

NASH (Nealkoholni steatohepatitis)

Doc. dr Miodrag N. Krstić, Doc. dr Goran Janković, Dr Rada Ješić
Klinički centar Srbije, Institut za bolesti digestivnog sistema
Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, Beograd

Sažetak: Nealkoholni steatohepatitis je relativno nov kliničkopatološki sindrom čiji je značaj u stalnom porastu. Ova bolest prvi put je opisana kod gojazne dijabetičarke koja nikada nije konzumirala alkohol, a kod koje su promene na jetri u potpunosti odgovarale alkoholnom hepatitisu. Ovakav tipičan profil pacijenata proširio se tako da se danas sa pouzdanošću zna da se bolest može javiti čak i kod muškaraca sa normalnom telesnom masom, koji nemaju poremećaj metabolizma ugljenih hidrata. Iako se u početku mislilo da se radi o beznačajnom kliničkom entitetu, danas se nealkoholni steatohepatitis smatra ozbiljnom, hroničnom bolešću jetre koja može da uznapreduje do stadijuma ciroze sa svim kliničkim komplikacijama. Ova bolest je samo deo širokog spektra nealkoholne masne bolesti jetre koja je posledica insulinske rezistencije i koja varira od obične masne infiltracije – steatoze, preko steatoze sa inflamacijom i balonskom degeneracijom, do steatohepatitisa kao najozbiljnije forme. Klinički značaj steatohepatitisa zavisi od prevalencije i prirodnog toka bolesti. Najnovije studije ukazuju da je prevalenca ovog entiteta u opštoj populaciji oko 3%. Od mnogo većeg značaja je spoznaja da se ciroza jetre i fatalni ishod javljaju u 20% i 8% ovih pacijenata u vremenskom periodu od 10 godina od postavljanja dijagnoze. Rizikni faktori za nastanak ozbiljnih komplikacija su starosna dob pacijenta veća od 45 godina, prisustvo gojaznosti sa ili bez diabetesa, odnos aspartatne prema alaninskoj aminotransferazi veći od 1 kao i nalaz na biopsiji jetre.

Ključne reči: Nealkoholni steatohepatitis, steatoza, ciroza jetre, gojaznost, diabetes mellitus.

Abstract: Nonalcoholic steatohepatitis is a clinicopathologic syndrome that is attracting increasing significance. It was originally described in obese, diabetic female who denied alcohol use but in whom the hepatic histology was consistent with alcoholic hepatitis. This typical profile has been expanded and is now recognized to occur even in normal weight males without overt abnormalities in carbohydrate metabolism. Although originally believed to be a benign clinical entity, nonalcoholic steatohepatitis is currently recognized as a serious, chronic liver

disease, which can progress to liver cirrhosis with all its clinical sequelae. It is best considered one type of a large spectrum of nonalcoholic fatty liver disease that is a consequence of insulin resistance and ranges from fat alone to fat plus inflammation, fat plus ballooning degeneration and steatohepatitis being the most serious form. The clinical importance of nonalcoholic steatohepatitis is related to its prevalence and natural history. Recent studies indicate that the prevalence of nonalcoholic steatohepatitis is approximately 3%. Of greater concern is the recognition that cirrhosis and liver-related deaths occur in approximately 20% and 8% of these patients, over a 10-year period. Risk factors for these adverse clinical symptoms include patients older than age of 45, the presence of diabetes and/or obesity, an aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio greater than 1 as well as hepatic histology.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, fatty liver, liver cirrhosis, diabetes, obesity.

UVOD

Pre tačno 20 godina, Ludwig je odredio naziv NASH (nealkoholni steatohepatitis) tek prepoznatom kliničkopatološkom sindromu koji je registrovan kod gojaznih bolesnika sa šećernom bolešću.(1) Kod ovih pacijentkinja se javila hepatomegalija sa blagim poremećajem funkcionalnih testova jetre dok je nalaz na biopsiji jetre u potpunosti odgovarao alkoholnom hepatitisu, mada nijedna od ispitanica nije konzumirala etanol (2,3). Na histološkim preparatima dominirala je krupnokapljičasta masna promena sa fokalnom nekrozom i mešovitim zapaljenjskim infiltratom, kao i prisustvo Malorijevih telašaca. Fibroza je u manjoj ili većoj meri bila prisutna kod svih, dok je prava ciroza dokazana u čak 15% ispitanih. Autori su tada zaključili da se radi o sindromu nepoznatog uzroka za koga ne postoji efikasno lečenje (1-3). U velikoj meri, ovi zaključci, na žalost, vrede i danas. Odredjeni napredak je ipak u poslednje dve decenije dostignut u polju kako makar delimičnog sagledavanja patogeneze bolesti, tako i u odredjivanju efikasne empirijske terapije. S druge strane, danas se takodje pouzdano zna da se radi o veoma čestom i ozbiljnom oboljenju koje može da rezultuje ozbiljnim kliničkim posledicama, pa i fatalnim ishodom.

