

# Clinical *and* Experimental Hepatology



## Rekomendacje postępowania w niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby

Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów Niealkoholowej  
Choroby Stłuszczeniowej Wątroby (PGE-NAFLD):  
Krzysztof Tomaszewicz, Robert Flisiak,  
Waldemar Halota, Jerzy Jaroszewicz,  
Dariusz Lebensztejn, Wojciech Lisik,  
Piotr Małkowski, Małgorzata Pawłowska,  
Anna Piekarska, Krzysztof Simon, Olga Tronina



Artykuł specjalny

# Rekomendacje dotyczące postępowania w niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby

Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów Niealkoholowej Choroby Stłuszczeniowej Wątroby (PGE-NAFLD):  
Krzysztof Tomaszewicz, Robert Flisiak, Waldemar Halota, Jerzy Jaroszewicz, Dariusz Lebensztejn, Wojciech Lisik,  
Piotr Małkowski, Małgorzata Pawłowska, Anna Piekarska, Krzysztof Simon, Olga Tronina

Polska Grupa Ekspertów Niealkoholowej Choroby Stłuszczeniowej Wątroby jest multidyscyplinarnym zespołem ekspertów z zakresu hepatologii powołanym przez Polskie Towarzystwo Hepatologiczne i Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych. Rekomendacje dotyczące postępowania w niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby zostały opracowane przez grupę ekspertów z zakresu hepatologii pod auspicjami Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego i Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych. Zalecenia mają na celu pomóc lekarzom w zrozumieniu i zastosowaniu w praktyce klinicznej najbardziej aktualnej wiedzy z zakresu NAFLD. W poszczególnych sytuacjach klinicznych konieczna może być indywidualizacja postępowania.

## Definicja i epidemiologia

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]. 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 zaburzenia odżywienia i 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 dzieli się na niealkoholowe stłuszczenie wątroby (*non-alcoholic fatty liver* – NAFL) i niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (*non-alcoholic steatohepatitis* – NASH). To różnicowanie stopni zaawansowania stłuszczeniowej choroby wątroby ma podstawowe znaczenie dla prognozowania i terapii. Niealkoholowe stłuszczenie wątroby jest definiowane jako obecność > 5% stłuszczonej komórki w wątrobie bez cech uszkodzenia hepatocy-

tów 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 czy krajach jest trudna do oszacowania. W związku z koniecznością potwierdzenia NASH w badaniu histopatologicznym tylko u części pacjentów rozpoznanie to może być ustalone w sposób prawidłowy pod względem metodologicznym. Z drugiej strony „epidemia” otyłości, narastająca częstość występowania cukrzycy oraz obecność stłuszczenia wątroby w badaniach obrazowych u bardzo dużej liczby pacjentów pozwalają na przypuszczenie, że przede wszystkim NAFLD, ale również NASH dotyczą znacznego odsetka populacji [7, 8]. W jednej z największych metaanaliz opublikowanej przez Younossi i wsp. wykazano, że NASH potwierdzone 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 jakakolwiek inna choroba wątroby.

## Czynniki ryzyka

Za czynniki ryzyka rozwoju NAFLD i/lub łączące się z jej wystąpieniem uznaje się [10–12]:

- 1) wysoki wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI) (zależność liniowa z eskalacją ryzyka > 30 kg/m<sup>2</sup>) oraz otyłość brzuszna,

- 2) cukrzycę typu 2,
- 3) dyslipidemię – wysokie stężenie trójglicerydów (TG) w surowicy krwi (zależne od płci i rasy, ale za progo- we uznaje się 150 mg/dl); niskie stężenie lipoprotein o wysokiej gęstości (*high-density lipoprotein* – HDL) (< 40 mg/dl dla mężczyzn i < 50 mg/dl dla kobiet),
- 4) wiek – narastanie częstości występowania NAFLD z wiekiem,
- 5) płeć męską – 2 razy częściej niż u kobiet,
- 6) długotrwałe spożywanie nawet umiarkowanych ilo- ści alkoholu w połączeniu z nadmiernym obciążę- niem kalorycznym i/lub otyłością.

Znaczenie czynnika rasowego wyjaśnia się wystę- powaniem predyspozycji genetycznych, mianowicie 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 badania genetycz- nego wymienionych wariantów ocena ich występowania może być wskazana w wybranych sytuacjach klinicz- nych, aczkolwiek nie zaleca się rutynowych badań ge- netycznych [14].

