

Katarzyna Bukol-Krawczyk
Centrum Medyczne Enel-Med w Warszawie

Niealkoholowe stłuszczenie wątroby — leczyć czy nie leczyć?

Non-alcoholic steatohepatitis — to treat or not to treat?

STRESZCZENIE

Spośród wszystkich patologii wątroby najczęściej występuje stłuszczenie wątroby. Około 40% chorób wątroby wiąże się ze spożywaniem alkoholu, jednak charakterystyczny obraz stłuszczenia obserwuje się również u osób, które nie piją alkoholu. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010, tom 1, nr 1, 66–72)

słowa kluczowe: niealkoholowe choroby wątroby NLF, stłuszczenie wątroby NASH, insulinooporność, stres oksydacyjny

ABSTRACT

Hepatic steatosis is predominant pathology of the liver. About 40% of liver diseases are connected with alcohol abuse, but specific fat accumulation in hepatocytes may also be observed in patients with no history of drinking. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010, vol. 1, no 1, 66–72)

key words: non-alcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, oxidative stress

W 1980 roku Ludwig i wsp. [1] opisali zmiany typowe dla alkoholowego stłuszczenia wątroby u osób negujących nadużywanie alkoholu jako niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NASH, *nonalcoholic steatohepatitis*). Zalicza się ono do grupy niealkoholowych stłuszczeniowych chorób wątroby (NFLD, *nonalcoholic fatty liver disease*). Podział opiera się na nasileniu procesu chorobowego.

W obrazie anatomopatologicznym stłuszczenia wątroba jest powiększona, o gładkiej

powierzchni i ostrym brzegu, barwie różowo-żółtawej. W pierwszym etapie — **stłuszczeniu prostym** (*simple steatosis, simple fatty liver*) — w obrazie mikroskopowym dominuje drobno kropelkowe nacieczenie cytoplazmy. W przypadkach dużego przeładowania hepatocytów dochodzi do zlewania kropelek tłuszczu i powstawania torbielek tłuszczowych z odczynem zapalnym, klasyfikowane jako **stłuszczenie z zapaleniem** (NASH, *steatohepatitis, fatty liver hepatitis*). Na tym etapie

Adres do korespondencji:

lek. Katarzyna Bukol-Krawczyk
Centrum Medyczne ENEL-MED w Warszawie
Oddział Atrium
ul. Jana Pawła II 29
00-867 Warszawa
e-mail: kbmedica@kbmedica.pl

proces chorobowy jest całkowicie odwracalny. W przypadkach dalszego działania czynnika toksycznego dochodzi do nasilenia zmian zapalnych z wtórnym rozrostem łącznotkankowym i postępującym włóknieniem (*fatty liver fibrosis*). Ostatecznym etapem choroby jest całkowita przebudowa mięszu wątroby, która prowadzi do **stłuszczeniowej marskości wątroby** (*fatty cirrhosis*).

Częstość występowania NFDL w populacji osób dorosłych wynosi 16–23% bez istotnego względu na płeć, a w ogólnej populacji pediatrycznej — około 2,6% [2–5]. Występowanie NFDL wiąże się istotnie ze współistnieniem chorób metabolicznych — otyłości (57,5–95% dorosłych osób otyłych oraz 22,5–52,8% otyłych dzieci ma stłuszczenie wątroby), cukrzycy (21–55% przypadków), hipertriglicydemii (u 20–92% pacjentów) [6–10]. Progresję zmian w wątrobie obserwowano u około 20% pacjentów w ciągu 10-letniej obserwacji, a marskość o bardzo powolnym przebiegu — u 4–8% chorych [11–13]. Stłuszczenie wątroby występuje również w takich przypadkach, jak:

- długotrwałe niedożywienie białkowe
- choroba kwashiorkor związana z niedoborem β -lipoprotein i upośledzonym transportem triglicerydów z wątroby do krwi;
- długotrwałe żywienie pozajelitowe;
- zespolenie jelitowe (czczo-kręte) w leczeniu otyłości;
- choroba Wilsona;
- lipodystrofia;
- gwałtowna redukcja masy ciała;
- toksyczne działanie leków (metotreksat, kortykosteroidy, tamoksyfen, diltiazem, amiodaron, nifedypina).

