

# Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

## NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: REVIEW

Dr. Başak GÖREN,<sup>a</sup> Dr. Turgay FEN<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Dahiliye Kliniği, <sup>b</sup>Hematoloji Kliniği, Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

### Özet

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, alkol almayan kişilerde alkole bağlı yağlı karaciğer hastalığının histolojik bulgularının olduğu bir karaciğer hastalığıdır. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı basit steatozdan steatohepatit, ilerlemiş fibrozis ve siroza kadar geniş spektrumlu bir karaciğer hasarını tanımlar. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, çoğunlukla obezite, tip 2 diyabet, hiperlipidemi ve insülin direnci sonucu olarak, gelişmiş ülkelerdeki en sık kronik karaciğer hastalığıdır. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının klinik önemi toplumda sık görülmesi, siroza ve son dönem karaciğer hastalığına ilerleme potansiyelinden kaynaklanır. Basit steatozun benign klinik gidişi olmasına karşılık, non-alkolik steatohepatit daha çok ilerleyici fibrozis ve siroz riski ile spesifik tanısal özellikleri olan bir alt gruptur. Çift vuruş teorisi basit steatozdan non-alkolik steatohepatit, fibrozis ve siroza ilerleyişi en iyi tanımlar. Bu çift vuruşlar insülin direnci nedeniyle karaciğerde aşırı yağ birikmesi ve reaktif oksijen türleri nedeniyle oksidatif stresin birleşiminden oluşur. Laboratuvar testleri ve görüntüleme çalışmalarının steatozu, steatohepatitten ayırt edememesi karaciğer biyopsisini ve histopatolojik değerlendirmeyi zorunlu kılar. Günümüzde tedavi hiperlipidemi, diabetes mellitus, obezite gibi risk faktörlerini değiştirmeye odaklanmıştır. Olguların çoğunda tedavi 6 ayın üzerinde %10 civarında kilo vermeyi ve bunu sürdürmeyi başarmayı amaçlar. Vitamin E, N-astilsistein gibi antioksidanlar tedavide yararlı olabilirler. Bu makalede, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının günümüzdeki ve potansiyel gelecekteki tedavi stratejileri tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, hepatit

**Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:841-850**

### Abstract

Non-alkoholic fatty liver disease is a hepatic disorder with histological features of alcohol induced fatty liver disease in individuals who consume no alcohol. Non-alkoholic fatty liver disease refers to a wide spectrum of liver damage, ranging from simple steatosis to steatohepatitis, advanced fibrosis and cirrhosis. Non-alkoholic fatty liver disease is the most common chronic liver disease in developed countries, largely due to obesity, type 2 diabetes, hyperlipidemia and insulin resistance. The clinical importance of non-alkoholic fatty liver disease is derived mostly from its common occurrence in the general population and its potential to progress to cirrhosis and liver failure. Whereas simple steatosis has a benign clinical course, non-alkoholic steatohepatitis is a subgroup with specific diagnostic features and a greater risk of progressive fibrosis, cirrhosis and end-stage liver disease. The two-hit theory best describes the progression from simple steatosis to non-alkoholic steatohepatitis, fibrosis and cirrhosis. These two hits consist of the accumulation of excessive hepatic fat due to insulin resistance and oxidative stress attributed to reactive oxygen species. Laboratory tests and imaging studies are not able to distinguish steatosis from steatohepatitis, which requires liver biopsy and histopathological evaluation. Currently, treatment is focused on modifying risk factors such as obesity, diabetes mellitus, and hyperlipidemia. In most cases, treatment aims to achieve gradual weight loss of around 10% of body weight over 6 months and to maintain this. Antioxidants such as vitamin E, N-acetylcysteine may be beneficial in the treatment of non-alkoholic steatohepatitis. The current and potential future treatment strategies for nonalcoholic fatty liver disease are discussed in this article.

**Key Words:** Liver diseases, hepatitis

**N**on-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, (NAYKH) alkol almayan kişilerde alkole bağlı yağlı karaciğer hastalığının histolo-

jik özellikleri ile birlikte olan sık rastlanan bir karaciğer hastalığıdır. NAYKH basit steatozdan non-alkolik steatohepatit (NASH), ilerlemiş fibrozis ve siroza kadar geniş spektrumlu bir karaciğer hasarını tanımlar. Hastaların çoğunda ilerleyici olmayan steatoz mevcuttur. NASH, NAYKH spektrumu içinde spesifik bir alt grup olup progresif fibrozis riski vardır. NAYKH'nin klinik önemi genel popülasyonda sık olduğundan ve siroza ilerleme potansiyelinden kaynaklanır.<sup>1,2</sup>

**Geliş Tarihi/Received:** 01.10.2004 **Kabul Tarihi/Accepted:** 04.03.2005

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Başak GÖREN  
Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Dahiliye Kliniği, ANKARA  
goren.perinur@vatechydio.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

NAYKH ve NASH'de insülin direncinin merkezi rolü olduğu klinik çalışmalarla doğrulanmıştır. Obezite, insülin direncinin olduğu çeşitli hastalıklar ve metabolik sendromlu hastalarda NAYKH ve NASH geliştiği bildirilmiştir. Multifaktöriyel ve birbiriyle ilişkili metabolik mekanizmalar hiperinsülinemi, insülin direnci ve sonuçta steatohepatite yol açmaktadır.<sup>3-6</sup>

NAYKH çok sık görülmesine rağmen genelde prognozu iyidir. Hastalığın doğal seyri iyi tanımlanmamış olmakla birlikte histolojik hasarın şiddetinin prognozda belirleyici olduğu görülmektedir. Karaciğer biyopsisinde sadece steatoz bulunan hastalar NAYKH spektrumunda en iyi prognoza sahiptirler. NASH ya da ilerlemiş fibrozis bulunan olguların prognozu kötüdür.<sup>7,8</sup>