Histološki kriterijumi za postavljanje dijagnoze NASH-a poslednjih su godina veoma varirali (4). U nekim studijama prisustvo

blage steatoze sa minimalnim inflamatornim lezijama se smatralo dovoljnim za postavljenje dijagnoze. Ove blaže forme nemaju nikakve sličnosti sa klasičnim alkoholnim hepatitisom u kome mora da postoji fibroza, neutrofilni inflamatorni infiltrat, kao i balonska degeneracija hepatocita sa ili bez Malorijevih telašaca. Blaža forma ima mnogo povoljniju prognozu u odnosu na slučajeve u kojima je histološka slika identična alkoholnom hepatitisu. Stoga, u celom svetu je prevladalo mišljenje da termin NASH treba da se odnosi samo na one slučajeve koji ispunjavaju striktne histološke kriterijume koji su neophodni za dijagnozu pravog alkoholnog hepatitisa (4,5). NASH se danas smatra podtipom (ili najozbiljnijom formom) širokog spektra nealkoholne masne bolesti jetre (NAFLD), koja je posledica insulinske rezistencije, a sa histološkim nalazom koji varira od (1) steatoze-masne promene do (2) steatoze sa inflamacijom, preko (3) steatoza sa balonskom degeneracijom hepatocita do (4) steatoze sa lezijama nalik alkoholnom hepatitisu (sinusidna fibroza sa polimorfonuklearnim infiltratom sa ili bez Malorijevih telašaca) - Tabela 1. Samo slučajevi sa tipom 3 i 4 se mogu uvrstiti u NASH (4).

PREVALENCA

Svi oblici nealkoholne masne bolesti jetre (NAFLD), uključujući i nealkoholni steatohepatitis (NASH) često se otkrivaju širom sveta i predstavljaju rastući sociomedicinski fenomen (6,7). Bolest je prisutna kako u najrazvijenijim državama Zapadne Evrope, Sjedinjenim Državama i Japanu (8-10), tako i u siromašnim zemljama Južne Amerike, Istočne Evrope i na Bliskom Istoku (11-13). Tačnu prevalencu ovih stanja je ipak dosta teško odrediti.

Kod bolesnika kojima je radjena slepa biopsija jetre, prevalenca NAFLD kreće se između 15 i 39% (14). Kod pacijenata u kojih postoje hronično povišene serumske transaminaze, prevalenca NASH-a je oko 5% (10-14). Obzirom da se u pomenutim studijama radi o strogo selektiranim grupama bolesnika, podaci dobijeni iz njih ne odražavaju istinsku prevalencu NASH u opštoj populaciji.

Mnogo precizniji podaci mogu se dobiti iz studija rađenih na opštoj populaciji ili na randomiziranim obdukcionim nalazima. Analizom jetri kadavera preminulih u auto ili avionskim nesrećama

nadjeno je da je prevalenca NAFLD oko 24%, a NASH oko 2,1% (15,16). Konačno, korišćenjem ultrasonografije jetre u prospektivnoj studiji opšte populacije u Italiji i Japanu nadjeno je da je prevalenca NAFLD između 16 i 23% (17). Iz svega navedenog proističe da su NAFLD i NASH česte bolesti savremenog sveta. Prevalenca NAFLD u opštoj populaciji je oko 20%, dok je prevalenca NASH kao najozbiljnijeg oblika NAFLD između 2-3%. U nekim populacionim podgrupama, kao što su gojazni i dijabetičari, prevalenca NASH je i značajno viša.