## Rozpoznanie NAFLD/NASH

Dostępne w piśmiennictwie analizy efektywności kosztów wykazały, że powszechne badanie przesie- wowe 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 (meto- dy nieinwazyjne) lub histopatologicznym (biopsja wą- troby); 2) braku lub umiarkowanego spożywania alko- holu; 3) braku innej przyczyny stłuszczenia wątroby; 4) braku innej przyczyny choroby wątroby [3, 6]. Do innych, poza NAFLD, najczęstszych przyczyn stłusz- czenia wątroby należą: nadużywanie alkoholu, zakaże- nie HCV, leki (zwłaszcza kortykosteroidy, tetracykliny, estrogeny), żywienie pozajelitowe, choroba Wilsona i niedożywienie. Ponadto w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić hemochromatozę, autoimmunolo- giczne choroby wątroby, niedobór  $\alpha$ -1-antytrypsyny. Możliwe jest współistnienie NAFLD z innymi jednost- kami chorobowymi. Szeroka diagnostyka różnicowa ma szczególne znaczenie w przypadku obecności za- awansowanego włóknienia wątroby [2, 14]. Właściwe postępowanie diagnostyczne ma również znaczenie w każdym przypadku podejrzenia NASH.

W celu potwierdzenia stłuszczenia wątroby wyko- rzystuje się metody nieinwazyjne i inwazyjne.

### 1. Metody nieinwazyjne:

- a) ultrasonografia – metoda podstawowa, łatwo do- stępna, tania i pozwalająca na ocenę struktury wą- troby, również pod kątem zmian ogniskowych lub patologii dróg żółciowych. Ultrasonografia nie po- zwala zazwyczaj na stwierdzenie stłuszczenia wątro- by dotyczącego mniej niż 20% hepatocytów. Ponad- to badanie może być niemiarodajne u osób z BMI > 40 kg/m<sup>2</sup> lub źle przygotowanych;
- b) tomografia komputerowa – w zakresie oceny stłusz- czenia wątroby wykazuje nieznaczną przewagę nad ultrasonografią przy wyższym koszcie i gorszej do- stępności;
- c) rezonans magnetyczny – uważany za złoty standard wśród badań obrazowych, pozwala na zobrazowa- nie nawet niewielkiego stłuszczenia. Jest podstawo- wą metodą nieinwazyjną, która może być zastoso- wana 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 magne- tycznego. Z technicznego punktu widzenia dokonu- je 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 rezo- nansu magnetycznego jest uważana za mniej przy- datną w diagnostyce NAFLD/NASH niż rezonans magnetyczny [17, 18];
- e) elastografia z opcją CAP – kontrolowany parametr tłumienia (*controlled attenuation parameter*) – zbyt mało danych i brak wiarygodnych badań porównu- jących przydatność tego narzędzia z wymienionymi powyżej metodami obrazowania nie pozwalają jesz- cze na rekomendowanie CAP jako metody przydat- nej w diagnostyce NAFLD/NASH [19, 20];
- f) biomarkery surowicze – istnieje wiele narzędzi dia- gnostycznych opierających się na analizie surowi- czych stężeń poszczególnych białek lub substancji; ich przydatność w ocenie zaawansowania włóknie- nia 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 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 jej ograniczeń. Tylko w badaniu bioptatu możliwe jest wykazanie cech typowych dla NASH – współistnienia stłuszczenia, zapalenia płacikowego i zwyrodnienia balonowego. Inne cechy, które mogą być obecne, ale nie są wymagane do rozpoznania, to m.in. zapalenie wrotne, nacieki komórek wielojądrowych, ciała Mallory'ego-Denka, 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, istnienia czynników ryzyka rozwoju NASH, zwłaszcza przy braku zdefiniowanej etiologii choroby wątroby.

## Postępowanie terapeutyczne

Leczenie farmakologiczne 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 przez wdrożenie 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 (*hepatocellular carcinoma* – HCC), również u osób bez marskości wątroby [23].

1. Modyfikacja stylu życia – zastosowanie odpowiedniej diety, zwiększenie aktywności fizycznej oraz redukcja masy ciała stanowią pierwszą linię interwencji u pacjentów z NAFLD/NASH. Wykazano, że redukcja masy ciała > 5% pozwala na zmniejszenie stłuszczenia wątroby, natomiast > 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 jednoznaczny sposób 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 czym nie jest ona 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, jednak rekomendacja tej terapii będzie ewentualnie możliwa po przeprowadzeniu dalszych badań.

3. Witamina E – jej przydatność w leczeniu NASH oparta jest na działaniu antyoksydacyjnym. Wyniki badań z randomizacją wskazują, że stosowanie witaminy E w dawce 800 mg/dobę pozwala na normalizację aktywności aminotransferaz, zmniejszenie stłuszczenia i zapalenia, a nawet zwyrodnienia balonowego u pacjentów z NASH bez cukrzycy, natomiast nie było zmian w zakresie włóknienia [32, 33]. Istnieją obawy dotyczące odległego wpływu witaminy E na występowanie raka gruczołu krokowego u mężczyzn powyżej 50. roku życia [34]. Niezbędne są dalsze badania.

