

## Up Date on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Fibrosis

สมบัติ ตรีประเสริฐสุข, พ.บ.\*

ปัญหาโรคไขมันสะสมในตับหรือ non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) หรือ non-alcoholic steatohepatitis (NASH) จัดเป็นโรคที่พบได้บ่อย โดยเฉพาะในสหรัฐอเมริกา ซึ่งจากข้อมูลที่มีการสำรวจพบว่ามีถึงร้อยละ 5 ของประชากรทั่วไป แต่ในบางการศึกษาที่มีความชุกของ NAFLD สูงถึงร้อยละ 40 ของประชากรทั่วไปเพราะใช้การวินิจฉัย NAFLD ด้วยเกณฑ์มีค่าการทำงานของตับผิดปกติร่วมกับการพบ bright liver จากการทำอัลตราซาวนด์ ซึ่งพบได้บ่อยขึ้นในบางกลุ่มคน เช่น คนอ้วน จะพบ NAFLD ถึงร้อยละ 37-90 ส่วนในคนที่เป็นเบาหวานพบ ร้อยละ 72 ของผู้ป่วยตับอักเสบที่ไม่พบสาเหตุจากไวรัสตับบี-ซี และแอลกอฮอล์ มีการศึกษาที่คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่วินิจฉัยหาสาเหตุการทำงานตับผิดปกติโดยการตรวจเลือดและเจาะตับหาสาเหตุก็พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม NAFLD นี้สูงถึงร้อยละ 72.2 ของผู้ป่วยตับอักเสบที่ไม่พบสาเหตุจากไวรัสตับบี ซี และแอลกอฮอล์ ส่วนที่เหลือร้อยละ 22.2 เป็นกลุ่ม cryptogenic chronic

hepatitis โดยในกลุ่ม NAFLD จะแบ่งเป็นพวก steatosis คือมีแต่ไขมันสะสมโดยไม่พบการอักเสบในเนื้อตับ (ร้อยละ 22.2), steatohepatitis หรือมีทั้งไขมันสะสมและพบการอักเสบในเนื้อตับด้วย (ร้อยละ 50)<sup>(1-7)</sup>

ปัจจุบันพบว่ามีความสัมพันธ์กับกลุ่มคนที่มีปัญหา metabolic syndrome หรือ syndrome-X ซึ่งหมายถึงกลุ่มอาการอันประกอบด้วยโรคอ้วน เบาหวาน ชนิดไม่พึ่งอินซูลิน ความดันโลหิตสูงชนิดไม่ทราบสาเหตุ ไขมันในเลือดสูง โดยเฉพาะค่า triglyceride (TG) และอาจมีอาการอื่น ๆ ที่พบความผิดปกติเช่น ไทรอยด์ polycystic ovarian disease โดยพยาธิสรีรวิทยาที่สำคัญของปัญหากลุ่มนี้คือ การมีภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance : IR) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น cryptogenic cirrhosis นั้นอาจมีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับภาวะ NAFLD นี้ หรืออาจเรียกว่าเป็น “burn-out NASH” ซึ่งพบว่าร้อยละ 5 ของภาวะ NAFLD progress ไปเป็น NASH และร้อยละ 12 ของผู้ป่วย NASH progress ไปเป็นตับแข็งภายใน 8 ปี

\*ผู้ช่วยศาสตราจารย์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร 10330

เป็นต้น และต้องเข้าใจร่วมกันว่าภาวะ NAFLD ที่กล่าวถึงนี้จะไม่รวมไปถึงกลุ่มที่มีไขมันสะสมที่ตับที่มีสาเหตุแน่ชัด ดังในตารางที่ 1

NASH มีรายงานตั้งแต่ปี ค.ศ. 1980 โดย Ludwig และคณะ จาก Mayo clinic โดยให้คำจำกัดความว่ามีความผิดปกติของค่าทำงานตับ

1. มีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์น้อย (<20 กรัม/วัน หรือ หรือ ไม่ดื่มเลย และไม่พบสาเหตุอื่น ๆ ของภาวะตับอักเสบ

2. ลักษณะพยาธิวิทยาของตับ คล้ายกับพบภาวะตับอักเสบจากแอลกอฮอล์ คือมี macrovesicular fatty

changer, ballooning degeneration, focal necrosis ของเซลล์ตับและมีเซลล์อักเสบแทรกอยู่ (ดังรูปที่ 1)<sup>(8-12)</sup> กลไกการเกิดพังผืดและความสัมพันธ์กับภาวะ NASH

