

ANGELIKA KARGULEWICZ, HANNA STANKOWIAK-KULPA, MARIAN GRZYMISŁAWSKI

NIEALKOHOLOWA STŁUSZCZENIOWA CHOROBA WĄTROBY – ETIOPATOGENEZA, EPIDEMIOLOGIA, LECZENIE

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE – ETIOPATHOGENESIS, EPIDEMIOLOGY, TREATMENT

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Metabolicznych i Dietetyki
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. Marian Grzymisławski

Streszczenie

Proces stłuszczenia wątroby jest definiowany jako zwiększone odkładanie związków tłuszczowych w obrębie hepatocytów. W populacji europejskiej dorosłych częstość występowania stłuszczenia wątroby oceniana jest na 14 do 21% i jest to najczęstsza przyczyna wzrostu aktywności aminotransferaz. Podstawowym czynnikiem ryzyka stłuszczenia wątroby jest otyłość. Etiopatogeneza choroby nie jest do końca poznana. Najbardziej rozpowszechniona i akceptowana jest koncepcja tzw. dwóch uderzeń autorstwa Daya i Jamesa z 1998 roku. Prawidłowe rozpoznanie wymaga przeprowadzenia dokładnego wywiadu. Konieczne jest wykluczenie nadmiernej konsumpcji alkoholu przez pacjenta oraz innych schorzeń wątroby, takich jak wirusowe zapalenia, metaboliczne lub genetyczne choroby wątroby. Dotychczas nie ustalono jasnych standardów leczenia niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby. Leczenie polega na działaniu terapeutycznym na wszystkie komponenty patogenetyczne choroby. Postępowanie dietetyczne stanowi pierwszy krok w terapii NAFLD, z kolei aktywność fizyczna ułatwia redukcję masy ciała oraz zwiększa wrażliwość na insulinę. Terapia behawioralna jest coraz częściej wykorzystywana w leczeniu otyłości oraz innych zaburzeń metabolicznych. Chirurgia bariatryczna jest alternatywą dla osób z otyłością olbrzymią oraz dla pacjentów otyłych, u których konwencjonalne metody leczenia są nieskuteczne.

SŁOWA KLUCZOWE: niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, terapia behawioralna, chirurgia bariatryczna.

Summary

Fatty liver is defined as an increased storage of fatty compounds within hepatocytes. The incidence of nonalcoholic fatty liver disease in European population ranges from 14 to 21% and NAFLD is the most frequent cause of abnormal liver enzyme tests. Obesity is the main risk factor for NAFLD development. The etiopathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease is not fully understood. The most well-known and accepted hypothesis is “two-hit” model proposed by Day and James in 1998. The correct diagnosis requires detailed case history. It is important to exclude excessive alcohol consumption and other liver disorders like viral hepatitis, metabolic and genetic diseases. There are no uniform treatment standards for nonalcoholic fatty liver disease. Treatment relies on therapeutic action on all pathogenic components of the disease. Nutritional approach is the first-line therapy for NAFLD next to increased physical activity that enhances weight loss and insulin sensitivity. In addition, behavioral therapy is used very often in the treatment of obesity and other metabolic disturbances. Bariatric surgery is an alternative for individuals suffering from morbid obesity and those obese subjects who are resistant to conventional therapeutic approach.

KEY WORDS: nonalcoholic fatty liver disease, behavioral therapy, bariatric surgery.

Proces stłuszczenia wątroby jest definiowany jako zwiększone odkładanie związków tłuszczowych w obrębie hepatocytów [1]. W warunkach prawidłowych tłuszcz stanowi 3–5% masy wątroby, jednak gdy odsetek ten przekracza 5, rozpoznaje się stłuszczenie wątroby [2]. W większości przypadków dochodzi do odkładania się trójglicerydów, ale proces ten może dotyczyć także innych związków, jak związki lipidowe pochodne sfingozyny, fosfatydy, czy estry cholesterolu. Stłuszczenie może rozwijać się w wyniku zaburzeń metabolicznych w wątrobie (Tabela 1.) [1]. W wielu przypadkach alkohol prowadzi do rozwoju stłuszczenia wątroby, natomiast u pacjenta z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby ten czynnik musi być wykluczony. Potwierdzenie stłuszczenia wątroby u pacjenta, który nie spożywa alkoholu lub konsumuje napoje alkoholowe w dawkach poniżej 10–20 g na dzień, stwarza podejrzenie niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby [1, 3]. Pojęcie to zostało wprowadzone przez Ludwiga

w 1980 roku [4]. Występowanie NAFLD jest w znacznym stopniu związane z epidemią otyłości, cukrzycą typu drugiego oraz zespołem metabolicznym.

Niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NAFLD) składa się na niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby (NAFLD) oraz wtórne postaci, które rozwijają się na skutek działania innych czynników, jak np. żywienie pozajelitowe (Tabela 2.) [1].

Niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby stwierdza się, kiedy inne czynniki powodujące stłuszczenie wątroby są wykluczone. Do innych czynników, które powodują stłuszczenie wątroby zalicza się leki, wirusy, toksyny oraz choroby o podłożu genetycznym [5].

