
Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów Niealkoholowej Choroby Stłuszczeniowej Wątroby (PGE-NAFLD*)

Recommendations for the management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)

Keywords: NAFLD, NASH, obesity, diagnostics, chronic hepatitis, therapy.

Słowa kluczowe: NAFLD, NASH, otyłość, diagnostyka, przewlekłe zapalenie wątroby, leczenie.

Polska Grupa Ekspertów NAFLD:
dr hab. n. med. Krzysztof Tomaszewicz,
prof. dr hab. n. med. Robert Flisiak,
prof. dr hab. n. med. Waldemar Halota,
dr hab. n. med. Jerzy Jaroszewicz,
prof. dr hab. n. med. Dariusz Lebensztejn,
prof. dr hab. n. med. Wojciech Lisik,
prof. dr hab. n. med. Piotr Małkowski,
prof. dr hab. n. med. Małgorzata Pawłowska,
dr hab. n. med. Anna Piekarska,
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Simon,
dr n. med. Olga Tronina

*Polska Grupa Ekspertów NAFLD jest multidyscyplinarnym zespołem ekspertów z zakresu hepatologii powołanym przez Polskie Towarzystwo Hepatologiczne i Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych.

Stłuszczeniowa choroba wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) stanowi narastający w skali świata problem kliniczny i epidemiologiczny. Jej występowanie ma związek z poziomem rozwoju danego społeczeństwa, ale na coraz większym obszarze świata problem ten dotyczy różnych grup wiekowych i społecznych (1,2).

Definicja i epidemiologia

W definicji NAFLD należy uwzględnić zarówno różny stopień zaawansowania zmian chorobowych, jak i bogatą manifestację kliniczną, dotyczącą nie tylko choroby wątroby. U większości pacjentów z NAFLD występują zaburze-

nia odżywienia i zaburzenia metaboliczne, przede wszystkim otyłość, cukrzyca i dyslipidemia. Do zdefiniowania NAFLD konieczne jest wykazanie obecności stłuszczenia wątroby za pomocą badań obrazowych i/lub badania histopatologicznego (preferowane), wykluczenie innej przyczyny akumulacji tłuszczu w wątrobie, przede wszystkim nadmiernej konsumpcji alkoholu, długotrwałego przyjmowania leków wywołujących stłuszczenie wątroby, infekcji patogenami o działaniu steatogennym (np. genotyp 3 wirusa zapalenia wątroby typu C) oraz wrodzonych zaburzeń lipidowych (3,4).

Pod względem histologicznym NAFLD może być podzielone na niealkoholowe stłuszczenie wątroby (*non-alcoholic fatty liver*, NAFL) i niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (*non-alcoholic steatohepatitis*, NASH). To rozróżnienie stopni zaawansowania stłuszczeniowej choroby wątroby ma podstawowe znaczenie dla prognozowania i terapii. NAFL jest definiowane jako obecność > 5% stłuszczonej komórki w wątrobie bez cech uszkodzenia hepatocytów i zwyrodnienia balonowego. W przypadku NASH konieczne jest wykazanie zapalenia i uszkodzenia komórek wątrobowych (najczęściej w postaci zwyrodnienia balonowego), przy czym włóknienie nie jest warunkiem rozpoznania NASH (4–6).

Częstość występowania NASH w populacji ogólnej oraz w poszczególnych rejonach/krajach jest trudna do oszacowania. W związku z koniecznością potwierdzenia NASH w badaniu histopatologicznym tylko u części pacjentów rozpoznanie to może być postawione w sposób prawidłowy pod względem metodologicznym. Z drugiej strony „epidemia” otyłości, wzrastająca częstość występowania cukrzycy oraz obecność stłuszczenia wątroby w badaniach obrazowych u bardzo znacznej liczby pacjentów pozwalają na przypuszczenie, że przede wszystkim NAFLD, ale również NASH dotyczą poważnego odsetka populacji (7,8). W jednej z największych metaanaliz opublikowanych przez Younossi i wsp. wykazano, że NASH potwierdzony za pomocą biopsji wątroby dotyczy prawie 60% pacjentów z chorobą wątroby (biopsja ze wskazań klinicznych) oraz 2–6% populacji ogólnej (9). Jeżeli te szacunki są prawidłowe, NASH i jego konsekwencje występują znacznie częściej niż jakkolwiek inna choroba wątroby.

