

الإجهاد التأكسدي و دوره في الأمراض المختلفة

د.نعمى حسن * ، كاترينا نزيه دونا**

(محاضر في كلية الصيدلة , جامعة المنارة , البريد الإلكتروني: nouma.hasan@manara.edu.sy)

(كلية الصيدلة , جامعة المنارة , البريد الإلكتروني: Katrina.d.002@gmail.com)**

الملخص

من المعروف جيداً أن الإجهاد التأكسدي له دور في التسبب بالأمراض المرتبطة بنمط الحياة، بما في ذلك تصلب الشرايين، وارتفاع ضغط الدم، وداء السكري، وأمراض نقص التروية، والأورام الخبيثة. وقد عُرف الإجهاد التأكسدي بأنه ضار لأن الجذور الحرة للأكسجين تهاجم الجزيئات البيولوجية مثل الدهون والبروتينات والحمض النووي. ومع ذلك، فإن للإجهاد التأكسدي دوراً مفيداً أيضاً في التكيف الفيزيولوجي وفي تنظيم نقل الإشارات داخل الخلايا. لذلك، قد يكون التعريف الأكثر فائدة للإجهاد التأكسدي هو "الحالة التي تتجاوز فيها القوى التأكسدية أنظمة مضادات الأكسدة بسبب فقدان التوازن بينها". وقد حظيت المؤشرات الحيوية التي يمكن استخدامها لتقييم الإجهاد التأكسدي في الجسم الحي باهتمام كبير، لأن القياس الدقيق لهذا الإجهاد ضروري لدراسة دوره في نمط الحياة.

كلمات مفتاحية – الإجهاد التأكسدي _ الأكسجين التفاعلي _ الجذور الحرة _ مضادات الأكسدة _ الميتوكوندريا _ مرض الكبد الدهني الغير كحولي.

Abstract:

Oxidative stress is well known to be involved in the pathogenesis of lifestyle-related diseases, including atherosclerosis, hypertension, diabetes mellitus, ischemic diseases, and malignancies. Oxidative stress has been defined as harmful because oxygen free radicals attack biological molecules such as lipids, proteins, and DNA. However, oxidative stress also has a useful role in physiologic adaptation and in the regulation of intracellular signal transduction. Therefore, a more useful definition of oxidative stress may be "a state where oxidative forces exceed the antioxidant systems due to loss of the balance between them." The biomarkers that can be used to assess oxidative stress in vivo have been attracting interest because the accurate measurement of such stress is necessary for investigation of its role in lifestyle .

Keywords : Oxidative stress _ Reactive oxygen _ Free radicals _ Antioxidant mechanisms_ Mitochondria_ Non -alcoholic fatty liver disease .

I. مقدمة

تُعد أنواع الأكسجين التفاعلية ضرورية للحفاظ على بيئة توازنية للخلايا للبقاء على قيد الحياة، حيث تلعب دورًا فزيولوجيًا هامًا في آليات الدفاع، لذلك تكون أنواع الأكسجين التفاعلية مهمة للبقاء والتكيف، فعلى سبيل المثال، يُعتبر بيروكسيد الهيدروجين وأنيون السوبر أوكسيد عوامل جوهريّة تشارك في نقل الإشارات التنموية في خلايا بيتا البنكرياسية، والتي لها القدرة على التحكم في إفراز الإنسولين. ومع ذلك، قد ترتفع تراكيز أنواع الأكسجين التفاعلية بسرعة وتصل إلى مستويات سامّة بعد تحفيز أيونات الكالسيوم لدورة حمض الستريك وزيادة نشاط سلاسل التنفس ونقل الإلكترونات ونشاط NADPH، وبالإضافة إلى ذلك، قد يزداد الإجهاد التأكسدي في الخلية أو النسيج إذا ارتفع معدل إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية وانخفض معدل تعديلها. يؤدي الإجهاد التأكسدي المطول إلى حالات مرضية مهددة للحياة مثل الشيخوخة، أمراض القلب، السكري، الأمراض المناعية الذاتية، السرطان والاضطرابات العصبية، وإنّ فهم الآليات الأساسية لتسبب الإجهاد التأكسدي في العديد من الحالات السريرية والشيخوخة سيساعد في تطوير عوامل علاجية ضد هذه الأمراض والاضطرابات لتحسين رفاهية الإنسان بشكل عام. [1]

