

## مقایسه‌ی تأثیر رژیم درمانی اورسودزوکسی کولیک اسید و ویتامین E با ویتامین E به تنهایی در درمان استئاتوهپاتیت غیر الکلی (NASH)

دکتر سید مؤید علویان<sup>۱</sup>، دکتر زهرا فقیه ایمانی<sup>۲</sup>، دکتر مرتضی شعبان نژاد<sup>۳</sup>، دکتر پیمان ادیبی<sup>۴</sup>

### خلاصه

**مقدمه:** شیوع روزافزون چاقی و متعاقب آن سندرم متابولیک، باعث افزایش شیوع کبد چرب غیرالکلی شده است. هنوز درمان کاملاً قطعی برای کبد چرب در دسترس نیست. هدف از این مطالعه، مقایسه‌ی اثر بخشی ویتامین E همراه با اورسودزوکسی کولیک اسید (UDCA) با ویتامین E تنها به عنوان دو روش رایج درمان این بیماری بود.

**روش‌ها:** این مطالعه در قالب کارآزمایی در دو شاخه‌ی ویتامین E ۴۰۰ واحد روزانه به تنهایی و همراه با اورسودزوکسی کولیک اسید ۲۵۰ میلی‌گرم در هر ۸ ساعت به انجام رسید. بیمارانی که ALT غیر طبیعی و در سونوگرافی کبد چرب داشتند، به مطالعه وارد شده، در دو گروه تصادفی سازی شده برای ۶ ماه تحت درمان و پی‌گیری قرار گرفتند. کاهش ALT به زیر ۱/۵ برابر حد بالای طبیعی به عنوان پاسخ درمانی در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** بین ۱۶ نفر گروه درمان منفرد و ۱۹ نفر گروه درمان ادغام یافته، تفاوتی از نظر سنی (میانگین کلی ۴/۲ ± ۵۸/۵ سال) و جنسی (۵۴ درصد جنس مرد در کل) وجود نداشت. شاخص توده‌ی بدنی بین دو گروه تفاوتی نداشت و در طی مطالعه تغییر مشخص پیدا نکرد ( $1/2 \text{ kg/m}^2 \pm 28/8$ ). در گروه درمان ادغام یافته ۱۳ و در گروه منفرد ۹ نفر به هدف درمانی رسیدند ( $P = 0/46$ ). میانگین تغییرات ALT و AST در طی مداخله، بین دو گروه تفاوت آماری نداشت؛ ولی ترانس آمینازها به نسبت قبل از مطالعه، در اثر مداخله‌ی درمانی به صورت معنی‌داری حداقل ۳۰ IU/L کاهش یافت ( $P = 0/02$ ).

**نتیجه‌گیری:** درمان منفرد یا ترکیبی حاوی ویتامین E به طور متوسط در ۰/۶ افراد باعث دستیابی به بهبودی در عرض ۶ ماه می‌شود اما افزودن اورسودزوکسی کولیک اسید تأثیر درمانی قابل توجهی بر نتیجه‌ی درمان ندارد. تعداد کم نمونه باعث می‌شود که نتوان به راحتی در مورد اثر افزودن UDCA به ویتامین E قضاوت کرد.

**واژگان کلیدی:** ویتامین E، اورسوداکسی کولیک اسید، استئاتوهپاتیت غیر الکلی.

### مقدمه

می‌باشد (۳). NAFLD شایع‌ترین علت هایپرترانس آمینازمی بدون علامت در جامعه است و شیوعی در حدود ۳۰ درصد جامعه در کشورهای پیشرفته برای آن تخمین زده شده است (۶-۴). NAFLD با اختلالات متابولیکی مانند هایپرلیپیدمی و مقاومت به انسولین همراهی داشته است و در واقع تظاهر کبدی سندرم متابولیک می‌باشد (۸-۷).

شیوع چاقی و بیماری‌های مرتبط با آن، مانند کبد چرب، در سال‌های اخیر در کشورهای پیشرفته و در حال توسعه افزایش چشم‌گیری داشته است که علت اصلی آن شیوه‌ی ناصحیح زندگی می‌باشد (۲-۱). شیوع کبد چرب غیر الکلی (Non-alcoholic fatty liver disease) یا NAFLD در افراد چاق در حدود ۷۴-۵۷ درصد

<sup>۱</sup> استاد، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه بقیه ... (عج)، تهران، ایران.

