

Niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NASH) – patogeneza, diagnostyka, leczenie

Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) – pathogenesis, diagnosis, treatment

Danuta Dudzik^{1,4}, Małgorzata Knaś¹, Małgorzata Borzym-Kluczyk¹,
Oxana Lukivskay'a², Vyacheslav Buko², Ewa Dudkiewicz³,
Katarzyna Knaś-Karaszevska⁵, Sławomir Szajda¹, Joanna Jakimowicz-Rudy¹,
Sylwia Chojnowska^{1,6}, Katarzyna Niediołko-Bagniuk⁴, Krzysztof Zwierz¹

¹ Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

² Zakład Hepatologii Doświadczalnej, Instytut Biochemii i Farmakologii, Narodowej Akademii Nauk, Grodno, Białoruś

³ Wojewódzki Szpital Zespolony, Oddział Obserwacyjno-Zakaźny, Akademia Świętokrzyska, Wydział Nauk o Zdrowiu, Kielce

⁴ Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

⁵ NZOZ Stomatologia dr Knaś, Białystok

⁶ Instytut Medyczny, Państwowa Wyższa Szkoła Informatyki i Przedsiębiorczości w Łożmy

Summary: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) are metabolic liver disorders of increasing importance. There are frequently associated with obesity, diabetes mellitus, hyperlipidemia and insulin resistance. NAFLD can progress to NASH, and NASH to cirrhosis, liver failure, and hepatocellular carcinoma. Many drugs have been tried in treatment of NASH. The insulin sensitizing medicines as metformin, thiazolidinediones, antioxidant treatment, have shown promising results. Unfortunately, there is lack of controlled trials of growing numbers of anti-NASH drugs.

Słowa kluczowe: wątroba • NASH • schorzenia wątroby

Key words: liver • NASH • liver disorders

Adres do korespondencji: Danuta Dudzik, Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Mickiewicza 2a, 15-089 Białystok, Polska, e-mail: danutadu@umwb.edu.pl

Wstęp

Nadmierna ilość tłuszczu w wątrobie, czyli niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD) jest obecnie jedną z najczęstszych przewlekłych schorzeń wątroby. Tendencję do zwiększonej zapadalności na choroby stłuszczeniowe wątroby obserwuje się zwłaszcza w krajach wysoko rozwiniętych [1].

W odpowiedzi na działanie czynnika uszkadzającego dochodzi do gromadzenia się cząsteczek tłuszczu w hepatocytach [2]. W zależności od stopnia uszkodzenia hepatocytów wyróżniamy:

- łagodne, proste stłuszczenie wątroby – niealkoholowe stłuszczenie wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD);

- stłuszczenie wątroby powikłane procesem zapalnym – niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (*non-alcoholic steatohepatitis* – NASH).

Czynnikami predysponującymi do wystąpienia zmian stłuszczeniowych w wątrobie są: wiek powyżej 45 roku życia, otyłość, cukrzyca, AST/ALT >1 [3]. W zależności od czasu trwania i stopnia uszkodzenia komórek wątroby, przewlekłe NASH może przejść w zwłóknienie mięszu wątroby oraz marskość prowadzącą do rozwoju pierwotnego raka wątroby [4,5].

W 1980 roku w Klinice Mayo Ludwig i wsp. po raz pierwszy opisali objawy przewlekłej choroby zapalnej wątroby występującej u osób nie nadużywających alkoholu, na podstawie biopsji i badania histologicznego. Wprowadzono pojęcie niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (*non-alcoholic steatohepatitis* – NASH) [6,7].



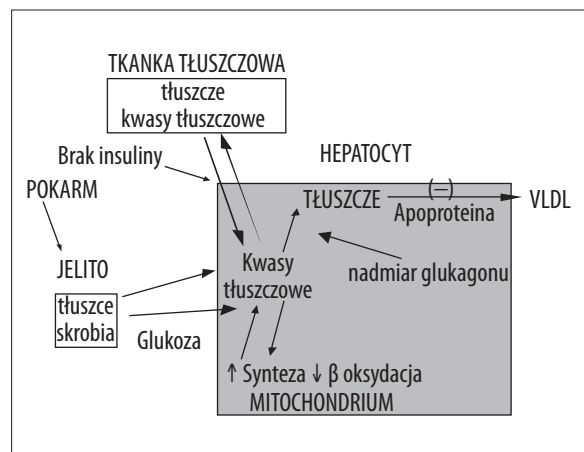
Tabela 1. Induktory NASH [1–4,6].

Pierwotne	Wtórne
<ul style="list-style-type: none"> • insulinooporność: <ul style="list-style-type: none"> – otyłość typu centralnego – zespół metaboliczny – uogólniona lipodystrofia – hipertriacylglicerolemia – hiperglikemia – zespół Mauriaca – zespół policystycznych jajników • nadciśnienie • schorzenia metaboliczne wątroby: <ul style="list-style-type: none"> – choroba Wilsona – choroba Webera-Christiana – choroba Wolmana – choroba Andersen – choroba spichrzeniowa glikogenu (choroba van Gierkego) <ul style="list-style-type: none"> – hypobetalipoproteinemia – abetalipoproteinemia – galaktozemia – tyrozynemia – ostre stłuszczenie wątroby ciężarnych – zespół Rey'a • mukowiscydoza • kacheksja inne: <ul style="list-style-type: none"> • starzenie organizmu • niedokrwienie wątroby • akromegalia • zespół Cushinga • uchyłkowatość jelit • choroba zapalna jelit • przerost bakteryjny jelita cienkiego • zespół nabytego braku odporności • wirus zapalenia wątroby typu C 	<ul style="list-style-type: none"> • dieta • szybki spadek masy ciała: <ul style="list-style-type: none"> – długotrwałe głodzenie – zespoleńia omijające (żołądkowe, krętniczno-czce) – resekcja znacznej części jelita – kwashiorkor • żywienie pozajelitowe • zabiegi gastroenterologiczne • leki: <ul style="list-style-type: none"> – tamoxifen, – amiodaron, – kortykosteroidy – syntetyczne estrogeny – L-asparaginaza – chloroquine – diltiazem – leki antyretrowirusowe (zidowudyna, didanozyna, fialurydyna) – metotreksat – kwas acetylosalicylowy – kwas walproinowy – tetracykliny – bleomycyna – hiperwitaminoza A – izoniazyd • związki hepatotoksyczne <ul style="list-style-type: none"> – disiarczek węgla – chlorowane węglowodory – czterochlorek węgla – sole baru – fosfor – antymon – tal – kokaina – rozpuszczalniki organiczne – związki petrochemiczne – toksyny <i>Bacillus cereus</i> – toksyny grzybów: <i>Muchomor sromotnikowy (Amanita phalloides)</i>, <i>Czubajeczki (Leptota species)</i>

