

NIEALKOHOLOWA CHOROBA STŁUSZCZENIOWA WĄTROBY - AKTUALNE POGLĄDY NA ETIOPATOGENEZĘ I PRZEBIEG

NON ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE – CURRENT VIEW ON PATHOGENESIS AND COURSE

Piotr Lewitowicz¹, Ewa Dutkiewicz², Agata Horecka-Lewitowicz³

¹ Zakład Fizjologii i Patofizjologii, Instytut Pielęgniarstwa i Późnictwa Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach

Kierownik: dr hab. n. med., prof. nadzw. UJK Marek Kochmański

² Zakład Profilaktyki i Epidemiologii Nowotworów, Instytut Zdrowia Publicznego Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach

Kierownik: dr hab. n. med., prof. nadzw. UJK Sławomir Dutkiewicz

³ Zakład Profilaktyki Społecznej, Instytut Zdrowia Publicznego Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach

Kierownik: dr hab. n. hum., prof. nadzw. UJK Monika Szpringer

STRESZCZENIE

Niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby (NAFLD) jest najczęstszym zaburzeniem biochemicznym wątroby w krajach wysoko rozwiniętych. Szacuje się, że ok. 10–30% populacji w wymienionych krajach ma cechy NAFLD. Ok. 70–80% ludzi otyłych ma NAFLD, z których u ok. 7–11% występuje NASH. Dane światowe są znacznie zróżnicowane i związane są przede wszystkim z dietą, czynnikami socjoekonomicznymi oraz częstotliwością otyłości. Patomechanizm stłuszczenia hepatocytów z następczym odczynem zapalnym, zmianami zwyrodnieniowymi, apoptozą i martwicą oraz włóknieniem jest złożony. Istnieje ścisły związek pomiędzy ilością spożywanego kalorii, rodzajem diety, syntezą wolnych kwasów tłuszczowych, sekrecją cytokin zapalnych a rozwojem insulinooporności.

Rozpropagowanie istoty mechanizmu zaburzeń lipidowych wątroby z ewentualnymi zaburzeniami gospodarki węglowodanowej pod postacią insulinooporności, wtórnej cukrzycy typu 2 oraz świadomość powikłań pod postacią włóknienia, rozwoju marskości wątroby oraz insulinooporności powinna w przyszłości zaowocować mniejszą liczbą pacjentów z zespołem metabolicznym i cukrzycą typu II.

Słowa kluczowe: insulinooporność, otyłość.

SUMMARY

NAFLD is the most common biochemical liver disorder in well developed countries. It is estimated that roughly 10–30% of the population in well developed countries exhibit NAFLD traits. Roughly, 70–80% of obese people have NAFLD amongst whom roughly 7–11% have NASH. Worldwide data is considerably varied, mainly connected to diet, socio-economic factors as well as obesity frequency. Pathomechanism of hepatocytes steatosis with following inflammation, degenerative changes, apoptosis and necrosis as well as fibrosis is complex. There is a close connection between the amount of consumed calories, diet type, free fatty acids synthesis, inflammatory cytokine secretion and insulin resistance.

Disseminating information about the mechanism of hepatic lipid aberration with potential aberrations in carbohydrate balance in form of insulin resistance, type 2 diabetes and awareness of complications in form of fibrosis, development of cirrhosis as well as insulin resistance should result in future the smaller number of patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes.

Key words: NAFLD, NASH, insulin resistance, obesity.

W 1980 roku w Klinice Mayo Ludwig i wsp. po raz pierwszy na podstawie biopsji i badania histologicznego opisali objawy przewlekłej choroby zapalnej wątroby występującej u osób nienadużywających alkoholu [1].

Niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby (NAFLD) obejmuje spektrum zmian morfologicznych i biochemicznych wątroby u osób niespożywających alkoholu lub spożywających mniej niż 20 g/dobę alkoholu, co nie ma wpływu na metabolizm wątroby.