<sup>۲</sup> دانشجوی دکتری تخصصی تغذیه، انستیتو تحقیقات تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

<sup>۳</sup> متخصص داخلی، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

<sup>۴</sup> دانشیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

نویسنده‌ی مسؤو: دکتر پیمان ادیبی، دانشیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

کبد چرب شامل یک طیف بیماری‌های کبدی است که در اثر تجمع چربی در کبد به وجود می‌آید و از یک تجمع ساده‌ی چربی تا هپاتیت و سیروز ناشی از آن متغیر می‌باشد. در یک سر از این طیف، استئاتوز هپاتیت غیر الکلی (Non-alcoholic steatohepatitis یا NASH) از لحاظ بافت‌شناسی به صورت استئاتوز، التهاب و فیروز است که می‌تواند به سمت سیروز یا نارسایی کبدی و هپاتوسلولار کارسینوما پیشرفت کند (۹-۱۰). در حدود ۳ درصد از افراد جامعه و حدود ۲۰-۱۵ درصد از افراد چاق و دارای اضافه وزن ممکن است دچار NASH شوند (۱۱)؛ بنابراین تشخیص و درمان به هنگام NAFLD/NASH بسیار اهمیت دارد.

اکثر بیماران مبتلا به NASH علامتی ندارند و تعداد کمی از بیماران ضعف، بی‌حالی، احساس ناخوش شکمی و درد مبهم شکمی در رفع فوقانی راست دارند؛ در معاینه‌ی بیماران در اکثر مواقع یافته‌ی غیر طبیعی به جز چاقی وجود ندارد (۱۲).

میزان آلانین آمینو ترانسفراز (ALT) در ۸۰ درصد از بیماران کبد چرب افزایش یافته، نسبت آسپارات آمینو ترانسفراز به آلانین آمینو ترانسفراز (AST/ALT) کمتر از یک می‌باشد (۱۴-۱۳). انجام سونوگرافی جهت بررسی کبد در این بیماری لازم است ولی تشخیص قطعی کبد چرب با بیوپسی انجام می‌شود (۱۵). هم‌اکنون درمان قطعی برای NASH شناخته شده نیست و کاهش وزن و تغییر شیوه‌ی زندگی تا اصلاح سایر اجزای سندرم متابولیک توصیه می‌شود؛ درمان دارویی در این مورد شامل استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها، حساس‌کننده‌های انسولین (Insulin sensitizer)، محافظت‌کننده‌های سلولی (Cytoprotective agent)، داروهای ضد هایپرلیپیدمی و داروهای ضد چاقی می‌باشد (۱۶).

یکی از داروهای آنتی‌اکسیدان که به وفور برای درمان کبد چرب استفاده می‌شود، ویتامین E است. اورسودزوکسی کولیک اسید (UDCA)، با اثر حفاظت سلولی، در مطالعات گذشته نتایج متفاوتی جهت بهبود NASH در بیماران داشته است. در مطالعه‌ای که توسط Lindor و همکاران بر روی بیماران NASH در طی حدود دو سال انجام شد، درمان بیماران با UDCA به تنهایی نتیجه‌ی مثبتی نداشت (۱۷)؛ ولی در برخی از کتب مرجع، به عنوان یکی از درمان‌های اساسی کبد چرب به آن اشاره شده است. در این مطالعه، با توجه به عدم درمان قطعی NASH و لزوم انجام تحقیقات بیشتر در این زمینه، اثر درمانی ترکیبی ویتامین E و UDCA و نیز ویتامین E به تنهایی در بیماران NASH مورد بررسی قرار گرفت.

