

ปัจจัยทำนายการดำเนินโรคและแนวทางการรักษา ผู้ป่วยโรคไขมันสะสมในตับ (Prognostic factors and current treatment of patients with Non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD)

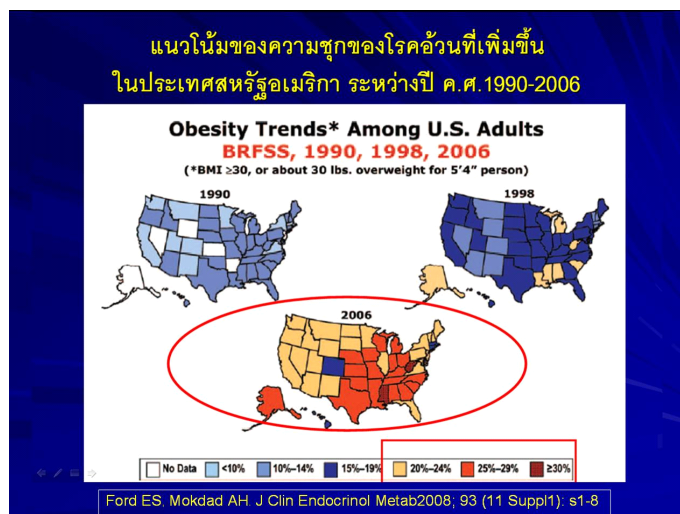
รศ.นพ. สมบัติ ตรีประเสริฐสุข*

ปัญหาโรคไขมันสะสมในตับหรือ non-alcoholic fatty liver disease หรือ non-alcoholic-steatohepatitis (NASH) มีคำนิยามที่แตกต่างกันไปแต่ที่ยอมรับกันในวงกว้างมีคำนิยามดังนี้¹⁾

1. มีผลการตรวจชิ้นเนื้อตับที่พบไขมันอ่อนงน้อย 5% ของเซลล์ตับ หรือ
2. มีภาพทางรังสีวินิจฉัยยืนยันผล
3. และตรวจหาสาเหตุอื่น ๆ ไม่พบอันได้แก่ สาเหตุจากการดื่มแอลกอฮอล์ที่เกินกว่า 20 กรัมต่อวัน,

สาเหตุจากยา, ภูมิคุ้มกันต่อต้านผิดปกติ และสาเหตุจากไวรัสตับอักเสบ เป็นต้น

จัดเป็นโรคที่พบได้บ่อย โดยเฉพาะในสหรัฐอเมริกา ซึ่งจากข้อมูลที่มีการศึกษาพบว่ามีความชุกของโรคไขมันสะสมในตับ สูงถึงร้อยละ 9-40 และมีความสัมพันธ์กับความชุกของโรคอ้วนที่มีมากขึ้นจากข้อมูลในปี ค.ศ. 2006 ของสหรัฐอเมริกาพบความชุกของโรคอ้วนสูงถึงร้อยละ 20-30^(2,3) (รูปที่ 1) กลุ่มผู้ป่วยโรคไขมันสะสมในตับมักมาพบแพทย์ด้วยเรื่องที่มีค่าการทำงาน



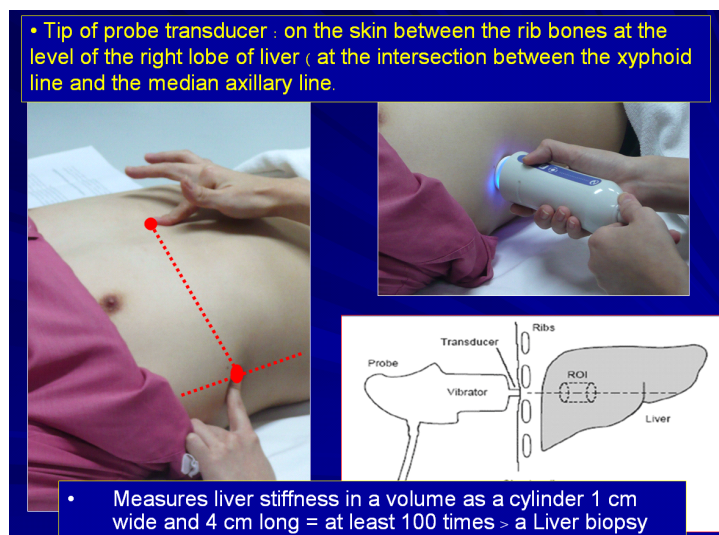
รูปที่ 1 ความชุกของโรคอ้วนที่มีมากขึ้นจากข้อมูลในปี ค.ศ. 2006 ของสหรัฐอเมริกา

ของตับผิดปกติประมาณ 1.5 เท่า โดยได้รับการตรวจแยกสาเหตุอื่น ๆ ไปแล้ว เช่น ไวรัสตับอักเสบชนิดบี หรือ ไวรัสตับอักเสบชนิดซี ภูมิคุ้มกันต่อตับผิดปกติ หรือตับอักเสบจากยา เป็นต้น โรคนี้จะมีการดำเนินโรคอย่างช้า ๆ ไม่ค่อยมีการเปลี่ยนแปลงที่รุนแรงหรือแฉ่ง

ส่วนความชุกของโรคไขมันสะสมในตับที่มีการอักเสบร่วมด้วยนั้นพบร้อยละ 6-13 ของประชากรทั่วไป กลุ่มนี้จะมีการดำเนินโรคไปเป็นตับแข็งได้ถึงร้อยละ 9-20 และเกิดมีภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวกับตับแข็งได้ถึงร้อยละ 40-60 ในช่วงที่ติดตามนาน 5-7 ปี⁽⁴⁾ ในการศึกษาผู้ป่วยตับอักเสบที่ไม่พบสาเหตุจากไวรัสตับบี-ซี และ แอลกอฮอล์ที่คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย พบว่ามีผู้ป่วยกลุ่มผู้ป่วยโรคไขมันสะสมในตับนี้สูงถึงร้อยละ 72 ส่วนที่เหลือร้อยละ 22 เป็นกลุ่มที่ไม่ทราบสาเหตุ⁽⁵⁾ และจะพบได้บ่อยขึ้นในผู้ป่วยบางกลุ่มคนเช่น คนอ้วน จะพบ NAFLD ถึงร้อยละ 37-90 ส่วนในคนที่ เป็นเบาหวานพบถึงร้อยละ 72

การเจาะตับถือเป็นวิธีวินิจฉัยโรคและประเมินความรุนแรงของโรคไขมันเกาะตับที่เป็นมาตรฐาน⁽⁶⁾ แต่เป็นปัญหาในการดูแลผู้ป่วยเพราะการให้ผู้ป่วยตัดสินใจยอมรับการเจาะตับทำได้ไม่ถนัดนัก ผู้ป่วยมักกังวลถึง