II. آلية إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية

تُعد الميتوكوندريا المصدر الداخلي الأساسي لإنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية؛ بسبب دورها في إنتاج ATP عبر الفسفرة التأكسدية حيث يتم إرجاع الأكسجين الجزيئي إلى الماء في سلسلة نقل الإلكترونات (ETC) ويُعتبر إنتاج السوبر أوكسيد في الميتوكوندريا مصدرًا هامًا لأنواع الأكسجين التفاعلية في الخلايا، ويُعرف سبعة مواقع رئيسية لإنتاج السوبر أوكسيد في الميتوكوندريا الثديية وهي مرتبة حسب السعة القصوى تنازليًا . [1]

III. التأثيرات الفزيولوجية لأنواع الأكسجين التفاعلية

تحمي أنواع الأكسجين التفاعلية الجسم من مسببات الأمراض مثل الميكروبات والعوامل الخارجية، وعلى المستوى الفزيولوجي تدمر أنواع الأكسجين التفاعلية العوامل الممرضة المختلفة وبالتالي فهي تعمل كنظام مناعي لتوفير الحماية ضد الأجسام الغريبة، كما تُستخدم لتكوين البنى خلوية مثل المركبات البروتينية.

يمكن أن تنتج الخلايا أنواع الأكسجين التفاعلية خارجيًا وتُستخدم لنقل الإشارات داخل الخلية وتثير مسارات إشارات حساسة للأكسدة - الإرجاع لأنّ أنواع الأكسجين التفاعلية تزيد من إنتاج البروتينات التنظيمية الوقائية من السيروتكروم، لذلك، تتحكم أنواع الأكسجين التفاعلية في إشارات الالتهاب، والإشارات المؤدية للتليف، وتكاثر الخلايا والموت الخلوي ومجموعة متنوعة من العمليات البيولوجية الأخرى دون الحاجة إلى تفعيل أذية الجزيئات الكبيرة. [1]

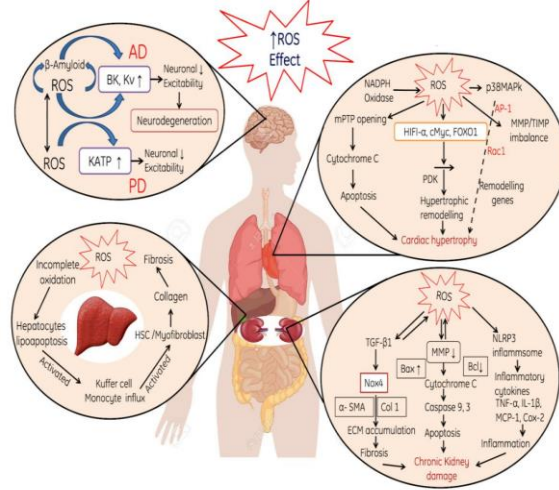
IV. تأثير أنواع الأكسجين التفاعلية على صحة الإنسان

يؤدي عدم التوازن بين إنتاج وإزالة الجذور الحرة إلى الإجهاد التأكسدي داخل جسم الإنسان، مما يشير إلى أن مستوى المؤكسدات يتغلب على نظام مضادات الأكسدة، ثم تؤثر هذه المؤكسدات سلبيًا على البنى الخلوية المختلفة، بما في ذلك الأغشية والبروتينات والليبيدات والحمض النووي DNA.

- (1) يسبب السمية العصبية الناتجة عن أنواع الأكسجين التفاعلية تغييرات في الخلايا العصبية مثل نفاذية الغشاء الخلوي، وانخفاض خاصية الإثارة في الغشاء العصبي، وتفعيل مضخة KATP.
- (2) يؤدي الإجهاد التأكسدي الناتج عن أنواع الأكسجين التفاعلية أيضاً إلى اعتلال عضلة القلب بسبب تلف الميتاكوندريا وانتقائها وإطلاق السيروتكروم C وبدء سلسلة الموت الخلوي المبرمج.