Kumulacja tłuszczów w wątrobie rozpoczyna się w przypadku zaburzonego bilansu między ilością kwasów tłuszczowych docierających do wątroby (z pożywienia w formie chylomikronów lub uwalnianych z tkanki tłuszczowej niezestryfikowanych kwasów

tłuszczowych) a utlenieniem i syntezą triglicerydów, zachodzącą w mitochondriach hepatocytów, oraz uwalnianiem lipoprotein VLDL o niskiej gęstości (zawierają duże ilości białek przy małej koncentracji tłuszczów). W przypadkach głodu triglicerydy pochodzą z kwasów tłuszczowych krążących we krwi oraz uwalnianych z tkanki tłuszczowej. Po posiłkach triglicerydy powstają w wyniku syntezy z glukozy i aminokwasów. Proces ten jest szybszy niż wychwyty triglicerydów z krwi i łączenie ich z apolipoproteinami. W konsekwencji dochodzi do gromadzenia triglicerydów w hepatocytach. Nasileniu zjawiska sprzyja zaburzona synteza apolipoprotein, fosfolipidów itp.

Nadal nie wyjaśniono patogenezy tego zjawiska. Według hipotezy „two-hits” w powstawaniu NASH są istotne dwa etapy [14]. Pierwszy etap to insulinooporność prowadząca do zwiększonej lipolizy w tkankach, zwiększonej syntezy triglicerydów oraz wzmożonego wychwyty wolnych kwasów tłuszczowych przez wątrobę. W konsekwencji dochodzi do gromadzenia triglicerydów w komórkach wątrobowych, a wtórnie do upośledzonej gospodarki węglowodanowej [15, 16]. Drugi etap to stres oksydacyjny doprowadzający do przejścia stłuszczenia prostego w stan zapalny. Do stresu oksydacyjnego dochodzi w momencie przekroczenia możliwości eliminowania wolnych rodników powstających w przemianach wolnych kwasów tłuszczowych w mitochondriach hepatocytów oraz procesach detoksykacyjnych zachodzących w cytochromie P-450 i innych układach enzymatycznych [17]. Przeładowanie hepatocytów żelazem nasila stres oksydacyjny. Wolne rodniki pobudzają napływ komórek stanu zapalnego, na przykład makrofagów, aktywację komórek Browicza-Kupffera do uwalniania cytokin zapalnych (np. TNF- α). Powoduje to uaktywnienie komórek gwiazdzistych wątroby i rozpoczęcie produkcji kolagenu i stopnio-

►► Występowanie NFDL wiąże się istotnie ze współistnieniem otyłości, cukrzycy, hipertriglicydemii ◀◀

wego włóknienia [7, 18]. Komórki zrębu wątroby mogą produkować enzymy z grupy proteinaz, które mogą rozpuszczać substancję międzykomórkową, jednak są one silnie kontrolowane przez inhibitory aktywowane czynnikami toksycznymi [19, 20]. Proces włóknienia jest procesem gojenia następującym po działaniu czynników uszkadzających wątrobę. Na podstawie ostatnich doniesień istnieje potencjalna możliwość ustąpienia włóknienia po wyeliminowaniu czynnika toksycznego i przywrócenia aktywności proteinaz w wątrobie. Ponadto niejasna jest nadal rola leptyny w rozwoju NASH [21].

Obraz kliniczny stłuszczenia wątroby jest bardzo niespecyficzny. Najczęstsze skargi dotyczą bólu o charakterze ucisku w podżebrzu prawym, uczucia osłabienia i zmęczenia. W badaniu przedmiotowym u około 50% pacjentów można stwierdzić powiększenie wątroby, w badaniach dodatkowych obserwuje się nieznaczne podwyższenie (2–3-krotne) stężenia transaminazy alaninowej i asparaginowej, stosunek AspAt/AlAt poniżej 1, w niektórych przypadkach podwyższenie stężenia gamma-glutamylotransferazy i fosfatazy alkalicznej [10, 11]. U 20–50% pacjentów z NASH występuje podwyższone stężenie ferrytyny. W przypadku stwierdzenia niedoboru albumin, podwyższenia stężenia bilirubiny oraz wydłużenia czasu protrobinowego należy ponownie przeanalizować rozpoznanie. Charakterystyczny jest obraz „jasnej” wątroby o wzmożonej echogeniczności w badaniu ultrasonograficznym (czułość i swoistość metody wynoszą ok. 90%) oraz niska gęstość miększu w tomografii komputerowej. Jednak żadna z metod obrazowania łącznie z rezonansem magnetycznym nie różnicuje jednoznacznie form niealkoholowych chorób wątroby [22]. Ostatecznym badaniem potwierdzającym rozpoznanie jest biopsja wątroby, podczas której stwierdza się gromadzenie się tłuszczu

