

# NEALKOHOLNI STEATOHEPATITIS U DJECE

## NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS IN CHILDREN

SANDRA ČUBELIĆ, ZRINJKA MIŠAK, SLAVKO GAŠPAROV, SANJA KOLAČEK\*

**Deskriptori:** Masna jetra – etiologija, dijagnostika, liječenje; Hepatitis – etiologija, dijagnostika, liječenje

**Sažetak.** Nealkoholni steatohepatitis (NASH) bolest je ne samo odraslih nego i djece. Dijagnoza se postavlja u pretilih s povišenim aminotransferazama, odgovarajućim ultrazvučnim i tipičnim nalazom perkutane biopsije jetre (nakupljanje masti u hepatocitima, različiti stupnjevi upale s fibrozom ili bez nje) te nakon što su isključeni ostali uzroci steatoze. Važno je što ranije dijagnosticirati NASH i započeti liječenje te tako spriječiti ireverzibilno oštećenje jetre. Terapija se u prvom redu sastoji od smanjenja tjelesne mase niskokaloričnom prehranom i vježbanjem. Ursodeoksikolna kiselina rabi se kao dodatna terapija uglavnom u odraslih, a vitamin E i u djece. U ovom radu prikazano je 5 bolesnika (2 djevojčice, 3 dječaka; dob 11–15 godina) kod kojih je postavljena dijagnoza NASH-a. Svi su bili adipozni, s povišenim transaminazama, ultrazvučnim i patohistološkim nalazima koji odgovaraju dijagnozi NASH-a. Dijetna terapija dovela je u svih do smanjenja BMI-a, regresije subjektivnih simptoma i smanjenja vrijednosti transaminaza (u 2 bolesnika i do normalizacije nalaza).

**Descriptors:** Fatty liver – etiology, diagnosis, therapy; Hepatitis – etiology, diagnosis, therapy

**Summary.** Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) occurs not only in adults but also in children. NASH is diagnosed in obese children with increased aminotransferases, characteristic ultrasonography and typical percutaneous liver biopsy (fat vacuoles in hepatocytes, different stages of inflammation with or without liver fibrosis) when other possible causes of steatosis are excluded. It is important to diagnose NASH and start the treatment as early as possible in order to prevent irreversible liver damage. The first line therapy consists of reduction of body weight by low-calorie diet and exercising. Ursodeoxycholic acid has been used as adjuvant therapy mainly in adults, and vitamin E also in children. We presented 5 cases with NASH (2 girls, 3 boys; age 11–15 years). All were obese and had increased transaminases, and ultrasonography and liver biopsy typical for NASH. With low-calorie diet in all our patients BMI declined, symptoms vanished and transaminases decreased (in two patients transaminases normalized).

Liječ Vjesn 2004;126:197–200

Nealkoholni steatohepatitis (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) naziv je za masnu infiltraciju i upalnu promjenu jetre, s fibrozom ili bez nje. Uz to nalaze se i povišene transaminaze, prekomjerna tjelesna masa te često, ali ne kao uvjet, hiperlipidemija i šećerna bolest tipa II. Iako se najprije smatralo da je NASH benigna bolest, danas se zna da može progredirati u cirozu jetre.<sup>1,2</sup> Premda se ovaj pojam prvi put u odraslih spominje 1980.,<sup>3</sup> kao kliničko-patološki sindrom opisan je već i ranije.<sup>4</sup> U djece u koje se još uvijek puno rjeđe dijagnosticira nego u odraslih, prvi slučaj NASH-a opisan je samo nekoliko godina kasnije.<sup>5</sup> U Hrvatskoj dosada nema objavljenih radova o temi NASH-a u djece.

