

ตับอักเสบจากไขมันในผู้ป่วยที่ไม่ได้ดื่มเหล้า

เจลีชา ประสงค์สุขสันต์ พ.บ., ว.ว. อายุรศาสตร์, อ.ว. อายุรศาสตร์โรคระบบทางเดินอาหาร*

บทคัดย่อ

Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) เป็นภาวะตับอักเสบจากการมีไขมันสะสมในตับในผู้ป่วยที่ไม่ได้ดื่มเหล้า ซึ่งมีลักษณะพยาธิวิทยาคล้ายกับกลุ่มโรคตับที่เกิดจากเหล้า สาเหตุของการเกิด NASH มาจากหลายปัจจัยด้วยกัน คือ ความอ้วน เบาหวานชนิดที่ 2 ภาวะไขมันสูงในเลือด สารเคมีที่มีผลทำลายตับบางชนิด การเกิด oxidative stress และ lipid peroxidation ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงซึ่งมีส่วนสำคัญในการเกิด NASH และการเกิด mitochondrial dysfunction ซึ่งเป็นผลมาจาก oxidative stress และ tumor necrotic factor จะกระตุ้น stellate cells ทำให้เกิดการสร้างพังผืดขึ้น การเจาะตับเป็นวิธีเดียวที่จะวินิจฉัยโรคนี้ได้ดีที่สุด ในขณะนี้ไม่มียาจำเพาะที่มีประสิทธิภาพเป็นที่ยอมรับกันในการรักษาตับอักเสบจากไขมัน บทความนี้จะครอบคลุมเนื้อหา อาการทางคลินิก การวินิจฉัยโรค พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรค พยาธิวิทยา และแนวทางการรักษาในปัจจุบันที่มีอยู่สำหรับโรค NASH

Abstract

Non-alcoholic Steatohepatitis

Chaleo Prasongsuksan MD, FRCP(T)

Gastroenterology and Hepatology Unit, Department of Medicine, BMA Medical College and Vajira Hospital.

Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is one form of hepatitis characterized by accumulation of fat in the liver parenchyma of non-alcoholic patient. Its pathologic feature is similar to that found in chronic alcoholic consumption. The etiology of NASH are heterogeneous, i.e. obesity, type 2 diabetes mellitus, hyperlipidemia, or chemical intoxications. Oxidative stress and lipid peroxidation induce mitochondrial dysfunction and hepatocytes injury leading to NASH. Tumor necrotic factor will also induce stellate cells proliferation leading to liver fibrosis. Liver biopsy is mandatory in diagnosis. Nowadays, there is no proven effective treatment for NASH. This article will address clinical presentation, diagnostic means, pathogenesis, pathologic features, and the currently available treatments of NASH.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, pathogenesis, pathologic features, treatment

