprehensive dietary therapy and pharmacotherapy of patient with complex obesity related disease. Nutr Rev 1997; 55: 297-302.
21. Patrick L. Nonalcoholic fatty liver disease: relationship to insulin sensitivity and oxidative stress. Treatment approaches using vitamin E, magnesium, and betaine. Altern Med Rev 2002; 7: 276-91.
22. Sreekumar R, Rosado B, Rasmussen D, Charlton M. Hepatic gene expression in histologically progressive nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2003; 38: 244-51.
23. Yesilova Z, Yaman H, Oketenli C, Ozcan A, Uygun A, Cakir E, et al. Systemic markers of lipid peroxidation and antioxidants in patients with nonalcoholic Fatty liver disease. Am J Gastroenterol 2005; 100: 850-5.
24. Malaguarnera L, Madeddu R, Palio E, Arena N, Malaguarnera M. Heme oxygenase-1 levels and oxid-ative stress-related parameters in nonalcoholic fatty liver disease patients. J Hepatol 2005; 42: 585-91.
25. Loguercio C, De Girolamo V, de Sio I, Tuccillo C, Ascione A, Baldi F. Non-alcoholic fatty liver disease in an area of southern Italy: main clinical, histological, and pathophysiological aspects.J Hepatol 2001; 35: 568-74.
26. Perlemuter G, Davit-Spraul A, Cosson C, Conti M, Bigorgne A, Paradis V, et al. Increase in liver antioxidant enzyme activities in non-alcoholic fatty liver disease. Liver Int 2005; 25: 946-53.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-16]

Original Article

Oxidative Stress-related Parameters and Antioxidant Status in Non-alcoholic Fatty Liver Disease Patients

Orangi E[1], Ostad Rahimi A[2], Mahdavi R[2], Somi M[1], Tarzemani M[3]
[1]Liver and Gastrointestinal Disease Research Center, [2] Faculty of Health and Nutrition Faculty, [3]Depatment of Radiology, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, I.R. Iran
e-mail: ostadrahimia@tbzmed.ac.ir

Received: 24/04/2010 **Accepted**: 18/08/2010

Abstract

Introduction: Non-alcoholic fatty liver disease(NAFLD) is a denomination that encompasses clinical and pathological spectrums, ranging from simple steatosis to Non-alcoholic steatohepatitis (NASH), fibrosis and cirrhosis. Considering the importance of obesity as a risk factor of this disease and oxidative stress, as an effective factor in pathogenesis, coupled with inflamation and its progression to non-alcoholic steatohepatitis, this study was conducted to investigate the rate of overweight and obesity and oxidative stress status in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Materials and Methods: In this case-control study, 50 NAFLD patients and 48 healthy controls were enrolled. Antropometric measurements were taken, according to standard protocol. Serum hepatic enzymes, lipid profile and total antioxidant capacity (TAC) were determined by the auto analyzer and Serum malondialdehyde (MDA) was measured by the feluorimetry method. Data was analyzed by SPSS (version 11.5), and statistical tests such as T-test and Chi-square were used. Correlations were performed using Pearson's correlation coefficient. Results: Mean BMI was significantly higher in NAFLD patients, compared to controls. There was no significant difference between the two groups in relation to mean serum levels of MDA (p=0.1). In contrast, the mean serum levels of TAC was significantly lower in patients than in controls (p=0.02). Conclusion: Based on this study, combating overweight and obesity seems to be a preventive strategy for healthy people, thereby forestalling the progression of this disease. Furthermore, considering the lower level of TAC in NAFLD patients, the use of antioxidant-rich foods and supplements can be therapeutically valuable.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver (NAFLD), Obesity, Oxidative stress, Total antioxidant capacity, Malondialdehyde

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-16]