

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНА АСОЦІАЦІЯ

НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ

Адаптована клінічна настанова,
заснована на доказах

2014 р.

Робоча група з адаптації клінічної настанови

Харченко Наталія В'ячеславівна	Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Гастроентерологія» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526 – к), завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член-кор. Національної академії медичних наук України, д.м.н., професор,
Ліщишина Олена Михайлівна	Директор Департаменту стандартизації медичних послуг ДП «Державний експертний центр МОЗ України», к.мед.н., ст.н.с.
Анохіна Галина Анатоліївна	Професор кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, д.м.н.
Бабак Олег Якович	Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Державної установи «Національний Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», д.м.н., професор
Дорофєєв Андрій Едуардович	Завідувач кафедри внутрішньої медицини №2 Донецького національного медичного університету ім. М. Горького, д.м.н, професор
Драгомирецька Наталія Володимирівна	Головний науковий співробітник, керівник відділу відновного лікування хворих гастроентерологічного профілю ДП «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології» МОЗ України, професор кафедри загальної практики та медичної реабілітації Одеського національного медичного університету, д.м.н.
Дрогвоз Світлана Мефодіївна	Завідувач кафедри фармакології Харківського національного фармацевтичного університету, д.м.н, професор
Закревська Олена Валентинівна	Лікар-гастроентеролог ДУ «Інститут гастроентерології» АМНУ, к.мед.н.
Захараш Михайло Петрович	Головний позаштатний спеціаліст Міністерства охорони здоров'я України зі спеціальності «Проктологія», завідувач кафедри хірургії №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, член-кор. Національної академії

медичних наук України, д.м.н., професор

**Звягінцева
Тетяна Дмитрівна**

Завідувач кафедри гастроентерології Харківської медичної академії післядипломної освіти, д.м.н., професор

**Копчак Володимир
Михайлович**

Завідувач відділу хірургії підшлункової залози та реконструктивної хірургії жовчовивідних проток ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України, д.м.н., професор

**Корендович
Володимир Степанович**

Головний позаштатний спеціаліст зі спеціальності «Гастроентерологія» Управління охорони здоров'я Житомирської обласної державної адміністрації, завідувач гастроентерологічного відділення Житомирської обласної клінічної лікарні ім. О.Ф. Горбачевського

**Коруля Ірина
Анатоліївна**

Доцент кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, к.мед.н.

**Маслова Наталія
Федорівна**

Завідувач лабораторії біохімічної фармакології ДП «Державний науковий центр лікарських засобів» МОЗ України, експерт консультативної експертної групи «Гастроентерологія. Лікарські засоби» ДП «Державний експертний центр» МОЗ України, доктор біологічних наук

**Нікішаєв Володимир
Іванович**

Завідувач відділення ендоскопічної діагностики та малоінвазивної хірургії Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги, д.м.н.

**Свінціцький
Анатолій
Станіславович**

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., професор

**Скрипнік Ігор
Миколайович**

Завідувач кафедри післядипломної освіти лікарів - терапевтів Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», д.м.н., професор

**Степанов
Юрій Миронович**

Директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», Віце-президент Української

гастроентерологічної асоціації, д.м.н., професор

**Ткач
Сергій Михайлович**

Професор кафедри факультетської терапії № 1
Національного медичного університету імені
О.О. Богомольця, д.м.н, професор

**Тофан
Анатолій Васильович**

Лікар-ендоскопіст Київського міського
онкологічного центру, кандидат медичних наук

**Червак
Ігор Миколайович**

Головний позаштатний спеціаліст зі спеціальності
«Гастроентерологія» Головного управління
охорони здоров'я Київської міської державної
адміністрації, завідувач гастроентерологічного
відділення Київської міської клінічної лікарні №8

**Чернобровий
В'ячеслав
Миколайович**

Завідувач кафедри внутрішньої та сімейної
медицини Вінницького національного медичного
університету імені М.І. Пирогова, д.м.н, професор

**Ягмур
Вікторія Борисівна**

С.н.с. відділу захворювання печінки та
підшлункової залози ДУ «Інститут
гастроентерології» АМНУ, к.мед.н.

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

**Шилкіна
Олена Олександрівна**

Начальник відділу методичного забезпечення
новітніх технологій у сфері охорони здоров'я
ДП «Державний експертний центр Міністерства
охорони здоров'я України»

**Горох
Євген Леонідович**

Начальник відділу методичного забезпечення
новітніх технологій у сфері охорони здоров'я
ДП «Державний експертний центр Міністерства
охорони здоров'я України»

**Кузьма Галина
Миколаївна**

Головний фахівець відділу методичного забезпечення
новітніх технологій у сфері охорони здоров'я
ДП «Державний експертний центр Міністерства
охорони здоров'я України»

РЕЦЕНЗЕНТИ:

**Приходько Вікторія
Юріївна**

Професор кафедри терапії і геріатрії Національної
медичної академії післядипломної освіти імені
П.Л. Шупика, д.м.н., професор

**Шекера Олег
Григорович**

Директор Інституту сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, професор кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Дата наступного перегляду: вересень 2017 рік

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ	4
РІВНІ ДОКАЗОВОСТІ	6
1. ВСТУП	9
1.1. Захворюваність та поширеність у загальній популяції	10
1.2. Поширеність НАЖХП в групах високого ризику	11
1.3. НАЖХП, гепатит С та метаболічний синдром.	14
2. Етіологія та патогенез НАЖХП.	14
2.1. Фактори, що задіяні у «першому ударі».	15
2.2. Фактори, що задіяні у «другому ударі»	16
2. ДІАГНОСТИКА НАЖХП	17
2.1. Оцінка випадково виявленого стеатозу печінки	17
2.2. Скринінг в амбулаторіях первинної медичної допомоги, клініках з лікування діабету та ожиріння	17
2.3. Скринінг серед членів сім'ї	18
2.4. Початкова оцінка	18
2.5. Неінвазивна оцінка стеатогепатиту і фіброзу при НАЖХП	20
2.6. Коли необхідно виконання біопсії печінки у пацієнтів з НАЖХП?	22
3. ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З НАЖХП	25
3.1. Зміна способу життя	25
3.2. Сенситаيزери інсуліну	28
3.3. Вітамін Е	31
3.4. Урсодезоксихолева кислота (УДХК), омега-3 жирні кислоти, та інші препарати	32
3.5. Баріатрична хірургія	33
3.6. Вживання алкоголю у пацієнтів з НАЖХП і НАСГ	35
3.7. Застосування статинів у пацієнтів з НАЖХП і НАСГ	35
4. НАЖХП У ПАЦІЄНТІВ З ІНШИМИ ХРОНІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПЕЧІНКИ	37
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	40
ДОДАТОК 1. Оновлені рекомендації ВООЗ з розрахунку енергетичних витрат	57
ДОДАТОК 2 Інформаційний лист для пацієнта з неалкогольною жировою хворобою печінки	59
ДОДАТОК 3. Дієтичні рекомендації щодо правильного вибору продуктів харчування	64
ДОДАТОК 4. Алгоритм діагностики та лікування НАЖБП	65

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

АлТ	аланінамінотрансфераза
АсТ	аспартатамінотрансфераза
ВЖК	вільні жирні кислоти
ГГТП	гама-глутамілтранспептідаза
ГЦК	гепатоцелюлярна карцинома
ЕГДС	езофагогастродуоденоскопія
ІМТ	індекс маси тіла
ІР	інсулінорезистентність
КРД	контрольоване рандомізоване дослідження
ЛПВЩ	ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ	ліпопротеїди низької щільності
ЛФ	лужна фосфатаза
МС	метаболічний синдром
МФР	метаболічні фактори ризику
НАЖХП	неалкогольна жирова хвороба печінки
НАСГ	неалкогольний стеатогепатит
СК18	цитокератин-18
ТГ	тригліцериди
УЗД	ультразвукове дослідження
УДХК	урсодезоксихолева кислота
ХС	холестерин

ШКАЛА РІВНІВ ДОВЕДЕНОСТІ І ГРАДАЦІЇ РЕКОМЕНДАЦІЙ

Табл.1 Класифікація рекомендацій та якості доказів GRADE

Критерії

Сила рекомендації	Сильна [1]	Фактори, що впливають на силу рекомендації, включають якість доказів, передбачають важливість результатів для пацієнта та вартість Варіації в перевагах та цінності, невизначеність.
	Слабка [2]	Рекомендація дана з меншою впевненістю, більш високі витрати.
Якість доказів	Висока [A]	Подальші дослідження навряд чи вплинуть на впевненість в оцінці клінічного ефекту
	Помірна [B]	Подальші дослідження можуть змінити впевненість в оцінці клінічного ефекту
	Слабка [C]	Подальші дослідження, швидше за все, вплинуть на впевненість в оцінці клінічного ефекту

Рівень рекомендацій та силу доказів, що визначені експертами італійської асоціації по вивченню печінки, наведені в табл.2.

Табл.2. Рівень доказів та сила рекомендацій, визначена Італійською асоціацією по вивченню печінки (AISF)

Рівень доказів

I	докази отримані з чисельних рандомізованих клінічних досліджень та систематичних оглядів рандомізованих досліджень
II	докази отримані з одного контрольованого дослідження з хорошим дизайном
III	докази отримані з нерандомізованих когортних досліджень з супутньою контрольною групою, або ретроспективною контрольною групою, або їх мета-аналітичний огляд
IV	Докази отримані з ретроспективних досліджень, або їх мета-аналітичних оглядів
V	Докази отримані з серії випадків без контрольної групи
VI	Докази отримані з думки експертів, або комітетів експертів, що визначені в керівництвах або консенсусних конференціях, або базуються на думці окремих членів експертного комітету, які відповідають за написання керівництв

Сила рекомендацій

- A Процедура, або діагностичні тести рекомендовані, так як підтверджені високоякісними науковими доказами навіть якщо вони не обов'язково I, або II типу
- B Процедура, або діагностичний тест не завжди рекомендовані, але повинні бути ретельно продумані
- C необхідність процедури, або діагностичного тесту сумнівні
- D Процедура не рекомендована
- E Процедура заборонена

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ. СИНТЕЗ ДАНИХ

Настанова є синтезом наступних керівництв:

I. Діагностика та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки: практичне керівництво Американської Асоціації з вивчення хвороб печінки Коледжу Гастроентерології, та Американської Гастроентерологічної Асоціації. Naga Chalasani, MD, FACG,¹ Zobair Younossi, MD, FACG,² Joel E. Lavine, MD, PhD,³ Anna Mae Diehl, MD,⁴ Elizabeth M. Brunt, MD,⁵ Kenneth Cusi, MD,⁶ Michael Charlton, MD,⁷ and Aran J. Sanyal [229]

II Практичне керівництво з діагностики та лікуванню неалкогольної хвороби печінки. Італійська асоціація по вивченню печінки. Комітет експертів. P. Loria, L.E. Adinolfi, S. Bellentani, E. Bugianesi, A. Grieco, S. Fargion, A. Gasbarrini, C. Loguercio, A. Lonardo, G. Marchesini, F. Marra, M. Persico, D. Prati, G. Svegliati-Baronin, The NAFLD Expert Committee of the Associazione Italiana per lo studio del Fegato (AISF). [201]

Рекомендації призначені для використання лікарями та медичними працівниками. Вони пропонують кращі підходи щодо діагностичних, терапевтичних та профілактичних аспектів надання медичної допомоги. Їх застосування повинне бути гнучким та регульованим для окремих пацієнтів. Рекомендації надані на основі фактичних доказових різносторонніх даних і, в разі відсутності доказів, або їх суперечливості, рекомендації даються на основі консенсусу думки авторів. З метою кращої характеристики наведених даних визначена оцінка GRADE (Grading of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation) робочої групи з незначними змінами (табл.1). Сила рекомендації в системі GRADE класифікується як сильна **(1)**, або слабка **(2)**. Якість доказів, що підтверджують сильні або слабкі рекомендації, поділена на 3 рівні: висока якість **(A)**, помірна **(B)** або низька якість **(C)**.

ВИЗНАЧЕННЯ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – хронічний стан печінки, що охоплює спектр патологій від простого стеатозу до переважно вогневищевого некрозапалення, з, або без центрлобулярного фіброзу (що визначається, як неалкогольний стеатогепатит, або НАСГ), що в кінцевому підсумку може привести до цирозу та пов'язаних з ним ускладнень. Близько 30 % НАЖХП може прогресувати до НАСГ [230].

1. ВСТУП

НАЖХП є значною проблемою в країнах як заходу, так і сходу. Вважається, що цю патологію має близько третини загальної популяції (Ratziu et al. 2010, Younossi et al. 2011). Гістологічно НАЖХП характеризується накопиченням в печінці триглицеридів (ТГ) більш, ніж 5 %, що в подальшому призводить до прогресування жирової дистрофії та запалення (Tarantino et al. 2010) [200]. Спочатку НАЖХП вважалась доброякісним станом, але у теперішній час вона розглядається, як один з провідних чинників захворюваності та смертності від хвороб печінки. Погляд на НАЖХП, як на доброякісне захворювання може бути пояснено тим фактом, що такі прості дії, як зміна способу життя – обмежувальна дієта та підвищення фізичної активності – можуть сприяти зворотньому розвитку простого печінкового стеатозу. Але при продовженні дії компрометуючих факторів простий стеатоз прогресує до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). Ще у 1884 році Frerichs вказував на зміни у печінці пацієнтів на «цукрову хворобу». У 1962 році Н. Thaler описав гістологічну картину жирової дистрофії, при цьому він не поділяв її на «алкогольну» та «неалкогольну» [211]. Термін НАСГ вперше сформулювали в 1980 р. J. Ludwig et al., коли вивчали характер змін у печінці 20 хворих з ожирінням та цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. І хоча у обстежених в анамнезі не було вказівок на прийом алкоголю в гепатотоксичних дозах, при морфологічному дослідженні тканини печінки цих пацієнтів виявлялись зміни, що були характерні для алкогольної хвороби печінки [202]. Поєднання двох основних діагностичних критеріїв – жирової дистрофії з лобулярним гепатитом та відсутності алкогольного анамнезу – дало підставу запропонувати для таких випадків термін "неалкогольний стеатогепатит". До тих пір для позначення подібних змін у печінці тривалий час використовували терміни "псевдоалкогольний гепатит", "діабетичний гепатит", "стеатонекроз", "гепатит з жировою дистрофією печінки".

Стеатогепатит характеризується запаленням, фіброзом, може призводити до цирозу і, навіть, до гепатоцелюлярної карциноми (Gariani et al. 2013) [203]. В той час як простий стеатоз не асоційований з підвищенням смертності, на що вказують довгострокові дослідження, пацієнти з НАСГ мають скорочену тривалість життя [201].

Досі спірним залишається питання про те, чи слід вважати НАЖХП одним прогресуючим захворюванням, що охоплює декілька стадій, або кожна стадія має бути розглянута як окрема патологія.

Важливо зазначити, що тісний патогенетичний зв'язок НАЖХП із ожирінням, інсулінорезистентністю (ІР), гіпертензією та дисліпідемією дозволяє розглядати неалкогольну жирову дистрофію як печінкову

маніфестацію метаболічного синдрому (МС) (Marchesini et al. 2001, Adams et al. 2005) [200]. Більше того – на теперішній час вважається, що не тільки ІР може призводити до НАЖХП, але і сама жирова дистрофія печінки може бути причиною печінкової ІР. Так, існують докази того, що і пацієнти з простим стеатозом, і хворі на НАСГ мають ризик розвитку повномасштабного МС або його компонентів, особливо 2 тип діабету (Рівень доказів II за AISF). На додаток до підвищення вірогідності смерті від печінкових ускладнень (внаслідок печінкової недостатності, ускладнень портальної гіпертензії, або гепатоцелюлярної карциноми), ці пацієнти мають схильність до підвищеної частоти серцево-судинних захворювань, причому хворі навіть середнього віку мають відносно високий ризик серцево-судинних ускладнень. [201].