Klinička slika i simptomi NASH-a u djece, kao i u odraslih, obično su nespecifični. Više od 70% bolesnika je asimptomatsko.<sup>6</sup> Ako se radi o djeci, najčešće su adipozna, mogu osjećati slabost, napuhnutost trbuha ili imati bol u truhu ispod desnoga rebrenog luka. Laboratorijski nalazi pokazuju povišene vrijednosti transaminaza (AST/ALT < 1, to jest ALT je jače povišen od AST-a, osim u izrazito teškim slučajevima kad AST postaje veći od ALT-a), povišenu vrijednost lipida (više triglicerida od kolesterola) te često povišenu vrijednost glukoze u krvi.<sup>7,8</sup> Iako laboratorijski nalazi mogu upućivati na NASH, oni nisu dovoljni za postavljanje konačne dijagnoze. Ultrazvučnom pretragom vidi se hiperehogena jetra koja je često povećana i prominira ispod desnoga rebrenog luka. Budući da do masne infiltracije mogu dovesti i brojne druge jetrene bolesti, prije postavljanja dijagnoze NASH-a potrebno je isključiti infektivne, metaboličke i autoimune bolesti jetre, oštećenja jetre lijekovima i alkoholom te sekundarna oštećenja u sklopu drugih kroničnih bolesti.<sup>8</sup> Sljedeći je korak u dijagnostičkom algoritmu perkutana biopsija jetre. U NASH-u oštećenje jetrenog parenhima može biti u rasponu od nakupljanja masnih vakuola u jetrenim stanicama, praćenih u sljedećem stupnju infiltracijom limfocitima, sve do fibroze i ciroze jetre. Tek na temelju takvog nalaza perkutane biopsije jetre, uz karakteristične laborato-

rijske (hiperlipidemija i hiperglikemija nisu uvjet za postavljanje dijagnoze) i ultrazvučne nalaze, potvrđuje se dijagnoza NASH-a.<sup>9</sup>

Na temelju navedenih kriterija u Referentnom centru za dječju gastroenterologiju i prehranu Klinike za dječje bolesti Zagreb postavljena je dijagnoza NASH-a u petero djece, koju ćemo prikazati u ovom radu.

### Prikaz bolesnika

U razdoblju od 2000. do 2002. godine u Referentnom centru za dječju gastroenterologiju i prehranu Klinike za dječje bolesti Zagreb liječeno je ukupno petero djece s dijagnozom NASH-a. Radi se o dvije djevojčice i tri dječaka, u dobi od 11 do 15 godina, koji su upućeni u našu ustanovu zbog boli u truhu pod desnim rebrenim lukom. Kod dolaska svi su bili pretili, s relativnom tjelesnom masom višom od 120% (od 122 do 144%), a vrijednosti indeksa tjelesne mase (engl. body mass index, BMI) bile su u rasponu od 22,05 do 29,87 kg/m<sup>2</sup>. Dijagnostičkom obradom nađene su u svih povišene vrijednosti transaminaza (ALT u rasponu od 82 do 375 U/l AST u rasponu od 52 do 113 U/l), kao što je to pokazano na tablici 1. Na ultrazvučnom pregledu jetre u svih pet bolesnika jetra je bila povećana i hiperehogena. Nalaz biopsije jetre pokazao je u svih masnu infiltraciju, kod jednog bolesnika limfocitnu infiltraciju te kod tri bolesnika i fibrozu (slika 1). Svi naši bolesnici imali su kod postavljanja dijagnoze i povišene vrijednosti

\* Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb (Sandra Čubelić, dr. med.; mr. sc. Zrinjka Mišak, dr. med.; prof. dr. sc. Sanja Kolaček, dr. med.), Odjel za kliničku patologiju i citologiju, Klinička bolnica »Merkur«, Zagreb (mr. sc. Slavko Gašparov, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. Z. Mišak, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu, Klaićeva 16, 10000 Zagreb

