پژوهنده (مجله پژوهشي دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي)
سال دوازدهم, شماره ۴, پي در پي ۵۸ ، صفحات ۳۱۳ تا ۳۱۸
مهر و آبان ۱۳۸۶

تاريخ دريافت مقاله ۸۵/۴/۱۴
تاريخ تجديد نظر ۸۵/۱۰/۴
تاريخ پذيرش مقاله ۸۶/۲/۷

استئاتوز كبدي در بيماران مبتلا به عفونت مزمن با ويروس هپاتيت B

دكتر محمد ميناكاري [۱*]، دكتر مهسا مولايي [۲]، دكتر حميد محقق شلماني [۳]، دكتر امير هوشنگ محمد عليزاده [۴]، دكتر نصرت الله نادري [۵]، دكتر رضا مشايخي [۶]، دكتر محمد رضا زالي [۷]

چكيده

سابقه و هدف: *استئاتوز كبدي و عفونت مزمن با ويروس هپاتيت B از علل شايع بيماري‌هاي مزمن كبدي در ايران به شمار مي روند. ارتباط بين هپاتيت‌هاي ويروسي و استئاتوز در مطالعات مختلفي در دنيا بررسي و اثبات شده است. در مورد هپاتيتC عواملي مثل ژنوتيپ ويروس و شاخص‌هاي متابوليك خود بيمار در بروز و شدت استئاتوز نقش دارند. اما در مورد همراهي هپاتيت B و استئاتوز، مطالعات محدودي انجام شده و نقش عوامل مربوط به ميزبان در ايجاد استئاتوز در اين بيماران بيش تر بوده است. تاكنون در كشور ما، مطالعه‌اي درباره هم زماني استئاتوز و هپاتيتB انجام نشده و با توجه به شيوع بالاي اين دو بيماري، بررسي ارتباط آن ها ضروري است.*

مواد و روش ها: *در اين مطالعه مقطعي ۷۱ بيمار با عفونت مزمن ويروس هپاتيت B تحت بيوپسي كبد قرار گرفتند. ۴۱ بيمار (۵۷/۷%) بدون استئاتوز كبدي و ۳۰ بيمار (۴۲/۳%) داراي استئاتوز قابل ملاحظه بودند. عوامل مختلف مربوط به ميزبان و ويروس در دو گروه مورد بررسي و مقايسه قرار گرفتند.*

يافته ها: *از نظر سن و جنسيت در دو گروه اختلاف معني‌داري وجود نداشت. از عوامل مربوط به ميزبان، ميانگين BMI و قند خون ناشتا و كلسترول و تري گليسيريد و GGT سرم در گروه داراي استئاتوز به طور معني داري بيش تر از گروه بدون استئاتوز بود ($P < ۰/۰۵$). دو گروه از نظر ميانگين ALK-P, ALT, AJT ، فاقد تفاوت معني‌دار بودند. همچنين از نظر فراواني عوامل ويروسي نظير مثبت بودنHBeAg، ميانگين viral load و ميانگين Stage فيبروز كبد در دو گروه اختلاف معني‌داري نداشت.*

نتيجه گيري: *به نظر مي‌رسد عوامل مربوط به ميزبان شامل قندخون، كلسترول و تري گليسيريد و GGT و BMI با وجود استئاتوز در زمينه عفونت مزمن با ويروس هپاتيت B همراهي داشته باشند ولي عوامل ويروسي بررسي شده HBeAg و viral Load چنين همراهي را نشان نمي دهند. توصيه مي‌شود در مطالعات بعدي نقش عوامل ويروسي ديگر مثل ژنوتيپ ويروسي و نيز ارتباط استئاتوز كبدي با سير بيماري و پاسخ به درمان هپاتيت مزمن B نيز بررسي شود.*

