

# نقش پروبوکل در درمان هپاتیت چرب غیر الکلی یک مطالعه کنترل راندم دوسویه کور

دکتر شاهین مرآت<sup>۱</sup>، دکتر رضا ملک‌زاده<sup>۲</sup>، دکتر مسعودرضا سهرابی<sup>۳</sup>، دکتر مسعود ستوده<sup>۴</sup>، دکتر سیاوش ناصری مقدم<sup>۱</sup>،  
دکتر شهرام آگاه<sup>۵</sup>، لیلیا سمیعی<sup>۶</sup>، مهدیه گرجی<sup>۶</sup>

۱ - استادیار بخش گوارش و کبد ۲ - استاد گوارش و کبد ۳ - پزشک محقق ۴ - استاد پاتولوژی ۵ - فلوی گوارش و کبد ۶ - دانشجوی پزشکی

ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش

نشانی مکاتبه: دکتر شاهین مرآت، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش، بیمارستان شریعتی، خیابان کارگر شمالی، تهران ۱۴۱۱۴ - ایران

تلفن: +۹۸۹۱۱۷۱۷۳۹۶۶ فاکس: +۹۸۲۱۲۲۵۴۳۵ Email:merat@ams.ac.ir

## چکیده:

**مقدمه:** به نظر می‌رسد مرحله نهایی در پاتولوژی هپاتیت چرب غیرالکلی (NASH) تخریب اکسیداتیو سلول‌های کبدی باشد. پروبوکل یک عامل کاهش دهنده چربی با خواص آنتی‌اکسیدانی قوی است. ما یک مطالعه کنترل راندم دوسویه کور را طراحی کردیم تا اثرات پروبوکل در NASH را بررسی کنیم.

**روش:** ۳۰ مورد متوالی مبتلا به NASH مراجعه کننده به ۳ مرکز در تهران که با بیوپسی بیماری‌شان ثابت شده بود، برای مطالعه انتخاب شدند. هپاتیت‌های ویرال و اتوایمیون وسایر بیماری‌های کبد در آنها کنار گذاشته شد. هیچ کدام الکل مصرف نکرده بودند. نمونه‌ها به صورت رندمی به دو گروه درمان و کنترل به نسبت ۲ به ۱ تقسیم شدند. گروه درمان به مدت ۶ ماه روزی ۵۰۰ mg پروبوکل و گروه کنترل پلاسبو با شکل مشابه دریافت کردند.

**یافته‌ها:** ۲۷ مورد تا پایان مطالعه حضور داشتند. در پایان دوره پی‌گیری سطح AST و ALT به ترتیب از ۸۱/۹ به ۳۶/۲ و از ۱۰۲/۲ به ۴۴/۷ در گروه درمان و از ۵۷/۶ تا ۴۹/۶ و از ۹۶/۸ تا ۹۶/۲ در گروه شاهد، تغییر یافت. کاهش در سطح ALT در گروه درمان در مقایسه با گروه پلاسبو در سطح  $p < 0.05$  با یک فاصله اطمینان ۹۵٪ از ۲۰/۲ تا ۹۳/۷ بسیار بارز بود و بعد از مطابقت دادن با کاهش وزن همچنان قابل توجه باقی ماند. هم سطح AST و هم ALT در ۹ مورد از گروه درمان (۵۰٪) تا سطح نرمال کاهش یافت، در حالی که در گروه شاهد هیچ مورد نرمالی نشد ( $p = 0.01$ ).

**تفسیر:** پروبوکل در مقایسه با پلاسبو یک عامل مؤثر در کاهش سطح ALT در بیماران مبتلا به NASH است.

**کل‌واژگان:** هپاتیت چرب غیر الکلی، بیماری چرب غیر الکلی، پروبوکل

## مقدمه:

هشداردهنده علت اهمیت جستجوی روش‌های درمانی برای این بیماری مورد غفلت واقع شده در گذشته را، نشان می‌دهد.