Petogeneza NASH

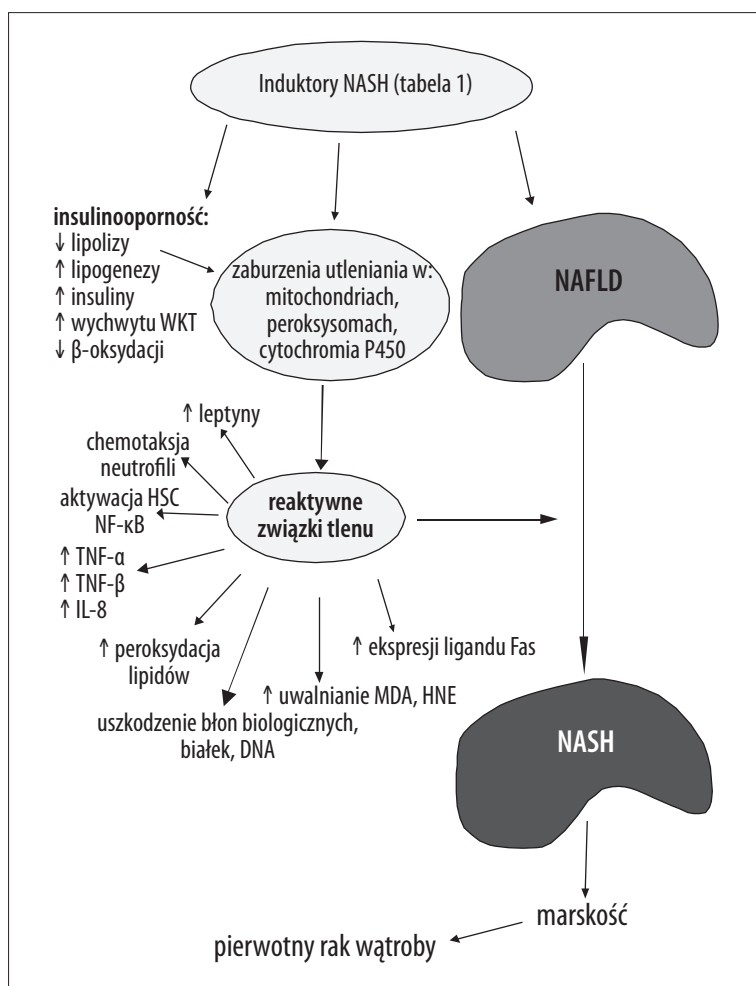
Etiopatogeneza NASH nie jest dokładnie poznana mimo licznych, wielośrodkowych badań. Wśród wielu prób wyjaśnienia etiopatogenezy NASH na szczególną uwagę zasługuje hipoteza Day'a i zaproponowany przez niego dwuetapowy model rozwoju NASH [8]. Według Day'a w pierwszym etapie istotną rolę odgrywają różnorodne czynniki wpływające na rozwój pierwotnego bądź wtórnego stłuszczenia wątroby (Tabela 1). Spośród czynników indukujących NASH zasadnicze znaczenie ma insulinooporność uważana za najważniejszy mechanizm indukujący stłuszczenie wątroby. Prowadzi ona do hiperinsulinemii oraz znacznych zaburzeń w metabolizmie lipidów:

- zwiększenia stężenia wolnych kwasów tłuszczowych (WKT);
- zwiększenia wychwytu związków tłuszczowych;
- wzmożonej lipolizy;
- zwiększenia wątrobowego wychwytu WKT;
- osłabienia mechanizmów mitochondrialnej β -oksydacji WKT;



Rycina 1. Patogeneza NAFLD.

- zmniejszenia wydzielania triacyloglicerolu z wątroby w postaci lipoprotein o niskiej gęstości (VDL);



Rycina 2. Etiopatogeneza NASH.

- kumulacji cząsteczek tłuszczu w komórkach wątroby (Rycina 1) [3,4,9].

Czynniki prowadzące w I etapie do zmian stłuszczeniowych wątroby, zwiększają wrażliwość narządu na uszkodzające działanie czynników działających w drugim etapie prowadzących do rozwoju NASH [4,8]. Do najważniejszych induktorów stanu zapalnego należy stres oksydacyjny, w wyniku którego dochodzi do wytworzenia reaktywnych form tlenu.

Reaktywne formy tlenu, których głównym źródłem są mitochondria prowadzą do wzmoczonej peroksydacji lipidów. Dochodzi do uruchomienia lawinowej syntezy czynników prozapalnych, prowadzących do zmian w strukturze i funkcji białek, kwasów nukleinowych, a w konsekwencji do rozwoju NASH, niedokrwienia i zwłóknienia wątroby, marskości oraz pierwotnego raka wątroby [4,8] (Rycina 2).

Insulinooporność jest głównym czynnikiem prowadzącym do niekontrolowanego zwiększenia stężenia wolnych kwasów tłuszczowych (WKT) w hepatocytach. Insulinooporność i zaburzenia utleniania prowadzą do wytworzenia reaktywnych form tlenu [10,11]. Reaktywne formy tlenu prowadzą do: wzmoczonej peroksydacji lipidów, indukują syntezę czynników prozapalnych – czynnika martwicy nowotworów TNF- α , TGF- β , IL-6, IL-8, zwiększają stężenia leptyny, rezyliny [1,4,8,12] uwalniają produkty peroksydacji lipidów: MDA – dialdehyd malonowy, HNE – 4-hydroksynonenal

[10], zwiększają ekspresję Fas ligandu na hepatocytach, aktywują czynnik transkrypcji NF- κ B, aktywują komórki gwiaździste wątroby (HSC – Hepatic Stellate Cell), stymulują chemotaksję neutrofilów [3,4,8]. Aktywacja wymienionych czynników predysponuje do wystąpienia niealkoholowego stłuszczenia wątroby (NASH), które w zależności od czasu trwania i stopnia uszkodzenia hepatocytów może być przyczyną wystąpienia marskości i pierwotnego raka wątroby [7,8].

Objawy kliniczne i diagnostyka (Tabela 2, Rycina 3)

W przeważającej większości przypadków stłuszczenie wątroby przebiega bez typowych objawów. Uczucie zmęczenia i osłabienia może wynikać z chorób współistniejących ze stłuszczeniem, z otyłością i cukrzycą [5]. Może wystąpić hepatomegalia (75% przypadków), splenomegalia (25% przypadków), dolegliwości bólowe w prawej, górnej powierzchni brzucha [1,3].

Zasadniczym wymogiem prawidłowej diagnostyki niealkoholowego stłuszczenia wątroby jest przeprowadzenie dokładnego wywiadu. Należy wykluczyć nadmierną konsumpcję alkoholu przez pacjenta (poniżej 20 g/dobę dla kobiet i 30 g/dobę dla mężczyzn) [7] oraz inne schorzenia wątroby (wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, genetycznie uwarunkowane metaboliczne choroby wątroby (hemo-



Tabela 2. Diagnostyka niealkoholowego stłuszczenia wątroby [1–3,7,14].

<ul style="list-style-type: none">• Wywiad:<ul style="list-style-type: none">– brak nadużywania alkoholu (poniżej 20 g/dobę dla kobiet i 30 g/dobę dla mężczyzn),– wykluczenie innych schorzeń wątroby (wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, genetycznie uwarunkowane metaboliczne choroby wątroby (hemochromatoza, choroba Wilsona), niedobór α_1-antytrypsyny, autoimmunologiczne zapalenie wątroby)– brak równoczesnego stosowania leków– brak narażenia na działanie związków hepatotoksycznych,– brak infekcji,– dieta,– wywiad rodzinny,– wykluczenie procesów autoimmunologicznych
<hr/>
<ul style="list-style-type: none">• Objawy kliniczne:<ul style="list-style-type: none">– osłabienie, zmęczenie,– hepatomegalia,– splenomegalia,– dolegliwości bólowe w prawym, górnym obszarze brzucha
<hr/>
<ul style="list-style-type: none">• Badania laboratoryjne:<ul style="list-style-type: none">– $2-4 \times \uparrow$ ALT > ALT,– bilirubina bez zmian, lub hiperbilirubinemia,– alkaliczna fosfataza bez zmian,– \uparrow γ-glutamylotranspeptydazy (GGTP),– \uparrow ferrytyny,– \uparrow nasyconej transferyny,– brak markerów wirusowego zapalenia wątroby typu B i C,– \uparrow triacylogliceroli,– \uparrow stężenia glukozy,– wydłużony czas protrombinowy,– hipoalbuminemia,– brak autoprzeciwciał przeciwjądrowych (ANA $\leq 1/320$),
<hr/>
<ul style="list-style-type: none">• USG:<ul style="list-style-type: none">– wątroba powiększona, jasna,– \uparrow echogeniczności
<hr/>
<ul style="list-style-type: none">• Biopsja, badanie histopatologiczne:<ul style="list-style-type: none">– cechy alkoholowego stłuszczenia wątroby,– stłuszczenie hepatocytów (wielkokropelkowe)– zwyrodnienie balonowate hepatocytów,– ciałka Mallory'ego,– zwłóknienie,– martwica hepatocytów,– zwyrodnienia glikogenowe jąder hepatocytów,– lipogranuloma,– nacieki zapalne komórek wielojądrzastych i jednojądrzastych– włóknienia wokół zatok
<hr/>
<ul style="list-style-type: none">• Tomografia komputerowa• Rezonans magnetyczny