### روش‌ها

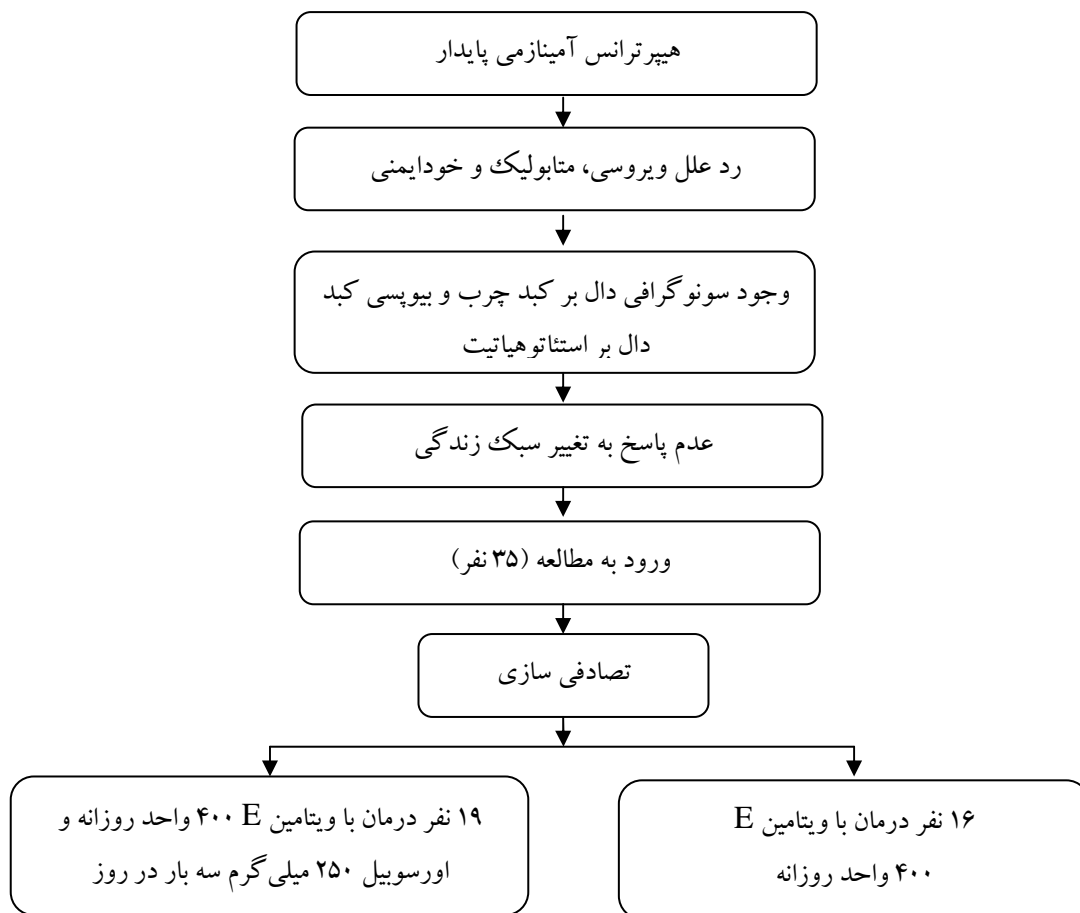
این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی موردی دو شاخه درمان همراه با تصادفی سازی آینده‌نگر Open-double blinded (بدون کورسازی از هر سو) بود.

**جمعیت مورد مطالعه:** تعداد بیماران در این مطالعه ۳۵ نفر و تعداد مردان ۱۹ نفر (۵۴/۳ درصد) و تعداد زنان ۱۶ نفر (۴۵/۷ درصد) زن بود. مراجعه کنندگان سرپایی با تشخیص NASH، که تشخیص در آن‌ها بر اساس بیوپسی تأیید شد، وارد مطالعه شدند. نمونه‌گیری به روش غیراحتمالی (Non probably) بر اساس زمان مراجعه (Time sequential) به انجام رسید. در این بیماران درمان غیردارویی به مدت ۶ ماه به پایان رسید ولی موفقیت آمیز نبود؛ این افراد پس از توصیه و رضایت وارد مطالعه شدند.

در بیماران مورد مطالعه، دیابت بارز و عارضه‌دار،

آزمایشات ALT، ALK-P، AST، تری گلیسرید، کلسترول، بیلی روبین و قند خون ناشتا (FBS) انجام شد. **تحلیل آماری:** هنگامی که ALT به کمتر از ۱/۵ برابر میزان قبلی کاهش یافت، پاسخ درمانی مثبت در نظر گرفته شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها از نظر فراوانی نسبی پاسخ دهندگان در دو گروه مداخله به کمک آزمون  $\chi^2$  انجام شد. برای مقایسه‌ی میانگین‌های دو گروه قبل از مطالعه و بعد از آن و میانگین تغییر متغیرها بین دو گروه در اثر مداخله از آزمون آماری Independent two sample استفاده شد. برای بررسی ارتباط متغیرهای کمی نیز آزمون آماری Pearson correlation مورد استفاده قرار گرفت.