w co najmniej 5% hepatocytów, nacieki zapalne, obecność ciałek Mallory’ego, zwyrodnienie balonowate hepatocytów i włóknienie w zależności od stopnia nasilenia choroby [23, 24].

Zaproponowane przez Powella i wsp. [11] kryteria diagnostyczne rozpoznania NFLD obejmują:

- abstynencję lub picie alkoholu nie więcej niż 20 g/d. dla kobiet i 40 g/d. dla mężczyzn (w przeliczeniu na etanol);
- wykluczenie innych możliwych chorób wątroby, zwłaszcza wirusowego zapalenia typu B i C, choroby Wilsona, hemochromatozy;
- dodatni wynik badania histopatologicznego.

Wykonanie biopsji jest niezbędne, aby ocenić stopień uszkodzenia wątroby u osób ze zwiększonym rozwojem włóknienia, czyli u osób otyłych w wieku 40–50 lat, z cukrzycą typu 2 oraz nadciśnieniem tętniczym i zespołem metabolicznym. Prowadzi się liczne badania za pomocą bezinwazyjnych metod oceny stopnia włóknienia, które głównie dotyczą markerów laboratoryjnych. Wykazano korelację między włóknieniem wątroby a wskaźnikiem HOMA, kwasem hialuronowym, kolagenem typu IV, adiponektyną [25, 26].

Przebieg naturalny stłuszczenia jest powolny. Przejście w miażdżycę dotyczy niewielkiej grupy pacjentów, jednak u około 15% chorych oczekujących na przeszczep wątroby nie wyjaśniono przyczyny marskości (*cryptogenic cirrhosis*). W tej grupie chorych prawdopodobnie są osoby z nierozpoznanym wcześniej stłuszczeniem wątroby [27]. Powstanie pierwotnego raka wątroby (*hepatocellular carcinoma*) może się wiązać ze zmianami zachodzącymi w hepatocytach w przypadku stłuszczenia [28]. W 25% przypadków marskości zarówno związanej z wcześniejszą niealkoholową chorobą stłuszczeniową wątroby (NFLD), jak i w przebiegu wirusowego

►► Powstanie pierwotnego raka wątroby może się wiązać ze zmianami zachodzącymi w hepatocytach w przypadku stłuszczenia ◀◀

zapalenia wątroby typu C rozwija się pierwotny rak wątroby [29].

Leczenie stłuszczenia wątroby koniecznie musi uwzględniać eliminację czynników uszkadzających. Należy regulować gospodarkę węglowodanową i zmniejszyć insulinooporność, a także stres oksydacyjny.

Wymienia się następujące zalecenia dla pacjenta:

- Redukcja masy ciała. Zmniejszenie masy ciała już o 10% prowadzi do stopniowej normalizacji stężenia enzymów wątrobowych i zmienia obraz ultrasonograficzny wątroby. Utrata masy nie może być gwałtowna, ponieważ stosowanie diet głodkowych oraz przewlekłego głodzenia może być przyczyną stłuszczenia [30–32].
- Stosowanie prawidłowej diety. Proste stłuszczenie wątroby oraz stłuszczenie z zapaleniem nie upośledzają wydolności wątroby, dlatego nie jest konieczne ograniczanie białek w stosowanej diecie. Podaż białka w ilości 1g/kg mc./d. powinna pokrywać zapotrzebowanie organizmu. Przy zwiększonym wysiłku fizycznym i nasilonych procesach katabolicznych i anabolicznych podaż białka wynosi około 1,3 g/kg mc./d. Białka dostarczają 20–25% kalorii. Tłuszcze nie powinny pokrywać więcej niż 30% dziennego zapotrzebowania energetycznego. Dla osoby ważącej około 80 kg i wykonującej umiarkowany wysiłek fizyczny i lekką pracę całkowita ilość tłuszczów w diecie powinna stanowić około 90 g. Przy założeniu, że około 50% tłuszczów jest ukrytych w produktach spożywczych (mięso, wędlina, jaja, nabiał itp.), dodanie tłuszczów w formie olejów i tłuszczów do smarowania pieczywa nie powinno przekraczać 40–45 g. W diecie zaleca się tłuszcze roślinne ze względu na obecność wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (olej rzepakowy, oliwa z oliwek, miękki margaryny dobrej jakości). Nie-

zbędne nienasycone kwasy tłuszczowe (NNKT) powinny pokrywać 10% zapotrzebowania na energię z zachowaniem proporcji omega-6 i omega-3 na poziomie 4–5:1. Nasycone kwasy tłuszczowe, które występują w tłuszczach pochodzenia zwierzęcego (masło i przetwory mleczne, mięso i przetwory), nasilają stres oksydacyjny w cyklu przemian. Węglowodany pokrywają co najmniej 50% zapotrzebowania energetycznego organizmu. W przypadku stłuszczeniowych chorób wątroby istotne jest ograniczenie podaży produktów o wysokim indeksie glikemicznym, czyli szybko podnoszących stężenie glukozy we krwi. Wysokie stężenie glukozy poposiłkowej przyczynia się do hiperinsulinemii i rozwoju insulinooporności oraz nasila proces syntezy triglicerydów w wątrobie. Ograniczeniu podlega podaż prostych i łatwo przyswajalnych węglowodanów — słodycze, owoce, pszenne pieczywo, biały ryż, makaron, gotowane warzywa korzeniowe, na przykład marchew. Należy pamiętać, że dodatki technologiczne w procesie produkcji żywności mogą być węglowodanami o łatwej przyswajalności — modyfikowana skrobia, mączka chleba świętojańskiego itp. (dodawane np. do jogurtów). Ogólnie zaleca się spożywanie węglowodanów złożonych i jak najmniej przetworzonych, na przykład razowe pieczywo, razowy makaron, ryż naturalny, kasze gruboziarniste itp. Podaż witamin i minerałów należy pokryć, spożywając warzywa i owoce. Zaleca się jedzenie surowych warzyw i świeżych owoców ze względu na dużą zawartość nietrawionych resztek pokarmowych (frakcje rozpuszczalne i nierozpuszczalne błonnika), które spowalniają procesy wchłaniania i przyspieszają pasaż jelitowy, co zmniejsza wchłanianie czynników toksycznych dla wątroby. Korzystne efekty obserwowane

►► W przypadku stłuszczeniowych chorób wątroby istotne jest ograniczenie podaży produktów o wysokim indeksie glikemicznym ◀◀

no również w ograniczeniu podaży żelaza w diecie [33].

- Stosowanie leków zmniejszających insulinooporność. Obecnie są prowadzone badania z metforminą oraz rosiglitazonem i pioglitazonem. W pilotażowych badaniach przedstawiono obiecujące efekty terapii [34–37].
- Antyoksydanty — prowadzono badanie pilotażowe wpływu podawania witaminy E u pacjentów z NFLD, w którym obserwowano obniżenie stężenia transaminaz oraz zapalenia i włóknienia w wątrobie [38, 39].
- Leki cytoprotekcyjne — badania z pochodnymi choliny, N-acetylocysteiną, kwasem ursodeoksycholowym również we wstępnych analizach wpływały na obniżenie stężenia transaminaz [37, 40, 41]. W Polsce od wielu lat stosuje się preparaty, będące donorami grup sulfhydrylowych i metylowych, które są konieczne w procesach detoksykacji (Heparegen, Methiovit, Hepa-Merz itp.), preparaty z zespołem witamin z grupy B, witaminą E oraz z fosfolipidami wbudowywanymi w błony komórkowe.
- Leki roślinne — wyciąg z ostopestu plamistego *Sylibum marianum* zawierający sylimarynę (kompleks aktywnych substancji sylibiny, sylichrystyny, sylidoniny) oraz witaminy B₂, D, E, K, sole mineralne, karotenoidy, olejki eteryczne i inne składniki od wielu lat jest stosowany w ziołolecznictwie (w Azji również jako przyprawa). Najbardziej aktywną substancją jest sylibilina flawonolignan o działaniu hepatoprotekcyjnym poprzez stabilizację błon komórkowych i antyoksydacyjne działanie. Korzystne działanie sylibiny obserwowano w zatruciu amantyną i falloidyną (toksyny muchomorów sromotnikowego), alkoholowej chorobie wątroby i marskości wątroby (hamowanie proliferacji i transformacji komórek gwiaździstych) [42, 43]. Nie prowa-