มีคำอยู่ 2-3 คำ ซึ่งใช้กันบ่อย ๆ คือ hepatic steatosis, steatohepatitis, liver fibrosis ในข้อมูลที่มีการศึกษาปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลที่ยืนยันชัดเจนถึงการเชื่อมโยงของ 3 คำนี้ว่าเป็นอย่างไร ภาวะ liver fibrosis เองเชื่อว่าเป็นผลจากการกระตุ้น stellate cell ดังแผนภูมิที่ 1 โดยความรุนแรงของการทำลายเซลล์ตับ ควบคุมโดยโมเลกุล pro-apoptotic และ peroxidation ซึ่งเชื่อว่ามีขั้นตอนตามหลักทฤษฎี two-hit ที่ใช้อธิบายความผิดปกติที่พบได้ในภาวะ

**Table 1** Causes of Fatty Liver Disease (กลุ่มที่มีไขมันสะสมที่ตับที่มีสาเหตุแน่ชัด)

Nutritional	Drugs*	Metabolic or Genetic	Other
Protein-calorie malnutrition†	Glucocorticoids†	Lipodystrophy†	Inflammatory bowel disease†
Starvation†	Synthetic estrogens†	Dysberalipoproteinemia†	Small-bowel diverticulosis
Total parenteral nutrition†	Aspirin‡	Weber-Christian disease†	with bacterial overgrowth†
Rapid weight loss†	Calcium-channel blockers†	Wolman's disease§	Human immunodeficiency
Gastrointestinal surgery	Amiodarone§	Cholesterol ester storage§	virus infection†
for obesity†	Tamoxifen†	Acute fatty liver of pregnancy‡	Environmental hepatotoxins
	Tetracycline‡		Phosphorus‡
	Methotrexate†		Petrochemicals‡
	Perhexiline maleate§		Toxic mushrooms†
	Valproic acid‡		Organic solvents
	Cocaine‡		<i>Bacillus cereus</i> toxins‡
	Antiviral agents		
	Zidovudine†		
	Didanosine‡		
	Fialuridine‡		

\* This is a partial list of agents that produce fatty liver. Some drugs produce inflammation as well. The association of fatty liver with calcium-channel blockers and valproic acid is weak, where as the association with amiodarone is strong. Drug-induced fatty liver may have no sequelae (e.g., cases caused by glucocorticoids) or can result in cirrhosis (e.g., cases caused by methotrexate and amiodarone).

† This factor predominantly causes macrovesicular steatosis (mostly owing to imbalance in the hepatic synthesis and export of lipids).

‡ This factor predominantly causes microvesicular steatosis (mostly owing to defects in mitochondrial function).

§ This factor causes hepatic phospholipidosis (mostly owing to the accumulation of phospholipids in lysosomes).

ดับอักเสบจากไขมันสะสมในตับ คือมีความผิดปกติของกระบวนการขนส่ง fatty acid เข้าสู่สมในตับ จนเกิดเป็นไขมันส่วนเกิน ต่อมาก็คพบว่ามีภาวะ insulin resistance และ เกิด oxidative stress ร่วมกับการสร้าง cytokine ที่ผิดปกติ ทำให้เซลล์ตับตายไปดังนี้<sup>(8-12)</sup>

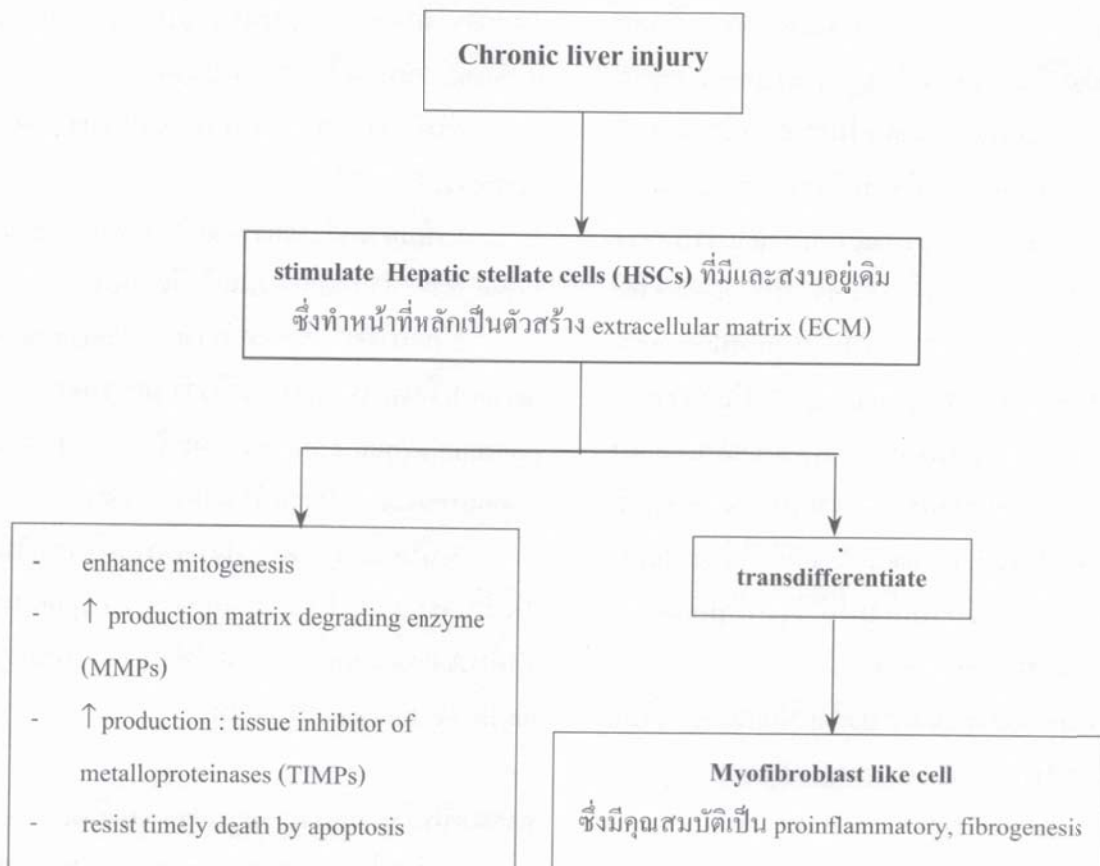
**ขั้นที่ 1 (First hit)** คือ การมีภาวะดื้อต่ออินซูลิน ส่งผลให้มีการสะสมของไขมัน TG ในเซลล์ตับ โดยอาจเกิดจากการมีการกระตุ้นให้เซลล์ตับสร้างไขมันมากขึ้น หรือทำให้เซลล์ตับส่ง VLDL ออกได้น้อยลง