### Epidemiyolojik Özellikler

NAYKH 50-60 yaşlarında ve bayan hastalarda daha sık görülür. Obezite, tip 2 diabetes mellitus, hiperlipidemi prevelansları sırası ile %30-100, %10-75, %20-95 arasında değişmektedir. Günümüzde NAYKH lipid ve glukoz metabolizmalarında anormallik bulunmayan normal kilolu erkek hastaları ve çocukları içine alan geniş spektrumlu bir hastalık olarak tanımlanmaktadır.<sup>9,10</sup>

NAYKH obez olmayan hastalarda görülebilsede, olguların çoğu obez ve tip 2 diyabetiklerdir. Bu hastaların çoğunda NAYKH gelişir fakat NAYKH gelişen olguların yaklaşık %10-15'i gerçek NASH'dir. NASH olgularının %20-30'unda ilerleyici fibrozis ve siroz gelişmektedir. Toplumun yaklaşık %20'sinde NAYKH, %2-3'ünde NASH görülmektedir.<sup>11</sup>

### Etiyoloji

Obezite ile NASH arasında yakın ilişki vardır. Obezlerde NASH sıklığı, kilosu normal kişilere göre 6 kat daha fazla bulunmuştur.<sup>12</sup> Morbid obezlerin %75'inden fazlasında karaciğer steatozu, %24'ünde NASH, %3-11'inde siroz görüldüğü bildirilmiştir. Obezite, diyabet ve yaştan bağımsız olarak fibrozis şiddeti ile ilişkili bir risk faktörüdür.<sup>13,14</sup>

Diabetes mellitus ile NAYKH arasında güçlü bir ilişki vardır. NASH hastalarının tanı anında

%30'undan fazlasında diabetes mellitus tespit edilmiştir.<sup>9,10,15</sup> Diyabetiklerde steatohepatit riski 2.6 kat artmıştır. Diabetes mellitus NASH olan hastalarda karaciğer fibrozisi için güçlü bir bağımsız göstergedir. Şiddetli fibrozisi olan hastaların çoğu diyabetikdir.<sup>16</sup>

NASH'li hastaların %8-20'sinde lipid metabolizması bozuktur. Hipertrigliserideminin özellikle NASH patogenezi ile ilgili olduğu, hipertrigliseridemi tedavisi ile karaciğer testlerinin düzeldiği bildirilmiştir.<sup>17</sup>

Uzun süreli total parenteral nutrisyon (TPN) tedavisi verilen çocuklarda sıklıkla kolestaz gelişmesine karşılık erişkinlerde karaciğer steatozu ve NASH gelişir. NASH'in mikronodüler siroza ilerlediği bildirilmiştir. TPN verilen hastalarda NASH gelişiminde kolin, taurin eksikliği, bağırsakta aşırı bakteri çoğalmasının neden olduğu ileri sürülmüşse de kesin sebebi anlaşılamamıştır.<sup>18</sup>

Obezite için uygulanan cerrahi girişimler, geniş bağırsak rezeksiyonları, uzun süreli açlık sonrası hızlı kilo kaybı ile NASH gelişebilir. Hızlı kilo kaybı sekonder bir karaciğer hastalığı varlığında NASH gelişimine yatkınlık oluşturabilir. Açlık lipolizi arttırarak ve karaciğerde mitokondriyal glutasyonu azaltarak steatoza neden olur.<sup>19</sup>

Jejunioileal bypass (JİB) sonrası hepatosteatoz, steatohepatit, siroza ilerleyen fibrozis gelişebilir. Steatohepatit maksimum kilo kaybı döneminde oluşurken, karaciğer fibrozisi kilo kaybı döneminden sonra oluşur. JİB kilo kaybı, beslenme eksikliği, fonksiyonsuz bağırsakta aşırı bakteri çoğalması sonucu oluşan endotoksinler ile NASH'e neden olur.<sup>20</sup>

Gastroplasti, biliyopankreatik diversiyon, gastrik bypass morbid obezite tedavisinde tercih edilen cerrahi girişimlerdir. Bu cerrahi girişimlerde kilo kaybı daha yavaş ve JİB'e göre metabolik komplikasyonlar daha azdır.<sup>13</sup>

Bir yıldan uzun süreli amiodaron kullanan hastaların yaklaşık %1'inde psödoalkolik karaciğer hastalığı gelişir. Bu olguların yaklaşık yarısında mallory cisimcikleri bulunur. Amiodaronun sebep olduğu NASH ilaç kesilmesinden sonra devam edebilir.<sup>21</sup>

Metastatik prostat kanseri tedavisi için kullanılan stilbestrol NASH oluşturabilir.<sup>22</sup>

Meme kanseri tedavisinde kullanılan östrojen reseptör antagonisti tamoksifenin hepatosteatoz, NASH ve siroza neden olduğu bildirilmiştir.<sup>23</sup>

Yüksek doz kortikosteroid kullanan hastalarda NASH oluşabilmektedir.<sup>24</sup>

Elli yaş üzeri, obez, tip 2 diabetik ya da eşlik eden karaciğer hastalığı olan hastalarda methotreksat kullanımı NASH oluşumu için yatkınlık oluşturur. Methotreksat kullanımının neden olduğu NASH'in karaciğer fibrozisi gelişiminde risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür.<sup>25</sup>

Kalsiyum kanal blokerlerinden nifedipin ve diltiazemin NASH'e neden olduğu bildirilmiştir.<sup>26</sup>

Avrupa'da angina pectoris tedavisinde yaygın olarak kullanılmış olan perheksilin adlı ilacın, hastaların 1/3'ünde steatohepatitis ve mikronodüler siroza neden olduğu rapor edilmiştir.<sup>27</sup>