ETIOLOŠKE ASOCIJACIJE

NASH se obično javlja u petoj i šestoj deceniji života mada se sve češće opisuju i slučajevi pedijatrijske dobi (18,19). NASH može da predstavlja hepatičku komponentu metaboličkog sindroma X koji se odlikuje gojaznošću, hiperinsulinemijom, perifernom insulinskom rezistencijom, diabetesom, hipertrigliceridemijom i hipertenzijom – Tabela 2 (20). Bolest se javlja mnogo češće kod žena - 65-83% (21). Preko 60% obolelih su gojazne osobe (22). Verovatnoća nastanka NASH-a progresivno raste sa stepenom gojaznosti, tako da više od 20% morbidno gojaznih osoba ima i NASH. Većina obolelih su, međutim, umereno gojazne osobe, sa telesnom masom koja je svega 10-40% veća od idealne (20). Izgleda da je distribucija masti daleko važnija od ukupne masne mase. Visceralna mast je jasan prediktor progresije NASHa u cirozu (23,24). Gojaznost, ipak, nije neophodan preduslov sa nastanak bolesti, jer ima mnogo pacijenata koji imaju normalnu telesnu masu (20). Prevalenca tipa 2 diabetes melitusa u NASH-u varira od 28-55%. Iako gojaznost i diabetes nisu uvek prisutni, njihovo postojanje je nesumnjiv rizični faktor za progresiju NASH-a do fatalnih komplikacija (12-20). Histološka slika steatohepatitisa se, takodje, može javiti i kod bolesnika koji uzimaju Amjodaron, Diltiazem, Tamoksifen ili Nifedipin. Retka metabolička stanja kao što su abeta i hipobetalipoproteinemija su takodje udružena sa nastankom ovog sindroma. Konačno, NASH može nastati naglo kod pacijenata na totalnoj parenteralnoj nutriticiji ili nakon jejunalne by-pass hirurške intervencije koja se radi kod morbidno gojaznih.

nadjeno je da je prevalenca NAFLD oko 24%, a NASH oko 2,1% (15,16). Konačno, korišćenjem ultrasonografije jetre u prospektivnoj studiji opšte populacije u Italiji i Japanu nadjeno je da je prevalenca NAFLD između 16 i 23% (17). Iz svega navedenog proističe da su NAFLD i NASH česte bolesti savremenog sveta. Prevalenca NAFLD u opštoj populaciji je oko 20%, dok je prevalenca NASH kao najozbiljnijeg oblika NAFLD između 2-3%. U nekim populacionim podgrupama, kao što su gojazni i dijabetičari, prevalenca NASH je i značajno viša.

ETIOLOŠKE ASOCIJACIJE

NASH se obično javlja u petoj i šestoj deceniji života mada se sve češće opisuju i slučajevi pedijatrijske dobi (18,19). NASH može da predstavlja hepatičku komponentu metaboličkog sindroma X koji se odlikuje gojaznošću, hiperinsulinemijom, perifernom insulinskom rezistencijom, diabetesom, hipertrigliceridemijom i hipertenzijom – Tabela 2 (20). Bolest se javlja mnogo češće kod žena - 65-83% (21). Preko 60% obolelih su gojazne osobe (22). Verovatnoća nastanka NASH-a progresivno raste sa stepenom gojaznosti, tako da više od 20% morbidno gojaznih osoba ima i NASH. Većina obolelih su, međutim, umereno gojazne osobe, sa telesnom masom koja je svega 10-40% veća od idealne (20). Izgleda da je distribucija masti daleko važnija od ukupne masne mase. Visceralna mast je jasan prediktor progresije NASHa u cirozu (23,24). Gojaznost, ipak, nije neophodan preduslov sa nastanak bolesti, jer ima mnogo pacijenata koji imaju normalnu telesnu masu (20). Prevalenca tipa 2 diabetes melitusa u NASH-u varira od 28-55%. Iako gojaznost i diabetes nisu uvek prisutni, njihovo postojanje je nesumnjiv rizični faktor za progresiju NASH-a do fatalnih komplikacija (12-20). Histološka slika steatohepatitisa se, takodje, može javiti i kod bolesnika koji uzimaju Amjodaron, Diltiazem, Tamoksifen ili Nifedipin. Retka metabolička stanja kao što su abeta i hipobetalipoproteinemija su takodje udružena sa nastankom ovog sindroma. Konačno, NASH može nastati naglo kod pacijenata na totalnoj parenteralnoj nutriticiji ili nakon jejunalne by-pass hirurške intervencije koja se radi kod morbidno gojaznih.

