پژوهش درپزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دوره ۳۱، شماره ۲، تابستان ۱۳۸۶، صفحات ۱۴۱ تا ۱۴۵

مقاله اصلی
(Original Article)

اندکس‌های آهن سرم، رسوب کبدی آهن و فیبروز/نکروز التهابی کبدی در هپاتیت C مزمن

دکتر امیرهوشنگ محمد علیزاده*، دکتر فرحناز فلاحیان*، دکتر سید مؤید علویان، دکتر فرزانه رحیمی***،**
دکتر مهدی هدایتی**، الهه عینی****، دکتر محمدرضا زالی*، دکتر فریدون عزیزی******

* مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش وکبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
** گروه گوارش، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله
*** گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
**** مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: *در این مطالعه، نقش اختلالات اندکس‌های آهن سرم و بیش باری (overload) آهن کبد همراه با سایر اختلالات متابولیک مانند مقاومت به انسولین در ایجاد فیبروز کبدی بررسی شد.*

روش بررسی: *در ۶۰ بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن C، اندکس‌های آهن سرم (آهن، فریتین و غلظت ترانسفرین) اندازه‌گیری شد. در ۴۳ بیمار نمونه‌برداری انجام شد و رسوب بافتی آهن و نمره‌دهی فیبروز/ نکروز التهابی و استئاتوز ارزیابی شد.*

یافته‌ها: *رنگ‌آمیزی آهن کبد با اندازه دور کمر، فریتین بیش از ۲۰۰ ng/ml، پپتید C ناشتای سرم بیش از ۱/۹ng/ml، نسبت AST به ALT بیش از یک و تری‌گلیسرید ناشتای سرم بیش از ۲۰۰ mg/dL در ارتباط بود. رنگ‌آمیزی آهن کبد ارتباط آماری معنی‌داری با Grading، هپاتیت محل تلاقی پری‌پورتال یا پری‌سیتال (A)، نکروز (B)، نکروز لیتیک فوکال (نقطه‌ای)، آپوپتوز التهاب فوکال (C) و التهاب پورتال (D) نداشت.*

نتیجه‌گیری: *این مطالعه نشان داد که تداخل عمل بین اندازه دور کمر، پپتید C ناشتای سرم، تری‌گلسیرید، فریتین، و نسبت AST به ALT سرم با رنگ‌آمیزی آهن کبد در بیماران مبتلا به هپاتیت C مزمن وجود دارد.*

واژگان کلیدی: *هپاتیت C، اندکس‌های آهن سرم، رسوب کبدی آهن، فیبروز/ نکروز التهابی کبد.*

مقدمه

نکروز التهابی ناشی از عفونت ویروسی، فعال شدن سایتوکاین‌هایی که جریان آهن و متابولیسم آن را در سلول‌های کبد میانجی‌گری می‌کنند، استعداد ژنتیکی و اثر جهش‌های ژنتیکی HFE (در هموکروماتوز اولیه) در افزایش جذب آهن و آزادسازی آن از سلول‌های ذخیره کننده، میزان و توزیع رسوب آهن کبدی، علت و اثر بیش‌باری (overload) آهن و الگوی خاص تجمع آهن باید در بیماران هپاتیت C مشخص شود (۱).

مطالعه‌ای نشان داده است که که میزان فریتین سرم پیش‌بینی‌کننده مستقل فیبروز کبدی شدید در بیماران مبتلا به هپاتیت C مزمن است و رسوب کبدی آهن می‌تواند شدت فیبروز را پیشگویی کند. کبد محل اولیه ذخیره‌سازی آهن و تنها محل ساخت ترانسفرین و فریتین است. آهن فروس آزاد

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دکتر امیرهوشنگ محمدعلیزاده **(email:** ahmaliver@yahoo.com)
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۶/۱/۲۰
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۶/٤/۲٦

به شدت سمی است. آهن باند نشده تولید رادیکال‌های آزاد را کاتالیز می‌کند که باعث پراکسیداسیون چربی و اثر سمی بر کبد می‌شود. پراکسیداسیون چربی می‌تواند رخداد اولیه منجر به ضایعه سلول‌های کبدی ثانویه به بیش‌باری آهن باشد (۲).
هدف از این مطالعه بررسی ارتباط بین اندکس‌های آهن سرم و بیش‌باری آهن کبدی و نکروز التهابی کبد است. همچنین ارتباط بین اندکس‌های آهن سرم و رسوب کبدی آهن با عوامل بیوشیمیایی (AST، ALT، نسبت AST/ALT، تری‌گلیسیرید، انسولین، پپتید C، HOMA-IR) و متغیرهای دموگرافیک (اندکس توده بدنی، دور کمر) بررسی شد.