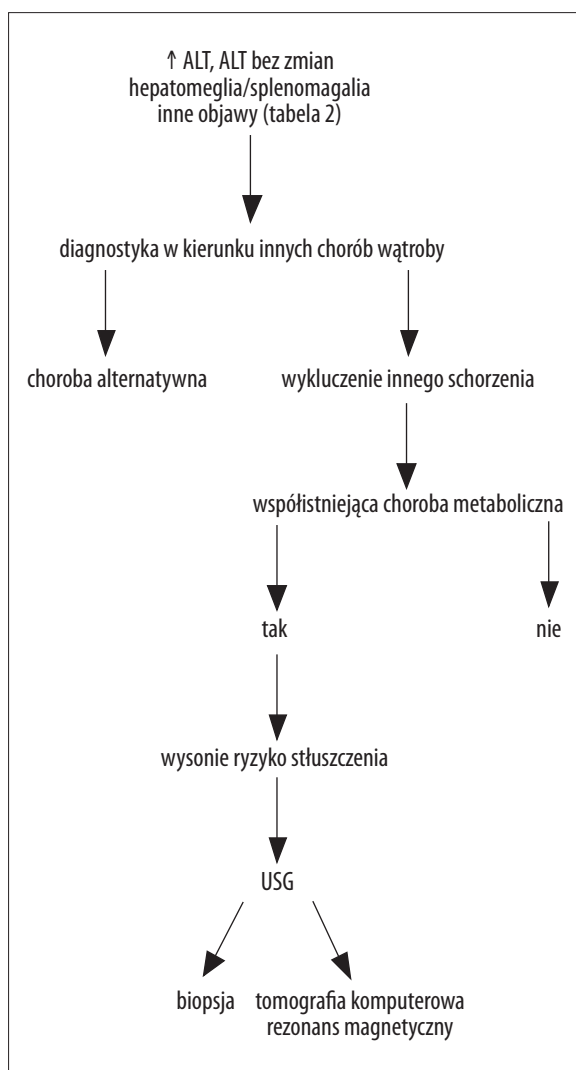
chromatozę, chorobę Wilsona), niedobór α_1 -antytrypsyny, autoimmunologiczne zapalenie wątroby) [1]. Należy również zwrócić uwagę na stosowane leki, narażenie pacjenta na działanie związków hepatotoksycznych, przebyte infekcje, dietę, oraz wywiad rodzinny [3].

W testach laboratoryjnych stwierdza się zazwyczaj 2–4-krotny wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginowej (AST), γ -glutamylotranspeptydazy (GGTP), podwyższone stężenie ferrytyny oraz nasycenie transferyny [1,5,7]. Nie zaobserwowano zmian w poziomie bilirubiny i alkalicznej fosfatazy [13]. Określenie aktywno-

ści enzymów wątrobowych nie jest specyficznym i czułym testem diagnostycznym stłuszczenia wątroby.

Kolejnym etapem w diagnostyce jest wykonanie badania ultrasonograficznego, w którym można zaobserwować charakterystyczną dla stłuszczenia jasną wątrobę, którą cechuje zwiększona echogeniczność. Ultrasonografia jest powszechnie uznana i charakteryzuje się 89–95% czułością oraz 84–93% specyficznością dla rozpoznania stłuszczenia wątroby [7].

Za złoty standard w rozpoznawaniu niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby uważa się wykonanie biopsji



Rycina 3. Algorytm postępowania diagnostycznego w kierunku NASH (Ramesh i wsp, 2005) [14].

i badania histopatologicznego wątroby. Objawy histopatologiczne alkoholowego i niealkoholowego stłuszczenia wątroby są identyczne [1]. Biopsja wątroby pozwala na określenie stłuszczenia, wykluczenie innych schorzeń wątroby oraz stanowi postawę do prognozowania niealkoholowego stłuszczenia wątroby [1,7,14].

Najdokładniejszymi i niestety najkosztowniejszymi metodami diagnostycznymi NASH są tomografia komputerowa oraz rezonans magnetyczny. Metody te są nieinwazyjne, wyróżniają się wysoką czułością i swoistością. Stwarzają również możliwość ilościowej oceny stopnia stłuszczenia, monitorowania przebiegu choroby oraz ocenę efektów leczenia [7,14].

Niestety żadna z metod diagnostycznych nie jest w stanie odróżnić prostego niealkoholowego stłuszczenia wątroby (NAFLD) od stłuszczenia wątroby powikłanego procesem zapalnym (NASH).

Leczenie NASH

Nie ma jasnych standardów leczenia NASH. Dotychczasowe próby leczenia NASH opierają się na nielicznych grupach

pacjentów, często nie są randomizowane, bez użycia placebo [4].

Ogólnie akceptowanym sposobem leczenia NASH jest zmiana stylu życia, zmniejszenie insulinooporności, stosowanie leków hipolipidemicznych, antyoksydantów oraz leków hamujących syntezę mediatorów prozapalnych [15,16]. W przypadku szybkiego postępu choroby, wystąpienia marskości, bądź raka wątrobowokomórkowego rozważana jest transplantacja wątroby [4,13].

Zmniejszenie masy ciała

Zalecenia dotyczące zmiany stylu życia a w szczególności diety i podjęcia regularnych ćwiczeń fizycznych prowadzących do spadku masy ciała, dotyczą głównie pacjentów z NASH i cukrzycą typu 2 oraz zespołem metabolicznym [17].

Dieta

Stanowi pierwszy krok w terapii. Dieta powinna być niskokaloryczna, bogata w nienasycone kwasy tłuszczowe, naturalne antyoksydanty (witaminy C i E). Ubytek masy ciała powinien wynosić nie więcej jak 1–2 kg tygodniowo. W przypadku nagłego, drastycznego spadku masy ciała (np. w wyniku głodzenia) może dojść do wyraźnego zaostrzenia stłuszczenia [17–19].

Wysiłek fizyczny

Zalecane jest 30 minut ćwiczeń fizycznych 3–5 × w tygodniu. Pomimo niewielu badań, wykazano, że połączenie diety i ćwiczeń fizycznych zmniejsza masę ciała oraz uwalnianie czynników prozapalnych (Il-6, Il-8, TNF- α) wyraźnie zwiększa wrażliwość na insulinę, normalizuje wartości enzymów wątrobowych oraz profil lipidowy [18,19]. Niestety większość badań redukcji masy ciała nie ma dokumentacji histopatologicznej.

Jedno z nielicznych doświadczeń określających efektywność leczenia dietą i ćwiczeniami fizycznymi wykonał Huang na niewielkiej grupie pacjentów [20]. Pacjentom wykonano biopsję przed rozpoczęciem i po rocznym okresie leczenia z zachowaniem restrykcyjnej, niskokalorycznej diety i regularnych ćwiczeń fizycznych. Na podstawie przeprowadzonych badań histopatologicznych zaobserwowano poprawę w obrazie histopatologicznym stłuszczenia wątroby [19,20].

Pomimo obiecujących wyników leczenia wielu pacjentów nie jest w stanie sprostać stawianym wymaganiom dotyczącym diety oraz wysiłku fizycznego, dlatego rozpoczęto wiele badań nad wprowadzeniem alternatywnych form terapii [18].

Leki zmniejszające masę ciała

Orlistat

Jest silnym, specyficznym i długo działającym inhibitorem lipaz wytwarzanych w przewodzie pokarmowym. Działa w świetle żołądka i jelita cienkiego poprzez tworzenie wiązań kowalencyjnych z serynowym miejscem aktywnym lipazy żołądkowej i trzustkowej. Orlistat podawany w dawkach terapeutycznych hamuje w 30% lipazę żołądkową [10,15,21]. Niewielkie badania pilotażowe sugerują poprawę profilu aminotransferaz wątrobowych, wyraźne zmniejszenie masy ciała oraz poprawę obrazu histopatologicznego [22].



