

استئاتوهپاتیت غیر الکلی (Non-Alcoholic Steatohepatitis)

دکتر ناصر ابراهیمی دریانی^{۱*}، دکتر حسین بهرامی^۲، دکتر بابک حق پناه^۲، دکتر علی اسد هشرودی^۲

^۱ استاد، بخش گوارش، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۲ پژوهشگر، بخش گوارش، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

خلاصه

استئاتوهپاتیت غیرالکلی یعنی اینکه بدون وجود سابقه‌ای از مصرف الکل، در نمونه‌برداری کبدی تغییراتی وجود داشته باشد که در هپاتیت الکلی دیده می‌شوند. تشخیص با نمای رادیولوژیک کبد چرب مطرح می‌شود و با بیوپسی تأیید می‌گردد. افزایش موارد جدید این بیماری در ایران، اهمیت آگاهی از این بیماری و نحوه برخورد با آن را نشان می‌دهد. این بیماری به‌طور شایع همراه دیابت قندی، چاقی و هیپرلیپیدمی دیده می‌شود و به نظر می‌آید یکی از تظاهرات مقاومت به انسولین در بدن باشد. سیر این بیماری در بلندمدت معلوم نیست ولی مسلماً بهتر از کبد چرب الکلی است. در پاتولوژی، طیفی از تغییرات از استئاتوز ساده تا سیروز ممکن است دیده شوند. در تشخیص افتراقی این بیماری، بیماریهای مزمن کبدی نظیر بیماریهای کبدی ناشی از دارو، هپاتیت‌های مزمن ویروسی، بیماریهای متابولیک کبدی و بیماریهای خودایمن باید رد شوند. در حال حاضر درمان قطعی برای این بیماری وجود ندارد و روشهای درمان به دو دسته تقسیم می‌شوند. دسته اول، کاهش عوامل خطر ساز است که شامل کاهش وزن، درمان هیپرتانسیون و بیماری قند، کنترل هیپرتری‌گلیسریدمی و لپتین می‌شود. دسته دوم داروهایی هستند که اثر محافظتی بر سلول‌های کبدی دارند، مانند: ویتامین E و C، پروبوکل، سیلیمارین، اسید اورسودی‌اوکسی‌کولیک، کاهش بار آهن، ان-استیل سیستئین، مکملهای غذایی و سیتوکین‌ها. شیوع این بیماری در بین کودکان رو به افزایش است که بیشتر به علت افزایش چاقی در این گروه سنی است.

گوارش، ۱۳۸۳؛ سال نهم: ۲۱-۱۱۰

واژه‌های کلیدی: کبد چرب غیر الکلی، استئاتوهپاتیت، پاتولوژی کبدی

مقدمه

تغییرات چربی ماکرووزیکولر^۱ متوسط تا شدید همراه با التهاب (لبولی یا در فضای باب) با یا بدون اجسام مالوری^۲، فیروز و یا سیروز.

عدم مصرف مقادیر قابل ملاحظه الکل (بیشتر از ۴۰-۳۰ گرم اتانول در روز در مردان و ۳۰-۲۰ گرم در زنان)^(۳). تأیید این موضوع بستگی به شیوه گرفتن شرح حال و استفاده از آزمونهای مانند نمونه خون تصادفی^۳ برای بررسی وجود اتانول و بررسی ترانسفرین دیسیالیله^۴ در خون دارد^(۵).

منفی بودن آنتی‌ژن HBs^۵، یا آنتی‌بادی ضد HCV و یا HCV-RNA
بیماران با سابقه عفونت هپاتیت B در گذشته که HBsAg آنها منفی شده نباید الزاماً کنار گذاشته شوند.

واژه استئاتوهپاتیت غیرالکلی (Non-Alcoholic Steatohepatitis یا NASH) نخستین بار در سال ۱۹۸۰ برای توصیف تغییراتی غیر قابل افتراق از تغییرات ناشی از هپاتیت الکلی بدون وجود سابقه واضحی از مصرف مقادیر قابل توجه الکل، به‌کار رفت^(۱). در حقیقت استئاتوهپاتیت غیر الکلی قسمتی از یک طیف از بیماریهای کبدی است که بیماریهای کبد چرب غیر الکلی (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease یا NAFLD) نامیده می‌شوند^(۲).

تعریف

تشخیص NASH براساس معیارهای زیر است^(۳):

1. macrovesicular fatty changes
2. Mallory bodies
3. random
4. desialylated
5. HBsAg

* نویسنده مسئول: دکتر ناصر ابراهیمی دریانی - تهران، بلوار کشاورز،

بیمارستان امام خمینی، بخش گوارش

تلفن: ۶۹۴۷۹۸۵ نمایر: ۸۷۹۹۸۴۰

E-mail: nebrahim@sina.tums.ac.ir

اپیدمیولوژی

مطالعات غربی نشان می‌دهند که تقریباً بین ۷ تا ۹ درصد افرادی که تحت بیوپسی کبدی قرار می‌گیرند، دچار NASH هستند^(۶)، این رقم در ژاپن ۱/۲ درصد^(۷) و در اتوپسی‌های ایالات متحده ۶٪ بوده است^(۸). باید توجه داشت اغلب بیماران مبتلا به کبد چرب الکلی تحت بیوپسی کبد قرار نمی‌گیرند؛ بنابراین آمارهای فوق بروز بیماری را کمتر از میزان واقعی تخمین می‌زنند.

شیوع NAFLD در جمعیت عمومی بین ۱۰ تا ۲۵ درصد تخمین زده می‌شود^(۹،۱۰). در مطالعه‌ای که بر روی بیماران ایرانی با افزایش بدون علامت آنزیم‌های کبدی انجام دادیم، از بین بیماران با آنزیم‌های کبدی غیر طبیعی، پس از رد سایر بیماری‌های کبدی و با تأیید سونوگرافی و بیوپسی کبد، ۴۳/۵٪ مبتلا به استئاتو هپاتیت غیر الکلی بودند^(۱۱). در مطالعه Bizzaro نیز NAFLD شایع‌ترین علت بالا بودن آنزیم‌های کبدی در اهداکنندگان خون بوده است^(۱۲). سن شیوع بیماری در اغلب مطالعات بین ۴۰ تا ۶۰ سالگی و گاهی پایین‌تر ذکر شده است^(۱۳). قبلاً تصور می‌شد این بیماری در زنان بیش از مردان باشد که آن را به تغییرات هورمونی و شیوع بیشتر چاقی ارتباط می‌دادند ولی مطالعات بعدی این موضوع را رد کرد.

عوامل همراه

استئاتو هپاتیت غیر الکلی به وفور همراه چاقی، هیپرلیپیدمی^(۱۴) و دیابت نوع ۲ دیده می‌شود^(۱۵). در یک مطالعه از ۲۲ اتوپسی در افراد مبتلا به استئاتو هپاتیت غیر الکلی، چاقی و/یا بیماری قند در ۲۰ بیمار وجود داشت^(۸). هیپرلیپیدمی تقریباً در ۲۰ تا ۸۰ درصد بیماران دیده می‌شود^(۱۶) و برعکس حدود نیمی از بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی در بررسی سونوگرافی کبد چرب داشته‌اند^(۱۷). عوامل نادرتر در جدول ۱ خلاصه شده‌اند. رد کردن قاطع هپاتیت C در تعیین اپیدمیولوژی NASH بسیار مهم است، چنان‌که در مطالعه Bacon و نگارنده وضعیت

جدول ۱: عوامل همراه NASH

چاقی تنه ^۶ (حتی با نمایه توده بدنی ^۷ طبیعی) ^(۱۸)
بالا بودن وزن
کاهش ناگهانی وزن (به ویژه پس از بای پس روده‌ای) ^(۱۹)
تغذیه کامل وریدی ^۸
دیورتیکولوژ ژروانوم همراه با رشد بی‌رویه باکتری‌ها داروها:
گلوکوکورتیکوئیدها، استروژن‌های صنعتی، آمیودارون، تاموکسیفن، ایزونیاژید، مهارکننده‌های کانال کلسیمی و برخی حشره کشها
سابقه خانوادگی ^(۲۰)

اپیدمیولوژی بیماری با آنچه در بالا گفته شد، اندکی متفاوت بود.