Solvent olarak kullanılan dimethylformamide adlı endüstriyel hepatotoksinin hepatosteatoz ve fokal hepatosellüler nekroza neden olduğu bildirilmiştir.<sup>28</sup> Karbon tetraklorür, DDT, sarı fosfor içeren maddelerin alımı akut yağlı karaciğer yetmezliğine neden olabildiği rapor edilmiştir.<sup>24</sup>

Şiddetli insülin direnci olan lipodistrofi, insülin reseptör mutasyonları gibi herediter sendromlarda NASH gelişebilmektedir.<sup>29</sup>

Lipoprotein B'nin sekresyon kusuru nedeni ile karaciğer ve ince bağırsakta trigliserid toplanmasına neden olan otozomal resesif geçişli abetalipoproteinemili hastalarda NASH gelişebilir. Bu hastalarda orta zincirli trigliserid ile zenginleştirilmiş

diyet tedavisi sonrası mikronodüler siroz geliştiği bildirilmiştir.<sup>30</sup>

Çölyak hastalığında glutensiz diyet ile tedavi sonrası hızlı kilo alınması NASH'e yol açtığı rapor edilmiştir.<sup>31</sup>

Wilson hastalığında karaciğerde steatoz ve mallory cisimcikleri görülmesi, hastalığın karakteristik özelliğidir.<sup>32</sup>

NAYKH ve NASH Tablo 1'de sıralanan ilaç ve hastalıklar sonucu gelişir.

### Patogenez

NAYKH'nin patogenezini tam olarak anlaşılmamışsa da olguların çoğunda insülin seviyesinin artmasına neden olan insülin direnci sorumludur. Normal şartlar altında ihtiyaç fazlası karbonhidratlar yağ asitlerine çevrilir. Bu yağ asitleri yağ dokusunda trigliseridlere dönüştürülerek depolanır ve karaciğere taşınır ya da kas dokusunda enerji kaynağı olarak kullanılır. Açlık dönemlerinde yağ dokusunda depolanan trigliseridler yağ asitlerine dönüştürülüp karaciğere taşınarak fosfolipid ve kolesterol esterlerinin yapımında kullanılırlar ya da ekstrahepatik dokularda enerji kaynağı olarak kullanılan keton cisimlerine dönüştürülürler. Periferik yağ dokusundan serbest yağ asidi salınımında artış, karaciğerde serbest yağ asidi sentezinde artış, yağ asitlerinin karaciğerden düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) olarak salınımında azalma sonucu karaciğerde yağ birikimi oluşur.<sup>33</sup>

Hepatosit karaciğerde lipid metabolizmasında merkezi rol oynar. Yağ asitleri mitokondriler, peroksizomlar ve mikrosozomlar tarafından okside edilir. Mitokondride kısa, orta ve uzun zincirli yağ

**Tablo 1.** NAYKH ve NASH'e yol açan ilaç ve hastalıklar.

1. Metabolik bozukluklar	Obezite, diabetes mellitus, hiperinsülinemi, hiperlipidemi, hızlı kilo kaybı, açlık, total parenteral nutrisyon
2. Cerrahi girişimler	Morbid obezite tedavisinde kullanılan gasroplastik, JİB, biliyopankreatik diversiyon, geniş ince bağırsak rezeksiyonu
3. İlaç ve toksinler	Amiodaron, nifedipin ve diltiazem gibi kalsiyum kanal blokerleri, östrojenler, glukokortikoidler, tamoksifen, perheksilin maleate, methotreksat, dimetilformamid toksisitesi, karbon tetra klorür, DDT, sarı fosfor toksisitesi
4. Şiddetli insülin rezistansı olan sendromlar	Lipodistrofi, insülin reseptör mutasyonları
5. Diğer faktörler	Abeta lipoproteinemi, çölyak hastalığı, Wilson hastalığı

asitlerinin oksidasyonu gerçekleşir. Çok uzun zincirli yağ asitleri peroksizomlarda okside edilir. Kısa ve çok uzun zincirli yağ asitleri mikrozomlarda okside edilir. Kısa ve çok uzun zincirli yağ asitlerinin ekstramitokondriyal (peroksizomal ve mikrozomal) oksidasyon ile kısaltılmalarından sonra, mitokondriyal oksidasyon süreci tamamlanır. Mitokondride yağ asidi oksidasyonunda önemli bir rol oynar ve lipid metabolizmasında oluşan bozuklukların çoğundan sorumludur.

Günümüzde NASH patogenezinde karaciğerde yağ depolanmasına neden olan insülin direncine ilave olarak mitokondri kaynaklı reaktif oksijen türleri (ROT)'nin bileşiminden oluşan çift vuruş teorisi kabul görmektedir. Bu teoride birinci vuruş olan steatoz oluşumunda tip 2 diabetes melitus ve obezitede sıklıkla bulunan insülin direnci anahtar rol oynamaktadır. İnsülin direnci hiperinsülinemiye neden olarak hormona duyarlı lipoprotein lipazı uyarır ve periferik lipolizi artırır. Karaciğer gelen yağ asidi miktarında artışa bağlı olarak karaciğer yağ asidi alımı artar. Hiperinsülinemi karaciğerde yağ asitlerinin mitokondriyal  $\beta$  oksidasyonunu engelleyerek ve glikolizi uyararak yağ sentezini artırır. Hiperinsülinemi aynı zamanda karaciğerde yağ asitlerinin trigliseridlere esterleşmesini ve karaciğerden salınımını da azaltır. Böylece insülin direnci NAYKH gelişiminde esas mekanizmayı oluşturmaktadır.