Sibutramina

Sibutramina, zwiększa wydatek energetyczny w wyniku nasilenia termogenezy hamując wychwyty zwrotny noradrenaliny oraz nasila poposiłkowe uczucie sytości (hamując wychwyty serotoniny), czym prowadzi do normalizacji masy ciała [15,21]. Po leczeniu NASH sibutraminą wykazano normalizację poziomu ALT i AST, a w badaniach ultrasonograficznych zmniejszenie stłuszczenia [15].

Fenfluramina i Fenteramina

Fenfluramina i Fenteramina – należą do stymulujących substancji psychoaktywnych. Są inhibitorami wychwyty zwrotnego monoamin (serotoniny, dopaminy, adrenaliny, noradrenaliny). W piśmiennictwie istnieją doniesienia o próbach stosowania fenfluraminy i fenteraminy w terapii NASH. Niestety w związku z występowaniem niebezpiecznych działań niepożądanych, zwłaszcza ze strony układu sercowo-naczyniowego zostały wycofane z lecznictwa [15].

Zabiegi chirurgiczne

Ciężka nadwaga w przebiegu NASH może być wskazaniem do interwencji chirurgicznej. Poprzez wykonanie wyłączenia żółciowo-trzustkowego dochodziło do poprawy stłuszczenia, ale z jednoczesnym zwiększeniem stopnia zwłóknienia wątroby [10]. W przypadku operacji gastric bypass z założeniem pętli Roux uzyskiwano znaczną poprawę zarówno stłuszczenia jak i zwłóknienia u pacjentów z NASH [10,15]. Jest to obiecująca alternatywna metoda leczenia, jednakże należy pamiętać, aby nie doprowadzić do zbyt szybkiego zmniejszenia masy ciała, bo może nasilać objawy NASH. [18,23].

Zmniejszenie insulinooporności

Metformina

Metformina jest doustnym lekiem hipoglikemizującym, pochodną biguanidu [24]. Działa niezależnie od czynności wewnątrzwydzielniczej trzustki [21] przez zmniejszenie wchłaniania glukozy w przewodzie pokarmowym, zahamowanie glukoneogenezy, i uwalnianie glukozy z wątroby [21,24,25]. Metformina zwiększa wrażliwość komórek wątroby na działanie insuliny poprzez aktywację kinazy adeninowo-monofosforanowej zależnej od AMP, co z kolei zwiększa mitochondrialną oksydację kwasów tłuszczowych a w konsekwencji zmniejsza ich stężenie (o 20–30%) oraz zawartość frakcji VLDL cholesterolu [16,24]. Metformina zmniejsza również aktywność TNF- α cytokiny prozapalnej [25,26]. Po zastosowaniu metforminy zaobserwowano zmniejszenie hepatomegalii, zmniejszenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, redukcję stłuszczenia, zmniejszenie stanu zapalnego [15,25]. Lepsze rezultaty daje terapia skojarzona metforminy z witaminą E, bądź dietą niskokaloryczną [15,25,]. Metformina stosowana u pacjentów z NASH zmniejsza ryzyko wystąpienia cukrzycy u osób predysponowanych [14,24,27].

Tiazolidinediony

Pobudzają jądrowy receptor aktywowany przez proliferatory peroksyosomów PPAR γ (PPAR γ – Peroxisome Proliferation Activated Receptors) czyli steroidowych receptorów jądrowych.

Wyróżniamy trzy rodzaje receptorów PPAR:

- α , występujący głównie w tkance tłuszczowej, wątrobie, nerkach, jelicie, wpływający głównie na oksydację kwasów tłuszczowych oraz sekrecję lipoprotein, jest punktem uchwytu działania fibratów;
- δ , aktywny w tkance tłuszczowej, jelicie, mięśniach i makrofagach, wpływa na syntezę i magazynowanie lipidów oraz eliminację cytokin;
- γ , wykazujący ekspresję głównie w tkance tłuszczowej, wątrobie, mięśniach i skórze, wpływający na różnicowanie i dojrzewanie adipocytów, odpowiedzialny za regulację metabolizmu węglowodanów, stanowi punkt uchwytu działania tiazolidinedionów [28,29].

Aktywność receptorów PPAR indukowana jest przez stres oksydacyjny i proliferację peroksyosomów, a naturalnymi aktywatorami receptorów PPAR są kwasy tłuszczowe oraz prostaglandyny [28]. PPAR tworzy heterodimery z receptorami dla retinoidów (RXR – Retinoid X Receptor). Powstałe połączenia PPAR:RXR w chwili związania z ligandem zmieniają konformację i wiążą się ze specyficznymi miejscami DNA [30]. Sekwencje te nazywane są PPREs (Peroxisome Proliferator Response Elements). PPRE wpływają na transkrypcję genów związanych z metabolizmem węglowodanów, tłuszczów i białek, przebiegiem stanów zapalnych oraz proliferacją wielu rodzajów komórek. [28]. Prawdopodobnie receptory PPAR mogą również kontrolować aktywację komórek gwiaździstych w wątrobie (HSC), a przez to wpływać na poprawę obrazu zwłóknienia wątroby [31]. Aktywacja PPAR wiąże się ze zmniejszeniem stężenia krążącej leptyny, inhibicją TNF- α , zmniejszeniem transportu kwasów tłuszczowych do wątroby i zwiększonym magazynowaniem triacylogliceroli w adipocytach [28,31]. W badaniach na zwierzętach wykazano indukcję SOCS 3 (Suppressor of Cytokine Signaling 3) w wyniku aktywacji PPAR [28]. Wszystkie opisane mechanizmy działania peroksyosomów aktywowanych przez proliferatory prowadzą do znacznej poprawy insulino-wrażliwości co dało podstawę do zastosowania tiazolidinedionów w terapii NASH.

Wśród tiazolidinedionów możemy wyróżnić: troglitazon, rosiglitazon oraz pioglitazon, które działają agonistycznie na receptor PPAR γ , przez co obniżają glikemię u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz zwiększają insulino-wrażliwość, wywierają działanie przeciwzapalne i zapobiegają tworzeniu się zmian zwłóknieniowych w mięszu wątroby, co ma szczególne znaczenie w leczeniu NASH [28].

Troglitazon

Caldwell i wsp. jako pierwsi donieśli o korzystnych efektach stosowania troglitazonu w terapii NASH. Zaobserwowano zmniejszenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, jednakże nie było to skorelowane z poprawą obrazu histopatologicznego [32]. Podczas stosowania troglitazonu obserwowano występowanie szeregu działań niepożądanych [26,32]. Zaobserwowano, że troglitazon wywiera silne działanie hepatotoksyczne, co stało się podstawą wycofania leku z użycia [32]

Pioglitazon

Należy do silnych i wysoce selektywnych agonistów receptorów jądrowych PPAR γ – Pioglitazon redukuje aktywności aminotransferaz wątrobowych i poprawia obrazy histologiczne bioptatów wątroby [28].

Sanyal i wsp. wykazali, że pioglitazon stosowany łącznie z witaminą E daje lepsze wyniki niż sam pioglitazon zwłaszcza u pacjentów ze rozpoznaniem NASH, poprawia ukrwienie, zmniejsza stłuszczenie i zwłóknienie wątroby. Po zastosowaniu pioglitazonu u pacjentów z NASH wykazano poprawę badań biochemicznych i histopatologicznych [33]. Przestrzeganie niskokalorycznej diety w trakcie terapii pioglitazonem poprawia wyniki leczenia [28,34,35].

Chociaż dotychczas nie wykazano działania hepatotoksycznego pioglitazonu, zalecane jest kontrolowanie aktywności aminotransferaz w trakcie leczenia [26].