بیماری‌زایی کبد چرب غیر الکلی

پاتوژنز استئاتو هپاتیت غیر الکلی هنوز در حاله‌ای از ابهام قرار دارد. بر اساس نظریه‌ای موسوم به نظریه «دو ضربه»^۹ تبدیل و پیشرفت استئاتوز ساده به استئاتو هپاتیت و فیبروز پیشرفته نتیجه دو فرآیند مجزا می‌باشد^(۲۱). در ضربه اول مقاومت به انسولین موجب تجمع چربی در سلول‌های کبدی می‌شود. ضربه دوم یک استرس اکسیداتیو ناشی از تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن در میتوکندری‌ها است. پس از پراکسیداسیون لیپیدها و تولید سیتوکین‌ها بیش از حد توان پاکسازی مکانیسم‌های دفاعی و آنتی اکسیدان سلول کبدی، سلول‌های ستاره‌ای کبد^{۱۰} فعال می‌شوند و با ترشح سیتوکین‌های پیش التهابی منجر به التهاب و شروع استئاتو هپاتیت می‌گردند. گرچه، به نظر می‌رسد در برخی بیماران بیش از دو مرحله در بروز التهاب و پیشرفت بیماری مؤثر باشد^(۲۲). به هر حال مقاومت به انسولین نقش کلیدی دارد. محتوای آهن کبد، لپتین، کمبود آنتی‌اکسیدان‌ها و باکتری‌های روده‌ای در زمینه مستعد ژنتیکی می‌تواند موجب تفاوت در سیر بالینی بیماران مختلف گردد (الگوریتم ۱).

علل تجمع تری‌گلیسرید

استئاتوز کبدی پیامد تجمع بیش از حد تری‌گلیسرید در کبد است. علل این تجمع در جدول ۲ خلاصه شده است.

جدول ۲: علل تجمع بیش از حد تری‌گلیسرید در کبد

ورود بیش از حد اسیدهای چرب
چاقی یا کاهش وزن سریع
مصرف زیاد کربوهیدرات‌ها و پروتئین‌ها
TPN
کاهش خروج
کاهش ساخت و ترشح لیپوپروتئین‌های بسیار کم تراکم ^{۱۱}
آبتالیپوپروتئینمی
سوء تغذیه پروتئینی
کمبود کولین و یا کارنیتین
اختلال در بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب
کمبود ویتامین B5
مصرف زیاد الکل
کمبود کوآنزیم A (مصرف طولانی مدت آسپیرین یا والهروئیک اسید)

9. "Two Hits"

10. satellite cells

11. VLDL (Very Low Density Lipoprotein)

6. truncal obesity

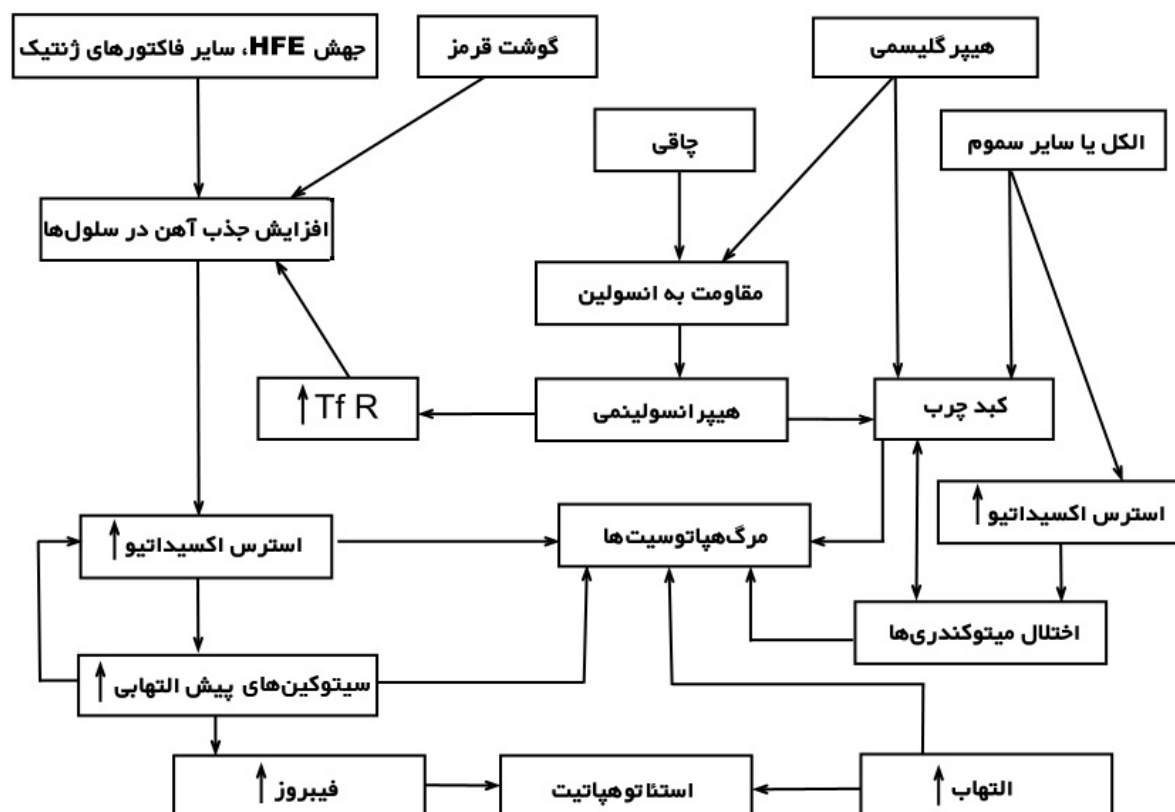
7. Body Mass Index (BMI)

8. Total Parenteral Nutrition (TPN)

بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی دیده می‌شوند. علاوه بر این در بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت غیرالکلی که چاق نیستند و آزمون تحمل گلوکز طبیعی دارند نیز مقاومت به انسولین مشاهده شده است^(۳۳).

مقاومت به انسولین

مقاومت به انسولین در پیدایش استئاتوز کبدی و احتمالاً استئاتوهپاتیت نقش مرکزی دارد. بیماریهایی مانند بیماری قند نوع ۲ و چاقی که با مقاومت به انسولین همراه هستند، به‌طور شایعی در



الگوریتم ۱: پاتوفیزیولوژی کبد چرب غیر الکلی

فسفریلاسیون در میتوکندری‌ها تنها منجر به ایجاد کبد چرب ساده- و نه التهاب کبدی- خواهد شد^(۳۵). احتمالاً TNF- α ، لپتین و اسیدهای چرب آزاد در مکانیسم مولکولی مقاومت به انسولین نقش دارند.