**ขั้นตอนที่ 2 (Second hit)** คือขั้นตอนที่มี oxidative stress ร่วมกับการปลดปล่อยสารฮอโมนและ cytokines บางอย่างที่สำคัญกับ adipokines

เมื่อเซลล์ตับที่มีไขมันสะสมอยู่เกิดความผิดปกติ โดยมีภาวะดื้อต่ออินซูลิน จะเกิดภาวะไวต่อสาร oxidants

มาก ส่งผลกระตุ้นให้ cytochrome P450 2E1 และ 4A สร้างปัจจัยให้เหมาะสมกับการเกิด lipid peroxidation ส่งผลให้มีการทำลายเยื่อเซลล์ตับ ส่งผลให้มีความผิดปกติของโครงสร้างของ mitochondria ลดการสร้างพลังงาน ATP ลดกระบวนการป้องกันเซลล์ตับต่อการถูกทำลาย เช่น ลดการสะสม glutathione มีการสร้างสาร TG FcI ซึ่งส่งผลต่อการเกิดพังผืดในตับได้ โดยการกระตุ้น stellate cell มากขึ้น มีการสร้าง TNF  $\alpha$  มากขึ้นผ่านการกระตุ้น inhibitor kappa kinase beta (IKKB) แต่มีผลต่อระบบอย่างไร ยังไม่มีข้อมูลแน่ชัด

นอกจากนี้ยังมี cytokines, chemokines อื่น ๆ เช่น adipokines ซึ่งสร้างโดย white adipose tissue (WAT) โดย WAT mass จะพบว่ามีมากขึ้นในคนอ้วนและลดลงในคนที่ มี lipotrophic syndrome อย่างไรก็ตาม มี adipokines



แผนภูมิ

บางตัวที่ถูกสร้างจาก non-adipose tissue ได้<sup>(13-22)</sup>

### 1. กลุ่ม adipokines ที่สำคัญที่เกี่ยวข้องกับภาวะ IR มี

TNF  $\alpha$  ที่พบว่ามี overexpressed ในคนอ้วน IL-6 สร้างโดย WAT และมีบทบาทโดยตรงต่อการเกิด IR โดยมีผลเปลี่ยนแปลง insulin signal transduction ของเซลล์ระดับ Resistin ที่บทบาทยังไม่ชัดเจน เป็นต้น