ผลแทรกซ้อนซึ่งอาจเกิดขึ้นได้ร้อยละ 0.5-6.5 เช่น ภาวะเลือดออกในช่องท้องอาจพบได้ร้อยละ 0.1-0.03 หรือเกิดได้ประมาณ 1:1000-3:10,000⁽⁷⁾ ในปัจจุบันจึงมีการพัฒนาวิธีการตรวจหาพังผืดในตับโดยใช้เสียงเจาะตับซึ่งก็มีหลายวิธีที่มีข้อมูลวิจัยสนับสนุนอยู่เช่น Fibrosis test โดยการตรวจจากเลือดและการจำแนกความรุนแรงของพยาธิวิทยาของตับได้ว่ามีพังผืดมากน้อยเพียงใด ปัญหาคือมีราคาแพงอยู่ ส่วนเครื่องวัดความยืดหยุ่นของตับ หรือ Transient Elastography (FibroScan®) ที่มีหลักการของเครื่องมือโดยใช้อุปกรณ์ที่ส่งคลื่นความถี่ระดับ 50 Hz ผ่านบริเวณตำแหน่งที่ใช้ในการเจาะตับคือ บริเวณด้านสี่ข้างตัดกับแนวลิ้นปี่โดยให้ผู้ป่วยนอนหงาย (รูปที่ 2) คลื่นดังกล่าวจะวัดความยืดหยุ่นของตับในระดับที่ลึกกว่าผิวหนังลงไปประมาณ 1-2.5 นิ้ว ส่วนขนาดของเนื้อตับที่ตรวจวัดก็มีขนาด 4 ซม.^(8,9) ซึ่งมีปริมาตรที่มากกว่าขึ้นเนื่องจากการเจาะตับถึง 100 เท่า ส่วนค่าปกติในคนที่ มีสุขภาพดีนั้นมีค่าเฉลี่ยที่ระดับ 5.5 ± 1.6 kPa โดยพบว่าในผู้ชายอาจมีค่าสูงกว่าผู้หญิงเล็กน้อย และผู้ที่ มีดัชนีมวลกายสูงกว่า 30 kg/m^2 ก็จะมีค่าสูงกว่าปกติเล็กน้อย ข้อจำกัดของเครื่องมือนี้คือ พบว่ามีความแตกต่างระหว่างค่าที่วัดได้จาก transient elastography กับผลชิ้น



รูปที่ 2 การตรวจพังผืดตับด้วยการใช้เครื่อง Transient Elastography ในผู้ป่วยโรค NAFLD

เนื่องจากการเจาะตับได้วาร์ร้อยละ 25 โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีพังผืดระดับปานกลาง(F2-F3)^(10,11) นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีโรคอ้วนที่มีดัชนีมวลกายเกินกว่า 30 kg/m² ก็มีผลให้ค่าการตรวจวัดคลาดเคลื่อนได้⁽¹²⁾

ลักษณะการดำเนินโรค

กลุ่มผู้ป่วยโรคไขมันสะสมในตับที่มีการอักเสบร่วมด้วยจะมีโอกาสเกิดภาวะพังผืดในตับได้จากข้อมูลการศึกษาต่าง ๆ พบว่ามีลักษณะทางคลินิกหลายตัวที่ช่วยประเมินโอกาสที่จะพบภาวะพังผืดในตับได้ ดังนี้คือ⁽¹³⁾

1. อายุที่มากขึ้น, หรือกลุ่มที่มีดัชนีมวลกายสูง (>35 kg/m²)
2. การมีภาวะ metabolic syndrome (ภาวะอ้วนลงพุง) โดยเฉพาะ โรคเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลิน
3. การมีภาวะดื้อต่ออินซูลิน
4. ระดับค่าการทำงานของตับที่มีอัตราส่วนของค่า AST/ALT เกินกว่า 1

นอกจากนี้ยังมีข้อมูลการศึกษาที่ติดตามผู้ป่วย NAFLD ในระยะยาวขึ้นพบว่าเมื่อติดตามผู้ป่วยเฉลี่ย 18.5 ปี กลุ่มผู้ป่วยที่เป็น NASH พบภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับโรคตับร้อยละ 17.5 เทียบกับผู้ป่วย NAFLD หรือ non NASH ที่มีภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับโรคตับร้อยละ 2.7⁽¹⁴⁾ ผู้ป่วยโรคไขมันสะสมในตับที่มีการอักเสบร่วมด้วยมีโอกาสดังกล่าวเพิ่มขึ้นเล็กน้อยคือพบร้อยละ 1.5-2 ส่วนสาเหตุการเสียชีวิตมักเป็นจากโรคมะเร็งที่ไม่ใช่มะเร็งตับ (เช่น มะเร็งลำไส้ มะเร็งตับอ่อน) โรคหัวใจขาดเลือด และโรคที่เกี่ยวข้องกับภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับตับแข็ง^(15,16) ดังนั้นการดูแลรักษาผู้ป่วยที่เหมาะสมจึงจำเป็นต้องคัดกรองผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดพังผืดในตับหรือกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น NASH ออกมาเพื่อวางแผนดูแลรักษาอย่างสม่ำเสมอทั้งในเรื่องการเฝ้าระวังโรคหัวใจขาดเลือดและภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับตับแข็ง

พยาธิสรีระวิทยาของการเกิดภาวะ NASH

ขั้นตอนตามหลักทฤษฎีเดิมของ two-hit hypothesis ที่ใช้อธิบายความผิดปกติที่พบได้ในภาวะตับอักเสบจากไขมันสะสมคือมี

ขั้นที่ 1 (First hit) คือ การมีภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance: IR) ส่งผลให้มีการสะสมของไขมัน triglycerides ในเซลล์ตับ โดยอาจเกิดจากการมีการกระตุ้นให้เซลล์ตับสร้างไขมันมากขึ้น หรือทำให้เซลล์ตับส่ง VLDL ออกได้น้อยลง

ขั้นตอนที่ 2 (Second hit) คือ ขั้นตอนที่มีการ oxidative stress ร่วมกับการปลดปล่อยสารออกซิเจนและ cytokines บางอย่างที่สำคัญ โดยเฉพาะกลุ่ม adipokines⁽¹⁷⁾ อย่างไรก็ตามข้อมูลในปัจจุบันที่มีมากขึ้นพบว่าหลักทฤษฎีใหม่ของ Multi-hit hypothesis น่าจะใช้อธิบายความผิดปกติที่พบได้ในภาวะตับอักเสบจากไขมันสะสมได้ดีกว่าโดยมีกระบวนการที่เกี่ยวข้องหลายอย่างได้แก่ lipid toxicity/partitioning, adipocytokines, free fatty acids (FFAs) metabolism, adipocyte apoptosis และ IR โดยมีรายละเอียดดังนี้^(18,19)

1. Lipid Toxicity / Lipid partitioning

จากข้อมูลการศึกษาของ Feldstein AE และคณะพบว่า free fatty acid (FFA) เป็นตัวเริ่มต้นหลักในการก่อให้เกิดตับอักเสบโดยทำให้เกิด lysosomal destabilization^(20,21) นอกจากนี้ Johnson NA และคณะ⁽²²⁾ ศึกษาถึงปริมาณไขมันสะสมในตับในผู้ป่วย NAFLD โดยใช้วิธี proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) ซึ่งจัดเป็นวิธี noninvasive และพบว่า ¹H-MRS สามารถตรวจปริมาณไขมันชนิด saturation และ polyunsaturation ได้ โดยผู้ป่วย NAFLD ที่มีโรคอื่นร่วมด้วยมี hepatic saturated fatty acid เพิ่มขึ้น ขณะที่ hepatic polyunsaturated fatty acid ลดลง ส่วนการศึกษาของ Puri และคณะก็ให้ผลไปในทางเดียวกันว่าการเพิ่มของกระบวนการ lipogenesis, desaturases จะส่งผลให้กระบวนการ peroxisomal polyunsaturated fatty acid