آنتی‌اکسیدان‌ها

پراکسیداسیون چربیها و رادیکال‌های آزاد اکسیژن باعث تخلیه ذخایر سلولی مواد آنتی‌اکسیدانی چون گلوتاتیون، ویتامین E، بتاکاروتن و ویتامین C می‌شوند^(۳۳-۳۴). شواهد مستقیمی مبنی بر نقش آنتی‌اکسیدان‌ها در کاهش آسیب سلول‌های کبدی ناشی از استرس اکسیداتیو وجود دارد.

البته بسیاری از بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت غیرالکلی انسولین بالایی ندارند. این مطلب نشانگر این واقعیت است که استئاتوهپاتیت غیرالکلی شامل گروه هتروژنی از بیماریها است که در اثر بیش از یک عامل ایجاد می‌شود.

مقاومت به انسولین با تغییر در متابولیسم چربیها باعث افزایش لیپولیز در بافت‌های محیطی، افزایش ساخت تری‌گلیسرید^(۳۳) و افزایش برداشت کبدی اسیدهای چرب آزاد^{۱۲} می‌شود. تمامی این موارد می‌توانند به تجمع تری‌گلیسرید در سلول کبدی کمک کنند. اسیدهای چرب آزاد همچنین با القای فعالیت آنزیم لیپواکسیژناز باعث افزایش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌شوند^(۳۴). به نظر می‌رسد مقاومت محیطی به اثر انسولین در صورت فقدان نقص

12. FFA (Free Fatty Acids)

آهن

افزایش احتمال پیشرفت بیماری به سمت سیروز می‌شود. در مجموع ذکر می‌شود که ۸ تا ۲۶ درصد بیماران به سیروز کبدی مبتلا می‌شوند و مثل هر سیروز دیگری در معرض ابتلا به کارسینوم هپاتوسلولر نیز قرار دارند^(۳۷). یافته‌های آسیب‌شناسی نسبت به میزان چاقی و یا کاهش وزن اهمیت بیشتری در تعیین پیش‌آگهی دارند. سن بالای ۴۵ سال، چاقی، قند و نسبت AST به ALT بزرگتر از یک^(۳۸)، میزان استئاتوز و درجه التهاب^(۳۹) به عنوان معیارهای مستقل پیش‌گویی کننده فیروز کبدی مطرح شده‌اند. Ratziu یک درجه بندی کلینیکوبیولوژیک^{۱۷} را با استفاده از چهار متغیر سن، BMI، سطح تری‌گلیسرید و آلانین آمینوترانسفراز (ALT) سرم (موسوم به سیستم Triglyceride-BAAT، Age، ALT، Body Mass Index) مطرح کرده که در آن، سن بالای ۵۰ سال، نمایه توده بدنی برابر یا بیشتر از ۲۸ کیلوگرم بر متر مربع، سطح تری‌گلیسرید سرمی بالا و سطح ALT بالا نشان‌دهنده احتمال بیشتر پیشرفت بیماری به سمت فیروز در بیماران چاق است.

تشخیص

اغلب بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی بدون علامت بالینی هستند؛ در موارد اندکی، علائم غیراختصاصی نظیر ضعف و خستگی، بزرگی کبد، کوفتگی و یا درد و ناراحتی خفیف و مبهم قسمت بالا و راست شکم دیده می‌شود. شایعترین و در اغلب موارد تنها تظاهر بیماری، اختلالات عملکرد کبدی است. آمینوترانسفرازهای خون در ۹۰ درصد بیماران افزایش می‌یابد و نسبت AST/ALT اغلب کمتر از یک است^(۴۰) (در مقایسه با بیماران مبتلا به کبد چرب الکلی که در آنها این نسبت معمولاً بیشتر از ۲ است)^(۴۱). با پیشرفت فیروز کبدی، نسبت AST/ALT نیز افزایش می‌یابد که این مساله از دقت این تشخیص در بیماران دچار سیروز کبدی ناشی از استئاتوهپاتیت غیرالکلی می‌کاهد. سطح سرمی آلکالن فسفاتاز، گاما گلوتامیل ترانس‌پپتیداز، فریتین (در نیمی از بیماران)، اشباع ترانسفرین (در ۶ تا ۱۱ درصد بیماران) افزایش می‌یابند. اختلالاتی مثل افزایش بیلی‌روبین، افزایش زمان پروترومبین (PT) و کاهش آلبومین ممکن است در مرحله سیروتیک دیده شود.

بررسی سونوگرافی نشان‌دهنده یک هیپراکوژنیسیته ناشی از ارتشاح چربی است^(۴۲). خود سیروز هم می‌تواند صرف‌نظر از علت، نمای مشابهی در سونوگرافی ایجاد کند. حساسیت و ویژگی سونوگرافی در تشخیص استئاتوز به ترتیب ۸۹ و ۹۳ درصد و در تشخیص فیروز به ترتیب ۷۷ و ۸۹ درصد است^(۴۳). سی‌تی‌اسکن و

آهن با القای رادیکال‌های آزاد اکسیژن (در جریان احیای Fe^{3+} به Fe^{2+})^(۴۴) و ایجاد فیروز کبدی ممکن است در پاتوفیزیولوژی استئاتوهپاتیت غیرالکلی نقش داشته باشد. سطوح سرمی بالای فریتین و رنگ‌آمیزی مثبت کبد از نظر وجود آهن در اغلب بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت غیرالکلی دیده می‌شود. تغییرات ژنتیکی در ژن HFE (ژن هموکروماتوز) برخی از بیماران گزارش شده است^(۴۷). با وجود آنکه برخی مطالعات نتوانسته‌اند ارتباطی بین سطح آهن کبد^(۴۸) و یا میزان اشباع ترانسفرین سرم^(۴۹) با شدت بالینی و یا پاتولوژیک NASH پیدا کنند، شاید بین مقاومت به انسولین و افزایش آهن کبدی ارتباطی وجود داشته باشد^(۳۰).

لپتین^{۱۳}

لپتین ترشح شده از بافت‌های چربی به تنظیم دریافت و مصرف انرژی در بدن کمک می‌کند. در یک مطالعه^(۳۱) سطح سرمی لپتین در بیماران مبتلا به NASH بالا بوده ولی ارتباطی با BMI بیماران نداشته است. چنین به نظر می‌رسد که لپتین با افزایش مقاومت به انسولین، افزایش تولید اسیدهای چرب و تشدید پاسخ‌های پیش التهابی^{۱۴}، در بیماریزایی NASH نقش دارد^(۳۲).

میکروب‌های روده‌ای

رشد بی‌رویه میکروب‌های روده‌ای از طریق تولید الکل، استالدهید آندوژن^(۳۳)، آندوتوکسین^(۳۴)، تجزیه نمک‌های صفراوی و غیرفعال کردن لیپوتروپ‌های کبدی و تشدید آسیب اکسیداتیو می‌تواند در پاتوژنز NASH موثر باشد.

