

BỔ TÚC KIẾN THỨC SAU ĐẠI HỌC: ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN MỠ KHÔNG DO RƯỢU (NASH)

Trần Văn Huy, Trần Quang Trung
Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt :

Viêm gan mỡ không do rượu (VGMKDR) là tình trạng viêm do tích lũy mô mỡ và xơ ở trong gan, xảy ra ở những người hầu như không uống rượu. Hiện nay chưa có điều trị nào thực sự đặc hiệu cho VGMKDR. Dựa trên những hiểu biết mới về sinh bệnh học và kết quả của một số thử nghiệm lâm sàng, nhiều biện pháp điều trị đã được áp dụng cho bệnh nhân và bước đầu đã có một số kết quả nhất định, nhưng cho đến nay vẫn chưa có một phác đồ thật sự có hiệu quả về lâu dài. Trong thực tế, việc điều trị cần phối hợp nhiều yếu tố trong đó việc điều chỉnh các bệnh lý nền và thay đổi lối sống đóng vai trò khá quan trọng. Vì thế cần có nhiều nghiên cứu quy mô lớn và dài hạn hơn nữa về VGMKDR.

Abstract:

MANAGEMENT OF NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS(NASH)

Tran Van Huy, Tran Quang Trung

Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is a condition that causes inflammation and accumulation of fat and fibrous tissue in the liver, occurring in those who do drink little to no alcohol. There is no specific treatment for NASH. Treatment aims to control the conditions that are associated with NASH, such as obesity, diabetes, hyperlipidemia... and recently, to control the insulin resistance. Weight loss should be gradual since rapid weight loss has been associated with worsening of liver disease. Several drugs are available for people with insulin resistance, and they are being studied in patients with NASH. Their role is not yet proven but the initials results are promising. Several other new drugs are being tested in patients with NASH but none has yet proven to be beneficial in large, long-term studies.

1. ĐẠI CƯƠNG:

Bệnh gan nhiễm mỡ có thể đơn thuần hoặc kết hợp viêm, có thể xảy ra ở những người có sử dụng rượu hoặc không (bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu). Đây là bệnh lý có thể diễn tiến từ không triệu chứng đến có biểu hiện viêm gan (viêm gan mỡ không do rượu-NASH) và cuối cùng là xơ gan.

Viêm gan mỡ không do rượu (VGMKDR) là tình trạng viêm do tích lũy mô mỡ và xơ ở trong gan, xảy ra ở những người hầu như không uống rượu. Người ta chưa xác định được nguyên nhân chính xác của VGMKDR. Tuy nhiên, bệnh thường gặp hơn ở những

người bị đái tháo đường, béo phì và đề kháng insulin. Khi nghiên cứu trên 1266 bệnh nhân từ 2004-2008, Neuschwander-Tetri và cs nhận thấy có 49% bị THA; 31% bị ĐTĐ type 2 [15]. VGMKDR được mô tả lần đầu vào năm 1980 và kể từ đó, nhiều nghiên cứu khác nhau đã cho thấy hậu quả nghiêm trọng của bệnh đối với cá nhân cũng như xã hội.

Vì bệnh thường không triệu chứng nên chưa biết chính xác bao nhiêu người bị VGMKDR. Tuy nhiên, 7-9% dân số Hoa kỳ được chẩn đoán VGMKDR qua sinh thiết gan. Đa số bệnh nhân ở độ tuổi từ 40 - 60 tuổi. Nhưng bệnh cũng có thể xảy ra ở trẻ em trên

10 tuổi và tỉ lệ mắc bệnh ở nữ cao hơn nam. Theo ước tính của U. Ariz, có khoảng 5% dân số bị VGMKDR và 20% trong số đó bị thừa cân [3]. Con số này theo nghiên cứu của B. Orlik là 17-33% dân số các nước đã phát triển [16]. Còn theo Amarapurkar, tỷ lệ hiện mắc ở khu vực châu Á Thái Bình Dương dao động từ 5-30 %. Theo một thống kê ở Nhật Bản, có khoảng 10% bệnh nhân bị bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu có biểu hiện viêm gan. Ở nhiều nước châu Á khác như Ấn Độ, Thái Lan, Malaysia..., tỷ lệ VGMKDR cũng đang ngày càng tăng lên cùng với sự du nhập lối sống phương Tây [2].

