REVIEW ARTICLE

Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Children

Abolfazl Iranikhah[1],
Ahmad Hormati[2,3],
Mansoureh Shakeri[4],
Mohammad Aghaali[5]

[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)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و هشتم شماره ۱۶۵ مهر سال ۱۳۹۷ (۲۴۲-۲۳۰)

بیماری کبد چرب غیرالکلی در کودکان

ابولفضل ایرانی خواه[۱]
احمد حرمتی[۲و۳]
منصوره شاکری[۴]
محمد آقاعلی[۵]

چکیده

بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) شایع‌ترین علت بیماری کبد در کودکان می‌باشد. با افزایش شیوع چاقی کودکان، NAFLD به طور فزاینده‌ای در کودکان دیده می‌شود. 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. روش‌های تشخیصی این بیماری، تست‌های آزمایشگاهی، بیومارکرها، مطالعات تصویربرداری ازقبیل سونوگرافی، CT، MRI و بیوپسی می‌باشد. 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 بیماری کبد چرب کودکان و تشخیص و درمان زود هنگام و صحیح این بیماری می‌تواند منجر به کاهش عوارض ناشی از بیماری گردد. لذا در این مطالعه به منظور مروری سیستماتیمک بر مطالعات انجام شده با استفاده مقالات موجود مشابه در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed ProQuest، Scopus و Google Scholar در مورد بیماری و علایم کبد چرب کودکان، همه‌گیرشناسی، اتیولوژی، عوارض و سیر بیماری، یافته‌های آزمایشگاهی، روش‌های تشخیص افتراقی و درمان و پیگیری بیماری تا سال ۱۳۹۶ پرداخته شده است.

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

مقدمه

بیماری کبد چرب غیرالکلی NAFLD (Non-alcoholic fatty liver disease) شایع‌ترین علت بیماری کبد در کودکان می‌باشد و به صورت یک طیف بالینی ناهنجاری‌های کبدی همراه با چاقی است(۲،۱). این ناهنجاری‌ها دو دسته می‌باشند: دسته اول، استئاتوز (افزایش چربی کبد بدون التهاب) و دسته دوم، استاتو هپاتیت غیرالکلی (افزایش چربی کبد به همراه التهاب، NASH (Non-alcoholic steatohepatitis). سیر

مولف مسئول: احمد حرمتی- قم: بلوار بهشتی، بیمارستان شهید بهشتی، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد E-mail: hormatia@yahoo.com
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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

طبیعی NASH در کودکان به خوبی شناخته نشده است، اما در بعضی موارد ممکن است به فیبروز، 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 فیبروز پیشرفته و سیروز متغیر است. در حال حاضر کبد چرب غیرالکلی به عنوان یکی از علل اصلی بیماری‌های مزمن کبدی در کودکان مطرح بوده است. انتظار می‌رود که در آینده نزدیک، این بیماری به عنوان شایع‌ترین 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(۵،۴). در واقع چاقی شایع‌ترین 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 مطالعه‌ای، شواهد بافت شناسی استاتوهپاتیت 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 بیش‌تر است. افراد سفید پوست دارای سطوح متوسط خطر هستند. در این مطالعه از بررسی‌های بافت‌شناسی 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 باBMI 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 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).

غربالگری

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 با 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 بیش‌تر است(۱۰).

پاتوژنز

NAFLD در افراد دارای اضافه وزن و چاق نیز به طور کامل شناخته نشده است، اما به نظر می‌رسد در پاتوژنز آن مقاومت به انسولین، یک مولفه مهم باشد(۱۲،۱۱). 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 بیش‌تر از دخترها به این بیماری مبتلا می‌شوند و کودکان چاق در خطر بالاتری برای ابتلا به NAFLD قرار دارند، هرچند همه کودکان مبتلا به NAFLD چاق نیستند(۱۴).

بیماری های همراه

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

اشاره شده است. هرچند 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 بیماری های مرتبط با کبد چرب غیرالکلی (۱۰)