(3) يُعد الكبد والكلية الهدفين الرئيسيين لهجوم أنواع الأوكسجين التفاعلية ROS نظراً لمشاركتها المباشرة في العمليات الاستقلابية والترشيح، ففي الكبد تُسبب أنواع الأوكسجين التفاعلية ROS تلفاً في أغشية الخلايا الكبدية مما يؤدي إلى الديوتريوم والذي بدوره يؤدي إلى تسريب الكولاجين في خلايا الكبد وفي النهاية تليف الكبد، وبالإضافة إلى ذلك، تسبب الأكسدة غير المكتملة للجزيئات الحيوية موت الخلايا الكبدية الشحمية وتحفز ارتكاسات مناعية في الكبد، وفي الكلية يُحفز الإجهاد التأكسدي المُحفز بأنواع الأوكسجين التفاعلية ROS بشكل رئيسي إنتاج العديد من السيتوكينات الالتهابية والتي تسبب بدورها التهاباً كلوياً وتؤثر في نهاية المطاف على وظائف الكلية.

[2]



الشكل (1) يوضح تأثير أنواع الأوكسجين التفاعلية (ROS) على صحة الانسان.

V. الإجهاد التأكسدي في أمراض القلب والأوعية الدموية

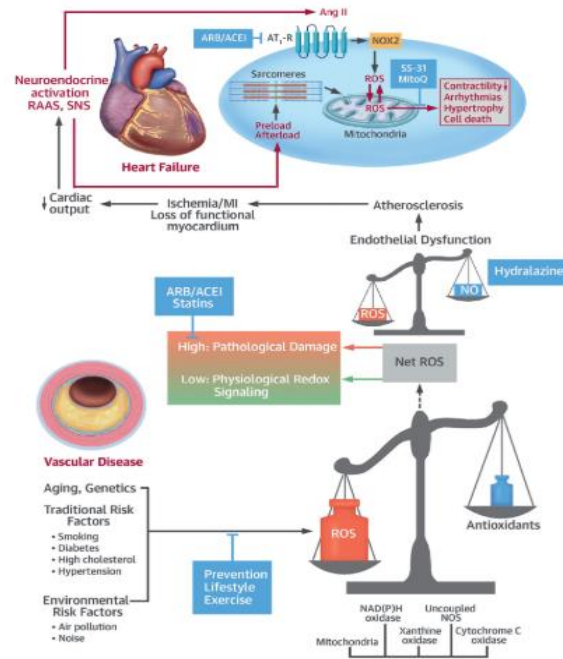
يؤدي الإجهاد التأكسدي إلى توليد أنواع الأوكسجين التفاعلية (ROS) مثل الأنيون الفائق (O_2^-)، بيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2)، جذر الهيدروكسيل (OH^\bullet)، الأوزون، والأوكسجين الأحادي وتتولد هذه الأنواع من خلال آليات خلوية ومصادر خارجية مثل الأشعة فوق البنفسجية، التدخين، استهلاك الكحول، تناول الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs)، العدوى، إصابة نقص التروية وإعادة التروية (I/R)، والعمليات الالتهابية المختلفة. [1.4]

VI. مصادر الإجهاد التأكسدي في الجهاز القلبي الوعائي

يشمل الإجهاد التأكسدي تنظيم الميتوكوندريا أثناء الفسفرة التأكسدية، كما تساهم إنزيمات مثل NADPH أوكسيداز، زانثين أوكسيداز، وليبوكسينازات في الحفاظ على التوازن، ولكنها قد تشكل مخاطر قلبية وعائية عند اختلالها. [4]

VII. دور الإجهاد التأكسدي في أمراض القلب والأوعية الدموية

يمكن أن يسبب الإجهاد التأكسدي العديد من أمراض القلب والأوعية الدموية وتحتوي العضلات القلبية على واحدة من أعلى كثافات الميتوكوندريا وتعتمد بشكل كبير على الفسفرة التأكسدية للعمل بشكل صحيح، وخلال هذه العملية، تولد الخلايا ROS التي تساهم في تلف القلب من خلال التأثير على مكونات الخلية مثل الدهون والبروتينات والحمض النووي، مما يؤدي إلى خلل في البطانة الوعائية والالتهاب وضعف الوظيفة الحركية للأوعية ويزيد عدم التوازن بين إنتاج ROS وآليات الدفاع المضادة للأكسدة من الإجهاد التأكسدي، كما يُرى في حالات مثل تصلب الشرايين وارتفاع ضغط الدم. بالإضافة إلى ذلك، يرتبط الإجهاد التأكسدي بتنشيط مسارات إشارات مرتبطة بإعادة تشكيل القلب، التضخم، والموت الخلوي المبرمج، مما يفاقم تطور أمراض القلب والأوعية الدموية. [4]