(PUFA) metabolism บกพร่องไป และสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงจาก NAFLD ไปเป็น NASH ได้⁽²³⁾

2. Marker of hepatic inflammation

ตัวชี้วัดหลัก ๆ ของภาวะตับอักเสบ ไขมัน การเพิ่มขึ้นของ TNF- α (เป็น Pro-inflammatory cytokines และลด insulin sensitivity) และการลดลงของ adipokines โดยเฉพาะ adiponectin (ซึ่งมีผล antilipogenic และ anti-inflammatory) ในผู้ป่วย NASH โดยการเปลี่ยนแปลงนี้ไม่ขึ้นกับภาวะ insulin resistance ใดๆก็ตาม ระดับของสาร TNF- α ที่เพิ่มขึ้นไม่สามารถใช้แยกกลุ่มผู้ป่วย NASH และ non-NASH ได้⁽²⁴⁾ นอกจากนี้ ยังพบว่า TNF- α polymorphism ใ้บ่อยในผู้ป่วย NAFLD เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมประมาณ 2 เท่า (31% vs. 15%; $P < 0.0001$)⁽²⁵⁾ ส่วนการศึกษาของระดับ adiponectin ที่ลดลง (< 10 microg/mL) นั้นพบว่าสัมพันธ์กับพยาธิวิทยาของตับในผู้ป่วย NASH มากกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วย NAFLD⁽²⁴⁾

3. Biomarkers ของกระบวนการ oxidative stress

ในปัจจุบันยังไม่มีตัว biomarkers ของกระบวนการ oxidative stress ที่มีความไวเพียงพอ นอกจากนี้กระบวนการ oxidative stress เองก็มีหลายกลไกย่อยๆ และยังไม่มื่อข้อมูลชี้ชัดว่ากลไกใดเป็นกลไก oxidative stress หลักของการเกิดภาวะตับอักเสบ มีการศึกษาโดย Feldstein และคณะพบว่าระดับของ specific oxidized fatty acids ได้แก่ hydroxy-eicosatetraenoic acids, hydroxy-octadecadenoic acids, oxo-octadecadenoic acids มีระดับสูงขึ้นในผู้ป่วย NASH เมื่อเทียบกับผู้ป่วย NAFLD นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีระดับของ specific oxidized fatty acids สูงมาก ๆ (ระดับ top tertile) มีโอกาสเป็น NASH สูงกว่ากลุ่มที่มีระดับ specific oxidized fatty acids ต่ำ ๆ (ระดับ bottom tertile) ถึง 10 เท่า⁽²⁶⁾ Biomarkers อื่น ๆ ของกระบวนการ oxidative stress เช่น IL-6 expression (proinflammatory cytokine) ในเนื้อตับก็พบว่ามีความสูงขึ้นในผู้ป่วย NASH เมื่อเทียบกับผู้ป่วย NAFLD เช่นกัน ($P < 0.005$)⁽²⁷⁾

4. Adipocyte apoptosis

ปัจจุบันมีข้อมูลเพิ่มขึ้นที่สนับสนุนทั้งในคนและหนูทดลองว่า adipocyte apoptosis เป็นกลไกหลักอันหนึ่งของพยาธิกำเนิดของ NAFLD โดยพบว่ามีความสัมพันธ์กับ macrophage infiltration เข้าไปยังเนื้อเยื่อไขมัน, กระบวนการ insulin resistance, และภาวะที่มีไขมันสะสมในตับ นอกจากนี้กระบวนการยับยั้ง adipocyte apoptosis จึงอาจเป็นแนวทางการรักษาใหม่สำหรับผู้ป่วย NAFLD ที่มี metabolic syndrome ร่วมด้วย ในเรื่องการตรวจหา adipocyte apoptosis นั้นมีการตรวจหา cytokeratin-18 (CK-18) ที่เป็นสารโปรตีนหลักของ intermediate filament ในตับและเมื่อมีกระบวนการตับอักเสบจนเกิด apoptotic process จะมีการกระตุ้น effector caspases (mainly caspase-3) ซึ่งส่งผลให้มีการสลายสารหลายตัวในเซลล์ตับรวมถึง CK-18 ด้วยการตรวจเลือดเพื่อหา CK-18 fragments นี้จะช่วยแยกผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบและ/หรือมีพังผืดในผู้ป่วยโรค NASH (รูปที่ 7)⁽²⁸⁾ โดยที่ใช้วิธีตรวจวัด quantitative measurement ของกระบวนการ apoptosis ด้วยการตรวจส่วน neo-epitope ใน C-terminal domain ของ CK-18 ด้วยวิธี M30-Apoptosense ELISA kit (PEVIVA, Bromma, Sweden) ก็พบว่าระดับที่ยิ่งสูง (CK-18 fragments > 318 U/L) ก็จะสัมพันธ์กับภาวะตับอักเสบและการมีพังผืด (\geq fibrosis; F2)⁽²⁸⁾ นอกจากนี้ยังพบว่าถ้าระดับ CK-18 fragments > 395 U/L จะช่วยทำนายว่ามีโอกาสเป็น NASH โดยมี specificity of 99.9%, sensitivity of 85.7%, positive predictive values 99.9% และ negative predictive values 85.7%

จุดมุ่งหมายของการรักษามีดังนี้⁽¹⁷⁾

- ป้องกันการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดด้วยการควบคุมปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ได้แก่ เบาหวาน, ความดันโลหิตสูง, ไขมันในเลือดสูง, โรคอ้วน
- ป้องกันการเกิดภาวะตับแข็งด้วยการลดการ

อีกเสบของตับ

- ป้องกันการเกิดมะเร็งที่มีแทรกซ้อนได้

การดูแลรักษาโรคไขมันเกาะตับ ประกอบด้วย 2 ส่วน

ส่วนแรกคือ การประเมินสภาพร่างกายตนเอง

ขั้นที่ 1 ประเมินตนเองว่ามีโรคอ้วนหรือไม่ โดยใช้ค่าดัชนีมวลกายที่คำนวณจากค่าน้ำหนัก (กิโลกรัม) หารด้วยความสูงยกกำลังสอง (เมตร²) เช่น น้ำหนัก 80 กิโลกรัม ความสูง 1.68 เมตร จะคำนวณค่าดัชนีมวลกาย (หรือ Body mass index: BMI) ได้ = $80 / (1.68^2)$ ซึ่ง = 28.4 kg/m^2 เกณฑ์วินิจฉัยภาวะอ้วนสำหรับคนไทย ใช้ค่าที่เกิน 28 kg/m^2 ดังนั้น กรณีตัวอย่างรายนี้ก็ถือว่า มีโรคอ้วน⁽²⁹⁾

ขั้นที่ 2 ตรวจสอบข้อมูลโรคประจำตัวที่เกี่ยวข้องกับภาวะไขมันเกาะตับ ได้แก่ เบาหวาน, ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง โรคอ้วน ว่าได้รับการรักษาและควบคุมได้ดีหรือไม่ นอกจากนี้การพบโรคร่วมดังกล่าวซึ่งเป็นองค์ประกอบหลักของภาวะ metabolic syndrome (ภาวะอ้วนลงพุง) จะมีโอกาสเกิดภาวะตับอักเสบและมีพังผืดในตับได้มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะอ้วนลงพุง ส่วนองค์ประกอบของภาวะอ้วนลงพุงนั้น กำหนดเกณฑ์วินิจฉัยไว้ดังนี้คือ องค์ประกอบแรกต้องมีโรคอ้วนที่วินิจฉัยโดยใช้เกณฑ์ของคนเอเชียคือมีเส้นรอบเอวอย่างน้อย 90 ซม. (36 นิ้ว) ในผู้ชายหรืออย่างน้อย 80 ซม. (32 นิ้ว) ในผู้หญิง ร่วมกับเกณฑ์ 2 ข้อจาก 4 ข้อต่อไปนี้⁽³⁰⁾