PATOGENEZA

Patogeneza bolesti nije u potpunosti razjašnjena. Danas se smatra da insulinska rezistencija predstavlja važan aspekt patogeneze i da je prisutna čak i kod onih pacijenata koji imaju normalnu telesnu masu i neporemećen metabolizam masti i ugljenih hidrata (25-27). Popularni, mada ne do kraja razjašnjeni model patogeneze sastoji se iz dva stadijuma. U prvom, kao posledica insulinske rezistencije javlja se periferna lipoliza sa oslobađanjem veće količine slobodnih masnih kiselina koje bivaju prihvaćene u hepatocitima. Posledice ovog procesa su povećana mitohondrijalna beta oksidacija i reesterifikacija slobodnih masnih kiselina u trigliceride. Sve to dovodi do povećanog stvaranja slobodnih radikala u hepatocitima, čime započinje drugi stadijum patogeneze. Slobodni radikali uzrokuju lipidnu peroksidaciju membrane hepatocita, oštećenje jetrenih ćelija i njihovu smrt (28). Citokini, pre svega TNF i endotoksin, koji nastaju tokom oštećenja hepatocita aktiviraju zvezdaste ćelije jetre koje imaju efektorsku ulogu u fibrogenezi (29,30). Konačna posledica ovih kompleksnih, subcelularnih procesa je akumulacija kolagena i matriksa sa stvaranjem fibroznih traka u parenhimu jetre. Dalje napredovanje fibroze dovodi do cirogene pregradnje i konačno prave ciroze jetre. Osnovni nedostatak ovakvog koncepta patogeneze leži u činjenici da se pomenute promene ne događaju kod svih, već suprotno, samo u neznatnom procentu pacijenata sa insulinskom rezistencijom.

KLINIČKO-LABORATORIJSKI NALAZI

Većina obolelih od NASH-a su bez subjektivnih tegoba, i bolest jetre se obično otkrije slučajno, u toku rutinskog laboratorijskog ispitivanja ili pri evaluaciji pacijenata sa hipertenzijom, morbidnom gojaznošću ili diabetesom – Tabela 3 (20). Zamor je verovatno najčešći simptom u NASH-u, mada njegova pojava ne korelira sa stepenom histološkog oštećenja jetre (20). Bol pod desnim rebarnim lukom je drugi najčešći simptom, mada ga oboleli prijavljaju obično tek kad postanu svesni da imaju objektivni problem sa jetrom (5). Samo mali broj obolelih ima simptome indikativne za ozbiljniju bolest jetre, kao što su pruritus, anoreksija i mučnina.

Patognomonični klinički znaci u NASH-u se ne javljaju. Hepatomegalija je prisutna u više od 70% obolelih, a po nekim autorima čak i do 95% -Tabela 4 (5,20). Gojaznost je, takodje, relativno često prisutna. Mali procenat pacijenata ima spajder nevuse, žuticu, flapping tremor i ascites.

Najčešći poremećaj u funkcionalnim testovima jetre predstavlja dvostruko do četvorostruko povećanje vrednosti serumskih transaminaza: alaninske (ALT) i aspartatne (AST) aminotransferaze – Tabela 5 (1-14). Sasvim retko se može registrovati i petnaestostruko povećanje aktivnosti ovih enzima (18). Za razliku od alkoholnog hepatitisa AST/ALT odnos je manji od 1 u blizu 80% obolelih (31,32). Kada je ovaj odnos veći od 1, slično kao i u virusnim hepatitisima, izvesno je da se radi o uznapredovaloj formi NASH-a sa odmaklom fibrozom ili cirozom. Vrednosti alkalne fosfataze i gama glutamil transpeptidaze (gama GT) su dvostruko povišene u oko polovine obolelih (10,14). Vrednosti bilirubina, albumina i protrombinskog vremena su u granicama normale sve dok se ne razvije dekompenzovana ciroza. Više od 50% obolelih ima jasan diabetes dok je hipertrigliceridemija prisutna u 30-80% pacijenata. Interesantno je napomenuti da u više od 45% pacijenata postoji povišen serumski feritin i hipersaturacija transferina (6,22). Uprkos ovima nalazima, u samoj jetri ne dolazi do akumulacije gvoždja, i hepatski indeks gvoždja uvek je manji od 1,9 što isključuje hemohromatozu. S druge strane, dve studije su ukazale da kod pacijenata sa NASH postoji povišena prevalenca heterozigota za HFE (hemohromatoza) gen i da su ti bolesnici skloniji brzom progresiji do ciroze (33,34). Konačno, u više od 25% obolelih mogu se javiti antinukleusna antitela u niskom titru. Smatra se da autoantitela nemaju patogenetski značaj i da predstavljaju samo epifenomen.