NASH امروزه به عنوان علت اصلی سیروز کریپتوژنیک مطرح می‌شود<sup>(۵)</sup>. در ایران تخمین زده می‌شود که ۴/۸٪ - ۲/۱ جمعیت مبتلا به NASH هستند. مطالعات مختلف خیر از پیشرفت تا ۲۲ درصد به سمت سیروز در بین بیماران مبتلا به NASH می‌دهند که نشانگر اهمیت این مقوله است<sup>(۶-۷)</sup>.

با وجود اهمیت این مسئله، تقریباً هیچ درمان دارویی اثبات شده مناسب برای جلوگیری از پیشرفت NASH به سمت سیروز یا برگشت تغییرات بافت‌شناسی یا بیوشیمیایی وجود ندارد. مطالعات ارزیابی کننده روش‌های درمانی ناچیزند و شامل تعداد کمی از بیماران با دوره پیگیری کوتاه و معمولاً کمبود یافته‌های بافت‌شناسی پس از درمان هستند.

به نظر می‌رسد یک مرحله اصلی در پاتوژنز NASH، تخریب اکسیداتیو سلول‌های کبدی باشد<sup>(۹،۸،۴،۳)</sup>. همچنین استرس اکسیداتیو

هپاتیت چرب غیر الکلی (NASH) به تجمع چربی در کبد اطلاق می‌شود به طوری که همراه آن یافته‌های تخریب سلول‌های کبدی وجود داشته باشد ولی هیچ‌گونه سابقه‌ای از مصرف الکل در بین نباشد<sup>(۱-۴)</sup>. یافته‌های بافت‌شناسی در NASH مشابه هپاتیت چرب الکلی است و یک شرح حال دقیق برای افتراق این دو نیاز است.

NASH از وقتی که به شیوع بالا و احتمال زیاد پیشرفت آن به سمت سیروز پی برده شده، روز به روز بیشتر مورد توجه قرار می‌گیرد. در زمان نه چندان دور فکر می‌شد که کبد چرب حتی اگر همراه با افزایش آنزیم‌های کبدی باشد، یک ضایعه خوش‌خیم است و نیاز به توجه بیشتر ندارد. مطالعات اخیر نه تنها پیشرفت آهسته اما واقعی NASH به سمت سیروز را اثبات کرده‌اند، بلکه به شیوع بالای آن که به نظر می‌رسد همچنان در حال افزایش است نیز اشاره داشته‌اند. این یافته‌های

**Abstract:**

**Probucol in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A double-blind randomized controlled study**

Merat S MD, Malakzadeh R. MD, Sohrabi M MD, Sotudeh M MD, Naserimoghaddam S MD, Agah Sh MD, Samiei L, Gorji M  
Tehran University of Medical Sciences

**Background:** A final step in the pathology of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is believed to be oxidative damage to hepatocytes. Probucol is a lipid-lowering agent with strong anti-oxidant properties. We designed a double-blind randomized controlled study to evaluate the effects of probucol in NASH.

**Methods:** Thirty sequential cases of biopsy-proven NASH referring to 3 referral centers in Tehran were included in the study. Viral, autoimmune and other hepatic diseases were ruled out. No cases consumed alcohol. Subjects were randomly allocated to either the treatment group or to the control group by a 2 to 1 ratio. The treatment group was given 500mg of probucol daily for 6 months, and the control group, an identically appearing placebo.

**Findings:** A total of 27 cases completed the study. At the end of the follow-up period, the mean AST and ALT levels changed from 81.9 to 36.2 and 102.2 to 44.7 in the treatment group and from 57.6 to 49.6 and 96.8 to 96.2 in the control group respectively. The decrease in ALT level in the treatment group as compared to the control group was significant at the  $p < 0.005$  level with a 95% confidence interval of 20.2 - 93.7 IU and remained significant after adjusting for weight loss. Both AST and ALT levels dropped to normal in 9 cases of the treatment group (50%) but none of the control group ( $p = 0.01$ ).

**Interpretation:** Probucol appears to be significantly effective in decreasing the ALT levels in patients with NASH as compared to placebo.