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby obejmuje następujące jednostki chorobowe: proste stłuszczenie wątroby (typ 1), stłuszczenie wątroby powikłane procesem zapalnym (typ 2), stłuszczenie z uszkodzeniem wątroby lub ze zwyrodnieniem balonowatym (typ 3), stłuszczenie

Tabela 1. Potencjalne przyczyny stłuszczenia wątroby
Table 1. Potential causes of fatty liver disease

Potencjalne przyczyny stłuszczenia wątroby
WzmóŜony napływ chylomikronów lub niezestryfikowanych kwasów tłuszczowych do wątroby
Zwiększenie syntezy kwasów tłuszczowych <i>de novo</i>
Zmniejszenie intensywności przemian metabolicznych kwasów tłuszczowych w obrębie hepatocytów
Upośledzenie uwalniania lipoprotein VLDL z wątroby
WzmóŜony napływ węglowodanów do wątroby i ich przemiana do kwasów tłuszczowych

Tabela 2. Przyczyny niealkoholowego stłuszczenia wątroby
Table 2. Causes of nonalcoholic fatty liver disease

NAFL	NAFLD	Wtórne postaci NAFL
Czynniki etiologiczne	Oporność na insulinę i hiperinsulinemia	anemia, stosowane leki, choroby infekcyjne, by-pass jelitowy, żywienie pozajelitowe
Objawy kliniczne	nadmierna masa ciała, DM T.2, nadciśnienie tętnicze, choroby sercowo-naczyniowe	charakterystyczne dla choroby podstawowej
Obraz histologiczny	stłuszczenie wątroby	
	stłuszczenie wątroby powikłane procesem zapalnym	
	marskość wątroby ze stłuszczeniem	

z włóknieniem sinusoidalnym lub ciątkami Mellory’ego (typ 4) [5, 6, 7]. Współistniejące zapalenie śródrzazikowe, zwyrodnienie balonowate hepatocytów, ciątko Mallory’ego lub włóknienie dają obraz niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby, które jest formą NAFLD o najcięższym przebiegu i może prowadzić do marskości wątroby i jej powikłań, w tym pierwotnego raka wątroby [6]. Według najnowszych badań NASH jest przyczyną tzw. kryptogennej marskości wątroby [8]. W Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej częstość występowania NASH wynosi od 1 do 3%. Rozróżnienie pomiędzy prostym stłuszczeniem a NASH jest możliwe tylko za pomocą badania histologicznego wątroby [9].

Epidemiologia

W populacji europejskiej dorosłych częstość występowania stłuszczenia wątroby oceniana jest na 14 do 21% i jest to najczęstsza przyczyna wzrostu aktywności aminotransferaz [10]. Na podstawie badania NHANES III udowodniono, że 23% Amerykanów wykazuje niewyjaśniony wzrost aktywności enzymów wątrobowych. Na całym świecie obserwuje się tendencję wzrostową w zachorowalności na NAFLD, podobnie jak w przypadku otyłości. Otyłość trzewna, cukrzyca typu drugiego, hiperlipidemia oraz inne czynniki związane z insulinoopornością występują powszechnie u osób z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby. Na podstawie amerykańskich badań wykazano, że NAFLD występuje u 25–93% pacjentów z otyłością oraz u 30–50% osób z cukrzycą typu drugiego. Z kolei częstość występowania niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby wśród pacjentów z hiperlipidemią może sięgać nawet 90% [5].

Istnieje silna korelacja pomiędzy NAFLD a masą ciała. Stłuszczenie wątroby występuje u 10–15% osób z optymalną masą ciała (BMI w zakresie 18–24,9 kg/m²) oraz u 25–93% pacjentów otyłych. Z kolei NASH stwierdza się u ok. 3% populacji z prawidłową masą ciała i 15–20% pacjentów z otyłością olbrzymią [5]. Znaczną część pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby stanowią osoby, które poddały się operacji bariatrycznej, gdzie częstość występowania NAFLD wynosi 84–96%.

NAFLD stanowi obecnie najczęstszą chorobę wątroby w krajach wysoko rozwiniętych. Przypadki zachorowania na NAFLD oraz NASH odnotowuje się we wszystkich grupach wiekowych, w tym również u dzieci i młodzieży. W ostatnich latach pojawiły się prace wskazujące na występowanie NAFLD u niemowląt oraz uczniów szkół podstawowych. Niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby najczęściej stwierdza się w przedziale wiekowym 40–60 lat [5]. W Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej NAFLD występuje 3–5 razy częściej u mężczyzn, co tłumaczy się większą masą ciała. W populacji azjatyckiej częstość występowania NAFLD wynosi od 5–40% [11]. W Polsce przyjmuje się, że osób z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby może być ok. 6 mln, co stanowi 15% społeczeństwa [12].

Czynniki ryzyka

Podstawowym czynnikiem ryzyka stłuszczenia wątroby jest otyłość. Nadmierna masa ciała determinuje zmiany w układzie sercowo-naczyniowym, profil metaboliczny, działanie układu hormonalnego jest składową zespołu metabolicznego [10]. Istotnym czynnikiem ryzyka jest również cukrzyca. Wielu badaczy uznaje obec-

Tabela 3. Czynniki ryzyka niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby
Table 3. Risk factors for NAFLD development

Czynniki ryzyka niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby
DMT. 2
Płeć męska
Pochodzenie hiszpańskie
Otyłość
Hipertriglicydemia
Nadciśnienie tętnicze
Gwałtowne zmniejszenie masy ciała u otyłych
Wiek podeszły

ność cukrzycy i insulinooporności za podstawową przyczynę powstania niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby. Na wystąpienie niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby mogą mieć wpływ także inne czynniki, jak rasa, czy parametry profilu lipidowego (Tabela 3.) [13, 14].

NAFLD jest chorobą o łagodnym przebiegu, jednak u ok. 15–20% chorych prowadzi do NASH, które z kolei u ok. 20% może ulegać progresji do marskości wątroby i zgonu z powodu powikłań, w tym u ok. 10% przypadków w postaci raka pierwotnego wątroby. Angulo wykazał, że wiek podeszły, otyłość i cukrzyca są niezależnymi czynnikami ryzyka włóknienia wątroby u pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby [6, 15, 16]. Do NASH predysponować może stosowanie leków. Na szczególną uwagę zasługuje amiodaron, ale wpływ taki mają również diltiazem, tamoksifen, glikokortykosteroidy oraz terapia przeciwwirusowa [10, 13]. Wśród czynników ryzyka rozwoju włóknienia i marskości wątroby wymienia się również podwyższony poziom aktywności aminotransferazy alaninowej, dwukrotnie przewyższający górną wartość normy oraz stosunek AST/ALT < 1 [6].