* หน่วยทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

บทนำ

Non-alcoholic steatohepatitis หมายถึงภาวะตับอักเสบจากการมีไขมันสะสมในตับในผู้ที่ไม่ได้ดื่มเหล้า โดยปกติตับที่มีไขมันสะสมมากกว่าร้อยละ 5 ถือว่ามีไขมันสะสมในระดับที่ผิดปกติหรือเรียกว่า ภาวะที่มีไขมันในตับ (liver steatosis) ซึ่งเกิดจากสาเหตุได้หลายประการที่พบมากที่สุดได้แก่ การดื่มเหล้าเป็นประจำ ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพของตับเหมือนกับตับอักเสบจากไขมันในผู้ที่ดื่มเหล้าโดยผู้ป่วยไม่ได้ดื่มเหล้าหรือดื่มเหล้าน้อยกว่า 20 กรัมต่อวัน หรือเท่ากับไวน์ 2 แก้วต่อวันสำหรับผู้ชาย และน้อยกว่า 10 กรัมต่อวันสำหรับผู้หญิง² ในปี ค.ศ. 1980 Ludwig และคณะ³ เป็นผู้แรกที่กล่าวถึงภาวะนี้และเรียกภาวะนี้ว่า non-alcoholic steatohepatitis (NASH) และพบว่า NASH มักเกิดร่วมกับโรคอ้วน เบาหวาน ไขมันในเลือดสูง⁴ การเปลี่ยนแปลงภายในเซลล์ตับ อาจจะทำให้กลับมาเป็นปกติเมื่อสามารถหยุดหรือแก้ไขสาเหตุที่ทำให้เกิดไขมันสะสมได้ หรืออาจจะมีการเปลี่ยนแปลงไปในทางที่เลวลง โดยมีการอักเสบเพิ่มขึ้น มีพังผืดและเกิดภาวะตับแข็งในที่สุด ผู้ป่วยจำนวนมากที่มีตับแข็งโดยไม่ทราบสาเหตุอาจเป็นผลมาจาก NASH เนื่องจากไม่ทราบว่าภาวะนี้มาเป็นเวลานาน⁵ James และ Day⁶ กล่าวว่า NASH อาจถือได้ว่าเป็น acquired metabolic disease ของตับ ซึ่งส่งผลทำให้มี triglycerides ในตับเพิ่มขึ้น ทำให้เกิดมี necro-inflammation เกิดพังผืดและเกิดภาวะตับแข็ง

จุดประสงค์ของบทความนี้ เพื่อที่จะวิเคราะห์และรวบรวมบทความที่ได้ตีพิมพ์มาแล้ว โดยจะสรุปในเรื่องอาการทางคลินิกของโรค การวินิจฉัยโรค พยาธิวิทยาและพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรค เพื่อที่จะใช้เป็นแนวทางการรักษาเพื่อป้องกันผลสุดท้ายที่ไม่พึงประสงค์จากภาวะ NASH

อาการทางคลินิกของโรค

ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยโรคนี้ไม่มีอาการผิดปกติ⁸ การวินิจฉัยโรคได้จากการตรวจสุขภาพแล้วพบระดับเอนไซม์ตับสูง มีเพียงร้อยละ 30 ของผู้ป่วยที่มาด้วยอาการผิดปกติ เช่น อ่อนเพลีย ปวดท้องด้านขวาบน ตรวจร่างกายพบตับโตได้ถึงร้อยละ 25 ตรวจระดับเอนไซม์ตับ serum aspartate aminotransferase (AST) และ serum alanine aminotransferase (ALT) สูง จะมีค่าอัตราส่วน AST/ALT น้อยกว่า 1 ตรงกันข้ามกับโรคตับอักเสบจาก

ไขมันในผู้ป่วยดื่มเหล้า จะมีค่าอัตราส่วน AST/ALT มากกว่า 1^{7,8} ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยมีระดับของ ferritin ในเลือดสูงขึ้น⁷ และร้อยละ 10-46 ของผู้ป่วยมีผลบวกของ antinuclear antibody⁷

การวินิจฉัยโรค

สาเหตุของโรคตับอักเสบเรื้อรังที่พบบ่อยได้แก่ ตับอักเสบเรื้อรังจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี โรคตับอักเสบจากการดื่มเหล้าเป็นประจำ ยาและสมุนไพร ดังนั้นจึงต้องคิดถึงและวินิจฉัยแยกโรคเหล่านี้ออกก่อน การตรวจที่ช่วยในการวินิจฉัย NASH ที่ดีที่สุด (gold standard) คือการเจาะตับ (liver biopsy)⁹ การเจาะตับในผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะเป็นโรคนี้ยังมีข้อสนับสนุนและข้อคัดค้าน⁷ เนื่องจากโดยทั่วไปโรคกลุ่มนี้ส่วนใหญ่มีการดำเนินโรคไม่รุนแรง ปัจจุบันยังไม่มีการรักษาที่มีประสิทธิภาพดีเป็นที่น่าพอใจ ในด้านการเจาะตับก็มีความเสี่ยงและอาจจะมีภาวะแทรกซ้อน ต้องเสียค่าใช้จ่าย นอกจากนี้การอ่านระยะของโรคจากชิ้นเนื้อของตับยังมีความผันแปร ประโยชน์ที่แท้จริงของการเจาะตับคือเพื่อแยกสาเหตุของโรคตับอักเสบอื่น ๆ แยกภาวะที่มีไขมันในตับธรรมดาจาก NASH ประเมินการพัฒนาของพังผืดในตับ และบอกการพยากรณ์ของโรค