DIJAGNOZA

Definitivna dijagnoza NASH sindroma podrazumeva striktno ispunjavanje tri kriterijuma:

1. Jasna histološka slika steatohepatitisa.
2. Heteroanamnestički i laboratorijski dokaz o nekonzumiranju ili minimalnom konzumiranju alkohola.
3. Isključenje drugih bolesti jetre, pre svega C hepatitisa.

Histološki kriterijum NASH podrazumeva prisustvo makrovezikularne steatoze, inflamatorni infiltrat, perisinusoidnu fibrozu, kao i prisustvo balonske degeneracije hepatocita i/ili Malorijevih telašaca – Slika 1 (1,2,4-12). Obična steatoza sa minimalnim inflamatornim infiltratom ne može se smatrati NASH-om.

Alkoholičari su veoma skloni notornim lažima tako da je nekad veoma teško odrediti da li i koliko pacijenti piju. Heteroanamnestički podaci su od velike koristi. S druge strane, za sada nema konsenzusa među istraživačima o tome šta je to minimalna toksična doza alkohola. Poznato je da čak i svega 20 grama alkohola na dan može da deluje hepatotoksično (35). Prethodno postojanje steatoze jasan je faktor rizika za nastanak alkoholne bolesti jetre (36,37). Toksična doza alkohola u stanju već postojeće masne infiltracije za sada nije poznata (38). Ranije studije o NASH-u su kao kriterijum dijagnoze podrazumevale potpunu apstinenciju, dok se danas konsenzualno smatra da je minimalna dozvoljena količina alkohola svega 40 grama nedeljno. Svaka doza veća od ove količine praktično isključuje NASH (33-38).

Mast predstavlja oko 5% težine normalne jetre (39). Količina masti u jetri povećava se u brojnim bolestima, uključujući autoimune bolesti, Wilsonovu bolest, galaktozemiju i hepatitis C infekciju. Sve ove bolesti neophodno je isključiti da bi se postavila dijagnoza NASH sindroma. Posebno je važno sa sigurnošću isključiti C virusni hepatitis upotrebom modernih testova. Histopatologija C virusne infekcije uključuje steatozu jetre a postoje i dokazi kako sam virus preko svog proteina jezgra može da izazove masnu infiltraciju jetre (40,41). Prisustvo HCV infekcije apsolutno isključuje postojanje NASH sindroma.

TERAPIJA

Nealkoholni steatohepatitis je medicinsko stanje koje može da progredira do portne hipertenzije i insuficijencije jetre (42). Kod nekih pacijenata, međutim, bolest poprima benigni tok i nikada ne napreduje do ciroze (43). Terapija bi idealno trebala da bude

usmerena pre svega na onu podgrupu bolesnika koji su pod rizikom progresije. Prirodni tok NASH-a je na, žalost, nedovoljno poznat i za sada nisu jasno identifikovani svi faktori rizika, tako da je terapija, za sada, predmet jedino kliničke procene terapeuta. Patogeneza bolesti, kao što je i ranije pokazano samo je delimično razjašnjena. Sadašnja terapija je iz tih razloga u osnovi empirijska.

Poslednjih godina terapija NASH-a se najvećim delom svodila na korigovanje metaboličkih poremećaja (gojaznost, hiperlipidemija, diabetes), koji su najčešće udruženi sa NASH-om.

KORIGOVANJE TELESNE MASE

Korigovanje gojaznosti može da dovede do značajne regresije histoloških promena u NASH-u (42). Više studija potvrdilo je da u značajnoj meri dolazi do biohemijskog, a nekada i histološkog poboljšanja (43-46). Ono što je, međutim, važno istaći je činjenica da je kod pacijenata koji su naglo i nekontrolisano mršavili došlo do pogoršanja bolesti jetre sa ubrzanom fibrozom i inflamacijom (45). Samo kod pacijenata koji su gubili manje od 1,6 kg nedeljno nije bilo znakova progresije bolesti jetre (45). Izgleda da potpuno gladovanje dovodi do veoma velike mobilizacije slobodnih masnih kiselina koje stimulišu lipidnu peroksidaciju i fibrogenezu u jetri. Sadašnje preporuke se, dakle, svode na postepeno korigovanje telesne mase. Ako redukcija telesne mase i korekcija diabetesa ne dovede do značajnog biohemijskog poboljšanja bolesti jetre, potrebno je razmotriti medikamentoznu terapiju.