Kryterium klinicznym zaliczenia stłuszczenia wątroby do NAFLD jest wykluczenie wirusowego zapalenia wątroby, choroby alkoholowej wątroby oraz toksycznego uszkodzenia wątroby. W skład NAFLD wchodzi NASH (ang. nonalcoholic steatohepatitis; zapalenie stłuszczeniowe wątroby) oraz NAFL (ang. nonalcoholic fatty liver disease, choroba stłuszczeniowa wątroby bez zapalenia). NAFLD jest najczęstszą chorobą wątroby w krajach wysoko rozwiniętych [2]. Częstość występowania NAFLD jest trudna do oszacowania ze względu na lekceważenie objawów zarówno przez pacjentów, jak i lekarzy. Dość precyzyjne dane dotyczą jedynie pacjentów hospitalizowanych oraz mających wykonywaną biopsję wątroby. Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych ok. 10–30% populacji ma cechy NAFLD. U ok. 70–80% ludzi otyłych stwierdzono NAFLD, a spośród nich u ok. 7–11% wykryto NASH. Dane światowe są znacznie zróżnicowane i związane są przede wszystkim z dietą, czynnikami socjoekonomicznymi oraz częstością otyłości [3, 4].

Objawy kliniczne stłuszczenia wątroby są niecharakterystyczne. Zaliczamy do nich głównie łatwą męczliwość oraz dyskomfort w prawym nadbrzuszu, objawy dyspeptyczne, uczucie pełności w jamie brzusznej, wzdęcia, odbijania, hepatomegalia.

Często cechy uszkodzenia wątroby są wykrywane przypadkowo podczas badań okresowych czy diagnostyki z powodu innych chorób. Obserwuje się nieprawidłowości w aktywności aminotransferaz, AST, ALAT, GGTP, zmiany w lipidogramie, podwyższone stężenie ferrytyny, których odchylenia od normy są początkiem poszukiwania przyczyn.

Zmiany morfologiczne NAFLD obejmują stłuszczenie wielokropelkowe i lub drobnokropelkowe hepatocytów oraz zwyrodnienie balonowate, ciała kwasochłonne (Mallory'ego), zapalenie zrazikowe oraz włóknienie wątroby, głównie okołokomórkowe w strefie 3 zrazików.

Należy wykluczyć tło alkoholowe, wirusowe, toksyczne polekowe, choroby uwarunkowane genetycznie, jak: choroba Wilsona, hemochromatoza pierwotna, choroby wątroby autoimmunologiczne, a przede wszystkim pierwotną żółciową marskość wątroby. Zdecydowanie w celu ich różnicowania należy wykonać biopsję wątroby, badania wirusologiczne, genetyczne, serologiczne i immunologiczne. W diagnostyce poza badaniem biopsyjnym wątroby mają zastosowanie badania obrazowe, takie jak: ultrasonografia, tomografia komputerowa oraz rezonans magnetyczny [5–8].

Według Marchesini u chorych z NAFLD stwierdza się zwykle oporność insulinową, którą uważa się za czynnik sprawczy rozwoju NASH i towarzyszących zmian martwiczo-zapalnych [9].

Przyczynami NAFLD mogą być zaburzenia przemiany materii i czynniki żywieniowe, cukrzyca, przekarmianie, otyłość, niedożywienie białkowe, znaczna szybka utrata masy ciała, zespół złego wchłaniania, celiakia, nieswoiste choroby jelit, trzustki, długotrwałe żywienie pozajelitowe, zaburzenia metabolizmu lipidów, choroby spichrzeniowe i inne.

Kluczowym mechanizmem uszkodzenia wątroby jest wytworzenie insulinooporności oraz zespołu metabolicznego.

Na obraz zespołu metabolicznego składają się :

- otyłość trzewna,
- obwód talii (brzucha) > 102 cm u mężczyzn i > 88 cm u kobiet,
- poziom trójglicerydów > 150 mg/dl,
- poziom LDL <40 mg/dl u mężczyzn i < 50 mg/dl u kobiet,
- ciśnienie tętnicze \geq 130/85 mm Hg,
- poziom glukozy w surowicy \geq 110 mg/dl.