مواد و روشها

۶۰ بیمار مبتلا به هپاتیت C که بطور پیوسته به درمانگاه گوارش بیمارستان طالقانی مراجعه کرده بودند و حداقل ۶ ماه افزایش ترانس‌آمینازهای کبدی داشتند، وارد مطالعه شدند. پروتکل مطالعه توسط کمیته اخلاقی دانشگاه تأیید شده و از تمام بیماران رضایت‌نامه کتبی گرفته شد. هیچ‌کدام از بیماران در هنگام مطالعه، سابقه درمان ضد ویروسی با اینترفرون یا Peg-interferon نداشتند. بیمارانی که شواهد بالینی عدم جبران کبدی (آنسفالوپاتی کبدی، آسیت، خونریزی از واریس یا بیلی‌روبین سرمی بیش از دو برابر حد طبیعی) داشتند، وارد مطالعه نشدند. در ۴۳ بیمار نمونه‌برداری کبدی با توجه به اندیکاسیون طبی انجام شد.
تشخیص هپاتیت C براساس مثبت شدن anti-HCV سرم به روش ایمونواسی آنزیمی (EIA) نسل سوم و مثبت بودن HCV-RNA در PCR بود. بیماران مبتلا به دیابت تشخیص داده شده، مثبت بودن هم‌زمان هپاتیت B و C و وجود سایر هموگلوبینوپاتی‌ها (به دلیل یکی از علل هموسیدروز) وارد مطالعه نشدند. پس از ۱۲ ساعت ناشتای شبانه، خون وریدی بیماران گرفته شده و تمام آزمایشات توسط دستگاه اتوآنالایزر (Vita lab selectra 2, Finland) انجام شد. انسولین و پپتید C سرم به روش ELISA (Monbind, California, USA) اندازه‌گیری شدند. مقاومت به انسولین (IR) با روش ارزیابی مدل هموستاز (HOMA) توسط فرمول زیر محاسبه شد.
مقاومت به انسولین (HOMA-IR) برابر است با انسولین ناشتا (mg/ml) ضربدر گلوکز ناشتا (mmol/l) تقسیم بر ۲۲/۵. غلظت آهن و TIBC با روش Colonimetric شیمیایی (پارس آزمون، ایران) تعیین شد.
نمره‌دهی Staging و Grading براساس اندکس فعالیت بافت‌شناسی (HAI) اصلاح شده به دست آمد که نمره صفر تا ۲۴ را شامل می‌شد. این سیستم مرکب از نمره‌دهی نکروز التهابی اصلاح شده مربوط به Grading (حداکثر نمره ۱۸) و نمره‌دهی و تغییرات ساختمانی، فیبروز و سیروز اصلاح شده مربوط به Staging (حداکثر نمره ۶) است (۳) استئاتوز براساس درصد هپاتوسیت‌های حاوی قطرات چربی ماکروویزیکولر ارزیابی شد (۴). Grading بافت‌شناسی ذخیره آهن نیز مورد بررسی قرار گرفت (۵).
برای داده‌های اسمی از کای دو و در صورت لزوم آزمون دقیق فیشر و داده‌های عددی با آزمون t-test بررسی شد. P<۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین سنی بیماران ۱۱/۸±۳۶/۶ سال بود. ۵۰ بیمار (۸۳/۳٪) مرد و ۱۰ بیمار (۱۶/۷٪) زن بودند. میانگین اندکس توده بدنی (BMI) ۴/۱۹±۲۳/۹۰ کیلوگرم بر مترمربع و میانگین نسبت دور کمر به لگن (WHR) ۰/۲۴±۱/۸۳ بود. مصرف الکل در ۲۴ بیمار (۴۰٪) گزارش شد که در تمام موارد کمتر از ۱۵ گرم در روز بود. ۵ بیمار (۸/۳٪) سابقه دیابت در بستگان درجه یک داشتند. ژنوتیپ HCV در ۳۱ نفر (۶۲٪) Ia، در ۶ نفر (۱۲٪) Ib، در ۱ نفر (۲٪) Ia/b، در ۳ نفر (۶٪) IIa و در ۸ نفر (۱۶٪) III بود. در ۱۱ بیمار ژنوتیپ HCV قابل type کردن نبود.
میانگین انسولین ناشتای سرم ۱۱/۸۸±۱۴/۸۷ میلی‌گرم در میلی‌لیتر (محدوده طبیعی ۹-۰/۷ میلی‌گرم در میلی‌متر) و میانگین HOMA-IR ۲/۵۸±۳/۱۳ (محدوده طبیعی ۴/۶۱-۰/۱۲) بود. میانگین پپتید C سرم ۱/۰۹±۱/۵۷ نانوگرم در میلی‌لیتر (محدوده طبیعی ۱/۹-۰/۷ نانوگرم در میلی‌لیتر) بود. میانگین فریتین سرم ۱۴۶/۴۱±۱۹۸/۱۱ نانوگرم در میلی‌لیتر (محدوده طبیعی ۲۵۰-۱۷ نانوگرم در میلی‌لیتر در مردان و ۱۲۰-۸ نانوگرم در میلی‌لیتر در زنان)، میانگین آهن سرم ۷۸/۵۴±۱۶۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (محدوده طبیعی ۱۵۸-۵۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در مردان و ۱۴۶-۳۷ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در زنان) و میانگین ترانسفرین ۳۸/۵۵±۲۷۰/۴۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (محدوده طبیعی ۴۵۰-۲۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) بود.
میانگین Staging فیبروز ۱/۷±۱/۸ و میانگین Grading ۴/۵±۸/۵۲ بود. میانگین نمره‌دهی رنگ‌آمیزی آهن کبد ۱±۰/۶۲ و میانگین نمره‌دهی استئاتوز ۱/۱۷±۰/۹۱ بود. ارتباط آماری معنی‌داری بین سطح فریتین سرم و وجود استئاتوز وجود نداشت. بیماران مبتلا به ژنوتیپ IIa ویروس