الشكل (2) يوضح دور الاجهاد التأكسدي في أمراض القلب

VIII. أمراض القلب والأوعية الدموية المرتبطة بالإجهاد التأكسدي

A. إصابة نقص التروية/إعادة التروية القلبية (MI/RI) والإجهاد التأكسدي

يُعرّف احتشاء عضلة القلب (MI) بأنه موت خلايا القلب بسبب نقص التروية الطويل أو إصابة إعادة التروية ووفقاً لـ Forte et al، يمكن أن تكون هذه الإصابة ناتجة عن آليات مختلفة مثل تلف الحمض النووي، الذي قد يكون مرتبطاً بانخفاض مؤقت في التعبير عن آليات إصلاح الحمض النووي وإنزيم الكاتالاز المضاد للأكسدة وخلال إعادة التروية، تزيد مستويات ROS من الكالسيوم (Ca^{2+}) وبروتينات عائلة Bcl-2، مما قد يؤدي إلى فتح مسام انتقال نفاذية الميتوكوندريا وموت خلايا القلب. [4]

B. تصلب الشرايين والإجهاد التأكسدي

تصلب الشرايين هو مرض التهابي مزمن ناتج عن تراكم اللويحات داخل الشرايين ويمكن أن يبدأ بالإجهاد التأكسدي الناجم عن نظام الريتين-أنجيوتنسين (RAS)، مما يؤدي إلى تلف بطانة الأوعية الدموية وخلل في وظيفتها ويتسبب هذا في سلسلة من الأحداث تشمل تنشيط البطانة والصفائح الدموية، التصاق الخلايا الأحادية وتحولها إلى بلاعم محفزة للالتهاب، وزيادة امتصاص البروتين الدهني منخفض الكثافة المؤكسد (ox-LDL). [4]

C. قصور القلب والإجهاد التأكسدي

ثبت أن الإجهاد التأكسدي، الذي يتميز بالإفراط في إنتاج ROS، يؤثر على القلب والأوعية الدموية مسبباً قصور القلب ويمكن أن تؤثر ROS مباشرة على الوظيفة الانقباضية، تنشيط مسارات إشارات التضخم، تحفيز موت الخلايا المبرمج، تعزيز تكاثر الخلايا الليفية القلبية، إعادة تشكيل المطرس خارج الخلية وهذه العمليات الخلوية تلعب دوراً رئيسياً في تطور وتقدم إعادة تشكيل عضلة القلب غير المتكيفة وقصور القلب.

[4]

D. ارتفاع ضغط الدم والإجهاد التأكسدي

ينتج ارتفاع ضغط الدم عن عوامل وراثية وبيئية وفسيولوجية مرضية تؤدي إلى خلل وعائي، إعادة تشكيل القلب والأوعية الدموية، فشل كلوي، تحفيز الجهاز العصبي الودي، وأظهرت الدراسات أن الإجهاد التأكسدي عامل رئيسي يؤدي إلى خلل في البطانة الوعائية، إفراز الألدوستيرون، التهاب، وكل هذه العوامل تساهم في ارتفاع ضغط الدم. [4]

E. ضخامة القلب و الإجهاد التأكسدي

تضخم القلب (CH) هو استجابة تكيفية للضغط الزائد وهو سمة مرضية عامة في السياق الطبيعي لبعض أمراض القلب والأوعية الدموية الرئيسية، مثل ارتفاع ضغط الدم واحتشاء عضلة القلب ويرتبط تضخم القلب ارتباطاً وثيقاً بزيادة مخاطر قصور القلب والموت القلبي المفاجئ ويُعتبر الإجهاد التأكسدي أحد العوامل المساهمة المهمة في تطور تضخم القلب. [4]

IX. المكملات المضادة للأكسدة في أمراض القلب والأوعية الدموية

تلعب المكملات المضادة للأكسدة دوراً مهماً في الوقاية من أمراض القلب والأوعية الدموية وعلاجها عن طريق تخفيف الإجهاد التأكسدي وتم اختيار هذه الجزيئات بسبب فعاليتها المثبتة في تقليل الإجهاد التأكسدي وتعزيز الصحة القلبية الوعائية ووجود أدلة بحثية واسعة على آلياتها العملية ونتائجها العلاجية. [4.5]