هپاتیت‌های ویروسی و خودایمن، بیماری متابولیک، حاملگی، مصرف فعلی یا قبلی الکل و داروهای دیگر، سیروز و در نهایت ویلسون وجود نداشت. روش اجرا به صورت الگوریتم در نمودار ۱ آمده است. **طراحی مطالعه:** بیماران به دو گروه تقسیم شدند؛ گروه اول که تعدادشان ۱۹ نفر بود، ویتامین E و UDCA و گروه دوم که تعدادشان ۱۶ نفر بود، ویتامین E به تنهایی مصرف کردند. ویتامین E به میزان ۴۰۰ IU به صورت خوراکی یک بار در روز و کپسول ارسوبیل (UDCA) به میزان ۲۵۰ mg سه بار در روز نیم ساعت قبل از صبحانه و نهار و شام استفاده شد. طول مدت درمان ۶ ماه بود و پی‌گیری بیماران هر دو ماه با انجام



نمودار ۱. الگوریتم روش اجرای مطالعه‌ی حاضر

## یافته‌ها

۳۵ نمونه‌ی مبتلا به NASH که به وسیله‌ی بیوپسی برای آنان تشخیص قطعی داده شده بود، مورد بررسی قرار گرفتند. از این تعداد ۱۹ نفر (۵۴/۳ درصد) در گروه UDCA و ۱۶ نفر (۴۵/۷ درصد) در گروه درمان با ویتامین E قرار گرفتند. خصوصیات جمعیت‌شناسی افراد مورد مطالعه در جدول شماره‌ی یک آمده است. در این مطالعه، طول مدت درمان ۶ ماه بود و در صورت کاهش ALT به میزان ۱/۵ برابر کمتر از حد قبلی، پاسخ درمانی مثبت تلقی می‌شد؛ در مجموع ۶۲/۹ درصد نمونه‌ها به درمان پاسخ دادند و ۳۷/۱ درصد نیز پس از اتمام مداخله، بدون این که به درمان پاسخ داده باشند، بررسی را به انتها رساندند.

جدول شماره‌ی ۲ رژیم درمانی و پاسخ به درمان را نشان می‌دهد. تجزیه و تحلیل داده‌ها به کمک آزمون  $\chi^2$  نشان داد که رابطه‌ی معنی‌دار آماری بین نوع درمان و پاسخ به درمان وجود ندارد.

آزمون آماری Paired t-test نیز نشان داد که در

مجموع، در نمونه‌های مورد مطالعه در هر دو گروه اختلاف معنی‌دار بین میانگین مقدار ALT قبل از مطالعه و بعد از آن وجود دارد. میانگین میزان ALT در گروه ویتامین E قبل از درمان ۶۰/۲۵ IU/L و بعد از درمان ۴۰/۷۵ IU/L بود و در گروه دیگر، این میزان قبل از درمان ۱۲۱/۹۴ IU/L و بعد از درمان ۴۸/۷۸ IU/L به دست آمد.

میانگین تغییرات AST ( $\Delta$  AST) قبل و بعد از مداخله در هیچ یک دو گروه به تنهایی، تفاوت معنی‌دار آماری با هم نداشت. میانگین تغییرات مقدار ALK-P قبل و بعد از مداخله نیز به کمک آزمون Two sample test تفاوت معنی‌دار آماری در دو گروه نشان نداد؛ همچنین مقدار بیلی‌روبین توتال و مستقیم تفاوت معنی‌داری قبل و بعد از مداخله نشان نداد.

میانگین تغییرات مقداری شاخص توده‌ی بدنی (BMI)، تری‌گلیسرید، کلسترول و FBS قبل و بعد از مطالعه به کمک آزمون t-test مورد بررسی قرار گرفت که تفاوت معنی‌داری با هم نداشت.