هپاتیت C بالاترین سطح نمره‌دهی رنگ‌آمیزی آهن کبد را داشتند، ولی ارتباط آن با ژنوتیپ ویروس معنی‌دار نبود. در ۱۸ بیمار (۵۱/۴٪) استئاتوز گزارش شد. هیچ‌گونه ارتباط آماری معنی‌داری بین Staging فیبروز (که به دو دسته ۲-۰ و ۶-۳ تقسیم شده بودند) و افزایش فریتین سرم (بالای ۲۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر) وجود نداشت. هم‌چنین بین HOMA-IR و فریتین سرم، رنگ‌آمیزی آهن کبد، آهن سرم و سطح ترانسفرین ارتباط معنی‌داری وجود نداشت. وجود رنگ‌آمیزی آهن کبد با ترانسفرین و فریتین ارتباط داشت (به‌ترتیب p=۰/۰۲ و p=۰/۰۰۱). همچنین بین نمره‌دهی هپاتیت Interface پری‌پورتال یا پری‌سپتال (A)، نمره‌دهی نکروز confluent (B)، نمره‌دهی التهاب فوکال (C)، نمره‌دهی التهاب پورتال (D) و رنگ‌آمیزی آهن کبد ارتباط معنی‌داری یافت نشد. بین سطح فریتین سرم و نمره‌دهی کلی آسیب‌شناسی هم ارتباط معنی‌داری یافت نشد.

بحث

این مطالعه نشان دهنده ارتباطی بین رنگ‌آمیزی کبد با اندازه دور کمر، پپتید C ناشتای سرم، تری‌گلیسیرید، فریتین و نسبت AST/ALT در بیماران مبتلا به هپاتیت C مزمن بود. در عوض رسوب کبدی آهن با Staging فیبروز و نکروز التهابی کبد این بیماران ارتباطی نداشت. در مطالعه‌ای که Thorburn و همکاران در زمینه نقش آهن در پیشرفت بیماری کبدی مبتلایان به هپاتیت C انجام دادند، متوجه شدند که شدت ضایعه کبدی با سن بیمار، مصرف الکل، مرحله‌بندی بافت‌شناسی و نکروز در ارتباط است و به طور کلی غلظت آهن کبدی نقش بارزی در پیشرفت ضایعات کبدی مرتبط با HCV ندارد. در مطالعه ما نیز Staging فیبروز و اندکس‌های آهن سرم ارتباط معنی‌داری نداشتند. این مطلب بیانگر آن است که کاهش آهن بدن از طریق فلبوتومی در بیماران هپاتیت C، حتی در افرادی با آهن سرمی بالا، نقشی در درمان بیماران ندارد (۶). در مطالعه‌ای دیگر، یافته‌های آسیب‌شناسی کبد ۱۳۹ بیمار مبتلا به بیش‌باری آهن کبدی وابسته به مقاومت به انسولین (IR-HIO) و نمونه‌های کبدی مبتلایان به هموکروماتوز ژنتیکی با هم مقایسه شد. بیش‌باری آهن در گروه اول به صورت الگوی مختلط رسوب آهن در هپاتوسیت‌ها و سلول‌های سینوزئیدی بود. در این گروه استئاتوز در ۵۹/۷٪ و التهاب در ۳۲/۴٪ بیماران یافت شد. ۶۷/۴٪ افراد فیبروز پری‌پورتال داشتند. بیماران گروه اول سن بالاتر، نمره‌دهی آهن سینوزوئیدی بالاتر و شیوع بالاتر استئاتوز و التهاب نسبت به بیماران بدون فیبروز داشتند. در این مطالعه بیش‌باری آهن در IR-HIO از نظر بافت‌شناسی با هموکروماتوز ژنتیکی اختلاف داشت (۷).