dzono badań dotyczących terapii sylibiną w NASH.

Wydaje się, że liczba chorych ze stłuszczenia wątroby będzie rosła wraz z epidemią chorób metabolicznych związanych z otyłością, insulinoopornością, wzmożonym stresem oksydacyjnym. Należy przeprowadzić dalsze badania nad patogenezą niealkoholowych i alkoholowych chorób wątroby oraz możliwościami terapeutycznymi, zwłaszcza że często obserwuje się postacie mieszane stłuszczenia wątroby u osób z zespołem metabolicznym i spożywaniem alkoholu.

PIŚMIENNICTWO

1. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin. Proc.* 1980; 55: 434–484.
2. Ballentani S., Saccoccio G., Masuti F. i wsp. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. *Ann. Intern. Med.* 2000; 132: 112–117.
3. Nomura H., Kashiwagi S., Hayashi J., Kajiyama W., Tani S., Goto M. Prevalence of fatty liver in general population of Okinawa, Japan. *Jpn. J. Med.* 1988; 27: 143–149.
4. Nonomura A., Mizukami Y., Unoura M., Kobayashi K., Takeda Y., Takeda R. Clinicopathological study of alcohol-like liver disease in non-alcoholics; non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Gastroenterol. Jpn.* 1992; 27: 521–528.
5. Tominaga K., Kurata J.H., Chen Y.K. i wsp. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig. Dis. Sci.* 1995; 40: 2002–2009.
6. Matteoni C.A., Younossi Z.M., Gramlich T., Boparai N., Liu Y.C., McCullough A.J. Nonalcoholic fatty liver disease: spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413–1419.
7. Garcia-Mozon C., Martin-Perez E., Iacono O.L. i wsp. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J. Hepatol.* 2000; 33: 716–724.
8. Dixon J.B., Bhathal P.S., O'Brien P.E. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121: 91–100.
9. Franzese A., Vajro P., Argenziano A. i wsp. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow up in Italian population. *Dig. Dis. Sci.* 1997; 42: 1428–1432.