Wśród innych czynników ryzyka NAFLD/NASH wyróżnia się zmniejszenie motoryki jelita, nadmierne spożywanie węglowodanów, nieprawidłowości w rozwoju jelitowej tkanki limfatycznej w młodości oraz polimorfizm genu TNF- α [6].

Etiopatogeneza

Etiopatogeneza choroby nie jest do końca poznana. Najbardziej rozpowszechniona i akceptowana jest koncepcja tzw. dwóch uderzeń autorstwa Daya i Jamesa z 1998 roku [10]. Pierwsze uderzenie wiąże się z gromadzeniem tłuszczów w obrębie wątroby jako konsekwencja nadmiernej kumulacji trójglicerydów. Zaburzenia pomiędzy napływem kwasów tłuszczowych i wątrobową syntezą lipidów, a procesem β -oksydacji mogą skutkować obfitym gromadzeniem tłuszczów w wątrobie [5, 17, 18].

Kumulacja tłuszczów w wątrobie jest rezultatem insulinooporności oraz zaburzeń w metabolizmie kwasów tłuszczowych w wątrobie, mięśniach i adipocytach. Ob-

wodowa insulinooporność powoduje wzmożony napływ FFA do wątroby, następnie dochodzi do obniżonej sekrecji trójglicerydów w postaci VLDL w wątrobie oraz kumulacji trójglicerydów w hepatocytach [7, 19]. Funkcjonalna niewydolność mitochondrialnego systemu β -oksydacji prowadzi wtórnie do pobudzenia enzymu lipooksygenazy. Zmiany te powodują nadmierne uwalnianie wolnych rodników tlenowych, które pobudzają nadciśnienie lipidowe w błonie komórki wątrobowej [1]. Ostatnie badania wykazały, że ciężkość stłuszczenia wątroby jest wprost proporcjonalna do stopnia insulinooporności [5].

Czynniki prowadzące w pierwszym uderzeniu do zmian stłuszczeniowych wątroby uwrażliwiają narząd na uszkodzający wpływ czynników działających w drugim uderzeniu. Drugie uderzenie związane jest ze wzrostem stresu oksydacyjnego, który prowadzi do powstania procesu zapalnego i uszkodzenia wątroby. Stres oksydacyjny i peroksydacja lipidów odgrywają istotną rolę w przemianie prostego stłuszczenia wątroby w kierunku stłuszczenia z zapaleniem [18, 20]. Wolne rodniki powodują uszkodzenie komórek, ich martwicę, produkcję cytokin, aktywację komórek zapalnych i dalsze pobudzanie stresu oksydacyjnego [2]. W rozwoju zapalenia podkreśla się rolę cytokin prozapalnych, uwalnianych głównie przez komórki Kupffera: interleukiny 11, 12, 18 oraz interferon gamma. Cytokiny te uwrażliwiają wątrobę na hepatotoksyczne działanie TNF- α [10]. Yang udowodnił, że otyłość prowadzi do rozwoju NASH w wyniku zaburzenia funkcji komórek Kupffera i zwiększenia wrażliwości hepatocytów na działanie endotoksyn [21]. Czynnikiem odpowiedzialnym za wystąpienie drugiego uderzenia może być również żelazo, które jest pierwiastkiem o silnym działaniu utleniającym [5].

Badania na zwierzętach wykazały, że zarówno dieta, jak i bakterie jelitowe mogą odgrywać znaczącą rolę w etiopatogenezie NAFLD [19, 22]. Analiza metagenomiczna ludzkiej jelitowej flory bakteryjnej ujawniła złożony ekosystem zawierający stukrotnie więcej genów aniżeli genom człowieka, którego złożoność i różnorodność funkcje metaboliczne mogą wpływać na fizjologię i żywienie gospodarza. W badaniach przeprowadzonych na myszach udowodniono, że osobniki otyłe posiadają zmieniony skład flory jelitowej i posiadają większą zdolność do absorpcji energii z diety. Zmiany w zakresie

ekosystemu jelita mogą skutkować zapaleniem śluzówki jelit, wzrostem jej przepuszczalności oraz zwiększonym napływem czynników prozapalnych. Produkty przemiany bakteryjnej powodują aktywację komórek Kupffera przyczyniając się do uruchomienia kaskady zapalnej. Wykazano również, że podaż fruktozy u myszy powoduje podwyższenie poziomu endotoksyn w krążeniu wrotnym i akumulację lipidów wraz z powiększeniem wątroby [19, 23].

W badaniach przeprowadzonych na gryzoniach udowodniono, że dieta pozbawiona metioniny i choliny powoduje wystąpienie niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby. Dieta MCD obfituje we fruktozę oraz tłuszcz, z kolei składnikami deficytowymi są metionina i cholina, odgrywające istotną rolę w procesie β -oksydacji oraz w produkcji lipoprotein VLDL. Stosowanie diety MCD u zwierząt powoduje rozwinięcie stłuszczenia wątroby oraz wzrost stresu oksydacyjnego, promującego progresję NAFLD w kierunku NASH [18, 24, 25].

Czynnikiem odgrywającym rolę w etiopatogenezie NAFLD jest również adiponektyna, która chroni hepatocyty przed nadmiernym gromadzeniem trójglicerydów oraz zwiększa tempo β -oksydacji kwasów tłuszczowych. Adiponektyna wpływa także na obniżenie ilości tkanki tłuszczo-

wej w organizmie oraz zwiększa wrażliwość na insulinę [26]. Pewną rolę w patogenezie NAFLD przypisuje się też leptynie. Na podstawie prac eksperymentalnych przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, iż leptyna pobudza proces zapalny i włóknienie wątroby [10].