Czynniki ryzyka

Za czynniki ryzyka rozwoju NAFLD i/lub łączące się z jego wystąpieniem uznaje się (10–12):

1. Wysoki indeks masy ciała (BMI) (zależność liniowa z eskalacją ryzyka > 30 kg/m²) oraz otyłość brzuszna.

2. Cukrzyca typu 2.

3. Dyslipidemię – wysoki poziom trójglicerydów (TG) w surowicy krwi (zależny od płci i rasy, ale za progowy uznaje się 150 mg/dl), niski poziom lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) (< 40 mg/dl dla mężczyzn i < 50 mg/dl dla kobiet).

4. Wiek – wzrost częstości występowania NAFLD wraz z wiekiem.

5. Płeć męską – 2 razy częściej niż u kobiet.

6. Długotrwałe spożywanie nawet umiarkowanych ilości alkoholu w połączeniu z nadmiernym obciążeniem kalorycznym i/lub otyłością.

Znaczenie czynnika rasowego wyjaśnia się występowaniem predyspozycji genetycznych, tzn. zmiennością genu PNPLA3. Występowanie wariantów PNPLA3 I148M oraz TM6SF2 E167K może zwiększać ryzyko rozwoju NAFLD/NASH i objawom choroby mogą nie towarzyszyć cechy zespołu metabolicznego (13). W przypadku dostępności do badania genetycznego wymienionych wariantów ocena ich występowania może być wskazana w wybranych sytuacjach klinicznych, aczkolwiek nie zaleca się rutynowych badań genetycznych (14).

Rozpoznanie NAFLD/NASH

Dostępne w literaturze analizy efektywności kosztów wykazały, że powszechne badanie przesiewowe w kierunku NAFLD nie powinno być zalecane. Należy jednak zachować czujność u osób z cukrzycą typu 2 oraz u osób z podejrzeniem NASH, zwłaszcza przy podejrzeniu zaawansowanej choroby wątroby (15,16). Jednoznaczne rozpoznanie NASH/NAFLD może sprawiać trudności.

Do rozpoznania NAFLD konieczne jest wykazanie: (1) stłuszczenia wątroby w badaniu obrazowym (metody nieinwazyjne) lub histopatologicznym (biopsja wątroby); (2) braku lub umiarkowanego spożywania alkoholu; (3) braku innej przyczyny stłuszczenia wątroby; (4) braku innej przyczyny choroby wątroby (3,6). Do innych poza NAFLD najczęstszych przyczyn stłuszczenia wątroby należą: nadużywanie alkoholu, zakażenie HCV, leki (zwłaszcza kortykosteroidy, tetracykliny, estrogeny), żywienie pozajelitowe, choroba Wilsona, niedożywienie. Ponadto w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić hemochromatozę, autoimmunologiczne choroby wątroby, niedobór α_1 -antytrypsyny. Możliwe jest współistnienie NAFLD z innymi jednostkami chorobowymi. Szeroka diagnostyka różnicowa ma szczególne znaczenie w przypadku obecności zaawansowanego włóknienia wątroby (2,14). Właściwe postępowanie diagnostyczne ma również duże znaczenie w każdym przypadku podejrzenia NASH.

W celu potwierdzenia stłuszczenia wątroby wykorzystujemy metody nieinwazyjne i inwazyjne.

1. Metody nieinwazyjne

A. Ultrasonografia – metoda podstawowa, łatwo dostępna, tania i pozwalająca na ocenę struktury wątroby, również pod kątem zmian ogniskowych lub patologii dróg żółciowych. Ultrasonografia zazwyczaj nie pozwala na stwierdzenie stłuszczenia wątroby dotyczącego mniej niż 20% hepatocytów. Ponadto badanie może być niemiaro-

dajne u osób z BMI > 40 kg/m² lub źle przygotowanych do badania.

B. Tomografia komputerowa – w zakresie oceny stłuszczenia wątroby wykazuje nieznaczną przewagę nad ultrasonografią, przy wyższym koszcie i gorszej dostępności badania.