سیر بالینی و پیش‌آگهی

با توجه به تازگی نسبی موضوع، سیر بالینی بیماری هنوز به درستی مشخص نشده است، ولی مسلم است که پیش‌آگهی استئاتوهپاتیت غیرالکلی بهتر از کبد چرب الکلی است (بقای ۵ و ۱۰ ساله به ترتیب، ۶۷٪ به ۳۸٪ و ۵۹٪ به ۱۵٪)^(۳۵). امید به زندگی در بیماران مبتلا معادل شاهد‌های سالم برآورد شده است^(۶). گرچه، شرایطی مانند بیماری قند در زنان مسن^(۳۶)، وجود دژنراسانس بادکنکی^{۱۵}، هیالین مالوری^{۱۶} و فیروز در بیوپسی اولیه بیمار باعث

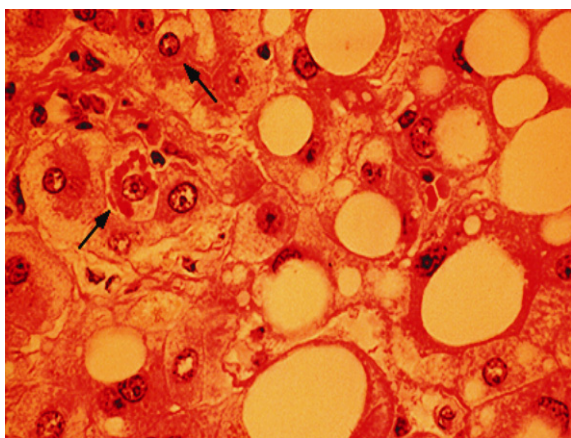
13. leptin
14. proinflammatory
15. ballooning degeneration
16. Mallory hyaline

17. clinico-biological score

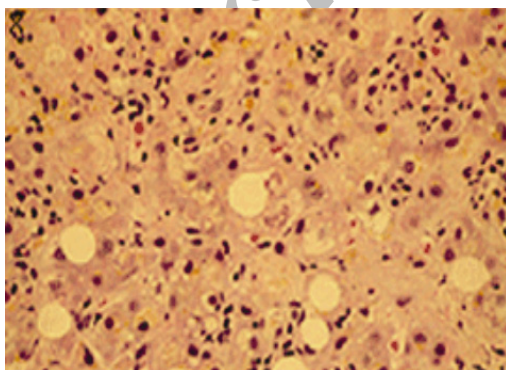
در این روش ۶ ماه تا یک سال به بیمار فرصت داده می‌شود و در این مدت به بیمار آموزش داده می‌شود تا ۵ الی ۷/۵ کیلوگرم از وزن خود بکاهد. اگر در طی این مدت آزمونهای عملکرد کبدی طبیعی شود، ممکن است بتوان از بیوپسی صرف نظر کرد.

ویژگیهای آسیب‌شناسی استئاتوهپاتیت غیرالکلی

تغییرات آسیب‌شناسی مختلفی در استئاتوهپاتیت غیرالکلی گزارش شده‌اند که از آن جمله می‌توان به استئاتوز، التهاب لبولر پلی مورفونوکلتر، دژنراسانس بادکنکی سلول‌های کبدی، فیبروز پیش‌سینوزوئیدی، اجسام هیالین مالوری، سیروز، دانه‌های گلیکوژن در هسته سلولی هپاتوسیت‌ها، التهاب مزمن فضاهای باب، لیپوگرانولوم، نکروز کانونی و تجمع آهن اشاره کرد (شکلهای ۲ و ۳).



شکل ۲. اجسام هیالین مالوری (بیگانها) تجمعات اتوزینوفیلی مواد داخل سلولی است که در بیماری استئاتوهپاتیت غیرالکلی مشاهده می‌شود.



شکل ۳. تغییرات پاتولوژیک در استئاتوهپاتیت غیرالکلی. سمت چپ: هپاتوسیتی که در مرکز دیده می‌شود حاوی واکنش چربی بزرگی است که نمایی از هیالین سیتوپلاسمی را نشان می‌دهد. نوتروفیل‌های متعدد و سلول‌های فاگوسیت به رنگ قهوه‌ای طلایی (ترکیبات صفراوی و بقایای سلولی) در سینوزوئیدها دیده می‌شود. سمت راست: استئاتوهپاتیت غیرالکلی همراه با سیروز. رنگ آمیزی تری کروم¹⁸ ندول‌های در حال رزتره شدن حاوی چربی محصور در بافت فیبروز را نشان می‌دهد.

MRI می‌توانند استئاتوز را تشخیص دهند (شکل ۱)، ولی برای تعیین میزان التهاب و یا فیبروز مناسب نیستند^(۴۴). در اغلب موارد، استئاتوز به‌صورت منتشر است ولی در مواردی ممکن است استئاتوز موضعی دیده شود. این حالت در سونوگرافی و به میزان کمتر سی‌تی‌اسکن با توده‌های کبدی اشتباه می‌شود و MRI بیشتر کمک‌کننده است^(۴۵).



شکل ۱: نمای کبد چرب غیرالکلی در سی‌تی اسکن

بیوپسی کبدی بهترین روش تشخیص، تعیین پیش‌آگهی و میزان تأثیر درمان است. برخی صاحب‌نظران بیوپسی کبد را در موارد زیر توصیه می‌کنند:

- ◀ وجود علائم مشخصه بیماری مزمن کبدی
- ◀ بزرگی طحال
- ◀ سیتوینی
- ◀ اختلال در آزمایشهای مربوط به آهن
- ◀ بیماری قند و/یا چاقی مفرط در یک فرد بالای ۴۵ سال

(از فیبروز پیش سینوزوئیدی/ اطراف وریدی²¹ تا فیبروز اطراف فضاهای باب²² و فیبروز پل زنده و در نهایت سیروز) تعیین می‌شود. استئاتوز ساده و یا همراه ارتشاح لنفوسیتی نسبتاً خوش‌خیم هستند. بادکنکی شدن²³، ارتشاح نوتروفیلی و/ یا وجود هیالن مالوری که امروزه به‌عنوان استئاتوهپاتیت غیرالکلی کلاسیک شناخته می‌شوند، شانس بیشتری برای پیشرفت به سمت فیبروز دارند. در بررسی بافت‌شناسی بیماران، در ۶۶ درصد موارد درجاتی از فیبروز در بدو تشخیص مشاهده می‌شود. فیبروز شدید و یا سیروز در ۲۵ درصد، و سیروز کامل²⁴ در ۱۴ درصد موارد گزارش شده است^(۴۷).

نکته‌ای که باید به آن توجه داشت این است که فضاهای پورت معمولاً در بیماران بالغ دست‌نخورده می‌مانند و یا تغییرات اندکی نشان می‌دهند، ولی در کودکان مبتلا به بیماریهای کبد چرب غیر الکلی التهاب فضاهای پورت نسبت به ارتشاح لبولی بیشتر دیده می‌شود.