واژگان كليدي: *استئاتوز ، ويروس هپاتيت **B** ، بيماري مزمن كبدي*

مقدمه

استئاتوز كبدي و عفونت مزمن با ويروس هپاتيت B از جمله علل شايع بيماري هاي مزمن كبدي در ايران هستند. استئاتوز كبدي به صورت رسوب چربي در بيش از ۵% وزن كبد يا رسوب چربي در بيش از ۵% هپاتوسيت‌ها در بررسي با

۱ * . نويسنده مسؤول: دستيار فوق تخصصي گوارش، مركز تحقيقات بيماري‌هاي گوارش و كبد، دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي آدرس براي مكاتبه: تهران، اوين، خيابان تابناك، بيـمارستان آيت ا... طالقـاني ، طبـقه هفتم ، مركز تحقيـقات بيـماري هاي گـوارش و كبد ، دانشـگاه علـوم پزشكي شهيـد بهشتي ، صنـدوق پستي: ۱۷۸-۱۹۸۳۵. تلفن: ۲۲۴۱۷۲۸۳. دورنما: ۲۲۴۰۲۶۳۹. پست الكترونيك: **article@rcgld.org**

۲ . متخصص پاتولوژي، محقق مركز تحقيقات بيماري‌هاي گوارش و كبد، دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي

۳ . پزشك ، محقق مركز تحقيقات بيماري‌هاي گوارش و كبد، دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي

۴ . دانشيار، مركز تحقيقات بيماري‌هاي گوارش و كبد، دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي

۵ . دستيار فوق تخصصي گوارش، مركز تحقيقات بيماري‌هاي گوارش و كبد، دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي

۶ . متخصص پاتولوژي، محقق مركز تحقيقات بيماري‌هاي گوارش و كبد، دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي

۷ . استاد ، مركز تحقيقات بيماري‌هاي گوارش و كبد، دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

ميكروسكوپ نوري تعريف مي‌شود (۱). عوامل ايجاد كننده استئاتوز كبدي متعدد هستند و از جمله آن ها مي‌توان به مصرف الكل، داروها، عوامل تغذيه‌اي و اختلالات متابوليك اشاره كرد (۵-۲).

استئاتوز به صورت هم زمان با هپاتوسيت‌هاي ويروسي B و C نيز ديده مي‌شود. در مورد ارتباط هپاتيت‌هاي ويروسي و استئاتوز تاكنون بررسي هاي مختلفي در نقاط مختلف دنيا انجام شده و به خصوص اين تحقيقات بيش تر در مورد عفونت با ويروس هپاتيت C بوده است. در مورد هپاتيت C نشان داده شده كه عوامل ويروسي مثل ژنوتيپ ويروس و نيز viral load در ايجاد استئاتوز نقش دارند. همچنين عوامل مربوط به ميزبان مثل وزن، شاخص‌هاي متابوليك مثل قند خون و چربي‌هاي خون نيز در ايجاد استئاوز هپاتيت C دخيل بوده‌اند. همچنين در مطالعات مختلف نشان داده شده كه وجود استئاتوز كبدي باعث كاهش پاسخ به درمان در مبتلايان به هپاتيت C مي‌شود (۸-۶).

در مورد ارتباط هپاتيت B و استئاتوز كبدي مطالعات محدودي انجام شده و هنوز اطلاعات كامل در اين مورد در دست نيست. درچند مطالعه انجام شده تاكنون بيش تر بر نقش عوامل ميزبان در ايجاد استئاتوز كبدي در زمينه هپاتيت B تأكيد شده است (۹و۱۰). از سوي ديگر از آنجا كه هنوز نقش وجود هم زمان استئاتوز در سير طبيعي و پاسخ به درمان هپاتيت B مشخص نيست، بررسي در اين زمينه ضروري به نظر مي‌رسد.

هدف از انجام اين مطالعه بررسي همراهي عوامل مربوط به ميزبان و عوامل مربوط به ويروس با وجود استئاتوز كبدي و نيز ارزيابي رابطه استئاتوز كبدي با شدت فيبروز كبدي در بيماران مبتلا به عفونت مزمن با ويروس هپاتيت B است.