FARMAKOTERAPIJA NASH-a

Ursodeoksiholna kiselina ima citoprotektivno, imunomodulatorno i na membranu hepatocita stabilizujuće dejstvo (41). Dve pilotske studije pokazale su da 6 meseci nakon terapije kod većine lečenih, dolazi do biohemijske normalizacije (47-48). Na bazi ovih ohrabrujućih početnih rezultata, sada se u svetu sprovodi velika, multicentrična, dvostruko slepa randomizirana studija koja treba da da konačni naučni sud o mestu ursodeoksiholne kiseline u terapiji NASH-a.

Vitamin E je moćan antioksidans, naročito efikasan protiv lipidne peroksidacije. On suprimira TNE, interelukine 1,6, i 8, kao i ekspresiju kolagena 1 (49). U pilotskoj studiji, E vitamin u dozi od 400-1200 I.U. na dan, tokom 10 meseci dovodi do značajnog poboljšanja jetrene funkcije kod dece sa NASH-om (50). Rezultati velikih, dvostruko slepih, randomiziranih studija na adultnoj populaciji se tek očekuju.

Farmakoterapija NASH-a je praktično tek na začetku. Bolje razumevanje patogeneze i prirodnog toka ove samo naizgled naivne bolesti, će svakako doprineti iznalaženju efikasne terapije čiji prioritetni cilj je sprečavanje nastanka ciroze jetre sa svim svojim fatalnim komplikacijama.

Tabela 1. Tipovi NAFLD. Samo tip 3 i 4 mogu se svrstati u NASH

Tip 1	Steatoza
Tip 2	Steatoza + inflamacija
Tip 3	Steatoza + balonska degeneracija
Tip 4	Steatoza + fibroza i/ili Malorijeva tela

Tabela 2. Stanja u kojima se javlja steatohepatitis

·	Sindrom X
·	Gojaznost
·	Diabetes mellitus
·	Hipertrigliceridemija
·	Hipertenzija
·	Abetalipoproteinemija
·	Hipobetalipoproteinemija
·	Lekovi
	Amjodaron, diltiazem, nifedipin, tamoksifen
·	Lipoatrofija
·	Totalna parenteralna nutricija
·	Stanja nakon jejunalnog by-passa
·	Profesionalna ekspozicija nekim agensima

Tabela 3. Prevalenca simptoma u NASH-u.

Asimptomatski	40%
Zamor	50%
Bol pod desnim rebarnim lukom	35%
Edemi	8%
Svrab	6%
Otok trbuha	4%
Digestivno krvarenje	3%

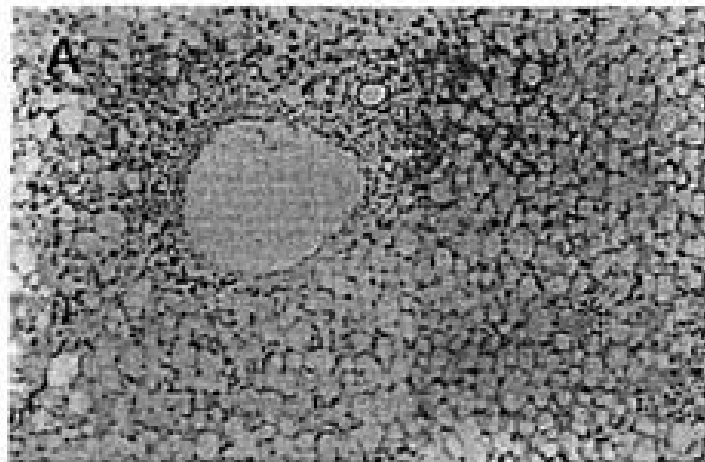
Tabela 4. Prevalenca znakova bolesti u NASH-u.