Rosiglitazon

Terapia rosiglitazonem poprawia insulinowrażliwość, normalizuje poziom aminotransferaz wątrobowych, oraz korzystnie wpływa na obrazy histopatologiczne [4]. W niektórych przypadkach leczenie rosiglitazonem jest tak skuteczne, że bezpośrednio po zakończeniu leczenia nie obserwujemy u pacjentów objawów NASH [36]. Niestety w przeciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia dochodzi do wzrostu poziomu aminotransferaz i nawrotu stłuszczenia wątroby, do stanu z przed leczenia. Korzystne efekty uzyskuje się tylko przy długoterminowym stosowaniu rosiglitazonu [36]. Wprawdzie rosiglitazon nie powoduje uszkodzenia wątroby, ale jego stosowanie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu krążenia (choroba niedokrwienna serca, obrzęki, retencja płynów, niedokrwistość) [37].

W dotychczasowych badaniach na niewielkich grupach pacjentów stwierdzono, że tiazolidinediony są lekami wywierającymi istotne korzystne efekty w terapii NASH. Jednakże przed wprowadzeniem tiazolidinedionów do rutynowego stosowania niezbędne jest przeprowadzenie dalszych długoterminowych, randomizowanych badań klinicznych [26,28,31].

Zmniejszenie zawartości żelaza

Udział żelaza w patogenezie NASH nie został do końca wyjaśniony. Wykazano, że mutacje C282Y i H63D genu HFE są częste w przypadku stłuszczenia wątroby, co w konsekwencji prowadzi do zwiększonej aktywności ferrytyny, transferyny i zwiększenia stopnia magazynowania żelaza w komórkach wątroby [26,38]. Stopień zwłóknienia wątroby dodatkowo koreluje z poziomem żelaza w organizmie. Kontrolne badania poziomu żelaza w przebiegu leczenia mogą mieć znaczenie w ocenie postępu choroby [38], bowiem wykazano, że każde działanie prowadzące do usunięcia nadmiaru żelaza z organizmu (np. kontrolowana flebotomia) prowadzi do redukcji procesu zapalnego w NASH [26].

Leki przeciwlipidowe

Hiperlipidemia i obniżenie stężenia frakcji VLDL cholesterolu są częste u pacjentów z NASH, dlatego ostatnio prowadzonych jest wiele badań klinicznych użycia leków przeciwlipidowych w leczeniu niealkoholowego stłuszczenia wątroby. Piśmiennictwo donosi o próbach stosowania w tej terapii fibratów oraz inhibitorów reduktazy hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA) [15].

Fibraty

Fibraty są syntetycznymi ligandami receptora PPAR- γ . Wpływają na ekspresję regulowanych przez niego białek sterujących procesami metabolicznymi.

Fenofibrat

Fenofibrat jest lekiem stosowanym w hiperlipidemii. Ostatnio podjęto wiele badań nad ewentualnym wykorzystaniem fenofibratu w leczeniu NASH [39]. Po podaniu fenofibratu zwierzętom, wykazano zwiększenie ekspresji genów kodujących białka regulujące metabolizm tłuszczów w organizmie, oraz zmniejszenie stłuszczenia wątroby [28]. Jednakże, w niektórych badaniach zaobserwowano tendencję do zaostrzenia hepatomegalii oraz zwiększenia aktywności transaminaz wątrobowych [39].

Benzafibrat

Może mieć działanie hepatoprotekcyjne. Chroni przed pogłębianiem się stłuszczenia i stanu zapalnego [26], poprawia wrażliwość na insulinę u pacjentów z NASH [28].

Klofibrat

W przeprowadzonych dotychczas badaniach nie stwierdzono istotnego wpływu leku na niealkoholowe stłuszczenie wątroby [7,15 40].

Gemfibrozil

Badanie nad stosowaniem gemfibrozilu przeprowadzono w małych grupach pacjentów [28,40]. Basaranoglu i wsp. wykazali, że podawanie gemfibrozilu w dawce 600 mg dziennie przez okres 4 tygodni prowadzi do istotnego zmniejszenia aktywności aminotransferaz wątrobowych (u 74% pacjentów) [40]. Niestety, badania histologiczne po zakończeniu leczenia są rzadko wykonywane i niekompletne, dlatego też nie można jednoznacznie określić efektywności terapii [7,40].

Inhibitory syntezy cholesterolu

Statyny

Jedną z pierwszych reakcji na szlaku biosyntezy cholesterolu katalizuje syntetaza HMG-CoA. Statyny są inhibitorami HMGCoA i należą do najefektywniejszych leków obniżających poziom cholesterolu w prewencji choroby niedokrwiennej serca. Wykazują także dodatkowe działanie przeciwzapalne i prowadzą do zmniejszenia stresu oksydacyjnego [41]. Dotychczas czynna choroba wątroby i niewyjaśnione zwiększenie aktywności aminotransferaz były przeciwwskazaniem do stosowania statyn [15]. Pomimo to podejmowane są próby wykorzystania inhibitorów syntetazy HMGCoA w terapii NASH, zwłaszcza u pacjentów z zespołem metabolicznym [11,42].

Atorwastatyna

Nieliczne wstępne badania wskazują na zmniejszenie aktywności aminotransferaz wątrobowych u pacjentów leczonych atorwastatyną [15,43].



Prawastatyna

Badanie z podawaniem 20 mg pravastatyny dziennie przez okres 6 miesięcy pacjentom z NASH potwierdzone biopsją, wykazało zmniejszenie stanu zapalnego, normalizację enzymów wątrobowych, zwłaszcza u pacjentów bez cukrzycy z prawidłową masą ciała [41].

Rosuwastatyna

Jest najnowszą postacią statyny [44]. Badania na 23 pacjentach, przyjmujących 10 mg rosuwastatyny dziennie przez 8 miesięcy wykazują potencjalne korzystne działanie leku w terapii NASH. Wstępne badania wykazały, że jest bezpieczna zarówno dla pacjentów z cukrzycą typu 2 jak i bez rozpoznanej cukrzycy [45]. Udowodniono, że dawka 10 mg na dobę jest bardziej efektywna w obniżaniu poziomu cholesterolu niż stosowanie innych statyn w większych dawkach [44].

Xuezhikang

Xuezhikang jest tradycyjnym chińskim lekiem, wyciągiem z drożdży *Monascus purpureus* Went rosnących na ryżu. Działanie preparatu opiera się na zahamowaniu aktywności reduktazy HMG-CoA (następnego enzymu działającego po syntezie HMG-CoA w czasie syntezy cholesterolu) i zmniejszeniu ekspresji TNF- α . Efekty terapeutyczne xuezhikang porównywalne są do stosowania statyn. U szczurów z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby poddanych działaniu xuezhikang zmniejszyło się nagromadzenie kwasów tłuszczowych w wątrobie, polepszył się profil lipidowy, doszło do obniżenia stężenia markerów procesów zapalnych w surowicy krwi, nastąpiła poprawa wrażliwości na insulinę [39].

Ezetimib

Jest selektywnym inhibitorem wchłaniania cholesterolu w rąbku szczoteczkowym enterocytów, redukującym stężenie LDL. Wstępne doniesienia wskazują na możliwe korzyści stosowania ezetimibu w niealkoholowych stłuszczeniowych chorobach wątroby w monoterapii jak i w połączeniu z simvastatyną [46].

Leki hepatoprotekcyjne

Kwas ursodeoksycholowy (UDCA)

Kwas ursodeoksycholowy działa silnie żółciotwórczo, zmniejsza wydzielanie cholesterolu z żółcią. Działanie hepatoprotekcyjne wiąże się z stabilizacją błony komórkowej, oraz zmniejszeniem stopnia peroksydacji lipidów. Wzmaga również aktywność immunomodulacyjną w obrębie dróg żółciowych i wątroby [21,47,48]. Dane dotyczące zastosowania UDCA w terapii NASH są sprzeczne i pozostawiają wiele wątpliwości. Pierwsze wyniki rocznej obserwacji 40 chorych, którym podawano UDCA w dawce dziennej 13–15 mg/kg masy ciała wskazywały na znaczącą poprawę parametrów biochemicznych i histologicznych [49]. Kolejne badania na grupie 166 osób leczonych tymi samymi dawkami UDCA w przeciągu 2 lat, nie wykazały znamiennych różnic w porównaniu z placebo [50]. Zachęcające wyniki otrzymano natomiast w terapii skojarzonej UDCA z witaminą E [51,52].