10. Angulo P., Keach J.C., Batts K.P., Lindor K.D. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356–1362.
11. Powell E.E., Cooksley W.G., Hanson R., Searle J., Halliday J.W., Powell L.W. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11: 74–80.
12. Harrison S.A., Torgenson S., Hayashi P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease: a clinical histopathologic study. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98: 2042–2047.
13. Ong J.P., Younossi Z.M. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)- two decades later: are we smarter about its natural history? *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98: 1915–1917.
14. Day C.P., James O.F.W. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? *Gastroenterology* 1998; 114: 842–845.
15. Chitturi S., Abeygunasekera S., Farrel G.C. i wsp. NASH and insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 35: 373–379.
16. Sonsuz A., Basaranoglu M., Billir M., Senturk H., Ankin P. Hyperinsulinemia in nondiabetic, both obese and nonobese patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 133: 263–274.
17. Weltman M.D., Farrel G.C., Hall P., Ingelman-Sundberg M., Liddle C. Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998; 27: 128–133.
18. Tilg H., Diehl A.M. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1467–1476.
19. Benyon R.C., Iredle J.P., Goddar S., Winwood P.J., Arthur M.J.P. Expression of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and -2 is increased in fibrotic human liver. *Gastroenterology* 1996; 110: 821–831.
20. Iredale J.P., Benyon R.C., Pickering J., McCullen M., Northrop M., Pawley S. i wsp. Mechanisms of spontaneous resolution of rat liver fibrosis: hepatic stellate cells apoptosis and reduce hepatic expression of metalloproteinase inhibitors. *J. Clin. Invest.* 1998; 102: 538–549.
21. Chitturi S., Farrel G.C., Frost L. i wsp. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity? *Hepatology* 2002; 36: 403–409.
22. Saadeh S., Younossi Z.M., Remer E.M. i wsp. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 745–750.
23. Neuschawander-Tetri B.A., Caldwell S.H. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1201–1219.
24. Brunt E.M., Janney C.G., Di Bisceglie A.M., Neuschawander-Tetri B.A., Bacon B.R. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal of grading and staging the histological lesion. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94: 2467–2474.
25. Shimada M., Kawahara H., Ozaki K., Fukura M., Yano H., Tsuchishima M., Tsutsumi M., Takase S. Usefulness of a combined of serum adiponectin level, HOMA-IR, and serum type IV collagen 7S level to predict the early stage of nonalcoholic steatohepatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 1931–1938.
26. Duseja A., Das A., Dhiman R.K., Chawla Y.K., Thumburu K.T., Bhadada S., Bhansali A. Metformin is effective in achieving biochemical response in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) not responding to live style interventions. *Ann. Hepatol.* 2007; 6: 222–226.
27. Cadwell S.H., Oelsner D.H., Iezzoni J.C., Hespeneheide E.E., Battle E.H., Driscoll C.J. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999; 29: 664–669.
28. Bugianesi E., Leone N., Vanni E. i wsp. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002; 123: 134–140.
29. Day C.P. Non-alcoholic fatty liver disease. W: Evidence-based gastroenterology and hepatology. McDonald J.W.D., Burroughs A.K., Feagan B.G. (red.). BMJ Blackwell Publishing, London 2004: 393–403.
30. Palmer M., Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology* 1990; 99: 1408–1413.
31. Ueno T., Sugawara H., Sujuku K. i wsp. Therapeutic effects of restricted diet and exercises in obese patients with fatty liver. *J. Hepatol.* 1997; 27: 103–107.
32. Luyckx F.H., Desai C., Thiry A. i wsp. Liver abnormalities in severely obese subject: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1998; 22: 222–226.
33. Yamamoto M., Iwasa M., Iwata K. i wsp. Restriction of dietary calories, fat and iron improves non-alcoholic fatty liver. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 22: 498–503.
34. Marchesini G., Brizi M., Bianchi G., Tomassetti S., Zoli M., Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358: 893–894.
35. Neuschawander-Tetri B.A., Brunt E.M., Wehmer K.R., Oliver D., Bacon B.R. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2004; 38: 1008–10017.
36. Promrat K., Lutchman G., Uwaifo G.I. i wsp. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 188–196.

37. Balmer M.L., Siegrist K., Zimmermann, Dufour J.F. Effects of ursodesoxycholic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patient with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int.* 2009; 29: 1184–1188.
38. Lavine J.E. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: pilot study. *J. Pediatr.* 2000; 136: 734–738.
39. Hasegawa T., Yoneda M., Nakamura K., Makino I., Terano A. Plasma transforming growth factor-beta 1 level after efficacy of alfa-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001; 15: 1667–1672.
40. Abdelmalek M.F., Angulo P., Jorgensen R.A., Sylvester P.B., Lindor K.D. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: result of pilot study. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96: 2711–2717.
41. Gulbahar O., Karasu Z., Ersoz G., Akarca U.A.M. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with N-acetylcysteine. *Gastroenterology* 2000; 118: A1444.
42. Saller R., Meier R., Brignoli R. The use of silimarin in treatment of liver diseases. *Drugs* 2001; 61: 2035–2063.
43. Fuchs E.C., Weyhenmeyer R., Weiner O.H. Effects of silibinin and of a synthetic analogue on isolated rat hepatic stellate cells and myofibroblast (abstract) *Arzneimittelforschung* 1997; 47: 1383–1387.