การวินิจฉัยภาวะ NASH ด้วยอัลตราซาวด์มีความไวร้อยละ 80-95 และความจำเพาะร้อยละ 90-95⁷ การตรวจพบโรคนี้ด้วยเครื่องอัลตราซาวด์จำเป็นต้องมีไขมันในตับมากกว่าร้อยละ 33² การตรวจด้วยวิธีอื่นเช่น computer tomogram (CT) หรือ magnetic resonance imaging (MRI) มีความไวสูงกว่า แต่ยังไม่สามารถแยกภาวะที่มีไขมันในตับธรรมดาจาก NASH ได้⁷ ส่วนการใช้ Ultrasonic Transient Elastography (Fibroscan) ยังอยู่ในระหว่างการศึกษา

พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรค

สาเหตุของความผิดปกติที่เกิดขึ้นของ NASH แบ่งได้เป็นปัจจัยที่ไม่เกี่ยวกับตับและปัจจัยที่เกี่ยวกับตับ¹⁰ ดังนี้

1. ปัจจัยที่ไม่เกี่ยวกับตับ

- 1.1 วิธีการดำเนินชีวิต (lifestyle) ได้แก่ การดำเนินชีวิตที่มีการใช้แรง (physical activity) น้อยลง และบริโภคอาหารมากขึ้น โดยเฉพาะอาหารประเภทแป้ง น้ำตาล และไขมัน

1.2 ปริมาณไขมัน (fat mass) พบว่าเซลล์ adipocyte ในก้อนไขมันเป็นแหล่งสร้างสาร cytokine หลายชนิด บางชนิดเป็น pro-inflammatory cytokine เช่น tumor necrotic factor (TNF) พบว่าผู้ป่วย NASH มักมีระดับ TNF- α สูงขึ้น¹⁰

1.3 การกระจายของไขมัน (fat distribution) visceral fat เกี่ยวข้องกับการเกิด NASH มากกว่า total fat¹⁰ และในคนเอเชียบางเชื้อชาติ เช่น คนเอเชียใต้เป็น NASH ทั้งที่มีน้ำหนักปกติแต่มีลักษณะของ central obesity

1.4 ภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) ได้แก่ ภาวะดื้ออินซูลินที่กล้ามเนื้อและที่ตับ

1.5 ภาวะ bacterial overgrowth เชื่อว่าภาวะนี้เพิ่ม oxidative stress ที่ตับจากการสร้าง inflammatory cytokine และ endogenous alcohol¹⁰

2. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับตับ

ภาวะที่มีไขมันในตับ (liver steatosis) เกิดจากการที่มี hyperinsulinemia, insulin resistance และมี free fatty acid (FFA) สะสมในตับมากขึ้นเนื่องจากการลด hepatic FFA oxidation การเพิ่มขึ้นของ hepatic lipogenesis และการลดการขับไขมันออกจากตับ¹⁰ จากนั้นมีขั้นตอนที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงจาก steatosis ไปเป็น NASH ได้แก่

2.1 เกิด oxidative stress โดยอาจมีความเกี่ยวข้องกับ hyperinsulinemia, hepatic iron และ lipid peroxidation FFA ที่เพิ่มขึ้นเป็น ligand ของ peroxisome-proliferator-activated receptor (PPAR) ซึ่งทำหน้าที่ up-regulate oxidation of FFA ผลผลิตที่เกิดขึ้นนำไปสู่ oxidative stress และ lipid peroxidation¹⁰