Tkanka tłuszczowa ma zdolność wydzielania szeregu adipokin, które można podzielić na promujące lipogenezę (cytokiny podobne do insuliny, insulinelike cytokines) oraz promujące uwolnienie lipidów (cytokiny promujące insulinooporność, insulin resistance promoting cytokines).

Wykazano, że istnieje znaczne zróżnicowanie w ilości i rodzaju wydzielanych cytokin w zależności od lokalizacji tkanki tłuszczowej. Tkanka tłuszczowa trzewna jest źródłem głównych cytokin biorących udział w regulacji procesów energetycznych ustroju. Jest ona głównym producentem adyponektyny, leptyny, resystyny, interleukiny-6, TNF- α , TGF- β , angiotensynogenu i plazminogenu. Źródłem tych związków nie są jedynie dojrzałe adypocyty, lecz również preadypocyty, makrofagi, limfocyty i komórki śródbłonna. Nadmiar tkanki tłuszczowej trzewnej skutkuje wzrostem aktywności cytokin zapalnych, pochodzących z adypocytów oraz zwiększonej ilości makrofagów tkankowych oraz ich działaniem ogólnoustrojowym, a szczególnie na wątrobę. Wątroba zawiera ok. 80% puli ustrojowych makrofagów (komórki Kupfera), które zaczynają brać udział w odpowiedzi immunologicznej zainicjowanej przez tkankę tłuszczową [7].

Nadmiar spożywanych kalorii powoduje nadmierną lipogenezę z odkładaniem tkanki tłuszczowej w odpowiedzi na nadmierną lipolizę. To paradoksalne, dodatnie sprzężenie zwrotne wynika z sekrecji cytokiny promującej oporność insulinową i powoduje wzrost stężenia w surowicy wolnych kwasów tłuszczowych (FFA). Wolne kwasy tłuszczowe w obrębie mięśni szkieletowych i wątroby powodują fałszywy sygnał w receptorze insulinowym, który skutkuje zmniejszoną utylizacją glukozy, a zwiększoną produkcją glukozy w wyniku promowania glikogenolizy i glukoneogenezy. Następująca hiperglikemia i hiperinsulinemia

w wyniku wzmożonego wyrzutu trzustkowego powodują z czasem rozwój insulinooporności tkankowej.

W przebiegu zapaleń ostrych oraz przewlekłych wzrasta zapotrzebowanie energetyczne tkanek, które jest zaspokajane m.in. poprzez wzrost czułości receptorów insulinowych w wyniku działania adyponektyny, która ma działanie antyfibrogenne. Zniesienie jej działania poprzez adypokiny i oporność insulinową powoduje nasilenie aktywności zapalno-martwiczej oraz włóknienia.

Stłuszczenie hepatocytów w przebiegu NAFLD polega na gromadzeniu się trójglicerydów wskutek działania nadmiernej ilości wolnych kwasów tłuszczowych. Ich działanie polega na zmniejszeniu syntezy apolipoproteiny B i upośledzeniu przez to syntezy VLDL oraz na oksydacji i estryfikacji z tworzeniem *de novo* trójglicerydów oraz postępującą dysfunkcją mitochondriów [6]. Gromadzące się lipidy w obrębie hepatocytów oraz wolne kwasy tłuszczowe przyczyniają się do aktywacji genów promujących apoptozę na drodze fas oraz poprzez TNF- α . Odkładanie się lipidów w wątrobie z czasem może skutkować rozwojem NASH.