Sinh bệnh học của VGMKDR vẫn chưa được hiểu biết một cách đầy đủ. Giả thuyết được chấp nhận rộng rãi nhất hiện nay xem đề kháng insulin là cơ chế chính dẫn đến VGNM. Vì thế, có tác giả cho rằng VGMKDR chính là biểu hiện tại gan của hội chứng chuyển hóa [13]. Sự đề kháng insulin dẫn đến tích lũy mỡ ở gan, làm cho gan nhạy cảm hơn với các tác nhân như viêm, peroxít hóa lipid, những stress oxy hóa do thiếu sắt, leptin và chất chống oxy hóa...Ngoài ra, theo nghiên cứu của B. Orlik và cs, các hormone và cytokin do tế bào mỡ tiết ra đóng vai trò trung gian giữa béo phì, đề kháng insulin và VGMKDR [16].

VGMKDR có diễn tiến lâm sàng ổn định và có tiên lượng tốt hơn VGMDR. Bệnh nhân VGMKDR có tuổi thọ trung bình thấp hơn người bình thường. Tử vong liên quan đến sự lão hóa, rối loạn dung nạp glucose hay xơ gan, đặc biệt ở phụ nữ đái tháo đường và lớn tuổi [13]. Theo D. Schuppan và cs, 20% bệnh nhân bị VGMKDR sẽ diễn tiến tới xơ gan [20]. Cũng theo B. Orlik, 15% bệnh nhân VGMKDR sẽ tiến triển thành xơ gan trong vòng 5 năm [16]. Trong một nghiên cứu của mình, P. Sorrentino thấy có 53% bệnh nhân VGMKDR có biểu hiện xơ hóa ở lần sinh thiết thứ 2 sau hơn 6 năm theo dõi [21]. Giai đoạn cuối cùng trong diễn tiến của VGMKDR

là xơ gan, tuy nhiên có thể làm chậm lại hoặc thậm chí cải thiện về mặt mô học nếu giảm cân phù hợp.

Về phương diện chẩn đoán, hầu hết bệnh nhân VGMKDR không có triệu chứng đặc hiệu. Các biểu hiện có thể là mệt mỏi, khó chịu ở vùng hạ sườn phải hay gan lớn. Trong các xét nghiệm thường qui, men gan tăng ở khoảng 90% bệnh nhân VGMKDR nhưng photphatase kiềm và bilirubin thường trong giới hạn cho phép [12]. Tuy nhiên, men gan bình thường không loại trừ VGMKDR. Theo H. Rodriguez-Hernandez, có thể nhận biết sớm VGMKDR dựa vào đường máu, mỡ máu tăng hoặc tỷ $AST/ALT \geq 1$ [18].

Siêu âm: có thể cho hình ảnh tăng âm hơn do tế bào gan nhiễm mỡ, nhưng hoàn toàn không đặc hiệu, vì vậy, đây là phương tiện góp phần sàng lọc bệnh chứ không phải là tiêu chuẩn chẩn đoán.

- **CT scan và MRI**: có giá trị trong xác định tình trạng nhiễm mỡ nhưng lại không khảo sát được hiện tượng viêm hay xơ hóa.

Sinh thiết gan: là tiêu chuẩn chẩn đoán xác định VGMKDR. Tuy nhiên, lại là xét nghiệm xâm nhập và không phải cơ sở nào cũng làm được nên trong thực tế lâm sàng có thể dùng các dấu hiệu lâm sàng cũng như một số xét nghiệm cận lâm sàng gợi ý như đã nói trên để chẩn đoán sàng lọc VGMKDR.