**Key words:** Non-alcoholic steatohepatitis, non-alcoholic fatty liver disease, probucol

احتمالاً عامل تخریب کبدی در بیماران کبد الکلی نیز هست. شاید به همین علت یافته‌های پاتولوژیک در هر دو مقوله مشابهند.

پروبوکل یک عامل کاهنده چربی با خصوصیات آنتی‌اکسیدانی قوی است<sup>(۱)</sup>. به علاوه پروبوکل تمایل دارد در چربی تجمع یابد بنابراین ما انتظار داریم این دارو اثرات آنتی‌اکسیدانی خود را به خصوص در چربی فیلتره شده به کبد بیمار مبتلا به NASH ایجاد کند. ما قبلاً فایده پروبوکل در NASH را طی یک مطالعه open labeled (p) نشان داده‌ایم<sup>(۱۱)</sup>. برای اثبات بیشتر فواید آن ما اکنون نتایج یک مطالعه کنترل رندم دوسویه کور بین پروبوکل و پلاسبو را می‌آوریم.

**مواد و روش‌ها:**

بر پایه یک مطالعه open labeled که توسط ما پیش از این انجام شد، ۵۹٪ از بیماران NASH که با پروبوکل درمان شده بودند سطح آنزیمی نرمال پیدا کردند<sup>(۱۱)</sup>. به دست آوردن ۵۰٪ طبیعی شدن در گروه درمان در مقابل ۰٪ در گروه کنترل با قدرت ۸۰ درصد نیاز به ۹ بیمار در گروه کنترل و ۱۸ بیمار در گروه درمان داشت و با اضافه کردن ۱۰٪، برای کمبودهای احتمالی، ما نتیجه گرفتیم که ۳۰ بیمار نیاز داریم، ۲۰ نفر در گروه مطالعه و ۱۰ نفر دیگر در گروه شاهد.

۳۰ مورد از بیماران NASH با بیوپسی ثابت شده که به ۳ مرکز در تهران مراجعه کرده بودند و سن بین ۱۵ تا ۶۰ سال داشتند، برای این مطالعه انتخاب شدند. مصرف الکل با سؤالات مکرر از بیمار و حداقل ۲ تن از اعضای خانواده بیمار کنار گذاشته شد. هپاتیت B و C با تست PCR رد شد، وجود سایر بیماری‌های کبدی مثل هپاتیت اتو ایمیون، ویلسون، هموکروماتوز و کمبود  $\alpha_1$  آنتی‌تریپسین نیز کنار گذاشته شد. بیماران فقط در صورتی وارد طرح می‌شدند که اختلال آنزیمی‌شان برای مدت حداقل ۳ ماه باقی می‌ماند. در مدت این ۳ ماه اجازه مصرف هیچ‌گونه داروی هپاتوتوکسیک داده نشد و بیماران چاق توصیه به کاهش وزن شدند. در پایان این دوره فقط افرادی برای طرح برگزیده شدند که یا در کاهش وزن دچار شکست شدند یا سطح سرمی آنزیم‌های کبدی‌شان کاهش نیافت. این سه ماه دوری از هر گونه داروی هپاتوتوکسیک هپاتیت ناشی از دارو را رد کرد. زنان حامله یا شیرده و یا آنهایی که قصد حامله شدن در یک سال آینده را داشتند از مطالعه کنار گذاشته شدند. همچنین کسانی که بیماری‌های همراه جدی داشتند یا آنهایی که رضایت شخصی نمی‌دادند نیز در مطالعه شرکت نکردند.

بعد از این که رضایت بیمار جلب شد، بیماران به‌طور اتفاقی به دو گروه درمان و کنترل به نسبت ۲ به ۱ تقسیم شدند. تقسیم‌بندی توسط یک لیست تهیه شده توسط کامپیوتر انجام گرفت. گروه درمان ۵۰۰ mg پروبوکل<sup>۱</sup> با دوز واحد خوراکی روزانه دریافت می‌کرد و گروه کنترل یک پلاسبو هم‌شکل را بدین شکل مصرف می‌کرد. هم بیماران هم محققان تا

پایان دوره درمان از نحوه درمان بی‌اطلاع بودند.