1.1. Захворюваність та поширеність у загальній популяції

(2006) Поширеність НАЖХП коливається в широких межах залежно від досліджуваної популяції та визначень. При гістологічній оцінці потенційних донорів печінки виявлялось поширеність НАЖХП біля 20 % та 51 % у двох різних дослідженнях [12,13]. Поширеність НАЖХП, що виявлялась при сонографічному дослідженні, коливалось між 17 % і 46 % в залежності від досліджуваної популяції [4]. НАЖХП в індустріально розвинутих країнах реєструється у 20-35 % дорослого населення; у жінок, старших за 40 років, ця патологія спостерігається у 75 % випадків. Щорічно внаслідок росту випадків ожиріння та діабету II типу зростає захворюваність на НАЖХП. За даними дослідження NHANES III (Third National Health and Nutritional Examination Survey) розповсюдженість жирової дистрофії печінки складає до 16 % випадків у пацієнтів з нормальною масою тіла та до 76 % – у хворих із ожирінням [204, 205, 206, 207, 201]. Розповсюдженість НАЖХП коливається в залежності від віку, статі та етнічної приналежності. (Рівень доказів I за AISF). У відповідності до доступних даних щодо США розповсюдженість НАСГ у худих суб'єктів – 2,7 %, такі ж дані щодо пацієнтів з гепатитом С (Рівень доказів II-III за AISF).

За даними УЗД розповсюдженість НАЖХП складає 20-30 % у Європі та на середньому сході, 15 % - на далекому сході та 16 % за даними деяких досліджень серед суб'єктів з нормальною вагою тіла без метаболічних факторів ризику. Подібна розповсюдженість в 15-25 % була документована і гістологічно в дослідженнях *post mortem*. Неочікувана висока розповсюдженість була описана у, на перший погляд, здорових донорів печінки: 12-18 % в Європі, 27-38 % в США. За допомогою такої чутливої техніки, як магнітно-резонансна спектроскопія, вдалось встановити жирову дистрофію печінки у 34 % дорослих США. Недавні дослідження показали високий рівень НАСГ серед НАЖХП: вона становить 43-55 % у пацієнтів з

підвищеним рівнем трансаміназ та досягає 49 % при морбідному ожирінні. [208].

Коментар робочої групи. Було досліджено, що якщо в печінці, що трансплантується, присутня жирова дегенерація, то у реципієнта в середньому через рік після трансплантації може розвинути стееатогепатит.

На теперішній час НАЖХП вважається однією з найчастіших причин мінімального сироваткового підйому рівня трансаміназ в розвинутих країнах Європи та Америки. Розповсюдженість простого стеатозу, НАСГ та цирозу у пацієнтів з ожирінням складає 60–90 %, 20–25 % та 2–8 %, відповідно. Розповсюдженість НАСГ серед пацієнтів з 2 типом діабету та гіперліпідемією – 28-55 % та 27-92 % відповідно [2,12,13]. Треба зазначити, що в країнах Азії спостерігається більш швидке зростання як ожиріння, так і НАЖХП, крім того в останні два десятиріччя спостерігається «помолодшання» пацієнтів [209].

2006 Під час Dallas Heart Study, з оцінюванням МР-спектроскопії поширеність НАЖБП в цілому склала 31 % [15]. Таким чином на основі різних методів оцінки, рівень поширеності НАЖХП у всьому світі коливається від 6,3 % до 33 % при середньому 20 % серед населення в цілому, [4]. З іншого боку, за другими оцінками, поширеність НАСГ нижче, в діапазоні від 3-5 % [4]. Поширеність НАСГ- цирозу печінки в загальній популяції не відома.

1.2. Поширеність НАЖХП в групах високого ризику (табл.3) (2006)

Збільшення індексу маси тіла (ВМІ) та вісцерального ожиріння визнані факторами ризику НАЖХП. Серед пацієнтів з патологічним ожирінням, що піддаються бариатричним оперативним втручанням, поширеність НАЖХП може перевищувати 90 % та до 5 % пацієнтів можуть мати несподівані цирози печінки. [4, 16-20].

Коментар робочої групи. Абдомінальне ожиріння більш вагоме для розвитку НАЖХП, ніж інший розподіл жиру. Тому вимірювання об'єму талії несе більшу інформацію про наявність МС, ніж просто ІМТ. До речі, тим пояснюється, чому жирова хвороба печінки спостерігається у пацієнтів із нормальним ІМТ, але з накопиченням жиру на животі. Пояснюють це синтезом абдомінальною жировою тканиною прозапальних цитокінів, які беруть участь у продукції вільних радикалів і запаленні. Існують дослідження щодо зростання ризику розвитку МС у подальшому, якщо у віці 18-20 років був різкий набір ваги – більш, ніж 5 кг.

Дуже висока поширеність НАЖХП існує і у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2 типу) [4]. Так ультразвукове дослідження печінки цієї категорії хворих показало 69 % випадків [21]. В іншому дослідженні, жирова інфільтрація під час УЗД виявилась у 127 з 204 пацієнтів з ЦД. Серед тих

досліджених, які погодились на біопсію, у 87 % було гістологічне підтвердження НАЖХП [22]. Поширеність НАЖХП у пацієнтів з дисліпідемією оцінюється у 50 %. При цьому характерним є підвищення рівня тригліцеридів (ТГ) та зниження вмісту ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) [23].

Вік, стать етнічна приналежність також пов'язані з варіаціями в поширеності НАЖХП [4]. Ряд досліджень показало, що поширеність НАЖХП збільшується з віком [24-28]. Ймовірність прогресування захворювання до вираженого фіброзу та смертності збільшується у літніх пацієнтів [29-31]. Багато недавніх досліджень показали, що чоловіча стать є фактором ризику для жирової хвороби печінки [4]. Наприклад, у дослідженні 26 527 осіб поширеність НАЖХП становить 31 % серед чоловіків і 16 % жінок [32]. У порівнянні з нелатиноамериканськими білошкірими, латиноамериканці мають значно більшу, а нелатиноамериканські чорношкірі мають значно нижчу поширеність НАЖХП [15,33-35]. Поширеність НАЖБП у американських індіців та корінних жителів Аляски нижча: в діапазоні від 0,6 % до 2,2 %, проте, зважаючи на відсутність гістологічного визначення, ця оцінка є заниженою [36, 37].

Є дані, які свідчать, що існування гіпотиреозу, гіпопітуїтаризму, гіпогонадізму, апное уві сні, та синдрому полікістозних яєчників залежить від наявності ожиріння та є важливими факторами ризику для розвитку НАЖХП (табл. 4) [3].

Коментар робочої групи. Нічне апное у осіб з ожирінням вважається додатковим фактором, що може призводити до гіпоксії, та, внаслідок цього, до розвитку стеатогепатиту у хворих із стеатозом. Низька вага тіла при народженні - додатковий фактор ризику розвитку НАЖХП. Синдром полікістозних яєчників деякими вченими вважається маніфестацією МС з боку яєчників. Додатковим фактором ризику розвитку МС та жирової дістрофії печінки є гіпоадреногенізм у чоловіків та гіперадреногенізм у жінок (при гіпогонадізмі замісна терапія тестостероном зменшує вагу тіла та прояви МС). Гіпотиреоїдизм також призводить до НАЖХП. Замісна терапія тиреоїдними гормонами нормалізує ліпідний метаболізм та також може зменшувати прояви жирової дістрофії печінки.

Таблиця 3. Фактори ризику, що пов'язані з розвитком НАЖХП (2008)

Стани з встановленою асоціацією	Стани з виникаючою асоціацією*
Ожиріння	Синдром полікістозу яєчників
Цукровий діабет 2 типу	Гіпотиреоз
Дисліпідемія	Обструктивне апное уві сні
Метаболічний синдром **	Гіпопітуїтаризм

*- Декілька візуалізаційних досліджень печінки показали, що серед людей з діабетом 1 типу зростає поширеність жирової дистрофії печінки, але гістологічних доказів цього досі недостатньо.

** - Панель лікування дорослих III (The Adult Treatment Panel III) з клінічним визначенням МС потребує наявності трьох або більше наступних ознак: (1) окружність талії більше 102 см у чоловіків і більш ніж 88 см у жінок; (2) рівень ТГ 150 мг / дЛ чи вище; (3) ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ) менше 40 мг / дЛ у чоловіків і менше 50 мг / дЛ у жінок; (4) систолічний артеріальний тиск 130 мм рт.ст. і вище або діастолічний тиск 85 мм рт.ст. або більше, та (5) рівень глюкози в плазмі натще 110 мг / дл або вище [199].

Часто НАЖХП [208] поділяють на первинну та вторинну. Первинна НАЖХП/НАСГ асоційована з ІР та її маніфестаціями. Вторинна НАЖХП/НАСГ рідко спостерігається у дорослих, вона не пов'язана із ІР та МС та розвивається внаслідок окремих патологій, хірургічних втручань, або використання ліків. Первинна НАЖХП передбачає спростовування інших чинників захворювань печінки (вірусних, аутоімунних, генетичних та ін.) та вживання алкоголю щоденно менш, ніж 20 г для жінок та 30 г для чоловіків. Останнє спирається на дані епідеміологічних досліджень, що демонструють виникнення алкоголь-індукованого стеатозу при вживанні алкоголю в дозах більших за ці рівні [208].

***Коментар робочої групи.** Останнім часом все більше в науковій літературі поширюється думка про недоцільність використання слова «неалкогольна» при формулюванні діагнозу. Це аргументується не тільки однаковою гістологічною картиною та подібним патогенезом (хоча і різними етіологічними чинниками) алкогольної та неалкогольної дистрофії печінки, але й недостатнім на даний момент уявленням, якою саме є доза алкоголю, нижче за яку дегенерація печінки вважається іншого походження. Крім того, є досить значна кількість людей зі зниженням вмісту певних ферментів, що впливають на метаболізм етанолу, і для яких вживання навіть низьких доз призводить до жирової дистрофії печінки. Завдяки зростанню розповсюдженості, вважається, що НАЖХП може співіснувати разом із іншими хронічними захворюваннями печінки і в деяких випадках (при хронічному гепатиті С, гемохроматозі, алкогольній хворобі печінки) може посилювати печінкове ураження. Ці данні виступають в якості аргументів для зміни в номенклатурі негативної дефініції «неалкогольна» на визначення «метаболічна жирова хвороба печінки та метаболічний стеатогепатит».*

1.3. НАЖХП, гепатит С та метаболічний синдром.

Стеатоз присутній в середньому у 55 % випадків хронічного гепатиту С. Розповсюдженість та вираженість стеатозу залежить як від факторів вірусу, так

і від особливостей організму пацієнта. Так, було виявлено, що вірус С третього генотипу володіє стеатогенними властивостями. При першому генотипі, стеатоз асоційований з такими особливостями МС, як ІР, підвищенням ІМТ, вісцерального ожиріння та етнічністю. Додаткові генетичні особливості підвищують ризик розвитку стеатозу у пацієнтів, що інфіковані вірусом С (Рівень доказів I-III за AISF). Хоча ІС присутня і при НАЖХП, і при HCV-асоційованому стеатозі у високій пропорції (>70 %), порівняльний аналіз досліджень показав, що МС частіше присутній у хворих на НАЖХП (41-52 %), ніж при HCV-асоційованому стеатозі (4,4-25%) (Рівень доказів III за AISF). Незалежно від генотипу, HCV-асоційований стеатоз є фактором ризику для прогресування фіброзу. Більше того, стеатоз є фактором ризику розвитку ГЦК у пацієнтів з HCV як з цирозом, так і без (Рівень доказів III за AISF). HCV-асоційований стеатоз пов'язаний з більш низькою стійкою відповіддю на лікування пегильованими інтерферонами та рибавірином у пацієнтів, інфікованих першим генотипом та зі зростанням частоти рецидивів у хворих на другий та третій генотип. Таким чином, зниження ваги тіла та корекція ІР становить додаткові раціональні терапевтичні стратегії в лікуванні хронічного гепатиту С (Рівень доказів III, сила рекомендацій А за AISF).

2. Етіологія та патогенез НАЖХП.

Ліпіди складають до 1,5 % маси печінки здорової людини. Це обумовлене як надходженням ліпопротеїнів та вільних жирних кислот з крові так і синтезом ліпідів самою печінкою. Транзиторне підвищення вмісту ліпідів у цитоплазмі гепатоцитів у 2-5 разів може відбуватись в фізіологічних умовах після вживання жирної їжі та алкоголю, але через 2 – 3 доби, в умовах дотримання дієти, вміст ліпідів знижується до норми. При тривалому зберіганні ліпідів у печінці в концентрації вище за 5 %, запускаються процеси, що обумовлюють розвиток жирової хвороби [210].

Традиційно для пояснення патогенезу НАЖХП використовується «так звана» теорія двох ударів, згідно якої розвиток жирової хвороби відбувається через, спочатку, накопичення ліпідів у печінці («перший удар»), потім – їх окислення («другий удар»).

2.1. Фактори, що задіяні у «першому ударі».

Відомі три основних механізми накопичення ліпідів: надмірне надходження, надмірний синтез та недостатнє виведення їх з органу. Перед усім накопичуються ТГ, завдяки найбільшій швидкості обігу з усіх ефірів жирних кислот та відсутності гальмування споживання їх печінкою за принципом «зворотнього зв'язку».

I. Надмірне надходження ліпідів у печінку обумовлене незбалансованою дієтою з переважанням жирів та вуглеводів, центральним типом ожиріння, при якому полегшується надходження вільних жирних кислот (ВЖК) через вісцеральні вени. Посилення ліполізу при ІР та голодуванні веде до надмірного накопичення ВЖК у крові та також обумовлює навантаження печінки ліпідами

II. Більше, ніж чверть – біля 26 % ТГ та ХС у печінці – є результатом надлишкового їх синтезу самим органом. Це відбувається внаслідок індукції різних ферментів, зокрема, посилення активності синтетази жирних кислот під впливом різних факторів, наприклад, ІР, токсинів, накопиченні ацетилКоА. В останні роки ведуться роботи у напрямку з'ясування ролі збільшеної експресії мРНК ГМГ-КоА-редуктази – ключового ферменту синтезу холестерину [212].

III. Недостатнє виведення ліпідів з печінки обумовлене порушенням формування ліпопротеїнів – транспортних форм ліпідів. По-перше, це відбувається внаслідок зменшення їх β -окислення в мітохондріях гепатоцитів при вроджених дефектах ферментних систем, під впливом факторів оточуючого середовища, старінні. По-друге – при недостатності білка, що бере участь у формуванні ліпопротеїнів (як за аліментарною причиною, так і при зменшенні його синтезу) [213, 214, 215, 216].

