

Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Children

Abolfazl Iranikhan¹,
Ahmad Hormati^{2,3},
Mansoureh Shakeri⁴,
Mohammad Aghaali⁵

¹ Associate Professor, Department of Pediatric Gastroenterology, Gastroenterology and Hepatology Disease Research Center, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran

² Assistant Professor, Department of Gastroenterology and Hepatology, Gastroenterology and Hepatology Disease Research Center, Qom University of Medical Sciences, Beheshti Hospital, Qom, Iran

³ Assistant Professor, Department of Gastroenterology and Hepatology, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran

⁴ MSc in ICU Nursing, Gastroenterology and Hepatology Disease Research Center, Qom University of Medical Sciences, Beheshti Hospital, Qom, Iran

⁵ PhD Student in Epidemiology, School of Public Health, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received March 14, 2018 ; Accepted August 27, 2018)

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common cause of liver disease in children. With increasing prevalence of childhood obesity, NAFLD is increasingly seen in children. The prevalence varies according to the population studied (race and ethnicity) and the definition of NAFLD used in the study. In Iran, the prevalence of NAFLD in obese children ranges from 50% to 55% and in the general population of children is about 17%. Most patients with NAFLD are asymptomatic. However, abdominal pain may be present in the right and upper extremity, and hepatomegaly or non-specific symptoms such as abdominal discomfort, weakness, fatigue or attention disorder may also be seen. Diagnostic methods of NAFLD include laboratory tests, biomarkers, biopsy, and imaging studies such as ultrasound, CT, MRI. There is no definitive treatment for non-alcoholic liver disease. Modification of some risk factors such as obesity, diabetes, and hyperlipidemia are often recommended, but weight loss is more beneficial. Early diagnosis of NAFLD in children and its management can reduce further complications. Therefore, in this study, we reviewed the articles published on NAFLD in children (until 2017) using electronic databases, including PubMed, ProQuest, Scopus, and Google Scholar. We reviewed the signs of NAFLD, its epidemiology, etiology, complications, laboratory findings, different diagnostic methods, treatments, and follow up procedures.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, children, metabolic syndrome, steatohepatitis

J Mazandaran Univ Med Sci 2018; 28 (165):230- 242 (Persian).

* **Corresponding Author: Ahmad Hormati** - Gastroenterology and Hepatology Disease Research Center, Qom University of Medical Sciences, Beheshti Hospital, Qom, Iran (E-mail: hormatia@yahoo.com)

بیماری کبد چرب غیرالکلی در کودکان

ابولفضل ایرانی خواه^۱احمد حرمتی^{۳،۲}منصوره شاکری^۴محمد آقاعلی^۵

چکیده

بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) شایع ترین علت بیماری کبد در کودکان می باشد. با افزایش شیوع چاقی کودکان، NAFLD به طور فزاینده ای در کودکان دیده می شود. شیوع آن بسته به جمعیت مورد مطالعه (نوع نژاد و قومیت) و تعریف NAFLD مورد استفاده در مطالعه، متفاوت است. در ایران در مطالعاتی که انجام شده است، شیوع کبد چرب را در کودکان چاق بین ۵۰ تا ۵۵ درصد و در جمعیت عمومی کودکان حدود ۱۷ درصد ذکر کرده اند. اکثر بیماران مبتلا به NAFLD بدون علامت هستند. با این حال، ممکن است درد شکمی در قسمت راست و بالا، هپاتومگالی یا علائم غیر اختصاصی مانند ناراحتی شکمی، ضعف، خستگی یا اختلال توجه وجود داشته باشند. روش های تشخیصی این بیماری، تست های آزمایشگاهی، بیومارکرها، مطالعات تصویربرداری از قبیل سونوگرافی، CT، MRI و بیوپسی می باشد. درمان قطعی ثابت شده برای کبد چرب غیرالکلی وجود ندارد. اگرچه اصلاح ریسک فاکتورها مثل چاقی، دیابت و هایپرلیپیدمی اغلب توصیه می شود، کاهش وزن تنها درمان مفید و سودمند است. مدیریت بیماری کبد چرب کودکان و تشخیص و درمان زود هنگام و صحیح این بیماری می تواند منجر به کاهش عوارض ناشی از بیماری گردد. لذا در این مطالعه به منظور مروری سیستماتیک بر مطالعات انجام شده با استفاده مقالات موجود مشابه در پایگاه های اطلاعاتی PubMed، ProQuest، Scopus و Google Scholar در مورد بیماری و علائم کبد چرب کودکان، همه گیرشناسی، اتیولوژی، عوارض و سیر بیماری، یافته های آزمایشگاهی، روش های تشخیص افتراقی و درمان و پیگیری بیماری تا سال ۱۳۹۶ پرداخته شده است.

واژه های کلیدی: کبد چرب غیرالکلی، کودکان، سندروم متابولیک، استئاتوهپاتیت

مقدمه

این ناهنجاری ها دو دسته می باشند: دسته اول، استئاتوز (افزایش چربی کبد بدون التهاب) و دسته دوم، استئاتو هپاتیت غیرالکلی (افزایش چربی کبد به همراه التهاب، NASH (Non-alcoholic steatohepatitis)). سیر

بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) شایع ترین علت بیماری کبد در کودکان می باشد و به صورت یک طیف بالینی ناهنجاری های کبدی همراه با چاقی است (۱،۲).

E-mail: hormatia@yahoo.com

مؤلف مسئول: احمد حرمتی - قم: بلوار بهشتی، بیمارستان شهید بهشتی، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد

۱. دانشیار، گروه گوارش اطفال، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران

۲. استادیار، گروه فوق تخصص گوارش و کبد، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران

۳. استادیار، فوق تخصص گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴. کارشناس ارشد مراقبت ویژه، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران

۵. دانشجوی دکتری تخصصی اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۲/۲۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۷/۱/۲۶ تاریخ تصویب: ۱۳۹۷/۶/۵

۱ درصد بود. البته در همان جمعیت در افرادی که حداقل چهار بار در ماه مصرف الکل داشتند، شیوع ALT بیش از ۳۰ واحد در لیتر به ۵۲ درصد نیز می‌رسد (۸،۷).