درمان ۶ ماه به‌طول انجامید و بیماران ماهانه ویزیت می‌شدند. سطح سرمی ALT، AST، ALP، تری‌گلیسیرید، کلسترول، HDL و LDL و وزن بیمار در هر ویزیت اندازه‌گیری می‌شد. عوارض جانبی نیز در نظر گرفته شد. افرادی که حداقل در ۵ ماه از مطالعه شرکت داشتند در آنالیز نهایی شرکت داده شدند.

میانگین کاهش در سطح آنزیمی در دو گروه با استفاده از t-test مقایسه شد. تست chi-square برای مقایسه تعداد بیماران در هر گروه که در پایان مطالعه به سطوح آنزیمی نرمال دست می‌یافتند مورد استفاده قرار گرفت. نرم‌افزار SPSS برای آنالیز آماری استفاده شد.

پروتوکل مطالعه توسط کمیته اخلاقی، دانشکده پزشکی دانشگاه

I- superalipid, Almirall prodes farma, barcelona, spain

علوم پزشکی تهران تأیید شد.

نتایج:

در یکی از case‌های مورد مطالعه بعد از ۴ ماه به دنبال علائمی شبیه به آنفولانزا، کھیر و تاول منتشر پدیدار شد و با این که ایجاد این علائم توسط پروبوکل نامحتمل به نظر می‌رسید ولی بیمار از ادامه پروبوکل سر باز زد. یک مورد دیگر نیز از هر گروه به دلایل غیر مربوط به دارو از مطالعه خارج شدند. در مجموع ۲۷ بیمار متشکل از ۲۱ مرد و ۶ زن مطالعه را ادامه دادند که ۱۸ نفر از آنها به گروه درمان و ۹ نفر به گروه پلاسبو اختصاص داشتند. میانگین سنی آنها ۳۶/۲ سال بود (در محدوده سنی ۵۸-۱۹ سال) و میانگین BMI آنها ۲۸/۸ کیلوگرم به ازای هر متر مربع بود. تفاوت چشمگیری در سن، توزیع جنسی و BMI، مدت پی‌گیری (follow up) و مقادیر ابتدایی AST/ALT در دو گروه نامبرده وجود نداشت (جدول ۱). افراد به طور متوسط برای مدت ۵/۹ ماه

Table 1: Initial data in 27 patients with NASH.\*

	Treatment group	Control group	Total
N	18	9	27
Age (mean ± SD, years)	36.3 ± 9.1	35.9 ± 12.3	36.2 ± 10.0
Sex (Male/Female)	14/4	7/2	21/6
Height (mean ± SD, cm)	171.9 ± 8.5	166.6 ± 6.5	170.1 ± 8.2
Weight (mean ± SD, kg)	83.4 ± 13.4	83.4 ± 15.1	83.4 ± 13.7
BMI (mean ± SD, kg/m <sup>2</sup> )	28.1 ± 3.6	30.2 ± 6.5	28.8 ± 4.9
Follow-up (mean ± SD, months)	5.9 ± 0.2	5.7 ± 0.5	5.9 ± 0.4
ALT (mean ± SD, IU)	102.2 ± 58.7	96.8 ± 38.9	100.4 ± 52.2
AST (mean ± SD, IU)	81.9 ± 56.0	57.6 ± 32.9	73.8 ± 50.2
ALP (mean ± SD, IU)	148.7 ± 75.3	134.1 ± 72.3	143.6 ± 73.1
TG (mean ± SD, mg/dl)	168.4 ± 102.1	192.6 ± 122.6	177.1 ± 108.1
C (mean ± SD, mg/dl)	177.5 ± 68.0	184.7 ± 30.5	180.2 ± 56.1
HDL-C (mean ± SD, mg/dl)	50.6 ± 28.3	35.4 ± 13.6	46.0 ± 25.4
LDL-C (mean ± SD, mg/dl)	102.9 ± 45.5	129.2 ± 48.0	110.8 ± 46.6

See text for abbreviations

\*None of the differences between the treatment and control group were significant

ترتیب از ۸۱/۹ به ۳۶/۲ و ۱۰۲/۲ به ۴۴/۷ و در گروه پلاسبو به ترتیب از ۵۷/۶ به ۴۹/۶ و از ۹۶/۸ به ۹۶/۲ تغییر پیدا کرد (جدول ۲).