Існує ряд факторів, що сприяють накопиченню ліпідів печінкою. Серед них, наприклад, зниження рівня тестостерону та гормону росту в крові [217, 218, 219]. З позицій сучасної медицини жирова тканина функціонує ще як ендокринний орган, секретує певні цитокіни, котрі мають назву «адипоцитокіни». Серед них: лептин, адипонектин, резистин [220]. Надмірна кількість цих молекул пов'язана з альтерацією в інсуліновій чутливості. Лептин бере участь у регуляції маси тіла, відіграє роль в акумуляції ТГ печінкою: підвищення його вмісту асоційовано із зростанням рівней АЛТ і, можливо, залучено в просуванні гепатоцелюлярного ушкодження. При ожирінні концентрація лептину підвищена, експресія лептинових рецепторів знижена, так звана «лептинорезистентність», та може проявлятися як системно, так і на рівні печінки. Макрофаги, що накопичуються у жировій тканині, є джерелом локального синтезу іншого цитокіну, що задіяний у НАЖХП – туморнекротизуючого фактору-альфа (TNF α). У пацієнтів із жировою хворобою спостерігається підвищення рівнів матриксної РНК TNF α та рецепторів до цього цитокіну. TNF α ушкоджує метаболізм аполіпопротеїнів завдяки супресивному ефекту на секрецію білків apoE та apoA1. Треба додати, що інсулінова резистентність та локальне запалення у печінці активує власні макрофаги печінки (клітини Купфера), які починають самі синтезувати запальні цитокіни (TNF α , IL-12, IFN- γ). Рівні резистину – іншого адипоцитокіну – при НАЖХП також підвищені та пов'язані з гістологічним ступенем важкості хвороби. Зниження маси тіла значно зменшує його рівень [221, 222, 223].

Адипонектин, навпаки, є адипоцитокіном, що задіяний в гальмуванні НАЖХП. Це адипоцитоспецифічний секреторний протеїн, що володіє протизапальними та протидіабетичними властивостями. Концентрація його знижена у пацієнтів із стеатозом і негативно корелює з вмістом жиру у печінці. Адипонектин стимулює мітохондріальне β -окислення завдяки активації АМР-залежної протеїнкінази та зменшує ключовий транскрипційний фактор синтезу жирних кислот *de novo*, що призводить до зменшення накопичення ТГ у печінці. Адипонектин володіє протиоксидантними властивостями, як антагоніст ефекту запальних медіаторів типу TNF α , та зменшує проліферацію зірчастих клітин печінки [224].

2.2. Фактори, що задіяні у «другому ударі»

При порушенні мітохондріального окислення паралельно відбувається продукція супероксид-аніонів, що стимулюють реакції перекисного окислення ліпідів. Оксидативний стрес сприяє прогресуванню стеатозу печінки до стеатогепатиту, фіброзу та некрозу з подальшим формуванням цирозу печінки. При стеатозі може проявитись так званий «ефект ліпотоксичності» [225]. Ліпідні медіатори – продукти пероксидації ліпідів (хемотаксичних альдегідів та органічних кислот) спроможні викликати апоптоз та підтримувати запальний процес. У пацієнтів із метаболічним синдромом існує підвищення інтенсивності процесів ліпідної пероксидації [226]. Серед факторів, що відповідальні за підтримання патологічного процесу із прогресуванням фіброзу (крім мітохондріального ураження), є активація зірчастих клітин, що впливає на мобілізацію профіброгенних цитокінів: фактору росту сполучної тканини, β -трансформуючого фактору росту. Підвищується експресія мікросомальної жирнокислотної оксидази CYP2E1, цитохрому P450 (CYP)2E1. Останній сам здатний генерувати вільні радикали з ендогенних кетонів, альдегідів та харчових N-нітрозамінів [202, 227]. Преклінічні та клінічні дослідження останнього десятиріччя припускають роль бактеріальної транслокації в патогенезі розвитку жирової хвороби та її ускладнень. В патологічному процесі задіяні надлишковий бактеріальний ріст, імунна дисфункція, ураження інтестинальної проникності [228].

2. ДІАГНОСТИКА НАЖХП

2.1. Оцінка випадково виявленого стеатозу печінки (2008)

Стеатоз печінки може бути випадково виявлений у пацієнтів під час абдомінальних, або біохімічних досліджень з приводу непечінкових причин. Хоча це явище не рідкість в клінічній практиці, систематичні дослідження розвитку НАЖХП у цій групі хворих не проводились.

Рекомендації (2008)

1. Пацієнти з випадково виявленим стеатогепатозом під час візуалізації або біохімічного дослідження, що мають симптоми або ознаки захворювання печінки чи аномальні біохімічні показники повинні оцінюватись як підозрілі на НАЖХП та мають відповідно обстежуватись (Сила - 1, доказовість-А)

2. Пацієнтів з випадково виявленим стеатогепатозом під час візуалізації, які не мають будь-яких пов'язаних з печінкою симптомів або ознак, з нормальними біохімічними показниками печінки, доцільно оцінювати по метаболічним факторам ризику (наприклад: ожиріння, порушення толерантності до глюкози, дисліпідемія) та альтернативних причин жирової дистрофії печінки таких як значне споживання алкоголю або ліків. (Сила - 1, доказовість-А)

3. Пацієнтам з випадково виявленим стеатогепатозом під час візуалізації, що є безсимптомним з нормальними біохімічними показниками, може бути рекомендована біопсія печінки (Сила – 1, доказовість-B)

Коментар робочої групи. При вмісті жиру у печінці до 19% - чутливість УЗД у відношенні діагнозу стеатоз – менш, ніж 55%. Також чутливість низька при підвищенні маси тіла пацієнта – так при ІМТ більшому за 35 kg/m², чутливість УЗД до 39%. КТ як з контрастуванням так і без нього не більш, а іноді і менш чутливе для діагностики стеатозу. Так при наявності лише більш, ніж 33% жиру, чутливість досягає 93%, а при меншому вмісті – лише 5-30%.

В умовах України майже неможливо кожному безсимптомному пацієнту з виявленим під час УЗД стеатозом пропонувати біопсію печінки. Причини як технічні, так і етичні.

2.2. Скринінг в амбулаторіях первинної медичної допомоги, клініках з лікування діабету та ожиріння 2008

Необхідність проведення систематичних скринінгів щодо НАЖХП принаймні серед осіб з підвищеним ризиком, що відвідують клініки з лікування діабету та ожиріння, є дискусійною. Адже в даний час існують значні прогалини у наших знаннях про діагностику, історію розвитку та лікування НАЖХП. Так як біохімічні показники у пацієнтів з НАЖХП можуть бути нормальні, вони не можуть слугувати скринінговим тестом, в той час як ультразвукове дослідження печінки має більшу чутливість, проте воно є дорожчим та більш обтяжуючим, ніж скринінговий тест.

Рекомендація

4. Проведення скринінгу щодо НАЖХП серед дорослих, які відвідують клініки первинної допомоги, або групи пацієнтів з високим ризиком, що відвідують клініки з лікування діабету або ожиріння, не рекомендується дотепер у зв'язку з невизначеністю у діагностичних тестах та лікувальних програмах, прогалинами у знаннях щодо відстрочених результатів, вартості та ефективності скринінгу (Сила - 1, доказовість-B)

2.3. Скринінг серед членів сім'ї (2009)

Окремий досвід і деякі опубліковані дослідження пропонують кластеризацію та успадкування НАЖХП [60, 63], але переконливі докази цього відсутні. У ретроспективному когортному дослідженні Willner і співавт. виявлено, що 18% пацієнтів з НАСГ мають схожі прояви у близьких родичів [61]. Невеликі сімейні агрегаційні дослідження відзначили, що пацієнти з НАЖХП мають значно більше число близьких родичів (першого ступеня) з цирозом печінки і просліджується тенденція до сімейної кластеризації НАЖХП, або криптогенного цирозу печінки, в порівнянні з відповідними контрольними групами [62].

Коментар робочої групи. Розповсюдження серед близьких родичів НАЖХП, крім генетичних факторів, можливо має під собою підставу аналогічної харчової поведінки (наприклад звичка до вживання жирної, або багатой на вуглеводи їжі), що зазвичай має місце у одній родині.

В іншому сімейному агрегаційному дослідженні [63] дітей з надмірною вагою і без НАЖХП, після поправки на вік, стать, расу та індекс маси тіла, успадкування MR-вимірної фракції жиру печінки було 0,386, а жирова хвороба печінки була представлена у 18% членів сімей дітей з НАЖХП, незважаючи на нормальний АЛАТ і відсутність ожиріння.

Рекомендація

5. Систематичні обстеження членів родини з приводу НАЖХП в даний час не рекомендуються. (Сила - 1, доказовість - B)

2.4. Початкова оцінка (2009)

Діагноз НАЖХП вимагає:

- а) наявності жирової дистрофії печінки при візуалізації або гістології;
- б) достовірної відсутності споживання алкоголю в певних дозах;
- в) відсутності конкуруючих етіологій для жирової дистрофії печінки;
- г) відсутності співіснуючих причин для хронічного захворювання печінки.

Загальними альтернативними причинами стеатозу печінки є значне споживання алкоголю, гепатит С, медикаменти, парентеральне харчування, хвороба Вільсона і важка недостатність харчування (Таблиця 2). При оцінці пацієнтів з первинно підозрюваною НАЖХП важливо виключити співіснуючі причини хронічного захворювання печінки, у тому числі гемохроматоз, аутоімунні захворювання печінки, хронічний вірусний гепатит та хворобу Вільсона [3]. Помірно підвищений рівень феритину є поширеним у пацієнтів з НАЖХП і не обов'язково свідчить про підвищення рівня заліза [3, 64]. Хворі з підозрою на НАЖХП з підвищеним рівнем феритину та насиченням трансферину повинні проходити тестування на генетичний гемохроматоз. Мутації в гені HFE відбуваються зі змінною частотою у хворих з НАЖХП, але їх клінічне значення не визначене [64]. Слід враховувати біопсію печінки для оцінки концентрації печінкового заліза та виключення значного пошкодження печінки і фіброзу у хворих з підозрою на НАЖХП з підвищеним рівнем сироваткового феритину та у гомозигот або поєднаних гетерозигот C282Y мутацій в гені HFE [65]. Підвищення рівня аутоантитіл є поширеним у пацієнтів з НАЖХП і, як правило, вважається епіфеноменом (ускладненням, вторинним патологічним явищем) [3]. У нещодавно опублікованому дослідженні, проведеному NASH Clinical Research Network, позитивні аутоантитіла у сиворотці, що визначались як ANA > 1:160 або ASMA > 1:40 були присутні в 21% пацієнтів з НАЖХП і не були пов'язані з ознаками більшої гістологічної активності [66].

Коментар робочої групи. Для з'ясування чинника жирової хвороби часто необхідно визначити наявність ІР. Її оцінка проводиться за значенням показника НОМА (Homeostasis Model Assessment).

$$НОМА = \frac{\text{глюкоза натще [ммоль / л]} \times \text{рівень інсуліну натще [мкЕд / мл]}}{22,5}$$

Пацієнти вважаються інсулінорезистентними, коли значення НОМА перевищує 1,64. Використовується також тест на толерантність до глюкози (75 г) з визначенням 1 та 2-годинної концентрації інсуліну крові. Доказом інсулінорезистентності є її значення більш, ніж 20 мкЕд/мл.

Рекомендації (2009)

6. При оцінці пацієнтів з підозрою на НАЖХП важливо виключити конкуруючі етіології для стеатозу та супутні поширені хронічні захворювання печінки. (Сила - 1, доказовість - А)

7. Стійко високі рівні феритину в сироватці і збільшення сатурації заліза, особливо в контексті гомозиготності або гетерозиготності по C282Y HFE генетичним мутаціям можуть слугувати підставою для біопсії печінки. (Сила - 1, доказовість - В)

8. Високі титри сироваткових аутоантитіл у поєднанні з іншими особливостями, які вказують на аутоімунне захворювання печінки (значна активність амінотрансфераз, високі рівні γ -глобуліну) повинні спонукати до більш повного обстеження з приводу аутоімунних захворювань печінки. (Сила - 1, доказовість - В)

Коментар робочої групи. Навіть при наявності інших захворювань, не можна виключити співіснування жирової хвороби печінки та цього захворювання. Це стосується також і вірусних гепатитів. Якщо для вірусу гепатиту С доведено вплив вірусу (особливо 3-го генотипу) на печінкову інсулінорезистентність, то таких доказів для вірусу В не існує, тому хворих на гепатити треба додатково перевіряти на наявність метаболічних чинників. Так, при наявності HBsAg з кількістю ДНК HBV меншою за 10^4 МНО/мл вважається, що ці діагнози – хронічний вірусний гепатит В та жирова хвороба печінки співіснують.

У пацієнтів, у яких вживання алкоголю пограничне від допустимих доз, та у яких співіснують біохімічні зміни (наприклад підвищення рівня трансаміназ та ГГТП), метаболічні фактори та зміни під час діагностичної візуалізації, що характерні для жирової дистрофії, можуть означати співіснування алкогольної хвороби печінки та неалкогольного жирового гепатозу.

2.5. Неінвазивна оцінка стеатогепатиту і фіброзу при НАЖХП (2009 – 2010)

Розвиток НАЖХП є в певній мірі дихотомічний – неалкогольний стеатоз, як правило, доброякісний в той час як НАСГ може прогресувати в цироз печінки, печінкову недостатність і рак печінки. Існуючі догми стверджують, що біопсія печінки є найбільш надійним підходом для ідентифікації присутності стеатогепатиту та фіброзу у хворих на НАЖХП, але, зазвичай, визнається, що використання біопсії обмежено вартістю, помилкою виборки та пов'язаними з процедурою захворюваністю та смертністю. Рівні сироваткових амінотрансфераз та методи візуалізації, такі як УЗД, КТ і МРТ, не дозволяють достовірно оцінити розвиток стеатогепатиту та фіброзу у хворих з НАЖХП. Таким чином, спостерігається значний інтерес до розробок клінічних правил прогнозування і неінвазивних маркерів для виявлення стеатогепатиту у пацієнтів з НАЖХП [7].

Існування МС є сильним предиктором наявності стеатогепатиту у пацієнтів з НАЖХП [3, 7, 67-69] і може бути використане для кращого виявлення пацієнтів з постійно підвищеними біохімічними показниками печінки, з рекомендованим виконанням біопсії печінки з діагностичною і прогностичною метою.

Нормальні рівні АЛТ не дозволяють відрізнити НАЖХП ні від нормальної печінки, ні від алкогольної жирової хвороби, так як печінкові ферменти є в нормі у більшості випадків НАЖХП. Дослідження також показали, що нормальні рівні АЛТ не виключають ні наявності НАСГ, ні наявності фіброзу печінки. (Рівень доказів I за AISF).

Спостерігається великий інтерес до неінвазивних методів виявлення фіброзу у хворих на НАЖХП [7], до яких відносяться NAFLD Fibrosis Score (Шкала фіброзу при НАЖХП) [70], Enhanced Liver Fibrosis панель (панель ELF) [70] і перехідна еластографія. NAFLD Fibrosis Score (Шкала фіброзу при НАЖХП) заснована на шести доступних параметрах (вік, індекс маси тіла, гіперглікемія, рівень тромбоцитів, альбуміну, співвідношення АСТ / АЛТ) і розраховується за опублікованою формулою (<http://naflscore.com>). Згідно мета-аналізу 13 досліджень, що містили дані 3064 пацієнтів [7], NAFLD Fibrosis Score має AUROC від 0,85 для прогнозування фіброзу (наприклад, фіброз або цироз печінки) і оцінку $< -1,455$ з 90% чутливістю і 60% специфічністю для виключення фіброзу та оцінкою $> 0,676$ з 67% чутливістю і 97% специфічністю для виявлення наявності фіброзу. ELF панель включає рівні трьох матричних білків у плазмі (гіалуринова кислота, TIMP-1, і PIIINP) з AUROC що становить 0,90 з 80% чутливістю і 90% специфічністю для виявлення фіброзу [71].