Normalan nalar	25%
Hepatomegalija	70%
Gojaznost	65%
Spajder nevusi, palmarni eritem	10%
Žutica	5%
Ascites	3%
Splenomegalija	3%

Tabela 5. Laboratorijski parametri u NASH sindromu

AST	2-4x>N
ALT	2-4x>N
AST/ALT	<1
ALKALNA FOSFATAZA	2x>N
GGT	2x>N
BILIRUBIN	Normalan
ALBUMIN	Normalan
PROTROMBINSKO VREME	Normalno
FERITIN	> 50%
TIBC	> 50%
JETRENI INDEKS GVOZDA	<1,9
ANA	15-20%-mali titar

Slika 1. NASH. Histološki nalaz



Literatura

1. Ludwig J., Viggiano T. R., McGill D. B., et al.: Non-alcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin. Proc.* 1980;55:434-438.
2. Adler M., Schaffner E.: Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am. J. Med.* 1979;67:811-816.
3. Thaler H.: Relation of steatosis to cirrhosis. *Clin. Gastroenterol.* 1957;4:273-280.
4. Yngve Falck, McCullough Arthur, Younossi Zobair: Clinical features and natural history of Nonalcoholic steatohepatitis. *Sem Liver Disease* 2001; 21(1): 17-26.
5. Lee R. G.: Non-alcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum. Pathol.* 1989;20:594-598.
6. Powell E. E., Cooksley W. G., Hanson R., et al.: The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11: 74-80.
7. Matteoni C. A., Younossi Z. M., Gramlich T., et al.: Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-1419.
8. Bacon B. R., Farahvash M. J., Janney C. G., et al.: Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103-1109.
9. Nomura H., Kashiwagi S., Hayashi J., et al.: Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan. *Jpn J Med* 1988;27:142-149

10. Hultcrantz R, Glaumann H, Lindberg G, et al. Liver investigation in 149 asymptomatic patients with moderately elevated activities of serum aminotransferases. *Scand. J. Gastroenterol.* 1986;21:109-113.
11. Araujo L. M., DeOliveira D. A., Nunes D. S.: Liver and biliary ultrasonography in diabetic and non-diabetic obese women. *Diabetes Metab.* 1998;24:458-462.
12. Lonardo A., Bellini M., Tartoni P, et al.: The bright liver syndrome: prevalence and determinants of a „bright” liver echo pattern. *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1997;29:351-356.
13. El-Hassan A. Y., Ibrahim E. M., Al-Mulhim F. A., et al.: Fatty infiltration of the liver: analysis of prevalence, radiological and clinical features and influence on patient management. *Br. J. Radiol.* 1992;65:774-778.
14. Propst A., Propst T, Judmaier G., et al.: Prognosis in non-alcoholic steatohepatitis (Letter). *Gastroenterology* 1995;108:1607.
15. Hilden M., Christoffersen P, Juhl E., et al.: Liver histology in a „normal” population — examinations of 503 consecutive fatal traffic casualties. *Scand. J. Gastroenterol.* 1977;12: 593-597.
16. Ground K. E.: Liver pathology in aircrew. *Aviat. Spae Environ. Med.* 1982;53:14-18.
17. Ballentani S., Saccoccio G., Masutti F, et al.: Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. *Ann. Intern. Med.* 2000;132:112-117.
18. Angulo P, Keach J. C., Batts K. P, et al.: Independent predictors of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-1362.
19. Baldrige A. D., Perez-Atayde A. R., Graeme-Cook F, et al.: Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *J. Pediatr.* 1995;127:700-704.
20. Sanyal A. J.: Nonalcoholic steatohepatitis. *Clinical perspectives in gastroenterology* 2000. Suppl. 1:129-138.
21. Diehl A. M., Goodman Z., Ishak K. G.: Alcohol-like liver disease in non-alcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology* 1988; 95:1056-1062.
22. Kumar K. S., Malet P. F.: Nonalcoholic steatohepatitis. *Mayo Clin. Proc.* 2000;75:733-739.
23. Kral J. G., Schaffner F, Pierson R. N., Wang J.: Body fat topography as an independent prediction of fatty liver. *Metabolism* 1993;42:548-551.