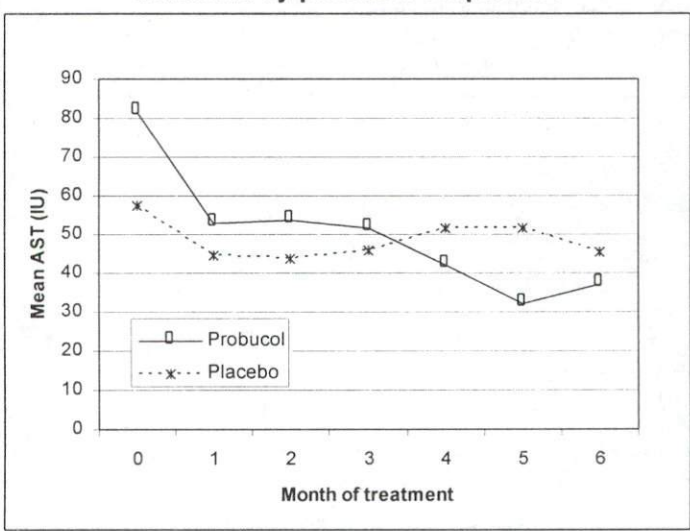
تغییرات سطوح ALT در گروه درمان در مقایسه با گروه پلاسبو در سطح معنادار ۰/۰۰۵ (p < ۰/۰۰۵) (۹۳/۷-۲۰/۳) CI 95% بود که این کاهش بعد از تطبیق با تغییرات وزن نیز همچنان قابل ملاحظه باقی ماند. تفاوت در میزان AST در بین دو گروه اهمیت آماری نداشت (p = ۰/۰۶۷، ۹۵٪ CI = ۷۸/۲-۲/۹ IU).

روال تغییرات AST و ALT در طی ۶ ماه درمان در منحنی‌های ۱ و ۲ نشان داده شده است. ۵۶٪ افراد در گروه درمان در پایان مطالعه مقادیر نرمال ALT را نشان دادند (۱/۱۸) ولی این نتیجه در هیچ یک از افراد گروه کنترل به دست نیامد.

در پایان مطالعه ۱/۱۸ یا ۸۳٪ افراد گروه درمان و ۴/۴ یا ۴۴٪ از افراد گروه کنترل (p = ۰/۵۲) مقادیر نرمال AST را نشان دادند. مقادیر نرمال هر دو آنزیم ALT و AST در ۵۰٪ افراد گروه درمان (۱/۱۸) و هیچ کدام از افراد گروه کنترل (p = ۰/۰۱) مشاهده شد. سطح ALP و لیپیدهای سرم (TG، C، HDL و LDL) در تمام بیماران قبل و بعد از درمان در محدوده طبیعی بود (جدول ۲). در یک مورد بثورات جلدی کھیری و تاولی منتشر به دنبال یک سندرم شبیه آنفولانزا به وجود آمد. در هنگام مطالعه هیچ اثر مضر مشاهده نشد.