NAFLD oraz zespół metaboliczny

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby jest uznawana przez wielu badaczy za wątrobową demonstrację zespołu metabolicznego i stanowi niezależny czynnik ryzyka chorób układu krążenia [3, 7, 19, 25, 27, 28, 29]. W skład zespołu metabolicznego wchodzi otyłość brzuszna, hiperglikemia, niskie stężenie lipoprotein HDL, hipertrójglicerydemia oraz nadciśnienie tętnicze krwi. Kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego nie są jednolite (Tabela 4.) [30]. Wśród pacjentów z NAFLD 90% wykazuje choć jedną cechę zespołu metabolicznego, natomiast u 33% stwierdza się obecność zespołu metabolicznego [31]. W badaniach przeprowadzonych we Włoszech (The Dionysos nutrition and liver disease study) wykazano, że niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby występuje u 25% osób w populacji i jest

Tabela 4. Kryteria zespołu metabolicznego wg różnych organizacji
Table 4. Criteria of metabolic syndrome according to different organizations

	Światowa Organizacja Zdrowia (WHO)	Europejska Grupa Badań ds. Insulinooporności (EGIR)	Międzynarodowa Federacja ds. Cukrzycy (IDF)	Narodowy Program Edukacji Cholesterolowej (NCEP)
Kryterium	Obecność DM, IFG, IGT lub insulinooporności oraz dwie cechy z następujących:	Insulinooporność i dwie cechy z następujących:	Otyłość brzuszna oraz dwie cechy z następujących:	Trzy cechy z następujących:
Dane antropometryczne	WHR > 0,9 Mężczyźni WHR > 0,85 Kobiety i/lub BMI > 30 kg/m ²	Obwód talii ≥ 94 cm Mężczyźni ≥ 80 cm Kobiety		Obwód talii >102 cm Mężczyźni >88 cm Kobiety
Profil lipidowy	TG ≥ 1,7 mmol/l (150 mg/dl) i/lub HDL < 0,9 mmol/l Mężczyźni < 1 mmol/l Kobiety (40 mg/dl)	TG > 2 mmol/l i/lub HDL < 1 mmol/l	TG ≥ 1,7 mmol/l i/lub HDL < 1 mmol/l mężczyźni < 1,3 mmol/l (50 mg/dl) Kobiety	TG ≥ 1,7 mmol/l i/lub HDL ≤ 1,03 mmol/l Mężczyźni ≤ 1,29 mmol/l Kobiety
Ciśnienie tętnicze krwi	≥ 140/90 mmHg	≥ 140/90 mmHg	≥ 130/85 mmHg	≥ 130/85 mmHg
Stężenie glukozy w surowicy krwi		FPG ≥ 6,1 mmol/l	FPG ≥ 5,6 mmol/l lub wcześniej zdiagnozowana DM Typ II	FPG ≥ 6,1 mmol/l (110 mg/dl)
Inne	Wskaźnik wydalania albumin w moczu ≥ 20 mg/min lub wskaźnik albumina/kreatynina ≥ 30 mg/min			

silnie skojarzona z wieloma cechami zespołu metabolicznego [3]. Podstawowymi czynnikami prowadzącymi do wystąpienia stłuszczenia wątroby są insulinooporność i hiperinsulinemia – główne składowe zespołu metabolicznego [32]. Otyłość androidalna odgrywa znaczącą rolę w patogenezie NAFLD, gdyż jest silnie związana z insulinoopornością i stanowi potencjalne źródło wolnych kwasów tłuszczowych, których kumulacja przyczynia się do wystąpienia stłuszczenia wątroby [5].

W badaniach przeprowadzonych przez Marchesiniego wykazano, że obecność zespołu metabolicznego stanowi ważny czynnik ryzyka progresji zwykłego stłuszczenia wątroby w NASH [33]. Na podstawie badań klinicznych udowodniono również, że istnieje istotny związek pomiędzy obecnością zespołu metabolicznego, insulinoopornością, a stopniem zwłóknienia wątroby [33]. Współczesne dane wskazują także, iż NAFLD odgrywa znaczącą rolę w rozwoju chorób krążenia u osób ze stwierdzoną cukrzycą typu drugiego. Istnieje statystycznie istotne, czterokrotnie większe ryzyko wystąpienia chorób serca u osób posiadających wszystkie cechy zespołu metabolicznego, w odróżnieniu do tych osób w populacji, które wykazują tylko jedną składową zespołu metabolicznego [3].

NAFLD – objawy kliniczne

W większości przypadków stłuszczenie wątroby przebiega bezobjawowo. Uczucie zmęczenia może wynikać z obecności chorób współistniejących ze stłuszczeniem, takich jak otyłość lub cukrzyca [13]. Inne nieswoiste dolegliwości, które mogą pojawić się u pacjentów z NAFLD to złe samopoczucie, obniżenie sprawności fizycznej, a czasami psychicznej, zaburzenia snu oraz poboiewania lub dyskomfort w prawym podżebrzu [34]. Niekiedy stwierdza się obecność pajączków naczyniowych, rumień dłoni lub cechy kliniczne nadciśnienia wrotnego [6].

Objawy kliniczne NAFLD mogą obejmować nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych, cechy stłuszczenia wątroby w USG, hepatomegalię (75% przypadków) oraz splenomegalię (25% przypadków) [13, 14]. U pacjentów z NAFLD często stwierdza się podwyższone stężenie glukozy w surowicy krwi oraz nieprawidłowe parametry profilu lipidowego (25–75% przypadków) [6]. W niektórych publikowanych pracach zwraca się uwagę na podwyższenie stężenia żelaza oraz ferrytyny w surowicy krwi u chorych z NAFLD, jednak nie są to zaburzenia specyficzne dla niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby [35].