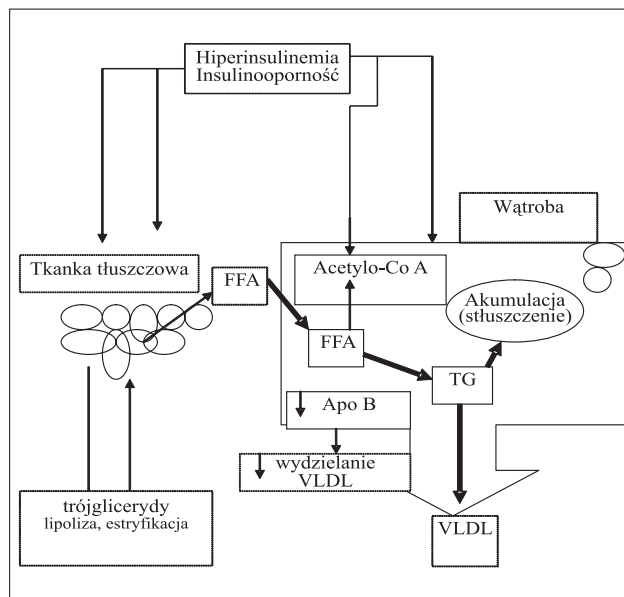
W patogenezie NASH główną rolę odgrywa insulinooporność, która skutkuje gromadzeniem się tłuszczu w hepatocytach i stres oksydacyjny powodujący peroksydację lipidów i wytwarzanie cytokin zapalnych.

Sekwencję NAFLD – NASH określa „teoria dwóch uderzeń”.

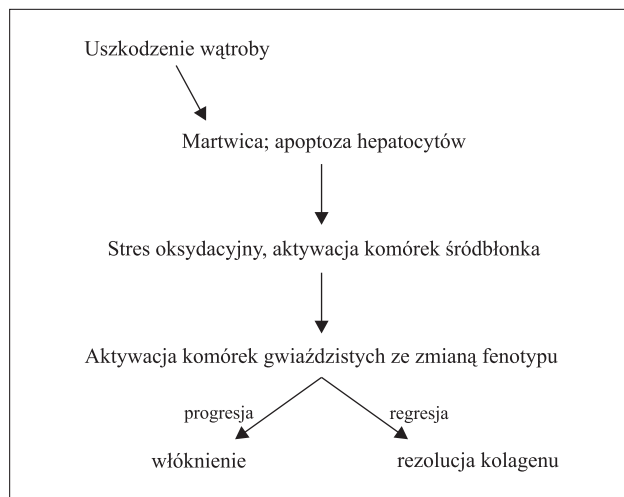
Pierwsze uderzenie oznacza rozwój insulinooporności, drugie uszkodzenie DNA mitochondrialnego i bezpośrednią inaktywację enzymów utleniania wewnątrzkomórkowego, co prowadzi do stresu oksydacyjnego. Zauważono w przebiegu NASH zmniejszenie aktywności genów biorących udział w metabolizmie ketonów, lipidów, niektórych aminokwasów oraz acetylo-CoA [10].

Histopatologicznym wykładnikiem rozwoju NASH jest obecność śródmiąższowych nacieków z komórek limfoidalnych, głównie o fenotypie limfocytów T (CD4 i CD8) oraz granulocytów. Postępujące uszkodzenie hepatocytów, począwszy od zwyrodnienia baloniastego, a na martwicy kończąc, wywołuje ekspresję cząsteczek adhezyjnych na błonach komórkowych, które odpowiedzialne są za marginalizację oraz migrację komórek zapalnych. Do najważniejszych cząsteczek adhezyjnych, których ekspresja komórkowa oraz stężenie w surowicy ich rozpuszczalnych części rośnie, zalicza się ICAM-1 (intercellular adhesion molekuła), LFA (leukocyte function-assiote antygen), VAP (vascular adhesion molekuła), VCAM (vascular cell adhesion molekuła).