در مطالعه حاضر، با مقایسه پپتید C و سطح انسولین مشخص شد که هیپرانسولینمی به دلیل ترشح بیش از حد انسولین نیست. هیچ ارتباط آماری معنی‌داری بین HOMA-IR و میانگین فریتین، رنگ‌آمیزی آهن کبد، میانگین آهن سرم و میانگین ترانسفرین وجود نداشت. رنگ‌آمیزی آهن کبد ارتباط معنی‌داری با افزایش HOMA-IR نداشت. نکته قابل توجه ارتباط رنگ‌آمیزی آهن کبد با سطح پپتید C سرم بود. ارتباطی بین سطح فریتین سرم و وجود استئاتوز وجود نداشت. هم چنین رنگ‌آمیزی آهن کبد هیچ ارتباطی با استئاتوز نداشت. به نظر می‌رسد که پاتوژنز مولکولی مقاومت به انسولین چند عاملی باشد و چندین اهداف مولکولی در شروع عملکرد انسولین شناخته شده‌اند. این موارد شامل ژن ras همراه با دیابت بر روی کروموزوم 16q است که با اعمال حیاتی سلول تداخل می‌یابد و نیز لپتین که دفسفریلاسیون سوبسترای–۱ گیرنده انسولین را القاء می‌کند. استئاتوز از تظاهرات افزایش ارائه اسیدهای چرب آزاد به کبد (مصرف بالا، مقاومت به انسولین، افزایش آدیپوزیت، سطح بالای چربی پلاسما) و کاهش بتااکسیداسیون اسیدهای چرب (هیپرانسولینمی، کاهش ساخت و ترشح لیپوپروتئین با دانسیته خیلی کم) است. این موارد منجر به تجمع تری‌گلیسیرید در کبد می‌شود.

در این مطالعه ، افزایش تری‌گلسیرید بالای ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر با رنگ‌آمیزی آهن کبد در ارتباط بوده است. هیچ ارتباطی بین رنگ‌آمیزی آهن کبد و BMI وجود نداشت ولی با اندازه دور کمر ارتباطی یافت شد. بنابراین ما می‌توانیم این‌گونه نتیجه‌گیری کنیم که چاقی تنه‌ای و افزایش تری‌گلسیرید ناشتای سرم عامل مساعدکننده رسوب آهن در کبد هستند. افزایش تری‌گلیسیرید در کبد باعث افزایش سوبسترا برای پراکسیداسیون لیپید و مقاومت آن تولید واسطه‌های واکنش دهنده و سیتوتوکسیک می‌شود. عدم تعادل اکسیدان‌ها و آنتی‌اکسیدان‌های کبدی رخ می‌دهد و با تولید آهن از فریتین تداخل می‌کند. این عدم تعادل در صورت وجود هم زمان افزایش خفیف ذخیره کبدی آهن مانند بیماران مبتلا به هموکروماتوز ژنتیکی (GH) هتروزیگوت با کبد چرب، بیشتر خود را نمایان می‌سازد. بنابراین وجود هم‌زمان کبد چرب و GH هتروزیگوت می‌تواند اثر

سینرژیستیک ساخت فریتین داشته باشد. سندرم بیش‌باری آهن دیس‌متابولیک در غیاب جهش‌های ژنتیکی HFE هم توصیف شده است (۸). افزایش فریتین همراه با غلظت ترانسفرین طبیعی بطور شایعی در مبتلایان به استئاتوز یافت می‌شود، ولی تنها نشان دهنده بیش‌باری آهن در بیمارانی است که سوای رژیم مناسب، این حالتشان باقی می‌ماند. اختلال هم‌زمان آهن و گلوکز و متابولیسم لیپید در اکثر موارد با مقاومت به انسولین همراه است و مسئول افزایش دایمی فریتین خون است و بیماران در خطر استئاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH) را تعیین می‌کند (۹).