جدول ۱. خصوصیات جمعیت‌شناسی نمونه‌های مورد مطالعه (تعداد ۳۵ نفر)

متغیر	گروه ویتامین E و UDCA	گروه ویتامین E	مجموع
سن (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	۵۷/۸۴ $\pm$ ۶/۱۵	۵۹/۳۲ $\pm$ ۵/۲۸	۵۸/۴۵ $\pm$ ۴/۲۱
مرد تعداد (درصد)	۱۱ (۵۲/۳)	۱۰ (۵۷/۱)	۱۹ (۵۴/۱)
زن تعداد (درصد)	۸ (۴۷/۷)	۶ (۴۲/۹)	۱۶ (۴۵/۸)
قد بر حسب cm (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	۱۶۹/۹۸ $\pm$ ۳/۹۳	۱۶۴/۲۵ $\pm$ ۴/۸۱	۱۶۷/۴۴ $\pm$ ۳/۲۳
شاخص توده‌ی بدنی قبل از مداخله ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	۲۹/۲۰ $\pm$ ۲/۱۸	۲۶/۱۷ $\pm$ ۲/۰۵	۲۸/۸۲ $\pm$ ۱/۱۷
شاخص توده‌ی بدنی بعد از مداخله ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	۲۸/۱۷ $\pm$ ۱/۹۴	۲۶/۰۰ $\pm$ ۲/۱۴	۲۷/۲۰ $\pm$ ۱/۴۲

$P < 0.05$

جدول ۲. مقایسه‌ی پاسخ به درمان در دو گروه مورد مطالعه

مجموع تعداد (درصد)	عدم پاسخ به درمان تعداد (درصد)	پاسخ به درمان تعداد (درصد)	رژیم درمانی
۱۹ (۱۰۰)	۱۳ (۶۸/۴)	۶ (۳۱/۶)	ویتامین E و UDCA
۱۶ (۱۰۰)	۹ (۵۶/۳)	۷ (۴۳/۸)	ویتامین E
۳۵ (۱۰۰)	۲۲ (۶۲/۹)	۱۳ (۳۷/۱)	مجموع

$$P = ۰/۸۴۵ \text{ و ضریب شانس} = ۱/۶۸$$

## بحث

ضد چربی خون از این جمله می‌باشد (۲۰).  
به هر حال در این مطالعه، اثر بخشی درمان با ویتامین E به تنهایی و درمان با ویتامین E و UDCA به صورت توأم را مورد بررسی قرار دادیم. ویتامین E جزء گروه داروهای آنتی‌اکسیدان است؛ از آن جا که عامل اکسیداتیو نقش مؤثری در پاتولوژی NASH دارا می‌باشد، این داروها در مطالعات مختلف مورد بررسی قرار گرفته‌اند که نتایج متفاوتی به دست آمده است (۲۱-۲۲) و بنا بر اظهار نویسندگان، بررسی بیشتر مورد نیاز می‌باشد.

UDCA عامل محافظت کننده‌ی سلولی (Cytoprotective) است که اثرات محافظتی در مقابل تخریب صفراوی و عوامل دیگر بر دیواره‌ی سلولی اعمال می‌کند؛ این ماده نیز در مطالعات مختلف مورد بررسی قرار گرفته (۲۳) و در درمان با آن به تنهایی، نتایج متفاوتی در مطالعات مختلف حاصل شده است (۲۴).

در مطالعه‌ی Lindor و همکاران، که به مدت دو سال طول کشید، پس از درمان با UDCA به تنهایی هیچ بهبودی در میزان ALT مشاهده نشد (۱۷)؛ این در حالی است که در مطالعه‌ی Dufour و همکاران، که به همین مدت انجام شد، پس از درمان ترکیبی ویتامین E و UDCA در همراهی با هم میزان بهبودی به تنهایی در میزان ALT، بلکه در یافته‌های

با توجه به شیوع روزافزون چاقی و سندرم متابولیک، شیوع NASH/NAFLD نیز رو به افزایش می‌باشد. پیشرفت NAFLD و بروز NASH یکی از دلایل عمده‌ی بیماری مزمن کبدی است که می‌تواند منجر به سیروز، نارسایی کبدی و هپاتوسلولار کارسینوما شود (۹-۱۰).

در مطالعات متفاوت، بهبود شیوه‌ی زندگی، شامل تغذیه و ورزش، می‌تواند باعث کاهش تجمع چربی در بدن و همچنین در کبد شده، منجر به کاهش معنی‌دار ALT گردد (۱۸).

کاهش وزن با استفاده از دارو و جراحی نیز در بهبود NASH/NAFLD مؤثر است (۱۹)؛ هر چند تعداد کمی از بیماران به تغییر شیوه‌ی زندگی و کاهش وزن پایبند هستند و مطالعات دراز مدت در این مورد کمتر انجام شده است.