C. Rezonans magnetyczny – uważany za „złoty standard” wśród badań obrazowych, pozwala na zobrazowanie nawet niewielkiego stłuszczenia. Jest podstawową metodą nieinwazyjną, która może być zastosowana do oceny odpowiedzi na terapię (17). Wadą jest wysoki koszt i długi czas badania.

D. Spektroskopia rezonansu magnetycznego – zalety i wady podobne jak w przypadku rezonansu magnetycznego. Z technicznego punktu widzenia dokonuje oddzielnej analizy sygnałów dla tłuszczu i wody. Pozwala na ilościową ocenę zawartości tłuszczu w narządzie. Z praktycznego punktu widzenia, z powodu mniejszego doświadczenia, ograniczonej dostępności i wyższego kosztu, spektroskopia rezonansu magnetycznego jest uważana za mniej przydatną w diagnostyce NAFLD/NASH niż rezonans magnetyczny (17,18).

E. Elastografia z opcją CAP, czyli kontrolowanego parametru tłumienia (*controlled attenuation parameter*) – zbyt mało danych i brak wiarygodnych badań porównujących przydatność tego narzędzia z wymienionymi powyżej metodami obrazowania nie pozwalają jeszcze na rekomendowanie CAP jako metody przydatnej w diagnostyce NAFLD/NASH (19,20).

F. Biomarkery surowicze – istnieje wiele narzędzi diagnostycznych opierających się na analizie surowiczych stężeń poszczególnych białek lub substancji. Ich przydatność w ocenie zaawansowania włóknienia jest oceniana dość krytycznie w odniesieniu do metod elastograficznych. Do testów, które zostały zwalidowane dla NAFLD, należą NAFLD *fibrosis score* (NFS) oraz FIB-4.

Przydatność biomarkerów w ocenie stłuszczenia i/lub obecności NASH stanowi przedmiot intensywnych badań. Jednym z bardziej obiecujących testów jest pomiar fragmentów cytokeratyny 18 (CK-18), które powstają podczas śmierci komórki (M65) lub apoptozy (M30). Ze względu na stosunkowo niską czułość (66%) i swoistość (82%) oraz utrudniony dostęp do pomiaru CK-18 metoda ta nie jest aktualnie zalecana w diagnostyce NASH (21).

2. Metody inwazyjne (biopsja wątroby)

Ocena histologiczna materiału uzyskanego z biopsji wątroby jest jedyną metodą pozwalającą na różnicowanie pomiędzy NAFL i NASH, pomimo znanych powszechnie ograniczeń tej metody. Tylko w badaniu biopsji możliwe jest wykazanie cech typowych dla NASH – współistnienia stłuszczenia, zapalenia płacikowego i zwrodnienia balonowego. Inne cechy, które mogą być obecne, ale nie są wymagane do rozpoznania, to m.in. zapalenie wrotne, nacieki komórek wielojądrowych, ciała Mallory'ego-Denk, ciała apoptotyczne czy włóknienie okołozatokowe. Stosowane są również skale do oceny zaawansowania choroby, spośród których najważniejsze to NAS (NAFLD *activity score*) oraz SAF (*steatosis, activity and fibrosis*) (4,22).

Decyzję o wykonaniu biopsji należy podejmować na podstawie analizy całości obrazu klinicznego i obecności

czynników ryzyka rozwoju NASH, zwłaszcza przy braku zdefiniowanej etiologii choroby wątroby.

Postępowanie terapeutyczne

Leczenie farmakologiczne w przypadku choroby wątroby powinno być ograniczone do pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem NASH oraz znacznym stłuszczeniem i zaawansowaną chorobą wątroby. Konieczna jest rozszerzona diagnostyka różnicowa w celu ustalenia przyczyny włóknienia.

W związku z ogólnoustrojowymi problemami zdrowotnymi towarzyszącymi NAFLD konieczne jest wielokierunkowe postępowanie, prowadzone przez zespoły wielospecjalistyczne. Badanie w kierunku cukrzycy oraz ewentualne leczenie farmakologiczne jest konieczne u wszystkich pacjentów z NAFLD. Stłuszczenie wątroby, któremu nie towarzyszy stan zapalny, również wymaga postępowania terapeutycznego, przy czym dobre wyniki osiąga się dzięki zmianie trybu życia oraz wdrożeniu terapii chorób współistniejących. Osoby z NAFLD wymagają czujności onkologicznej w związku z pojawiającymi się ostatnio doniesieniami o zwiększonej częstości występowania chorób nowotworowych, w tym pierwotnego raka wątrobowokomórkowego (HCC), również u osób bez marskości wątroby (23).