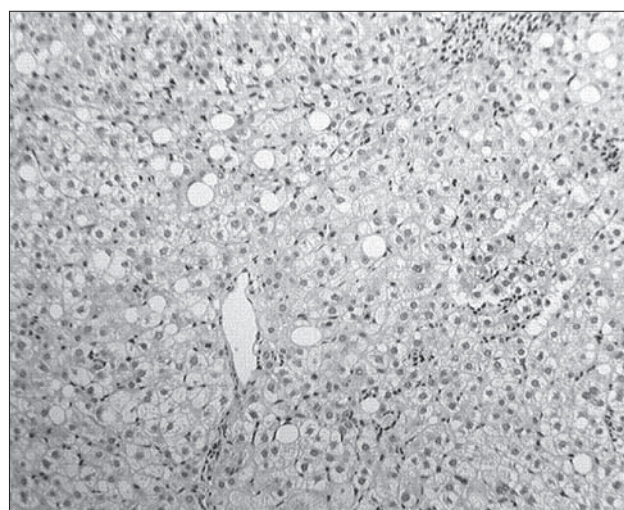
Do cytokin, które promują odczyn zapalny, zalicza się głównie TNF- α , interleukinę-6 (IL-6) oraz TGF- β [6, 8, 10, 11, 12].



Ryc.1. Schemat zaburzeń metabolicznych skutkujących stłuszczeniem wątroby



Ryc. 2. Schemat aktywacji komórek gwiaździstych



Fot. 1. NASH. Stłuszczenie wielokropelkowe hepatocytów z obecnością ciałek Mallory'ego, ogniskami zwyrodnienia baloniastego oraz śródmiąższowym naciekiem zapalnym limfoidalno-granulocytarnym (pow. 200x)

Mechanizm włóknienia wątroby w przebiegu NASH jest zbliżony do mechanizmu występującego w przebiegu infekcji wirusami hepatotropowymi i polega na aktywacji komórek Ito ze zmianą ich fenotypu na komórki miofibroblastyczne.

W porównaniu z wirusowymi zapaleniami wątroby istnieją jednak różnice w lokalizacji odkładania kolagenu. W przebiegu NASH dominuje początkowo włóknienie okołocentralne, następnie typu zatokowego i okołokomórkowe. W późniejszych stadiach włóknienie przyjmuje postać przęseł włóknistych typu wrotno-wrotnego, wrotno-centralnego lub centralno-centralnego i prowadzi do marskości [13]. Zmiany zapalne w przebiegu NAFLD są również skutkiem zaburzonego metabolizmu lipidów, który skutkuje wydzielaniem adypocytokinin.

Adyponektyna hamuje ekspresję molekuł adhezyjnych indukowanych TNF- α , hamuje odpowiedź ze strony limfocytów T i B oraz nasila wydzielanie cytokiny antyzapalnej IL-10.

Leptyna aktywuje neutrofile i stymuluje proliferację krążących monocytów. W otyłości rozrost tkanki tłuszczowej powoduje rekrutację makrofagów i limfocytów z wydzielaniem IL-6, IL-1 oraz TNF- α . Efektem tego procesu jest hamowanie transkrypcji adyponektyny oraz stymulacja produkcji leptyny oraz rozwój stanu zapalnego.

Resystyna jest kolejną prozapalną cytokiną tkanki tłuszczowej, której rola polega na indukcji wydzielania TNF- α , IL-6 oraz ekspresji ICAM-1 i VCAM-1 [6,14,15]. Optymalne leczenie NAFLD pozostaje nieznanne, celem terapeutycznym jest poprawa wrażliwości na insulinę i ograniczenie odpowiedzi reakcji martwiczo-zapalnej w wątrobie.

Oporność insulinowa jest przyczyną cukrzycy typu 2. W prewencji jej rozwoju należy poprawić wrażliwość na insulinę jeszcze przed rozwojem nietolerancji glukozy. Jednym z takich zapobiegawczych mechanizmów jest intensywna zmiana stylu życia, wdrożenie systematycznej aktywności ruchowej.

W wielu badaniach za potencjalne leczenie w stłuszczeniu wątroby uważano redukcję masy ciała w skojarzeniu z wysiłkiem fizycznym [16]. Niestety, czas trwania redukcji masy ciała w badaniach klinicznych był stosunkowo krótki, dlatego nie można było obiektywnie ocenić znaczenia trwałej redukcji wagi i wpływu na poprawę obrazu histopatologicznego wątroby.