Коментар робочої групи. Крім вищезазначених тестів також використовується Steatotest™, який є комбінацією шести показників FibroTest з ІМТ, Х, ТГ, рівнем глюкози, віком та статтю.

Циркулюючі рівні фрагментів цитокератину-18 (СК18) були широко досліджені як нові біомаркери наявності стеатогепатиту у пацієнтів з НАЖХП [7, 72]. Wieckowska і співавт., проводили вимірювання фрагментів СК18 в

плазмі, які були отримані від 44 пацієнтів з підозрою на НАЖХП під час біопсії печінки, та порівнювали отримані дані з даними печінкової імуногістохімії. [70]. Рівень фрагментів плазматичного СК18 були помітно збільшені у пацієнтів з НАСГ у порівнянні з пацієнтами з простим стеатозом або нормальними біопсіями (в середньому 765,7 од / л у порівнянні з 202,4 U / L або 215,5 U / L, відповідно, $p < 0,001$), і визначеним НАСГ (OR 1,95, 95% CI 1.18-3.22 за кожним збільшенням 50 U / L). Це спостереження було відтворено в ряді наступних досліджень і недавній мета-аналіз показав, що плазмени рівні СК18 мають чутливість 78%, специфічність 87%, а площа кривої AUROC 0,82 (95% CI: 0,78 -0,88) для стеатогепатиту у пацієнтів з НАЖХП [7]. Хоча це дуже обнадійливі результати, в даний час цей аналіз не є комерційно доступним. Крім того, у кожному дослідженні використовувалися дослідження конкретного порогового значення з не встановленими пороговими значеннями для визначення стеатогепатиту.

Перехідна еластографія, яка дозволяє неінвазивно вимірювати щільність печінки, була успішною для визначення фіброзу печінки у хворих з гепатитом В і гепатитом С. Хоча недавній мета-аналіз показав високу чутливість і специфічність для виявлення фіброзу при НАЖХП, [7] вона має велику частоту похибки у осіб з підвищеним індексом маси тіла (ІМТ). Інші засоби візуалізації, такі як МР еластографія, хоча і є комерційно доступною в Сполучених Штатах, рідко використовуються в клінічній практиці.

Коментар робочої групи. При сонографічному дослідженні стеатоз виявляється, коли вміст жиру в печінці складає близько третини, але за браком кращого, цей метод все ж залишається методом першої лінії для діагностики ЖХП [232]. Більш достовірними є МРТ, та МР-еластографія. В Україні еластографія є комерційно доступною, і, навпаки, магнітно-резонансна еластографія не є доступною.

Основним недоліком цих моделей прогнозування та біомаркерів є те, що вони в значній мірі були досліджені в перехресних дослідженнях і, отже, їх застосування в моніторингу розвитку патології, прогнозування результатів або відповіді на терапевтичне лікування, невідомо.

Рекомендації (2010)

9. Оскільки метаболічний синдром є предиктором наявності стеатогепатиту у пацієнтів з НАЖХП, його наявність у пацієнтів може бути показанням для цільової біопсії печінки. (Сила - 1, доказовість - В)

10. NAFLD Fibrosis Score є клінічно корисним інструментом для виявлення НАЖХП у пацієнтів з високою ймовірністю наявності фіброзу і / або цирозу печінки. (Сила - 1, доказовість - В)

11. Хоча рівні сироваткового / плазмового СК18 є перспективними біомаркерами стеатогепатиту, є передчасним рекомендувати їх в повсякденній клінічній практиці. (Сила - 1, доказовість - В)

Коментар робочої групи. Фіброскан для визначення ступеню фіброзу при використанні М-датчику має низьку діагностичну цінність у пацієнтів з ІМТ більшим, ніж 30 кг/м². Широкомасштабні дослідження та оцінка для цього використання XL-датчику ще не проводились.

Магнітно-резонансна еластометрія – вважається більш достовірною для оцінки різних ступенів фіброзу при дифузних захворюваннях печінки, але по-перше, ще не проведено достатньої кількості досліджень щодо НАЖХП, по-друге – вона недоступна в Україні.

2.6. Коли необхідно виконання біопсії печінки у пацієнтів з НАЖХП? (2010)

Біопсія печінки залишається золотим стандартом для характеристики гістології печінки у пацієнтів з НАЖХП. Тим не менш, це дорого і несе в собі певні ризики захворюваності і дуже рідко ризик смертності. Таким чином, вона повинна бути виконана у тих, кому принесе максимальну користь з діагностичної і прогностичної точки зору та з метою терапевтичного ведення таких пацієнтів.

Рекомендації

13. Біопсія печінки повинна виконуватись у пацієнтів з НАЖХП, з підвищеним ризиком розвитку стеатогепатиту та фіброзу. (Сила - 1, доказовість - В)

14. Наявність метаболічного синдрому і NAFLD Fibrosis Score може бути використана для ідентифікації пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку стеатогепатиту та фіброзу. (Сила - 1, доказовість - В)

15. Біопсія печінки повинна виконуватись у пацієнтів з підозрою на НАЖХП з конкуруючими етіологічними причинами розвитку стеатозу печінки та супутніми хронічними захворюваннями печінки, які не можуть бути виключені без біопсії печінки. (Сила - 1, доказовість - В)

Коментар робочої групи. Бажано проводити оцінку важкості захворювання. Для пацієнтів, що мають метаболічні фактори ризику (вісцеральне ожиріння, діабет 2 типу, дисліпідемію, різкі зміни ваги тіла в анамнезі) крім визначення ураження нирок, серця, головного мозку, має проводитись обов'язкове біохімічне дослідження функціональних печінкових проб та УЗД органів черевної порожнини.

Для пацієнтів із наявністю підвищення трансаміназ, або/та ГГТП, гепатомегалією, характерними змінами при діагностичній візуалізації існує необхідність ретельного обстеження як антропометричних даних (росту, ваги тіла, об'єму талії), метаболічних факторів ризику (ліпідного профілю, АТ, глюкози крові, рівня глікованого гемоглобіну, тесту на толерантність до

глюкози). Останній тест має проводитись при відсутності у хворого цукрового діабету 2 типу та коли рівень глюкози натще між 5,6 та 7,0 ммоль/л та/або рівень глікованого гемоглобіну між 6 та 6,5%. Крім того мають досліджуватись усі показники для критеріїв виключення.

Для пацієнтів із встановленою НАЖХП мають проводитись тести, що вказують на

1. інсулінорезистентність
2. інші компоненти метаболічного синдрому
3. для визначення функціональних можливостей печінки – сироватковий альбумін, білірубін, протромбінів час, або індекс.
4. при підозрі на цироз печінки ендоскопічне дослідження для виявлення варикозно розширених вен стравоходу
5. Ультрасонографія сонних артерій з використання доплеру для визначення наявності атеросклеротичних бляшок
6. виключення перевантаження залізом, полікістоз яєчників, гіпотіреозидизм, синдром нічного апное.
7. альфа-фетопроєїн, а при підозрі на малігнізацію КТ або МРТ.
8. методом для відокремлювання простого стеатозу від стеатогепатиту є біопсія печінки.

3. ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З НАЖХП (2010 – 2011)

Лікування пацієнтів з НАЖХП полягає в терапії захворювань печінки, а також корекції супутніх метаболічних станів, таких як ожиріння, гіперліпідемія, ІР та ЦД 2 типу. Оскільки пацієнти з НАЖХП без стеатогепатиту мають найкращі прогнози, лікування повинне бути рекомендовано тільки пацієнтам з НАСГ.

3.1. Зміна способу життя

Багато досліджень з використанням УЗД, МРТ та спектроскопії свідчать, що зміна способу життя може знизити рівень амінотрансфераз і зменшити ступінь стеатозу печінки [73-94]. В мета-аналізі 15 клінічних досліджень, які охоплюють період з 1967 по 2000 рік, показано зменшення рівня амінотрансфераз і жирової дистрофії печінки за даними УЗД при використанні різних дієт з обмеженням калорійності і зміною складу макронутрієнтів (зниження вмісту вуглеводів, жирів, переважання ненасичених проти насичених жирів) [95]. Однак, ці ранні дослідження були непереконливими через невелику кількість досліджуваних, погану контрольованість і низьке використання гістології в якості первинної кінцевої точки. Пізніші неконтрольовані дослідження з використанням гістологічної оцінки підтвердили ці позитивні зміни при корекції способу життя [96-98].

Ефективність комбінації орлістату (інгібітор кишкової ліпази) в поєднанні зі зміною способу життя була досліджена у двох рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД). У дослідженні Ziegler-Sagi і співавт. [99] повідомляється, що орлістат приводить до зниження АЛТ і стеатозу за даними УЗД, але його вплив на гістологію печінки не оцінювалася. В дослідженні Harrison і співавт. показано, що використання орлістату не впливало на масу тіла або гістологію печінки [100].

Втрата ваги тіла внаслідок зміни способу життя (дієта, зміна харчової поведінки і 200 хвилин в тиждень помірної фізичної активності протягом 48 тижнів) в якості кращого засобу для поліпшення гістологічної картини печінки при НАСГ показано РКД, яке містило 31 пацієнтів з ожирінням та з НАСГ [101]. Інтенсивні зміни дали 9,3% втрати ваги (у порівнянні з 0,2% лише при зміні дієти), та призвели до зменшення стеатозу, некрозу і запалення, але не вплинули на ступінь фіброзу. Важливо відзначити, що учасники з $\geq 7\%$ втрати ваги мали значне зменшення стеатозу, лобулярного запалення, балонної дистрофії, і показників NAFLD Activity Score (NAS) [101]. Аналогічні дані наведені в дослідженні Harrison і співавт. [100], де учасники, які втратили $> 5\%$ ваги тіла мали достовірне зменшення стеатозу, в той час як люди з $\geq 9\%$ втратою ваги мали ще більше зменшення стеатозу, лобулярного запалення, балонної дистрофії і показників NAS.

Ряд останніх досліджень з використанням МР-спектроскопії проводилось для оцінки змін вмісту ліпідів в печінці у відповідь на зміну способу життя. Результати цих досліджень з використанням різних заходів, а саме – лише дієти [81, 83, 84, 89, 92, 93] або в комбінації з різними приписами вправ [82, 85-88, 92, 94] послідовно показали значне зниження в печінці ліпідів в середньому на 40% (від 20% до 81%). Ступінь зменшення вмісту ліпідів в печінці була пропорційна інтенсивності зміну способу життя і, як правило, потребувала зменшення маси тіла від 5 до 10%. [82, 88, 92].

Ефект лише фізичних вправ без дієтичних змін на жирову дистрофію печінки оцінювався в чотирьох дослідженнях з використанням МР-спектроскопії [102-105]. Програма фізичних вправ складалася з 2-3 сеансів на тиждень по 30-60 хвилин протягом 6 – 12 тижнів. У всіх дослідженнях, крім одного, [101] вміст ліпідів в печінці зменшився без істотної зміни маси тіла.

Рекомендації (2011)

16. Втрата ваги тіла, яка досягається за рахунок низькокалорійної дієти та/ або у поєднанні з підвищеною фізичною активністю знижує жирову дистрофію печінки (Сила рекомендації - 1, доказовість - А).

17. Втрата ваги тіла хоча б 3-5% необхідна для зменшення стеатозу, проте для зменшення інтенсивності некрозу і запалення може знадобитися

більш значна втрата ваги (більше 10%) (Сила рекомендації - 1, доказовість - В).

18. Збільшення фізичного навантаження у якості монотерапії у дорослих пацієнтів з НАЖХП може призвести до зменшення жирової дистрофії печінки, але його здатність поліпшити інші аспекти гістології печінки залишається невідомою (Сила рекомендації - 1, доказовість - В).

3.2. Сенситайзери інсуліну (2011)

Метформін

Кілька досліджень вивчали вплив метформіну на амінотрансферази та гістологію печінки у пацієнтів з НАСГ. Ранні невеликі, відкриті дослідження продемонстрували зниження резистентності до інсуліну та рівню амінотрансфераз [106-108], але тільки незначне поліпшення гістології печінки [107, 108]. Проводилось відкрите дослідження, що складалось з 110 пацієнтів з НАСГ, які отримували метформін 2 г на день (55 пацієнтів), вітамін Е 800 МО на день (28 пацієнтів) або тільки дієтичне харчування, спрямоване на втрату ваги (27 пацієнтів) протягом 12 місяців [109]. У порівнянні з групою, що отримувала вітамін Е, або групою з лише дотриманням дієти, більш значне зниження рівня амінотрансфераз було при терапії метформіном. Тим не менш, було тільки невелике зменшення стеатозу печінки та запалення в підгрупі з 17 пацієнтів, що перенесли парні біопсії печінки при терапії метформіном. Під час 48-тижневого відкритого дослідження 26 пацієнтів, прийом метформіну зменшив активність НАСГ тільки у 30% пацієнтів, хоча при інтерпретації дослідження відзначена значна втрата ваги в респондентів (19% втратило більше 10 кілограмів) [110]. Naukeland і співавт. [112] повідомили про аналогічну відсутність ефективності за даними чисельних (n = 48) РКД, при порівнянні метформіну та плацебо з аналогічним харчуванням і фізичними вправами в обох групах. Інші дослідження також не змогли показати ефективність метформіну щодо печінкової чутливості до інсуліну, зниженню амінотрансфераз [111-116], або покращенню гістології печінки [111, 113, 116]. Недавній мета-аналіз [4] виявив що протягом 6-12 місяців прийом метформіну плюс зміна способу життя не більш поліпшили рівень амінотрансфераз та гістологію печінки, ніж лише зміна способу життя, незалежно від дози метформіну або наявності ЦД.

Рекомендація

19. Метформін не має істотного впливу на гістологічну картину печінки і не рекомендується в якості специфічного лікування захворювань печінки у дорослих пацієнтів з НАСГ (Сила рекомендації - 1, доказовість - А).