1. Modyfikacja stylu życia – zastosowanie odpowiedniej diety, zwiększenie aktywności fizycznej oraz redukcja masy ciała – stanowi pierwszą linię interwencji u pacjentów z NAFLD/NASH. Wykazano, że redukcja masy ciała o > 5% pozwala na zmniejszenie stłuszczenia wątroby, natomiast redukcja > 10% łączy się z poprawą histologiczną u pacjentów z NASH (24,25). Takie postępowanie sprzyja również zmniejszeniu ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego.

Zwiększenie aktywności fizycznej sprzyja redukcji masy ciała, ale nie wykazano w sposób jednoznaczny wpływu ćwiczeń ruchowych na poprawę obrazu histologicznego. Konieczne jest połączenie aktywności fizycznej z dietą (26). Podstawowe zalecenia dietetyczne obejmują ograniczenie kaloryczności posiłków (zmniejszenie dziennego spożycia o 500–1000 kcal) oraz unikanie pokarmów przetworzonych, produktów i napojów zawierających duże ilości fruktozy.

2. Leki zwiększające wrażliwość na insulinę:

A. Metformina – pomimo wykazania w niektórych badaniach pozytywnego wpływu metforminy na aktywność enzymów wątrobowych i zmniejszenie insulinooporności nie stwierdzono jej wpływu na przebieg NASH i obraz histologiczny (27,28). W związku z tym metformina nie jest zalecana w leczeniu NASH.

B. Tiazolidynodiony – najnowsze badania wskazują na korzystny efekt stosowania pioglitazonu u pacjentów z NASH zarówno z cukrzycą, jak i bez niej. Zwiększenie wrażliwości na insulinę oraz redukcja włóknienia wątroby w większym stopniu dotyczy jednak pacjentów z cukrzycą (29–31). Leczenie takie można rozważyć w indywidualnych przypadkach, ale rekomendacja tej terapii będzie ewentualnie możliwa po przeprowadzeniu dalszych badań.

3. Witamina E – jej przydatność w leczeniu NASH jest oparta na działaniu antyoksydacyjnym. Wyniki badań randomizowanych wskazują, że stosowanie witaminy E w dawce 800 mg/dobę pozwala na normalizację ak-

tywności aminotransferaz, zmniejszenie stłuszczenia i zapalenia, a nawet zwyrodnienia balonowego u pacjentów z NASH bez cukrzycy, natomiast brak było zmian w zakresie włóknienia (32,33). Istnieją obawy dotyczące odległego wpływu witaminy E na występowanie raka gruczołu krokowego u mężczyzn powyżej 50. r.ż. (34). Dalsze badania są niezbędne.

4. Kwas ursodeoksycholowy (UDCA) – wyniki badań są rozbieżne. Obserwacje dotyczą różnych dawek: od 10 do 35 mg/kg masy ciała. Uważa się, że może pozytywnie wpływać na aktywność biochemiczną, zwłaszcza w skomarzeniu, np. z witaminą E (35,36). W USA preparaty UDCA nie są zalecane do leczenia NASH. Proponowany algorytm postępowania zaleca kontrolę skuteczności przez ocenę aktywności aminotransferaz po 3–4 miesiącach; obniżenie o przynajmniej 1/3 wartości wyjściowych uzasadnia kontynuację leczenia.

5. Agoniści FXR (*farnesoid X receptor*) – w badaniach przedklinicznych wykazują wiele korzystnych działań w NAFLD/NASH, wynikających z ich aktywności metabolicznej polegającej na stabilizacji gospodarki lipidowej i węglowodanowej, ale również z ich działania immunomodulującego i przeciwzapalnego. Aktualnie prowadzone są badania kliniczne z naturalnymi ligandami agonistów FXR (CA i CDCA), półsyntetycznymi modyfikowanymi kwasami żółciowymi (kwas obeticholowy, OCA) oraz półsyntetycznymi cząstkami niesteroidowymi (GW4064 i WAY-362450). Wstępne wyniki sugerują, że leki te mogą zmniejszać stłuszczenie i stan zapalny w NAFLD/NASH (37). Ich efekt zależy jednak od czasu stosowania i ryzyka wystąpienia niekorzystnych działań ubocznych wymagających przerwania terapii (np. świąd).