مواد و روش ها

در اين مطالعه مقطعي ۷۱ بيمار مبتلا به عفونت مزمن با ويروس هپاتيت B كه در فاصله زماني سال‌هاي ۱۳۸۲ تا ۱۳۸٤ به درمانگاه گوارش بيمارستان طالقاني تهران مراجعه كرده بودند، به روش Convenient Sampling انتخاب شده و مورد مطالعه قرار گرفتند. اين تحقيق توسط كميته اخلاق مركز تحقيقات گوارش و كبد دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي مورد بررسي و تصويب قرار گرفت و از همه بيماران نيز در ابتداي مطالعه رضايت نامه كتبي گرفته شد.

عفونت مزمن با ويروس هپاتيت B بر اساس مثبت بودن HBeAg به مدت حداقل ٦ ماه، افزايش در ترانس آمينازهاي كبـدي و يا HBV-DNA (viral load) بيـش تر از 10^4 كپي در ميلي ليتر تعريف شد. بيـماراني هم كه قبـلاً هر نوع درماني براي هپاتيت مزمن B دريافت كرده بودند، داروهاي ايجـاد كننده اسـتئاتوز كبـدي دريافت مي‌كـرده اند، عفونت هم زمان با ساير ويروس‌ها (هپاتيت C، هپاتيت D، HIV) يا سابقه بيماري شناخته شده كبدي غير از هپاتيت مزمن B داشتند و سابقه مصرف الكل به هر ميزاني را داشتند وارد مطالعه نشدند.

در همه بيماران بيوپسي كبد انجام و نمونه‌هاي پاتولوژي در آزمايشگاه پاتولوژي مركز تحقيقات گوارش و كبد دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي توسط دو پاتولوژيست مجرب بررسي شد. بيماران بر اساس نتيجه بيوپسي با استفاده از طبقه‌بندي Brunt (۱۳-۱۱) به دو گروه با و بدون استئاتوز قابل ملاحظه (استئاتوز در برابر يا بيش از ۵ درصد هپاتوسيت‌ها) تقسيم شدند.

در دو گروه متغيرهاي سن، جنس، مثبت بودن HBeAg، نمايه توده بدني (BMI)، كلسترول، تري گليسيريد، قند ناشتاي خون، AST، ALT، AlK-P، GGT سرم، HBV-DNA (viral load) و فيبروز بافت كبد تعيين و مقايسه شد.

آزمايشات HBeAg با روش ELISA (Diasorin ، ايتاليا)، HBV-DNA (viral load) به استـفاده از روش Quantitative PCR (Amplicor, Roche ، آلمان) و آزمايشات بيـوشيميايي توسـط اتوآنالايزر (Selekta، آلمان)

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

در يك آزمايشگاه انجام شدند. در اين روش هرpg/ml ۱ معادل copies/ml ^{5}۱۰×۳ مي باشد. ميزان فيبروز كبد با استفاده از Metavir score (صفر تا ۴) توسط پاتولوژيست تعيين شد (۱۴و۱۵).

تجزيه و تحليل آماري توسط نرم افزار ver:13, SPSS و با استفاده از آزمون‌هاي مربع كاي و T مستقل انجام گرفت و P-Value كمتر از ۰/۰۵ معني دار در نظر گرفته شد.

يافته ها

از ۷۱ بيمار، ۳۰ نفر (۴۲/۳%) زن و ۴۱ نفر (۵۷/۷%) مرد بودند. ميانگين سني بيماران۱۱/۷۳± ۳۷/۴۶ و از ۶۱ تا ۱۷ سال بود. از كل بيماران۳۰ نفر (۴۲/۳%) در بيوپسي كبد استئاتوز بيش از ۵% داشتند. بر اساس طبقه‌بندي Brunt ، ۱۹ نفر از اين بيماران (۶۳%) استئاتوز خفيف (در ۳۳-۵% از هپاتوسيت‌ها)، ۸ نفر (۲۶%) استئاتوز متوسط (در ۶۶-۳۳% از هپاتوسيت‌ها) و ۳ نفر (۱۰%) استئاتوز شديد (در بيش از ۶۶% از هپاتوسيت‌ها) داشتند.