1. ระดับไตรกลีเซอไรด์สูง เกินกว่า 150 มก/คล
2. ระดับ HDL-cholesterol หรือไขมันคลอเลสเตอรอลตัวดีที่ต่ำกว่า 40 มก/คล ในผู้ชายหรือต่ำกว่า 50 มก/คล ในผู้หญิง
3. มีความดันเลือดสูง ตั้งแต่ 30/85 มม.ปรอท ขึ้นไป หรือเคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคความดันเลือดสูงที่กำลังรับการรักษาอยู่

4. ระดับน้ำตาลตอนเช้า (อดอาหาร) สูงตั้งแต่ 100 มก/คล หรือเคยได้รับการวินิจฉัยว่ามีโรคเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลิน

ส่วนที่ 2 การรักษาโรคไขมันเกาะตับ

หลักการรักษาเบื้องต้นแบ่งได้เป็น 2 ส่วน ส่วนแรกคือวิธีรักษาที่ไม่ต้องให้ยาหรือวิธีที่ผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับสามารถปฏิบัติได้ด้วยตนเองโดยการปรับเปลี่ยนชีวิตประจำวัน⁽³¹⁾ มีรายละเอียดดังนี้

1. งดดื่มแอลกอฮอล์ทุกชนิด หรือลดการดื่มแอลกอฮอล์ให้น้อยกว่า 2 drinks/วัน
2. หลีกเลี่ยงการให้ยาอาหารเสริมหรือสมุนไพรที่ไม่จำเป็น เพราะนอกจากมีโอกาสทำให้เกิดตับอักเสบแล้วยังอาจทำให้ไขมันสะสมในตับเพิ่มขึ้นได้

3. ออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ โดยพบว่า มีผลต่อการลดภาวะอักเสบของตับได้อย่างชัดเจน ซึ่งยืนยันได้จากทั้งผลตรวจเลือดค่าทำงานตับหรือผลการเจาะตับ หากทำได้อย่างสม่ำเสมอ ถึงแม้ว่าน้ำหนักจะไม่ลดลงในช่วงแรกก็ตาม โดยทั่วไปพบว่า มีผู้ป่วยเพียง 1 ใน 3 ที่ จะออกกำลังกายได้อย่างสม่ำเสมอและลดน้ำหนักได้ ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีการเปลี่ยนแปลงภาวะคืออินซูลินที่มีอยู่เดิมให้ลดลง หลักการลดน้ำหนักควรวางเป้าหมายไว้ที่ 1 กิโลกรัมต่อสัปดาห์ (ไม่ควรเกิน 1.6 กิโลกรัมต่อสัปดาห์) กิจกรรมหรือชนิดของการออกกำลังกายที่แนะนำสรุปไว้ในตารางที่ 1 คือเป็นการออกกำลังกายในระดับปานกลางหรือ moderate intensity physical activity โดยควรตั้งเป้าหมายให้ทำกิจกรรมดังกล่าวได้นาน 200 นาทีต่อสัปดาห์ที่ 6 เดือน⁽³²⁾ (ประมาณ ครึ่งชั่วโมงต่อวัน)⁽³³⁾ ส่วนวิธีประเมินผลว่าเป็นการออกกำลังกายในระดับ moderate intensity physical activity หรือไม่ให้ใช้อัตราการเต้นของหัวใจ ซึ่งคำนวณจาก 220 ลบด้วยอายุ แล้วคูณด้วย 50%-70% ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยอายุ 40 ปี เมื่อออกกำลังกายในระดับปานกลางแล้วควรมีอัตราการเต้นของหัวใจอยู่ที่ $(220-40) \times 0.5$ ถึง $(220-40) \times 0.7$ หรือมีค่าระหว่าง 90-126 ครั้ง/นาที (<http://www.cdc.gov/>

physicalactivity/everyone/measuring/hearttrate.html) ส่วนการออกกำลังกายในระดับสูงหรือ high intensity physical activity จะช่วยเผาผลาญไขมัน คิดเป็นพลังงานได้ประมาณ 2 เท่า ของการออกกำลังกายในระดับปานกลาง^(32,34)

4. ควบคุมอาหารที่มีแคลอรีสูง โดยมีหลักการดังนี้

1. เลือกรับประทานอาหารให้ครบ 5 หมู่และควบคุมอาหารให้ได้พลังงานพอเพียงเท่าที่ร่างกายต้องการ โดยทั่วไปควรได้พลังงาน 30 กิโลแคลอรีต่อน้ำหนักตัวมาตรฐาน 1 กิโลกรัมต่อวันเช่น คนน้ำหนัก 60 กก. ควรได้พลังงานประมาณ 1,800 กิโลแคลอรีต่อวัน ซึ่งจะได้จากอาหาร 3 มื้อ โดยเฉลี่ยมื้อละ 600 กิโลแคลอรี อาจไม่ต้องการแบ่งให้เท่ากัน เพราะมื้อเช้าและกลางวัน ควรรับประทานให้ได้พลังงานมากกว่ามื้อเย็น แต่ในผู้ป่วย NASH จำเป็นต้องควบคุมพลังงานที่ร่างกายต้องการให้

เหลือเพียง 1,000-1,200 กิโลแคลอรีต่อวัน ต่อน้ำหนักตัวไม่เกิน 90 กิโลกรัม และหากน้ำหนักตัวเกิน 90 กิโลกรัม ควรปรับปริมาณพลังงานที่ควรได้ให้ไม่เกิน 1,500 กิโลแคลอรีต่อวัน ชนิดของอาหารควรเลือกให้เหมาะสมดังสรุปปริมาณแคลอรีที่เลือกอาหารจานเดียวในตารางที่ 2

2. เลือกอาหารว่างและผลไม้ที่มีปริมาณการดูดซึมน้ำตาลหรือ Glycemic index ที่ต่ำและหลีกเลี่ยงอาหารว่างและผลไม้ที่มีพลังงานที่สูงเช่น เครื่องดื่มที่มีนมเนยผสมปริมาณมาก ๆ ไอศกรีม ขนมหวานจัดผลไม้หวานจัดเช่น ทูเรียน ลำไย ที่มีค่า Glycemic index ที่สูง ส่วนผลไม้ที่กินได้เพราะปริมาณการดูดซึมน้ำตาลต่ำได้แก่กล้วย มะละกอ แอปเปิ้ล เป็นต้น ดังสรุปปริมาณแคลอรีที่ได้ในตารางที่ 3

3. กินอาหารที่มีปริมาณไขมันสูงให้ได้ปริมาณอย่างน้อย 40 กรัมต่อวัน เช่น แอปเปิ้ล ฝรั่ง ข้าวโพดอ่อน