2.2 เกิด mitochondrial dysfunction และ apoptosis จากผลของ oxidative stress และ TNF- α นอกจากนี้ยังเกิดการกระตุ้น stellate cells ทำให้มีการสร้างพังผืด (fibrosis) มากขึ้น¹⁰

พยาธิวิทยา

พยาธิสภาพในผู้ป่วยที่เป็น liver steatosis และ steato-hepatitis จะมี 2 รูปแบบ ซึ่งแตกต่างกันคือ macrovesicular และ microvesicular liver steatosis

Macrovesicular liver steatosis จะมีลักษณะเฉพาะคือ มีหยดใหญ่ของไขมัน (ซึ่งส่วนใหญ่เป็น triglycerides) ในไซโทพลาสซึมของเซลล์ตับซึ่งมักจะมีผลเบียดนิวเคลียสของเซลล์ไปบริเวณผนังของหลอดเลือด ลักษณะของพยาธิสภาพจะมีการเปลี่ยนแปลงมาเป็นปกติได้เมื่อสาเหตุที่เป็นตัวก่อให้เกิดโรคได้ถูกกำจัดออกไป ภาวะนี้ส่วนใหญ่มีสาเหตุมาจากการดื่มเหล้า โรคอ้วน เบาหวาน และไขมันสูง⁴

Microvesicular liver steatosis จะพบมีหยดไขมันขนาดเล็กจำนวนมากอยู่ในเซลล์ตับ ซึ่งจะไม่รวมกันและจะไม่มีผลเบียดนิวเคลียสของเซลล์แต่อย่างใด ลักษณะของไขมันรูปแบบนี้ส่วนใหญ่เกิดจากการสะสมของ free fatty acids ซึ่งมีลักษณะเฉพาะ อาทิเช่น ในผู้ป่วยที่เป็น acute fatty liver หลังจากการได้รับสารพิษหรือจากยา ตัวอย่างยาได้แก่ amiodarone และ perhexiline ซึ่งเป็นยาที่มีผลเป็นตัวยับยั้งของ mitochondrial β -oxidation นอกจากนี้ยังมี nifedipine, diltiazem, stilboestrol, carbamazepine และ tamoxifen ที่มีรายงานว่าทำให้เกิดความผิดปกติได้ tamoxifen ที่ใช้รักษาโรคมะเร็งเต้านมนั้น จะทำให้ตับอักเสบจากไขมันเกิดแบบรุนแรงจนเกิดเป็นตับแข็งได้^{11,12} มีผู้ป่วยที่เป็น porphyria ที่ได้รับยา carbamazepine¹³ ก็จะพบว่ามี ความผิดปกติเกิดขึ้นได้ซึ่งเชื่อว่าพิษต่อตับจากยาส่งผลต่อ cytochrome P450 ซึ่งเกี่ยวข้องกับ heme metabolism โดยจะมีผลเสริมโรคร้ายในที่เป็น porphyria และทำให้เกิดมีอาการที่ผิวหนังขึ้น

ดังได้กล่าวมาแล้วว่าการวินิจฉัย NASH ที่ดีที่สุด (gold standard) คือการเจาะตับ (liver biopsy)⁹ Matteoni และคณะ¹⁴ พบว่าการเจาะตับในผู้ป่วยที่มีไขมันในตับจะพบลักษณะของชันเนื้อเป็น 4 แบบดังนี้

แบบที่ 1 - มีไขมันอย่างเดียว (steatosis)

แบบที่ 2 - มีไขมัน (steatosis) และมี lymphocyte infiltration

แบบที่ 3 - มีไขมัน (steatosis) และมี ballooning of hepatocytes

แบบที่ 4 - มีไขมัน (steatosis) มีพังผืด และมี mallory bodies

เกณฑ์การวินิจฉัย NASH จะพบลักษณะของไขมันเนื้อเป็นแบบที่ 3 และแบบที่ 4 คือการมีไขมัน (steatosis) มี hepatocellular injury (ballooning of hepatocytes หรือมี mallory bodies) และ/หรือรวมกับมีพังผืด