Obecnie zaleca się terapię uzupełniającą do redukcji masy ciała – zastosowanie inhibitora lipazy, orlistatu. Działa on w świetle żołądka i jelita cienkiego poprzez tworzenie wiązań kowalencyjnych z serynowym miejscem aktywnym lipazy żołądkowej i trzustkowej. Niewielkie badania pilotażowe sugerują poprawę profilu aminotransfraz wątrobowych,

wyraźne zmniejszenie masy ciała oraz poprawę obrazu histopatologicznego [17]. Zwiększenie wydatku energetycznego w wyniku nasilenia termogenezy poprzez zwrotny wychwyty noradrenaliny oraz nasilenie poposiłkowego uczucia sytości uzyskano podając sibutraminę [18]. Likwidacja oporności na insulinę polega na stosowaniu leków z grupy tiazolidynodionów (TZD), które działają poprzez poprawę obwodowej wrażliwości na insulinę i obniżają oporność pierwotnie w mięśniach i tkance tłuszczowej. Dwa z nich rozyglitazon i pioglitazon są stosowane w leczeniu cukrzycy. Pobudzają jądrowy receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów PPARy, czyli steroidowych receptorów jądrowych. Aktywność receptorów indukowana jest przez stres oksydacyjny i proliferację peroksysomów, naturalnymi aktywatorami są kwasy tłuszczowe oraz prostaglandyny (19).

Ryzyko hepatoksyczności TZD wynikać może z idiosynkrazji, ponadto powodują różnicowanie adipocytów, co przyczynia się do wzrostu masy ciała, a chorzy z NAFLD zwykle są już otyli.

Leki hipolipemizujące są kwestionowane w leczeniu choroby wątroby. Związek pomiędzy hipercholesterolemią a NASH jest niepewny. Większość krążącego cholesterolu jest syntetyzowana w wątrobie i wydzielana jako lipoproteiny. Leki, które wybiórczo zaburzają syntezę wątrobową cholesterolu, tj. inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A lub statyny, mogą zwiększać aktywność enzymów wątrobowych niezależnie od istniejącej choroby. Ich stosowanie jest dopuszczone przez ekspertów hepatologicznych u chorych z NAFLD i NASH pod warunkiem monitorowania aktywności enzymów wątrobowych, a w przypadkach ich wzrostu powyżej wyjściowej aktywności należy je odstawić.

Basaranoglu i wsp. wykazali, że podawanie gemfibrozilu w dawce 600 mg dziennie przez okres 4 tygodni prowadzi do istotnego zmniejszenia aktywności aminotransfraz wątrobowych u 76% pacjentów [20].

Na grupie 23 osób wykazano, że przyjmowanie rosuvastatyny w dawce 10 mg przez 8 miesięcy korzystnie oddziałuje w terapii NASH [21].

Pewne nadzieje budzi leczenie cytoprotekcyjne, antyoksydantami, takimi jak witamina E i Betaina. W badaniach Lavina Vit E u dzieci powoduje zwykle normalizację aktywności enzymów i prawdopodobnie poprawę histologiczną, natomiast u dorosłych wyniki postępowania antyoksydacyjnego nie przynosiły skuteczności w zablokowaniu stresu oksydacyjnego [22].

Betaina lub dwumetyloglicyna jest źródłem grup metylowych, które mogą zastąpić działanie metioniny i cholicy w syntezie lecytyny, podstawowego kwasu tłuszczowego przy eliminacji tłuszczów z wątroby, bierze udział w metabolizmie fosfolipidów i stabilizuje błonę komórkową, może także działać poprzez

zwiększenie syntezy wewnątrzkomórkowego glutationu, prowadzi do redukcji stłuszczenia i stopnia zwłóknienia wątroby [23].