### 2. กลุ่ม adipokines ที่เกี่ยวข้องกับ insulin sensitivity (IS)

2.1 Leptin เป็นโปรตีนขนาด 16 kDa อยู่บน obese gene และพบใน WAT ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม

พบในรายงานปี ค.ศ. 1994 ใน obese rat model ทำหน้าที่เก็บสะสมพลังงานในเซลล์ตับ ดังนั้น จะมีระดับที่ลดลงหรือ down-regulation ในภาวะขาดอาหาร และมีระดับเพิ่มขึ้นหรือ up-regulation ในกรณีมีสารอาหารมากเกินไป leptin จึงมีผลช่วยเพิ่มเรื่อง IS ส่วนกรณีคนอ้วนจะมี hyperleptinemic แต่มีภาวะคือต่อตัว receptor ของมันเอง หรือมี impaired leptin-receptor binding Leptin ยังมีบทบาทสำคัญในขั้นตอนกระตุ้นการเติบโตของ stellate cell และช่วยยับยั้งขั้นตอน apoptosis อีกด้วย ยังพบว่า activated stellate cell ยังสามารถสร้าง active Leptin ได้ด้วย จึงจัดได้ว่า Leptin เป็น cytokine ที่มีผลคือ fibrogenesis ชัดเจนหรือเป็น profibrogenic cytokine นั่นเอง โดยสรุป Leptin จะมีระดับสูงขึ้นในภาวะ steatosis แต่ความสัมพันธ์กับ NASH ยังไม่ชัดเจน อาจมีบทบาทในเรื่องของการเกิดพังผืดใน NASH โดยผ่านการกระตุ้น hepatic stellate cell แต่ยังไม่พบว่ามีค่าสูงขึ้นในภาวะอื่น ๆ เช่น คนอ้วนที่มีไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังหรือในคนที่ดื่มแอลกอฮอล์

2.2 Adiponectin ขนาดโปรตีน 30 kDa สร้างโดย WAT รายงานในปี ค.ศ. 1994 จัดเป็น antifibrogenic cytokines ในตับและบางรายงานยังพบว่า มีผล antia-therogenic ด้วยระดับของมันจะลดลงในคนและในหนูที่อ้วนใน มีความสัมพันธ์ที่ชัดเจนกับภาวะ IS ระดับของ

มันยังลดลงได้ในผู้ป่วย type 2 DM และสัมพันธ์ถึงระดับของ IR มากกว่าภาวะอ้วนหรือระดับน้ำตาลที่สูง อย่างไรก็ตาม ระดับ adiponectin ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยที่มี simple steatosis กับ NASH สาเหตุอื่น ๆ ของตับอักเสบเรื้อรัง จะทำให้ระดับ adiponectin สูงขึ้นได้

ปัจจุบันยังไม่พบว่ามีภาวะ adiponectin resistance เหมือนที่พบในกรณีของ leptin และ adiponectin คูเหมือนจะมีฤทธิ์ต้านต่อ leptin และสร้างได้ใน quiescent stellate cell แต่มีข้อมูลที่ยืนยันผลว่าน่าจะช่วยยับยั้งกระบวนการกระตุ้นให้เกิดพังผืดได้

2.3 Resistin พบในหนูที่อ้วน รายงานเมื่อปี ค.ศ. 2001 สามารถทำให้มีค่าลดลงได้ด้วยยาที่เพิ่ม insulin sensitivity เช่น thiazolidinediones อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันเริ่มมีการศึกษาถึงระดับของ Resistin กับ insulin sensitivity โดยอาจเป็น biomarker ในการประเมินภาวะตับแข็ง โดยถ้าระดับ resistin มีค่าสูงขึ้นก็ยังมีภาวะ insulin resistance เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยตับแข็ง

ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่า การเพิ่มขึ้นของ visceral adipocytes ส่งผลให้มี

1. เพิ่มการสร้างของ proinflammatory adipokines: Leptin ซึ่งจะส่งผลต่อการตัดพังผืดในตับ

2. ลดการสร้างของฮอร์โมน adipokines: Adiponectin หรือพูดได้อีกแบบหนึ่งว่า มีการลดลงของ Adiponectin/Leptin ratio ซึ่งน่าจะเป็นตัวพยากรณ์ภาวะ insulin resistance ในคนอ้วนและ NASH

3. ถ้าสามารถลด body fat ในผู้ป่วยที่อ้วนมาก ๆ ได้ ก็น่าจะส่งผลให้มีการลดลงของ Leptin และเพิ่มระดับ Adiponectin ได้และทำให้ อัตราส่วนของ Adiponectin/Leptin ratio เพิ่มขึ้นได้

### การดำเนินโรค และความรุนแรงของโรค

- ส่วนใหญ่จะใช้เวลา 10-20 ปี พบว่าร้อยละ 20 จะกลายเป็นตับแข็ง โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีความอ้วน

(BMI ยิ่งสูง ยิ่งไม่ดี), มีเบาหวาน, ค่า AST/ALT > 1 จะพบการเป็นพังผืดตับแข็งได้เร็วขึ้น

- นอกจากนี้ มีการติดตามผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็น NASH ที่มีพังผืดร่วมด้วย พบว่าจะมีการเกิดพังผืดมากขึ้นถึง 1 ใน 3 ของผู้ป่วย NASH ในระยะเวลา 5-6 ปี และยังพบว่ากลุ่มที่มีความอ้วน, มีเบาหวานหรือมี NAFLD ร่วมกับการที่มีการติดเชื้อไวรัสซีด้วยก็พบลักษณะดังกล่าวคล้ายกัน ดังสรุปในตารางที่ 2 และหากติดตามผู้ป่วยต่อไปจะมีกลุ่มที่มีโอกาสเกิดพังผืดแบบ advanced liver fibrosis ได้ดังนี้<sup>(23-25)</sup>