دنبال شدند، در طی پی‌گیری‌ها تغییرات وزن ناچیز و به طور متوسط در حدود تنها ۰/۰۶kg بود و با تغییرات ALT یا AST رابطه‌ای نداشت. در پایان دوره درمان میانگین مقادیر ALT و AST در گروه درمان به

Figure 1: AST levels in NASH patients during 6-month treatment by probucol vs. placebo



**Table 2: Changes in variables of 27 patients with NASH after 6 months of treatment by probucol vs. placebo.\***

	Treatment group	Control group	P value (95% CI)
Change in weight (mean, kg)	-0.38	0.89	0.31 (-3.8 – 1.3)
Change in ALT (mean, IU)	-57.5	-0.6	0.004 (-93.7 – -20.2)
Change in AST (mean, IU)	-45.6	-8.0	0.067 (-78.2 – 2.9)
Change in ALP (mean, IU)	22.5	62.6	0.4 (-139.8 – 59.6)
Change in TG (mean, mg/dl)	-5.3	13.4	0.66 (-107.0 – 69.6)
Change in C (mean, mg/dl)	-12.5	0.1	0.57 (-58.6 – 33.4)
Change in HDL-C (mean, mg/dl)	-17.8	0.8	0.16 (-45.6 – 8.3)
Change in LDL-C (mean, mg/dl)	19.3	-5.4	0.38 (-33.8 – 83.3)

See text for abbreviations

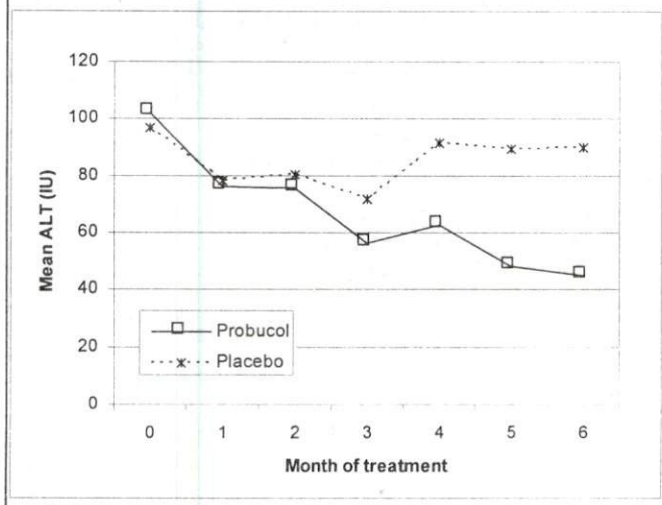
\* Negative values indicate decreases after treatment

اکثر بیماران مبتلا به NASH (نه همه آنها) اضافه وزن دارند و کاهش تدریجی وزن در بسیاری از بیماران چاق مبتلا به NASH (نه همه بیماران) مؤثر به نظر می‌رسد<sup>(۸،۱۲،۱۳)</sup>. کاهش وزن سریع توصیه نمی‌شود، چرا که با وجود کاهش استخوانوز ممکن است به افزایش فیروز و التهاب پورت منجر شود<sup>(۱۲)</sup>. درمان دارویی برای NASH در تعداد محدودی از مطالعات مورد بررسی قرار گرفته است. در بیشتر این مطالعات تعداد بیماران مورد مطالعه اندک هستند و برای مدت کوتاهی تحت پی‌گیری قرار می‌گیرند و بیشتر آنها فاقد شواهد بافت‌شناسی بعد از درمان هستند.

دارد که این خصوصیت آن در افزایش عملکرد پروبوکل در کبد انباشته از چربی در بیماران مبتلا به NASH نقش مهمی دارد. ما در گذشته اثرات مطلوب پروبوکل را طی یک مطالعه (open labeled) نشان داده‌ایم که در طی آن در ۵۹٪ موارد، آنزیم‌های ALT و AST به سطح طبیعی خود رسیدند<sup>(۱۱)</sup>. پیشنهاد می‌کند که نقش پروبوکل در پایین آوردن مقدار آنزیم‌های ALT و AST حتی در دوزهای پایین آن (۵۰۰ mg روزانه) بسیار مؤثرتر از پلاسبو است. نکته جالب این است که در این دوزهای پایین پروبوکل نقش مهمی در پایین آوردن تری‌گلیسرید و کلسترول نداشته است. این یافته، خود، تأییدی است بر عقیده ما مبنی بر این که اثرات سودبخش پروبوکل با واسطه پایین آوردن چربی اعمال نمی‌شود و هنوز جای