Steatozis oluşuktan sonra karaciğer ikinci vuruş olarak adlandırılan oksidatif strese duyarlı hale gelir. Oksidatif stres NAYKH'de steatozun steatohepatite ilerlemesinin nedenidir. Serbest yağ asitlerinin oksidasyonu süresince, mitokondride çoğu hidrojen peroksid formunda olan ROT birikir. Oksidatif stres varlığı nedeni ile ROT ile karaciğerdeki antioksidanlar arasında sürekli bir denge vardır. Dengesizlik oluştuğunda ROT fasligand oluşumu, sitokin oluşumu ve lipid peroksidasyonu yoluyla steatohepatit oluşumunu tetikler. Lipid peroksidasyonu karaciğer hücre nekrozuna ve kollejen sentezinde artışa neden olur.

ROT aynı zamanda tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), transforming growth faktör  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ve

interlökin-8 (IL-8) gibi sitokinlerin sekresyonunu artırır. TNF- $\alpha$  ve TGF- $\beta$  hepatosit ölümüne neden olur. TGF- $\beta$  mallory cisimciklerinin yapısında yer alır ve fibrozise neden olan İto hücreleri tarafından kollejen sentezini uyarır. IL-8 nötrofil infiltrasyonuna neden olur. ROT hepatositte Fas ligand ekspresyonuna neden olur. Hepatosit normalde bir membran reseptörü olan Fas oluşturur. Fas ligand oluşumu olan bir hepatosit Fas membran reseptörü olan başka bir hepatositle etkileşime girerek onu öldürme harabiyeti kazanır. ROT steatohepatit ve fibrozis gelişiminde ana sebeptir. ROT ile lipid peroksidasyonunun artması antioksidan enzimler, glutatyon ve vitamin E'yi tüketir. Eksojen antioksidanların kullanımının NASH ile birlikte olan oksidatif stresi azaltabileceği düşünülmektedir.<sup>34</sup>

Beden kitle indeksi (BKİ) 36 üstünde olan NASH'li hastaların nefesinde etanol seviyelerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Obezite bağırsak motilitesini azaltarak bakteriyel flora artışına ve lümeninde karbonhidrat parçalanması sonucu etanol oluşumuna neden olmaktadır. Endojen etanol oluşumunun NAYKH patogenezinde katkısı bulunabileceği görüşü ileri sürülmektedir.<sup>35</sup> Leptinin, NASH'de karaciğer fibrozisine sebep olan bir faktör olduğu düşünülmektedir. Hepatit C'de fibrozis gelişim sürecinde serum leptin düzeyleri artmıştır. Sirozlu hastalarda leptin seviyelerinin yüksek olduğu bulunmuştur.<sup>36,37</sup> Serum leptin seviyeleri NASH'li hastalarda yüksek bulunmuştur.<sup>38</sup>

### Histolojik Özellikler

NAYKH'de 3. zon hepatositleri etkileyen, hafiften ileri dereceye kadar olabilen makroveziküler steatoz gelişir. Hastalığın ileri evresinde steatoz kaybolabilir. Steatoza non-spesifik lenfosit ve makrofaj agregatları eşlik ediyorsa steatohepatit tanısı konmamalıdır.<sup>39</sup>

NASH tanısı için hepatositlerde balonlaşma, mallory cisimcikleri veya subsinüzoidal fibrozis bulunmalıdır.<sup>11</sup>

Fibrozis perisinüzoidal toplanma olarak başlar, bazı hastalarda ilerleyerek portal fibrozis, portasantral fibroz bantlar ve siroz gelişir.

Fibrozisin evrenmesi şu şekildedir:

1. Evre; zon 3 perisinüzoidal fibrozis
2. Evre; zon 3 perisinüzoidal + portal fibrozis
3. Evre; zon 3 perisinüzoidal + köprüleşen fib-rozisi
4. Evre; siroz<sup>40</sup>

### Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Hastaların büyük çoğunluğu (%45-100) asemptomatiktir. Bazı hastalarda sağ üst kadranda ağrı, halsizlik bulunabilir. En sık muayene bulgusu hepatomegali olup, NAYKH olan hastaların %75'inde bulunur. Hastaların %25'inde splenomegali bulunabilir. Genellikle günlük klinik çalışmada karşılaşılan transaminaz seviyelerinde yükseklik yada hepatomegali bulgusu NAYKH tanısına götüren ilk bulgular olmaktadır.<sup>39</sup>

AST ve ALT seviyelerinde 2-4 kat artış görülebilir. ALT/AST oranının 1'den büyük bulunması NAYKH için karakteristik olmasına rağmen olguların %65-90'ında bu oran 1'in altındadır. Virüsler, ilaçlar, otoimmün hastalıklar çıkarıldığında transaminaz yüksekliğinin %90'a kadar sebebi NAYKH'dir. Alkalen fosfataz ve gama glutamil-transferaz seviyeleri yüksek bulunabilse de nadiren 2-3 kat yükselebilirler. Hastaların yarısından fazlasında serum ferritin seviyesi yüksektir. Bazı hastalarda transferin saturasyonu yüksektir. Bu durumun karaciğer demir miktarında artışla ilgisi yoktur. Total bilirubin seviyesi, protrombin zamanı, albümin seviyesi siroz gelişmedikçe normaldir.<sup>41</sup>

Abdominal ultrasonografide hepatomegali ve karaciğer ekojenitesinde artış görülür. Bilgisayarlı tomografide karaciğer parankiminde düşük dansite saptanması yağlı infiltrasyonu ortaya koyabilir.<sup>42</sup>

### Tanıda Karaciğer Biyopsisinin Rolü

Karaciğer biyopsisi steatohepatiti ve fibrozisi tespit etmede önemli rolü olduğu için tanıda altın standarttır. Karaciğer biyopsisi önemli prognoz bilgisi verir. Benign steatozu potansiyel olarak ilerleyici NASH'den ayırmada karaciğer biyopsisi dışında güvenilir başka bir yöntem yoktur. Karaciğer biyopsisi, fibrozisi ve miktarını tespit etmede

**Tablo 2.** NASH ve fibrozis için yüksek riskli hastalar.

1. Şiddetli obezite (BKİ>35 kg/m<sup>2</sup>)
2. İleri yaş (>45 yaş) + diyabet/obezite veya AST/ALT oranı >1
3. Genç yaş (<45 yaş) + diyabet/obezite ve AST/ALT oranı >1

tek yoldur. NAYKH ve NASH histolojik özellikleri farklı olup, sekonder bir hastalık olsa da tanı konabilir.<sup>43</sup> Hangi hastalara karaciğer biyopsisi yapılması gereklidir konusu tartışmalıdır ve her hasta için ayrı değerlendirme yapılmalıdır.