- อายุมากกว่า ≥ 45 ปี
- กลุ่มที่มีความอ้วน (BMI > 35 กก/ม<sup>2</sup>)
- มีเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลิน
- high AST/ALT > 1
- severely obese patients with BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>
  - : insulin resistance index > 5, hypertension, and higher levels of AST, ALT correlate strongly with the presence of steatohepatitis
  - : hypertension, and higher levels of AST, ALT and C-peptide suggest of advanced fibrosis

**ตารางที่ 2** ความสัมพันธ์ของ NAFLD กับลักษณะของ metabolic syndrome ในผู้ป่วย HCV

Parameter	HCV N=75	HCV/NAFLD N=69	p-value
Obesity	25	52	< 0.05
Diabetes	8	21	< 0.05
Hypertension	14	25	< 0.05
Hypertriglyceridemia	15	33	< 0.05
Metabolic syndrome	18	63	< 0.001

**หมายเหตุ \*** Metabolic syndrome defined by the presence of 2 or more of the ATP III criteria Waist circumference data were not available for the majority of subjects; therefore, ≥ 2 criteria were used for the definition of the metabolic syndrome.

**ลักษณะทางพยาธิวิทยาของตับ**

จะเป็นตัวบ่งบอกการมีอยู่ของพังผืดได้ดี และช่วยยืนยันการวินิจฉัยโรคได้โดยมีเกณฑ์ดังนี้

**1. องค์ประกอบทางพยาธิวิทยาของตับที่จำเป็นต้องมี**

- Steatosis (macro > micro)
- Hepatocellular ballooning (zone 3)
- Mixed, mild lobular inflammation (PMN and mononuclear)

**2. องค์ประกอบทางพยาธิวิทยาของตับที่อาจจะมีได้**

- Zone 3 perisinusoidal / pericellular fibrosis
- Zone 1 hepatocellular glycogenated nuclei
- Lobules; small lipogranuloma and Mallory's hyaline (Mallory's hyaline ก็คือการรวมกลุ่มกันของสาร intermediate filaments ที่เกิดในส่วน cytoplasm อันเป็นผลที่เกิดจากเซลล์ตับถูกทำลาย)

นอกจากนี้ยังมีการแบ่งความรุนแรงของทางพยาธิวิทยาของตับที่มีสาเหตุจากไขมันเกาะที่ตับไว้ดังในตารางที่ 3 อย่างไรก็ตามยังมีปัญหาในการตัดสินใจเจาะตับในผู้ป่วย เนื่องจากกังวลถึงผลแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นได้จากการเจาะตับ ซึ่งเกิดขึ้นได้ดังนี้

- mild bleeding at the biopsy site, hematoma น้อยกว่าร้อยละ 1
- more severe bleeding may occur within the liver, into the biliary tree (hemobilia), or into the abdominal cavity, other organs; lung, gallbladder, gut, and kidney เกิดได้ประมาณ 1:1,000 -3:10,000 (operator dependent)

จึงมีการพัฒนาวิธีการตรวจหาพังผืดโดยไม่ต้องเจาะตับ ในปัจจุบันก็มีวิธีที่มีข้อมูลสนับสนุนผลอยู่หลายวิธี ดังนี้<sup>(26-29)</sup>

**1. Markers of liver injury**

- markers of hepatic function
- markers of matrix production or degradation-hyaluronic acid, procollagen, tissue inhibitor of

### ตารางที่ 3 การแบ่งความรุนแรงของทางพยาธิวิทยาของตับที่มีสาเหตุจากไขมันเกาะที่ตับ<sup>(23)</sup>

#### Grade of NAFLD

##### Macrovesicular steatosis

Grade 0: no steatosis

Grade 1: <33% steatosis

Grade 2: <33-66% steatosis

Grade 3: >66% steatosis

##### Necroinflammatory activity

Grade 1 (mild) Steatosis up to 66%; occasional ballooned hepatocyte (mainly zone 3); scattered intra-acinar neutrophils (PMN) lymphocytes, no or mildportal inflammation.

Grade 2 (moderate) Steatosis of any degree; obvious zone 3 ballooning degeneration; intra-acinar PMNs; zone 3 perisinusoidal fibrosis may be present, mild to moderate, portal and intra-acinar inflammation.

Grade 3 (severe) Panacinar steatosis; widespread ballooning; intra-acinar inflammation; PMNs associated with ballooned hepatocytes, mild to moderate portal inflammation.