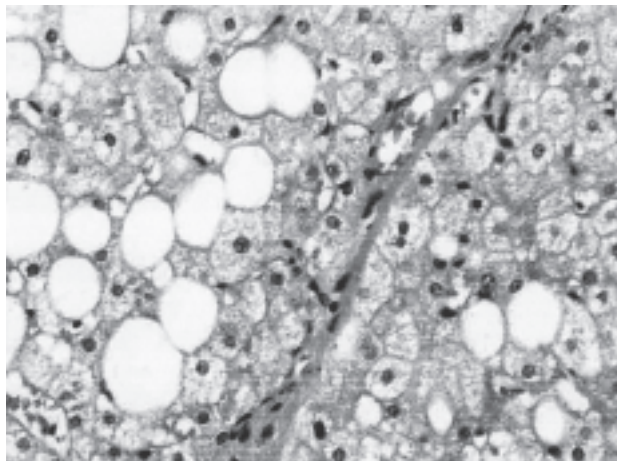
Primljeno 25. lipnja 2003., prihvaćeno 8. srpnja 2004.

Tablica 1. Osnovni klinički i laboratorijski nalazi naših bolesnika s NASH-om prije i nakon najmanje 6 mjeseci terapije  
Table 1. Main clinical and laboratory findings in our patients with NASH before and after at least 6 months of therapy

Spol/Gender	Bolesnik I. Patient I muško/male		Bolesnik II. Patient II muško/male		Bolesnik III. Patient III žensko/female		Bolesnik IV. Patient IV žensko/female		Bolesnik V. Patient V muško/male	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Dob (godine)/Age (years)	11	11,5	15	16	13	13,5	11	12	14,5	15,5
Tjelesna masa (kg)/Body mass	52,3	49	89,4	81,4	64,2	62	54,5	53	72	71,3
Tjelesna visina (cm)/Body height	154	155	173	182	156	158	154	155,5	165	169,5
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,05	20,39	29,87	24,57	26,38	24,81	22,98	21,92	26,45	24,8
Relativna tjelesna masa Relative body weight	122%	111%	144%	103%	143%	132%	127%	119%	136%	125%
AST (U/l)	91	36	90	18	113	44	52	43	86	30
ALT (U/l)	132	51	200	23	375	78	82	61	167	40
Trigliceridi (g/l)/Triglycerides	2,18	1,78	2,65	1,1	2	–	2,52	1,55	3,81	–
Kolesterol (mmol/l)/Cholesterol	5,6	4,73	5,03	4,5	6,52	–	4,47	4,95	5,2	–
Hepatomegalija/Hepatomegaly	da/yes	da/yes	da/yes	ne/no	da/yes	ne/no	da/yes	ne/no	da/yes	ne/no

Legenda/Legend:

A – prije terapije/Before therapy; B – nakon terapije/After therapy



Slika 1. Patohistološki nalaz biopтата jetre: masne vakuole i prenosne fibroze (trikromska metoda, Mallory, povećanje ×400)

Figure 1. Pathohistologic finding of liver biopsy: fat vacuoles and bridging fibrosis (trichrom method, Mallory, magnification ×400)

triglicerida, a dva bolesnika i povišeni ukupni kolesterol. Nakon postavljanja dijagnoze, započeto je liječenje redukcijom prehranom i ubrzo nakon toga naši su bolesnici prestali osjećati subjektivne tegobe. Tijekom praćenja koje je trajalo od 6 mjeseci do 2 godine svi su bolesnici smanjili tjelesnu masu (relativna tjelesna masa smanjena je 6 do 41%), što je uz prirast na visini u svih petero dovelo do smanjenja indeksa tjelesne mase. Istodobno je došlo i do sniženja vrijednosti transaminaza, a u dvoje bolesnika i do potpune normalizacije (kontrolne vrijednosti ALT-a bile su u rasponu od 23 do 78 U/l, a AST-a od 18 do 44 U/l). Vrijednosti parametara potrebnih za postavljanje dijagnoze te vrijednosti tih istih parametara nakon provedene terapije prikazane su na tablici 1.