Коментарі робочої групи

Незважаючи на те, що терапія метформіном суттєво не змінює гістології печінки, його вплив на вуглеводний та ліпідний обмін може бути доцільним для контролю за метаболічними факторами ризику у хворих на НАЖХП в поєднанні з ЦД 2 типу

Тіазолідиніони (2012)

Декілька досліджень вивчали вплив піоглітазону і розіглітазону на рівень амінотрансфераз та гістологію печінки у дорослих пацієнтів з НАСГ. У ранньому неконтрольованому відкритому дослідженні [117] у 22 пацієнтів з підтвердженим біопсією НАСГ, розіглітазон зменшив рівень амінотрансфераз і жирової дистрофії печінки, ступінь балонування і запалення, але не рівень фіброзу. Але в подальших РКД, Ratziu і співавт.[118] відзначили, що розіглітазон знижує рівень амінотрансфераз і жирової дистрофії печінки, але не впливає на некротичне запалення та фіброз. Під час дворічного відкритого дослідження також були встановлені аналогічні результати [119]. Belfort і співавт. [120] проводили РКД піоглітазону (45 мг / добу) у пацієнтів з НАСГ з порушеною толерантністю до глюкози або з ЦД 2 типу. Хоча під час дослідження відбулося значне збільшення ваги ($2,5 \pm 0,5$ кг), препарат значно знизив рівень амінотрансфераз, вираженість стеатозу, балонування та запалення. Під впливом піоглітазону показники NAS покращилися у 73% хворих в той час як позитивні зміни спостерігались лише у 24% пацієнтів, які отримували плацебо ($p < 0,001$). Крім того, в групі з піоглітазоном спостерігалась тенденція до зменшення фіброзу. Aithal і співавт.[121] проводили, що порівнювало вплив зміни способу життя, прийому піоглітазону 30 мг / добу або плацебо протягом 12 місяців у 74 пацієнтів з НАСГ. У той час, як вираженість стеатозу не зазнала суттєвих змін, в групі з піоглітазоном вдалось досягти зменшення некрозу та фіброзу [121]. Дослідження PIVENS [122] – багатоцентрове РКД, що включало 247 пацієнтів з НАСГ без діабету, які приймали піоглітазон (30 мг/день), вітамін Е (800 МО/добу) або плацебо протягом 24 місяців. Первинною кінцевою точкою було поліпшення $NAS \geq 2$ балів, 1 бал поліпшення гепатоцелюлярного балонування і 1-точкове покращення за рахунок зменшення лобулярного запалення або стеатозу, при цьому не відзначалось збільшення фіброзу [122]. Це було досягнуто у 34% в групі піоглітазону порівняно з 19% у групі плацебо ($P = 0,04$ vs. плацебо) та 43% в групі вітаміну Е ($p = 0,001$ vs. плацебо) [122]. Так як це дослідження складалося з двох основних порівнянь (піоглітазон vs. плацебо і вітамін Е vs. плацебо), р-значення 0,025 вважалось доказовим апріорі. Таким чином, хоча було досягнуте певне гістологічне покращення в групі з піоглітазоном, але було зроблено висновок, що це лікування не відповідає досягненню первинної

кінцевої точки. Тим не менш, при лікуванні НАСГ ключової вторинної кінцевої точки було досягнуто в значно більшій кількості пацієнтів, які отримували піоглітазон, ніж у тих, що отримували плацебо (47% проти 21%, $p = 0,001$). [122]. Слід зазначити, що прийом піоглітазону був пов'язаний зі збільшенням ваги на 4,7 кг у порівнянні з плацебо ($p < 0,001$). Вітамін Е і піоглітазон добре переносилися і не було ніяких відмінностей та інших несприятливих подій.

У недавньому мета-аналізі [4], яке включало 5 РКД, було показано, що піоглітазон значно покращив рівень стеатозу (OR 4.05, 95% CI 2.58-6.35) і запалення (OR 3,53, 95% CI 2.21-5.64), але не фіброзу (OR 1,40, 95% CI 0.87-2.24).

Відбулась серйозна дискусія щодо довгострокової безпеки прийому тіазолідиндіонів стосовно серцево-судинних захворювань, застійної серцевої недостатності (ХСН), раку сечового міхура і втрати кісткової маси. У недавньому мета-аналізі [123] 19 випробувань, які включали в цілому 16 390 пацієнтів з ЦД 2 типу, лікування піоглітазоном було пов'язане зі значним зниженням (біля 18%) первинної летальності, інфаркту міокарда або інсульту ($p = 0,005$). Тим не менш, існує також більш високий рівень хронічної серцевої недостатності при прийомі піоглітазону (2,3% проти 1,8% в контрольній групі, $p = 0,002$), так що необхідно проявляти обережність при розгляді питання про його використання у пацієнтів з порушеннями функції міокарда. У зв'язку з підвищеним ризиком коронарних подій, розіглітазон більше не продається в Європі, і його використання досить обмежене в Сполучених Штатах.

Рекомендація

20. Піоглітазон може бути використаний для лікування гістологічно верифікованого НАСГ. Слід зазначити, що більшість пацієнтів, які брали участь у клінічних випробуваннях, в яких досліджували піоглітазон при НАСГ, не страждали на ЦД, і що довгострокова безпека та ефективність прийому піоглітазону у пацієнтів з НАСГ не вивчалась (Сила рекомендації - 1, доказовість - B).

Коментарі робочої групи

Враховуючи відсутність інформації щодо довгострокової безпеки прийому тіазолідиндіонів при НАЖБП відносно ризику серцево-судинних захворювань, хронічної серцевої недостатності, раку сечового міхура, і втрати кісткової маси, їх використання повинно бути обмежено РКД та використовуватись лише у не відповідачів на модифікацію образу життя.

3.3. Вітамін Е (2012 – 2013)

Оксидативний стрес розглядається як ключовий механізм гепатоцелюлярного ушкодження і прогресування захворювання у пацієнтів з НАСГ. Антиоксидант вітамін Е вивчався щодо лікування НАСГ [124-128]. Порівнювати ці дослідження важко через відмінності у критеріях включення в дослідження, різні дози вітаміну Е і неясними формами використання вітаміну Е, що могло б вплинути на його біодоступність, додаткове використання інших антиоксидантів або інших медикаментів та обмежених гістологічних даних для оцінки результатів. Крім того, більшість досліджень не відповідали опублікованим CONSORT критеріям для клінічних випробувань.

Незважаючи на ці обмеження, можна резюмувати, що:

- 1) використання вітаміну Е пов'язано зі зниженням амінотрансфераз у пацієнтів з НАСГ;
- 2) дослідження, в яких оцінювалися гістологічні кінцеві точки показують, що вітамін Е викликає поліпшення стеатозу, запалення, балонної дистрофії і стеатогепатиту у дорослих пацієнтів з НАСГ;
- 3) вітамін Е не впливає на фіброз печінки.

Хоча два мета-аналізи [8, 129] показали значні гістологічні переваги вітаміну Е у хворих на НАСГ, ці аналізи проводилися до PIVENS [122] і TONIC [130] досліджень, що були опубліковані. У найбільшому клінічному дослідженні (PIVENS) [122] із зареєстрованих на сьогоднішній день, в чистому вигляді б-токоферол вводили перорально в дозі 800 МО/ добу протягом 96 тижнів. Первинна кінцева точка, як вже говорилося раніше, була досягнута у значно більшого числа учасників, які отримували вітамін Е в порівнянні з плацебо (42% проти 19%, $P < 0,001$).

Одне зі дискусійних питань, що пов'язане з вітаміном Е є збільшення смертності від усіх причин. Деякі мета-аналізи повідомили про зростання смертності від усіх причин з високою дозою вітаміну Е [131, 132], але інші не змогли підтвердити такі дані [133-135]. Недавно опубліковані РКД показали, що вітамін Е в дозі 400 МО/день збільшує ризик раку простати у відносно здорових чоловіків (абсолютне збільшення на 1,6 на 1000 людино-років використання вітаміну Е) [136].

Рекомендація (2013)

21. Вітамін Е (б-токоферол) в добовій дозі 800 МО/добу покращує гістологічну картину печінки у дорослих пацієнтів з підтвердженим біопсією НАСГ, без ЦД, і тому його слід розглядати в якості першої лінії фармакотерапії для даної популяції пацієнтів (Сила рекомендації -1, доказовість - B).

22. До отримання даних, що підтверджують його ефективність, вітамін E не рекомендується для лікування НАСГ у хворих на ЦД, гістологічно неперифікованому НАЖХП, криптогенному цирозі, або цирозі печінки при НАСГ (Сила рекомендації - 1, доказовість - С).

Коментар робочої групи

Існує багато доказів позитивного впливу вітаміну E на печінку у пацієнтів без ЦД з підтвердженим біопсією НАСГ, показано економічну ефективність такого підходу. Проте високі дози препарату пов'язані з підвищенням летальності від усіх причин, зокрема, від геморрагічного інсульту і раку передміхурової залози. Необхідно подальше вивчення безпеки препарату.

3.4. Урсодезоксихолева кислота (УДХК), омега-3 жирні кислоти та інші препарати (2013)

В деяких дослідженнях [126, 137-140] які вивчали ефективність УДХК (у звичайних і високих дозах) було показано зменшення рівня амінотрансфераз та стеатозу у пацієнтів з НАЖХП та гістології печінки у пацієнтів з НАСГ. Проте всі ці дослідження, крім одного [139], представляли попередні дослідження з невеликим числом учасників та/ або сурогатними кінцевими точками. Результати єдиного великого мультицентрового РКД переконливо показали, що УДХК не дає ніяких гістологічних переваг в порівнянні з плацебо у пацієнтів з НАСГ [139]. Омега-3 жирні кислоти, що затверджені в даний час в Сполучених Штатах для лікування гіпертригліцеридемії, були досліджені щодо лікування НАЖХП на тваринних моделях і у людей [141]. В недавньому огляді опублікованої літератури [142], щодо використання омега-3 жирних кислот при НАЖХП, є експериментальні докази на підтримку її використання, але інтерпретація досліджень у людей була обмежена невеликим розміром вибірки і методологічними недоліками. Велике багатоцентрове дослідження однієї омега-3 жирної кислоти (ейкозапентаєнова кислота) для лікування НАСГ триває в Сполучених Штатах. Більше десятка інших різних агентів були досліджені в невеликих, концептуальних дослідженнях, однак їх детальна оцінка виходить за рамки даного керівництва.

Рекомендації

23. УДХК не рекомендується для лікування НАЖХП і НАСГ (Сила рекомендації - 1, доказовість - В).

24. Передчасно рекомендувати омега-3 жирні кислоти для специфічного лікування НАЖХП або НАСГ, але їх можна розглядати в якості препаратів першої лінії для лікування гіпертригліцеридемії у пацієнтів з НАЖХП (Сила рекомендації - 1, доказовість - В).

Коментарі робочої групи

Не вказано рекомендований термін лікування. EASL рекомендує 1-2 річний курс терапії глітазонами або вітаміном E разом з високими дозами УДХК.

3.5. Баріатрична хірургія (2013 – 2014)

Через велику кількість пацієнтів, що перенесли хірургічне втручання та мали НАЖХП, спостерігається інтерес до баріатричної хірургії в якості можливого варіанту лікування НАСГ. Є кілька ретроспективних і проспективних групових досліджень, які порівнювали гістологію печінки у огрядних людей до і після хірургії ожиріння. На жаль, у більшості цих досліджень, біопсії печінки були виконані з різною періодичністю. Одним із винятків є дослідження Mathurin *і співавт.*, [143], що проспективно оцінювали клінічні і метаболічні дані з гістологією печінки до та через 1 і через 5 років після баріатричного хірургічного втручання в 381 дорослих пацієнтів з тяжким ожирінням. Бандажування шлунка, біліо-кишковий анастомоз і шлунковий анастомоз було виконано у 56%, 23% і 21% пацієнтів відповідно. В порівнянні з базовим, було значне поліпшення в поширеності і ступені стеатозу та балонування через 1 і 5 років після баріатричних втручань. У пацієнтів з імовірним чи достовірним НАСГ на початку дослідження ($n = 99$) відбулося значне покращення стеатозу, зменшення балонної дістрофії і інших гістологічних показників, що характеризують запалення через 1 і 5 років після баріатричних втручань. Більшість гістологічних покращень були очевидні на 1 рік після втручання без відмінності в гістології печінки від 1 до 5 років після баріатричних втручань. Цікаво, що невелике, але статистично значуще збільшення середнього балу фіброзу було відзначено протягом 5 років після баріатричної хірургії (з $0,27 \pm 0,55$ с початку до $0,36 \pm 0,59$, $p = 0,001$). Незважаючи на це збільшення, протягом 5 років 96% пацієнтам виставлені показники фіброзу $\leq F1$ і 0,5% мали F3, показуючи, що не має клінічно значущого погіршення фіброзу, яке може бути віднесене безпосередньо до процедури. В підгрупі пацієнтів з імовірним чи певним НАСГ на початку дослідження не було погіршення фіброзу на 1 і 5 рік, в порівнянні з вихідними даними біопсії печінки. Так як жоден пацієнт в дослідженні не мав F3 і F4 стадії на початку дослідження, ефект баріатричного втручання у пацієнтів з фіброзом і цирозом печінки не може бути оцінений.

Два мета-аналізи [144, 145] оцінювали ефект баріатричних втручань на гістологію печінки у пацієнтів з НАЖХП. Мета-аналіз Mummadi *і співавт.*, [144] показав, що стеатоз, стеатогепатит, фіброз поліпшуються або повністю зникають після баріатричних втручань. Тим не менш, нещодавно опубліковані дані Кокрановського огляду [145] дають висновок щодо відсутності РКД або

мультицентрових РКД, що перешкоджає остаточній оцінці користі і шкоди бариатричної хірургії в якості терапевтичного підходу для пацієнтів з НАСГ.

Рекомендації

25. Баріатричні хірургічні втручання не протипоказані пацієнтам, які страждають ожирінням з НАЖХП або НАСГ (без верифікованого цирозу) (Сила рекомендації - 1, доказовість - А).

26. Тип, безпечність та ефективність бариатричної хірургії у тучних пацієнтів з встановленим цирозом печінки внаслідок НАСГ ще не вивчено (Сила рекомендації - 1, доказовість - В).

27. Передчасно розглядати бариатричну хірургію як рекомендований спосіб лікування НАСГ (Сила рекомендації – 1, доказовість - В).

Коментарі робочої групи

Значна втрата ваги тіла внаслідок оперативного лікування ожиріння позитивно впливає на ознаки запалення та фіброзу, хоча довгостроковий прогноз неясний. Під час операції повинна бути виконана біопсія печінки для уточнення діагнозу.

3.6. Вживання алкоголю у пацієнтів з НАЖХП і НАСГ (2014)

Зловживання алкоголем є фактором ризику для хронічної хвороби печінки і його слід уникати у пацієнтів з НАЖХП і НАСГ. Національний інститут зі зловживання алкоголем і алкоголізму (NIAAA) відзначає збільшення ризику при вживанні >4 алкогольних напоїв (1 алкогольний напій – 10 грам етанолу) на будь-який день або >14 напоїв на тиждень у чоловіків і >3 напоїв на будь-який день або >7 напоїв на тиждень у жінок [146]. Кілька недавніх перехресних досліджень [147-153] передбачають благотворний вплив незначного споживання алкоголю (в середньому <1 напою на день) на наявність (визначену біохімічно або візуалізацією) і тяжкість НАЖХП. Наразі немає досліджень, що стосуються впливу поточного споживання алкоголю на тяжкість захворювання або перебіг НАЖХП або НАСГ. Вплив помірного вживання алкоголю на серцево-судинну систему та ризик розвитку раку не було досліджено у пацієнтів з НАЖХП.

Рекомендації

28. Пацієнти з НАЖХП не повинні споживати великі кількості алкоголю (Сила -1, доказовість - В).

29. Жодні рекомендації не можуть бути дані щодо незначного споживання алкоголю у пацієнтів з НАЖХП (Сила - 1, доказовість - В).

Коментарі

При відсутності РКД, всі керівництва не рекомендують низькі та помірні дози алкоголю в якості профілактичних та терапевтичних стратегій проти НАЖХП.

3.7. Застосування статинів у пацієнтів з НАЖХП і НАСГ (2014)

Пацієнти з НАЖХП і НАСГ мають підвищений ризик серцево-судинних захворювань і в деяких дослідженнях встановлено, що серцево-судинні захворювання є найбільш поширеними причинами смертності у цих пацієнтів [6]. Пацієнти з НАЖХП повинні бути стратифіковані за ризиком серцево-судинних захворювань та факторами серцево-судинного ризику [154]. Лікування дисліпідемії слід розглядати в загальному контексті зниження серцево-судинних ризиків у пацієнтів з НАЖХП [154].