غریبالگری

کودکان چاق، کودکانی که اختلالات متابولیک مرتبط با ریسک فاکتورهای قلبی را دارند (مانند مقاومت به انسولین، پیش دیابت، دیابت، اختلالات چربی خون و چاقی مرکزی)، کودکانی که خواهر یا برادر مبتلا به NAFLD دارند یا وزن خواهر و برادر آنها بیش از ۸۵ درصد طبیعی است، در خطر بالاتری برای ابتلا به NAFLD هستند. سن مناسب و فواصل مناسب برای انجام غربالگری به دلیل کمبود مطالعات در این زمینه مورد توافق نیست. هر چند در یک مطالعه مقطعی نشان داده شد که در سنین بین ۵ تا ۹ و سپس ۱۰ تا ۱۵ سال، شیوع این بیماری بیش تر است (۱۰).

پاتوژن

NAFLD در افراد دارای اضافه وزن و چاق نیز به طور کامل شناخته نشده است، اما به نظر می‌رسد در پاتوژن آن مقاومت به انسولین، یک مولفه مهم باشد (۱۱،۱۲). ارتباطات کلیدی مهم بین NAFLD و عناصر سندرم متابولیک، از جمله مقاومت به انسولین، اختلالات لیپید و فشار خون بالا، مستقل از میزان چاقی وجود دارد.

عوامل خطر

مطالعات نشان دادند که نژاد، جنس و چاقی عوامل خطر ابتلا به این اختلال می‌باشند. کودکان سفید پوست و کودکان آسیایی خطر ابتلای بالاتری دارند (۱۳). پسرها بیش تر از دخترها به این بیماری مبتلا می‌شوند و کودکان چاق در خطر بالاتری برای ابتلا به NAFLD قرار دارند، هر چند همه کودکان مبتلا به NAFLD چاق نیستند (۱۴).

بیماری های همراه

مطالعات مختلف، همراهی NAFLD را با دیگر بیماری های نشان دادند که در جدول شماره ۱ به آن ها

طبیعی NASH در کودکان به خوبی شناخته نشده است، اما در بعضی موارد ممکن است به فیروز، سیروز و در نهایت نارسایی کبد منجر شود (۳). کبد چرب یکی از اختلالات مزمن کبدی است. این اختلال از یک شکل استئاتوز ساده تا استئاتوهپاتیت غیرالکلی و در نهایت فیروز پیشرفته و سیروز متغیر است. در حال حاضر کبد چرب غیرالکلی به عنوان یکی از علل اصلی بیماری های مزمن کبدی در کودکان مطرح بوده است. انتظار می‌رود که در آینده نزدیک، این بیماری به عنوان شایع ترین علت بیماری مزمن کبدی در کودکان باشد. اگرچه علت بیماری ناشناخته است، اما همراهی آن با سندرم متابولیک شامل چاقی، دیابت، مقاومت به انسولین و هایپرلیپیدمی مشاهده شده است (۴،۵). در واقع چاقی شایع ترین علت تجمع چربی در کبد است و با افزایش چاقی، شیوع، میزان تشخیص و شدت کبد چرب غیرالکلی و استئاتوهپاتیت الکلی در کودکان و بزرگسالان افزایش یافته است (۹-۶).

در مطالعه ای، شواهد بافت شناسی استئاتوهپاتیت در ۲۳ درصد افراد دارای کبد چرب یا ۳ درصد کل جمعیت دیده شده است. باید توجه داشت که کبد چرب مستقل از چاقی به شدت به نژاد وابسته است: مطالعات نشان دادند که در جوانان اسپانیایی تبار، در مقایسه با جوانان سیاه پوست، با کنترل اثر BMI، خطر ابتلا به کبد چرب، پنج برابر بیش تر است. افراد سفید پوست دارای سطوح متوسط خطر هستند. در این مطالعه از بررسی های بافت شناسی کبد چرب در یک جمعیت تصادفی استفاده کرده است، این شیوه بهترین روش برای تعیین شیوع بیماری کبد چرب در میان کودکان و نوجوانان است. در سومین بررسی ملی بهداشت و درمان (NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) III)، شیوع ALT بالا (بیش از ۳۰ واحد در لیتر) در میان نوجوانان با BMI بالای صدک ۹۵ برای سن و جنس ۱۰ درصد گزارش شد. شیوع ALT بالای ۶۰ واحد در لیتر در میان نوجوانان با BMI بالای صدک ۹۵ در این جمعیت فقط

عفونت از قبیل هپاتیت C. در یک مطالعه، شیوع یافته‌های سونوگرافی در کبد چرب در کودکان ژاپنی (۴ تا ۱۲ ساله) با BMI بالای ۲۰ برابر با ۲۲/۵ درصد بود (۱۷).

در مطالعه‌ای دیگر در کودکان چینی که تعریف چاقی را با سطح بالاتری از BMI گرفته بودند (میانگین BMI برابر با ۳۰/۳)، شیوع یافته‌های سونوگرافی در ارتباط با استئاتوز کبدی ۷۷ درصد بود، در حالی که شیوع استئاتوز کبدی که همراه با افزایش ALT بود، ۲۴ درصد گزارش شد (۱۸).

در مطالعاتی که در ایران انجام شده است، شیوع کبد چرب را در کودکان چاق بین ۵۰ تا ۵۵ درصد و در جمعیت عمومی کودکان حدود ۱۷ درصد ذکر کردند (۲۱-۱۹).

بحث

هدف از مطالعه حاضر مروری بر یافته‌های بالینی و درمان بیماری کبد چرب کودکان تا سال ۱۳۹۶ است. در این مطالعه مروری، با استفاده از بانک‌های اطلاعاتی ProQuest، Scopus، PubMed (MEDLINE) و Google Scholar بر اساس عنوان، چکیده و کلید واژه و با استفاده از تکنیک‌های جستجوی پیشرفته در هر پایگاه اطلاعاتی جستجو انجام گرفت. جهت جستجوی مقالات از کلید واژه‌های Nonalcoholic fatty liver disease, children، steatohepatitis و metabolic syndrome استفاده گردید. ابتدا تمام مطالعات و مقالات مرتبط با کبد چرب غیرالکلی جمع‌آوری گردید و پس از اتمام جستجو، لیستی از چکیده مقالات تهیه شد. معیارهای ورود مطالعاتی بود که بر روی کودکان انجام شده بود و معیار خروج شامل مقالاتی که ارتباط با موضوع مورد بررسی نداشتند، مطالعات مداخله‌ای، گزارش‌های موردی، نامه به سردبیر و خلاصه مقالات می‌باشد. بر اساس جستجوی بانک‌های اطلاعاتی، از ۱۶۰۰ مقاله، در نهایت ۴۰ مطالعه مروری سیستمیک منطبق با معیار ورود وارد مطالعه شد.