ตารางที่ 1 หรือชนิดของการออกกำลังกายที่แนะนำ

กิจกรรมที่ทำนานครึ่งชั่วโมง	สัปดาห์ละ	เผาผลาญแคลอรี; กิโลแคลอรี (Kcal)/ ครั้ง/ น้ำหนัก 65-70 กิโลกรัม
การออกกำลังกายในระดับปานกลาง		
- การเดินเร็วอย่างต่อเนื่องหรือเทียบเท่าจำนวนก้าวอย่างน้อย 10,000 ก้าว (ความเร็วประมาณ 5 กม/ชม)	5 ครั้ง	130-170
- การเดินแอโรบิก	5 ครั้ง	175
- การขี่จักรยานด้วยความเร็วไม่เกิน 8.5-9 กม/ชม *	5 ครั้ง	120
การออกกำลังกายในระดับสูงหรือ high intense aerobic exercise		
- การวิ่ง ด้วยความเร็วประมาณ 9-12 กม/ชม	3 ครั้ง	330-350
- การขี่จักรยานด้วยความเร็ว 17-22 กม/ชม*	3 ครั้ง	210-330
- การเดินเร็วอย่างต่อเนื่องความเร็ว 8.5 กม/ชม	3 ครั้ง	280
- การว่ายน้ำต่อเนื่อง	5 ครั้ง	270
- กระโดดเชือก	3 ครั้ง	330

*มักต้องใช้ระยะเวลาในการเดินเร็วหรือวิ่ง เพราะเป็นกิจกรรมที่ไม่ได้ลงน้ำหนัก (Non-Weight-Bearing)

อ้างอิง <http://www.cdc.gov/physicalactivity/everyone/guidelines/adults.html>

<http://www.exercise4weightloss.com/fat-burning-exercises-aerobic.html>

http://www.holisticonline.com/remedies/weight/weight_calories-burned-by-exercise.htm

ถั่งฝักยาว ถั่วแระ แครอท เป็นต้น กลุ่มนี้มักมีปริมาณไฟเบอร์มากกว่า 3 กรัมต่ออาหาร 100 กรัม

4. ระวังการเผาผลาญพลังงานด้วยการออกกำลังกายต้องใช้เวลาทำอย่างสม่ำเสมอและต้องทำความเข้าใจกับการควบคุมปริมาณอาหารที่กินในแต่ละวันด้วย ดังนั้นการจดบันทึกชนิดและปริมาณแคลอรีของอาหารที่กินในแต่ละวันจะเป็นประโยชน์ต่อการติดตามผลได้ เช่น ถ้ากินข้าวมันไก่ กินที่ควรจะเป็นจำนวน 1 จาน (300 กรัม) จะได้พลังงานเกินที่ต้องการถึง 596 กิโลแคลอรี ซึ่งต้องออกกำลังกายในระดับสูง เช่น ด้วยการวิ่งความเร็วประมาณ 9-12 กม./ชม. นานถึง 1 ชั่วโมงจึงจะเผาผลาญพลังงานส่วนเกินดังกล่าวได้

ตารางที่ 2 ตัวอย่างของอาหารจานเดียวที่มีปริมาณพลังงาน (กิโลแคลอรี) กำกับ

รายละเอียดของอาหาร	ปริมาณพลังงาน กิโลแคลอรี (Kcal)
เส้นหมี่ลูกชิ้นเนื้อวัวน้ำ 447 กรัม	226
กระเพาะปลาปรุงสำเร็จ 392 กรัม	239
ขนมจีนน้ำยา 435 กรัม	332
ก๋วยเตี๋ยวเส้นใหญ่เส้นตาฟองน้ำ 494 กรัม	352
ก๋วยเตี๋ยวเส้นใหญ่ราดหน้าหมู 354 กรัม	397
ข้าวขาหมู 289 กรัม	438
ข้าวแกงเจียวหวานไก่ 318 กรัม	483
ก๋วยเตี๋ยวเส้นเล็กแห้งหมู 235 กรัม	530
ข้าวหมูแดง 320 กรัม	540
ข้าวผัดใบกระเพราไก่ 293 กรัม	554
ข้าวผัดหมูใส่ไข่ 315 กรัม	557
ก๋วยเตี๋ยวผัดไทยใส่ไข่ 244 กรัม	577
ข้าวมันไก่ 300 กรัม	596
ก๋วยเตี๋ยวเส้นใหญ่ผัดซีอิ๊วหมูใส่ไข่ 350 กรัม	679

อ้างอิง <http://nutrition.anamai.moph.go.th/aging/Html/oneplate.html>

<http://www.sugarstacks.com/snacks.htm>

รายละเอียดของพลังงานในอาหารแต่ละอย่างมีสรุปไว้ในตารางที่ 2-3 และจากผลการวิจัยยืนยันว่าผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับที่มีภาวะอ้วน หากควบคุมน้ำหนักจนลดได้ร้อยละ 8.7-11 ในช่วง 12-24 เดือนทั้งจากการควบคุมอาหารและออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ^(33, 35) จะช่วยให้ภาวะตับอักเสบดีขึ้น ประเมินด้วยลักษณะพยาธิวิทยาของตับ ภาวะคือต่ออินซูลินลดลง ค่าไขมันค่าการทำงานตับ ก็จะดีขึ้นด้วย โดยผลของการควบคุมน้ำหนักที่ลดได้มากเท่าใดก็ยิ่งเห็นชัดเจนขึ้น อย่างไรก็ตาม

ตารางที่ 3 ตัวอย่างของอาหารว่างและเครื่องดื่มที่มีปริมาณพลังงาน (กิโลแคลอรี) กำกับ

รายละเอียดของอาหารว่างและเครื่องดื่ม	ปริมาณพลังงาน กิโลแคลอรี (Kcal)
- แคนตาลูป (8 ชิ้นคำ 130-160g)	40-54
- น้ำส้ม (1 serving = 240 มล)	110
- แอปเปิ้ล (1 ผลใหญ่ 3.25 นิ้ว ขนาด 223g)	116
- ไอศกรีม Haggen-Dazs Sorbet, Raspberry (1 serving = 105g)	120
- Raisins (1 serving = 42.5g)	120
- กล้วยหอม (1 ผลใหญ่ขนาด 60-140 g)	80-125
- น้ำอัดลม เช่น โค้ก (1 กระป๋อง = 355 มล)	140
- คุกกี้ Oreos 1 serving (4 cookies = 34g)	160
- Yoplait Yogurt, Strawberry ขนาด 6 oz (180 มล)	170
- คุกกี้ Mrs. Field's Cookies Chocolate Chip (1 cookie = 44g)	210
- ไอศกรีม Haggen-Dazs รสวานิลลา (1 serving = 106g)	270
- ถั่วลิสงของเล็ก Honey Roasted Peanuts (1 serving = 49g)	280
- Snickers 1 Regular Size bar (59g)	280
- Mrs. Smith's Apple Pie (1 serving = 1/6 pie = 127g)	340

อ้างอิง <http://nutrition.anamai.moph.go.th/aging/Html/oneplate.html>

<http://www.sugarstacks.com/snacks.htm>

ก็ตามการเปลี่ยนแปลงของภาวะพังผืดยังไม่ชัดเจนจากการติดตามผลที่ 1 ปี⁽³³⁾

ส่วนการรักษาส่วนที่สองคือวิธีรักษาที่ต้องใช้ยา

ในปัจจุบันมียาที่อาจพิจารณาใช้ได้ยังไม่กี่ชนิด และผลการวิจัยก็พบว่ายาเหล่านี้ช่วยลดการอักเสบของตับได้แต่ไม่สามารถลดภาวะพังผืดในตับได้เช่น วิตามินอีในขนาดยาที่สูง ยากลุ่มที่ใช้ในโรคเบาหวาน เช่น TZDs (เช่น Pioglitazone) เป็นต้น⁽³⁶⁻³⁸⁾ ส่วนการเลือกใช้ยาตัวใดต้องได้รับคำปรึกษาจากแพทย์กลุ่มยาที่มีข้อมูลสนับสนุนว่าลดการอักเสบของตับได้นั้นมีดังนี้