Статини є важливим класом препаратів для лікування дисліпідемії, однак небажано використання статинів у хворих з підозрою або встановленим хронічним захворюванням печінки, у тому числі НАЖХП і НАСГ. Незважаючи на підвищення амінотрансфераз, що не є рідкістю у пацієнтів, які отримували статини, серйозне ушкодження печінки від статинів рідко зустрічається в клінічній практиці. За останнє десятиліття, одне рандомізоване клінічне дослідження та кілька ретроспективних і проспективних досліджень [155-159] встановили, що (а) статини безпечні у пацієнтів із захворюваннями печінки і (б) немає ніяких доказів того, що у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки в тому числі на НАЖХП і НАСГ, є більш високий ризик серйозного пошкодження печінки від статинів, ніж без захворювань печінки.

Кілька досліджень показали, що статини можуть поліпшити біохімічні показники печінки і гістологію у пацієнтів з НАСГ [159-167]. Ці дослідження складалася з невеликої кількості пацієнтів і не були ретельно розроблені. Недавній аналіз результатів дослідження серцево-судинних ризиків GREACE, [165] відзначив, що статини значно поліпшили біохімічні показники печінки і серцево-судинні прогнози у пацієнтів з підвищеним рівнем печінкових ферментів у хворих на НАЖХП. Немає РКД з гістологічними даними, в яких досліджувались статини в лікуванні НАСГ.

Рекомендації (2015)

30. Враховуючи недостатність доказів про збільшення ризику розвитку важкого медикаментозно індукованого ураження печінки у пацієнтів з НАЖХП і НАСГ при прийомі статинів, останні можуть бути використані для лікування дисліпідемії у пацієнтів з НАЖХП і НАСГ (Сила рекомендації - 1, доказовість - B).

31. До проведення рандомізованих клінічних досліджень з гістологічним контролем ефективності лікування статинами ці препарати не рекомендовано використовувати при лікуванні НАСГ (Сила рекомендації - I, доказовість - B).

Коментарі робочої групи. Фармакологічну терапію рекомендовано використовувати лише при НАСГ.

Є велика кількість доказів позитивного ефекту піоглітазона з вітаміном E на печінку у пацієнтів з гістологічно підтвердженим НАСГ без ЦД, показано їх економічну ефективність. Але, піоглітазон, вітамін E та УДХК мають побічні ефекти. Побічною дією піоглітазону є збільшення ваги тіла та підвищений ризик застійної серцевої недостатності, переломи кісток, та рак сечового міхура. З високими дозами вітаміну E було пов'язано підвищення смертності внаслідок усіх причин зростання геморагічного інсульту та раку передміхурової залози. Високі дози УДХК викликають діарею та дискомфорт в животі. Сьогодні не існує переконливих даних щодо високого профілю безпеки цих препаратів при довгостроковому використанні рекомендованої фармакологічної терапії при НАСГ. Використання інших препаратів, які традиційно застосовувались для лікування НАЖХП (сілімарін/ сілібінін, есенціальні фосфоліпіди, препарати бетаїна, адеметіоніну, пентоксіфіліну, сартанів, альфа-ліпоєвої кислоти) не внесено до рекомендацій у зв'язку з відсутністю достатнього гістологічного контролю ефективності при НАСГ. Існує патогенетичне підґрунтя застосування пробіотиків у лікуванні НАСГ, але це теж потребує досліджень.

4. НАЖХП У ПАЦІЄНТІВ З ІНШИМИ ХРОНІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПЕЧІНКИ (2015)

Через високу поширеність факторів ризику НАЖХП і НАСГ не є рідкістю виявлення у пацієнтів з іншими хронічними захворюваннями печінки гістологічних особливостей НАЖХП [168]. Супутній стеатоз печінки є поширеним при хронічному гепатиті С (ВГС) і тісно пов'язаний з більш пізніми стадіями захворювань печінки [169-171]. Інше велике дослідження показало високу поширеність жирової дистрофії (40,5%) та стеатогепатиту (15%) у пацієнтів з первинним біліарним цирозом [172]. Розвиток стеатозу і стеатогепатиту у цьому дослідженні пов'язувався з зловживанням алкоголю. У клінічній практиці не є рідкістю у огрядних і/або пацієнтів з ЦД і автоімунними захворюваннями печінки виявлення стеатозу і стеатогепатиту в біоптатах печінки.

Попередні дослідження показали, що ожиріння, ІР та жирова дистрофія печінки пов'язані з більш низькою відповіддю на лікування ПЕГ-інтерфероном і рібавирином для лікування ВГС [173-175]. Ожиріння не має аналогічної негативної відповіді до заснованих на використанні нових інгібіторів протеази в антивірусних програмах, [176-180], але ІР та її вплив на жирову дистрофію печінки досі не досліджений в достатній мірі. Не відомо, як лікування стеатозу і стеатогепатиту змінює перебіг інших хронічних захворювань печінки, таких як ВГС і первинний біліарний цироз. Крім того, не відома ефективність таких агентів як вітамін Е і піоглітазон щодо лікування стеатозу і стеатогепатиту у пацієнтів з іншими хронічними захворюваннями печінки.

Рекомендації

32. Очевидність стеатозу і стеатогепатиту у пацієнтів з іншими типами хронічних захворювань печінки потребує оцінки метаболічних факторів ризику та виявлення альтернативних етіологій для жирової дистрофії печінки. (Сила рекомендації - 1, доказовість - B)

33. Немає доказів доцільності призначення хворим з іншими видами хронічних захворювань печінки, що поєднуються з НАЖХП і НАСГ, вітаміну Е або піоглітазону для поліпшення перебігу захворювань печінки. (Сила рекомендації - 1, доказовість - B)

Різні рекомендації що стосуються клінічної практики

34. Пацієнтам з цирозом печінки, який розвинувся в кінці НАСГ повинно бути проведено скринінг варікозно розширених вен стравоходу та шлунка у відповідності з практичними рекомендаціями AASLD / ACG [181] (Сила рекомендації - 1, доказовість - B).

35. Пацієнтам з цирозом печінки внаслідок НАСГ повинно бути виконувати скринінг щодо гепатоцелюлярної карциноми відповідно до практичних рекомендацій AASLD / ACG [182] (Сила рекомендації - 1, доказовість - B).

36. Наявні дані не дозволяють рекомендувати регулярне повторення біопсії печінки у пацієнтів з НАЖГ або НАСГ (Сила рекомендації - 2, доказовість - C).

Єдина точка зору відносно моніторингу НАЖХП відсутня. Згідно The College of Family Physicians of Canada, кожні 6 місяців підлягають контролю антропометричні параметри (маса тіла, ІМТ, окружність талії), сироваткові печінкові тести (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ), сироваткові метаболічні тести (глюкоза, ТГ, холестерин ЛПНЩ и ЛПВЩ, інсулін); щорічно УЗД печінки [Grattagliano I., Portincasa P., Palmieri V.O. // Can. Fam. Physician. – 2007. – Vol.

53. – Р. 857–863., 1,3] . Допомога хворим з НАЖХП повинна надаватись на первинному рівні. Направлення до консультантів необхідно для рішення питання щодо біопсії печінки та бариатричного лікування. Конкретних рекомендацій щодо скринінгу розвитку ГЦК у пацієнтів НАЖХП не достатньо, і немає ніяких даних про економічну ефективність програм спостереження у цих хворих. Необхідно виявити кардіометаболічні, гепатологічні та онкологічні ризики у окремих пацієнтів та розробляти індивідуальний графік спостереження.

Рекомендації, засновані на доказовій медицині - результати клінічних досліджень, які проводять на ретельно відібраних пацієнтах за допомогою загальноновизнаних методик. Подібні дані демонструють середні показники відповідей на лікування, і залишається невирішеним головне питання – як відреагував конкретний пацієнт на лікування і з чим це пов'язано. Індивідуальний підхід у лікуванні пацієнта залежить від уподобань та потреб окремо взятого пацієнта, а також очікуваної користі, яка виправдає обрану тактику лікування. Даний підхід особливо важливий для пацієнтів з НАЖХП .

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Eddy DM. A manual for assessing health practices and designing practice guidelines. Philadelphia. American College of Physicians. 1996;1-126.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schunemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336: 924-926.
3. Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their management. *Hepatology* 2009;49:306-317.
4. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34: 274-285.
5. Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *HEPATOLOGY* 2010;52:774-788.
6. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010; 363:1341-1350.
7. G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Annals of Medicine* 2011;43(8):617-49.
8. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *HEPATOLOGY* 2010;52:79-104.
9. Suzuki A, Angulo P, Lymp J, St Sauver J, Muto A, Okada T, Lindor K.. Chronological development of elevated aminotransferases in a nonalcoholic population. *HEPATOLOGY*. 2005;41(1):64-71.
10. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. The metabolic syndrome as a predictor of non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005;143(10):722-8.
11. Whalley S, Puvanachandra P, Desai A, Kennedy H. *HEPATOLOGY* outpatient service provision in secondary care: a study of liver disease incidence and resource costs. *Clin Med*. 2007;7(2):119-24.
12. Lee JY, Kim KM, Lee SG, Yu E, Lim YS, Lee HC, Chung YH, Lee YS, Suh DJ. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. *J Hepatol*. 2007;47(2): 239-44.
13. Marcos A, Fischer RA, Ham JM, Olzinski AT, Shiffman ML, Sanyal AJ, Luketic VA, Sterling RK, Olbrisch ME, Posner MP. *Transplantation* 2000;69:2410-2415.
14. Williams CD, Stenger J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, Landt CL, Harrison SA. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastro-enterology* 2011;140:124-131.

15. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *HEPA-TOLOGY*. 2004;40:1387-95.
16. Boza C, Riquelme A, Ibañez L, Duarte I, Norero E, Viviani P, Soza A, Fernandez JI, Raddatz A, Guzman S, Arrese M. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in obese patients undergoing gastric bypass. *Obes Surg*. 2005;15:1148-53.
17. Haentjens P, Massaad D, Reynaert H, Peeters E, Van Meerhaeghe A, Vinken S, Poppe K, Velkeniers B. Identifying non-alcoholic fatty liver disease among asymptomatic overweight and obese individuals by clinical and biochemical characteristics. *Acta Clin Belg*. 2009;64:483-93.
18. Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol*. 2006;45:600-6.
19. Colicchio P, Tarantino G, del Genio F, Sorrentino P, Saldalamacchia G, Finelli C, Conca P, Contaldo F, Pasanisi F. Non-alcoholic fatty liver disease in young adult severely obese non-diabetic patients in South Italy. *Ann Nutr Metab*. 2005;49:289-95.
20. Beymer C, Kowdley KV, Larson A, Edmonson P, Dellinger EP, Flum DR. Prevalence and predictors of asymptomatic liver disease in patients undergoing gastric bypass surgery. *Arch Surg*. 2003;138: 1240-4.
21. Leite NC, Salles GF, Araujo AL, Villela-Nogueira CA, Cardoso CR. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int*. 2009;29:113-9.
22. Prashanth M, Ganesh HK, Vima MV, John M, Bandgar T, Joshi SR, Shah SR, Rathi PM, Joshi AS, Thakkar H, Menon PS, Shah NS. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India*. 2009;57:205-10.
23. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci* 2000;45: 1929-1934.
24. Li H, Wang YJ, Tan K, Zeng L, Liu L, Liu FJ, Zhou TY, Chen EQ, Tang H. Prevalence and risk factors of fatty liver disease in Chengdu, Southwest China. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2009;8(4):377-82.
25. Amarapurkar D, Kamani P, Patel N, Gupte P, Kumar P, Agal S, Baijal R, Lala S, Chaudhary D, Deshpande A. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: population based study. *Ann Hepatol*. 2007;6(3):161-26. Park SH, Jeon WK, Kim SH, Kim HJ, Park DI, Cho YK, Sung IK, Sohn CI, Keum DK, Kim BI. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(1 Pt 1):138-43.
27. Frith J, Day CP, Henderson E, Burt AD, Newton JL. Non-alcoholic fatty liver disease in older people. *Gerontology*. 2009;55(6):607-13.
28. Chen CH, Huang MH, Yang JC, Nien CK, Yang CC, Yeh YH, Yueh SK. Prevalence and etiology of elevated serum alanine aminotransferase level in an adult population in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:1482-9.
29. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008; 49:608-12.

30. Hashimoto E, Yatsuji S, Kaneda H, Yoshioka Y, Taniai M, Tokushige K, Shiratori K. The characteristics and natural history of Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res.* 2005; 33(2):72-6.
31. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2005 1;129: 113-21.
HEPATOLOGY, Vol. 55, No. 6, 2012
CHALASANI ET AL. 2019
32. Chen ZW, Chen LY, Dai HL, Chen JH, Fang LZ. Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2008 Aug; 9(8):616-22.
33. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:960-7.
34. Kallwitz ER, Kumar M, Aggarwal R, Berger R, Layden-Almer J, Gupta N, Cotler SJ. Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease in an obesity clinic: the impact of triglycerides. *Dig Dis Sci.* 2008;53: 1358-63.
35. Wagenknecht LE, Scherzinger AL, Stamm ER, Hanley AJ, Norris JM, Chen YD, Bryer-Ash M, Haffner SM, Rotter JJ. Correlates and heritability of nonalcoholic fatty liver disease in a minority cohort. *Obesity* 2009;17:1240-6.
36. Fischer GE, Bialek SP, Homan CE, Livingston SE, McMahon BJ. Chronic liver disease among Alaska-Native people, 2003—2004. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:363-70.
37. Bialek SR, Redd JT, Lynch A, Vogt T, Lewis S, Wilson C, Bell BE. Chronic liver disease among two American Indian patient populations in the southwestern United States, 2000-2003. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:949-54.
38. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology.* 1999 Jun; 116(6): 1413-9.
39. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, Christoffersen P, Jensen LB, Sørensen TI, Becker U, Bendtsen F. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut.* 2004 May;53(5):750-5.
40. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *HEPATOLOGY.* 2006;44:865-73.
41. W Dunn, R Xu, D Wingard, C Rogers, P Angulo, ZM Younossi, JB Schwimmer. Suspected Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Mortality Risk in a Population-based Cohort Study. *Am J of Gastroenterology* 2008;103:2263-71.
42. N Rafiq, CH Bai, Y Fang, M Srishord, A McCullough, T Gramlich, ZM Younossi. Long-Term Follow-Up of Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver. *Clinical Gastro and HEPATOLOGY* 2009;7:234-8.
43. Dam-Larsen S, Becker U, Franzmann MB, Larsen K, Christoffersen P, Bendtsen F. Final results of a long-term, clinical follow-up in fatty liver patients. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44(10):1236-43.