A. ريسفيراترول

الريسفيراترول هو مركب بوليفينولي طبيعي موجود في الفواكه والنباتات، وقد تمت دراسته في سياق إصابة نقص التروية/إعادة التروية القلبية وأظهرت الدراسات أن الريسفيراترول يخفف الإجهاد التأكسدي ويقلل موت الخلايا المبرمج الحديدي (ferroptosis) وينقص مستويات المالونديالدهايد (MDA) ويزيد نشاط إنزيم سوبر أكسيد ديسموتاز وينظم تعبير البروتينات المرتبطة بموت الخلايا المبرمج الحديدي. [4]

B. N-أسيتيل سيستين (NAC)

NAC هو مشتق صناعي للحامض الأميني الداخلي L-سيستين وسابق لتكوين الجلوتاثيون (GSH) وأظهرت دراسة ريبس وزملاؤه أن NAC يقلل من التعبير البروتيني المرتبط بمسارات الإجهاد، ويخفف التليف العضلي القلبي، ويقلل من تضخم البطين الأيمن، مع استعادة مستويات الجلوتاثيون، وتقليل الإجهاد التأكسدي، وتحسين إشارات MAPK في جردان تضيق الأبهر. [5]

C. بورارين

البورارين، أيزوفلافون مستخلص من جذور البويراريا، تمت دراسته لتأثيره الوقائي ضد إصابة العضلة القلبية الناتجة عن الإلتان عبر إشارات موت الخلايا المبرمج الحديدي (ferroptosis) بوساطة إنزيم AMPK واقتُرحت الدراسات أن استهداف AMPK أو البروتينات الرئيسية المشاركة في موت الخلايا المبرمج الحديدي قد يكون وسيلة فعالة للوقاية والعلاج من إصابة العضلة القلبية الناتجة عن عديد السكريات الشحمي (LPS). [4]

D. الميلاتونين

الميلاتونين هو أحد مضادات الأكسدة الفسيولوجية التي تمارس وظيفة كسح الجذور الحرة في الميتوكوندريا. بينما يصنف كمكمل غذائي في الولايات المتحدة، يعتبر مركباً دوائياً في أوروبا وآسيا وأظهر الميلاتونين فوائده في أمراض القلب الإقفارية ومنع تلف العضلة القلبية الناتج عن إعادة التروية وتحسين صلابة الشرايين وتقليل مستويات الإجهاد التأكسدي لدى مرضى ارتفاع ضغط الدم الأساسي. [4]

E. إيريسين

إيريسين، ميوكين شبيه بالهرمونات، يتم إفرازه بعد قطعه من بروتين FNDC5 المحتوي على مجال النوع الثالث من الفايبرونكتين، ويحفز بالتمارين الهوائية وأظهرت الدراسات أن الاحتشاء القلبي يقلل مستويات إيريسين، مما يساهم في تدهور العضلات والإجهاد التأكسدي. [4]

F. الكانابينويدات

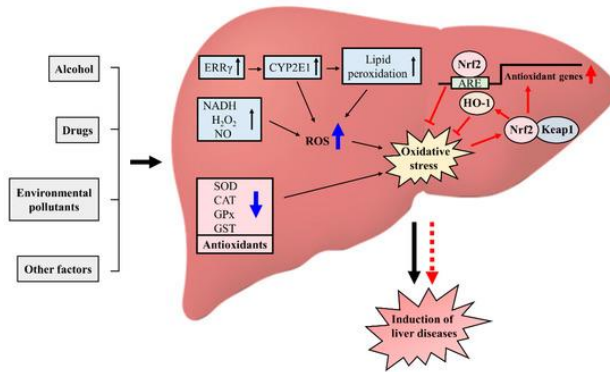
تظهر الكانابينويدات (خاصة CBD) تأثيرات معقدة على القلب والأوعية الدموية منها خصائص مضادة للأكسدة قد تقلل الإجهاد التأكسدي وتفاعل مع نظام endocannabinoid عبر مستقبلات CB1، CB2، TRP، و PPAR وارتباط زيادة إنتاج ROS في تصلب الشرايين مع ارتفاع تركيزات AG-2 في جدار الوعاء. [4]

X. مؤشرات حيوية لتقييم الإجهاد التأكسدي

- (1) مستقبل الترانسفيرين القابل للذوبان
- (2) الترانستيريئين (TTR) واعتلال عضلة القلب النشواني (ATTR-CM)
- (3) سيستاتين C [4]