فنوتیپ	تعریف
NAFLD	طیف وسیعی از بیماری ها را شامل می شود تجمع چربی در کبد در غیاب مصرف الکل، بیماری های ژنتیکی و یا داروهایی است که باعث استئاتوز می شوند. تجمع چربی در کبد (معمولاً چربی بیش از ۵ درصد) با تصویربرداری، اندازه گیری مستقیم یا تخمین بافت شناسی تعیین می گردد.
NAFL	استئاتوز بدون تغییرات خاص که نشان دهنده استئاتوهپاتیت باشد، یا یا بدون فیبروز
NASH	استئاتوز کبدی با التهاب، با یا بدون آسیب به هپاتوسیت ها و فیبروز
NAFLD همراه با فیبروز	NAFl یا NASH که همراه با فیبروز محیطی، پورتال یا سینوزوئیدال باشد.
NAFLD همراه با سیروز	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 براساس سطح خونی آمینوترانسفرازها باشد یا یافته‌های سونوگرافی)، متفاوت است. در مطالعه کالبد شکافی ۷۴۲ کودک و نوجوان، شیوع کبد چرب به طور کلی ۹/۶ درصد و در کودکان چاق ۳۸ درصد گزارش شد(۱۶).

تشخیص های افتراقی استئاتوز کبدی در کودکان

۱. اختلالات متابولیک و ژنتیکی از قبیل NAFLD، اختلالات میتوکندریال و اکسیداسیون اسیدهای چرب، کمبود سیترین (Citrin deficiency)، بیماری ویلسون، دیابت کنترل نشده، دیستروفی چربی، کمبود لیپوزومال اسید لیپاز (Lysosomal acid lipase deficiency)، هایپرلیپیدمی خانوادگی(Familial combined hyperlipidemia)، هایپوبتالیپوپروتئینمیا (Abeta-/hypobetalipoproteinemia)، داروها از قبیل آمیودارون، کورتون ها، متوتروکسات، برخی داروهای ضدجنون و ضد افسردگی سدیم والپرات، رژیم غذایی از قبیل کواشیورکو، مصرف الکل، کاهش ناگهانی وزن به روش‌های جراحی و تغذیه وریدی و 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 استاتوز 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 ۱۷درصد ذکر کردند(۲۱-۱۹).

بحث

هدف از مطالعه حاضر مروری بر یافته های بالینی و درمان بیماری کبد چرب کودکان تا سال ۱۳۹۶ است.

در این مطالعه مروری، با استفاده از بانک های اطلاعاتی Scopus، ProQuest، 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 metabolicsyndrome 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 ورورد مطالعاتی بود که بر روی کودکان انجام شده بود و معیار خروج شامل مقالاتی که ارتباط با موضوع مورد بررسی نداشتند، مطالعات مداخله ای، 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 ورورد وارد مطالعه شد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

اکثر بیماران مبتلا به NAFLD بدون علامت هستند(۲۲). 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(۲۴،۲۳). به ندرت علائم اختصاصی درگیری کبد نیز ممکن وجود داشته باشد مانند اریتم پالمار، آنژیوماتا عنکبوتی، ضعف عضلانی، زردی یا انسفالوپاتی. اختلالات آزمایشگاهی شامل افزایش ترانس آمینازهای کبدی (آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آسپارتات آمینوترانسفراز (AST)، آلکالین فسفاتاز و گاما گلوتامیل ترانسپپتیداز (GGT-Gamma-glutamyl transferase) می‌باشد(۲۶،۲۵،۲). این اختلالات با کاهش وزن بهبود می‌یابد(۲۸،۲۷). مطالعات نشان داده‌اند که بین سطح فریتین سرم و فیبروز کبد در میان بیماران NAFLD، ارتباط وجود دارد و اگر این نتایج در تحقیقات بیش‌تری تکرار شود، اندازه‌گیری سطح فریتین سرم برای پیش‌بینی احتمال فیبروز پیشرفته کبد توصیه می‌شود(۲۹). برای تشخیص مواردی از NAFLD که اهمیت بالینی دارند، اندازه‌گیری سطح خونی ترانس آمینازهای کبدی حساسیت متوسطی دارند(۳۰). به عنوان مثال، در مطالعه‌ای 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 آن‌ها به میزان متوسط بالا بود (سطح ALT، ۲۶ تا ۵۰ در پسران و ۲۳ تا ۴۴ در دختران) فیبروز دیده شد(۳۱). فیبروز پیشرفته (فیبروز اتصالی (bridging fibrosis) یا سیروز) در هیچ یک از کودکان با ALT طبیعی دیده نشد(۳۲). بنابراین، آزمایش‌های بیوشیمیایی در پیش‌بینی 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 می‌باشند(۳۳).