UDCA nie jest obecnie zalecane w terapii niealkoholowego zwłóknienia wątroby, ze względu na konieczność przepro-

wadzenia dodatkowych randomizowanych badań klinicznych z użyciem placebo.

Betaina

Jest czwartorzędową solą amoniową glicyny. Ma zdolność oddawania grup metylowych różnym substratom np. w czasie przekształcania homocysteiny w metioninę [53]. Betaina zwiększa syntezę S-adenozylu-metioniny (SAM – S-adenosyl-L-methionine), która chroni przed magazynowaniem triacylogliceroli w komórkach wątroby, bierze udział w metabolizmie fosfolipidów i stabilizuje błonę komórkową [54,53], działa ochronnie na komórki wątroby, prowadząc do redukcji poziomu stłuszczenia i stopnia zwłóknienia wątroby [53].

Badania przeprowadzone przez Abdelmalek i wsp. prezentują obiecujące wyniki zastosowania betainy w terapii NASH. Betainę podawano przez 12 miesięcy 10 pacjentom z NASH. Po zakończonym leczeniu wykazano, że nie tylko znacznie zmniejszyła się aktywność aminotransferaz, ale zachodzą korzystne zmiany w obrazie histologicznym [54].

Silibina, Sylimaryna

Aktywne związki *Ostropestu* plamistego – *Silybum marianum* mają działanie hepatoprotekcyjne. Mechanizm działania sylimaryny związany jest z uszczelnieniem błon komórkowych, pobudzeniem regeneracji hepatocytów, zmniejszeniem ekspresji prokolagenu- α oraz TIMP-1 [19,55,56].

W badaniach przeprowadzonych zarówno na zwierzętach jak i na ludziach wykazano korzystny wpływ silibiny i sylimaryny na parametry biochemiczne wątroby. Sylibina stosowana łącznie z fosfolipidami, oraz witaminą E, zmniejszała masę ciała, poprawiała insulinowrażliwość, zmniejszała aktywność markerów procesu zapalnego w surowicy oraz poprawiała obrazy histologiczne [19].

Antyoksydanty

α - tokoferol, witamina C

Witamina E zmniejsza stopień peroksydacji lipidów wywołanej stresem oksydacyjnym, aktywność cytokin prozapalnych (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8) oraz hamuje ekspresję genów odpowiedzialnych za produkcję kolagenu w wątrobie [57]. W badaniach pilotażowych u dzieci z NASH, którym podawano witaminę E w dawce 400–1200 IU/dziennie, wystąpiła znaczna poprawa zarówno parametrów biochemicznych jak i obrazów histopatologicznych biopłatów wątroby [10]. Zastosowanie witaminy E powodowało istotny spadek aktywności aminotransferaz, γ -GTP, markerów stresu oksydacyjnego (tioredoksyny, TRX, substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym) oraz zmniejszenie stopnia stłuszczenia i zwłóknienia wątroby [51,58]. Wpływ na stopień zwłóknienia ma połączenie stosowania α -tokoferolu z witaminą C, chociaż nie zaobserwowano istotnej poprawy aktywności ALT [59].

Probukol

Jest lekiem obniżającym poziom lipidów w surowicy krwi, o potencjalnych właściwościach antyoksydacyjnych [60]. Pierwsze pilotażowe badanie z zastosowaniem probukolu

przeprowadzili Merat i wsp. w 2003 roku. Probukol podawano w dawce 500 mg dziennie przez 6 miesięcy 30 pacjentom z histologicznym rozpoznaniem NASH. U wszystkich chorych zaobserwowano normalizację AST i ALT w surowicy krwi, niestety nie wykonano badania histopatologicznego [61]. Wiadomo, że probukol może wywierać potencjalne działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego ale w badaniach Merata nie odnotowano żadnych działań niepożądanych w trakcie leczenia probukolem [61].

N-acetylcysteina

Jest prekursorem glutationu chroniącym przed uszkodzeniem i stłuszczeniem hepatocytów [62]. Normalizuje aktywność amniotransferaz wątrobowych [19].

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe stanowią kolejne źródło aktywatorów receptora PPAR- γ . Prowadzą do zmniejszenia ekspresji kluczowych enzymów biorących udział w wątrobowej biosyntezie lipidów. Podanie zwierzętom wielonienasyconych kwasów tłuszczowych zwiększało ich wrażliwość na działanie insuliny, zmniejszało stężenie wolnych kwasów tłuszczowych, poziomu triacylogliceroli w surowicy krwi, i prowadziło do zmniejszenia stopnia stłuszczenia wątroby. Podobne efekty, za wyjątkiem poprawy insulinowrażliwości wykazano we wstępnych badaniach przeprowadzonych na ludziach. Niestety, uzyskane wyniki nie były kontrolowane kontrolną biopsją wątroby po zakończonym leczeniu [28,63].

Leki hamujące uwalnianie mediatorów zapalnych

Pentoksyfilina

Jest syntetyczną pochodną ksantyny. Mechanizm działania wiąże się z hamowaniem syntezy czynnika martwicy nowotworów TNF- α . Pentoksyfilina zmniejsza stres oksydacyjny i tworzenie reaktywnych form tlenu. Pentoksyfilina zmniejsza aktywność enzymów wątrobowych oraz zmniejsza stopień stłuszczenia i stan zapalny, który towarzyszy NASH [15,64]. Obiecujące wstępne wyniki wykorzystania pentoksyfiliny w terapii NASH sugeruje przeprowadzenie prób klinicznych na większej grupie pacjentów.

Adiponektyna

Adiponektyna to polipeptydowy hormon syntetyzowany przez adipocyty. Adiponektyna poprawia zarówno obwodową jak i wątrobową wrażliwość na insulinę, zmniejsza stężenie i magazynowanie kwasów tłuszczowych w hepatocytach, aktywuje receptor PPAR oraz zwiększa oksydację kwasów tłuszczowych. Poziom adiponektyny koreluje ze stopniem rozwoju stanu zapalnego u pacjentów z NASH [28,65]

Leki hamujące endotoksyny i TNF- α

Probiotyki

Mechanizmy działania probiotyków nie zostały jeszcze do końca poznane, chociaż wiadomo, że normalizują florę bakteryjną w przewodzie pokarmowym. Zaobserwowano, że dłuższe przyjmowanie probiotyków redukowało poziom TNF- α i prowadziło do obniżenia poziomu markerów stanu zapalnego wątroby [19].

Polymyksyna B

Wstępne badania na zwierzętach wykazały, że polymyksyna B ogranicza stłuszczenie wątroby przypuszczalnie przez zmniejszenie ekspresji TNF- α , oraz chroni komórki wątroby przed szkodliwym działaniem endotoksyn bakteryjnych [18].

Transplantacja wątroby

Wskazaniem do przeprowadzenia przeszczepu wątroby w przypadku pacjentów z NASH jest szybko postępujące stłuszczenie powikłane procesem zapalnym, marskość oraz rak wątrobowokomórkowy [18,66]. W związku z doniesieniami o nawrotach objawów NASH po wykonanych zabiegach, niezbędne jest przeprowadzenie wnikliwej obserwacji parametrów biochemicznych i obrazu histologicznego wątroby po transplantacji [66,67]

Leki hamujące zwłóknienie wątroby

Kurkumina

Jest barwnikiem roślinnym występującym w kurkumie (*Curcuma longa*). Przypisuje się jej rolę potencjalnego antyoksydanta. *In vitro* hamuje proliferację komórek gwiaździstych wątroby (HSC) poprzez regulację PPAR- α [68].

Pirfenidon

Pirfenidon jest stosunkowo nowym lekiem zapobiegającym tworzeniu się i postępowi zwłóknienia wątroby. Hamuje działanie dimetylonitrozoaminy wywołującej zwłóknienie. Zmniejsza proliferację HSC poprzez zahamowanie fosforylacji kinazy C (PKC).

Znacznie zmniejsza produkcję kolagenu typu I [69].