هم اکنون هیچ درمان واحدی برای درمان NASH/NAFLD شناخته نشده است؛ البته این مسأله قطعی است که بیماران NASH به درمان نیاز دارند و به همین دلیل، این بیماران باید گروه هدف مطالعات مختلف قرار گیرند. تاکنون درمان‌های متفاوتی پیشنهاد شده است که هیچ کدام درمان قطعی نیست؛ داروهای آنتی‌اکسیدان، محافظت کننده‌های سلولی، داروهای ضد چاقی، حساس کننده‌های انسولین و داروهای

فاکتورهای پلاسمایی مانند لپتین، آدیپونکتین، رزیستین و ... نیز خواهد شد (۲۷).

در این مطالعه، علاوه بر اثر محافظت سلولی، داشتن اثر متابولیکی نیز برای این ترکیب مطرح شد که در مصرف هر کدام از این ترکیبات به صورت جداگانه چنین اثری مشاهده نشده است (۲۷).

در مطالعه‌ای که ما به مدت ۶ ماه انجام دادیم، تغییرات معنی‌داری در سطح BMI، کلسترول، تری‌گلیسرید و FBS قبل و بعد از مداخله مشاهده نشد که مطالعات گسترده‌تر در دراز مدت پیشنهاد می‌شود.

در مجموع به نظر می‌رسد که درمان با UDCA و همچنین با ویتامین E یکی از انتخاب‌های مناسب برای NASH می‌باشد؛ گرچه هنوز مطالعات تکمیلی بیشتری نیاز است که این داروها را با دوزهای متفاوت در حجم نمونه‌های بالاتر بر روی بیماران مبتلا به NASH بررسی نماید.

بافت‌شناسی NASH، مشاهده شد (۲۴). یافته‌های Richard نیز مؤید این مطلب است (۲۵).

در این مطالعه، میزان ALT در گروه ویتامین E و نیز در گروه ویتامین E و UDCA به صورت توأم در بعد از مطالعه نسبت به قبل از آن کاهش یافت. مطالعه‌ی ما نشان داد که رژیم‌های درمانی یاد شده (ویتامین E و UDCA یا ویتامین E به تنهایی) تفاوتی در پاسخ فرد بر اساس معیار ALT از نظر آماری ندارد؛ این در حالی است که میانگین‌های ALT قبل و بعد از مداخله تنها در گروه شماره ۱ (ویتامین E و UDCA) دارای اختلاف معنی‌دار با هم بود و چنین اختلافی در گروه شماره ۲ مشاهده نشد. این نتایج با برخی از مطالعات قبلی همخوانی و با بعضی دیگر مغایرت دارد (۲۶، ۲۰، ۱۸).

در مطالعه‌ی Balmer و همکاران بر روی مکانیسم درمانی ویتامین E و UDCA در NASH مشخص گردید که این ترکیب درمانی نه تنها موجب بهبود سطح آمینوترانسفرازها می‌شود بلکه موجب تغییراتی در سطح

## References

1. Cave M, Deaciuc I, Mendez C, Song Z, Joshi-Barve S, Barve S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition. *J Nutr Biochem* 2007; 18(3): 184-95.
2. Shah K, Stufflebam A, Hilton TN, Sinacore DR, Klein S, Villareal DT. Diet and exercise interventions reduce intrahepatic fat content and improve insulin sensitivity in obese older adults. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17(12): 2162-8.
3. Chen SM, Liu CY, Li SR, Huang HT, Tsai CY, Jou HJ. Effects of therapeutic lifestyle program on ultrasound-diagnosed nonalcoholic fatty liver disease. *J Chin Med Assoc* 2008; 71(11): 551-8.
4. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(5): 960-7.
5. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40(6): 1387-95.
6. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005; 42(1): 44-52.
7. Kim CH, Kallman JB, Bai C, Pawloski L, Gewa C, Arsalla A, et al. Nutritional assessments of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Surg* 2010; 20(2): 154-60.
8. Angelico F, Del Ben M, Conti R, Francioso S, Feole K, Fiorello S, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(3): 1578-82.
9. Angulo P, Lindor KD. Non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17(Suppl): S186-S190.
10. Sevastianos VA, Hadziyannis SJ. Nonalcoholic fatty liver disease: from clinical recognition to treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008; 2(1): 59-79.
11. Ong JP, Elariny H, Collantes R, Younoszai A,