اخیراً یک روش جدید جهت بررسی آسیب‌شناسی این بیماری پیشنهاد شده است^(۴۶) (جدولهای ۳ و ۴). معیارهای تعیین درجه¹⁹ شامل شدت استئاتوز، التهاب مختلط (لبولی و فضای باب) و تغییرات بادکنکی سلول‌های کبدی می‌باشند. مرحله²⁰ بر اساس الگوی فیبروز

جدول ۳: درجه‌بندی هیستولوژیک بیماریهای کبد چرب غیرالکلی

سیستم درجه‌بندی نکروانفلاماتوری برای استئاتوهپاتیت	
خفیف (Mild)، درجه ۱	استئاتوز (غالباً ماکرووزیکولر) با درگیری بیش از ۶۶٪ بیوپسی، ممکن است ندرتاً بادکنکی شدن هپاتوسیت‌ها در ناحیه ۳ دیده شود، وجود گلبول‌های سفید چند هسته‌ای (PMN) ± لنفوسیت‌ها به‌طور پراکنده در فضای داخل آسینوسی، بدون التهاب مزمن یا التهاب خفیف
متوسط (Moderate)، درجه ۲	هر درجه‌ای از استئاتوز، بادکنکی شدن غالب هپاتوسیت‌ها در ناحیه ۳، وجود تعداد قابل توجه PMN در فضای داخل آسینوسی، ممکن است همراه فیبروز دور سلولی ناحیه ۳ باشد، التهاب مزمن خفیف تا متوسط فضای باب و داخل آسینوسی
شدید (Severe)، درجه ۳	استئاتوز دور آسینوس، بادکنکی شدن و بی‌نظمی قابل توجه به‌ویژه در ناحیه ۳، التهاب داخل آسینوسی قابل توجه مثل PMN پراکنده، همراه هپاتوسیت‌های بادکنکی شده ± التهاب خفیف مزمن؛ التهاب خفیف و یا متوسط مزمن فضای باب

جدول ۴: مرحله‌بندی بیماریهای کبد چرب غیرالکلی

فیبروز	
مرحله ۱	فیبروز دور سینوزوئیدی/ دور سلولی ناحیه ۳، کانونی یا گسترده
مرحله ۲	فیبروز دور سینوزوئیدی/ دور سلولی ناحیه ۳ همراه با فیبروز کانونی یا گسترده اطراف فضای باب
مرحله ۳	فیبروز دور سینوزوئیدی/ دور سلولی ناحیه ۳ و فیبروز فضای باب همراه با فیبروز پل زنده کانونی یا گسترده
مرحله ۴	سیروز

بیماران تنها در ۵۶^(۴۸) تا ۷۱/۶٪^(۴۹) موارد با بیوپسی تأیید می‌شود (در کبد چرب الکلی این میزان ۸۶ درصد است). بیوپسی کبدی یگانه راه تشخیص یا رد قطعی استئاتوهپاتیت غیرالکلی است.

تشخیص افتراقی

اغلب بیماریهای مزمن کبدی (جدول ۵) در تشخیص افتراقی بیماری کبد چرب غیرالکلی قرار می‌گیرند. از آنجا که نکات کمی در شرح‌حال و آزمایشهای بیماران وجود دارد که موجب افتراق استئاتوهپاتیت غیرالکلی شود، تشخیص قبل از بیوپسی در این

- 21. perivenular
- 22. preportal
- 23. ballooning
- 24. well-established

- 19. grade
- 20. stage

نگرفته‌اند (جدول ۶). این درمانها عمدتاً در دو محور زیر قرار دارند:

۱- کاهش عوامل خطر ساز

کاهش وزن

کاهش وزن می‌تواند به طبیعی شدن آمینوترانسفرازهای کبدی و نیز بهبود ساختاری کبد منجر شود^(۵۰). نکته مهم آن است که این کاهش وزن تدریجی (مثلاً در حد ۵۰۰ گرم در هفته) باشد. گرسنگی شدید^{۲۵} می‌تواند با جابه‌جایی چربیها از بافتهای محیطی به کبد باعث تشدید استئاتوز و استئاتوهپاتیت شود. به هر صورت بیماران چاق باید قویاً به کاهش وزن تدریجی تشویق شوند. تنها داروهایی که در درمان NASH موفق نشان داده‌اند آریستات^{۲۶} و سیبوترامین^{۲۷} بوده‌اند^(۵۱-۲).

جدول ۵: تشخیصهای افتراقی بیماری کبد چرب غیرالکلی

بیماری کبدی ناشی از دارو	کبد چرب الکلی
هموکروماتوز ارثی	هپاتیت ویرال (D, C, B)
کمبود آلفا-۱-آنتی تریپسین	بیماری ویلسون
هپاتیت خودایمن	سیروز صفراوی اولیه

روشهای درمان استئاتوهپاتیت غیرالکلی

در حال حاضر درمان قطعی و مؤثری برای استئاتوهپاتیت غیرالکلی وجود ندارد و همین مساله منجر به ارائه روشهای مختلف درمانی شده که هیچ‌یک هنوز مورد توافق همه صاحب‌نظران قرار

جدول ۶: روشهای درمانی مطرح شده برای کبد چرب غیر الکلی

کولین‌ها ^{۳۳} و فسفولیپیدها بتائین ^{۳۴} کولین لینولئیل فسفاتیدیل کولین ^{۳۵} کاهش اندوتوکسمی ناشی از روده آنتی بیوتیک‌ها و لاکتوباسیل‌ها تغییر مجموعه سیتوکین‌ها کاهش سیتوکین‌های التهابی / فیبروزیک آنتی‌بادی‌های ضد TNF و آنتاگونیست‌های گیرنده TNF (اینفلیکسیماب، پنتوکسی‌فیلین) تداوم اثر سیتوکین‌های ضدالتهابی / ضد فیبروز بزوفیبرات برای کبد چرب ناشی از تاموکسیفن بازگرداندن بای‌پس ژونوالیئال و یا معدی تمهیدات کلی اجتناب از مصرف الکل، مواد و داروهای هپاتوتوکسیک پیگیری دائمی بیمارانی که سابقه مصرف الکل دارند ایمن‌سازی علیه هپاتیت A و B پیوند کبد	کاهش تدریجی و دائمی وزن کنترل هیپرگلیسمی کاهش و کنترل هیپرانسولینمی کاهش و کنترل هیپرلیپیدمی دارودرمانی برای افزایش حساسیت به انسولین لیپتین تیازولیدیندیون دارودرمانی برای کاهش چربیهای کبدی فیبرات ^{۲۸} مهارکننده‌های HMG CoA ردوکتاز ^{۲۹} (استاتینها) کاهش آهن کبدی آنتی‌اکسیدان‌ها و عوامل محافظت سلولی کارنیتین ^{۳۰} ، ان-استیل سیستئین، پروپیل تیواوراسیل ^{۳۱} اس آدنوزیل متیونین سلنیوم ^{۳۲} سیلیمارین اورسودیول ویتامین E
--	---

31. propylthiouracil (PTU)

32. selenium

33. cholines

34. betaine

35. linoleyl phosphatidylcholine

25. starvation

26. orlistat

27. sibutramine

28. fibrates

29. HMG CoA reductase inhibitors

30. carnitine

درمان هیپرانسولینمی و بیماری قند

هر چند هنوز مدارکی که نشان‌دهنده تأثیر تنظیم قند³⁶ بر فعالیت و پیشرفت بیماری استئاتوهپاتیت غیرالکلی باشد به دست نیامده است، درمان بیماری قند یکی از مواردی است که حتماً باید در بیماران قندی مبتلا به NASH مد نظر قرار گیرد. همراهی مقاومت به انسولین با NASH منجر به استفاده از تiazolidinedions (TZDs)³⁷ در مطالعات محدودی شده است. علی‌رغم نتایج امیدوار کننده اولیه⁽⁵³⁾ به علت عوارض کبدی این داروها از بازار آمریکا خارج شدند. متفورمین در چند مطالعه بسیار محدود در کاهش آنزیم‌های کبدی موفق نشان داده است⁽⁵⁴⁾.