اشاره شده است. هر چند پاتوفیزیولوژی این همراهی کاملاً مشخص نیست، بیماری‌هایی مانند آپنه انسدادی خواب، دیابت نوع دو، پان هیپوتیروئیدیسم با ابتلا با NAFLD همراهی دارند (۱۵،۱۰).

جدول شماره ۱: دسته‌بندی بیماری‌های مرتبط با کبد چرب غیرالکلی (۱۰)

فوتیپ	تعریف
NAFLD	طیف وسیعی از بیماری‌ها را شامل می‌شود تجمع چربی در کبد در غیاب مصرف الکل، بیماری‌های ژنتیکی و داروهای است که باعث استئاتوز می‌شوند.
NAFL	تجمع چربی در کبد (معمولاً چربی بیش از ۵ درصد) با تصویربرداری، اندازه‌گیری مستقیم یا تخمین یافت ششای تعیین می‌گردد.
NASH	استئاتوز بدون تغییرات خاص که نشان دهنده استئاتوهپاتیت باشد، یا بدون فیروز
NAFLD همراه با فیروز	استئاتوز کبدی با التهاب، یا بدون آسیب به هپاتوسیت‌ها و فیروز
NAFLD همراه با سیروز	NAFI یا NASH که همراه با فیروز محیطی، پورتال یا سینوزوئیدال باشد.
	ابتلا به سیروز در زمینه NAFLD

شیوع

با افزایش شیوع چاقی کودکان، NAFLD به‌طور فزاینده‌ای در کودکان دیده می‌شود. شیوع آن بسته به جمعیت مورد مطالعه (نوع نژاد و قومیت) و تعریف NAFLD مورد استفاده در مطالعه (این که بر اساس سطح خونی آمینوترانسفرازها باشد یا یافته‌های سونوگرافی)، متفاوت است. در مطالعه کالبد شکافی ۷۴۲ کودک و نوجوان، شیوع کبد چرب به‌طور کلی ۹/۶ درصد و در کودکان چاق ۳۸ درصد گزارش شد (۱۶).

تشخیص‌های افتراقی استئاتوز کبدی در کودکان

۱. اختلالات متابولیک و ژنتیکی از قبیل NAFLD، اختلالات میتوکندریال و اکسیداسیون اسیدهای چرب، کمبود سیتترین (Citritin deficiency)، بیماری ویلسون، دیابت کنترل نشده، دیستروفی چربی، کمبود لیپوزومال اسید لیپاز (Lysosomal acid lipase deficiency)، هایپرلیپیدمی خانوادگی (Familial combined hyperlipidemia)، هایپوبتالیپوپروتینمی (Abeta/hypobetalipoproteinemia)، داروها از قبیل آمیودارون، کورتون‌ها، متوتروکسات، برخی داروهای ضدجنون و ضد افسردگی سدیم والپرات، رژیم غذایی از قبیل کواشورکو، مصرف الکل، کاهش ناگهانی وزن به روش‌های جراحی و تغذیه وریدی و

اکثر بیماران مبتلا به NAFLD بدون علامت هستند (۲۲). با این حال، ممکن است درد شکمی در قسمت راست و بالا، هیپاتومگالی یا علائم غیر اختصاصی مانند ناراحتی شکمی، ضعف، خستگی یا اختلال توجه وجود داشته باشند (۲۴،۲۳). به ندرت علائم اختصاصی درگیری کبد نیز ممکن وجود داشته باشد مانند اریتم پالمار، آثریوماتا عنکبوتی، ضعف عضلانی، زردی یا انسفالوپاتی. اختلالات آزمایشگاهی شامل افزایش ترانس آمینازهای کبدی (آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST)، آلکالین فسفاتاز و گاما گلو تامیل ترانسپیتیداز (GGT-Gamma-glutamyl transferase) می باشد (۲۶،۲۵،۲). این اختلالات با کاهش وزن بهبود می یابد (۲۸،۲۷). مطالعات نشان داده اند که بین سطح فریتین سرم و فیروز کبد در میان بیماران NAFLD، ارتباط وجود دارد و اگر این نتایج در تحقیقات بیش تری تکرار شود، اندازه گیری سطح فریتین سرم برای پیش بینی احتمال فیروز پیشرفته کبد توصیه می شود (۲۹). برای تشخیص مواردی از NAFLD که اهمیت بالینی دارند، اندازه گیری سطح خونی ترانس آمینازهای کبدی حساسیت متوسطی دارند (۳۰). به عنوان مثال، در مطالعه ای بزرگ بر روی کودکان و نوجوانان مبتلا به NAFLD که تحت بیوپسی کبدی قرار داشتند، در ۱۲ درصد از افرادی که سطح ALT طبیعی داشتند و در ۵۴ درصد از افرادی که ALT آن ها به میزان متوسط بالا بود (سطح ALT، ۲۶ تا ۵۰ در پسران و ۲۳ تا ۴۴ در دختران) فیروز دیده شد (۳۱). فیروز پیشرفته (فیروز اتصالی (bridging fibrosis) یا سیروز) در هیچ یک از کودکان با ALT طبیعی دیده نشد (۳۲). بنابراین، آزمایش های بیوشیمیایی در پیش بینی حضور یا شدت NAFLD، تنها در حد متوسط کمک کننده هستند. این عوامل خطر شامل میزان چاقی، علائم بالینی و علائم مقاومت به انسولین، قومیت (به عنوان مثال، اسپانیایی) و آپنه انسداد خواب می باشد (۳۳). تصویربرداری ممکن است وجود کبد چرب را