اورسودئوکسی‌کولیک اسید (Ursodeoxy cholic acid) در بیماران مبتلا به NASH ممکن است مؤثر باشد<sup>(۱۴)</sup>. بتائین (Betaine) که یک متابولیت کولین است، نیز داروی امیدوارکننده‌ای به نظر می‌رسد<sup>(۲۱)</sup>. با این که اغلب اوقات NASH در ارتباط با هیپرتری‌گلیسیریدی دیده می‌شود، عوامل پایین آورنده چربی مثل کلوفیرات نتایج مطلوبی را در پی نداشته‌اند. البته Gemfibrozil احتمالاً مؤثر به نظر می‌رسد<sup>(۱۴/۱۵)</sup>. در مورد Gemfibrozil پاسخ به درمان ارتباطی با مقادیر اولیه تری‌گلیسرید سرم نداشته است. بنابراین این احتمال وجود دارد که بهبود آنزیم‌های کبدی ارتباطی با اثر پایین آورنده چربی Gemfibrozil نداشته باشد<sup>(۱۵)</sup>.

**Figure 2. ALT levels in NASH patients during 6-month treatment by probucol vs. placebo**



اخیراً با شناسایی مقاومت به انسولین و هیپرانسولیمی در بسیاری از بیماران مبتلا به NASH<sup>(۸،۹،۱۶)</sup> عوامل کاهش‌دهنده مقاومت به انسولین مثل مت‌نورمین و تروگلیتازون Troglitazone مورد آزمایش قرار گرفته‌اند که درجات متفاوتی از موفقیت را به دنبال داشته‌اند<sup>(۱۷-۲۰)</sup>. گذشته از نقش کلیدی مقاومت به انسولین، آسیب اکسیداتیو هنوز هم به نظر می‌رسد که مرحله مهم و نهایی باشد. رسوب چربی و التهاب در ناحیه پری‌سانترال (اطراف ورید مرکزی) یعنی جایی که استرس اکسیداتیو بارزتر است، بیشتر خود را نشان می‌دهد. گزارش شده است که ویتامین E از نظر بیوشیمیایی در بهبود NASH نقش مؤثری دارد<sup>(۲۲)</sup>. مطالعه ما نیز مشخص می‌سازد که آنتی‌اکسیدان دیگری - یعنی همان پروبوکل - به نحو چشمگیری مؤثرتر از پلاسبو است. پروبوکل از نظر شیمیایی یک آنتی‌اکسیدان فنولیک می‌باشد<sup>(۲۳،۲۴)</sup> و در گذشته به عنوان یک آنتی‌اکسیدان برای جلوگیری از تنگی مجدد شرایین کرونری بعد از آنژیوپلاستی و درمان کاردیومیوپاتی دیابتی و نیز ناشی از ادریومایسین<sup>(۷)</sup> و حتی زخم اثنی‌عشر به کار رفته است<sup>(۲۵،۲۸)</sup>. جدای از اثرات آنتی‌اکسیدان، پروبوکل تمایل زیادی به تجمع در چربی

به این دلیل که بیماران مورد مطالعه ما، عملکرد قلبی سالمی داشته‌اند. اخیراً برای جلوگیری از تنگی مجدد شرایین کرونری ترکیبات جدیدی پیشنهاد شده‌اند که اثرات جانبی کمتر و قابلیت آنتی‌اکسیداسیون بیشتری دارند و از نظر ساختمانی شبیه به پروبوکل هستند<sup>(۲۳-۲۴)</sup>. آزمایش و بررسی این ترکیبات جدید در بیماران مبتلا به NASH جالب به نظر می‌رسد.