ميانگين سني در گروه بيماران مبتلا به استئاتوز ۱۰/۵۴ ± ۳۵/۳ و در گروه بدون استئاتوز ۲/۴۲ ± ۳۹/۰۵ بود. در گروه بيماران مبتلا به استئاتوز، ۹ نفر (۳۰%) زن و ۲۱ نفر (۷۰%) و در گروه بدون استئاتوز ۲۱ نفر زن (۵۱/۲%) و ۲۰ نفر (۴۸/۸%) مرد بودند. فراواني مثبت بودن HBeAg در گروه با استئاتوز ۷ نفر (۲۳/۳%) و در گروه بدون استئاتوز ۱۲ نفر (۲۹/۳%) بود. در گروه با و بدون استئاتوز ميانگين ميزان فيبروز كبد بر اساس Metavir Score به ترتيب ۰/۹۷± ۱/۷۷ و ۰/۸۶ ± ۱/۴۴ و ميانگين HBV-DNA (viral load) به ترتيب pg/ml ۱۰۴/۴۲۱± ۵۸/۴۹۶۰ و Pg/ml ۱۲۹/۳۴۸ ± ۸۵/۹۰۶ بود. اختلاف دو گروه از نظر سن، جنس، مثبت بودن HBeAg ، ميانگين ميزان فيبروز و Viral load به لحاظ آماري معني‌داري نبود. اختلاف بين دو گروه از نظر ميانگين نمايه توده بدني (P <۰/۰۰۳)، كلسترول (P <۰/۰۱۴)، تري گليسريد (P <۰/۰۰۱)، قند ناشتاي خون (P <۰/۰۰۳) و GGT سرم (P <۰/۰۲۳) به لحاظ آماري معني دار بود (جدول ۱).

جدول ۱ : توزيع مبتلايان به هپاتيت مزمن B با و بدون استئاتوز بر اساس نمايه توده بدن و آنزيم هاي كبدي

متغيرها / گروه ها	گروه با استئاتوز	گروه بدون استئاتوز	P value
BMI (kg/m^2)	۲۷/۴۰±۴/۷۰	۲۴ ± ۴/۵۹	۰/۰۰۳
Cholesterol (mg/dl)	۲۲۱/۷۷ ± ۲۹/۲۰	۲۱۰/۹۵ ± ۲۵/۹۳	۰/۰۱۴
Triglyceride (mg/dl)	۲۴۰/۵۰ ± ۳۸/۴۶	۱۹۶/۷۶ ± ۲۶/۲۳	<۰/۰۰۱
FBS (mg/dl)	۱۰۷/۴۷ ± ۲۶/۱۶	۹۵/۱۵ ± ۲۰/۵۵	۰/۰۰۳
AST (IU/L)	۶۳/۸۳ ± ۳۰/۸۱	۶۸/۹۵ ± ۳۱/۹۲	۰/۵۰۱
ALT (IU/L)	۷۵/۴۳ ± ۳۵/۱۸	۸۳/۱۰ ± ۳۴/۶۳	۰/۳۶۳
Alk. Phosphatase (IU/L)	۱۹۲/۷۳ ± ۶۵/۳۶	۱۸۲/۴۴ ± ۵۳/۵۰	۰/۴۶۹
GGT (IU/L)	۳۶/۷۷ ± ۱۶/۹۸	۲۸/۲۷ ± ۱۱/۸۵	۰/۰۲۳