### Rasprava

Nealkoholni steatohepatitis, NASH, samo je jedan od entiteta unutar spektra oštećenja jetre koje obuhvaća nealkoholna bolest masne jetre (engl. nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD). NAFLD je naziv za kliničko-patološki sindrom koji obuhvaća promjene jetre od jednostavne steatoze bez prisutne upale (nealkoholna masna jetra, engl. non-alcoholic fatty liver, NAFL) do steatohepatitisa (NASH) te rezultirajuće ciroze.<sup>10-12</sup>

Histološke značajke NASH-a su steatoza, balonska degeneracija, upala i fibroza jetre različitog stupnja.<sup>11</sup>

Smatra se, na temelju radioloških i obdukcijских nalaza, da 20 do 30% odraslih u Sjedinjenim Američkim Državama i ostalim zapadnim zemljama ima prekomjerno nakupljanje masti u jetri. Stoga se pretpostavlja da bi oko 10% ovih osoba, ili 2 do 3% ukupne populacije odraslih, zadovoljilo sadašnje dijagnostičke kriterije NASH-a.<sup>13</sup>

Iako se još uvijek puno češće dijagnosticira u odraslih, NASH se javlja i u dječjoj dobi.<sup>10,12</sup>

U pedijatrijskoj populaciji NASH se najčešće javlja u pubertetu, ali su u literaturi opisani i mlađi pacijenti (najmlađi je imao 4 godine).<sup>1</sup> Naš najmlađi bolesnik imao je 11, a najstariji 15 godina. Glavni rizični čimbenici za nastanak bolesti jesu prekomjerna tjelesna masa, dijabetes melitus tipa II, sindrom inzulinske rezistencije te prehrana bogata mastima i ugljikohidratima, nagli gubitak tjelesne mase i hipertrigliceridemija. Budući da je u razvijenom svijetu sve više pretilih u svim dobnim skupinama, pa tako i u pedijatrijskoj, može se pretpostaviti da bi i incidencija NASH-a mogla još rasti.<sup>12,14-16</sup> U Italiji je provedena studija probira na ukupno 195-ero pretilih djece i nađeno je da je 55% te djece imalo masnu infiltraciju jetre na ultrazvučnom pregledu, 20% od ukupnog broja imalo je povišene transaminaze, a 15% imalo je obje te značajke, što upućuje na moguću učestalost NAFLD-a u toj populaciji.<sup>17</sup>

Iako u odraslih postoje brojne studije o NASH-u, u djece su one malobrojne i prikazuju uglavnom samo male skupine bolesnika. Dosada najveću skupinu djece s dijagnozom NASH-a (ukupno 36) prikazali su M. Rashid i E. A. Roberts te Baldrige sa suradnicima (ukupno 14-ero djece).<sup>1,5</sup> Svi naši bolesnici, kao i bolesnici u navedenim studijama, bili su pretili, imali su povišene vrijednosti transaminaza, tipičan nalaz ultrazvuka i biopsije jetre. Patogeneza NASH-a još nije do kraja jasna, ali prihvatljivo objašnjenje daje teorija »dvostrukog udara«. Prvi je udar odlaganje masti u jetrene stanice zbog prekomjernog kalorijskog unosa, šećerne bolesti tipa II. i periferne inzulinske rezistencije (izostaje normalna inzulinska supresija lipolize i povećane su cirkulirajuće masne kiseline). Te promjene dovode do oksidativnog stresa (zbog povećane beta-oksidacije u mitohondrijima i povećane oksidacije u peroksisomima), čime se stvaraju slobodni radikali kisika i započinje tzv. drugi udar. Slobodni radikali kisika oštećuju lipide stanične stijenke uzrokujući njihovu peroksidaciju te dovode do oštećenja stanične DNK i bjelančevina. Reakcija na oksidativni stres je oslobađanje brojnih citokina (TNF-alfa, TGF-beta, IL-8 i

IL-10) koji uzrokuju upalu i fibrozu jetrenih stanica, odnosno stanje poznato kao steatohepatitis.<sup>8,9,18</sup> Čini se i da genska predispozicija ima ulogu u razvoju i progresiji NASH-a. Naime, iako su pretilost i šećerna bolest nesumnjivo povezani s NAFLD-om, nemaju svi pretili bolesnici, niti oni sa šećernom bolešću progresivni NASH, niti su svi s NASH-om pretili ili imaju šećernu bolest.<sup>19</sup> Osim toga, ispitivanje Wilnnera i suradnika pokazalo je da 18% bolesnika s NASH-om ima u obitelji nekog slično bolesnog.<sup>20</sup> Svi naši bolesnici imali su negativnu obiteljsku anamnezu.