تصویربرداری ممکن است وجود کبد چرب را تایید کند که نشان‌دهنده افزایش اکوژنیک در سونوگرافی است(۳۵،۳۴). تکنیک‌های پیشرفته برای تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) اندازه‌گیری دقیق‌تر از استئاتوز را فراهم می‌کند(۳۶). با این حال، شدت استئاتوز کبدی همبستگی کاملی با علائم بالینی، میزان افزایش ترانس آمیناز کبد یا ویژگی‌های التهابی در بافت‌شناسی (استاتو هپاتیت) ندارد(۳۸،۳۷). از آن‌جا که حساسیت و ویژگی استاتوهپاتیت کم است، کاربرد بالینی اولتراسونوگرافی یا MRI برای تشخیص بیماری کبد چرب بحث برانگیز است(۳۹). مطالعات نشان می‌دهد معیار توده بدنی BMI (Body Mass Index) با درجه سفتی کبد در ترانزینت الاستوگرافی ارتباط دارد، هم‌چنین این مطالعه نشان داد که در بدخیمی‌های 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). اندیکاسیون‌های 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 می‌تواند به‌طور قابل اعتماد بین استئاتوز ساده، استئاتوهپاتیت و فیبروز افتراق قائل شود و هم‌چنین می‌تواند در رد سایر علت‌های افزایش آمینوترانسفرازهای سرم کمک کننده باشد. اگر ALT بیش از دو برابر حد مجاز طبیعی باشد، باید برای هپاتیت ویروسی (آنتی‌بادی ضد هپاتیت C و آنتی ژن هپاتیت B(HBsAg)، بیماری ویلسون (ceruloplasmin) و کمبود آنتی تریپسین آلفا ۱ (سطح آنتی تیپسین آلفا ۱ و هم‌چنین "pi" تایپ یا فنوتیپ) ارزیابی انجام شود. هپاتیت اتوایمیون را نیز می توان با بررسی آنتی‌بادی‌های خود ایمنی (ANA)، آنتی‌بادی‌های ضد کبد-کلیه-عضله (anti-LKM) و آنتی‌بادی‌های ضد میتوکندری (AMA) و سطح کلی ایمونوگلوبولین G (IgG) و بررسی سابقه خانوادگی بیماری‌های خودایمنی غربالگری کرد. باید توجه داشت که آنتی‌بادی‌های خودایمنی سرم در

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

حدود ۲۰ درصد از کودکان و بزرگسالان با NAFLD دیده می‌شود. بنابراین، موارد مثبت با تیترهای کم (به عنوان مثال، ANA 1:40) تشخیص NAFLD را رد نمی‌کنند، اما بیماران با تیتر 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 فیبروز، بیوپسی کبد توصیه می‌شود. در حال حاضر، کودکان با NAFLD در مقایسه با نوجوانان و بزرگسالان، اغلب ویژگی های هیستوپاتولوژیک منحصر به فردی از جمله التهاب پورتال و فیبروز پورتال در غیاب بالونینگ (ballooning) نشان می دهند. 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 بیش‌تری لازم است. بیماران که به طور زودرس به بیماری کبدی مبتلا می شوند 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).

تابلوی (پانل) تشخیصی فیبروز

-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 α۲ ماکروگلوبولین، آپولیپوپروتئین A1، هاپتوگلوبولین، بیلیروبین توتال و GGT. محدودیت این پانل در بیماران ژیلبرت، کلستاز و التهاب حاد می‌باشد که هاپتوگلوبولین بالا دارند و در ۳۳ درصد موارد نمی‌تواند وجود یا عدم وجود فیبروز 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≥28 و ابتلا به دیابت هرکدام یک امتیاز می گیرد و AST/ALT≤ 0.8 دو امتیاز می‌گیرد.

-BAAT Score شامل BMI≥28,Age≥50,ALT> 2ULN,TG≥155× می‌باشد که هرکدام 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≤1.5 بیانگر فیبروز 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 فیبروز پیشرفته دارد.

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

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

BARD=3-4 با درجه سفتی کبد F3-4 در ترانزینت 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 ترانزینت 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≥28, Age≥50,ALT>×2ULN,TG≥155) و BARD (شامل BMI، AST/ALT و 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 برفعالیت 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(۴۴،۴۱،۲).