44. M Stepanova, N Rafiq, ZM. Younossi. Components of metabolic syndrome as independent predictors of mortality in chronic liver disease: A population-based study. *Gut*. 2010;59 (10):1410-5.
45. Sbdereberg C, Stal P, Askling J, Glaumann H, Lindberg G, Marmur J, Hultcrantz R. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *HEPATOLOGY*. 2010;51:595-602.
46. Caldwell SH, Crespo DM. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2004;40:578-84.
47. Browning JD, Kumar KS, Saboorian MH, Thiele DL. Ethnic differences in the prevalence of cryptogenic cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:292-8.
48. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, Musso A, De Paolis P, Capussotti L, Salizzoni M, Rizzetto M. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2002;123:134-40.
49. Hashimoto E, Yatsuji S, Tobari M, Tani M, Torii N, Tokushige K, Shiratori K. hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol*. 2009;44 Suppl 19:89-95.
50. Smedile A, Bugianesi E. Steatosis and hepatocellular carcinoma risk. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2005;9:291-3.
51. Takuma Y, Nouse K. Nonalcoholic steatohepatitis-associated hepatocellular carcinoma: our case series and literature review. *World J Gastroenterol*. 2010;16:1436-41.
52. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factor of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *HEPATOLOGY* 2010;51: 1972-1978.
53. Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, Koike S, Arli S, Imai Y, et al. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9: 428-433.
54. Hui JM, Kench JG, Chitturi S, Sud A, Farrell GC, Byth K, et al. Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. *HEPATOLOGY* 2003;38:420-427.
55. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *HEPATOLOGY* 2006;42:132-138.
56. Yatsuji S, Hashimoto E, Tobari M, Tani M, Tokushige K, Shiratori K. Clinical features and outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:248-254.
57. Bhala N, Angulo P, van der Poorten D, Lee E, Hui JM, Saracco G, Adams LA, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis. An international collaborative study. *HEPATOLOGY* 2011;54(4):1208-16.

58. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley DE, Chalasani N, Lavine JE, Ratzliff V, McCullough A. End points and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *HEPATOLOGY* 2011;54:344-353.
59. Liagnunsakul S, Chalasani N. What do we recommend our patients with NAFLD about alcohol consumption? *Am J Gastroenterol* 2012 (In press)
60. Struben VM, Hespdenheide EE, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis within kindreds. *Am J Med* 2000; 108:9-13.
61. Willner IR, Walters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2957-2961.
62. Abdelmalek MF, Liu C, Shuster J, Nelson DR, Asal NR. Familial aggregation of insulin resistance in first-degree relatives of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1162-1169.
63. Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE, Salem R, Campbell N, Schork NJ, et al. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2009;136:1585-1592.
64. Kowdley KV. The role of iron in nonalcoholic fatty liver disease: the story continues. *Gastroenterology* 2010;138:817-819.
65. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell PW, Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *HEPATOLOGY* 2011;54:328 - 343.
66. Vuppalanchi R, Gould RJ, Wilson LA, Unalp-Arida A, Cummings OW, Chalasani N, Kowdley KV. Clinical significance of serum auto-antibodies in patients with NAFLD: results from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatology* 2011; ePub ahead of print.
67. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *HEPATOLOGY* 2003;37: 917-923.
68. Kang H, Greenson JK, Omo JT et al. Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate, and lower fat diet in patients with NAFLD. *Am J Gastroenterol* 2006;101: 2247-2253.
69. Ryan MC, Wilson AM, Slavin J et al. Associations between liver histology and severity of the metabolic syndrome in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 2005;28:1222-1224.
70. Wieckowska A, Zein NN, Yerian LM, Lopez AR, McCullough AJ, Feldstein AE. In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel bio-marker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease. *HEPATOLOGY* 2006;44:27-33.
71. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt DA, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *HEPATOLOGY* 2007;45:846-854.
72. Wieckowski A, McCullough AJ, Feldstein AE. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future. *HEPATOLOGY* 2007;46:582-589.
73. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol.* 1991;12:224-229.

74. Palmer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology*. 1990;99:1408-1413.

75. Park HS, Kim MW, Shin ES. Effect of weight control on hepatic abnormalities in obese patients with fatty liver. *J Korean Med Sci*. 1995;10:414-421.

76. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S, et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol*. 1997;27:103-107.

77. Kugelmas M, Hill DB, Vivian B, Marsano L, McClain CJ. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *HEPATOLOGY* 2003;38:413-419.

78. Sreenivasa Baba CS, Alexander G, Kalyani B, Pandey R, Rastogi S, Pandey A, et al. Effect of exercise and dietary modification on serum aminotransferase levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21:191-198.

79. Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB, Ash S, Purdie DM, Clouston AD, Powell EE. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut*. 2004;53:413-419.

80. Suzuki A, Lindor K, Saver J, Lymp J, Mendes F, Muto A, Okada T, et al. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2005;43:1060-1066.

81. Tiikkainen M, Bergholm R, Vehkavaara S, Rissanen A, Hakkinen AM, Tamminen M, Teramo K, Yki-Jarvinen H. Effects of identical weight loss on body composition and features of insulin resistance in obese women with high and low liver fat content. *Diabetes* 2003;52:701-707.

82. Tamura Y, Tanaka Y, Sato F, Choi JB, Watada H, Niwa M, et al. Effects of diet and exercise on muscle and liver intracellular lipid contents and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3191-196.

83. Westerbacka J, Lammi K, Hakkinen AM, Rissanen A, Salminen I, Aro A, et al. Dietary fat content modifies liver fat in overweight non-diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2804-2809.

84. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005;54:603-608.

85. Larson-Meyer DE, Heilbronn LK, Redman LM, Newcomer BR, Frier MI, Anton S, Smith SR, Alfonso A, Ravussin E. Effect of calorie restriction with or without exercise on insulin sensitivity, β -cell function, fat cell size, and ectopic lipid in overweight subjects. *Diabetes Care* 2006;29:1337-1344.

86. Thomas EL, Brynes AE, Hamilton G, Patel N, Spong A, Goldin RD, Frost G, Bell JD, Taylor-Robinson SD. Effect of nutritional counselling on hepatic, muscle and adipose tissue fat content and distribution in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2006;12: 5813-5819.

87. Thamer C, Machann J, Stefan N, Haap M, Schafer S, Brenner S, Kantartzis K, Claussen C, Schick F, Haring H, Fritsche A. High visceral fat mass and high liver fat are associated with resistance to lifestyle intervention. *Obesity* 2007;15:531-538.
88. Schafer S, Kantartzis K, Machann J, Venter C, Niess A, Schick F, et al. Lifestyle intervention in individuals with normal versus impaired glucose tolerance. *Eur J Clin Invest* 2007;37:535-543.
89. Cowin GJ, Jonsson JR, Bauer JD, Ash S, Ali A, Osland EJ, Purdie DM, Clouston AD, Powell EE, Galloway GJ. Magnetic resonance imaging and spectroscopy for monitoring liver steatosis. *J Magn Reson Imaging* 2008;28:937-945.
90. Larson-Meyer DE, Newcomer BR, Heilbronn LK, Volaufova J, Smith SR, Alfonso AJ, Lefevre M, Rood JC, Williamson DA, Ravussin E. Effect of 6-month calorie restriction and exercise on serum and liver lipids and markers of liver function. *Obesity* 2008;16:1355-1362.
91. Viljanen AP, Iozzo P, Borra R, Kankaanpa M, Karmi A, Lautamaki R, Jarvisalo M, Parkkola R, Ronnema T, Guiducci L, Lehtimaki T, Rai-takari OT, Mari A, Nuutila P. Effect of weight loss on liver free fatty acid uptake and hepatic insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:50-55.
92. Kantartzis K, Thamer C, Peter A, Machann J, Schick F, Schraml C, et al. High cardiorespiratory fitness is an independent predictor of the reduction in liver fat during a lifestyle intervention in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2009;58:1281-1288.
93. Kirk E, Reeds DN, Finck BN, Mayurranjan SM, Patterson BW, Klein S. Dietary fat and carbohydrates differentially alter insulin sensitivity during caloric restriction. *Gastroenterology* 2009;136:1552-1560.
94. Lazo M, Solga SF, Horska A, Bonekamp S, Diehl AM, Brancati FL, Wagenknecht LE, Pi-Sunyer FX, Kahn S, Clark JM, for the Fatty Liver Subgroup of the Look Ahead Research Group. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:2156-2163.
95. Wang R, Koretz R, Yee H. Is weight reduction an effective therapy for nonalcoholic fatty liver? A systematic review. *Am J Med.* 2003; 115:554-559.
96. Hickman IJ, Clouston AD, Macdonald GA, Purdie DM, Prins JB, Ash S, et al. Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2002;51:89-94.
97. Huang MA, Greenon JK, Chao C, Anderson L, Peterman D, Jacobson J, et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Amer J Gastroenterol.* 2005;100:1072-1081.
98. Tandler D, Lin S, Yancy WS, Jr., Mavropoulos J, Sylvestre P, Rockey DC, et al. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Digestive Diseases & Sciences.* 2007;52:589-93.
99. Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, Webb M, Lurie Y, Santo M, et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:639-44.

100. Harrison SA, Brunt EM, Fecht WJ, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a randomized prospective trial. *Hepatology* 2009;49:80-86.
101. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *HEPATOLOGY* 2010;51:121-129.
102. Shojaee-Moradie F, Baynes KC, Pentecost C, Bell JD, Thomas EL, Jackson NC, et al. Exercise training reduces fatty acid availability and improves the insulin sensitivity of glucose metabolism. *Diabetologia* 2007;50:404-413.
103. Bonekamp S, Barone BB, Clark J, Stewart KJ. The effects of an exercise training intervention on hepatic steatosis [Abstract]. *HEPATOLOGY* 2008;48(Suppl.):806A.
104. Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, Smith K, Armstrong A, Thompson MW, et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *HEPATOLOGY* 2009;50:1105-1112.
105. van der Heijden GJ, Wang ZJ, Chu ZD, Sauer PJ, Haymond MW, Rodriguez LM, et al. A 12-week aerobic exercise program reduces hepatic fat accumulation and insulin resistance in obese, Hispanic adolescents. *Obesity* 2010;18:384-390.
106. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet*. 2001;358:893-4.
107. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, Ozgurtas T, Deveci S, Tuzun A, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:537-44.
108. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH, Jr., Perrillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:23-8.
109. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1082-90.
110. Loomba, R., Lutchman, G., Kleiner, D.E., Ricks, M., Feld, J.J. et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:172-182.
111. Shields WW, Thompson KE, Grice GA, Harrison SA, Coyle WJ. The effect of metformin and standard therapy versus standard therapy alone in nondiabetic patients with insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a pilot study. *Therap Adv Gastroenterol* 2009;2:157-63.
112. Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbø HB, et al. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:853-60.
113. Idilman R, Mizrak D, Corapcioglu D, Bektas M, Doganay B, Sayki M, et al. Clinical trial: insulin-sensitizing agents may reduce consequences of insulin resistance in individuals with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:200-208.

114. Duseja A, Das A, Dhiman RK, Chawla YK, Thumburu KT, Bhadada S, et al. Metformin is effective in achieving biochemical response in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) not responding to lifestyle interventions. *Ann Hepatol* 2007;6:222-226.
115. Nar A, Gedik O. The effect of metformin on leptin in obese patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease. *Acta Diabetol*. 2009;46:113-8.
116. Omer Z, Cetinkalp S, Akyildiz M, Yilmaz F, Batur Y, Yimaz C, Akarca U. Efficacy of insulin-sensitizing agents in nonalcoholic fatty liver disease. *European J Gastroenterol Hepatology*. 2010;22:18-23.
117. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology*. 2003;38: 1008-17.
118. Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heurtier A, Serfaty L, et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology* 2008;135:100-110.
119. Ratziu V, Charlotte F, Bernhardt C, Giral P, Halbron M, LeNaour G, Hartemann-Heurtier A, Bruckert E and Poynard T for the LIDO Study Group. Long-term efficacy of rosiglitazone in nonalcoholic steatohepatitis: results of the fatty liver improvement by rosiglitazone therapy (FLIRT 2) extension trial. *Hepatology* 2010;51:445-453.
120. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006;355:2297-307.
121. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;135:1176-1184.
122. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-1685.
123. Lincoff A, Wolski K, Nicholls S, Nissen S: Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007;298:1180-1188.
124. Hasegawa T, et al. Plasma transforming growth factor-beta1 level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1667-1672.
125. Harrison SA, et al. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2485-2490.
126. Dufour JF, et al. Swiss Association for the Study of the Liver. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1537-1543.
127. Sanyal AJ, et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1107-1115.

128. Yakaryilamz F, et al. Effects of vitamin E treatment on peroxisome proliferator-activated receptor-alpha expression and insulin resistance in patients with non-alcoholic steatohepatitis, results of a pilot study. *Intern Med J* 2007;37:229-235.
129. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Bjelakovic M, Nagorni A, Gluud C. Meta-analysis: antioxidant supplements for liver disease – the Cochrane Hepato-Biliary Group. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32:356-367.
130. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, et al for the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305:1659-68.
131. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersmara, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.
132. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements of primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis *JAMA*. 2007 Feb 28;297(8):842-57. Review. Erratum in: *JAMA*. 2008 Feb 20;299(7):765-766.
133. Berry D, Wathen JK, Newell M. Bayesian model averaging in meta-analysis: vitamin E supplementation and mortality. *Clin Trials* 2009;6: 28-41.
134. Gerss J, Kopcke W. The questionable association of vitamin E supplementation and mortality – inconsistent results of different meta-analytic approaches. *Cell Mol Biol* 2009;55 Suppl: OL 1111-20.
135. Dietrich M, Jacques PF, Pencina MJ, Lanier K, Keyes MJ, Kaur G, Wolf PA, D'Agostino RB, Vasan RS. Vitamin E supplement use and the incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality in the Framingham Heart Study: Does the underlying health status play a role? *Atherosclerosis* 2009;205:549-553.
136. Klein EA, Thompson IM, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer. The selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *JAMA* 2011; 306:1549-1556.
137. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcoholic induced steatohepatitis: a pilot study. *HEPATOLOGY* 1996;23:1464-1467..
138. Leushner U, Lindenthal B, Herrman G, Arnold JC, Rossle M, Cordes H-J, et al. High-dose Ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *HEPATOLOGY* 2010;52:472-479.
139. Lindor KD, Kowldy KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *HEPATOLOGY* 2004;39: 770-778.
140. Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, Mathurin P, Wartelle-Bladou C, Renou C, Sogni P, Maynard M, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2011;54:1011-1019.
141. Capanni M, Calella F, Biagini MR, Genise S, Raimondi L, Bedogni G, Svegliati-Baroni G, Sofi F, Milani S, Abbate R, Surrenti C, Casini A. Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients

with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2006;23: 1143-1151.

142. Masterton GS, Plevris JN, Hayes PC. Review article: omega-3 fatty acids - a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2010;31:679-692.

143. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, Pigeyre M, Verkindt H, Dharancy S, Louvet A, Romon

2022 CHALASANI ET AL.

HEPATOLOGY, June 2012

M, Pattou F. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced liver disease. *Gas-troenterology* 2009;137:532-540.

144. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygair S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastro and Hepatol* 2008;6:1396-1402.

145. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Barrientose-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Lizardi-Cervera J, Uribe M. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art No: CD007340. DOI:10:1002/14641858.

146. <http://rethinkingdrinking.niaaa.nih.gov/IsYourDrinkingPatternRisky/WhatsAtRiskOrHeavyDrinking.asp> (Accessed 1/18/2012).

147. Dunn W, Xu R, Schwimmer JB. Modest wine drinking and decreased prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease. *HEPATOLOGY* 2008;47:1947-1954.

148. Gunji T, Matsuhashi N, Sato H, Fujibayashi K, Okumura M. Light and moderate alcohol consumption significantly reduces the prevalence of fatty liver in the Japanese male population. *Am J Gastroen-terol* 2009;104:2189-2195.

149. Suzuki A, Angulo P, St. Sauver J, Muto A, Okada T, Lindor K. Light to moderate alcohol consumption is associated with lower frequency of hypertransaminasemia. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1912-1919.