تایید کند که نشان دهنده افزایش اکوزنیک در سونوگرافی است (۳۵،۳۴). تکنیک های پیشرفته برای تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) اندازه گیری دقیق تر از استئاتوز را فراهم می کند (۳۶). با این حال، شدت استئاتوز کبدی همبستگی کاملی با علائم بالینی، میزان افزایش ترانس آمیناز کبدی یا ویژگی های التهابی در بافت شناسی (استاتو هپاتیت) ندارد (۳۸،۳۷). از آنجا که حساسیت و ویژگی استاتو هپاتیت کم است، کاربرد بالینی اولتراسونوگرافی یا MRI برای تشخیص بیماری کبد چرب بحث برانگیز است (۳۹). مطالعات نشان می دهد معیار توده بدنی (BMI (Body Mass Index با درجه سفتی کبد در ترانزیت الاستوگرافی ارتباط دارد، هم چنین این مطالعه نشان داد که در بدخیمی های اطفال که نیازمند رادیوتراپی هستند، دوز بالای رادیوتراپی از علل افزایش آنزیم کبدی است ولی در دوز پایین رادیوتراپی عامل افزایش آنزیم، چاقی و دیابت است (۴۰). اندیکاسیون های بیوپسی کبدی برای مشکلات NAFLD در کودکان یا بزرگسالان به طور دقیق تعیین نشده است و همچنان بحث برانگیز است (۲، ۹). بیوپسی کبد تنها راهی است که می تواند به طور قابل اعتماد بین استئاتوز ساده، استئاتو هپاتیت و فیروز افتراق قائل شود و هم چنین می تواند در رد سایر علت های افزایش آمینوترانسفرازهای سرم کمک کننده باشد. اگر ALT بیش از دو برابر حد مجاز طبیعی باشد، باید برای هپاتیت ویروسی (آنتی بادی ضد هپاتیت C و آنتی ژن هپاتیت B (HBsAg)، بیماری ویلسون (ceruloplasmin) و کمبود آنتی تریپسین آلفا ۱ (سطح آنتی تریپسین آلفا ۱ و هم چنین "pi" تایپ یا فنوتیپ) ارزیابی انجام شود. هپاتیت اتوایمیون را نیز می توان با بررسی آنتی بادی های خود ایمنی (ANA)، آنتی بادی های ضد کبد-کلیه-عضله (anti-LKM) و آنتی بادی های ضد میتو کندری (AMA) و سطح کلی ایمنو گلوبولین G (IgG) و بررسی سابقه خانوادگی بیماری های خود ایمنی غربالگری کرد. باید توجه داشت که آنتی بادی های خود ایمنی سرم در

تابلوی (پانل) تشخیصی فیروز

-NAFLD Fibrosis Score (NFS) شامل سن، معیار توده بدن (BMI)، AST/ALT، هیپرگلیسمی، تعداد پلاکت و آلبومین. این مدل ارزش اخباری مثبت ۹۰ درصد دارد.

-European Liver Fibrosis (ELF) شامل سن، مهارکننده بافتی متالوپروتئیناز ۱، اسید هیالورونیک و P3NP می‌باشد. با این روش می‌توان از ۸۲ درصد بیوپسی‌ها اجتناب کرد.

-FibroTest یا Fibro-Sure یک الگوریتم شامل ۵ بیومارکر است از جمله $\alpha 2$ ماکروگلوبولین، آپولیپوپروتئین A1، هاپتوگلوبولین، بیلیروبین توتال و GGT. محدودیت این پانل در بیماران ژلیبرت، کلستاز و التهاب حاد می‌باشد که هاپتوگلوبولین بالا دارند و در ۳۳ درصد موارد نمی‌تواند وجود یا عدم وجود فیروز پیشرفته را تشخیص دهد.

-ActiTest از اضافه کردن ALT به مارکرهای FibroTest به دست می‌آید.

-BARD Score یک سیستم نمره‌دهی ساده است شامل BMI، AST/ALT و وجود دیابت می‌باشد که $BMI \geq 28$ و ابتلا به دیابت هر کدام یک امتیاز می‌گیرد و $AST/ALT \leq 0.8$ دو امتیاز می‌گیرد.

-BAAT Score شامل $BMI \geq 28, Age \geq 50, ALT > 2 \times ULN, TG \geq 155$ می‌باشد که هر کدام یک امتیاز می‌گیرد.

-اندکس (APRI (AST to Platelet Ratio Index) شامل نسبت AST به پلاکت است و به راحتی با این دو آزمایش محاسبه می‌شود که $APRI \leq 1.5$ بیانگر فیروز پیشرفته کبی است.

-FIB4 از سن همراه با ۳ متغیر تعداد پلاکت، AST و ALT تشکیل شده است و حساسیت ۸۵ درصد و ویژگی ۶۵ درصد برای تشخیص فیروز پیشرفته دارد.

-FibroMeter شامل ۷ متغیر سن، وزن، قندخون ناشتا، AST، ALT، فریتین و تعداد پلاکت است که

حدود ۲۰ درصد از کودکان و بزرگسالان با NAFLD دیده می‌شود. بنابراین، موارد مثبت با تیتراهای کم (به عنوان مثال، ANA 1:40) تشخیص NAFLD را رد نمی‌کنند، اما بیماران با تیترا مثبت بالا باید برای احتمال ابتلا به هپاتیت خود ایمنی بررسی شوند. اگر این آزمایش‌ها غیر طبیعی یا شک برانگیز است، باید بیماران با آزمایش‌های تخصصی‌تر پیگیری شوند (۹).