การดำเนินโรคและภาวะแทรกซ้อน

จากการศึกษาที่ผ่านมาโรคตับแข็งมีโอกาสดำเนินได้ ในภาวะไขมันในตับแบบที่ 3 และแบบที่ 4 หรือ NASH ประมาณร้อยละ 21-28^{7,14} ในขณะที่การดำเนินโรคไปเป็นตับแข็งหรือเกิดพังผืดมีเพียงร้อยละ 3 ของผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในตับแบบที่ 1 และแบบที่ 2^{7,14} หลายรายงานพยายามศึกษาหาปัจจัยที่ทำนายความรุนแรงของโรค เพื่อบอกว่าผู้ป่วยรายใดที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคตับแข็ง พบว่าผู้ป่วยมักมีพยาธิสภาพของตับที่รุนแรงถ้ามีปัจจัยต่อไปนี้ได้แก่ อ้วนหรือมีดัชนีมวลกายมากกว่า 30 กก./ม² เบาหวาน อายุมากกว่า 45 หรือ 50 ปี ค่าอัตราส่วน AST/ALT มากกว่า 0.8^{7,14-16} เมื่อเกิดโรคตับแข็งแล้ว พบว่าร้อยละ 30-40 มีโอกาสเสียชีวิตจากโรคตับ (liver-related death) ในเวลา 10 ปี^{10,14} กระบวนการเกิดพังผืดใน NASH เป็นไปอย่างช้า ๆ เมื่อเกิดโรคตับแข็งขึ้นแล้ว พบว่าผู้ป่วยด้วยโรคตับแข็งจาก NASH มีอัตราการรอดชีวิตเท่ากับโรคตับแข็งที่เกิดจากโรคตับอักเสบเรื้อรังจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี¹⁷

การรักษา

ในขณะนี้ไม่มียาจำเพาะที่มีประสิทธิภาพที่เป็นที่ยอมรับกัน ในการรักษาระดับอักเสบจากไขมัน มีการนำยาที่มีผลต่อการลดลงของ fatty acid ในตับ และมีแนวโน้มในการเป็น hepatoprotective จาก scavengers ของ free radicals ที่เกิดขึ้นมาใช้ ส่วนการพิจารณาผ่าตัดเปลี่ยนตับจะทำได้ในผู้ป่วยระยะสุดท้ายของโรค¹⁸ โดยสรุปการรักษาที่มีอยู่ในปัจจุบันประกอบไปด้วย

1. ลดน้ำหนัก โดยเปลี่ยนแปลงการรับประทานอาหาร และวิถีการดำเนินชีวิต (dietary and lifestyle modification) โดยมีจุดมุ่งหมายที่จะลดน้ำหนักลงร้อยละ 10 ของน้ำหนักขณะนั้น ในผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายมากกว่า 25 กก./ม² หรือลดลงประมาณ 1-2 ปอนด์ต่อสัปดาห์ โดยจำกัดพลังงานจากอาหารที่รับประทาน และออกกำลังกายระดับปานกลางเป็นเวลา 30 นาทีต่อครั้ง 3-5 ครั้งต่อสัปดาห์ ยาลดน้ำหนักที่ได้รับการรับรองให้ใช้ลดน้ำหนัก

ในผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายมากกว่า 27 กก./ม² ได้แก่ orlistat และ sibutramine นอกจากทำให้น้ำหนักลดลงแล้ว ยังทำให้อ้วนไขมันของตับรวมทั้งลักษณะที่พบว่ามีไขมันจากการทำอัลตราซาวด์ลดลงด้วย แต่ไม่สามารถพิสูจน์ได้ว่าพยาธิสภาพของตับดีขึ้นหรือไม่^{19,20} ผู้ที่อ้วนมาก ๆ หรือมีดัชนีมวลกายมากกว่า 35 กก./ม² อาจรักษาโดยการผ่าตัด bariatric surgery ซึ่งเป็นการผ่าตัดกระเพาะอาหารเพื่อลดน้ำหนัก มีหลายวิธีอาจจะเป็นการผ่าตัดเพื่อลดการดูดซึมอาหาร หรือการจำกัดปริมาณอาหารเข้าสู่ลำไส้ การผ่าตัดนี้จะช่วยทำให้พยาธิสภาพของตับดีขึ้นร่วมกับน้ำหนักลดลง^{19,21} แต่ต้องระวังอาจมีการทำงานของตับเลวลงหรือตับวายได้เมื่อลดน้ำหนักลงอย่างรวดเร็ว

2. ยาเพิ่มความไวต่ออินซูลิน (insulin sensitizer)

2.1 Metformin เป็นยารักษาโรคเบาหวานประเภท biguanide ที่ทำให้ภาวะ hepatic insulin resistance ดีขึ้น การศึกษาในคนพบว่าน้ำหนักผู้ป่วยลดลง เอนไซม์ของตับดีขึ้น แต่ไม่สามารถสรุปได้ว่าพยาธิสภาพของตับดีขึ้นหรือไม่²² ข้อควรระวังของการใช้ยานี้คือ อาจทำให้เกิดภาวะ lactic acidosis ได้ในผู้ป่วยไตวาย และมีผลข้างเคียงของยาต่อระบบทางเดินอาหารคือ ปวดท้อง คลื่นไส้ ถ่ายเหลว

2.2 Thiazolidinediones (TZDs) เป็นยาที่ทำหน้าที่เป็นตัวช่วยจับของ peroxisome-proliferator-activated receptor (PPAR) ทำให้เกิดการ inhibit transcription factors ในขบวนการ proinflammatory pathway²³ ยามีผลทำให้เกิด redistribution ของ visceral adiposity แต่มีข้อเสียคือ มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น และยังไม่ทราบผลระยะยาวของยาในกลุ่มนี้ต่อตับ

3. ยาต้านสารอนุมูลอิสระ (antioxidants) และอื่น ๆ

ยาต้านสารอนุมูลอิสระที่เป็น hepatoprotective drugs อาทิเช่น natural antioxidants (Vitamin E, ubiquinone, lecithin, beta carotene, silymarin) ยาในกลุ่ม synthetic scavengers (metadoxine, dihydroquinolin type antioxidants) และยา ursodeoxycholic acid (UDCA)

การให้วิตามินอี (Vitamin E) ทำให้ AST และ ALT ลดลงมาเป็นปกติหลังการได้ยาเป็นเวลาหลายเดือน วิตามินอี เป็น potent antioxidant ที่มีผลต่อการต้าน membrane lipid peroxidation²⁴

UDCA ซึ่งเป็น hydrophilic bile acid มีคุณสมบัติในการปกป้องตับ จากการศึกษพบว่าทำให้ระดับเอนไซม์ของตับลดลง และมีการลดลงของ hepatic steatosis²⁵

ยากลุ่ม antioxidants อื่น ๆ เช่น natural antioxidants (silymarin) และ dihydroquinoline type scavengers สามารถต้าน free radical reactions มีผลอย่างมากที่ทำให้ liver function tests และ liver steatosis ดีขึ้น metadoxine ซึ่งเป็นยาใหม่ก็มีการแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วย²⁶

4. ยาสกัดกัน Tumor necrotic factor (TNF- α)

มีการวิจัยทดลองใช้ยาสกัดกัน TNF- α (pentoxifylline) รักษาผู้ป่วย NASH พบว่าระดับของ serum transaminases ดีขึ้นแต่ไม่สามารถสรุปได้ว่าพยาธิสภาพของตับดีขึ้นหรือไม่²⁷ เนื่องจากการติดตามในระยะสั้นและมีจำนวนผู้ป่วยในการศึกษาน้อย