یافتن داروهایی که باعث درمان کبد چرب غیرالکلی و استئاتوهپاتیت غیرالکلی می‌شوند، در دست تحقیق است. استفاده از برخی داروها تحت بررسی می‌باشد. این داروها شامل استفاده از ویتامین E، متفورمین و تیازولیدیدین‌ها است. در مطالعات کوچک، هیچ‌کدام 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 استئاتو 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 می شدند، 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

بافت‌شناسی در NAFLD درکودکان می‌شود، اما اطلاعات کافی برای ایجاد توصیه‌های خاص برای استفاده در بالین وجود ندارد(۴۵). مطالعاتی در زمینه تاثیر پروبیوتیک‌ها نیز اثرات مثبتی را در درمان کودکان مبتلا به NAFLD نشان دادند. مطالعات انسانی نشان دادند توزیع باکتری‌های روده می‌تواند بر روی کبد تاثیر داشته باشد زیرا کبد به‌طور مداوم در معرض تولیدات این باکتری‌ها در روده قرار دارند. در یک مطالعه نیز مشاهده شد پیشرفت NAFLD در کودکان با محتوای باکتریال روده آن‌ها ارتباط دارد. با همین پیش زمینه، محققین امید دارند پره بیوتیک‌ها و پروبیوتیک‌ها بتواند در درمان کودکان مبتلا به NAFLD و کودکان چاق کمک کننده باشد(۴۶). در خصوص داروهای با منشا گیاهی نیز مطالعاتی انجام شده است. عصاره بذر گیاه خارمریم که به آن سیلیمارین (Silymarin) گفته می‌شود، ترکیبی از فلاونوئیدهاست و چهار ماده شاخص موجود در آن شامل سیلی‌بین (Silybin)، ایزوسیلی بین (Isosilybin)، سیلی کریستین (Silycristin) و سیلی‌دیانین (Silydianin) هستند. نتایج یک مطالعه نشان داده شده است که سیلی مارین می‌تواند در درمان NAFLD در کودکان کاربرد داشته باشد(۴۷). هرچند مطالعات انجام شده در این زمینه با حجم نمونه کم انجام شده است و برای تایید تاثیر آن‌ها نیاز به شواهد بیش‌تری می‌باشد. 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 می‌کند(۱۰). برخی مطالعات نیز بر روی داروهای ضد التهابی، ضد فیبروز و آنتی‌اکسیدان مانند لوزارتان، سیستامین (cysteamine) (از دسته آمینوتیول‌ها (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.

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

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

هدف درمان

هدف درمان در درجه اول بهبود NAFLD (کاهش استئاتوز، کاهش التهاب و یا فیبروز) و در درجه بعدی بهبود NASH است. طول مدت درمان برای این تغییرات بافت‌شناسی مشخص نیست. کودکانی که مبتلا به بیماری‌های 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 بیماری‌های کبدی هستند، واکسن هپاتیت A تزریق شود. در حال حاضر همه نوزادان واکسن هپاتیت B را در زمان نوزادی دریافت می‌کنند، بنابراین اکثر کودکان مبتلا به NAFLD نسبت به ابتلا به هپاتیت B مقاوم هستند. کودکان مبتلا به NAFLD ممکن است در زمینه بیماری‌های همراهشان (مانند دیابت) و یا دیگر بیماری‌ها (اختلال بیش فعالی، اختلالات روانپزشکی، عفونت‌ها و ...) نیاز به دریافت داروهایی داشته باشند که دارای سمیت کبدی است(۱۰).

نتایج مطالعات انجام شده در زمینه ارتباط بین NASH و سطح لیپوپروتئین‌های مرتبط با خطر ابتلا به بیماری‌های 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 بیماری‌های عروق کرونر همراه است. استاتوز در کبد ناشی از انباشت اسیدهای چرب درهپاتوسیت‌ها است، بیش از مکانیسم‌های هپاتوسیت برای حفظ homeostasis و دفاع از خود را از خطر اکسیداتیو اسیدهای چرب با تجمع

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

تری‌گلیسیرید 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 تری‌گلیسیرید به بیش‌تر از ۳ می‌رسد. در کودکانی‌که 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 درحدود 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 کریپتوژنیک تشخیص داده می شوند، 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 کریپتوژنیک 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 ناهنجاری ها 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 کبد، مشاوره با متخصص گوارش توصیه می‌شود. برای بیمارانی که به کاهش وزن پاسخ نمی‌دهند، بیوپسی کبدی برای تایید تشخیص می تواند 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 فیبروز 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 نمی تواند 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 می باشد(۴۷).

سپاسگزاری

این مقاله با تلاش ارزشمند اساتید مرکز تحقیقات و بیماری‌های گوارش و کبد قم جمع‌آوری گردیده است؛ بدین‌وسیله ازهمکاری 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 pathological severity. Gastroenterology 1999; 116(6): 1413-1419.
2. Huang JS, Barlow SE, Quiros-Tejeira

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

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, Charatcharoenwitthaya 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, Wolfgram 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

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 Int 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. Baldridge 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

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, Alkhouri 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).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

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 prerandomization 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]