Gliotoksyna

Gliotoksyna jest toksyną grzybiczą hamującą aktywność czynnika jądrowego κ B (NF- κ B) oraz pobudzającą apoptozę w różnych komórkach układu odpornościowego z włączeniem tymocytów, makrofagów oraz limfocytów T, HSC [19,70]. Wright i wsp. wykazali istotne zmniejszenie stłuszczenia, zmniejszenie stanu zapalnego oraz stopnia zwłóknienia wątroby u szczurów poddanych terapii gliotoksyną [70].

Sho-saiko-to

Sho-saiko-to jest jednym z najpopularniejszych ziół stosowanych w tradycyjnym japońskim leczeniu. Znalazło zastosowanie w leczeniu przewlekłej niewydolności wątroby zwłaszcza o podłożu wirusowym. Wykazano, że posiada właściwości cytoprotekcyjne i przeciwnowotworowe. Sho-saiko-to wpływa na ekspresję metaloproteinaz, tkankowego inhibitora metaloproteinaz TIMP-1, HSC, oraz ekspresję mRNA w prokolagenie. Doniesiono o korzystnych efektach stosowania Sho-saiko-to w stanach zapalnych wątroby oraz w zmianach zwłóknieniowych związanych z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby [19,71].

Leki blokujące receptory kanabinoidowe typu CB1

Helmy wykazał, że u myszy pozbawionych receptora kanabinoidowego CB1 nie dochodzi do stłuszczenia wątroby zależnego



od diety. Blokowanie receptora kanabinoidowego zapobiegało zwiększeniu masy ciała, poziom triacylogliceroli nie zmieniał się i nie dochodziło do wytworzenia insulinooporności. Po dalszych eksperymentach postawiono hipotezę, że receptory kanabinoidowe mogą regulować obwodową lipogenezę. Uważa się, że antagonistą receptora CB1 – rimonabant, który niedługo prawdopodobnie zostanie włączony do terapii otyłości, może również stać się alternatywą w leczeniu NASH [72].

Leki wpływające na układ renina – angiotensyna

Układ renina – angiotensyna jest często aktywowany u pacjentów z chronicznymi chorobami wątroby i wydaje się odgrywać kluczową rolę w powstawaniu zmian zwłóknieniowych w wątrobie [19]. Doniesiono o korzystnych efektach stosowania inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę I w angiotensynę II (kaptoprilu) oraz antagonistów receptora angiotensyny II – AT₁ (losartanu) w stanach zwłóknieniowych wątroby [60,73]. Oba leki korzystnie wpływają na profil enzymów wątrobowych. Losartan wpływał również na zmniejszenie aktywności cytokin prozapalnych TNF- α oraz TGF- β , natomiast nie zaobserwowano takiego działania w przypadku kaptoprilu [60,73].

Leki o innych mechanizmach działania

Kwas foliowy

W badaniu na zwierzętach wykazano, że niedobór kwasu foliowego może prowadzić do zaburzeń w metabolizmie metioniny, a w konsekwencji do rozwoju NASH.

Niestety we wstępnym badaniu z 2007 roku, przeprowadzonym na grupie pacjentów ze zdiagnozowanym NASH po 6 miesiącach leczenia kwasem foliowym w dawce 1 mg/dzien-

nie, nie zaobserwowano znaczącej poprawy parametrów biochemicznych stłuszczenia wątroby [74].

Akarboza

Akarboza jest inhibitorem α -glukozydazy o udowodnionym działaniu leczniczym w cukrzycy typu 2. Zastosowanie akarbozy w eksperymentalnym modelu NASH zmniejszało stopień stłuszczenia i procesu zapalnego, oraz aktywność cytokiny prozapalnej TNF- α , ekspresję jej mRNA, a także powodowało zahamowanie ekspresji cytochromu P450E1 [75,76].

Metronidazol

Wstępne badania przeprowadzone na małych grupach pacjentów wykazują na korzystne działanie metronidazolu w leczeniu NASH [18].

Podsumowanie

W związku z rosnącą liczbą zachorowań, leczenie niealkoholowego stłuszczenia wątroby (NASH) staje się coraz częstszym problemem napotykanym w praktyce klinicznej. Niestety, w Polsce na dzień dzisiejszy, brak jest standardu leczenia NASH.

Literatura światowa przedstawia liczne badania podejmujące próbę wykorzystania różnych, biologicznie aktywnych związków, o odmiennych mechanizmach działania w terapii niealkoholowych stłuszczeń wątroby o podłożu zapalnym.

W oparciu o zachęcające wyniki licznych eksperymentów niezbędne jest zaplanowanie i wykonanie, kontrolowanych badań klinicznych dotyczących zwłaszcza bezpieczeństwa stosowania, poszczególnych grup leków.

Piśmiennictwo:

1. Adams LA, Angulo P, Lindor KD: Non-alcoholic fatty liver disease. *CMAJ*, 2005; 172(7): 899-905
2. Neuschwander-Tetri BA: Fatty liver and nonalcoholic steatohepatitis. *Clinical Cornerstone*, 2001; 3(6): 47-57
3. Das K, Kar P: Non-alcoholic steatohepatitis: JAPI; 2005; 53: 195-99
4. Slight K, Bourass I, Sels JP i wsp: Non-alcoholic steatohepatitis: review of a growing medical problem. *Eur J Intern Med*, 2004; 15: 10-21
5. Collier J: Non-alcoholic fatty liver disease. *Medicine*, 2006; 35(2): 86-88
6. McClain CJ, Mokshagundam SPL, Brave SS i wsp: Mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis. *Alcohol*, 2004; 34: 67-79
7. Reid AE: Non-alcoholic steatohepatitis: *Gastroenterology*, 2001; 121: 710-23
8. Day CP: Pathogenesis of steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2002; 16(5): 663-78
9. Larter CZ, Farrell GC: Insulin resistance, adiponectin, cytokines in NASH: which is the best target to treat? *J Hepatol*, 2006; 44: 253-61
10. Cortez-Pinto H, Carneiro de Moura M, Day CP: Non-alcoholic steatohepatitis: from cell biology to clinical practice. *J Hepatol*, 2006; 44: 197-208
11. Browning JD, Horton JD: Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest*, 2004; 114(2): 147-52
12. Diehl AM, Li ZP, Lin HZ, Yang SQ: Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*, 2005; 54: 303-6
13. James OF, Day CP: Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance. *J Hepatol*, 1998; 29: 795-801
14. Ramesh S, Sanyal AJ: Evaluation and management of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*, 2005; 42: S2-12.
15. Adams LA, Angulo P: Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J*, 2006; 82: 315-22
16. Angulo P: Treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Best Pract & Clin Gastroenterol*, 2002; 16(5): 797-810
17. Suzuki A, Lindor K, Saver JS i wsp: Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 2005; 43: 1060-66
18. Charlton M: Nonalcoholic fatty liver disease: a review of current understanding and future impact. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004; 2: 1048-58
19. Federico A, Trappolieri M, Loguercio C: Treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease: current views and perspectives. *Dig Liv Dis*, 2006; 38: 789-801
20. Huang MA, Greenson JK, Chao C i wsp: One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol*, 2005; 100(5): 1072-81
21. Pharmindex. *Kompendium Leków*, 2008, CMP Medica
22. Harrison SA, Ramrakhiani S, Brunt EM i wsp: Orlistat in the treatment of NASH: a case series. *Am J Gastroenterol*, 2003; 98(4): 926-30
23. Youssef W: Steatohepatitis in obese individuals. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2002; 16(5): 733-47
24. Lin H, Yang SQ, Chuckaree C i wsp: Current biochemical studies of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) suggest a new therapeutic approach. *Nat Med*, 2000; 6(8): 998-1003
25. Day C: Non-alcoholic fatty liver disease. *Evid Based Gastroenterol*, 2004; 26: 393-403
26. Bugianesi E: Non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH): treatment. *Best Pract & Clin Gastroenterol*, 2004; 18(6): 1105-16
27. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G i wsp: Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet*, 2001; 358: 893-94