NASH ve fibrozis gelişimi için riskli hastaların özellikleri Tablo 2'de belirtilmiştir.<sup>44</sup>

Ratzui ve ark. biyopsi yapılması gereken hastaları belirleyen BKİ (>28 kg/m<sup>2</sup>), yaş (>50 yaş), ALT (≥2 x normal) ve trigliserid (>1.7 mmol/4) düzeyi olmak üzere 4 değişkenli bir skor (BAAT skoru) belirlemişler, 0 ve 1 skoru olan hastalarda septal fibrozis gelişmediği, 2 ve üzeri skorların fibrozis riski ile ilgili olduğunu belirtmişlerdir.<sup>14</sup>

Başka araştırmacılar risk faktörlerini morbid obezite (BKİ>35 kg/m<sup>2</sup>), hipertansiyon, diabetes mellitus, AST/ALT oranını 1'den büyük olması olarak belirleyip 2 veya daha fazla risk faktörün bulunmasının yüksek riskli olduğunu belirtmişlerdir.<sup>45</sup>

Karaciğer fonksiyon testleri yüksek olan obez veya diyabetik hastalara karaciğer biyopsisi öncesi metabolik anomalinin düzeltilmesi, egzersiz, yavaş kilo kaybı ile enzimlerin normale dönmesi için tedavi uygulanmalıdır. Üç ayın üzerinde bir zaman periyodunda enzimler normale dönebilir. Karaciğer enzimleri sürekli yüksek olan hastalara biyopsi uygulanmalıdır.<sup>44</sup>

### Prognoz

Hepatositlerde balonlaşma, mallory cisimcikleri veya fibrozis olmadıkça NAYKH kendini sınırlar ve benign seyirlidir. Steatoz veya steatozla birlikte non-spesifik inflamasyonu olan hastaların siroza ilerlemesi olası değildir. NASH tanısı için hepatositlerde steatoz, inflamasyon ve balonlaşma-

**Tablo 3.** NAYKH'nın spesifik histolojik tipleri ve uzun dönem sonuçları.

NAYKH'nın tipleri	Histolojik özellikleri	Prognoz
Tip 1	Sadece steatoz	Benin
Tip 2	Steatoz + inflamasyon	Benin
Tip 3	Steatoz + hepatositlerde balonlaşma	Bazen ilerleyici
Tip 4	Steatoz + fibrozis veya mallory cisimcikleri	Bazen ilerleyici

nın bulunmasının gerekli olduğu genellikle kabul edilen görüştür. NASH olgularının yaklaşık %20'sinde siroz gelişmektedir. NASH karaciğer hastalığı ile ilgili ölümlerin %5-13'ünden sorumludur. Amiodarone gibi ilaçlar, JİB ve TPN sonucu olan NASH olgularının, daha büyük oksidatif stres ve fibroze neden olan sitokin salınımının sonucu olarak ilerleyici olmaları daha olasıdır. Amiodaronun sebep olduğu NASH ilaç kesilmesinden sonra devam edebilir.<sup>45</sup>

NAYKH'nin spesifik histolojik tipleri ve uzun dönem sonuçları Tablo 3'te belirtilmiştir.

### Tedavi

NAYKH'de tedavi yaklaşımları, insülin direnci ve hiperinsülinemi nedeniyle karaciğere gelen yağ asitlerini arttıran risk faktörlerini düzeltmek ve tedavi edici potansiyeli olan ilaçları kullanmak olmalıdır.

#### I. Risk Faktörlerinden Korunma

##### a. Kilo Kaybı

Yavaş ve devamlı kilo kaybının NASH hastalarında karaciğer histolojisini ve serum aminotransferaz seviyelerini düzelttiği gösterilmiştir. Altı ayda vücut ağırlığının %10'u kadar kilo verilmesi ve bunun sürdürülmesi gereklidir. Visseral yağ dokusunu azaltmak ve kilo vermenin sürekliliğini sağlamak için egzersiz tedavinin bir parçası olmalıdır. Hızlı kilo kaybı periferik yağ dokusundan karaciğere gelen yağ asitlerini artırarak karaciğer steatozuna ve NASH neden olur, mevcut karaciğer hasarını kötüleştirir. Günlük klinik uygulamada sınırlı ve sürekli kilo kaybını sağlamak zor olsa da, NAYKH olan obez hastala-

rın bunu başarması için sürekli teşvik edilmeleri gereklidir.<sup>47-49</sup>

##### b. Diabetes Mellitus tedavisi

Hiperglisemi kontrolünün NASH aktivitesi veya ilerlemesini etkilediğini gösteren delil olmasa da NASH olan hastalarda diabetes mellitus varsa tedavisi önerilir. NAYKH olan hastalarda sıklıkla anormal glukoz toleransı, insülin direnci ve hiperinsülinemi varlığı gösterilmiştir. Birkaç küçük çalışmada NASH olan hastaların insülin duyarlılığını arttıran thiazolidinedion (TZD) tedavisi sonrası yüksek karaciğer enzim seviyeleri geriletilmiştir. TZD'lar yağ dokusunda, hepatositlerde ve iskelet kasında insülin duyarlılığını arttırlar. Rosiglitazon ve pioglitazon tedavide güvenli görülmüş, rosiglitazonun ciddi hepatotoksikiteye neden olabileceği bildirilmiştir. Bu konuda yeni klinik çalışmalarının yapılmasına ihtiyaç vardır.<sup>4-6</sup>