24. Banerji M. A., Buckley M. C., Chaiken R. L., et al.: Liver fat, serum triglycerides and visceral adipose tissue in insulin-sensitive and insulin resistant black men with NIDDM. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1995;19:846-850.
25. Marchesini G., Brizi M., Morselli-Labate A. M., et al.: Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am. J. Med.* 1999;107:450-455.
26. Wanless I. R., Bargman J. M., Oreopoulos D. G., et al.: Subcapsular steatonecrosis in response to peritoneal insulin delivery: a clue to the pathogenesis of steatonecrosis in obesity. *Mod. Pathol.* 1989;2:69-74.
27. Marceau P., Biron S., Hould F. S., et al.: Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999;84:1513-1517.
28. Parola M., Pinzani M., Casini A., et al.: Stimulation of lipid peroxidation or 4-hydroxynonenal treatment increases procollagen a1 (I) gene expression in human liver fat-storing cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993;194:1044-1050.
29. Lee K. S., Buck M., Houghlum K., et al.: Activation of hepatic stellate cells by TGF α and collagen type I is mediated by oxidative stress through c-myc expression. *J. Clin. Invest.* 1995;96:2461-2468.
30. Bedossa P., Houghlum K., Trautwein C., et al.: Stimulation of collagen alpha 1 (I) gene expression is associated with lipid peroxidation in hepatocellular injury: a link to tissue fibrosis? *Hepatology* 1994;19:1262-1271.
31. Vanness M. M., Diehl A. M.: Is Liver Biopsy Useful in the Evaluation of Patients With Chronically Elevated Liver Enzymes? *Ann. Intern. Med.* 1989;111:473-478.
32. Pinto H. C., Baptista A., Camilo M. E., et al.: Non-alcoholic steatohepatitis: clinicopathological comparison with alcohol hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *Dig. Dis. Sci.* 1996;41:172-179.
33. George D. K., Goldwurm S., MacDonald G. A., et al.: Increased hepatic iron concentration in non-alcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998;114:311-318.
34. Bonkovsky H. L., Jawaid Q., Tortorelli K., et al.: Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE gene in non-alcoholic steatohepatitis. *J. Hepatol.* 1999;31:421-429.

35. Coates R. A., Halliday M. L., Rankin J. G., et al.: Risk of fatty liver infiltration of cirrhosis of the liver in relation to ethanol consumption: a case-control study. *Clin. Invest. Med.* 1986;9: 26-32.
36. Naveau S., Giraud V., Borotto E., et al.: Excess weight as a risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997;25: 108-111.
37. Bellentani S., Saccoccio G., Costa G., et al.: Drinking habits as co-factors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut.* 1997;41:845-850.
38. McCullough A. J., Falck-Ytter Y.: Body composition and hepatic steatosis as precursors for fibrotic liver disease. *Hepatology* 1999;29:1328-1330.
39. El-Hassan A. Y., Ibrahim E. M., Al-Mulhim F. A., et al.: Fatty infiltration of the liver: analysis of prevalence, radiological and clinical features and influence on patient management. *Br. J. Radiol.* 1992;65:774-778.
40. Moriya K., Yotsuyanagi H., Shintani Y., et al.: Hepatitis C virus core protein induces hepatic steatosis in transgenic mice. *J. Gen. Virol.* 1997;78:1527-1531.
41. Moriya K., Fujie H., Shintani Y., et al.: The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. *Nat. Med.* 1998;4:1065-1067.
42. Angulo P, Lindor K.: Treatment of nonalcoholic fatty liver disease: present and emerging therapies. *Sem. Liver Disease* 2001; 21: 81-88.
43. Teli M., Oliver F. W., Burt A. D., et al.: The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow up study. *Hepatology* 1995; 22:1714-1717.
44. Palmer M., Schaffner F.: Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology* 1990; 99:1408-1413.
45. Andersen T, Gluud C., Franzmann M. B., et al.: Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese patients. *J Hepatol* 1991; 12: 224-229.
46. Ueno T, Sugawara H., Sujaku K., et al.: Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997;27:103-107.

47. Guma G., Viola L., Thome M., et al.: Ursodeoxycholic acid in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a prospective clinical controlled trial (Abstract). *Hepatology* 1997;26:387A.
48. Ceriani R., Bunati S., Morini L., et al.: Effect of ursodeoxycholic acid plus diet in patients with non-alcoholic steatohepatitis (Abstract). *Hepatology* 1998;28:386A.
49. Hasegawa T., Yoneda M., Nakamura K., et al.: Long- and short-term d-alpha-tocopherol supplementation inhibits liver collagen alpha-1(I) gene expression (Abstract). *Hepatology* 1997; 26:250A.
50. Lavine J. E.: Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J. Pediatrics* 2000;136:734-738.