بحث

ارتباط بين استئاتوز كبدي و هپاتيت مزمن C و نقش عوامل ويروسي به خصوص ژنوتيپ ويروس هپاتيت C در ايجاد استئاتوز كبدي نيز مشخص شده است (۸-۶). اما در مورد ارتباط بين استئاتوز كبدي و عفونت مزمن با ويروس هپاتيت B مطالعات اندكي انجام صورت گرفته است.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

فراواني استئاتوز كبدي در مبتلايان به هپاتيت مزمن B در مطالعات مختلف بين ۳۹-۱۸ % گزارش شده كه با يافته هاي اين مطالعه هم خواني دارد (۹و۱۰و۱۶). در اين مطالعه ارتباط معني‌داري بين جنس و ميانگين سني در دو گروه با و بدون استئاتوز مشاهده نشد. اگر چه به طور كلي استئاتوز با جنس مونث همراهي بيش تري دارد (۱۷و۱۸) ولي در مطالعه آلتلپارماك و همكاران فراواني جنس مذكر در بيماران با استئاتوز در زمينه هپاتيت مزمن B به طور معني‌داري از بيماران بدون استئاتوز بيش تر بوده است. در مطالعه ما نيز گرچه ارتباط معني‌داري بين جنسيت و وجود استئاتوز مشخص نگرديد ولي فراواني جنس مذكر در گروه با استئاتوز بيش تر بود. در مطالعه آلتلپارماك و همكاران ميانگين سني در گروه با استئاتوز به طور معني‌داري بيش تر از گروه بدون استئاتوز بوده است (۹). در مطالعه ما نيز ميانگين سني در گروه با استئاتوز بيش تر از گروه بدون استئاتوز بوده ولي اين اختلاف از نظر آماري معني‌دار نبود.

در مطالعه حاضر در بررسي پارارمترهاي مختلف متابوليك اختلاف معني‌داري بين ميانگين‌هاي FBS، كلسترول، تري گليسيريد و BMI در گروه‌هاي با و بدون استئاتوز ديده شد كه با مطالعات انجام شده توسط آلتلپارماك و همكاران و توموپولوس و همكاران هم خواني دارد (۹و۱۰) و نقش عوامل متابوليك ياد شده در ايجاد استئاتوز كبدي مدتهاست كه مشخص گرديده است (۵-۲). ميانگين GGT در گروه داراي استئاتوز به طور معني داري از گروه بدون استئاتوز بيش تر بود. با توجه به اين كه افزايشGGT مي تواند از اولين يافته هاي بيوشيميايي در بيماري كبد چرب غير الكلي باشد (۱۹) و نيز نشانه اي از مقاومت به انسولين به شمار مي آيد (۲۰)، چنين اختلافي قابل توجيه است. هرچند در مطالعات مشابه به چنين اختلافي اشاره نشده است (۹و۱۰). از طرفي همانند دو مطالعه ياد شده اختلاف معني داري در غلظت آنزيم‌هاي كبدي در سرم (ALK-P, ALT, AST) در بيماران با و بدون استئاتوز مشاهده نشد (۹و۱۰).

از بين عوامل ويروسي در اين مطالعه فراواني مثبت بودن HBeAg و نيز Viral load بررسي شد. در هر دو گروه با و بدون استئاتوز اكثريت بيماران HBeAg منفي بودند (به ترتيب ۷٦/۷% و ۷۰/۷%) و فراواني مثبت بودن HBeAg در اين دو گروه اختلاف معني‌داري نداشت كه با مطالعات قبلي مطابقت دارد (۹و۱۰). ميانگين Viral load نيز اگرچه در گروه بدون استئاتوز بيش تر از گروه با استئاتوز بود ولي اختلاف معني‌داري از نظر آماري وجود نداشت و اين مورد نيز با مطالعات قبلي هم خواني دارد (۹و۱۰).