XI. الداء الكبدي الدهني المرتبط بالاضطراب الاستقلابي

الداء الكبدي الدهني المرتبط باختلال الاستقلاب (MASLD)، هو كيان سريري نسيجي يتميز بسمات نسيجية تشبه إصابة الكبد الناتجة عن الكحول، ولكن بحكم التعريف، يحدث لدى المرضى الذين لا يستهلكون الكحول أو يستهلكونه بكميات قليلة جدًا، ويشمل هذا المرض طيفًا نسيجيًا يتراوح من تراكم الدهون في خلايا الكبد دون التهاب أو تليف مصاحب (تنكس دهني كبدي بسيط) إلى تنكس دهني كبدي مصاحب لالتهاب ونخر خلوي (التهاب الكبد الدهني) الذي قد يكون مصحوبًا بتليف أو غير مصحوب به. تُعرف الحالة الأخيرة باسم التهاب الكبد الدهني المرتبط باختلال الاستقلاب MASH، المعروف سابقًا باسم التهاب الكبد الدهني غير الكحولي وقد يتطور إلى تليف الكبد لدى ما يصل إلى 20٪ من المرضى ويُعد MASH أحد الأسباب الرئيسية لتليف الكبد مجهول السبب. [6]



الشكل (3) يوضح دور الإجهاد الأكسدي في الداء الكبدي الدهني

XII. الفزيولوجيا المرضية:

لم يتم فهم آلية تطور MASLD بالكامل، لكن النظرية الأكثر قبولاً تشير إلى مقاومة الأنسولين كعامل رئيسي يؤدي إلى تنكس دهني في الكبد، وربما التهاب الكبد الدهني وتشمل العوامل الأخرى اختلال التوازن بين تناول الطاقة والاحتياجات الاستقلابية والالتهاب الجهازي وكشفت دراسات الارتباط الجيني عن متغيرات جينية مثل PNPLA3 وIFNL4 التي تزيد من خطر تطور المرض. [6]

A. تراكم الدهون

التنكس الدهني الكبدي هو مظهر من مظاهر تراكم الدهون السامة في الكبد، بما في ذلك الدهون الثلاثية، والأحماض الدهنية الحرة (FFA)، والسيراميد، والكوليسترول الحر ويمكن أن يحدث هذا بسبب الاستيراد المفرط لـ FFA من الأنسجة الدهنية، أو انخفاض تصدير FFA من الكبد.

[6]

B. مقاومة الأنسولين

(a) مقاومة الأنسولين Insulin resistance :

تلعب مقاومة الأنسولين دورًا رئيسيًا في تطور التكتسب الدهني الكبدي، وربما التهاب الكبد الدهني وغالبًا ما تُلاحظ البدانة ومرض السكري من النوع 2، وهما حالتان مرتبطتان بمقاومة الأنسولين المحيطية، في مرضى MASLD، كما لوحظت مقاومة الأنسولين في مرضى MASH الذين لا يعانون من زيادة الوزن والذين لديهم تحمل طبيعي للجلوكوز وعلى الرغم من الارتباط القوي لا يُظهر جميع مرضى MASH مقاومة الأنسولين.

C. إصابة الخلايا الكبدية . [6]

تعتبر الأحماض الدهنية الحرة (FFAs) محفزًا للعديد من إنزيمات السيتركروم P-450 الميكروسومية الليبوكسيجيناز، القدرة على إنتاج أنواع الأكسجين الحر السامة للكبد، علاوة على ذلك، فإن التحول إلى أكسدة بيتا للأحماض الدهنية الحرة في ظل عيوب موجودة مسبقًا في الفسفرة التأكسدية

للميتوكوندريا قد يؤدي إلى زيادة تكوين الجذور الحرة، وإصابة الخلايا الكبدية، والتليف. [6]

D. مضادات الأكسدة

يمكن أن يؤدي بيروكسيد الدهون وأنواع الأكسجين الحر إلى استنفاد إنزيمات مضادات الأكسدة مثل الجلوتاثيون، وفيتامين E، وبيتا-كاروتين، وفيتامين C، مما يجعل الكبد عرضة للإصابة الأكسدية وتكون مستويات مصل الزانثين أوكسيديز، وهو مولد لأنواع الأكسجين التفاعلية، أعلى لدى مرضى MASH مقارنة بالضوابط، بينما تكون مستويات إنزيمات مضادات الأكسدة المتعددة أقل. [6]