کنترل هیپرتری‌گلیسریدمی

کنترل هیپرتری‌گلیسریدمی نیز ممکن است در بیماران مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی مفید باشد. جم‌فیبروزیل³⁸ بعد از ۴ هفته درمان، سطح آمینوترانسفرازها و گاما‌گلوتامیل ترانس‌پپتیداز³⁹ را کاهش داد. نکته جالب اینکه در پایان درمان، تفاوت معنی‌داری بین سطوح تری‌گلیسرید سرمی بیماران که به درمان پاسخ داده بودند و بیمارانی که پاسخ نداده بودند وجود نداشت⁽⁵⁵⁾. جم‌فیبروزیل ممکن است هم در بیماران با تری‌گلیسرید بالا و هم در بیماران با تری‌گلیسرید طبیعی مفید باشد. در مقایسه، کلوفیبرات تأثیر مهمی نداشته است⁽⁵⁶⁾.

لپتین⁴⁰

مطالعات بیشتری برای تبیین نقش لپتین در NASH نیاز است تا مشخص شود آیا استفاده از لپتین برونزاد در این بیماران مفید است یا مهار فعالیت لپتین.

۲- درمان‌های با اثر محافظتی بر سلول‌های کبدی

الف) آنتی‌اکسیدان‌ها

ویتامین E

ویتامین E با توجه به نقش استرس اکسیداتیو در NASH مورد توجه محققین قرار گرفته است. مطالعه‌ای در کودکان، کاهش معنی‌دار آمینوترانسفرازهای سرمی به دنبال مصرف ویتامین E را نشان داد که با قطع موردی آن، آنزیم‌ها به همان سطوح غیرطبیعی باز می‌گشت. در یک مطالعه دیگر بهبود وضعیت بافت‌شناسی با

استفاده از ویتامین E نشان داده شده است⁽⁵⁷⁾. در مقایسه ویتامین E با دارونما در ایران، آنزیم‌های کبدی در ۶۳ تا ۸۲٪ بیماران و درجاتی از بهبود بافت‌شناسی در ۹۰٪ موارد دیده شد⁽⁵⁸⁾. هزینه کم، در دسترس بودن و بی‌خطر بودن باعث شده اغلب متخصصین در درمان NASH از ویتامین E استفاده کنند. استفاده همزمان ویتامین‌های E و C میزان فیروز را کاهش داده ولی بر روی ترانس‌آمینازها و یا التهاب کبدی مؤثر نبوده است⁽⁵⁹⁾.

پروبوکل⁴¹

پروبوکل (داروی پایین‌آورنده چربی خون) با خاصیت آنتی‌اکسیدانی قابل توجه باعث کاهش معنی‌دار سطح آنزیم‌های کبدی شده است، ولی تأثیر آن بر روی وضعیت بافت‌شناسی بیماران مشخص نیست⁽⁶⁰⁾.

سیلیمارین

عصاره گیاه خار مریم⁴² به دلیل داشتن خاصیت آنتی‌اکسیدانی در مطالعات بر بیماری‌های کبدی مؤثر نشان داده است. هنوز مطالعه‌ای بر روی تأثیر سیلیمارین بر NASH انجام نشده است ولی مصرف آن منجر به کاهش پراکسیداسیون چربیها و مقاومت به انسولین در بیماران قندی سیروتیک شده است⁽⁶¹⁾.

ب) اسید اورسودی‌اکسی‌کولیک⁴³

تأثیر مثبت اسید اورسودی‌اکسی‌کولیک (UDCA) بر سطح سرمی آنزیم‌های کبدی در مطالعات متعدد دیگری به تأیید رسیده است⁽⁶²⁾. مقایسه آن با کلوفیبرات نشان داد که UDCA منجر به بهبود سطح آلکالین فسفاتاز و ALT سرمی و نیز استئاتوز می‌گردد، ولی بر روی میزان التهاب و یا فیروز تأثیر چندانی ندارد⁽⁶³⁾. این دارو نتوانسته در کودکان چاق مؤثر باشد که شاید به علت دوز کم دارو بوده است⁽⁶⁴⁾.

ج) کاهش آهن

مطالعاتی حاکی از کاهش آنزیم‌های کبدی پس از ۴۴٪ و تخلیه آهن همراه آن وجود دارد⁽⁶⁵⁾. کم کردن میزان آهن، صرف‌نظر از وجود جهش ژن HFE، در بهبود بیماری مفید است⁽⁶⁶⁾.

مکمل‌های غذایی

با توجه به پاتوفیزیولوژی ذکر شده، کارنیتین یا کولین مکمل در بیمارانی که به دنبال TPN دچار NASH شده‌اند می‌تواند مفید

36. control of hyperglycemia

37. thiazolidinedions (TZDs)

38. gemfibrozil

39. GGTP

40. Leptin

41. probucol

42. silybum marianum

43. ursodeoxycholic acid (UDCA)

44. phlebotomy

درصد کمی از بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت غیرالکلی، بیماری بعد از پیوند کبد نیز عود می‌کند^(۷۰). بنابراین کاهش وزن و کنترل هیپرگلیسمی و هیپرلیپیدمی، قبل و بعد از پیوند کبد باید حتماً مورد توجه باشد.

استئاتوهپاتیت غیرالکلی در کودکان

تا چندی پیش شیوع استئاتوهپاتیت در کودکان ناچیز تصور می‌شد؛ ولی هم‌اکنون استئاتوهپاتیت غیرالکلی به‌عنوان یکی از بیماریهای مهم کبدی در کودکان شناخته می‌شود، که این امر می‌تواند تا حدی ناشی از بهبود بهداشت مادر و کودک و افزایش شیوع چاقی در کودکان باشد^(۷۱). NASH در کودکان ویژگیهای زیر را دارد:

- ◀ شیوع بیشتر بیماری در کودکان کم سن و سال
 - ◀ شیوع اندکی بیشتر در پسران
 - ◀ هیپرتری‌گلیسریدمی به‌عنوان شایعترین فرم اختلالات چربی^(۷۲)
- در تشخیص NASH در کودکان، مسمومیت دارویی، بیماریهای متابولیک (ویلسون و فیروز کیستیک) و بیماریهای ارثی چند عضوی همراه هیپرانسولینمی و مقاومت به انسولین باید رد شوند.

تأثیر متقابل کبد چرب غیرالکلی و سایر بیماریهای کبدی بر هم

با آنکه یکی از معیارهای تشخیصی بیماریهای کبد چرب غیر الکلی، رد سایر علل بیماریهای مزمن کبدی است، ولی این امر مستلزم شناخت مواردی است که ویژگیهای بالینی و بافت‌شناسی NAFLD و سایر بیماریها⁴⁶ را دارند^(۷۳). در بیمارانی که به بیماری کبدی دیگری هم مبتلا هستند، ممکن است نیازی به «ضربهٔ دوم» نباشد و استئاتوز به تنهایی سبب پیشرفت التهاب، نکروز و فیبروز پیشرونده شود^(۷۴).

بیش از ۵۰ درصد بیماران مبتلا به هیاتیت C مزمن، در بافت‌شناسی خود استئاتوز دارند^(۷۵). BMI و ژنوتیپ و پروس از عوامل مؤثر بر استئاتوز در این بیماران هستند^(۷۶).

باشد^(۶۷). بتائین (متابولیت طبیعی کولین) اس-آدنوزیل متیونین⁴⁵ را افزایش می‌دهد و در نتیجه مانع رسوب تری‌گلیسریدها در کبد و استرس اکسیداتیو می‌شود. نشان داده شده است که مصرف بتائین در مدل‌های حیوانی و انسانی مانع از استئاتوز می‌شود^(۶۸).