از نظر ميانگين درجه فيبروز كبدي نيز در دو گروه با و بدون استئاتوز اختلاف معني‌داري مشاهده نشد كه اين مورد نيز همانند مطالعات مشابه مي‌باشد (۹و۱۰). اگر چه چنين به نظر مي‌رسد كه با توجه به يافته فوق استئاتوز كبدي در مسير طبيعي، بيماري هپاتيت B تغييري ايجاد نمي‌كند ولي با توجه به كم بودن حجم نمونه در اين مطالعه و نيز نوع مطالعه كه مقطعي مي‌باشد نمي‌توان به صورت قطعي چنين نتيجه‌گيري را مطرح نمود.

نتيجه گيري

اين مطالعه همانند ساير مطالعات محدود انجام شده مؤيد نقش برجسته‌تر عوامل مربوط به ميزبان در مقايسه با عوامل مربوط به ويروس در ايجاد استئاتوز كبدي در زمينه هپاتيت مزمن B مي‌باشد. ولي از آنجا كه امكان بررسي ساير عوامل ويروسي (به خصوص ژنوتيپ ويروس) در اين مطالعه وجود نداشت نمي‌توان به طور قطع در اين مورد اظهار نظر كرد و پيشنهاد مي‌شود در مطالعات آينده نقش اين عوامل و نيز تأثير احتمالي استئاتوز در سير بيماري و پاسخ به درمان بيماران مبتلا به هپاتيت مزمن B، ارزيابي بيش تري انجام شود.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

REFERENCES

1. Schiff ER, Sorell MF, Maddrey WC. Disease of the Liver. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins. 1999; P: 1185-97.
2. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc 1980; 55(7):434-8.
3. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. Hepatology 1990; 12(5):1106-10.
4. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. Hepatology 2003; 37(4):917-23.
5. Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcohol like liver disease in nonalcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. Gastroenterology 1988; 95(4):1056-62.
6. Patel K, Zekry A, McHutchison JG. Steatosis and chronic hepatitis C virus infection: mechanisms and significance. Clin Liver Dis 2005; 9(3): 399-410.
7. Harrison SA, Brunt EM, Qazi RA, Oliver DA, Neuschwander-Tetri BA, Di Bisceglie AM, et al. Effect of significant histologic steatosis or steatohepatitis on response to antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3(6): 604-9.
8. Fartoux L, Poujol-Robert A, Guechot J, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. Gut 2005; 54(7): 1003-8.
9. Altlparmak E, Kol S, Yallnkllc M, Yuksel O, Cicek B, Kayacetin E, et al. Viral and host causes of fatty liver in chronic hepatitis B. World J Gastroenterol 2005; 11(20): 3056-9.
10. Thomopoulos KC, Arvaniti V, Tsamantas AC, Dimitropoulou D, Gogos CA, Siagris D, et al. Prevalence of liver steatosis in patients with chronic hepatitis B: a study of associated factors and of relationship with fibrosis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2006; 18(3): 233-7.
11. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. Am J Gastroenterol 1999; 94(9):2467-74.
12. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. Semin Liver Dis 2001; 21(1):3-16.
13. Brunt EM, Tiniakos DG. Pathology of steatohepatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2002;16(5):691-707.
14. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. Hepatology 1996; 24(2):289-93.
15. The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 1994; 20(1 Pt 1):15-20.
16. Gordon A, McLean CA, Pedersen JS, Bailey MJ, Roberts SK. Hepatic steatosis in chronic hepatitis B and C: predictors, distribution and effect on fibrosis. J Hepatol 2005; 43(1): 38-44.
17. Angulo P, Keach J, Batts K, Lindor K. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 1999; 30: 1356-62.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

18. Caldwell S, Oelsner D, Iezzoni J, Hespenheide E, Battle E, Driscoll C. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. Hepatology 1999; 29: 664-9.

19. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with insulin resistance. Am J Med 1999; 107:450-455.

20. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. Gastroenterology 2000; 118(6): 1117-23.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]