1.1 ยากลุ่มที่ออกฤทธิ์กระตุ้นหรือปรับสภาพ insulin sensitivity ให้ดีขึ้น

เนื่องจากภาวะ insulin resistance (IR) เป็นกลไกหลักที่พบในผู้ป่วย NASH จึงมียาหลายกลุ่มที่ออกฤทธิ์ต่อภาวะ IR ยากลุ่มนี้ ได้แก่ ในปัจจุบันความชุกของภาวะ IR ในประชากรทั่วไปมีรายงานสูงถึงร้อยละ 45^(39,40) ยากลุ่มนี้ ได้แก่ กลุ่ม biguanides (metformin ขนาด 1,700-2,000 มก. นาน 48 สัปดาห์) ที่มีบทบาทต่อ insulin sensitivity ในตับอย่างไรก็ตามผลของการใช้ยาเพื่อรักษาผู้ป่วย NASH นั้นยังมีข้อจำกัดเรื่องจำนวนผู้ป่วยในการศึกษายังมีน้อยและผลที่ได้ในแง่การลดการอักเสบในตับ และค่าทำงานตับที่ดีขึ้น (ร้อยละ 30)⁽⁴¹⁾ มักสัมพันธ์กับน้ำหนักผู้ป่วยที่ลดลง นอกจากนี้ผลการตรวจ insulin sensitivity ที่ดีขึ้นก็สัมพันธ์กับผลตรวจทางพยาธิวิทยา ข้อระมัดระวังในการใช้ยานี้ก็คือไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตเสื่อม หรือมีภาวะหัวใจล้มเหลวเพราะมีความเสี่ยงต่อการเกิด lactic acidosis^(39,41)

ส่วนยาอีกกลุ่มหนึ่งก็คือ thiazolidinediones (TZDs) ที่มีบทบาทต่อ insulin sensitivity ในระดับ periphery โดยออกฤทธิ์เป็น agonist ของ peroxisome-proliferator activated receptor gamma (PPAR-g) ซึ่ง PPAR-g มีบทบาทในการสนับสนุนให้เซลล์ preadipocytes เปลี่ยนแปลงเป็น adipocytes ในปัจจุบันความ

ชุกของภาวะ IR ในประชากรทั่วไปมีรายงานสูงถึงร้อยละ 45⁽³⁹⁾ ดังนั้นยากลุ่มนี้จึงน่าจะมียาที่มากดังสรุปในตารางที่ 4 ยากลุ่ม TZDs⁽⁴⁰⁾ ได้แก่ ยา pioglitazone, troglitazone, rosiglitazone โดยที่ rosiglitazone ซึ่งคุม IR ดีกว่า metformin แต่มีข้อเสียคือมีผลให้ค่า cholesterol และ LDL-cholesterol แ่ลง ขณะที่ pioglitazone มีผลลดระดับ triglyceride ได้และช่วยลดอัตราการตายจาก cardiovascular cause ข้อมูลการศึกษาการใช้ยาในระยะเวลาที่นานขึ้นพบว่าเมื่อให้ rosiglitazone ขนาด 8 มก./วัน ในผู้ป่วย NASH นาน 2 ปี (open label trial ต่อจากเดิมให้ยาอยู่นาน 1 ปี)⁽⁴²⁾ พบว่ามี insulin sensitivity และค่าทำงานตับที่ดีขึ้น แต่ไม่มีผลต่อการลดการอักเสบในตับจากการตรวจทางพยาธิวิทยา (ค่า NAS score ไม่ดีขึ้น) ส่วนยา pioglitazone 30 มก./วัน ที่ให้ในผู้ป่วย NASH นาน 2 ปี ให้ผลการรักษาที่ดีกว่า rosiglitazone ในเรื่องของลดการอักเสบในตับจากการตรวจทางพยาธิวิทยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (ค่า NAS score ดีขึ้น โดย pioglitazone ได้ผลร้อยละ 34 เทียบกับร้อยละ 19 จากยาหลอก)⁽³⁶⁾ อย่างไรก็ตามในกลุ่มที่ได้ยา pioglitazone จะมี dropout rate อยู่ที่ร้อยละ 10-17.5⁽⁴⁰⁾ ข้อระมัดระวังในการใช้ยานี้คือ มีผลให้น้ำหนักเพิ่มขึ้นร้อยละ 3 หรือประมาณ 0.5-5 กก.⁽³⁶⁾

1.2 Antioxidants ได้แก่ วิตามินอีโดยหวังว่าจะช่วยลดภาวะ oxidative stress จาก a-tocopherol ที่มีการใช้กันในการศึกษาต่าง ๆ อยู่ที่ขนาด 400-1,200 IU/วัน แต่ผลการใช้ยาที่มีอยู่หลายการศึกษา⁽⁴⁰⁾ ก็ยังไม่มียาผลดีที่ยืนยันอย่างชัดเจนและวิธีที่ทำการศึกษายังมีข้อจำกัดในเรื่องลักษณะผู้ป่วยที่ต่างกัน จนล่าสุดในปี พ.ศ. 2553 มีผลการศึกษาของ Sanyal และคณะ ในชื่อ PIVEN study ใช้ยากลุ่มวิตามินอี 800 IU/วัน และยากลุ่ม TZDs (pioglitazone 30 มก./วัน) เทียบกับยาหลอก ในผู้ป่วย NASH ที่ไม่มีโรคเบาหวาน นาน 96 สัปดาห์ พบว่า วิตามินอี และยากลุ่ม TZDs (pioglitazone) ช่วยให้ค่าการทำงานของตับดีขึ้น insulin sensitivity ดีขึ้น เปลี่ยนแปลง

ตารางที่ 4 ข้อมูลงานวิจัยที่เป็น Randomized Controlled Trials ที่ตีพิมพ์แล้วและใช้ยาในกลุ่ม TZDs หรือ antioxidants ในผู้ป่วย NAFLD/NASH (ดัดแปลงจากงานของ Musso G, et al⁽⁴⁰⁾)