#### Stage of NAFLD

Stage 1 Zone 3 perisinusoidal/pericellular fibrosis; facally or extensively present

Stage 2 Zone 3 perisinusoidal/pericellular fibrosis with focal or extensive periportal fibrosis

Stage 3 Zone 3 perisinusoidal/pericellular fibrosis and portal fibrosis with focal or extensive bridging fibrosis

Stage 4 Cirrhosis

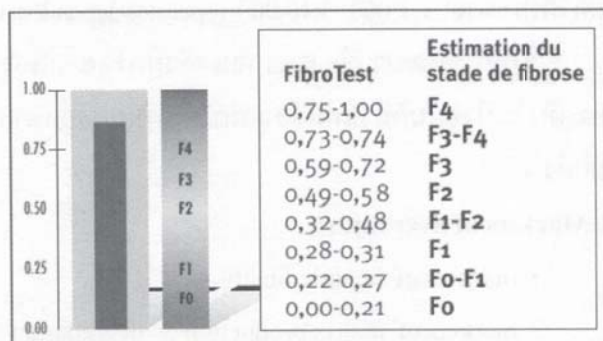
NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease; PMN: polymorphonuclear leukocytes.

Adapted with permission from Sanyal<sup>119</sup>

metalloproteinases, matrix metalloproteinases เป็นต้น

## 2. Fibrosis test<sup>(31)</sup>

โดยมีการจำแนกความรุนแรงของพยาธิวิทยาของตับว่ามีพังผืดมากน้อยเพียงใด โดยใช้สีเขียวแทน minimal fibrosis, สีส้มแทน mild fibrosis, สีแดงแทน severe fibrosis (ดังรูปที่ 1)



รูปที่ 1

## 3. Fibroscan<sup>(32)</sup>

หลักการคือใช้เครื่องมือส่งความถี่เหนือเสียงไปยังบริเวณตับทางด้านชายโครงขวาและตรวจวัดคลื่นสะท้อนกลับ นำมาคำนวณหา stiffness ของเนื้อตับหน่วยเป็น KPa, มีข้อมูลเปรียบเทียบกับความรุนแรงของพยาธิวิทยาของตับว่ามีพังผืดมากน้อยเพียงใดตามเกณฑ์ดังนี้ Fibrosis: Stage 0 = no fibrosis, 1= sinusoidal fibrosis, 2 = portal fibrosis, 3=bridging fibrosis, 4=cirrhosis (modified Brunt).

โดยใช้ cut-off stiffness ของเนื้อตับที่มากกว่า 10 kPa จะมีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัย significant fibrosis อยู่ที่ร้อยละ 88 และ 72 ตามลำดับ (ดังรูปที่ 2-3)

**หลักง่าย ๆ ในการรักษาแบ่งได้ดังนี้<sup>(33-52)</sup>**

1. การหลีกเลี่ยงปัจจัยที่ทำให้ตับแย่ลงหรือเกิดภาวะตับแข็งช้าลง ได้แก่ การลดปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่สำคัญมีแอลกอฮอล์, ยาที่มีผลเสียต่อดับ, สมุนไพรอาหารเสริม เช่น ยาจีเหล็ก, บอระเพ็ด เป็นต้น

2. ควบคุมปัจจัยเสี่ยงในผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็น NASH ให้อยู่ในระดับที่เหมาะสม เช่น ระดับน้ำตาล, ไขมันในเลือด, การลดน้ำหนักอย่างค่อยเป็นค่อยไป โดยเฉลี่ย 1-2 กิโลกรัมต่อเดือน โดยมีเป้าหมายให้น้ำหนักลดลง ร้อยละ 9.4-10 จากเดิม และการออกกำลังกายสม่ำเสมอโดยไม่ลดน้ำหนักในอัตราที่มากเกินไปจะมีผลดีต่อการเปลี่ยนแปลงขององค์การงานตับและ serum insulin levels อย่างชัดเจน

3. เลือกใช้ยาที่เหมาะสม ซึ่งมีข้อมูลหลายตัวที่มีการศึกษาดังนี้

- **ยาลดไขมัน** โดยเฉพาะกลุ่มที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง โดยเลือกใช้กลุ่ม fibrate เช่น clofibrate อย่างไรก็ดีตามยังไม่มีการศึกษาที่ใหญ่พอที่จะสรุปได้จนเป็นคำแนะนำให้ใช้ในทุกราย จึงต้องพิจารณาเลือกใช้เป็นเฉพาะกรณีไป

- **ยากกระตุ้นหรือปรับสภาพ insulin sensitivity ให้ดีขึ้น** อันได้แก่กลุ่ม biguanides (metformin ขนาด 500

มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง) และกลุ่ม thiazolidinediones (TZDs) มีการทดลองวิจัยใช้ในผู้ป่วย NASH นาน 6-12 เดือน พบว่าช่วยให้ค่าการทำงานของตับดีขึ้น, insulin sensitivity ดีขึ้น แต่ยังไม่พบว่าช่วยให้การเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจนทางพยาธิวิทยา ซึ่งยากกลุ่ม TZDs เป็นอีกกลุ่มที่ควรติดตามผลการทดลองวิจัยต่อไป เพราะมีแนวโน้มผลการรักษาที่ดีพอควร

- **วิตามิน อี** ให้เพื่อหวังว่าจะช่วยลดภาวะ oxidative stress (a-tocopherol) โดยมีการใช้กันขนาด 400-1200 IU ต่อวัน แต่ผลการใช้ยา ก็ยังไม่เห็นผลดีที่ชัดเจนอย่างชัดเจน

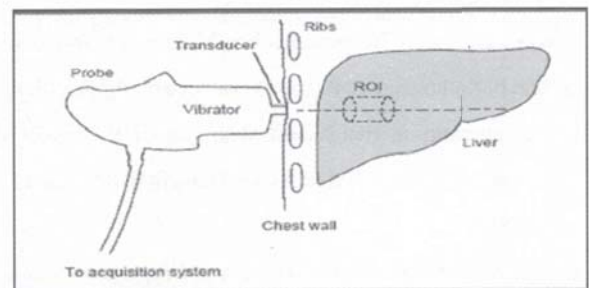
- **ยา ursodeoxycholic acids (UDCA)** เป็นกลุ่มที่ช่วยปรับให้ bile acid อยู่ในรูปแบบละลายน้ำได้ และมีฤทธิ์ทาง immunomodulatory และ cytoprotective ด้วย มีการศึกษาใช้ขนาด 13-15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน พบว่ายังไม่เห็นประโยชน์ที่เด่นชัดเช่นกัน

โดยสรุปควรใช้หลักการที่กล่าวไปข้างต้นร่วมกัน ดังสรุปได้ดังตัวย่อ A-F

- Alcohol avoidance
- Body weight reduction
- Cut oily food
- Disease control : DM, DLP
- Exercise regularly
- Follow up : regularly



รูปที่ 2



รูปที่ 3

**โดยสรุป** ปัญหาโรคไขมันสะสมในตับหรือ non-alcoholic fatty liver disease หรือ non-alcoholic steatohepatitis (NASH) จัดเป็นโรคที่พบได้บ่อย โดยให้ นึกถึงเสมอเมื่อพบผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของตับผิดปกติ ซึ่งปัจจุบันพบได้มากถึงร้อยละ 18-20 ของผู้ป่วยที่มา ตรวจสุขภาพ และให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยถึงการดำเนินโรค ที่อาจมีภาวะตับแข็งได้ การตรวจทางห้องปฏิบัติการมัก พบค่า AST/ALT <1 อย่างไรก็ตามจำเป็นต้องใช้การ ตรวจหาสาเหตุอื่น ๆ ก่อนเสมอ เช่น HBsAg, Anti HCV, ANA, ferritin, ceruloplasmin เป็นต้น ส่วนเอกซเรย์ อัลตราซาวด์ ก็ใช้ได้ดีเพียงพอต่อการวินิจฉัยโรค

#### เอกสารอ้างอิง

- Chalasani NP. Nonalcoholic steatohepatitis. In: Chalasani NP, et al, editors. Annual Board review and update in Gastroenterology. Post graduate course 2004. October 30. Florida. p.227-36.
- Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103-9.
- Kodali VP, Gordon SC, Silverman AL, et al. Cryptogenic liver disease in the United States: Further evidence for non-A, non-B, and non-C hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:1836-9.
- Browning JD, Kumar KS, Saboorian MH, et al. Ethnic differences in the prevalence of cryptogenic cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 292-8.
- Kladchareon N, Treeprasertsuk S, Mahachai V, Wilaiaratana 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-S54.
- Ong J, Younossi ZM, Reddy V, et al. Cryptogenic cirrhosis and post-transplantation nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Transpl* 2001; 7: 797-801.
- Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: A case-control study. *Hepatology* 2000; 32: 689-92.
- Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, et al. Cryptogenic cirrhosis: Clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999; 29: 664-9.
- Angulo P, Keach JC, Batts KP, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-62.
- Ratziu V, Giral P, Charlotte F, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000; 118: 1117-23.
- Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: A follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11: 74-80.
- Ratziu V, Bonyhay L, Di Martino V, et al. Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* 2002; 35: 1485-93.
- Castillo I, Pardo M, Bartolome J, et al. Occult hepatitis C virus infection in patients in whom the etiology of persistently abnormal results of liver-function tests is unknown. *J Infect Dis* 2004; 189: 7-14.
- Bugianesi E, Leone N, Vanni E, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: From cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002; 123: 134-40.
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
- Havel PJ. Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes* 2004; 53(Suppl 1): S143-S151.
- Bajaj M, Suraamornkul S, Piper P, et al. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to hepatic fat content and hepatic insulin resistance in pioglitazone-treated type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 200-6.