150. Moriya A, Iwasaki Y, Ohguchi S, Kayashima E, Mitsumune T, Taniguchi H, Ikeda F, Shiratori Y, Yamamoto K. Alcohol consumption appears to protect against non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:378-388.

151. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100.

152. Cotrim HP, Freitas LA, Alves E, Almeida A, May DS, Caldwell S. Effects of light-to-moderate alcohol consumption on steatosis and steatohepatitis in severely obese patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:969-972.

153. Dunn W, Brunt EM, Sanyal AJ, McCullough AJ, Unalp A, Tonascia J, Schwimmer J. Modest alcohol consumption is associated with decreased prevalence of steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *HEPATOLOGY* 50, 390A. 2009.

154. Chatrath H, Vuppalanchi R, Chalasani N. Dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Seminars in Liver Disease* 2012; 32:22-29.

155. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004;128:1287-1292.
156. Vuppalanchi R, Teal E, Chalasani N. Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lo-vastatin than those with normal baseline liver enzymes. *Am J Med Sci* 2005;329:62-65.
157. Chalasani N. Statin hepatotoxicity: focus on statin usage in nonalcoholic fatty liver disease. *HEPATOLOGY* 2005;41:690-695.
158. Browning JD. Statins and hepatic steatosis: perspectives from the Dallas Heart Study. *HEPATOLOGY* 2006;44:466-471.
159. Lewis JH, Mortensen ME, Zweig S, Fusco MJ, Medoff JR, Belder R; Pravastatin in Chronic Liver Disease Study Investigators. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *HEPATOLOGY*. 2007;46:1453-63.
160. Horlander JC, Kwo PY, Cummings OW, Koukoulis G. Atorvastatin for the treatment of NASH. *Gastroenterology* 2001;120 (Supplement);2767.
161. Gomer-Dominguez E, Gisbert JP, Moreno-Monteagudo A, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. A pilot study of atorvastatin treatment in dyslipid, non-alcoholic fatty liver patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1643-1647.
162. Antonopoulos S, Mikros S, Mylonopoulos M, Kokkoris M, Giannoulis G. Rosuvastatin as a novel treatment of non-alcoholic fatty liver disease in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis* 2006;184:233-234.
163. Foster T, Budoff MJ, Saab S, Ahmadi N, Gordon C. 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.
164. Athyros VG, Mikhailidis DP, Didangelos TP, Karagiannis A, Kakafika AI, Tziomalos K, Burroughs AK, Elisaf MS. Effect of multifactorial treatment on non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome: a randomized study. *Curr Med Res Opin* 2006;22:872-883.
165. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Karagiannis K, Pagourelis ED, Theocharidou E, Karagiannis A, Mikhailidis DP, for the GREACE Study Collaborative Group. *Lancet* 2010;376; 1916-1922.
166. Ekstedt M, Franzen L, Mathiesen UL, Holmqvist M, Bodemar G, Kehagias S. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study. *J Hepatol* 2007;47:135-141.
167. Nelson A, Torres DM, Morgan AE, Fincke C, Harrison SA. A pilot study using simvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43:990-994.
168. Brunt EM, Ramrakhiani S, Cordes BG, Neuschwander-Tetri BA, Janney CG, Bacon BR, Di Bisceglie AM. Concurrence of histological features of steatohepatitis with other forms of chronic liver disease. *Mod Pathol* 2003;16:49-56.
169. Leandro G, Mangia A, Hui J, Fabris P, Rubbia-Brandt L, Colloredo G, et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2006;130:1636-1642.

170. Petta S, Camma C, Di Marco V, Macaluso FS, Maida M, Pizzolanti G, et al. Hepatic steatosis and insulin resistance are associated with severe fibrosis in patients with chronic hepatitis caused by HBV or HCV. *Liver Int* 2011;31:507-511.
171. Eslam M, Aparcero R, Kawaguchi T, Del Campo JA, Sata M, Khatlab MA, Romero-Gomez M. Meta-analysis: insulin resistance and sustained virological response in hepatitis C. *Alimen Pharmacol Ther* 2011;34:297-305.
172. Sorrentino P, Terracciano L, D'Angelo S, Ferbo U, Bracigliano A, Tarantino L, et al. Oxidative stress and steatosis are cofactors of liver injury in primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol* 2010;45:1053-1062.
173. Romero-Gomez M, Del Mar Vilorio M, Andrade RJ, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005;128:636-641.
174. Reddy KR, Govindarajan S, Marcellin P, et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C: baseline host and viral characteristics and influence on response to therapy with peginterferon alpha-2a plus ribavirin. *J Viral Hepa* 2008;15:129-136.
175. Negro F, Clements S. Impact of obesity, steatosis and insulin resistance on progression and response to therapy to hepatitis C. *J Viral Hepat* 2009;16:681-688.
176. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie A, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-2416.
177. Zeuzam S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417-2428.
178. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling J, Zeuzam S, Poordad F, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-1217.
179. Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-1206.
180. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, Fried MW, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;365:1014-1024.
181. Garcia-Tsao G, Sanyal J, Grace ND, Carey WD, for the Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Disease and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of HEPATOLOGY, Vol. 55, No. 6, 2012
182. Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular carcinoma: An update. *HEPATOLOGY* 2011; Mar;53(3):1020-1022.
183. Schwimmer J, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006; 118:1388-1393.
184. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, Lavine JE. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *HEPATOLOGY* 2005;42:641-649.

185. Feldstein AE, Charatcharoenwittaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut*. 2009; 58:1538-1544.
186. Riley MR, Bass NM, Rosenthal P, Merriman RB. Underdiagnosis of pediatric obesity and underscreening for fatty liver disease and metabolic syndrome by pediatricians and pediatric subspecialists. *J Pediatr*. 2005;147:839-842.
187. Patton H, Lavine JE, Van Natta ML, Schwimmer JB, Kleiner D, Molleston J for the NASH-CRN. Clinical correlates of histopathology in pediatric nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Gastroenterology*, 2008;135:1961-1971.
188. Barlow SE and the Expert Committee. Expert Committee Recommendations Regarding the Preventions, Assessment, and Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity: Summary Report. *Pediatrics* vol 120, 2007; S164-192.
189. Loomba R, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *HEPATOLOGY*. 2009;50:1282-1293.
190. Alkhoury N, Carter-Kent C, Lopez R, Rosenberg WM, Pinzani M, Bedogni G, Feldstein AE, Nobili V. A combination of the pediatric NAFLD fibrosis index and enhanced liver fibrosis test identifies children with fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:150-155.
191. Nobili V, Parkes J, Bottazzo G, Marcellini M, Cross R, Newman D, Vizzutti F, Pinzani M, Rosenberg WM. Performance of ELF serum markers in predicting serum fibrosis stage in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2009;136:160-167.
192. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *HEPATOLOGY* 2005;41: 1313-1321.
193. Carter-Kent C, Yerian LM, Brunt EM, Angulo P, Kohli R, Ling SC, Xanthakos SA, Whittington PF, Charatcharoenwittaya P, Yap J, Lopez R, McCullough AJ, Feldstein AE. Nonalcoholic steatohepatitis in children: a multicenter clinicopathological study. *HEPATOLOGY*. 2009;50: 1113-1120.
194. Ko JS, Yoon JM, Yang HR, Myung JK, Kim HR, Kang GH, Cheon JE, Seo JK. Clinical and histological features of nonalcoholic fatty liver disease in children. *Dig Dis Sci*. 2009;54:2225-30.
195. Nobili V, Marcellini M, Devito R, Ciampalini P, Piemonte F, Comparcola D, et al. NAFLD in children: A prospective clinical-pathological study and effect of lifestyle. *HEPATOLOGY* 2006:458-465.
196. Nobili V, Manco M, Devito R, Di Ciommo V, Comparcola D, Sartorelli MR, Piemonte F, et al. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *HEPATOLOGY* 2008;48:119-128.
197. Barlow SE, Dietz WH. Management of child and adolescent obesity: summary and recommendations based on reports from pediatricians, pediatric nurse practitioners, and registered dietitians. *Pediatrics* 2002; 110:236-238.

198. Grundy SM. Cleeman JI. Daniels SR. Donato KA. Eckel RH. Franklin BA. Gordon DJ. Krauss RM. Savage PJ. Smith SC Jr. Spertus JA. Costa F. American Heart Association. National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*.112(17):2735-52, 2005 Oct 25

199. Concurrence of histologic features of steatohepatitis with other forms of chronic liver disease. M.E. Brunt, MD Ramrakhiani, GC Barry et al. // *Mod Pathol.* – 2003. – Vol.16, N 1. – P.49–56

200. Inflammation as a potential link between nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance Mohamed Asrih and François R Jornayvaz *Journal of Endocrinology* (2013) 218, R25–R36

201. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee P. Loriaa,* , L.E. Adinolfib, S. Bellentanic, E. Bugianesid, A. Griecoe, S. Fargionf, A. Gasbarrinig, C. Loguercioh, A. Lonardoa, G. Marchesinii, F. Marraj, M. Persicok, D. Prati l,m, G. Svegliati- Baronin, The NAFLD Expert Committee of the Associazione Italiana per lo studio del Fegato (AISF) *Digestive and Liver Disease* 42 (2010) 272–282

202. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed diseaseю. Ludwig J, Viggano TR, McGill DB, Oh BJ// *Mayo Clin Proc* 1980 Jul;55(7):434-8.

203. Non-alcoholic fatty liver disease: Factors associated with its presence and onset. T. Miyake, T. Kumagi, S.Furukawa et al// *J.Gastroenterol Hepatol.* 2013 Dec;28 Suppl 4:71-8.

204. Angulo P. Epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. P. Angulo // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* – 2007. – V. 25. – P.883–889.

205. Oh M.K. Review article: diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. M.K.Oh, J.Winn, F. Poordad // *Ailment Pharmacol Ther.* – 2008. – Vol. 28. – P. 503–522.

206. Exendin-4 improves steatohepatitis by increasing Sirt1 expression in high-fat diet-induced obese C57BL/6J mice. J Lee, SW Hong, SW Chae et al.// *PloS One.* – 2012. –Vol.7, N2. – P:63-72.

207. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. K Promrat, DE Kleiner, HM Niemeier, E Jackvony et al.// *Hepatology.* - 2010. - V51. - P121-129.

208. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference Vlad Ratziaa, Stefano Bellentanib,* , Helena Cortez-Pintoc, Chris Dayd, Giulio Marchesinie *Journal of Hepatology* 2010 vol. 53 372–384

209. Consensus report. Guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Update 2010 (Published in Chinese on Chinese Journal of Hepatology 2010; 18:163–166) Jian Gao FAN, Ji Dong JIA,† You Ming LI, Bing Yuan WANG, Lun Gen LU, Jun Pin SHI, Lik Yuen CHAN & CHINESE ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASE/ *Journal of Digestive Diseases* 2011; 12; 38–44

210. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. L.A. Adams, J.F.Lymp, J.St. Sauver et al. //Gastroenterology. - 2005. – V. 129. – P. 113–121.
211. Thaler H. Relation of steatosis to cirrhosis.//Clin Gastroenterol. 1975 May;4(2):273-80.
212. Increased hepatic synthesis and dysregulation of cholesterol metabolism is associated with the severity of nonalcoholic fatty liver disease. HK.Min, A.Kapoor, M.Fuchs et al. // Cell Metab. 2012 May 2;15(5):665-74.
213. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty liver disease in Shanghai work-units. X.Hu, Y.Huang, Z.Bao et al. / BMC Gastroenterol. - 2012 Sep 14;12:123.
214. Almeda-Valdés P. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. P.Almeda-Valdés, D.Cuevas-Ramo, C.A. Aguilar-Salinas // Ann Hepatol. - 2009. – (Suppl 1). - S 18–S24.
215. Almeda-Valdés P. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. P.Almeda-Valdés, D.Cuevas-Ramo, C.A. Aguilar-Salinas // Ann Hepatol. - 2009. – (Suppl 1). - S 18–S24.
216. Should Nonalcoholic Fatty Liver Disease Be Included in the Definition of Metabolic Syndrome? A cross-sectional comparison with Adult Treatment Panel III criteria in nonobese nondiabetic subjects/ G.Musso, R.Gambino, Bo Simona et al. // Diabetes Care March. – 2008. – N. 31. - P. 562-568.
217. A low level of serum total testosterone is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease. S.Kim, H.Know, JH.Park et al.//BMC Gastroenterol. 2012. - N12 – P.12-19.
218. Takahashy Y. Essential roles of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-I (IGF-I) in the liver. Y.Takahashy // Endocr J. – 2012. - V59, N11. - P:955-962.
219. Association between serum growth hormone levels and nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. L.Xu, C.Xu, C.Yu et al.// PLoS One. - 2012;7(8):e44136.
220. Expression of cytokine signaling genes in morbidly obese patients with non-alcoholic steatohepatitis and hepatic fibrosis J.M Estep, A.Baranova, N. Hossain et al. // Obes Surg . – 2009. – Vol. 19. – P. 617–624.
221. Anty R. Liver fibrogenesis and metabolic factors. R Anty, M. Lemoine // Clin Res Hepatol. Gastroenterol. – 2011.– Vol.35, Suppl 1:S10-20.
222. Ong J.P. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. J.P. Ong, Z.M. Younossi // Clin Liver Dis. – 2007. – Vol. 11. – P. 1–16.
223. The treatment with antibody of TNF- α reduces the inflammation, necrosis and fibrosis in the non-alcoholic steatohepatitis induced by methionine- and choline-deficient diet. SS Koca, IH Bahcecioglu, OK. Poyrazoglu et al. // Inflammation. – 2008. – Vol.31, N2. – P91-98.
224. Harwood HJ Jr. The adipocyte as an endocrine organ in the regulation of metabolic homeostasis. HJ Jr.Harwood // Neuropharmacology – 2011. – Dec 17, P.543-556.

225. Malhi H. Molecular mechanisms of lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. H. Malhi, G.J. Gores // *Semin Liver Dis* . – 2008. – Vol.28. – P. 360–369.
226. Metabolic therapy: lessons from liver diseases. C Garcia-Ruiz, M Mari, A Colell et al // *Curr Pharm Des*. – 2011. – Vol.17, N 35. – P3933-44.
227. Zhan YT. Roles of liver innate immune cells in nonalcoholic fatty liver disease. YT Zhan, W. An // *World J Gastroenterol*. – 2010. – Vol.16, N37. – P.4652-4660.
228. Ilan Y. Leaky gut and the liver: a role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis. Y. Ilan /*World J.Gastroenterol*. - 2012 Jun 7;18(21):2609-18.
229. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association / Naga Chalasani, Zobair Younossi, MD, Joel E. Lavine, Anna Mae Diehl Elizabeth M. Brunt, MD, Kenneth Cusi, Michael Charlton, and Arun J. Sanyal // *HEPATOLOGY*, Vol. 55, No. 6, 2012, P.205-223
230. Farrell, G. C. & Larter, C. Z. (2006). Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis, *Hepatology*, Vol.43, No.2 Suppl 1, (Feb), pp. S99-S112
231. Garfield A. Grandison, MD and Paul Angulo /Can NASH be diagnosed, graded and staged noninvasively?// *Clin Liver Dis*. 2012 August ; 16(3): 567–585.
232. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? Lokpal S. Bhatia, Nicholas P. Curzen et al/*European Heart Journal*. – 2012. - № 33. – P. 1190–1200
233. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol*. 2010;53:372–384.