28. Kallwitz ER, Mc Lachlan A, Cotler SJ: Role of peroxisome proliferators-activated receptors in the pathogenesis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*, 2008; 14(1): 22–28
29. Portincasa P, Grattagliano I, Palmieri VO, Palasciano G: Nonalcoholic steatohepatitis: recent advances from experimental models to clinical management. *Clin Biochem*, 2005; 38: 203–17
30. Zwierz K, Knaś M: Biosynteza i transport kwasów żółciowych. *Hepatol*, 2002; 5–18
31. Al-Gharabally A, O'Brien C, Acosta RC: A pilot study of pioglitazone for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatitis Monthly*, 2007; 7(3): 131–37
32. Caldwell SH, Hespdenheide EE, Redick JA i wsp: A pilot study of thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*, 2001; 96(2): 519–25
33. Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ i wsp: A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004; 2: 1107–15
34. Serfaty L: Pioglitazone: the beginning of a new era for NASH? *J Hepatol*, 2007; 47: 160–62
35. Promrat K, Lutcham G, Uwaifo GI i wsp: A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol*, 2004; 39(1): 188–96
36. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR i wsp: Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR- γ ligand rosiglitazone. *Hepatol*, 2003; 38: 1008–17
37. Hanriksen JH, Ring-Larsen H: Rosiglitazone: possible complications and treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *J Hepatol*, 2008; 48: 174–76
38. Facchini FS, Hua NW, Stoohs RA: Effect of iron depletion in carbohydrate-intolerant patients with clinical evidence of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol*, 2002; 122: 931–39
39. Hong XZ, Li LD, Wu LM: Effects of fenofibrate and xuezhikang on high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2007; 34: 27–35
40. Basarsnoglul M, Acbay O, Sonsuz A: A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*, 1999; 31(2): 384
41. Rallidis LS, Drakoulis CK, Parasi AS: Pravastatin in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Atherosclerosis*, 2004; 174: 193–96
42. Lukivskaya O, Knas M, Dudzik D i wsp: Effect of statins on liver fibrosis reversibility and activates of lysosomal exoglycosidases. *E&C Hepatology*, 2007; 3(1): 14–17
43. Hatzitolios A, Savopoulos C, Lazaraki G i wsp: Efficacy of omega-3 fatty acids, atorvastatin and orlistat in non-alcoholic fatty liver disease with dyslipidemia. *Indian J Gastroenterol*, 2004; 23(4): 131–34
44. Ahmed MH: Rosuvastatin as treatment for non alcoholic steatohepatitis (NASH) and highly active antiretroviral therapy (HAART)-dyslipidemia: new treatment for global dangers. *Med Hypotheses*, 2006; 66(2): 440–41
45. Antonopoulos S, Mikros S, Mylonopoulou M i wsp: Rosuvastatin as a novel treatment of non-alcoholic fatty liver disease in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis*, 2006; 184: 233–34
46. Ahmed MH, Saad RA, Osman MM: Ezetimibe: effective and safe treatment for dyslipidemia associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Opin Drug Saf*, 2006; 5(4): 487–88
47. Knaś M, Lukivskaya O, Karaszewska K i wsp: UDCA and activity of exoglycosidases in rat liver, kidney and serum in experimental non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *E&C Hepatology*, 2007; 3(4): 17–20
48. Knaś M, Dudkiewicz E, Szajda SD i wsp: Ursodeoxycholic acid – panacea for liver diseases? *E&C Hepatology*, 2006; 12–19
49. Bugianesi E, Marzocchi R, Villanova N, Marchesini G: Non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH): treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2004; 18(6): 1105–16
50. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ i wsp: Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatol*, 2004; 39(3): 770–78
51. Dofour JF, Oneta CM, Gonvers EJ i wsp: Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006; 4: 1537–43
52. Ersöz G, Günşar F, Karasu Z i wsp: Management of fatty liver disease with vitamin E and C, compared to ursodeoxycholic acid treatment. *Turk J Gastroenterol*, 2005; 16(3): 124–28
53. Houghton WC: Betaine and nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*, 2003; 98(12): 2803–3(1)
54. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA i wsp: Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol*, 2001; 96(9): 2711–17
55. Jia JD, Bauer M, Cho JJ i wsp: Antifibrotic effect of silymarin in rat secondary biliary fibrosis is mediated by downregulation of procollagen alpha 1 (I) and TIMP-1. *J Hepatol*, 2001; 35(3): 392–98
56. Waszkiewicz N, Szajda S, Waszkiewicz M i wsp: Sylimaryna w chorobach wątroby. *Hepatologia*, 2006; 6: 92–98
57. Yakaryilmaz F, Gulier S, Ozenirler S i wsp: Vitamin E treatment in patient with nonalcoholic steatohepatitis: a six-month, open-label study of sixteen patients. *Curr Ther Res*, 2004; 65(3): 266–77
58. Kawanaka M, Mahmood S, Niyama G i wsp: Control of oxidative stress and reduction in biochemical markers by vitamin E treatment in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Hepatol Res*, 2004; 29: 39–41
59. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P i wsp: Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patient with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*, 2003; 98(11): 2485–90
60. Comar KM, Sterling RK: Review article: drug therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006; 23: 207–15
61. Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR i wsp: Probuconol in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a double-blind randomized controlled study. *J Hepatol*, 2003; 38: 414–18
62. Ostrowska J, Makiela M, Zwierz K: Udział stresu oksydacyjnego w uszkodzeniach wątroby. *Hepatologia*, 2004; 4: 28–32
63. Dobryniewski J, Szajda SD, Waszkiewicz N, Zwierz K: Biologia niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych (NNKT). *Przegl Lek*, 2007; 64(2): 91–99
64. Koppe SWP, Sahai A, Malladi P i wsp: Pentoxifylline attenuates steatohepatitis induced by the methionine choline defect diet. *J Hepatol*, 2004; 41: 592–98
65. Sieber J, Galle PR: Treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*, 2006; 12(14): 2161–17
66. Angulo P: Nonalcoholic fatty liver disease and liver transplantation. *Liver Transpl*, 2006; 12: 523–34
67. Kim WR, Poterucha JJ, Porayko MK i wsp: Recurrence of nonalcoholic liver transplantation. *Transpl*, 1996; 62: 1802–5
68. Xu J, Fu Y, Chen A: Activation of peroxisome proliferator-activated receptor- γ contributes to the inhibitory effects of curcumin on rat hepatic stellate cell growth. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2003; 285: G20–30
69. Di Sario A, Bendia E, Baroni GS i wsp: Effect of pirfenidone on rat hepatic stellate cell proliferation and collagen production. *J Hepatol*, 2002; 37: 584–91
70. Wright MC, Issa R, Smart DE i wsp: Gliotoxin stimulates the apoptosis of human and rat hepatic stellate cells and enhances the resolution of liver fibrosis in rats. *Gastroenterol*, 2001; 121: 685–98
71. Sakaida I, Hironaka K, Kimura T i wsp: Herbal medicine Sho-saiko-to (TJ-9) increases expression matrix metalloproteinases (MMPs) with reduced expression of tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs) in rat stellate cell. *Life Sci*, 2004; 74: 2251–63
72. Helmy A: Endocannabinoids and non-alcoholic steatohepatitis. *Saudi J Gastroenterol*, 2006; 12(1): 36–37
73. Wei YH, Jun L, Qiang CJ: Effect of losartan, an angiotensin II antagonist, on hepatic fibrosis induced by CCl₄ in rats. *Dig Dis Sci*, 2004; 49(10): 1589–94
74. Charatcharoenwithaya P, Levy C, Angulo P i wsp: Open-label pilot study of folic acid in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int*, 2007; 27(2): 220–26
75. Lieber CS, Leo MA, Xu Y i wsp: Acarbose attenuates experimental non-alcoholic steatohepatitis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004; 315: 699–703
76. Yamagishi S, Nakamura K, Inoue H: Acarbose is a promising therapeutic strategy for the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Med. Hypotheses*, 2005; 65: 377–79.