Neliječena bolest, prema studijama provedenim u odraslih bolesnika, unutar 5 do 10 godina dovodi do fibroze ili ciroze u 10–43% bolesnika te do smrti od jetrene bolesti u do 10% bolesnika.<sup>12,22</sup> Stanje ostaje nepromijenjeno u 53%, a do spontanog poboljšanja dolazi u 4% bolesnika.<sup>21</sup>

Pretpostavlja se da bi kriptogena ciroza u određenog broja odraslih bolesnika mogla biti nastavak NASH-a započetog u nedijagnosticiranog, pa time i neliječenog u dječjoj dobi.<sup>1,8,21,23</sup> Stoga je dijagnoza NASH-a važno postaviti što ranije jer se može liječiti, dok neliječena u svojoj konačnici može uzrokovati ireverzibilno oštećenje jetrenog parenhima – cirozu jetre.<sup>24</sup> Čini se da bolesnici sa samo jetrenom steatozom (NAFL) imaju povoljni klinički tijek s minimalnim rizikom se progresije bolesti, za razliku od onih s NASH-om gdje je bolest progresivna i može dovesti do ciroze.<sup>8,11,25</sup> Najjači prediktori fibroze jesu pretilost i/ili tip II. šećerne bolesti. Na lošiju prognozu (jači stupanj oštećenja u patohistološkom smislu) utječu pridružene bolesti (abetalipoproteinemija, parcijalna lipodistrofija, divertikuloza tankog crijeva s bakterijskim prerastanjem), toksini iz okoliša, totalna parenteralna prehrana, neki kirurški postupci (opsežne resekcije tankog crijeva, jejunoilealne prenosnice...) te oštećenja zbog uzimanja određenih lijekova (kortikosteroidi, sintetski, estrogeni, amiodaron i drugi).<sup>8</sup> Naši bolesnici nisu imali ni jednu od nabrojanih pridruženih bolesti, a troje je kod postavljanja dijagnoze već imalo fibrozu, što u slučaju neliječenja nije prognostički dobar znak. Liječenje NASH-a sastoji se od redukcije tjelesne mase niskokaloričnom prehranom i aerobnim vježbanjem. U nekoliko pedijatrijskih studija, a i u naših bolesnika, pokazano je da već umjereno smanjivanje tjelesne mase (oko 10%) dovodi do pada vrijednosti transaminaza, smanjenja lipida u krvi te do normalizacije ultrazvučnog prikaza jetre.<sup>1,26,27</sup> Međutim, nije poznato prati li smanjenje transaminaza i poboljšanje ultrazvučnog nalaza i histološki oporavak, budući da se biopsije jetre obično ne ponavljaju serijski.<sup>1</sup> Važno je napomenuti da nije preporučljivo prebrzo i pretjerano mršavljenje jer bi to povećalo dotok slobodnih masnih kiselina u jetru i uzrokovalo peroksidaciju lipida, to jest dovelo bi upravo do onoga što se nastoji spriječiti. Bolesnici koji imaju šećernu bolest tipa II. i/ili hiperlipidemiju, uz redukciju tjelesne mase moraju liječiti i te prateće bolesti.<sup>8,11</sup>

Ako sama redukcija prehrana nema zadovoljavajući terapijski učinak, provodi se i medikamentna terapija, iako još ne postoje čvrste smjernice oko toga koji lijek i u kojoj dozi treba primjenjivati.<sup>11,28,29</sup> Potencijalno učinkovita farmakološka terapija NASH-a koja se ispituje u studijama i na odraslima i na djeci može se podijeliti u tri skupine: 1. antioksidansi (vitamin E), 2. hepatoprotektivni lijekovi (ursodeoksikolna kiselina) i 3. lijekovi koji se daju kod inzulinske rezistencije (oralni hipoklikemici kao metformin i tiazolidinedioni).<sup>8,9,11,30–32</sup>