- Chandhoke V, Reines HD, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2005; 15(3): 310-5.
12. Lewis JR, Mohanty SR. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update. *Dig Dis Sci* 2010; 55(3): 560-78.
13. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(4): 1018-22.
14. Fu CC, Chen MC, Li YM, Liu TT, Wang LY. The risk factors for ultrasound-diagnosed non-alcoholic fatty liver disease among adolescents. *Ann Acad Med Singapore* 2009; 38(1): 15-7.
15. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol* 2009; 51(3): 433-45.
16. Mishra P, Younossi ZM. Current treatment strategies for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Curr Drug Discov Technol* 2007; 4(2): 133-40.
17. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39(3): 770-8.
18. Kadayifci A, Merriman RB, Bass NM. Medical treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2007; 11(1): 119-40, ix.
19. Brolin RE. Bariatric surgery and long-term control of morbid obesity. *JAMA* 2002; 288(22): 2793-6.
20. Younossi ZM. Review article: current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(1): 2-12.
21. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000; 136(6): 734-8.
22. Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, Makino I, Terano A. Plasma transforming growth factor-beta1 level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(10): 1667-72.
23. Paumgartner G, Beuers U. Mechanisms of action and therapeutic efficacy of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease. *Clin Liver Dis* 2004; 8(1): 67-81, vi.
24. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, Bihl F, Cerny A, Cereda JM, et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(12): 1537-43.
25. Richard H. Therapy for Non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol* 2008; 42(4): 332-5.
26. Grattagliano I, Portincasa P, Palmieri VO, Palasciano G. Managing nonalcoholic fatty liver disease: recommendations for family physicians. *Can Fam Physician* 2007; 53(5): 857-63.
27. Balmer ML, Siegrist K, Zimmermann A, Dufour JF. Effects of ursodeoxycholic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2009; 29(8): 1184-8.

## Vitamin E + Ursodeoxycholic Acid (UDCA) Versus Vitamin E for the Treatment of Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH)

Sayyed Moayyed Alavian MD<sup>1</sup>, Zahra Faghihimani PhD<sup>2</sup>,  
Morteza Shaabannejhad MD<sup>3</sup>, Peyman Adibi MD<sup>4</sup>

### Abstract

**Background:** Emerging prevalence of obesity and subsequently metabolic syndrome induced increment in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Incidence no definite treatment is still available for NAFLD and different groups of drugs were used to treat this condition and it's related hypertransaminasemia. This study aimed to compare efficacy of vitamin E with or without ursodexychoic acid (UDCA) as two routine treatment modalities in NAFLD.

**Methods:** The study was done in a parallel-arms clinical trial; one using 400 IU vitamin E alone and another associated with 250 mg UDCA TDS. The patients enrolled in the study if they had ultrasound report of NAFLD and abnormal ALT level, and were randomized in two groups, than followed for 6 months. ALT decrease to less than 1.5 times upper limit normal was assumed as the target therapeutic response.

**Findings:** Age of two groups ( $58.5 \pm 4.2$ ) did not differ, neither the gender portion varied (54% were male). Body mass index was not different in two groups before the intervention and did not change significantly during the study ( $28.8 \pm 1.2 \text{ kg/m}^2$ ). In the combination treatment group, 13 cases and in the single therapy, 4 persons reached to therapeutic target ( $P = 0.46$ ). Mean of ALT and AST variations following intervention did not differ in two groups, but transaminase levels significantly decreased at least for 30 IU/L after treatment ( $P = 0.02$ ).

**Conclusion:** Single therapy with vitamin E or combined therapy with UDCA caused recovery of NAFLD in 60% of patients; although adding UDCA had no significant effect on treatment outcome. Small sample size could cause a pitfall in this study that limits ability to establishing equivalence of two modalities.

**Key words:** Vitamin E, Ursodeoxycholic acid, Non-alcoholic steatohepatitis.

<sup>1</sup> Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Baghiatallah University Of Medical Sciences, Tehran, Iran.

<sup>2</sup> PhD Student, Institute of Nutritional Studies, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

<sup>3</sup> Internist, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>4</sup> Associate Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

**Corresponding Author:** Peyman Adibi MD, Email: adibi@med.mui.ac.ir