Author	number/ Age (yr)	BMI	Diabetes (%)	Agent (Daily Dose) Duration	Liver Enzymes	Liver Fat by Imaging	Histology	Comments
- Sanyal 2004 ⁽⁴⁸⁾	20/46	31.6	0	Pioglitazone 30 mg/ D; 6 months	Improved (normalized in 95% patients) (NS)	NA	Improved steatosis and inflammation; - fibrosis - NS	NASH; Vit E 400 IU/d Added in both arms; weight change:+0 vs. +0.5 kg Dropout rate: 10% (5% for possible drug side effects)
- Belfort 2006 ⁽⁴⁹⁾	55/51	33.2	48	Pioglitazone (PIO) 45 mg/D; 6 months	improved	Improved (mean Liver fat reduction of 54%by MRS)	Steatosis and inflam- mation significantly mproved; -fibrosis improved (NS)	NASH; Calorie restric- tion of 500 kcal in both arms Weight change: +2.7% (PIO) vs.-1% (placebo) Dropout rate: 13% (7 pts withdrawn 1 for fatigue+low extremity edema)
- Ratziu 2008 ⁽⁵⁰⁾	63/54	31	31	Rosiglitazone 8 mg/D (Rosi); 12 months	Improved; normalized 38%	NA	Steatosis significantly improved; improve - Necroinflammation, NAS and fibrosis (NS)	NASH; Weight change +1.5 (Rosi) vs.-1 kg (placebo); No lifestyle change was implemented.
- Aithal 2008 ⁽⁵¹⁾	74/54	30.5	0	Pioglitazone 30 mg/D (PIO); 12 months	Improved	NA	Steatosis improved (NS), hepatocellular injury and fibrosis significantly improve	NASH; Lifestyle Inter- vention (500 kcal restric- tion+dmolest exercise 30-40 min-5 days/week) in both arms: - Mean weight change +3% in PIO vs.-4% in placebo arm); Dropout rate in PIO =17.5%
- Sanyal 2010 ⁽⁵⁶⁾	247/NR	NR	0	Pioglitazone 30 mg, vitamin E800 IU/D, placebo; 96 weeks	Improved	NA	Improved steatosis and inflammation (NS vs. vitamin E)	NASH; Lifestyle advice in all arms; improved IR; weigh change:+4.7 kg; primary endpoint met in 34% (P=0.04 vs placebo)
- Omer 2010 ⁽⁵²⁾	64/49	30.6	70%	- Metformin 1700 mg, - Rosiglitazone 4 mg, - Combination of both (12 months)	- Unchanged - Improved - Improved	NA NA NA	- NAS unchanged - NAS improved - NAS improved (NS versus rosiglitazone)	- NASH; weight change-10% - Nonsignificant weight change -Weight change:-4%
- Tiikkainen 2004 ⁽⁵³⁾	20/48	30.6	100	- Rosiglitazone 8 mg or 2 g metformin (16 weeks)	Improved	Improved liver fat reduction of 51% ; MRS)	NA	NAFLD; Metformin ineffective on liver fat; Rosi. increased serum adiponectin by 123% and body weight by 0.6 kg

ลักษณะทางพยาธิวิทยาในแง่การลดการอักเสบได้แต่ไม่ลดพังผืดในตับ⁽³⁶⁾ ส่วน pioglitazone มีผลข้างเคียงคือทำให้บวม หรือมีน้ำหนักเพิ่มขึ้น ข้อจำกัดของการศึกษานี้ก็คือ ยาทั้งสองกลุ่มไม่ลดภาวะพังผืดและไม่สามารถประยุกต์ใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานหรือมีตับแข็ง นอกจากนี้ผลดีจากการใช้ยาที่ทำให้ลักษณะทางพยาธิวิทยาของตับดีขึ้นนั้นพบร้อยละ 34 ในกลุ่ม pioglitazone และร้อยละ 43 ในกลุ่มวิตามินอี เทียบกับร้อยละ 19 ของยาหลอก โดยในกลุ่มวิตามินอีที่ใส่ผลดีนั้นมีปัจจัยร่วมคือควบคุมน้ำหนักจนลดได้ร้อยละ 5-10 อีกทั้งมีขมูมที่ต้องเฝ้าระวังเรื่องอัตราการตายที่มีเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มควบคุมในคนที่ได้วิตามินอีขนาดตั้งแต่ 00 IU/วันขึ้นไป (อัตราการตาย 39 ต่อประชากร 10,000 คน (95% CI, 3 to 74 per 10,000 persons; P = 0.035)⁽⁴³⁻⁴⁵⁾

1.3 ยาในกลุ่มอื่น ๆ เช่น Pentoxifylline (general anti-cytokines) ให้เพื่อหวังว่าจะช่วยลด anti-cytokines ผลการใช้ยาที่มีอยู่ 2 การศึกษาพบว่าค่าการทำงานของตับดีขึ้น insulin sensitivity ดีขึ้น แต่วิธีที่ทำการศึกษาและจำนวนผู้ป่วยยังมีข้อจำกัด ส่วนยา ursodeoxycholic acids (UDCA) เป็นกลุ่มที่ช่วยปรับให้ bile acid อยู่ในรูปแบบละลายน้ำได้ และมีฤทธิ์ทาง immunomodulatory และ cytoprotective ด้วย มีการศึกษาใช้ยานี้ขนาด 13-15 มก/กก/วัน พบว่ายังไม่เห็นประโยชน์ที่เด่นชัดในเรื่องช่วย metabolic parameter⁽⁴⁰⁾

1.4 ยาในกลุ่ม glucagon-like peptide-1-receptor agonists^(46,47)

GLP1 receptor agonists มีผลช่วยควบคุมระดับ hemoglobin A(1c) levels และช่วยควบคุมน้ำหนักได้ เช่นยา incretins, exenatide ปัจจุบันอยู่ระหว่างการศึกษาวิจัยถึงผลในการรักษาผู้ป่วย NASH

คำถามที่จำเป็นต้องติดตามเพิ่มเติมในอนาคตก็คือจะมีปัจจัยใดที่บ่งชี้หรือทำนายกลุ่มผู้ป่วยที่จะตอบสนองต่อการให้ยา TZDs หรือวิตามินอีหรือไม่ ตัวบ่งชี้ของ early response มีหรือไม่และการรักษาคงกล่าวจะเปลี่ยน