Metforminin non-diyabetik hiperinsülinemisi olan NASH'li hastalarda histolojik aktiviteyi ve serum transaminaz seviyelerini düzelttiği bildirilmiştir.<sup>53,54</sup>

##### c. Hipertrigliseridemi Kontrolü

Gemfibrozil trigliserid oluşumunu azaltarak ve VLDL klerensini arttırarak normal veya yüksek trigliserid seviyesi olan NASH'li hastalarda serum aminotransferaz ve gamaglutamiltranspeptidaz (GGTP) seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir.<sup>55</sup> Başka bir çalışmada ise klofibrat tedavisinin NASH'te hastalık aktivitesini geriletmediği bulunmuştur.<sup>56</sup>

##### d. Leptin

Leptin, gıda alımı ve enerji harcamasına etki eden bir peptid hormondur. Yağ dokusundan salınır ve serum leptin seviyesi BKİ ile ilişkilidir. Leptinin yağ dokusu ile yakın ilgisi, NASH patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir.<sup>38</sup>

Serum leptin düzeyinin NASH olan hastalarda yüksek olduğu gösterilmiştir. Leptinin insülin direncini ve hepatositte yağ asidi sentezini arttırarak NASH gelişimine katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür. Gelecekte NASH'te leptinin rolü, leptin etkisinin inhibisyonunun yararlı olup olmadığı konusunda ileri araştırmalara ihtiyaç olacaktır.<sup>57</sup>

## II. Potansiyel Etkili İlaçlar ve Tedavi Yöntemleri

### a. Ursodeoksikolik asit (UDCA)

UDCA direkt sitoprotektif, immünmodülatör etkisi, toksik hidrofobik safra tuzlarını safra asidi havuzundan uzaklaştırma özelliği olan bir safra asididir. NASH olan hastalarda UDCA tedavisi ile serum aminotransferaz, alkalin fosfataz, GGTP seviyelerinin düzeldiği, hepatik steatozun gerilediği gösterilmiş fakat inflamasyon ve fibroziste düzelme olmamıştır.<sup>58</sup>

### b. Antioksidanlar

#### Vitamin E

Vitamin E önemli bir antioksidan olup NASH olan hastalarda oksidatif stresi ve karaciğer hasarını potansiyel olarak azaltabilir. ALT seviyeleri yüksek obez hastalarda, ALT seviyeleri normal olanlar ile karşılaştırıldığında serum alfa tokoferol (Vitamin E), askorbik asit ve beta karoten (Vitamin A) seviyelerinin düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>59</sup>

NASH olan kilo veremeyen obez çocuklarda Vitamin E tedavisi ile serum aminotransferaz ve alkalin fosfataz seviyelerinde önemli oranda azalma görülmüştür.<sup>60</sup>

#### N-Asetil Sistein

N-asetil sistein glutatyon seviyesini yükselterek karaciğeri oksidatif stresten korur. N-asetil sistein verilen NASH'li hastalarda serum aminotransferaz ve GGTP seviyelerinde önemli oranda düşme görülmüştür.<sup>21</sup>

### c. Sitokinler

IL-8, TNF- $\alpha$  ve TGF- $\beta$  karaciğer hücrelerinde inflamasyon, kolestazis, nekroz ve fibrozise aracılık eder. TNF- $\alpha$  üretiminin veya aktivitesinin engellenmesi ile NASH olan hastalarda karaciğer fibrozisi gelişiminin önlenilebileceği düşünülmektedir. Anti TNF- $\alpha$  etkisi olan pentoksifilin akut alkolik hepatitte yararlı olduğu görülmüştür.<sup>61</sup> IL-10, gama interferon gibi anti-inflamatuar ve/veya antifibrotik diğer sitokinlerin gelecekte NASH tedavisinde kullanım alanı bulabileceği düşünülmektedir.<sup>62</sup>

### d. Demir Yükünün Azaltılması

Karaciğer demirinin karaciğerde fibrozisi ve oksidatif stresi arttırması nedeni ile NASH'te insülin direncine eşlik eden patogenetik bir faktör olduğu düşünülmektedir. NASH hastalarında yüksek serum ferritin seviyeleri ve karaciğer demir boyamalarında pozitiflik sıklıkla görülür. NASH olan metabolik sendromlu hastalarda hiperferritinemi ve orta derece demir yükü sıklıkla bulunur.<sup>63,64</sup> 6-12 ay flebotomi uygulanan NASH'li hastalarda serum aminotransferaz seviyelerinde önemli oranda düşme, flebotomi tedavisi sonrası yapılan karaciğer biyopsilerinde inflamatuvar reaksiyonda önemli gerileme gösterilmiştir.<sup>65</sup>

NAYKH olan hastalarda flebotomi tedavisi sonunda serum ALT seviyelerinin normale geldiği, açlık ve glikoz ile uyarılmış plazma insülin düzeylerinin azaldığı görülmüştür.<sup>66</sup> Demir azaltıcı tedavinin basit, güvenli ve ucuz olması nedeni ile NAYKH'de geniş hasta sayılı, prospektif, yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olacaktır.