تحقیق و بررسی است که آیا پروبوکل در بازگرداندن تغییرات بافتی که در اثر NASH ایجاد می‌شوند، نقش مؤثری دارد؟ و پروبوکل چه اثرات درازمدتی بر روی پیشرفت سیروز دارد؟ مطالعه ترکیب پروبوکل با متفورمین نیز جالب به نظر می‌رسد. یک موضوع مهم در مورد پروبوکل اثرات جانبی بالقوه خطرناک آن برای قلب است. ما در مطالعه خود اثرات جانبی قلبی مشاهده نکردیم. شاید به این دلیل که دوز پایین پروبوکل در این مطالعه به کار رفته، یا

## References:

- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Ott BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55:434.
- Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997; 126:137.
- Reid AE. Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterol* 2001; 121: 710-723.
- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-131.
- Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, et al. Cryptogenic cirrhosis: Clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999; 29:664.
- Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: A follow up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11:74.
- Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116:1413.
- Knobler H, Schattner A, Zhornicki T, Malnick S, Keter D, Sokolovskaya N, Lurie Y, Bass D. Fatty liver—an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *Q J Med* 1999; 92: 87-96.
- Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001;21(1):27-41.
- Araki T, Kitaoka H. Antioxidative properties of probucol estimated by the reactivity with superoxide and by electrochemical oxidation. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2001; 49: 943-7.
- Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR, Nasseri-Moghaddam S, Mikaeli J, Farahvash M, et al. Probuco in non-alcoholic steatohepatitis: Preliminary Report (abstract). *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 (Suppl.): A523.
- Angulo P, Lindor KD. Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver: Present and Emerging Therapies. *Sem Liver Disease* 2001; 21: 81-88.
- Keeffe EB, Adesman PW, Stenzel P, Palmer RM. Steatosis and cirrhosis in an obese diabetic: Resolution of fatty liver by fasting. *Dig Dis Sci* 1987; 32:441.
- Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J, Rakela J, McGill DB. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: A pilot study. *Hepatology* 1996; 23:1464.
- Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis (letter). *J Hepatol* 1999;31:384.
- Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate A, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, Forlani G, Melachionda N. Association of non-alcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999;107:450-455.
- Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, et al. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med* 2000; 6:998.
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358: 893-4.
- Battle E, Hespeneide E, Caldwell S. Pilot study of troglitazone (Rezulin) for nonalcoholic steatohepatitis (abstr). *Hepatology* 1998; 28: 304A.
- Caldwell SH, Hespeneide EE, Redick JA, Iezzoni JC, Battle EH, Sheppard BL. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 519-525.
- Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, Sylvestre PB, Lindor KD. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001 Sep;96(9):2711-7.
- Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: A pilot study. *J Pediatr* 2000; 136:734.
- Noguchi N, Niki E. Phenolic antioxidants: a rationale for design and evaluation of novel antioxidant drug for atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 1538-1546.
- Thiery V, Coudert G, Bizot-Espiard JG, Pfeiffer P, Renard P, Lindenbaum A, Guillaumet G. A novel series of 2,6,7-substituted 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin and 2,6,7-substituted 1,4-benzodioxin derivatives as lipid peroxidation inhibitors. Structure-activity relationships for high inhibition of human low-density lipoprotein peroxidation. *J Med Chem* 2001; 44: 3904-3914.
- Tardif JC, Côté G, Lespérance J, Bourassa M, Lambert J, Doucet S, Bilodeau L, Nattel S, de Guise P, The Multivitamins and Probuco Study Group. Probuco and Multivitamins in the Prevention of Restenosis after Coronary Angioplasty. *N Engl J Med* 1997; 337: 365-372.
- Siveski-Iliskovic N, Kaul N, Singal PK. Probuco promotes endogenous antioxidants and provides protection against adriamycin-induced cardiomyopathy in rats. *Circulation* 1994; 89: 2829-35.
- Kaul N, Siveski-Iliskovic N, Thomas TP, Hill M, Khaper N, Singal PK. Probuco improves antioxidant activity and modulates development of diabetic cardiomyopathy. *Nutrition* 1995; 11: 551-4.
- Ito M, Suzuki Y, Ishihara M, Suzuki Y. Anti-ulcer effects of antioxidants: effect of probuco. *Eur J Pharmacol* 1998; 354: 189-96.