4. Kwas ursodezoksycholowy (UDCA) – wyniki badań są rozbieżne. Obserwacje dotyczą różnych dawek – od 10 do 35 mg/kg. Uważa się, że może pozytywnie wpływać na aktywność biochemiczną, zwłaszcza w skojarzeniu np. z witaminą E [35, 36]. W USA preparaty UDCA nie są zalecane do leczenia NASH. Proponowany algorytm postępowania zaleca kontrolę skuteczności poprzez 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 dzia-

łań w NAFLD/NASH wynikających z ich aktywności metabolicznej polegającej na stabilizacji gospodarki lipidowej i węglowodanowej, ale również ich działania immunomodulującego i przeciwzapalnego. Obecnie prowadzone są badania kliniczne z ich naturalnymi ligandami (CA i CDCA), półsyntetycznymi modyfikowanymi kwasami żółciowymi (kwas obeticholowy, OCA) oraz półsyntetycznymi częściami 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 $\alpha$ ) – badania kliniczne nad fibratami wykazały ich korzystne działanie w dyslipidemii towarzyszącej NASH. Leczenie fenofibratem u chorych z potwierdzonym w biopsji NASH doprowadziło do redukcji liczby pacjentów z podwyższoną aktywnością aminotransferaz (ALT, AST) i  $\gamma$ -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, zmniejszyło stłuszczenie drobnokropelkowe. Krótkie, 4-tygodniowe leczenie NASH gemfibrozilem prowadziło do obniżenia aktywności AST i GGT. Nie wykazano korzyści z rocznej terapii kłofibratem [38].
7. Cenicriviroc – inhibitor koreceptora CCR5, lek w trakcie procesu rejestracyjnego. Wyniki badań klinicznych są bardzo obiecujące [39].
8. Statyny – ich zastosowanie w NASH przynosi korzyści w zakresie redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego. Długotrwałe obserwacje wskazują na ich bezpieczeństwo w zakresie oddziaływania na wątrobę, natomiast brakuje 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 niższa 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 się zwiększy, co

nie umniejsza znaczenia nefarmakologicznych metod postępowania.

## Piśmiennictwo

1. Sayiner M, Koenig A, Henry L, et al. 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 JE, et al. 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 RJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease review: diagnosis, treatment, and outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 2062-2070.
4. Yeh MM, Brunt EM. Pathological features of fatty liver disease. *Gastroenterology* 2014; 147: 754-764.
5. Kaswala DH, Lai M, Afdhal NH. Fibrosis assessment in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in 2016. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1356-1364.
6. Kleiner DE, Brunt EM. 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 CD. 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, et al. 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 ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73-84.
10. Loomis KA, Khabiri S, Preii D, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388-1402.
15. Wong VW, 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 KE, Klebanoff MJ, Tramontano AC, et al. 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 WR, Talwalkar JA, et al. Advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: noninvasive assessment with MR elastography. *Radiology* 2013; 268: 411-419.
18. Loomba R, Wolfson T, Ang B, et al. Magnetic resonance elastography predicts advanced fibrosis in patients with nonalco-

- holic fatty liver disease: a prospective study. *Hepatology* 2014; 60: 1920-1928.
19. Vuppalanchi R, Siddiqui MS, Hallinan EK, et al. Transient elastography is feasible with high success rate for evaluation of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in a multicenter setting. *Hepatology* 2015; 62: 1290A.
  20. Tapper EB, Challies T, Nasser I, et al. 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, et al. 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, Ghufran A. Epidemic of non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. *World J Clin Oncol* 2017; 8: 429-436.
  24. Sung KC, Ryu S, Lee JY, et al. 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, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 367-378.
  26. Haufe S, Engeli S, Kast P, et al. 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, et al. Metformin in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep* 2013; 1: 57-64.
  28. Loomba R, Lutchman G, Kleiner DE, et al. 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, et al. 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, et al. Efficacy of insulin-sensitizing agents in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 18-23.
  31. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008; 135: 1176-1184.
  32. Xu R, Tao A, Zhang S, et al. Association between vitamin E and non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 3924-3934.
  33. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1537-1543.
  34. Abner EL, Schmitt FA, Mendiondo MS, et al. Vitamin E and all-cause mortality: a meta-analysis. *Curr Aging Sci* 2011; 4: 158-170.
  35. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39: 770-778.
  36. Ratziu V, de Ledingham V, Oberti F, et al. 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 $\alpha$  action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2015; 62: 720-733.
  39. Friedman SL, Ratziu V, Harrison SA, et al. A randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis. *Hepatology* 2018; 67: 1754-1767.
  40. Foster T, Budoff MJ, Saab S, et al. 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, Aljadhay H, Kesterson J, et al. 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, et al. 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, et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology* 2015; 149: 379-388.