สรุป

Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) เป็นโรคตับที่มีสาเหตุจากหลายปัจจัย เช่น oxidative stress ความผิดปกติของการสร้าง cytokine, fatty acid metabolism และ insulin resistance การที่มีการสะสมของไขมันในตับ ทำให้เกิด oxidative stress ในเซลล์ organelles ทำให้เกิด cell necrosis, inflammatory reaction และกระตุ้น stellate cells กลไกทั้งหมดนี้ซึ่งรวมถึง cytokines จะกระตุ้น fibrogenesis ทำให้เกิดพังผืดและตับแข็งเกิดขึ้น การรักษาโรคนี้ขึ้นอยู่กับระยะของการเปลี่ยนแปลงรวมไปถึงสาเหตุของการเกิด NASH ด้วย การรักษาโดยการควบคุมน้ำหนัก ควบคุมเบาหวาน และการออกกำลังกายที่ไม่หักโหม อาจทำให้โรคดีขึ้นได้ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ ในปัจจุบันการรักษา NASH ยังมีข้อจำกัด ดังที่ทราบว่า oxidative stress น่าจะเป็นปัจจัยสำคัญในพยาธิกำเนิดของ NASH ดังนั้นการให้ยา ควรจะพิจารณาว่าเป็นยาที่จะนำมาใช้ในการรักษาสำหรับโรคนี้ และยังคงต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

- Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-19.
- Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43(2 suppl 1): S99-S112.
- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Non-alcoholic steatohepatitis: Mayo clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-8.
- Fehér J, Romics L, Jakab L, Fehér E, Szilvási I, Papp G. Serum lipids and lipoproteins in chronic liver disease. *Acta Med Acad Sci Hung* 1976; 33: 217-23.
- Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999; 29: 664-9.
- James OF, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance. *J Hepatol* 1998; 29: 495-501.
- McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 521-33.
- Harrison SA, Kadakia S, Lang KA, Schenker S. Nonalcoholic steatohepatitis: what we know in the new millennium. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2714-24.
- Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesion. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2467-74.
- McCullough AJ. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40 suppl 1: S17-29.
- Dray X, Tainturier MH, De La Lande P, Marty O, Mallet L. Cirrhosis with non-alcoholic steatohepatitis: role of tamoxifen. *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24: 1122-3.
- Murata Y, Ogawa Y, Saibara T, Nishioka A, Fujiwara Y, Fukumoto M, et al. Unrecognized hepatic steatosis and non-alcoholic steatohepatitis in adjuvant tamoxifen for breast cancer patients. *Oncol Rep* 2000; 7: 1299-304.

13. Grieco A, Alfei B, Di Rocco P, Miele L, Biolcati G, Griso D, et al. Non-alcoholic steatohepatitis induced by carbamazepine and variegate porphyria. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 973-5.
14. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-9.
15. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-62.
16. Willner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2957-61.
17. Hui JM, Kench JG, Chitturi S, Sud A, Farrell GC, Byth K, et al. Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 420-7.
18. Angulo P, Lindor KD. Treatment of nonalcoholic fatty liver: present and emerging therapies. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 81-8.
19. Siebler J, Galle PR. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2161-7.
20. Clark JM. Weight loss as a treatment for nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40 suppl 1: S39-43.
21. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004; 39: 1647-54.
22. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1082-90.
23. Caldwell SH, Argo CK, Al-Osaimi AM. Therapy of NAFLD: insulin sensitizing agents. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40 suppl 1: S61-6.
24. Chang CY, Argo CK, Al-Osaimi A, Caldwell SH. Therapy of NAFLD: antioxidants and cytoprotective agents. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40 suppl 1: S51-60.
25. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39: 770-8.
26. Calabrese V, Bombaci G, Calderone A, Rizza V. Effects of metadoxine on cellular free fatty acid levels in ethanol treated rats. *Int J Tiss React* 1993; 15: 235-43.
27. Adams LA, Zein CO, Angulo P, Lindor KD. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2365-8.