E. الحديد

قد يكون لزيادة الحديد الكبدي أيضًا دور في تطور MASH حيث ترتبط مقاومة الأنسولين بزيادة مستويات الحديد الكبدي ويرتبط تحسين التحكم في سكر الدم بتحسين مستويات الفيريتين في المصل وتركيزات الحديد الكبدي. [6]

F. اللبتين

اللبتين هو ببتيد ينتج بشكل أساسي في الأنسجة الدهنية. يرتبط غياب اللبتين بالبدانة المفرطة في الفئران (ob/ob) والبشر وقد يساهم اللبتين في تطور التليف في MASH ويحفز اللبتين نزع الفسفرة من الركيزة 1 لمستقبلات الأنسولين، مما يجعل الخلايا الكبدية أكثر مقاومة للأنسولين .

[6]

G. الأديبونكتين

الأديبونكتين هو هرمون تفرزه الأنسجة الدهنية حصريًا ويؤثر بشكل إيجابي على استقلاب الدهون، حيث يعزز إزالة الدهون من البلازما وأكسدة بيتا للأحماض الدهنية في العضلات . [6]

XIII. المظاهر السريرية

معظم مرضى MASLD لا تظهر عليهم أعراض، لكن بعض مرضى MASH قد يشكون من إرهاق أو انزعاج في الجزء العلوي الأيمن من البطن. غالبًا ما يُكتشف المرض صدفةً عبر اختبارات الدم أو التصوير وقد يُظهر الفحص السريري تضخمًا في الكبد (5-18% من الحالات) والمرضى الذين يعانون من تليف الكبد قد تظهر عليهم علامات مثل اليرقان أو الحبن. [7]

XIV. التقييم التشخيصي

A. التقييم الأولي

التاريخ المرضي والفحص السريري: يشمل تقييم الأعراض، الأمراض المصاحبة، استخدام الأدوية، التاريخ العائلي، واستهلاك الكحول. [7]

B. النتائج المخبرية

- (a) ارتفاع طفيف إلى متوسط في إنزيمات الكبد (AST و ALT)، مع نسبة AST/ALT أقل من 1.
(b) قد يكون الفوسفاتاز القلوي مرتفعاً 2-3 أضعاف المعدل الطبيعي.
(c) قد يكون الفيريتين مرتفعاً، وارتفاعه ($<1.5 \times$ المعدل الطبيعي) يرتبط بزيادة خطر التهاب الكبد الدهني والتليف. [7]

C. التصوير التشخيصي

تصوير الموجات فوق الصوتية للبطن هي الأداة الأولية، وتظهر الكبد شديد الصدى (bright liver) بسبب التغيرات الدهن. [7]

D. خزعة الكبد

غالبًا ما تكون النتائج السريرية والمخبرية والتصويرية كافية لتشخيص مرض الكبد الدهني المرتبط بالخلل الأيضي (MASLD). لذلك، نحن عادة نحفظ بخزعة الكبد التشخيصية للمرضى المشتبه بإصابتهم بـ MASLD إذا بقي التشخيص غير مؤكد رغم الفحوصات المخبرية والتصويرية. [7]

XV. التدبير

A. تدخلات نمط الحياة الأولية

ننصح المرضى الذين يعانون من زيادة الوزن أو البدانة بفقدان 5-7% من وزن الجسم بمعدل 0.5 إلى 1.0 كغ أسبوعيًا (1-2 رطل أسبوعيًا) من خلال تعديلات نمط الحياة مثل العلاج الغذائي والتمارين الرياضية. [8]

B. جراحة البدانة

نحيل المرضى المصابين بـ MASH أو التليف المتقدم (بدون تشمع كبدي منزاح) لجراحة البدانة إذا لم يحققوا أهداف فقدان الوزن بعد ستة أشهر من تدخلات نمط الحياة. [8]

C. العلاج الدوائي

(a) ريسمييتيرون

قد نستخدم ريسمييتيرون (ناهض مستقبلات هرمون الغدة الدرقية بيتا) لمرضى MASH مع التليف (المرحلة F2 أو F3) الذين لا يحققون فقدان وزن طويل الأمد ولكن استخدامه قد يكون محدودًا بسبب التكلفة أو التوفر (من خلال صيدليات متخصصة). [10]

(b) فيتامين E

مضاد للأكسدة يعمل عن طريق تقليل ROS وتلف الكبد الناجم عن التهاب. [11]