Rozpoznanie NAFLD

Prawidłowe rozpoznanie wymaga przeprowadzenia dokładnego wywiadu. Konieczne jest wykluczenie nadmiernej konsumpcji alkoholu przez pacjenta oraz innych schorzeń wątroby, takich jak wirusowe zapalenia lub metaboliczne choroby wątroby [13, 36]. W diagnozowaniu

NAFLD pomocny może być fakt zwiększonej aktywności aminotransferaz wątrobowych (AST, ALT). We wczesnym etapie choroby zazwyczaj dochodzi do wzrostu aktywności ALT, ale badanie to może także wypaść prawidłowo [14]. Z kolei wzrost GGTP stwierdza się przy dużej konsumpcji alkoholu [3]. Określenie aktywności enzymów wątrobowych nie jest specyficznym i czułym testem diagnozy stłuszczenia wątroby [13].

W celu rozpoznania NAFLD niezbędne jest przeprowadzenie badań obrazowych potwierdzających fakt stłuszczenia wątroby. Obecnie w praktyce klinicznej w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej najbardziej powszechne są badanie USG oraz tomografia komputerowa [6, 36]. W Polsce możliwość wykorzystania tomografii komputerowej w diagnostyce NAFLD jest ograniczona ze względu na wysokie koszty i niską czułość tego badania [37]. USG i tomografia komputerowa pozwalają na wykrycie zmian o średnim stopniu zaawansowania z czułością na poziomie 75–80%, niemożliwe jest z kolei odróżnienie NAFLD od NASH, ze względu na jednakowo wzmożone echo wątroby w obu badaniach [38]. Największą skutecznością w ocenie stopnia nacieczenia tłuszczowego komórek wątroby odznacza się rezonans magnetyczny (ang. Magnetic Resonance Imaging, MRI) [3].

Złotym standardem w rozpoznaniu niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby jest biopsja wraz z badaniem histologicznym wątroby. Należy podkreślić, że cechy histologiczne alkoholowego i niealkoholowego stłuszczenia wątroby są identyczne. Biopsja wątroby pozwala na określenie stopnia stłuszczenia, wykluczenie innych schorzeń wątroby oraz pozwala prognozować dalszy przebieg niealkoholowego stłuszczenia wątroby [3, 13]. Ze względu na inwazyjność biopsji, wstępną diagnostykę NAFLD ogniskuje się raczej wokół coraz nowocześniejszych badań obrazowych [10]. Rozpoznanie NASH oraz ocena stopnia jego zaawansowania, w przeciwieństwie do NAFLD, wymaga wykonania biopsji [36].

Obecnie dużym wyzwaniem jest poszukiwanie prostych, nieinwazyjnych, powtarzalnych oraz odznaczających się wysoką czułością testów, pozwalających na diagnozowanie NAFLD [3].

Leczenie NAFLD

Dotychczas nie ustalono jasnych standardów leczenia niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby. Leczenie polega na działaniu terapeutycznym na wszystkie komponenty patogenetyczne choroby [14]. Ogólnie akceptowany sposób leczenia NAFLD obejmuje zmianę stylu życia, zmniejszenie insulinooporności, stosowanie leków hipolipemizujących, antyoksydantów i leków hamujących proces zapalny [39]. W razie szybkiego postępu choroby, rozwinięcia marskości lub wystąpienia raka wątrobowokomórkowego, rozważana jest transplantacja wątroby [13]. Zaobserwowano, że transplantacja wątroby wiąże się z dużym ryzykiem ponownego rozwinięcia stłuszczenia w przeszczepionym narządzie [1, 5].

Dieta

Postępowanie dietetyczne stanowi pierwszy krok w terapii NAFLD. Dieta powinna być niskokaloryczna, bogata w nienasycone kwasy tłuszczowe oraz naturalne antyoksydanty, takie jak witamina A i C. U osób z nadwagą (BMI w granicach > 25 do 30 kg/m²) lub otyłych (BMI > 30 kg/m²) wskazana jest redukcja masy ciała. Utrata masy ciała nie powinna przekraczać 1 kg/tygodniowo, gdyż drastyczne odchudzanie może prowadzić do zaostrzenia objawów stłuszczenia wątroby [13, 14].

Wysiłek fizyczny

Aktywność fizyczna ułatwia redukcję masy ciała oraz zwiększa wrażliwość na insulinę. U osób z NAFLD zaleca się ok. 30 minut ćwiczeń fizycznych od 3 do 5 razy w tygodniu. Standardem jest szybki marsz [14]. Z kolei w eksperymencie przeprowadzonym na myszach wykazano, że trening pływacki jest odpowiednią formą wysiłku fizycznego w leczeniu NAFLD, otyłości i insulinooporności [40].

Przeprowadzone badania dowodzą, że połączenie diety oraz wysiłku fizycznego pozwala na zmniejszenie uwalniania czynników prozapalnych, takich jak IL-6, IL-8, TNF- α oraz poprawę profilu lipidowego. Huang w swoich badaniach na niewielkiej grupie pacjentów udowodnił, że regularna aktywność fizyczna wraz z restrykcyjną, niskokaloryczną dietą przyczynia się do poprawy obrazu histologicz-

nego stłuszczenia wątroby [41]. W innym 6-miesięcznym badaniu przeprowadzonym na populacji japońskiej Oza udowodnił, że modyfikacja stylu życia pozwala na utratę masy ciała, obniżenie zawartości trzewnej tkanki tłuszczowej oraz wzrost wrażliwości na insulinę [42]. W badaniu Ozy modyfikacja stylu życia polegała na zmianie nawyków żywieniowych oraz zwiększeniu dziennej aktywności fizycznej w połączeniu z edukacją, prowadzoną przez interdyscyplinarny zespół składający się z lekarzy, dietetyków, higienistów oraz pielęgniarek.