18. Lopez-Bermejo A, Botas P, Funahashi T, et al. Adiponec-  
tin, hepatocellular dysfunction and insulin sensitivity. *Clin  
Endocrinol* 2004; 60: 256-63.
19. Yokoyama H, Hirose H, Ohgo H, Saito I. Inverse associ-  
ation between serum adiponectin level and transaminase  
activities in Japanese male workers. *J Hepatol* 2004; 41:19-  
24.
20. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper  
GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alco-  
holic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin  
Invest* 2003; 112: 91-100.
21. Yagmur M, Trautwein C, Gressner AM, Tacke F. Resis-  
tin Serum Levels are Associated with Insulin Resistance,  
Disease Severity, Clinical Complications, and Prognosis  
in Patients with Chronic Liver Diseases. *Am J Gastroen-  
terol* 2006; 101: 1244-52.
22. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, et al. Beyond insulin resis-  
tance in NASH: TNF-? or adiponectin?. *Hepatology* 2004;  
40:46-54.
23. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, et al. Nonalco-  
holic steatohepatitis: a proposal for grading and staging  
the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:  
2467-74.
24. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalco-  
holic fatty liver disease: a spectrum of clinical and patho-  
logical severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-9.
25. Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective com-  
parison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and  
liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepa-  
titis C. *Gastroenterology* 2005; 128: 343-50.
26. Halfon P, Imbert-Bismut F, Messous D, et al. A prospec-  
tive assessment of the inter-laboratory variability of bioche-  
mical markers of fibrosis (FibroTest) and activity (Acti-  
Test) in patients with chronic liver disease. *Comp Hepatol*  
2002; 1: 3.
27. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, et al. Over-  
view of the diagnostic value of biochemical markers of  
liver fibrosis (Fibro Test, HCV FibroSure) and necrosis  
(ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comp  
Hepatol* 2004; 3: 8.
28. Ninomiya T, Yoon S, Hayashi Y, et al. Clinical signifi-  
cance of serum hyaluronic acid as a fibrosis marker in  
chronic hepatitis C patients treated with interferon-alpha:  
histological evaluation by a modified histological activity  
index scoring system. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13:  
68-74.
29. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, et al. Serum mar-  
kers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study.  
*Gastroenterology* 2004; 127: 1704-13.
30. Patel K, Gordon SC, Jacobson I, et al. Evaluation of a  
panel of non-invasive serum markers to differentiate mild  
from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis  
C patients. *J Hepatol* 2004; 41: 935-42.
31. Poynard T, Ratziu V, Naveau S, et al. Diagnostic value  
of two new biomarkers (Steatotest and nashtest) for the  
prediction of steatosis and non-alcoholic steato-hepatitis  
(NASH). *J Hepatology* 2006; 44 (Suppl 2): S38.[Abstract]
32. de Ledinghen V, Beaugrand M, Kelleher TB, et al. Pre-  
diction of liver fibrosis in non-alcoholic steato-hepatitis  
(NASH): Risk factors and diagnostic potential of liver  
elasticity using fibroscan. *J Hepatology* 2006; 44 (Suppl  
2): S87. [Abstract]
33. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, et al. Liver fibrosis in  
overweight patients. *Gastroenterology* 2000; 118: 1117-23.
34. Palmer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on  
hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroentero-  
logy* 1990; 99: 1408-13.
35. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, et al. Hepatic  
effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects.  
*J Hepatol* 1991; 12: 224-29.
36. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, et al. Therapeutic  
effects of restricted diet and exercise in obese patients  
with fatty liver. *J Hepatol* 1997; 27: 103-7.
37. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle,  
diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after  
bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; 351: 2683-93.

38. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004; 39: 1647-54.
39. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358: 893-4.
40. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, et al. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 23-8.
41. Caldwell SH, Hespenheide EE, Redick JA, et al. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 519-25.
42. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, et al. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003; 38: 1008-17.
43. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 188-96.
44. Laurin J, Lindor K, Crippin J, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of nonalcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996; 23: 1464-7.
45. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 384.
46. Kiyici M, Gulden M, Gurel S, et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 713-8.
47. Harrison SA, Fincke C, Helinski D, et al. A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 623-8.
48. Lavine JE, Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000; 136: 734-8.
49. 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.
50. 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: 2711-7.
51. Gulbahar O, Karasu Z, Ersoz G, et al. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with N-acetylcysteine. *Gastroenterology* 2000; 118: A1444.
52. Satapathy SK, Garg S, Chauhan R, et al. Beneficial effects of tumor necrosis factor-alpha inhibition by pentoxifylline on clinical, biochemical, and metabolic parameters of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1946-52.