6. Agoniści receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów (PPAR α) – badania kliniczne nad fibratami wykazały ich korzystne działanie w dyslipidemii towarzyszącej NASH. Leczenie fenofibratem chorych z potwierdzonym w biopsji NASH doprowadziło do redukcji liczby pacjentów z podwyższoną aktywnością aminotransferaz (ALT, AST) i γ -glutamylotranspeptydazy (GGT) oraz ocenianym w biopsji zwyrodnieniem balonowatym. Nie stwierdzono natomiast znamiennych zmian w zakresie stłuszczenia, zapalenia i włóknienia. Krótkie leczenie bezafibratem (2–8 tygodni) w połączeniu z dietą i zwiększoną aktywnością fizyczną zmniejszało stłuszczenie drobnokropkowe. Krótkie 4-tygodniowe leczenie NASH gemfibrozylem prowadziło do obniżenia aktywności AST i GGT. Nie wykazano korzyści z rocznej terapii klofibratem (38).

7. Ceníkriwirok – inhibitor koreceptora CCR5, lek w trakcie procesu rejestracyjnego. Wyniki badań klinicznych są wielce obiecujące (39).

8. Statyny – ich zastosowanie w NASH przynosi korzyści w postaci redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego. Długotrwałe obserwacje wskazują na ich bezpieczeństwo pod względem oddziaływania na wątrobę, natomiast brak jednoznacznych dowodów na korzyści w tym zakresie. Jedynie pojedyncze obserwacje wykazały poprawę histologiczną, a ponadto w jednym z badań retrospektywnych stwierdzono, że u osób stosujących statyny częstość występowania raka wątrobowego jest mniejsza o 27% (40,41). Te dane jednak nie upoważniają do jednoznacznej rekomendacji stosowania statyn w terapii NASH.

9. Operacja bariatryczna – jest zabiegową opcją u osób

z otyłością w stopniu II lub III nieodpowiadających na inne metody terapeutyczne (42,43).

W ostatnich latach obserwuje się istotne zwiększenie liczby badań klinicznych nad nowymi metodami leczenia NASH. Należy oczekiwać, że w krótkiej perspektywie liczba opcji terapeutycznych ulegnie zwiększeniu, co nie umniejsza znaczenia nefarmakologicznych metod postępowania.

Adres do korespondencji:

Piśmiennictwo:

1. Sayiner M., Koenig A., Henry L., Younossi Z.M.: Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in the United States and the rest of the world. *Clin Liver Dis* 2016, 20: 205–214.
2. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. i wsp.: The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018, 67: 328–357.
3. Ahmed A., Wong R.J., Harrison S.A.: Nonalcoholic fatty liver disease review: diagnosis, treatment, and outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015, 13: 2062–2070.
4. Yeh M.M., Brunt E.M.: Pathological features of fatty liver disease. *Gastroenterology* 2014, 147: 754–764.
5. Kaswala D.H., Lai M., Afdhal N.H.: Fibrosis assessment in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in 2016. *Dig Dis Sci* 2016, 61: 1356–1364.
6. Kleiner D.E., Brunt E.M.: Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis* 2012, 32: 3–13.
7. Targher G., Marchesini G., Byrne C.D.: Risk of type 2 diabetes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: causal association or epiphenomenon? *Diabetes Metab* 2016, 42: 142–156.
8. Musso G., Gambino R., Cassader M. i wsp.: Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011, 43: 617–649.
9. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. i wsp.: Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016, 64: 73–84.
10. Loomis K.A., Kabadi S., Preii D. i wsp.: Body Mass Index and risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: two electronic health record prospective studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2016, 101: 945–952.
11. Miyake T., Kumagi T., Furukawa S. i wsp.: Non-alcoholic fatty liver disease: Factors associated with its presence and onset. *J Gastroenterol Hepatol* 2013, 28 (Suppl 4): 71–78.
12. Margariti E., Deutsch M., Manolakopoulos S. i wsp.: Non-alcoholic fatty liver disease may develop in individuals with normal body mass index. *Ann Gastroenterol* 2012, 25: 45–51.
13. Kawaguchi T., Sumida Y., Umemura A. i wsp.: Genetic polymorphisms of the human PNPLA3 gene are strongly associated with severity of nonalcoholic fatty liver disease in Japanese. *PLoS One* 2012, 7: e38322.
14. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016, 64: 1388–1402.
15. Wong V.W., Chalasani N.: Not routine screening, but vigilance for chronic liver disease in patients with type 2 diabetes. *J Hepatol* 2016, 64: 1211–1213.
16. Corey K.E., Klebanoff M.J., Tramontano A.C. i wsp.: Screening for nonalcoholic steatohepatitis in individuals with type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. *Dig Dis Sci* 2016, 61: 2108–2117.
17. Kim D., Kim W.R., Talwalkar J.A. i wsp.: Advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: noninvasive assessment with MR elastography. *Radiology* 2013, 268: 411–419.
18. Loomba R., Wolfson T., Ang B. i wsp.: Magnetic resonance elastography predicts advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study. *Hepatology* 2014, 60: 1920–1928.
19. Vuppalanchi R., Siddiqui M.S., Hallinan E.K. i wsp.: Transient elastography is feasible with high success rate for evaluation of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in a multicenter setting. *Hepatology* 2015, 62: 1290A.
20. Tapper E.B., Challies T., Nasser I. i wsp.: The performance of vibration controlled transient elastography in a US cohort of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2016, 111: 677–684.
21. Chen J., Zhu Y., Zheng Q. i wsp.: Serum cytokeratin-18 in the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *Hepatol Res* 2014, 44: 854–862.
22. Bedossa P., FLIP Pathology Consortium: Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014, 60: 565–575.
23. Said A., Ghufuran A.: Epidemic of non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. *World J Clin Oncol* 2017, 8: 429–436.
24. Sung K.C., Ryu S., Lee J.Y. i wsp.: Effect of exercise on the development of new fatty liver and the resolution of existing fatty liver. *J Hepatol* 2016, 65: 791–797.
25. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L. i wsp.: Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015, 149: 367–378.
26. Haufe S., Engeli S., Kast P. i wsp.: Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology* 2011, 53: 1504–1514.
27. Li Y., Liu L., Wang B. i wsp.: Metformin in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep* 2013, 1: 57–64.
28. Loomba R., Lutchman G., Kleiner D.E. i wsp.: Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009, 29: 172–182.
29. Cusi K., Orsak B., Bril F. i wsp.: Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2016, 165: 305–315.

-
30. Omer Z., Cetinkalp S., Akyildiz M. i wsp.: Efficacy of insulin-sensitizing agents in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010, 22: 18–23.
31. Aithal G.P., Thomas J.A., Kaye P.V. i wsp.: Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008, 135: 1176–1184.
32. Xu R., Tao A., Zhang S. i wsp.: Association between vitamin E and non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015, 8: 3924–3934.
33. Dufour J.F., Oneta C.M., Gonvers J.J. i wsp.: Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006, 4: 1537–1543.
34. Abner E.L., Schmitt F.A., Mendiondo M.S. i wsp.: Vitamin E and all-cause mortality: a meta-analysis. *Curr Aging Sci* 2011, 4: 158–170.
35. Lindor K.D., Kowdley K.V., Heathcote E.J. i wsp.: Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004, 39: 770–778.
36. Ratziu V., de Ledinghen V., Oberti F. i wsp.: A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2011, 54: 1011–1019.
37. Makri E., Cholongitas E., Tziomalos K.: Emerging role of obeticholic acid in the management of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2016, 22: 9039–9043.
38. Pawlak M., Lefebvre P., Staels B.: Molecular mechanism of PPAR α action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2015, 62: 720–733.
39. Friedman S.L., Ratziu V., Harrison S.A. i wsp.: A randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis. *Hepatology* 2018, 67: 1754–1767.
40. Foster T., Budoff M.J., Saab S. i wsp.: Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol* 2011, 106: 71–77.
41. Chalasani N., Aljadhey H., Kesterson J. i wsp.: Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004, 126: 1287–1292.
42. Mathurin P., Hollebecque A., Arnalsteen L. i wsp.: Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology* 2009, 137: 532–540.
43. Lassailly G., Caiazzo R., Buob D. i wsp.: Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology* 2015, 149: 379–388.