Wysiłek fizyczny wpływa także na obniżenie aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby. W badaniach przeprowadzonych przez Babę wykazano, że ćwiczenia poprawiające wydolność oddechową wykonywane przynajmniej 5 razy w tygodniu na poziomie 60–70% maksymalnej pracy serca pacjenta, pozwalają na normalizację poziomu aktywności ALT u osób z NASH, bez względu na stopień redukcji masy ciała [43]. Podobne wyniki badań uzyskuje się w populacji dzieci i młodzieży [29, 44]. Nobili wykazał, że aktywność fizyczna w połączeniu z dietą dopasowaną do indywidualnego zapotrzebowania pacjenta, pozwala na zmniejszenie stopnia uszkodzenia wątroby u dzieci i młodzieży [44].

Terapia behawioralna

Terapia behawioralna jest coraz częściej wykorzystywana w leczeniu otyłości oraz innych zaburzeń metabolicz-

Tabela 5. Strategie mające na celu zaangażowanie pacjenta w proces zmiany stylu życia
Table 5. Strategies for increased patients involvement in a process of lifestyle change

ZAANGAŻOWANIE PACJENTA W PROCES ZMIANY STYLU ŻYCIA	
Empatia w komunikacji:	<ul style="list-style-type: none"> Poradnictwo żywieniowe jest najbardziej skuteczne wówczas, gdy pacjent ma świadomość, że lekarz/dietetyk rozumie jego sytuację oraz odczucia
Ocena „za i przeciw”	<ul style="list-style-type: none"> Ważne jest dokonanie wspólnej analizy „za i przeciw” odnośnie zmian w zakresie zachowań żywieniowych/aktywności fizycznej Łatwiej jest przekonać do modyfikacji stylu życia po ukazaniu korzyści, jakie pacjent uzyska zmieniając przyzwyczajenia
Analiza problematycznych zachowań	<ul style="list-style-type: none"> Konfrontacja w przypadku oporności pacjenta na zmianę nie jest skuteczna. Zalecana jest wspólna analiza problemu, który prowadzi do utrwalania negatywnych zachowań W przypadku pacjentów opornych na zmiany należy myśleć kontekstualnie („Jaka jest przyczyna tego zachowania?”) oraz funkcjonalnie („Jakie są konsekwencje tego działania?”)
Wzmacnianie własnej skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> Należy utwierdzać pacjenta w przekonaniu, że jest w stanie postępować według nowych zaleceń
Wrażliwość w odniesieniu do stereotypów określających osoby otyłe	<ul style="list-style-type: none"> Piętnowanie pacjentów otyłych zmniejsza szanse na podjęcie przez nich decyzji o rozpoczęciu leczenia Istotne jest utwierdzenie w przekonaniu, że otyłość nie jest wynikiem słabej woli pacjenta
Wyjaśnienie strategii leczenia	<ul style="list-style-type: none"> Objaśnienie celu, czasu trwania, procedur oraz konsekwencji zmiany stylu życia w pisemnej dokumentacji zwiększa zaangażowanie pacjenta W przypadku pacjenta opornego można zaoferować zmianę stylu życia jako eksperyment z możliwością powrotu do wcześniejszych przyzwyczajeń w razie braku pozytywnych skutków

nych. Postępowanie behawioralne polega na cotygodniowych 60–90-minutowych spotkaniach indywidualnych lub w grupach 10–15-osobowych. Intensywny program terapii behawioralnej pozwala na redukcję 10% wyjściowej masy ciała w ciągu 6 miesięcy. Terapia behawioralna obejmuje strategię mającą na celu zaangażowanie pacjenta w proces zmiany stylu życia, poradnictwo dietetyczne oraz zalecenia dotyczące wysiłku fizycznego [45].

Terapia behawioralna w leczeniu NAFLD przedstawia zasady oraz metody pozwalające na modyfikację zwyczajów żywieniowych oraz poziomu aktywności fizycznej pacjenta. Zgodnie z zasadami behawioryzmu zachowania leżące u podstaw rozwoju otyłości mają silny kontekst edukacyjny, w związku z czym postępowanie można modyfikować lub uczyć właściwych zachowań od podstaw.

Według teorii praktyczne wdrożenie przez pacjenta pozytywnych zwyczajów żywieniowych może zostać osiągnięte tylko poprzez modyfikację sygnałów płynących ze środowiska zewnętrznego oraz utrwalanie pożądanego zachowań. Niezwykle istotne jest zaangażowanie pacjenta w proces zmian dotychczasowych przyzwyczajzeń (Tabela 5.) [45].

W wielu pracach podkreśla się pozytywny wpływ terapii behawioralnej. Na podstawie badań fińskich (The Finnish Diabetes Prevention Study) i amerykańskich (The U.S. Diabetes Prevention Program) udowodniono większą skuteczność terapii behawioralnej w prewencji cukrzycy u osób otyłych ze stanem przedcukrzycowym w porównaniu do stosowania metforminy. W metaanalizie przeprowadzonej przez Gilliesa wykazano, że terapia behawioralna w leczeniu cukrzycy typu II jest równie skuteczna, jak postępowanie farmakologiczne [46].

Leczenie farmakologiczne

Dotychczas nie ustalono jasnych standardów leczenia farmakologicznego niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby [37]. Głównym celem terapii farmakologicznej NAFLD jest zmniejszenie insulinooporności, poprawa parametrów profilu lipidowego, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi oraz zmniejszenie poziomu stresu oksydacyjnego.

W leczeniu niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby istotna jest ochrona komórek wątrobowych przed uszkodzeniem. Uważa się, że suplementacja diety niezbędnymi fosfolipidami (ang. Essential Phospholipids, EPL) działa protekcyjnie na hepatocyty. Ponadto stosowanie fosfolipidów wpływa na zmniejszenie poziomu stresu oksydacyjnego [2]. Działanie ochronne na błony komórkowe hepatocytów wykazują również antyoksydanty, które są zdolne do tłumienia reakcji wolnorodnikowych. W badaniu przeprowadzonym przez Khoshbaten, 3-miesięczna podaż N-acetylocysteiny przyczyniła się do poprawy klinicznej pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby [47]. W badaniu zaobserwowano obniżenie aktywności ALT oraz zmniejszenie objętości śledziony.