درمانهای اختصاصی

درمان اندوتوکسمی رودهای

در حیواناتی که به دنبال رشد بیش از حد باکتری‌ها استئاتوز پیدا کرده بودند استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها (پلی‌میکسین B و مترونیدازول) تا حدودی مؤثر بوده است^(۶۹).

سیتوکین‌ها و تنظیم آنها

با توجه به نقش بعضی سیتوکین‌ها در تشدید و برخی دیگر در تضعیف مراحل پیش التهابی و فیروز کبد، استفاده از داروهای مؤثر بر سیتوکین‌ها موضوع مطالعات متعدد است.

بحث و نتیجه‌گیری

با وجود افزایش دانش در مورد NASH متأسفانه پیشرفتهای چشمگیری در درمان این بیماری صورت نگرفته و هنوز به انجام مطالعات گسترده‌تر نیاز است. درمان دارویی در همهٔ بیماران الزامی نیست. باید به همهٔ بیماران توصیه شود که از یک رژیم غذایی متعادل که حاوی انواع آنتی‌اکسیدان‌ها و مقادیر متوسط چربی (که حاوی اسیدهای چرب امگا-۳ می‌باشد) استفاده کنند و به تدریج فعالیت بدنی و ورزش را شروع کنند. با توجه به عوارض بسیار کم و بی‌خطر بودن نسبی داروهای ویتامین E و اسید اورسودی‌اکسی‌کولیک، این داروها می‌توانند به عنوان خط اول درمان در صورت نیاز به کار روند.

پیوند کبد

استئاتوهپاتیت غیرالکلی می‌تواند در نهایت منجر به سیروز کبدی و از کار افتادن کامل کبد شود که درمان آن پیوند کبد است. در

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; **55**: 434-8.
2. Matteoni C, Younossi ZM, McCullough A. nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical pathological severity. *Gastroenterology* 1999; **116**: 1413-9.
3. Falk-ytter Y, McCullough AJ, Younossi J *et al.* Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Sem Liver Disease* 2001; **21**: 17-26.
4. Clouston AD, Powell EE. Interaction of non-alcoholic fatty liver disease with other liver diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; **16**: 767-81.
5. Storey E, Anderson GJ, Mark U *et al.* Desialylated transferrin as a serological marker of chronic excessive alcohol ingestion. *Lancet* 1987; **1**: 1292-4.
6. Propst A, Propst T, Judmaie G *et al.* Prognosis in nonalcoholic steatohepatitis (letter). *Gastroenterology* 1995; **108**: 1607.
7. Nonomura A, Mizukami Y, Unoura M *et al.* Clinicopathologic study of alcohol-like liver disease in non-alcoholics; Non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Gastroenterol Jpn* 1992; **27**: 521-8.
8. Walness IR, Lentz JS. Fatty liver hepoatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; **12**: 1106-10.
9. Clark JM, Brancati FL, Deihl AM. Nonalcoholic fatty liver disease: the most common cause of abnormal liver enzymes in the U.S. poulation [abstract]. *Gastroenterology* 2001; **120**(Suppl 1): A65.
10. Diehl AM. An update on nonalcoholic steatohepatitis. *AGA postgraduate* 2000; **20**: 63-76.
11. ابراهیمی دریانی ناصر، میرمؤمن شهرام، سید مجیدی محمد رضا و همکاران. بررسی فراوانی اختلالات کبدی در افراد مراجعه کننده با افزایش بدون علامت ترانس آمینازهای کبدی به بیمارستان امام خمینی تهران در سال ۱۳۷۸-۸۰. مجله بیماریهای عفونی و گرمسیری، ۱۳۸۱؛ ۱۶: ۳۰-۲۱.
12. Bizzaro N, Tremolada F, Casarin C *et al.* Serum alanine aminotransferase levels among volunteer blood donors: effect of sex, alcohol intake and obesity. *Ital J gastroenterol* 1992; **14**: 237-41.
13. Baldrige AD, Perez-Atayde AR, Graeme-Cook F *et al.* Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *J Pediatr* 1995; **127**: 700-4.
14. Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcohol-like disease in nonalcoholics. *Gastroenterology* 1988; **95**: 1056-62.
15. Pinto HC, Baptista A, Camilo ME *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis. Clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *Dig Dis Sci* 1996; **41**: 172-9.
16. Powel EE, Cooksley JGE, Hanson R *et al.* The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of 42 patients follow for up to 21 years. *Hepatology* 1990; **11**: 74-80.
17. Assy N, Kaita K, Mymin D *et al.* Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci* 2000; **45**: 1929-34.
18. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X *et al.* The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes* 1998; **47**: 699-713.
19. Cello JP, Grendell JH. The liver in systemic conditions. In: Zakim D, Boyer TD, editors. *Hepatology*. Philadelphia: WB Saunders; 1990. p. 1428.
20. Struben VMD, Hespeneide EE, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis within kindreds. *Am J Med* 2000; **108**: 9-13.
21. Day CP, James OFW. Steatohepatitis: a tale of "two hits"? *Gastroenterology* 1998; **114**: 842-5.
22. Agrawal S, Bonkovsky HL. Management of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Ganstroenterol* 2002; **35**: 253-61.
23. Kral JG, Lundholm K, Bjorntorp P *et al.* Hepatic lipid metabolism in severe human obesity. *Metabolism* 1977; **26**: 1025-31.
24. Angulo P. Nanalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; **346**: 1221-31.
25. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; **120**: 1183-92.
26. Woods JR Jr, Plessinger MA, Fantel A. An introduction to reactive oxygen species and their possible roles in substance abuse. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998; **25**: 219-36.
27. Bonkovsky HL, Jawaid Q, Tortorelli K *et al.* Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE gene in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; **31**: 421-9.
28. Bonkovsky HL, Jawaid Q, Tortorelli K *et al.* Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE gene in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; **31**: 421-9.
29. Angulo P, Keach JC, Batts KP *et al.* Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; **30**: 1356-62.
30. Mendler MH, Turlin B, Moirand R *et al.* Insulin resistance- associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* 1999; **117**: 1155-63.
31. Uygun A, Kadayifci A, Yesilova G *et al.* Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2000; **95**: 3584-89.
32. Kaplan LM. Leptin, obesity, and liver disease. *Gastroenterology* 1998; **115**: 997- 1001.
33. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB *et al.* The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal

- permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Gut* 2001; **48**: 206-11.
34. Galambos JT. Natural history of alcoholic hepatitis III. Histological changes. *Gastroenterology* 1972; **63**: 1026.
 35. Sheth SG, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *UpToDate* 10.3, 2002
 36. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC *et al.* Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999; **29**: 664.
 37. Bugianesi E, Leone N, Vanni E *et al.* Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002; **123**: 134.
 38. Ratziu V, Giral P, Charlotte F *et al.* Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000; **118**: 1117-23.
 39. Garcia-Monzon C, Martin-Perez E, Iacono OL *et al.* Characterization of pathogenetic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatol* 2000; **33**: 716-24.
 40. Daryani NE, Mirmomen Sh, Bahrami H *et al.* Clinical and histopathological features of nonalcoholic steatohepatitis in Iranian patients. *Gut* 2002; **51** (Suppl III) A252.
 41. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: Potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999; **94**: 1018-22.
 42. Franzese A, Vajro P, Argenziano A *et al.* Liver involvement in obese children: ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 1997; **42**: 1428-32.
 43. Joseph AE, Saverymuttu SH, al-Sam S *et al.* Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol* 1991; **43**: 26-31.
 44. Rofsky NM, Fleshaker H. CT and MRI of diffuse liver disease. *Semin Ultrasound CT MR* 1995; **16**: 16-33.
 45. Debaere C, Rigauts H, Laukens P. Transient focal fatty liver infiltration mimicking liver metastasis. *J Belge Radiol* 1998; **81**: 174-5.
 46. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; **94**: 2467-74.
 47. Teli MR, James OFW, Burt AD *et al.* The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995; **22**: 1714-9.
 48. Van Ness MM, Diehl AM. Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? *Ann Intern Med* 1989; **111**: 473-8.
 49. Daryani NE, Mirmomen SH, Bahrami H *et al.* Clinical and histological features of nonalcoholic steatohepatitis in Iranian patients. Under press. *Acta Medica Iranica* 2002.
 50. Ueno T, Sugawara H, Sujako K *et al.* Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997; **27**: 103-7.
 51. Assy N, Israel F, Svalb S *et al.* Orlistat (Xenical) reverses fatty liver disease and improves hepatic fibrosis in obese patients with NASH [abstract]. *Hepatology* 2001; **34**: 251A.
 52. Sabuncu T, Nazligul Y, Karaoglanoglu M *et al.* The effects of sibutramine and orlistat on the ultrasonographic findings, insulin resistance and liver enzyme levels in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Rom J Gastroenterol* 2003; **12**: 189-92.
 53. Caldwell SH, Hespeneheide EE, Redick JA *et al.* A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; **96**: 519-25.
 54. Coyle WJ, Delaney N, Yoshihashi A *et al.* Metformin treatment in patients with nonalcoholic steatohepatitis [abstract]. *Gastroenterology* 1999; **116**: A1198.
 55. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; **31**: 384.
 56. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS *et al.* Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996; **23**: 1464-7.
 57. Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K *et al.* Plasma transforming growth factor-beta1 level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; **15**: 1667-72.
 58. Daryani NE, Mirmomen Sh, Farahvash MJ *et al.* Vitamin E in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis: a placebo-controlled double-blind study. *Gut* 2002; **51** (Suppl III) A15.
 59. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P *et al.* Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; **98**: 2485-90.
 60. Malekzadeh R, Merat S, Sotoudeh M *et al.* Probuocol in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a placebo-controlled double-blind study [abstract]. *Gastroenterology* 2002, **122**(Suppl 1):A-24.
 61. Velussi M, Cernigoi AM, De Monte A *et al.* Long term (12 months) treatment with an anti-oxidant drug (silymarin) is effective on hyperinsulinemia, exogenous insulin need, and malondialdehyde levels in cirrhotic diabetic patients. *J Hepatol* 1997; **26**: 871-9.
 62. Guma G, Viola L, Thome M *et al.* Ursodeoxycholic acid in the treatment on nonalcoholic steatohepatitis: results of a prospective clinical controlled trial [abstract]. *Hepatology* 1997; **26**: A387.

63. Tokar JL, Berg CL. Therapeutic options in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Treat Option Gastroenterol* 2002; **5**: 425-36.
64. Vajro P, Franzese A: Lack of efficacy of ursodeoxycholic acid for the treatment of liver abnormalities in obese children. *J Pediatr* 2000; **136**: 739-43.
65. Desai TK, Chiorean M. Phlebotomy reduces transaminase levels in patients with chronic non-alcoholic steatohepatitis [Abstract]. *Gastroenterology* 1998; **114**: A1233.
66. Facchini FS, Hua NW, Stoohs RA. Effect of iron depletion in carbohydrateintolerant patients with clinical evidence of non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; **122**: 931-9.
67. Palombo JD, Schnure F, Bistran BR *et al.* Improvement of liver function tests by administration of L-carnitine to a carnitine-deficient patient receiving home parenteral nutrition: a case report. *J Parenteral Enterol Nutr* 1987; **11**: 88-92.
68. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA *et al.* Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001; **96**: 2711.
69. Pappo I, Becovier H, Berry EM *et al.* Polymyxin B reduces cecal flora, TNF production and hepatic steatosis during total parenteral nutrition in rat. *J Clin Res* 1991; **51**: 106-12.
70. Molloy RM, Komorowski R, Varma RR. Recurrent nonalcoholic steatohepatitis and cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1997; **3**:177.
71. Saibara T, Onishi S, Ogawa Y *et al.* Bezafibrate for tamoxifen-induced nonalcoholic steatohepatitis. *Lancet* 1999; **353**: 1802.
72. Roberts EA. Steatohepatitis in children. *Best Prac Res Clin Gastroenterol* 2002; **16**: 749-65.
73. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Sem Liv Dis* 2001; **21**: 3-16.
74. Day CP, James OFW. Hepatic steatosis: innocent bystander or guilty party? *Hepatology* 1998; **27**: 1463-6.
75. Hourigan LF, MacDonald GA, Purdie D *et al.* Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999; **29**: 1215-9.
76. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A *et al.* Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001; **33**: 1358-64.

Archive of SID

Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH)

ABSTRACT

The term "Non- Alcoholic Steatohepatitis (NASH)" is applied when sonographic and pathologic view of liver shows alcoholic hepatitis changes without history of alcohol consumption. Radiologic findings can easily make the diagnosis and liver biopsy confirms the initial suspicion. It is showed that up to 43.5% of patients with asymptomatic abnormal liver transferases levels have some degrees of NASH, which suggest the importance of being familiar with the issue and how to approach and treat it. NASH is commonly accompanied with diabetes mellitus (especially type II), obesity and hyperlipidemia. These findings support the theory in which insulin resistance is the mainstay of NASH pathophysiology. The natural history of NASH is unclear but surely it is far better than alcoholic related liver disease. It is estimated that up to 8% of patients would meet cirrhosis, considering risk factors such as obesity and features found in biopsy specimen. Steatosis, polymorphonuclear lobular inflammation, ballooning degeneration, hyaline- Mallory bodies and cirrhosis are among different pathologies seen in biopsy. It is important to rule out other chronic liver diseases including drug induced liver disease, chronic viral hepatitis, and metabolic and autoimmune liver diseases to establish the diagnosis of NASH. There is no definite treatment for NASH. Therapeutic measures are categorized as reducing risk factors and using hepatocellular protective agents. The former includes weight reduction, treating hyperinsulinemia and diabetes, control of hypertriglyceridemia and leptin. Protective agents are anti-oxidants like vitamin E and/ or C, probucol, silymarin, ursodeoxycholic acid, reducing iron load, N-acetyl cystein, food supplements and cytokines. Increasing rate of NASH is reported among children and adolescences, which could be due to growing amount of obesity in these age groups. *Govaresh* 2004; 9: 110-21

Keywords: Non-alcoholic fatty liver, Steatohepatitis, Liver pathology

Ebrahimi Daryani N

Gastroenterology Dept., Imam
Khomeini Hospital,
Tehran University of Medical
Sciences

Bahrani H

Imam Khomeini Hospital,
Tehran University of Medical
Sciences

Haghpanah B

Imam Khomeini Hospital,
Tehran University of Medical
Sciences

Hashtroudi AA

Imam Khomeini Hospital,
Tehran University of Medical
Sciences

Corresponding Author:

Nasser Ebrahimi Daryani MD, No.
130. next to Shahid Naseri Ave.,
Valiasr Ave. Tehran, Iran.
Tel: +98 21 8799446
Fax: +98 21 8799840
E-mail:
nebrahim@sina.tums.ac.ir