ارزیابی

اگر ALT برای بیش از شش ماه، بیش از دو برابر حد مجاز طبیعی باقی مانده باشد (چه بیمار کاهش وزن داشته چه نداشته نباشد)، برای تشخیص و تعیین شدت بیماری کبد چرب و به ویژه تعیین میزان التهاب و فیروز، بیوپسی کبد توصیه می‌شود. در حال حاضر، کودکان با NAFLD در مقایسه با نوجوانان و بزرگسالان، اغلب ویژگی‌های هیستوپاتولوژیک منحصر به فردی از جمله التهاب پورتال و فیروز پورتال در غیاب بالونینگ (ballooning) نشان می‌دهند. این الگوی بافت شناسی، NAFLD نوع ۲ نامیده شده است، در حالی که الگوی معمولی در بزرگسالان NAFLD نوع ۱ نامیده می‌شود (۱۰). اگر بیمار حاضر به انجام بیوپسی کبدی نشود، باید همچنان به مشاوره و حمایت از کاهش وزن ادامه داد و هر ۶ ماه یکبار میزان آمینوترانسفراز را بررسی کرد. اگر میزان آمینوترانسفراز بسیار بالاتر از دو برابر حد بالایی طبیعی باشد، یا اگر علائم عصبی، اسپلنومگالی یا سایر علائم بیماری کبدی وجود داشته باشد، بررسی‌های پیش‌تری لازم است. بیماران که به طور زودرس به بیماری کبدی مبتلا می‌شوند یا علائم یا ویژگی‌های غیرطبیعی دیگری دارند نیز باید برای اختلالات مونوژنیک که خود را با علائم کبد چرب در سنین خیلی پایین نشان می‌دهد، ارزیابی شوند. این اختلالات شامل خطاهای مادرزادی متابولیسم اسیدهای چرب، اختلالات پراکسی زوم (peroxisome disorder)، اختلالات ذخیره‌سازی لیزوزومی و بیماری ویلسون هستند (۴۱).

حساسیت ۷۹ درصد و ویژگی ۹۶ درصد برای تعیین فیروز قابل توجه دارد.

BARD=3-4 با درجه سفتی کبد F3-4 در ترانزیت الاستوگرافی با حساسیت ۸۴/۶ درصد، اختصاصیت ۷۲/۳ درصد، ارزش اخباری مثبت ۴۵/۸ درصد، ارزش اخباری منفی ۹۴/۴ درصد و دقت ۷۵ درصد همراه بود. BAAT=3-4 با درجه سفتی کبد F3-4 در ترانزیت الاستوگرافی با حساسیت ۹۱/۵ درصد، اختصاصیت ۹۳/۶ درصد، ارزش اخباری مثبت ۷۲/۷ درصد، ارزش اخباری منفی ۸۹/۸ درصد و دقت ۸۶/۶۶ درصد همراه بود (۴۲).

ارتباط معنی داری بین BAAT (شامل $BMI \geq 28$, AST/ALT ، وجود دیابت) با درجه سفتی کبد در الاستوگرافی دیده شد و در مواردی که الاستوگرافی یا بیوپسی کبد در دسترس نیست یا بیمار تمایل به انجام آن‌ها ندارد، استفاده از BAAT و BARD برای تعیین شدت سفتی کبد قابل استفاده می‌باشد (۴۲).

درمان

باتوجه به یافته‌های حاصل از مطالعات بررسی شده، کبد چرب یک مشکل سلامتی رو به رشد در سراسر جهان است که ممکن است به استاتو هپاتیت غیر آلرژیک، سیروز و عاملی برای کارسینوم سلول‌های سرطانی تبدیل شود. دو نوع متفاوتی از NAFLD کودکان وجود دارد که ویژگی‌های بالینی، جمعیت شناختی و پاتوفیزیولوژیک متفاوت دارند. در کودکان مبتلا به NAFLD بین ۲ تا ۱۸ ساله، ۵۱ درصد نوع ۲ و ۱۷ درصد نوع ۱ است (۴۳).

درمان قطعی ثابت شده برای کبد چرب غیرالکلی وجود ندارد. اگرچه اصلاح ریسک فاکتورها مثل چاقی، دیابت و هایپرلیپیدمی اغلب توصیه می‌شود، کاهش وزن تنها درمان مفید و سودمند است.

مدیریت وزن تنها درمان معتبر برای NAFLD است؛ مطالعات غیر تصادفی کوچک در کودکان نشان داده‌اند

که بعد از کاهش وزن، در بافت‌شناسی کبد و سطح فعالیت آمینوترانسفرازها بهبودی حاصل شده است. تاکید بر فعالیت بدنی نیز مفید است زیرا باعث بهبود حساسیت به انسولین می‌شود و به نظر می‌رسد مقاومت به انسولین واسطه مهمی برای ایجاد و پیشرفت NAFLD است. در یک مطالعه، نشان داده شد که فعالیت بدنی مستقل از کاهش وزن باعث بهبود NAFLD می‌شود. دستورالعمل‌های انجمن گوارش آمریکا (AGA-American Gastroenterological Association) اصلاح شیوه زندگی با هدف کاهش وزن را به عنوان اولین خط درمان برای کودکان چاق با NAFLD توصیه می‌کند. برای برخی نوجوانان با چاقی شدید، می‌توان روش‌های جراحی برای رسیدن به کاهش وزن را توصیه کرد (۲، ۴۱، ۴۴).

یافتن داروهایی که باعث درمان کبد چرب غیرالکلی و استاتو هپاتیت غیرالکلی می‌شوند، در دست تحقیق است. استفاده از برخی داروها تحت بررسی می‌باشد. این داروها شامل استفاده از ویتامین E، متفورمین و تiazولیدین‌ها است. در مطالعات کوچک، هیچ کدام از اینها مزیت قانع‌کننده‌ای نسبت به مداخله شیوه زندگی به تنهایی نشان نداده‌اند. در یک کارآزمایی تصادفی کنترل شده با پلاسبو که شامل ۱۷۸ کودک و نوجوان مبتلا به استاتو هپاتیت ثابت شده با بیوپسی بود، هیچ نتیجه‌ای از درمان با ویتامین E و یا متفورمین بر سطح اولیه آمینوترانسفراز سرم دیده نشد. با این حال، پس از ۹۶ هفته درمان، ۵۸ درصد کسانی که تحت درمان با ویتامین E قرار داشتند و ۴۱ درصد کسانی که تحت درمان با متفورمین بودند، از نظر بافت‌شناسی بهبود یافته بودند، در حالی که در کسانی که با دارونما درمان می‌شدند، فقط ۲۱ درصد بهبودی دیده شد. درصدی از این بهبود ممکن است به علت کاهش وزن بوده باشد، زیرا همه بیماران در طول مطالعه در مورد رژیم غذایی و ورزش مشاوره داده شده بودند. بر اساس نتایج این آزمایش تصادفی، دستورالعمل AGA نتیجه‌گیری می‌کند که ویتامین E (۸۰۰ واحد بین‌المللی روزانه) منجر به بهبود