Czynnikiem, który odgrywa rolę w terapii NAFLD jest także adiponektyna. Hormon ten produkowany jest przez tkankę tłuszczową. Adiponektyna hamuje syntezę kwasów tłuszczowych i nasila ich β -oksydację. Zastosowanie adiponektyny w badaniu na zwierzętach spowodowało wzrost insulinooporności, obniżenie aktywności ALT oraz zmniejszenie cech stłuszczenia wątroby [2].

Literatura światowa udostępnia wyniki licznych prac eksperymentalnych, które podejmują próbę wykorzystania różnych, biologicznie czynnych związków w leczeniu niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby. Priorytetem jest zaplanowanie badań mających na celu określenie bezpieczeństwa stosowania poszczególnych grup leków.

Leczenie chirurgiczne – chirurgia bariatryczna

Chirurgia bariatryczna jest alternatywą dla osób z otyłością olbrzymią oraz dla pacjentów otyłych, u których postępowanie dietetyczne, wysiłek fizyczny i terapia farmakologiczna są nieskuteczne [48]. Operacja bariatryczna pozwala na redukcję masy ciała oraz poprawę cech zespołu metabolicznego [14, 39, 49]. Udowodniono, że utrata masy ciała uzyskana za pomocą zabiegu bariatrycznego prowadzi do zmniejszenia poziomu stłuszczenia wątroby [9]. Ranlov w swoim badaniu wykazał poprawę obrazu histopatologicznego wątroby u 15 pacjentów z NAFLD po zabiegu omięcia żołądkowego lub gastroplastyki [50]. Istotne wyniki badań dotyczące chirurgii bariatrycznej zostały także przedstawione w pracy Dixona [51]. W swoim badaniu Dixon uwzględnił 36 pacjentów z laparoskopowo zakładaną regulowaną opaską żołądkową. Początkowe biopsje wątroby, wykonane przed zabiegiem potwierdziły rozpoznanie NASH u 23 pacjentów oraz stłuszczenie wątroby u 12. Po zabiegu oraz związanej z nim redukcji masy ciała, ponownie wykonano biopsję. W badaniu wykazano istotne zmniejszenie stłuszczenia i martwicy komórek wątrobowych oraz poprawę stopnia zwłóknienia narządu. Ponadto, tylko u 4 pacjentów potwierdzono rozpoznanie NASH [51].

Dotychczasowe badania potwierdzają skuteczność leczenia bariatrycznego, które wpływa na zmniejszenie masy ciała u pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby. Zabieg bariatryczny u osób z NAFLD oraz otyłością olbrzymią pozwala na zmniejszenie wskaźnika umieralności oraz przyczynia się do poprawy klinicznej chorób towarzyszących otyłości. W badaniach podkreśla się także pozytywny wpływ postępowania bariatrycznego na jakość życia, płodność oraz stan emocjonalny pacjentów z otyłością olbrzymią [39]. Rozwój technologiczny w zakresie chirurgii bariatrycznej pozwolił na zmniejszenie pooperacyjnego ryzyka wystąpienia zespołu złego wchłaniania oraz niedoborów żywieniowych u pacjentów. Zabieg laparoskopowo zakładanej regulowanej opaski żołądkowej jest procedurą mało inwazyjną z niskim wskaźnikiem zachorowalności i umieralności [39].