W badaniach przeprowadzonych zarówno na zwierzętach, jak i na ludziach wykazano korzystny wpływ silibiny i sylimaryny na parametry biochemiczne wątroby. Sylibina stosowana łącznie z witaminą E zmniejszała masę ciała, poprawiała insulinowrażliwość, zmniejszała aktywność markerów procesu zapalnego w surowicy oraz poprawiała obraz histologiczny. Mechanizm działania związany jest z uszczelnianiem błon komórkowych, pobudzeniem regeneracji hepatocytów, zmniejszeniem ekspresji prokolagenu alfa oraz TIMP-1 [24].

UDCA, czyli kwas ursodezoksycholowy, należący do leków hepatoprotekcyjnych, działa silnie żółciotwórczo, zmniejsza wydzielanie cholesterolu z żółcią, stabilizuje błony komórkowe hepatocytów, zmniejsza stopień peroksydacji lipidów, wzmacnia aktywność immunomodulacyjną w obrębie dróg żółciowych i wątroby. Pierwsze doniesienia na małych grupach chorych były zadowalające, jednak duże badanie z zastosowaniem ślepej próby nie wykazało korzyści stosowania tego leku w terapii NASH [25].

Ciężka nadwaga z NAFLD/NASH może być wskazaniem do interwencji chirurgicznej. Poprzez wyłączenie żółciowo-trzustkowe dochodziło do poprawy stłuszczenia wątroby, ale obserwowano zwiększenie stopnia zwłóknienia, w przypadku operacji gastric bypass z założeniem pętli Roux uzyskiwano znaczną poprawę zarówno stłuszczenia, jak i zwłóknienia wątroby [26].

W związku z rosnącą liczbą zachorowań na NAFLD leczenie staje się problemem, z jakim spotykamy się w praktyce lekarskiej. Niestety, na dzień dzisiejszy brak jest standardu leczenia.

Podstawowe znaczenie ma normalizacja masy ciała, kontrola cukrzycy, insulinoporności i dyslipidemii oraz modyfikacja diety polegająca na ograniczeniu ilości spożywanych cukrów prostych i tłuszczu nasyconych oraz zwiększone spożycie nienasyconych tłuszczu. Niezmiernie ważna jest podaż antyoksydantów, takich jak witaminy A, C, E, metioniny i choliny.

Częstość występowania choroby stłuszczeniowej wątroby stale rośnie i jest związana przede wszystkim ze złą dietą, otyłością i niską aktywnością fizyczną. Nasilające się przypadki otyłości u dzieci, młodzieży i dorosłych oraz zaburzeń metabolicznych pod postacią insulinoporności i cukrzycy typu 2 celowe wymagają zwrócenia szczególnej uwagi w ramach zarówno podstawowej, jak i specjalistycznej opieki zdrowotnej na NAFLD.

Zrozumienie i rozpropagowanie istoty mechanizmu zaburzeń lipidowych wątroby z ewentualnymi