### e. Beslenme Desteği

Karnitin ve/veya kolin eksikliği VLDL sekresyon ve serbest yağ asidi oksidasyonunu azaltarak steatoz ve NASH gelişimine katkıda bulunabilir. Uzun dönem TPN yapılan hastalar özellikle risk altındadırlar. Karaciğer enzimleri yüksek olan bu hastalara TPN ile birlikte karnitin verilmesi ile serum transaminazlarında düşme olduğu bildirilmiştir.<sup>67-69</sup>

### f. İlaça bağlı NASH tedavisinde Bezafibrat Kullanımı

İlaçlar karaciğerde yağ asitlerinin mitokondriyal  $\beta$  oksidasyonunu engelleyerek karaciğerde lipid birikmesine ve NASH oluşumuna neden olabilirler. Meme kanseri tedavisi için tamoksifen alan ve NASH gelişen hastalarda bezafibrat tedavisinin karaciğer histolojisini önemli ölçüde düzelttiği gösterilmiştir.<sup>70</sup>

### g. JİB'in kaldırılması

JİB NASH ve ilerleyici karaciğer hastalığı gibi birçok komplikasyona yol açtığı için uzun süredir uygulanmasada, JİB uygulanmış ve NASH gelişmiş az sayıda hastada fibrozis gelişmeden önce JİB'in kaldırılması önerilen tedavidir.<sup>71</sup>

## h. Karaciğer Trasplantasyonu

NASH karaciğer transplantasyonu gereken siroza ilerleyebilir. NASH karaciğer transplantasyonu sonrası sıklıkla tekrar eder. Karaciğer transplantasyonu, NASH oluşumuna neden olan metabolizma bozukluğunu düzeltmediği için bu hastalarda kilo verme, hipergliseminin ve hiperlipideminin düzeltilmesi çok önemlidir.<sup>72</sup>

### 1. Genel Önlemler

Diğer karaciğer hastalıklarında olduğu gibi, NASH'li hastaların alkol ve hepatotoksik maddelerden sakınmaları, hepatit aşılımları yaptırılmaları önerilir.<sup>73</sup>

Günümüzde NAYKH ve NASH için tedavi seçenekleri sınırlı görülebilir. Çoğu olguda tedavi amacı 6 aydan fazla bir sürede vücut ağırlığının %10'u kilo vermeyi başarmak ve bunu sürdürmektir. Kilo vermenin sürekliliğini sağlamak için egzersiz tedavinin bir parçası olmalıdır. Kan şekerinin kontrolü, insülin duyarlılığının düzeltilmesi, hiperinsülineminin azaltılmasının tedavide etkili olduğu görülmektedir. En iyi tedavi yavaş ve sürekli kilo verme, diyet ve egzersiz alışkanlıklarının değiştirilmesi olup, uygulaması zor olsada, hastalara önemi ısrarla anlatılmalıdır. Karaciğerde fibrozisi ortaya çıkaran non-invaziv bir metod bulunana kadar, karaciğer biyopsisi doğru tanı koyma ve tedaviye cevabı değerlendirmede tek yöntem olarak kalmaya devam edecektir. İnsülin direncini, oksidatif stresi azaltan tedaviler gelecekte yapılacak araştırma konuları arasında olacaktır.

### KAYNAKLAR

- 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.
- Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001;21:27-41.
- Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917-23.
- Roberts EA. Steatohepatitis in children. *Best Pract Clin Gastroenterol* 2002;16:749-65.
- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002;346:1221-31.
- Marceau P, Biron S, Hould FS, et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1513-7.
- Youssef WI, McCullough AJ. Steatohepatitis in obese individuals. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002;16:733-47.
- McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:255-62.
- Dixon TB, Garion DE, Bhatol PS. A view on diagnostic criteria of nonalcoholic steatohepatitis (peply). *Gastroenterology* 2002;122:841-2.
- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clin Proc* 1980;55:434-8.
- Younossi ZM, Diehl AM, Ong JP. Nonalcoholic fatty liver disease: An agenda for clinical research. *Hepatology* 2002;35:746-52.
- Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (Steatohepatitis) and obesity: An autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;12:1106-10.
- Luyckx FH, Lefebvre PJ, Scheen AJ. Non-alcoholic steatohepatitis. Association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diabetes Metab* 2000;26:98-106.
- Ratzu V, Giral P, Charlotte F, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-23.
- James OF, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): A disease of emerging identity and importance. *J Hepatol* 1998;29:495-501.
- Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62.
- Fiatarone JR, Coverdale SA, Batory RG, Farrell GC. Non-alcoholic steatohepatitis: Impaired antipyrine metabolism and hypertriglyceridaemia may be clues to its pathogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:585-90.
- Quigley EM, Marsh MN, Shaffer JL, Markin RS. Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1993;104:286-301.
- Fong DG, Nehra V, Lindor KD, Buchman AL. Metabolic and nutritional considerations in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2000;32:3-10.
- Hocking MP, Davis GL, Franzini DA, Woodward ER. Long-term consequences after jejunoileal bypass for morbid obesity. *Dig Dis Sci* 1998;43:2493-9.
- Ferrel GC. Histopathologic analysis of suspected amiodarone hepatotoxicity. In: Lewis JH, ed. *Drug Induced Liver Disease*. 5<sup>th</sup> ed. Edinburgh: Churchill Living Stone; 1994. p.59-67.
- Seki K, Minami Y, Nishikawa M, et al. "Nonalcoholic steatohepatitis" induced by massive doses of synthetic estrogen. *Gastroenterol Jpn* 1983;18:197-203.
- Pratt DS, Knox TA, Erban J. Tamoxifen-induced steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1995;123:236.
- Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997;126:137-45.
- Angulo P, Keach JC, Batts KP, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62.
- Babany G, Uzzan F, Larrey D, et al. Alcoholic-like liver lesions induced by nifedipine. *J Hepatol* 1989;9:252-5.