Ispitivanja s ursodeoksikolnom kiselinom u početku su davala obećavajuće rezultate,<sup>33,34</sup> međutim novija randomizirana studija nije uspjela pokazati veću učinkovitost ursodeoksikolne kiseline u liječenju NASH-a od placeba.<sup>35</sup> Ispitivan je i betain, prirodni metabolit kolina, koji podiže razinu S-adenozimetionina za koji se pretpostavlja da ima ulogu u smanjivanju jetrene steatoze. Provedena pilotska studija pokazala je da se betain dobro podnosi i da dovodi do biokemijskog i histološkog po-

boljšanja u bolesnika s NASH-om, ali potrebna su daljnja, već randomizirana istraživanja.<sup>30</sup> Studija u odraslih kojom je ispitivana terapija NASH-a vitaminom E i C pokazala je učinkovitost tih lijekova u poboljšanju fibroze, ali bez promjena vrijednosti ALT-a.<sup>36</sup> Postoji, međutim, manja studija u djece oboljele od NASH-a liječene vitaminom E koja je pokazala statistički značajno poboljšanje nalaza transaminaza nakon provedene terapije.<sup>29</sup> U dječjoj dobi ostali navedeni lijekovi još nisu naišli na širu primjenu, jer većina djece s NASH-om dobro reagira na dijetalnu terapiju. No, problem je ponekad nepridržavanje preporučene prehrane, to jest nesuradljivost, »non-compliance«. <sup>1,37</sup> Naši su se bolesnici pridržavali preporučene redukcije dijete, koja je u svih dovela do smanjenja vrijednosti transaminaza, a u dvoje i do normalizacije nalaza. Potrebno je njihovo daljnje praćenje, uz kontrolu i održavanje tjelesne mase u normalnim rasponima te kontrolu transaminaza i ultrazvuka jetre. Ako kod bolesnika ne dođe do normalizacije transaminaza, bit će potrebno razmotriti uvođenje i medikamentne terapije.

Zaključno, nealkoholni steatohepatitis bolest je i pedijatrijske populacije. Stoga treba pomišljati na NASH u diferencijalnoj dijagnozi povišenih transaminaza i pretile djece te je histološki i dokazati. Pravodobnim liječenjem vjerojatno se može spriječiti nastajanje ireverzibilnog oštećenja – ciroze jetre u odrasloj dobi, no za konačni zaključak nužna su dodatna istraživanja.

#### LITERATURA

1. Rashid M, Robert EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children, *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30:48–53.
2. Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2001;121(3): 710–23.
3. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Ott BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experience with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proc* 1980;55:434–8.
4. Adler M, Schaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med* 1979;67:811–6.
5. Moran JR, Ghishan FK, Halter SA, Greene HL. Steatohepatitis in obese children: A cause of chronic liver dysfunction. *Am J Gastroenterol* 1983; 78:374–7.
6. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Lindor K i sur. Clinical features and natural history of non-alcoholic steatosis syndromes. *Semin Liv Dis* 2001;1217–26.
7. James OFW. Diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis. U: Leuschner U, James OFW, Danczygier H, ur. *Steatohepatitis (NASH and ASH)*. Dordrecht: Kluwe Academic Publishers; 2001, str. 34–40.
8. McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2002;34(3):255–62.
9. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin Liver Dis* 2001;21:3–16.
10. Gramlich T, Kleiner DE, McCullough AJ, Matteoni CA, Boparai N, Younossi ZM. Pathologic features associated with fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Hum Pathol* 2004;35(2):196–9.
11. Liangpunsakul S, Chalasani N. Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2003;6(6):455–63.
12. Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *Curr Gastroenterol Rep* 2003 Jun;5(3):253–9.
13. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003;37(5): 1202–19.
14. Glegal KM. Trends in body weight and overweight in the U.S. population. *Nutr Rev* 1996;54:S97–100.
15. Gortmaker S, Dietz W, Sobol A, Wehler C. Increasing pediatric obesity in the United States. *Am J Dis Child* 1987; 141:535–40.
16. Strauss RS, Pollack HA. Epidemic increase in childhood overweight, 1986–1998. *JAMA* 2001;286:2845–8.
17. Bergomi A, Lughetti L, Corciulo N i sur. Italian multicenter study on liver damage in pediatric obesity (abstract). *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22Suppl 4:S22.
18. Day C, James O. Steatohepatitis: a tale of two »hits«? *Gastroenterology* 1998;114:842–5.
19. Day CP, Daly AK. The genetic basis for non-alcoholic and alcoholic steatohepatitis. U: Leuschner U, James OFW, Danczygier H, ur. *Steatohepatitis (NASH and ASH)*. Dordrecht: Kluwe Academic Publishers; 2001, str. 43–54.
20. Willner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(10):2957–61.