افزایش آهن کبدی ممکن است در بیش‌باری آهن همراه با مقاومت به انسولین (IRHIO) روی دهد که با افزایش فریتین خون و میزان طبیعی یا افزایش مختصر غلظت ترانسفرین مشخص می‌شود (۱۰). در مطالعه ما، رنگ‌آمیزی آهن کبد با اندازه دور کمر (۰/۸۲ > متر در زنان و ۱ > متر در مردان است)، فریتین سرم بیش از ۲۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر و تری‌گلیسرید ناشتای بالای ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در ارتباط است. بنابراین اندازه‌گیری فریتین سرم می‌تواند در ارزیابی وجود رسوب آهن در کبد سودمند باشد. در یک مطالعه (۱۱) محتوای آهن کبد (Grading رنگ‌آمیزی Perl's) و فراوانی جهش ژنتیکی HFE و اندکس‌های آهن سرم در ۹۳ بیمار مبتلا به NASH بررسی شد. آنالیز چند متغیری نشان داد که جنس زن، دیابت قندی و التهاب شدید کبدی پیش‌بینی کننده مستقل فیبروز کبدی هستند، در عوض جهش‌های ژنتیکی HFE، فریتین سرم، اشباع آهن یا رنگ‌آمیزی آهن کبد این قابلیت را ندارند. می‌توان نتیجه‌گیری کرد که آهن کبدی فاکتوری در ارتباط با فیبروژنز کبدی در مبتلایان به NASH نیست. جهش‌های ژنتیکی HFE خطر افزوده‌ای در فیبروز کبدی بیماران به همراه ندارند.

مطالعه‌ای بر روی ۱۶۱ بیمار مبتلا به جهش هموزیگوت غیرC282Y با بیش‌باری آهن کبدی نشان داد که مشخصه آن میزان آهن خفیف تا متوسط و ارتباط تقریباً ثابت با IR، بدون توجه به آسیب کبدی است (۱۲). در مطالعه‌ای جهش‌های ژنتیکی HFE در ۳۱۶ هپاتیت مزمن C بررسی شد و پس از اصلاح طول مدت عفونت HCV، جهش ژنتیکی HFE بطور مستقل با وجود فیبروز پلی یا سیروز همراه بود (۱۳). در مطالعه‌ای دیگر، جهش هتروزیگوت C282Y یا H63D عامل خطرساز مستقلی در ایجاد فیبروز کبد و سیروز در مبتلایان به هپاتیت C بود (۱۴). لذا باید غربالگری جهش ژنتیکی HFE را در هپاتیت C در نظر داشت. در مطالعه‌ای دیگر جهش ژنتیکی HFE در تجمع آهن کبدی مبتلایان به هپاتیت مزمن C شرکت داشت ولی کاملاً آن را توضیح نمی‌داد (۱۵). بنابراین، جهش ژنتیکی هموزیگوت C282Y یا H63D در مبتلایان به هپاتیت مزمن C ضرورتاً با محتوای آهن کبدی بالا همراه نیست. جهش ژنتیکی C282Y تقریباً همیشه با افزایش اندکس‌های آهن همراه است (۱۶)، ولی بحث در مورد این که آیا افزایش ذخیره آهن بدن در ایجاد دیابت شرکت می‌کند، پابرجاست.

در کل در این مطالعه، رنگ‌آمیزی آهن کبد با اندازه دور کمر (۰/۸۲ > متر در زنان و ۱ > متر در مردان)، فریتین سرم بالای ۲۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر، پپتید C ناشتای سرم بیش ۱/۹ نانوگرم در میلی‌لیتر، نسبت AST/ALT بیش از ۱ و تری‌گلسیرید ناشتای بالای ۲۰۰ نانوگرم در دسی‌لیتر در ارتباط بود. رنگ‌آمیزی آهن کبد، ارتباط معنی‌داری با Grading، نمره‌دهی هپاتیت Interface پری‌سپتال یا پری‌پورتال (A)، نمره‌دهی نکروز Confluent (B)، نکروز لیتیک فوکال (نقطه‌ای)، آپوپتوز و نمره‌دهی التهاب فوکال (C)، و نمره‌دهی التهاب پورتال (D) نداشت. هیچ ارتباط معنی‌داری بین افزایش Staging فیبروز (نمره‌دهی ≤ ۳) و وجود رنگ‌آمیزی آهن کبد و همچنین بین افزایش فریتین سرم بالای ۲۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر و Staging فیبروز کبد (نمره ۲-۰ و ۶-۳) وجود نداشت. یافته‌های ما نشان داد که تجمع آهن کبدی ارتباط معنی‌داری با Staging فیبروز و نکروز التهابی کبد در مبتلایان به هپاتیت C مزمن ندارد. این مطالعه نشان داد که کاهش آهن بدن از طریق فلبوتومی در بیماران هپاتیت C، حتی در افرادی با آهن سرمی بالا، نقشی در درمان بیماران ندارد.