27. Pessayre D, Bichara M, Degott C, Potet F, Benhamou JP, Feldmann G. Perhexiline maleate-induced cirrhosis. *Gastroenterology* 1979;76:170-7.
28. Redlich CA, West AB, Fleming L, et al. Clinical and pathological characteristics of hepatotoxicity associated with occupational exposure to dimethylformamide. *Gastroenterology* 1990;99:748-57.
29. Powell E, Searle J, Mortimer R. Steatohepatitis associated with limb lipodystrophy. *Gastroenterology* 1989;97:1022-4.
30. Partin JS, Partin JC, Schubert WK, McAdams AJ. Liver ultrastructure in abetalipoproteinemia: Evolution of micronodular cirrhosis. *Gastroenterology* 1974;67:107-18.
31. Naschiltz JE, Yeshurun D, Zuckerman E, Arad E, Boss JH. Massive hepatic steatosis complicating adult celiac disease: Report of a case and review of the literature. *Am J Gastroenterology* 1987;82:1186-9.
32. Stromeyer FW, Ishak KG. Histology of the liver in Wilson's disease: A study of 34 cases. *Am J Clin Pathol* 1980;73:12-24.
33. Rao MS, Reddy JK. Peroxisomal beta-oxidation and steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001;21:43-55.
34. Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001;21:57-9.
35. Nair S, Cope K, Risby TH, Diehl AM. Obesity and female gender increase breath ethanol concentration: Potential implications for the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1200-4.
36. McCullough A, Bugianesi E, Marchesini G, Kalhan SC. Gender dependent alterations in serum leptin in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1998;115:947-53.
37. Shimiza H, Kakizaki S, Tsuchiya T, et al. An increase of circulating leptin in patients with liver cirrhosis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:1234-8.
38. Uygun A, Kadayifci A, Yesilova Z, et al. Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3584-9.
39. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis a follow up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11:74-80.
40. Brunt EM, Janney CG, Bacon BR, DiBisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: A proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1991;94:2467-74.
41. Kremser R. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Eng J Med* 2001;26:98-106.
42. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:745-50.
43. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: Definition and pathology. *Semin Liver Dis* 2001;21:3-16.
44. Clouston AD, Powell EE. Nonalcoholic fatty liver disease: Is all the fat bad? *Intern Med J* 2004;34:187-91.
45. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:92-100.
46. 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.
47. Sanyal AJ. Insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis: Fat or fiction? *Am J Gastroenterol* 2001;96:274-6.
48. Ueno T, Suagawara H, Sujaku K, et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997;27:103-7.
49. Capron JP, Delamarre J, Dupas JL, Brailion A, Degott C, Quenum C. Fasting in obesity another cause of liver injury with alcoholic hyaline? *Dig Dis Sci* 1982;27:265-8.
50. Caldwell SH, Hespeneide EE, Redich JA, Iezzoni JC, Battle EH, Sheppard BL. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:519-25.
51. Forman LM, Simmons DA, Diamond RH. Hepatic failure in a patient taking rosiglitazone. *Ann Intern Med* 2000;132:118-21.
52. Al-Salman J, Arjomand H, Kemp DG, Mittal M. Hepatocellular injury in a patient receiving rosiglitazone. *Ann Intern Med* 2000;132:121-4.
53. Coyle WJ, Delangy N, Yoshihashi A, et al. Metformin treatment in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 1999;116:1198.
54. Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl AM. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med* 2000;6:998-1003.
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. Kaplan LM. Leptin obesity and liver disease. *Gastroenterology* 1998;115:997-1001.
58. Gung G, Viola L, Thome M, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis results of a prospective clinical controlled trial. *Hepatology* 1997. p.326-87.
59. Facchini FS, Hua NW, Stooth SH. Effect of iron depletion in carbohydrate intolerant patients with clinical evidence of non-alcoholic fatty liver disease *Gastroenterology* 2002;122:931-9.
60. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: A pilot study. *J Pediatr* 2000;136:734-8.
61. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Stakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:1637-48.
62. Nelson DR, Lauwers GY, Lau JY, Davis GL. Interleukin-10 treatment reduces fibrosis in patients with chronic hepatitis C: A pilot trial of interferon nonresponders *Gastroenterology* 2000;118:655-60.
63. Mendler MH, Turlin B, Moirand R, et al. Insulin-resistance associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* 1999;117: 1155-63.

64. Fargion S, Mattioli M, Francanzani AL, et al. Hyperferritinemia iron overload and multiple metabolic alterations identify patients at risk for nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2448-55.
65. Nitecki J, Jackson FW, Alton M, et al. Effect of phlebotomy on non-alcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2000;118:A147.
66. Guillygomarc'h A, Mendler MH, Moirand R, et al. Venesection therapy of insulin resistance associated hepatic iron overload. *J Hepatol* 2001;35:344-9.
67. Gulbahar O, Karasu ZA, Erson G, et al. Treatment of non-alcoholic steatohepatitis with N-acetylcysteine. *Gastroenterology* 2000;118:A1444.
68. Palombo JD, Schnure F, Bistran BR, Bucharan LM, Blackburn GL. Improvement of liver function tests by administration of L-carnitine to a carnitine deficient patient receiving home parenteral nutrition: A case report. *J Parenter Enteral Nutr* 1987;11:88-92.
69. Bowyer BA, Fleming CR, Haymond MW, Miles JM. L-carnitine: Effect of intravenous administration on fuel homeostasis in normal subjects and homeparenteral nutrition patients with low plasma carnitine concentrations. *Am J Clin Nutr* 1989;49:618-23.
70. Saibara T, Onishi S, Ogawa Y, Yoshida S, Enzan H. Bezafibrate for tamoxifen induced non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 1999;353:1802.
71. Fong DC, Nehra V, Lindor WD, et al. Metabolic and nutritional consideration in non-alcoholic fatty liver. *Hepatology* 2000;32:3-17.
72. Ong JP, Reddy V, Gramlich TL, et al. Cryptogenic cirrhosis an recurrence of non-alcoholic fatty liver disease after liver transplantation. *Gastroenterology* 2000;118:A973.
73. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2004;24:3-20.