Piśmiennictwo

1. Tacikowski T., Ciok J.: Niealkoholowe stłuszczenie wątroby – pozornie błahy problem. *Terapia*, 2006, 180, 35-38.
2. Mikołajczyk I., Rosołowski M.: Choroba stłuszczeniowa wątroby. *Przegl. Gastroenterol.*, 2008, 3, 6, 276-282.
3. Byrne C., Olufadi R.: Metabolic disturbances in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin. Sci.*, 2009, 116, 539-564.
4. Białek A., Tokarz A.: Wpływ suplementacji diety CLA na profil tłuszczowy w surowicy krwi szczurów w warunkach procesu nowotworowego. *Bromat. Chem. Toksykol.*, 2010, 3, 314-322.
5. York L.W., Puthalappattu S.: Nonalcoholic fatty liver disease and low-carbohydrate diets. *Annu. Rev. Nutr.*, 2009, 29, 365-379.
6. Mach T.: Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby. *Prz. Gastroenterol.*, 2007, 2, 2, 101-105.
7. Vos M.B.: Nutrition and nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr. Gastroenterol. Rep.*, 2008, 10, 308-315.
8. Vilar L., Oliveira C.: High – fat diet: A trigger of non-alcoholic steatohepatitis ? Preliminary findings in obese subjects. *Nutrition*, 2008, 24, 1097-1102.
9. Moschen A.R., Tilg H.: Nutrition in pathophysiology and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2008, 11, 620-625.
10. Bakuła A., Socha P.: Problemy diagnostyczne i terapeutyczne w stłuszczeniu wątroby u dzieci. *Stand. Med.*, 2007, 4, 3, 272-276.
11. Babich M.: Efficacy of vitamin E and vitamin C in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Prac. Gastroenterol.*, 2010, May, 20-27.
12. Jarosz M., Sajór I.: Częstość występowania niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby w populacji [w:] Choroba stłuszczeniowa wątroby. Jarosz M. (red.), Wyd. Lek. PZWL, Warszawa, 2010, 15-22.
13. Dudzik D., Knaś M.: Niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NASH) – patogeneza, diagnostyka, leczenie. *Med. Sci. Hepatol.*, 2008, 8, 48-58.
14. Raszeja-Wyszomirska J., Ławniczak M.: Niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby – nowe spojrzenie. *Pol. Merk. Lek.*, 2008, 24, 144, 568-571.
15. Angulo P., Keach J. C.: Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 1999, 30, 1356-1362.
16. Teisseyre M., Socha P.: Stłuszczenie wątroby u dzieci z mukowiscydozą. *Med. Sci. Rev. Hepatol.*, 2008, 8, 59-62.
17. Le K.A., Bortolotti M.: Role of dietary carbohydrates and macronutrients in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2008, 11, 477-482.
18. Basaranoglu M., Kayacetin S.: Understanding mechanisms of the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.*, 2010, 16, 18, 2223-2226.
19. Barshop N.J., Francis C.S.: Nonalcoholic fatty liver disease as a comorbidity of childhood obesity. *Ped. Health*, 2009, 3, 3, 271-281.
20. Pacifico L., Poggiogalle E.: Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: A clinical and laboratory challenge. *World J. Hepatol.*, 2010, 2, 7, 275-288.
21. Yang S.Q., Lin H.Z.: Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: implications for the pathogenesis of steatohepatitis. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1997, 94, 2557-2562.
22. Assy N., Nassar F.: Olive oil consumption and non-alcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.*, 2009, 15, 15, 1809-1815.
23. Thuy S., Ladurner R.: Nonalcoholic fatty liver disease in humans is associated with increased plasma endotoxin and plasminogen activator inhibitor 1 concentrations and with fructose intake. *J. Nutr.*, 2008, 138, 1452-1455.
24. Rinella M.E., Elias M.S.: Mechanism of hepatic steatosis in mice fed a lipogenic methionine choline deficient diet. *J. Lip. Res.*, 2008, 49, 1068-1076.
25. Vizzutti F., Provenzano A.: Curcumin limits the fibrogenic evolution of experimental steatohepatitis. *Lab. Invest.*, 2010, 90, 104-115.
26. Wierzbicka A., Socha P.: The pathomechanism of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *E & C Hepatol.*, 2008, 4, 2, 55-59.
27. Abid A., Taha O.: Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome. *J. Hepatol.*, 2009, 51, 918-924.
28. Goncalves D.C., Lira F.S.: Conjugated Linoleic Acid: good or bad nutrient. *Diabetol. Metabol. Syndr.*, 2010, 2, 62, 1-5.
29. Wang C.L., Liang L.: Effect of lifestyle intervention on non-alcoholic fatty liver disease in Chinese obese children. *World J. Gastroenterol.*, 2008, 14, 14, 10, 1598-1602.
30. Jornayvaz F.R., Samuel V.T.: The role of muscle insulin resistance in the pathogenesis of atherogenic dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease associated with the metabolic syndrome. *Annu. Rev. Nutr.*, 2010, 30, 273-290.
31. Duvnjak M., Tomasic V.: Therapy of nonalcoholic fatty liver disease: current status. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2009, 60, 7, 57-66.
32. Tacikowski T., Nowicka G.: Wpływ diety bogatotłuszczowej i podawania rozyglitazonu na profil lipidowy, insulinooporność i rozwój stłuszczenia wątroby. *Pol. Arch. Med. Wew.*, 2005, 113, 3, 213-222.
33. Marchesini G., Bugianesi E.: Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Hepatology*, 2003, 37, 917-923.
34. Godziemba-Maliszewska E.: Objawy kliniczne i rozpoznanie niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby [w:] Choroba stłuszczeniowa wątroby. Jarosz M. (red.), Wyd. Lek. PZWL, Warszawa, 2010, 34-44.
35. George D.K., Goldwurm S.: Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology*, 1998, 114, 311-318.
36. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 2002, 123, 1702-1704.
37. Kosmalski M., Mikołajczyk M.: Niealkoholowe stłuszczenie wątroby – problem diagnostyczny i terapeutyczny. *Prz. Kardiometab.*, 2009, 4, 2, 71-78.
38. Gertig H., Duda G.: Dozwolone substancje dodawane do żywności [w:] Żywność a Zdrowie i Prawo. Gertig H., Duda G. (red.), Wyd. Lek. PZWL, Warszawa, 2004, 209-210.
39. Oh M.K., Winn J.: Review article: diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2008, 28, 503-522.

40. Schultz A., Mendonca L.S.: Swimming training beneficial effects in a mice model of nonalcoholic fatty liver disease. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 2010
41. Huang M.A., Greenson J.K.: One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am. J. Gastroenterol.*, 2005, 100, 5, 1072-1081.
42. Oza N., Eguchi Y.: A pilot trial of body weight reduction for nonalcoholic fatty liver disease with a home-based lifestyle modification intervention delivered in collaboration with interdisciplinary medical staff. *J. Gastroenterol.*, 2009, 44, 1203-1208.
43. Baba et al.: Effect of exercise and dietary modification on serum aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2006, 21, 191-198.
44. Nobili V., Manco M.: Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, controlled trial. *Hepatology*, 2008, 48, 1, 119-128.
45. Bellentani S., Grave R.D.: Behavior therapy for non-alcoholic fatty liver disease: The need for a multidisciplinary approach. *Hepatology*, 2008, 47, 2, 746-754.
46. Gillies C.L., Abrams K.L.: Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2007, 334, 299, 1-9.
47. Khoshbaten M., Aliasgarzadeh A.: N-Acetylcysteine improves liver function in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatitis Monthly*, 2010, 10, 1, 12-16.
48. Leclercq I.A., Horsmans Y.: Nonalcoholic fatty liver disease: the potential role of nutrition management. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2008, 11, 766-773.
49. Kukla M., Żwirska-Korczala K.: Liver tissue alterations in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *E & C Hepatol.*, 2007, 3, 3, 11-17.
50. Ranlov I., Hardt F.: Regression of liver steatosis following gastroplasty or gastric bypass for morbid obesity. *Digestion*, 1990, 47, 208-214.
51. Dixon J.B., Bhathal P.S.: Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology*, 2004, 39, 1647-1654.

Adres do korespondencji:

Angelika Kargulewicz
e-mail: angelikak610@gmail.com
tel.: 668 541 699