21. McCullough AJ. Nonalcoholic liver disease: natural history. U: Leuschner U, James OF, W, Dancygier H, ur. *Statohepatitis (NASH and ash)*. Dordrecht: Kluwe Academic Publishers; 2001, str. 11–21.
22. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T i sur. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413–9.
23. Poonawala A, Nair SP, Thulavath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case control study. *Hepatology* 2000;32:689–92.
24. Propst A, Propst T, Judmaier G, Vogel W. Prognosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 1995;108:1607.
25. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. *Am J Gastroenterol* 2003;98(9):2042–7.
26. Baldrige AD, Perez-Atayde AR, Grame-Cooke F, Higgins L, Lavine JE. Idiopathic steatohepatitis in childhood: A multicenter retrospective study. *J Pediatr* 1995;127:700–4.
27. Vajaro P, Fontanella A, Perna C, Orso G, Tedesco M, De Vicenzo A. Persistent hypertransaminasemia resolving after weight reduction in obese children. *J Pediatr* 1994;125:239–41.
28. Vajro P, Fontanella A, Valerio G, Iannucci MP, Aragione N. Lack of efficacy of ursodeoxycholic acid for the treatment of liver abnormalities in obese children. *J Pediatr* 2000;136:739–43.
29. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: A pilot study. *J Pediatr* 2000;136:734–8.
30. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, Sylvestre PB, Lindor KD. Betaine, a promising new agent for patients with NASH: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001;96(11):2711–7.
31. Tokar JL, Berg CL. Therapeutic Options in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2002;5(6):425–36.
32. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003;38(4):1008–17.
33. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS i sur. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996;23:1464–7.
34. Ceriani R, Brunati S, Morini L i sur. Effect of ursodeoxycholic acid plus diet in patients with non-alcoholic steatohepatitis (sažetak). *Hepatology* 1998;28:386A.
35. Lindor KD, Kowdley K, Heathcote EJ i sur. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: Results of a randomized trial. *Hepatology* 2004;39(3):770–8.
36. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98(11):2485–90.
37. Pamer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology* 1990;99:1408–13.

\* \* \*

## Prikazi knjiga

### Book reviews

Matko Marušić i sur.: UVOD U ZNANSTVENI RAD U MEDICINI, 3. izdanje. Medicinska naklada, Zagreb, 2004, str. 226, ISBN 953-176-231-7. Odlukom Povjerenstva za znanstveno-nastavnu literaturu Sveučilišta u Zagrebu odobreno je korištenje naziva sveučilišni udžbenik.