جدول شماره ۲: روش های درمانی کبد چرب غیر الکلی (۴۸)

درمان دارویی	درمان غیر دارویی
داروهای کاهش وزن	اصلاح شیوه زندگی
اورلیستات	رژیم غذایی
سیوترامین	ورزش
داروهای حساس کننده های انسولین	ترکیب رژیم و ورزش
تيازولادین دیون ها	جراحی
متفورمین	جراحی باریتریک محدود کننده
داروهای ضدفیروتیک / هیپوتیروئیک	جراحی باریتریک سوء جذبی
آنتی اکسیدان (ویتامین ای)	ترکیب جراحی باریتریک محدود کننده و سوء جذبی
اورسودی اکسی کولیک اسید	پیوند کبد
سایر داروها	

هدف درمان

هدف درمان در درجه اول بهبود NAFLD (کاهش استئاتوز، کاهش التهاب و یا فیروز) و در درجه بعدی بهبود NASH است. طول مدت درمان برای این تغییرات بافت شناسی مشخص نیست. کودکانی که مبتلا به بیماری های مزمن کبدی هستند، در صورتی که مبتلا به هپاتیت A و B شوند، در خطر مرگ و میر بالاتری هستند. پیشنهاد می شود برای همه کودکانی که مبتلا به بیماری های کبدی هستند، واکسن هپاتیت A تزریق شود. در حال حاضر همه نوزادان واکسن هپاتیت B را در زمان نوزادی دریافت می کنند، بنابراین اکثر کودکان مبتلا به NAFLD نسبت به ابتلا به هپاتیت B مقاوم هستند. کودکان مبتلا به NAFLD ممکن است در زمینه بیماری های همراهشان (مانند دیابت) و یا دیگر بیماری ها (اختلال بیش فعالی، اختلالات روانپزشکی، عفونت ها و ...) نیاز به دریافت داروهایی داشته باشند که دارای سمیت کبدی است (۱۰).

نتایج مطالعات انجام شده در زمینه ارتباط بین NASH و سطح لیپوپروتئین های مرتبط با خطر ابتلا به بیماری های عروق کرونر به ویژه HDL-C نشان دادند که بهبود شواهد بافت شناسی التهاب در کبد (بهبودی NASH در کودکان)، با کاهش ریسک ابتلا به بیماری های عروق کرونر همراه است. استاتوز در کبد ناشی از انباشت اسیدهای چرب در هپاتوسیت ها است، بیش از مکانیسم های هپاتوسیت برای حفظ homeostasis و دفاع از خود را از خطر اکسیداتیو اسیدهای چرب با تجمع

بافت شناسی در NAFLD در کودکان می شود، اما اطلاعات کافی برای ایجاد توصیه های خاص برای استفاده در بالین وجود ندارد (۴۵). مطالعاتی در زمینه تاثیر پروبیوتیک ها نیز اثرات مثبتی را در درمان کودکان مبتلا به NAFLD نشان دادند. مطالعات انسانی نشان دادند توزیع باکتری های روده می تواند بر روی کبد تاثیر داشته باشد زیرا کبد به طور مداوم در معرض تولیدات این باکتری ها در روده قرار دارند. در یک مطالعه نیز مشاهده شد پیشرفت NAFLD در کودکان با محتوای باکتریال روده آن ها ارتباط دارد. با همین پیش زمینه، محققین امید دارند پره بیوتیک ها و پروبیوتیک ها بتواند در درمان کودکان مبتلا به NAFLD و کودکان چاق کمک کننده باشد (۴۶). در خصوص داروهای با منشأ گیاهی نیز مطالعاتی انجام شده است. عصاره بذر گیاه خارمریم که به آن سیلیمارین (Silymarin) گفته می شود، ترکیبی از فلاونوئیدهاست و چهار ماده شاخص موجود در آن شامل سیلیبین (Silybin)، ایزوسیلیبین (Isosilybin)، سیلی کریستین (Silycristin) و سیلی دیانین (Silydianin) هستند. نتایج یک مطالعه نشان داده شده است که سیلی مارین می تواند در درمان NAFLD در کودکان کاربرد داشته باشد (۴۷). هر چند مطالعات انجام شده در این زمینه با حجم نمونه کم انجام شده است و برای تایید تاثیر آن ها نیاز به شواهد بیش تری می باشد. دکوزاهگزانویک اسید (docosahexaenoic acid) و روغن ماهی نیز در درمان کودکان مبتلا به NASH مورد بررسی قرار گرفتند. دکوزاهگزانویک اسید در یک مطالعه محدود نتوانست اثر بخش باشد. در مورد روغن ماهی نیز برخی مطالعات نشان دادند که NASH را بدتر می کند (۱۰). برخی مطالعات نیز بر روی داروهای ضد التهابی، ضد فیروز و آنتی اکسیدان مانند لوزارتان، سیستامین (cysteamine) (از دسته آمینوتیول ها (amino-thiol)) در درمان کودکان مبتلا به NAFLD در حال انجام است (۱۰). در جدول شماره ۲ روش های درمانی کبد چرب غیر الکلی به صورت خلاصه اشاره شده است.

کبد، مشاوره با متخصص گوارش توصیه می‌شود. برای بیمارانی که به کاهش وزن پاسخ نمی‌دهند، بیوپسی کبدی برای تایید تشخیص می‌تواند کمک کننده باشد. مطالعات زیادی در مورد NAFLD در کودکان مبتلا به دیابت نوع دو انجام نشده است. درمان، مبتنی بر کاهش وزن تدریجی و بهبود مقاومت به انسولین است، در حالی که حفظ کنترل قند خون نیز بسیار اهمیت دارد. کاهش بیش از حد سریع وزن می‌تواند فرد را در معرض فیروز کبدی قرار دهد. گرچه متفورمین در بیماران مبتلا به بیماری کبد به علت افزایش خطر ابتلا به اسیدوز لاکتیک ممنوع است، اما در چندین مطالعه کوچک مشاهده شده هیچ سمیتی از مصرف متفورمین در بیماران مبتلا به NASH گزارش نشده است. به دلیل تعداد پایین بیماران درمان شده و کیفیت پایین گزارش ها، برای استفاده از متفورمین در درمان NAFLD یا NASH در کودکان نمی‌تواند توصیه خاصی انجام داد. با این حال، به دلیل این که متفورمین اغلب عامل اول انتخاب برای درمان دیابت نوع دو است، منطقی است که درمان با متفورمین را ادامه داد و همزمان سطوح آمینوترانسفراز سرم دقیقاً تحت بررسی قرار گیرد و اگر آمینوترانسفراز سرم به بیش از ۲/۵ برابر حد طبیعی افزایش یافت، دارو قطع شود (۵۲). مطالعات نشان داده است که سیلیمارین در کاهش درجه کبد چرب در کودکان مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی سودمند می‌باشد (۴۷).