zaburzeniami gospodarki węglowodanowej pod postacią insulinoporności oraz świadomość powikłań pod postacią zwłóknienia i rozwoju marskości wątroby powinna w przyszłości zaowocować mniejszą liczbą pacjentów z zespołem metabolicznym i cukrzycą typu II.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Collier J. Non alcoholic fatty liver disease. *Medicin* 2006; 35: 86–88.
- [2] Bookman ID, Pham J, Guindi M, Heathcote J. Distinguishing Nonalcoholic Steatohepatitis from Fatty Liver: Serum-free Fatty Acids, Insulin Resistance, and Serum Lipoproteins. *Liver Int* 2006; 26(5): 561–571.
- [3] Ramesh S, Sanyal AJ. Hepatitis C and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis* 2004; 24(4): 399–413.
- [4] Mikołajczyk I, Rosołowski M, Łukaszyk A. Choroba stłuszczeniowa wątroby. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2008; 3(6): 276–282.
- [5] Tacikowski T, Walewska-Zielecka B, Dzienszewski J. Ocena przydatności tomografii komputerowej w rozpoznaniu niealkoholowego stłuszczenia wątroby – porównanie z biopsją wątroby. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2004; CXI, 5(5).
- [6] Gholam P, Flancbaum L, Machan J, Charney D, Donald Kotler P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Severely Obese Subjects. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(2): 399–408.
- [7] Lalor P, Faint J, Aarbodem Y, Hubschner S, Path F, Adams D. The role of cytokines and chemokines in the development of steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2007; 27(2): 173–193.
- [8] Hirata M, Akbar S, Horiike N, Onji M. Noninvasive diagnosis of the degree of hepatic fibrosis using ultrasonography in patients with chronic liver disease due to hepatitis C virus. *European J of Clinical Investigation* 2001; 31: 528.
- [9] Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37: 917–923.
- [10] Choi S, Diehl AM. Role of Inflammation in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21(6): 702–707.
- [11] Warakomska I, Wiczkowski A, Kępa L, Stolarz W, Wilczek K, Błędowski D, Sobala-Szczygieł B, Oczko-Grzesik B, Dziambor A, Mosso K. Steżenie rozpuszczalnej formy cząstki adhezyjnej ICAM-1 w surowicy chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C leczonych interferonem alfa. *Wiadomości Lekarskie* 2004; LVII: 11–12.

- [12] Bragoszewski P, Habor A, Walewska-Zielecka B, Ostrowski J. Expression of genes encoding mitochondrial proteins can distinguish nonalcoholic steatohepatitis from steatohepatitis. *Acta Biochemica Polonica* 2007; 54(2), 431–348.
- [13] Goldstein NS, Hastah F, Galan M, Gordon SC. Fibrosis Heterogeneity in Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatitis C Virus Needle Core Biopsy Specimens. *Am J Clin Pathol* 2005; 123(3): 382–387.
- [14] Abiru S, Migita K, Maeda Y, Daikoku M, Ito M, Ohata K, Nagaoka S, Takii Y, Kusumoto K, Nakamura M, Komori A, Yano K, Yatsuhashi H, Eguchi K, Ishibashi H. Serum cytokine and soluble cytokine receptor levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2006; 26(1): 39–45.
- [15] Żwirska-Korczała K, Dziambor A, Wiczowski A, Berdowska A, Gajewska K, Stolarz W. Stężenie czynnika wzrostu hepatocytów (HGF), leptyny i neopteryny w surowicy chorych na przewlekłą wzw typu C. *Przegląd Epidemiologiczny* 2001; 55 (Supl. 3).
- [16] Angulo P, Lindor KD. Treatment of nonalcoholic fatty liver: present and emerging therapies. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 81–88.
- [17] Harrison SA, Ramrakhiani S, Brunt EM et al. Orlistat In the treatment of NASH: a case series. *AM J Gastroenterol* 2003; 98: 926–93.
- [18] Adams LA, Angulo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med* 2006; 82: 315–322.
- [19] 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: 22–28.
- [20] Basarsnoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatology* 1999; 31: 384.
- [21] Ahmed MH. Rosuvastatin as treatment for non alcoholic steatohepatitis and highly active antuviral therapy HAART adyspipidaemia : new treatment for global dangers. *Med Hypotheses* 2006; 66: 440–441.
- [22] Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot a study. *J Pediatr* 2000; 136: 734–738.
- [23] Houghton WC. Betadine and nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2803.
- [24] Waszkiewicz N, Szajda S, Waszkiewicz M, Dutkiewicz E i wsp. Sylimaryna w chorobach wątroby. *Medical Science Rev* 2006; 6: 92–97.
- [25] Lindor KD, UDCA for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: A708.
- [26] Cortez-Pinto H, Carneiro de Moura M, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis from cell biology to clinical practice. *J Hepatolog* 2006; 44: 197–208.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Piotr Lewitowicz
Wydział Nauk o Zdrowiu UJK w Kielcach
25-317 Kielce, Al. IX Wieków Kielc 19
e-mail: lewitowicz@onet.eu
tel. 41 349 69 64