แปลงการดำเนินโรคของ NASH เมื่อติดตามผู้ป่วยในระยะยาวได้หรือไม่

สรุป

ปัญหาโรคไขมันสะสมในตับจัดเป็นโรคที่พบได้บ่อย โดยให้นึกถึงเสมอเมื่อพบผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของตับผิดปกติที่ไต่รับการตรวจแยกสาเหตุอื่น ๆ ไปแล้ว เช่น ไวรัสตับอักเสบชนิดบี หรือไวรัสตับอักเสบชนิดซี ภูมิคุ้มกันต่อตับผิดปกติ หรือตับอักเสบจากยา เป็นต้น ส่วนเอกซเรย์อัลตราซาวด์ ก็เป็นวิธียืนยันผลวินิจฉัยที่ใช้ได้ง่ายและประหยัด ในการดูแลรักษาแพทย์จำเป็นต้องคัดแยกผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการดำเนินโรคเป็นภาวะตับแข็งได้โดยใช้ลักษณะทางคลินิกหลายตัว ประเมินคือ อายุที่มากขึ้น หรือกลุ่มที่มีดัชนีมวลกายสูง (>35 กก/ม²) การมีภาวะ metabolic syndrome (ภาวะอ้วนลงพุง) โดยเฉพาะโรคเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลิน การมีภาวะคือต่ออินซูลินและระดับค่าการทำงานของตับที่มีอัตราส่วนของค่า AST/ALT เกินกว่า 1 การวินิจฉัยและประเมินความรุนแรงของโรคไขมันเกาะตับในปัจจุบันยังใช้การเจาะตับเป็นมาตรฐานการประเมินโรค อย่างไรก็ตามมีวิธีประเมินภาวะพังผืดในตับที่ปลอดภัยและได้ผลดีเพิ่มขึ้น ส่วนการรักษายังจำเป็นต้องใช้วิธีปรับเปลี่ยนชีวิตประจำวันทั้งจากการควบคุมอาหารและออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ ส่วนการใช้ยานั้นพบว่ามียาบางกลุ่มช่วยลดการอักเสบของตับได้แต่ไม่สามารถลดภาวะพังผืดในตับ เช่น pioglitazone หรือ วิตามินอี ซึ่งการเลือกให้ยาตัวใดต้องได้รับคำปรึกษาจากแพทย์ก่อน เนื่องจากผู้ป่วย NASH นั้น มีความหลากหลายในลักษณะทางคลินิก เช่น กลุ่ม NASH ที่มีเบาหวาน, กลุ่ม NASH ที่ไม่มีเบาหวาน, กลุ่ม NASH ที่มีหรือไม่มีภาวะตับแข็ง, กลุ่ม NASH ที่อ้วนหรือไม่อ้วน, นอกจากนี้ปัจจัยของเชื้อชาติ เผ่าพันธุ์ ก็ยังมีผลต่อการดำเนินโรคและจำเป็นต้องนำมาพิจารณาเพื่อหาแนวทางการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละกลุ่มต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-19.
2. Cheung O, Sanyal AJ. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 202-8.
3. Ford ES, Mokdad AH. Epidemiology of obesity in the Western Hemisphere. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: S1-S8.
4. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology* 2010; 51: 1820-32.
5. Kladchareon N, Treeprasertsuk S, Mahachai V, Wilairatana P, Kullavanijaya P. The prevalence of nonalcoholic steatohepatitis in Thai patients with non-HBV, non-HCV chronic hepatitis. *J Med Assoc Thai* 2004; 87 Suppl 2: S29-S34.
6. Ramesh S, Sanyal AJ. Evaluation and management of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2005; 42 Suppl: S2-S12.
7. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001; 344: 495-500.
8. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008; 48: 835-47.
9. Castera L, Pinzani M. Non-invasive assessment of liver fibrosis: are we ready? *Lancet* 2010; 375:1419-20.
10. Boursier J, Konate A, Gorea G, Reaud S, Quemener E, Oberti F, et al. Reproducibility of liver stiffness measurement by ultrasonographic elastometry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1263-9.
11. Roulot D, Czernichow S, Le Clesiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol* 2008; 48: 606-13.
12. Castera L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010; 51: 828-35.
13. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45: 846-54.
14. Rafiq N, Bai C, Fang Y, Srishord M, McCullough A, Gramlich T, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 234-8.
15. Treeprasertsuk S, Lopez-Jimenez F, Lindor KD. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Coronary Artery Disease. *Dig Dis Sci* 2010; May 13. [Epub ahead of print].
16. Treeprasertsuk S, Angulo P, Adams LA, Lindor KD. The Framingham risk score accurately predicts the higher risk of coronary heart disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 97 (Suppl1, abstract no. 645).
17. Sanyal AJ. Fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 337.
18. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C. Nonalcoholic fatty liver disease: the pathogenetic roles of insulin resistance and adipocytokines. *Curr Mol Med* 2009; 9: 299-314.
19. Mantena SK, King AL, Andringa KK, Eccleston HB, Bailey SM. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in the pathogenesis of alcohol- and obesity-induced fatty liver diseases. *Free Radic Biol Med* 2008; 44: 1259-72.
20. Feldstein AE, Werneburg NW, Canbay A, Guicciardi ME, Bronk SF, Rydzewski R, et al. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF-alpha expression via a lysosomal pathway. *Hepatology* 2004; 40: 185-94.
21. Feldstein AE, Werneburg NW, Li Z, Bronk SF, Gores GJ. Bax inhibition protects against free fatty acid-induced lysosomal permeabilization. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G1339-46.
22. Johnson NA, Walton DW, Sachinwalla T, Thompson CH, Smith K, Ruell PA, et al. Noninvasive assessment of

- hepatic lipid composition: Advancing understanding and management of fatty liver disorders. *Hepatology* 2008; 47: 1513-23.
23. Puri P, Wiest MM, Cheung O, Mirshahi F, Sargeant C, Min HK, et al. The plasma lipidomic signature of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2009; 50: 1827-38.
 24. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology* 2004; 40: 46-54.
 25. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Santorelli G, Branchi A, Taioli E, et al. Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphisms and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 274-80.
 26. Feldstein AE, Lopez R, Abu-Rajab Tamimi T, Yerian L, Chung YM, Berk M, et al. Mass spectrometric profiling of oxidized lipid products in human nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J Lipid Res* 2010.
 27. Wieckowska A, Papouchado BG, Li Z, Lopez R, Zein NN, Feldstein AE. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1372-9.
 28. Feldstein AE, Wieckowska A, Lopez AR, Liu YC, Zein NN, McCullough AJ. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study. *Hepatology* 2009; 50: 1072-8.
 29. Fan JG, Peng YD. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: Asian definitions and Asian studies. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 572-8.
 30. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-62.
 31. Harrison SA, Day CP. Benefits of lifestyle modification in NAFLD. *Gut* 2007; 56: 1760-9.
 32. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41: 459-71.
 33. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 121-9.
 34. Jakicic JM, Otto AD, Lang W, Semler L, Winters C, Polzien K, et al. The Effect of Physical Activity on 18-Month Weight Change in Overweight Adults. *Obesity (Silver Spring)* 2010. [Epub ahead of print]
 35. Nobili V, Manco M, Devito R, Di Ciommo V, Comparcola D, Sartorelli MR, et al. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 2008; 48: 119-28.
 36. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1675-85.
 37. Younossi ZM. Review article: current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 2-12.
 38. Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology* 2009; 49: 306-17.
 39. Stein LL, Dong MH, Loomba R. Insulin sensitizers in nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: Current status. *Adv Ther* 2009.
 40. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52: 79-104.
 41. Loomba R, Lutchman G, Kleiner DE, Ricks M, Feld JJ, Borg BB, et al. Clinical trial: Pilot study of metformin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 29: 172-82.
 42. Ratzui V, Charlotte F, Bernhardt C, Giral P, Halbron M, Lenaour G, et al. Long-term efficacy of rosiglitazone in nonalcoholic steatohepatitis: results of the fatty liver improvement by rosiglitazone therapy (FLIRT 2) extension trial. *Hepatology* 2010; 51: 445-53.

43. Vilar Gomez E, Rodriguez De Miranda A, Gra Oramas B, Arus Soler E, Llanio Navarro R, Calzadilla Bertot L, et al. Clinical trial: a nutritional supplement Viusid, in combination with diet and exercise, in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 999-1009.
44. Guallar E, Hanley DF, Miller ER, 3rd. An editorial update: Annus horribilis for vitamin E. *Ann Intern Med* 2005; 143: 143-5.
45. Miller ER, 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005; 142: 37-46.
46. Stein LL, Dong MH, Loomba R. Insulin sensitizers in nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: Current status. *Adv Ther* 2009; 26: 893-907.
47. Ross SA, Ekoe JM. Incretin agents in type 2 diabetes. *Can Fam Physician* 2010; 56: 639-48.
48. Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 1107-15.
49. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2297-307.
50. Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heurtier A, Serfaty L, et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology* 2008; 135: 100-10.
51. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008; 135: 1176-84.
52. Omer Z, Cetinkalp S, Akyildiz M, Yilmaz F, Batur Y, Yilmaz C, et al. Efficacy of insulin-sensitizing agents in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 18-23.
53. Tiikkainen M, Hakkinen AM, Korshennikova E, Nyman T, Makimattila S, Yki-Jarvinen H. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 2169-76.