سپاسگزاری

این مقاله با تلاش ارزشمند اساتید مرکز تحقیقات و بیماری‌های گوارش و کبد قم جمع‌آوری گردیده است؛ بدین وسیله از همکاری و مساعدت مسئولین مربوطه تشکر و قدردانی می‌شود.

References

1. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and

تری گلیسیرید و اسیدهای چرب آزاد در هپاتوسیت‌ها، استرس اکسیداتیو در سطح سلول‌های کبدی افزایش می‌یابد. مطالعات نشان دادند که در افراد مبتلا به NASH، سطح HDL پایین‌تر است و نسبت HDL به تری گلیسیرید به بیش‌تر از ۳ می‌رسد. در کودکانی که برای آن‌ها درمان NASH انجام شده و از نظر بافت‌شناسی NASH بهبود یافته است، سطوح پلاسمایی لیپوپروتئین‌هایی که با خطر ابتلا به بیماری عروق کرونر ارتباط دارند نیز بهبود داشته است (۱۰).

مطالعات نشان دادند که در حدود ۲۰ درصد از جوانان مبتلا به دیابت نوع دو، ALT سرم بیش‌تر از دو برابر طبیعی دارند و بیش‌تر این موارد به NAFLD مربوط می‌شود (۴۹).

در مطالعه TODAY، از میان ۹۲۷ نوجوان ۱۰ تا ۱۷ ساله مبتلا به دیابت نوع دو، ۶/۵ درصد سطح آمینوترانسفراز افزایش یافته در حد ۱/۵ تا ۲/۵ برابر بالاتر از حد مجاز داشتند (۵۰). بر اساس مطالعات انجام شده، ۶/۶ درصد از کودکان ایرانی مبتلا به CLD که به عنوان سیروز کریپتوزنیک تشخیص داده می‌شوند، از NICC رنج می‌برند، بنابراین تشخیص زودهنگام و درمان مناسب با D-Penicillamine برای بقا در بیماران مبتلا به NICC مهم هستند. از این رو پیشنهاد شده است که همه کودکان مبتلا به سیروز کریپتوزنیک برای NICC ارزیابی شوند (۵۱). مراقبت منظم کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع دو باید شامل معاینه شکم برای هپاتومگالی و کنترل غلظت آمینوترانسفراز سرم برای کنترل بیماری کبد باشد. اگر ناهنجاری‌ها تشخیص داده شود، دیگر علل اختلال عملکرد کبدی باید رد شوند. اگر علت دیگری تشخیص داده نشد، کاهش وزن تدریجی توصیه می‌شود. در صورت وجود اختلالات کبدی پس از کاهش وزن یا پیشرفت بیماری

pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116(6): 1413-1419.

2. Huang JS, Barlow SE, Quiros-Tejiera

- RE, Scheimann A, Skelton J, Suskind D, et al. Childhood obesity for pediatric gastroenterologists. *J pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56(1): 99-109.
3. Feldstein AE, Charatcharoenwithaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut* 2009; 58(11): 1538-1544.
 4. Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, Blumkin AK, Cook S. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Circulation* 2008; 118(3): 277-283.
 5. Zhang H, Yang H, Lai C, Xu X, Huang K, Fu J. Quantitative relationship between liver fat content and metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Clin Endocrin* 2015; 83(1): 43-49.
 6. Schwimmer JB, McGreal N, Deutsch R, Finegold MJ, Lavine JE. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatrics* 2005; 115(5): e561-e565.
 7. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr* 2000; 136(6): 727-733.
 8. Welsh JA, Karpen S, Vos MB. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988-1994 to 2007-2010. *J Pediatr* 2013; 162(3): 496-500.
 9. Kohli R, Sunduram S, Mouzaki M, et al. Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Report from the Expert Committee on Nonalcoholic Fatty Liver Disease (ECON). *J Pediatr* 2016; 172: 9-13.
 10. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64(2): 319-334.
 11. Mandato C, Lucariello S, Licenziati MR, Franzese A, Spagnuolo MI, Ficarella R, et al. Metabolic, hormonal, oxidative, and inflammatory factors in pediatric obesity-related liver disease. *J Pediatr* 2005; 147(1): 62-66.
 12. Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behling C, Newbury R, Lavine JE. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr* 2003; 143(4): 500-505.
 13. Rehm JL, Connor EL, Wolfram PM, Eickhoff JC, Reeder SB, Allen DB. Predicting hepatic steatosis in a racially and ethnically diverse cohort of adolescent girls. *J Pediatr* 2014; 165(2): 319-325.
 14. Wiegand S, Keller KM, Robl M, L'Allemand D, Reinehr T, Widhalm K, et al. Obese boys at increased risk for nonalcoholic liver disease: evaluation of 16,390 overweight or obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34(10): 1468-1474.
 15. Nobili V, Cutrera R, Liccardo D, Pavone M, Devito R, Giorgio V, et al. Obstructive sleep apnea syndrome affects liver histology and inflammatory cell activation in pediatric nonalcoholic fatty liver disease, regardless of obesity/insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(1): 66-76.
 16. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118(4): 1388-1393.
 17. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto

- E, Miyagawa S, Abe I, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995; 40(9): 2002-2009.
18. Chan DF, Li AM, Chu WC, Chan MH, Wong EM, Liu EK, et al. Hepatic steatosis in obese Chinese children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28(10): 1257-1263.
 19. Hosseini SM, Mousavi S, Poursafa P, Kelishadi R. Risk Score Model for Predicting Sonographic Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents. *Iran J Pediatr* 2011; 21(2):181-187 (Persian).
 20. Shiasi Arani K, Taghavi Ardakani A, Moazami Goudarzi R, Talari HR, Hami K, Akbari H, et al. Effect of Vitamin E and Metformin on Fatty Liver Disease in Obese Children-Randomized Clinical Trial. *Iran J Public Health*. 2014; 43(10):1417-1423 (Persian).
 21. Shiasi-Arani K, Haghshenas M, Talari H, Heidari F. Prevalence of fatty liver disease in obese children and adolescents who referred to pediatric clinic of kashan university of medical sciences, iran (2012-2013). *J Babol Univ Med Sci* 2013; 15(5): 77-83 (Persian).
 22. Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H, Camacho-Hubner C, Chiarelli F, Eliakim A, et al. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(3): 1871-1887.
 23. Baldrige AD, Perez-Atayde AR, Graeme-Cook F, Higgins L, Lavine JE. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *J Pediatr* 1995; 127(5): 700-704.
 24. Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30(1): 48-53.
 25. Tazawa Y, Noguchi H, Nishinomiya F, Takada G. Serum alanine aminotransferase activity in obese children. *Acta Paediatr* 1997; 86(3): 238-241.
 26. Kinugasa A, Tsunamoto K, Furukawa N, Sawada T, Kusunoki T, Shimada N. Fatty liver and its fibrous changes found in simple obesity of children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3(3): 408-414.
 27. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, et al. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 1997; 42(7): 1428-1432.
 28. Vajro P, Fontanella A, Perna C, Orso G, Tedesco M, De Vincenzo A. Persistent hyperaminotransferasemia resolving after weight reduction in obese children. *J Pediatr* 1994; 125(2): 239-241.
 29. Seyedian SS, Hajiani E, Hashemi SJ, Masjedizadeh A, Shayesteh AA, Alavinejad P, et al. Relationship between serum ferritin level and transient elastography findings among patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Family Med Prim Care* 2017; 6(4): 750-754.
 30. Carter-Kent C, Yerian LM, Brunt EM, Angulo P, Kohli R, Ling SC, et al. Nonalcoholic steatohepatitis in children: a multicenter clinicopathological study. *Hepatology* 2009; 50(4): 1113-1120.
 31. Molleston JP, Schwimmer JB, Yates KP, Murray KF, Cummings OW, Lavine JE, et al. Histological abnormalities in children with nonalcoholic fatty liver disease and normal or mildly elevated alanine aminotransferase levels. *J Pediatr* 2014; 164(4): 707-713.
 32. Sundaram SS, Sokol RJ, Capocelli KE, Pan Z, Sullivan JS, Robbins K, et al. Obstructive sleep apnea and hypoxemia are associated with advanced liver histology in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr* 2014; 164(4): 699-706.

33. Schwimmer JB, Dunn W, Norman GJ, Pardee PE, Middleton MS, Kerkar N, et al. SAFETY study: alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease. *Gastroenterology* 2010; 138(4): 1357-1364.
34. Radetti G, Kleon W, Stuefer J, Pittschieler K. Non-alcoholic fatty liver disease in obese children evaluated by magnetic resonance imaging. *Acta Paediatr* 2006; 95(7): 833-837.
35. Shannon A, Alkhoury N, Carter-Kent C, Monti L, Devito R, Lopez R, et al. Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children With NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53(2): 190-195.
36. Schwimmer JB, Middleton MS, Behling C, Newton KP, Awai HI, Paiz MN, et al. Magnetic resonance imaging and liver histology as biomarkers of hepatic steatosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2015; 61(6): 1887-1895.
37. McNair A. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): why biopsy? *Gut* 2002; 51(6): 898-899.
38. Baker S, Barlow S, Cochran W, Fuchs G, Klish W, Krebs N, et al. Overweight children and adolescents: a clinical report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40(5): 533-543.
39. Bohte AE, Koot BG, van der Baan-Slootweg OH, Bipat S, Nederveen AJ, Jansen PL, et al. US cannot be used to predict the presence or severity of hepatic steatosis in severely obese adolescents. *Radiology* 2012; 262(1): 327-334.
40. Hormati A, Hajiani E, Alavinejad P, Shayesteh AA, Masjedizadeh AR, Hashemi SJ. Evaluation of Breast Cancer Radiotherapy Induced Liver Fibrosis by Elastography. *J Gastroenterol Hepatol Res* 2014; 3(7): 1108-1113.
41. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012; 142(7): 1592-1609.
42. Hormati A, Hajiani E, Shayesteh AA, Masjedizadeh A, Hashemi SJ, Seyedian SS, et al. The diagnostic value non invasive tests in predicting liver fibrosis The Diagnostic Value Non Invasive Tests in Predicting Liver Fibrosis. *Jundishapur Sci Med J* 2014; 13(5): 533-543 (Persian).
43. Ozturk Y, Soylu OB. Fatty liver in childhood. *World J Hepatol* 2014; 6(1): 33-40.
44. Nobili V, Socha P. Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Current Thinking. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66(2): 188-192.
45. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305(16): 1659-1568.
46. Nobili V, Cucchiara S. The Use of Probiotics in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Teachable Moment or Missed Opportunity? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64(3): 336-337.
47. Iranikhah A, Shapouri J, Heidari A, Aghaali M, Hajian H. Effects of Silymarin on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: A Crossover Clinical Trial. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2017; 26(144): 119-126 (Persian).
48. Hormati A. A comprehensive review of fatty liver book. Qom: 2016. (Persian).

49. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Lancet* 2007; 369(9575): 1823-1831.
50. Laffel L, Chang N, Grey M, Hale D, Higgins L, Hirst K, et al. Metformin monotherapy in youth with recent onset type 2 diabetes: experience from the prandomization run-in phase of the TODAY study. *Pediatr Diabetes* 2012; 13(5): 369-375.
51. Khodadad A, Iranikhah A, Mir-Nasseri S, NajafiSani M. Liver Copper Storage Disease in Children with Cryptogenic Chronic Liver Disease. *GOVARESH Journal* 2006; 11(2): 75-79 (Persian).
52. Rakoski MO, Singal AG, Rogers MA, Conjeevaram H. Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32(10): 1211-1221.