U pravilnim četverogodišnjim ciklusima »Uvod u znanstveni rad u medicini« doživljava svoja nova izdanja. Prvi put objavljen 1996. godine, taj je udžbenik istoimenog obveznog didiplomskog predmeta na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu tada ponajprije nastojao studentima i ostalim zainteresiranim čitateljima približiti i prenijeti pojam i važnost znanstvenoistraživačkog rada. Drugo, prošireno i dopunjeno izdanje »Uvoda u znanstveni rad u medicini« publicirano je 2000. godine, donoseći produbljivanje i daljnju sistematizaciju uputa o bavljenju znanosti i izrađivanju znanstvenih radova. Treće, najnovije izdanje, tiskano 2004. godine, ponovno donosi nove iskorake.

Vrijeme početka 21. stoljeća obilježeno je eksplozijom informatičke tehnologije i interneta, a paradigma ispravnoga medicinskog razmišljanja postaje medicina zasnovana na dokazima (engl. *evidence based medicine*). Upravo je medicina zasnovana na dokazima prikriveni *lajtmotiv* trećeg, najnovijeg izdanja udžbenika, čime se taj pojam uvodi u naše nastavne sadržaje. Naime, osnova medicine zasnovane na dokazima jest da se liječnik u svakodnevnom radu s pacijentima mora značajno osloniti na najnovije znanstvene dokaze o pitanjima vezanim uz pojedinog bolesnika, što – uz dostupnost, brzinu i jeftinoću interneta – obrazovanom medicinaru ne bi trebalo predstavljati problem. Iako se u trećem izdanju udžbenika medicina zasnovana na dokazima više ili manje izravno spominje u svega nekoliko poglavlja cijela je knjiga prožeta tom idejom koja zapravo i počiva na znanstvenoistraživačkom radu i pravilnoj interpretaciji njegovih rezultata. Stoga, učenje načela, metodologije i tehnologije znanstvenog istraživanja preduvjet je usvajanja i primjene medicine zasnovane na dokazima; razu-

mijevanje znanosti i kritičko čitanje znanstvenog teksta nužni su za stvaranje kvalitetnoga suvremenog liječnika.

Za razliku od prethodnih izdanja, treći, najnoviji »Uvod u znanstveni rad u medicini« ima značajno veći broj koautora, što donosi podjelu knjige na veći broj manjih cjelina te nova poglavlja i dodatke. Udžbenik započinje s poglavljem o znanosti, znanstvenom načinu mišljenja i znanstvenoj hipotezi, na što se nadovezuju poglavlja o vrstama istraživanja, o uzorku i populaciji, o planiranju istraživanja, prikupljanju podataka i mjerenju, obradbi podataka, tumačenju rezultata i prikazu podataka. Nakon toga slijede poglavlja o naravi i ustrojstvu sustava medicinskih informacija, o medicinskim informacijama dostupnim na internetu te o traženju informacija u medicini. Iduće poglavlje eksplicitno govori o medicini utemeljenoj na dokazima, nakon čega slijede poglavlja o vrsti znanstvenih publikacija, o građi i pisanju znanstvenog članka te objavljivanju rada u časopisu. Posljednja poglavlja u udžbeniku posvećena su kritičkom čitanju znanstvenog članka te znanstvenoistraživačkoj čestitosti. U dodacima se nalazi tumač pojmova, popis s objašnjenjima kratica i simbola u znanstvenim člancima na engleskom jeziku, kazalo pojmova te obavijest o polaganju ispita istoimenoga didiplomskog predmeta s 40 test-pitanja s odgovorima.

Kako bi rekao S. Johnson, citiran u ovom udžbeniku »Postoje dvije vrste znanja; ili sami poznajemo predmet, ili znamo gdje ćemo se o njemu obavijestiti«. Ova nas knjiga podučava i o tome *kako* se treba o predmetu informirati i *kako* ga kritički prosuditi te *na koji način* se vlastita znanja publiciranjem mogu trajno pohraniti i prenijeti drugima.

Zbog toga je »Uvod u znanstveni rad u medicini« knjiga nužna studentima i svima onima koji žele učiti o znanosti, a ujedno potrebna i iznimno korisna medicinarima za unaprijeđenje stručnog rada i ispravno odabiranje optimalnog načina liječenja za pojedinog bolesnika.

Mr. sc. Dražen Pulanić, dr. med.