(c) ميتفورمين

الميتفورمين هو دواء فموي مضاد لمرض السكري يحسن حساسية الأنسولين ويقلل من إنتاج الجلوكوز في الكبد. وتمتد آليات عمله إلى ما هو أبعد من التحكم في نسبة السكر في الدم، مما يجعله مرشحاً محتملاً لعلاج مرض MASLD/MASH. [9]

(d) بيوجليتازون

يستهدف بيوجليتازون في المقام الأول مستقبل PPAR γ الذي يحسن مقاومة الأنسولين، و التليف والالتهاب وتراكم الدهون في الكبد لدى مرضى MASH المصابين بالسكري. [9]

(e) ناهضات مستقبلات GLP-1 (مثل ليراجلوتايد، سيماجلوتايد)

أشارت البيانات الحديثة إلى تأثيرات إيجابية محتملة وقد تكون هذه أهدافاً مستقبلية واعدة، على الرغم من الحاجة إلى مزيد من الدراسات لإثبات فعاليتها السريرية. [12]

f الأسبرين

تشير بيانات محدودة إلى أن الاستخدام اليومي للأسبرين قد يقلل من خطر MASH والتليف ولكن هناك حاجة لمزيد من الدراسات لتأكيد هذه النتائج. [9]

XVI. الخاتمة

يمكن الاستنتاج أن الإجهاد التأكسدي يُسبب تلفًا في الجزيئات الخلوية، مما يؤدي إلى ظهور أمراض مُختلفة. لقد استعرضنا في هذا البحث الآليات البيولوجية التي تؤدي إلى حدوث الإجهاد التأكسدي، وكذلك تأثيره على مختلف الأنظمة الحيوية، مما يسلط الضوء على أهمية فهم هذه الظاهرة وقد تم تناول العلاجات المتاحة والمبتكرة التي تهدف إلى تقليل الإجهاد التأكسدي، بما في ذلك الأدوية المضادة للأكسدة، وتغيير نمط الحياة. يتضح أن هناك حاجة ملحة لمزيد من الأبحاث لفهم العلاقة بين الإجهاد التأكسدي والأمراض المختلفة بشكل أعمق، وتطوير استراتيجيات علاجية فعالة .

المراجع

- [1] Gori Pooja et al.Oxidative stress and free radicals in disease pathogenesis.Discover Medicine (2025) 2:104.
- Younis Ahmad Hajam et al.Oxidative Stress in Human Pathology and Aging.MDPI Cells 2022, 11(3), 552.
- [2] Martina Rekatsina et al.Pathophysiology and Therapeutic Perspectives of Oxidative Stress and Neurodegenerative Diseases.Adv Ther (2020) 37:113–139.
- [3] Soyeon Jin et al. A Systematic Review on Advances in Management of Oxidative Stress-Associated Cardiovascular Diseases.Antioxidants 2024, 13, 923.
- [4] Ganesh Raghu et al.The Multifaceted Therapeutic Role of N-Acetylcysteine (NAC) in Disorders Characterized by Oxidative Stress.Current Neuropharmacology, Volume 19, Issue 8, 2021, p. 1202 – 1224.
- [5] David A Tendler et al.Pathogenesis of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (nonalcoholic fatty liver disease). Uptodate,2025,Topic 3596 Version 29.0.
- [6] Sunil G Sheth et al.Clinical features and diagnosis of metabolic dysfunctionassociated steatotic liver disease (nonalcoholic fatty liver disease) in adults. .Uptodate, 2025 Topic 3625 Version 56.0.
- [7] Sanjiv Chopra et al.Management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (nonalcoholic fatty liver disease) in adults. Uptodate, 2025, Topic 3600 Version 74.0.
- [8] Cheng peng et al.Non-Alcoholic Steatohepatitis.frontiers Translational Pharmacology Volume 11 – 2020.
- [9] Parikh Bittla et al.A systematic Review of the Revolutionizing Approach to Non-alcoholic Steatohepatitis Treatment Focusing on Efficacy, Safety, Cost-Effectiveness,and Impact on Qaulity of Life.2024Cureus 16(9):DOI 10.7759/creus.69919.
- [10] Arun J. Sanyal et al.Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis.the new engl and journal of medicine 2010;362:1675-1685.
- [11] Evgenia Koureta et al.Evolving role of semaglutide in NAFLD.frontiers DOI 10.3389/fphar.2024.1343587.