تشکر و قدردانی

مؤلفین از آقای دکتر علی اردلان، آقای دکتر موسوی، خانم دکتر ثامنی و خانم زهرا احمدی‌زاده، صادق دلبرپور، بهدادفر، اویسی و کریمی به دلیل کمک در انجام طرح، کمال تشکر را دارند.

REFERENCES

1. Metwally MA, Zein CO, Zein NN. Clinical significance of hepatic iron deposition and serum iron values in patients with chronic hepatitis C infection. Am J Gastroenterol 2004;9:286-91.
2. Larson AM, Taylor SHL, Bauermeister D, Rosoff L, Kowdley KV. Pilot study of the relationship between histologic progression and hepatic iron concentration in chronic hepatitis C. J clin Gastroenterol 2003;37:406-11.
3. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology 1981;1(5):431-35.
4. Wollman J. Cacoub P, Lidove O, Maisonobe T. Treatment of hepatitis C. Gastroentrology 2003;125(6): 433-37.
5. MacSween RNM, editor. Pathology of the liver. 4th edition, New York, Churchill Livingstone, 2003;p:260.
6. Thorburn D, Curry G, Spooner R, Spence E, Oien K, Halls D, et al. The role of iron and haemochromatosis gene mutations in the progression of liver disease in chronic hepatitis C. Gut 2002;50:248–252.
7. Turlin B, Mendler MH, Moirand R, Guyader D, Guillygomarc'h A, Deugnier Y. Histologic features of the liver in insulin resistance-associated iron overload: a study of 139 patients. Am J Clin Pathol 2001;116:263-70.
8. Rovati A, Bergamaschi G, Casula S, Cerani P, Grasso M, Cazzola M. The dysmetabolic iron overload syndrome is clinically and genetically distinct from HFE-related GH. Hematologica 1999;84:182-83.
9. Fargion S, Mattioli M, Ludovica F, Sampietro M, Tavazzi D, Fociani P, et al. Hyperferritinemia, iron overload, and multiple metabolic alterations identify patients at risk for nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol 2001;96:2448.
10. Chitturi S, George J. Interaction of iron, insulin resistance, and nonalcoholic steatohepatitis. Curr Gastroenterol Rep 2003;5: 18-25.
11. Chitturi S, Weltman M, Farrell GC, McDonald D, Kench J, Liddle C, et al. HFE mutations, hepatic iron, and fibrosis: ethnic-specific association of NASH with C282Y but not with fibrotic severity. Hepatology 2002;36:142-49.
12. Mendler MH, Turlin B, Moirand R, Jouanolle AM, Sapey T, Guyader D, et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. Gastroenterology 1999;117:1155-63.
13. Tung BY, Emond MJ, Bronner MP, Raaka SD, Cotler SJ, Kowdley KV. Hepatitis C, iron status, and disease severity: relationship with HFE mutations. Gastroenterology 2003;124:318-26.
14. Erhardt A, Maschner-Olberg A, Mellenthin C, Kappert G, Adams O, Donner A, et al. HFE mutations and chronic hepatitis C: H63D and C282Y heterozygosity are independent risk factors for liver fibrosis and cirrhosis. J Hepatol 2003;38:335-42.
15. Kazemi-Shirazi L, Datz C, Majer-Dobersberger T, Kaserer K, Hackl F, Polli C. The relation of iron status and hemochromasis gene mutations in patients with chronic hepatitis C. Liver, Panceas, and Biliary Tract. Gastroenterology 1999;11:127-34.
16. Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, Ho NJ, Gelbart.T. Penetrance of 845G → A (C282Y) HFE hereditary hemochromatosis mutation in the USA. Lancet 2002;359:211.