2. ĐIỀU TRỊ:

Đến nay, vẫn chưa có một phác đồ cụ thể và thống nhất để điều trị VGMKDR. Mặc dù việc làm giảm các yếu tố nguy cơ như béo phì, tăng mỡ máu, đái tháo đường kiểm soát kém ... đã được đề cập nhưng vẫn chưa có một liệu pháp thực sự hiệu quả. Đã có nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu quả của các biện pháp khác nhau, kể cả dùng thuốc hoặc không dùng thuốc. Về mặt điều trị, hiện tại có 4 hướng chính thường áp dụng ở giai đoạn cấp của VGMKDR, gồm: thay đổi lối sống, giảm

lipid máu, tăng nhạy cảm insulin và dùng các tác nhân chống oxy hóa.

2.1. Thay đổi lối sống: bao gồm chế vận động thể lực thích hợp, khẩu phần ăn hợp lý và hạn chế các yếu tố có hại như rượu, bia...

Việc giảm cân là hết sức cần thiết, nhưng cần từ từ, vì giảm cân nhanh có thể làm cho bệnh gan nặng lên. Người ta cho rằng mức độ giảm cân không nên quá 1,6kg/tuần ở người lớn. Giảm cân và tăng hoạt động thể lực có thể giúp duy trì sự cải thiện về men gan, mô bệnh học của gan và mức insulin huyết tương cũng như chất lượng sống. Sự cải thiện về tình trạng nhiễm mỡ (nhưng không có viêm và xơ hóa) cùng với sự giảm các yếu tố điều hòa tổng hợp fibrinogen của gan đã được quan sát trong một năm ở những ca phẫu thuật điều trị béo phì. Trong một báo cáo khác, mức độ nhiễm mỡ và đề kháng insulin ban đầu đã giảm sau phẫu thuật chữa béo phì một năm [14].

2.2. Điều trị giảm lipid máu: Việc sử dụng statin ở bệnh nhân VGMKDR có 2 mục tiêu là: vừa kiểm soát sự tăng lipid máu (yếu tố liên quan chặt chẽ với VGMKDR) vừa điều trị VGMKDR. Các statin, gồm cả pravastatin và atorvastatin đều có thể dùng để điều trị tăng lipid máu ở đối tượng bị bệnh gan mạn tính với nguy cơ nhiễm độc gan ở mức tối thiểu [20].

Sử dụng các statin trong VGMKDR:

Các nghiên cứu lâm sàng đã cho thấy tính an toàn của việc sử dụng statin ở những người bị các bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (BGNMKDR):

- Một theo dõi nghiên cứu có kiểm soát về sử dụng liều tối đa pravastatin trong BGNMKDR đã cho thấy có hiệu quả làm giảm LDL - cholesterol mà không gây tăng men gan.

- Khi so sánh giữa nhóm gồm 17 bệnh nhân được điều trị với statin trong 16 năm với 51 đối tượng bị BGNMKDR không dùng statin, thấy rằng chỉ số xơ hoá không thay đổi

ở 11 trong 17 (64%) bệnh nhân có điều trị statin và chỉ 18 trong 51(37%) ở nhóm còn lại.

- Bằng chứng từ một nghiên cứu mới đây cũng cho thấy các statin an toàn với cả những bệnh nhân VGMKDR có men gan cao.

Tác động của các statin ở gan:

- Có một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân bị tăng men gan và thường không có triệu chứng, xảy ra trong 6 tháng đầu điều trị, trở về bình thường nếu giảm liều hoặc ngưng điều trị.

- Với liều chuẩn thì không gây thay đổi GGT, phosphatase kiềm cũng như bilirubin.

- Vẫn chưa rõ liệu tác động lên men gan của statin có phải do tình trạng nhiễm độc gan hay do một dạng đáp ứng của gan trước sự giảm nồng độ lipid vì những tác nhân làm hạ cholesterol khác như fibrat, resin, niacin... đều làm tăng men gan.

- Hiện tượng tăng men gan không kèm tăng bilirubin không có mối liên hệ trên lâm sàng với tổn thương gan cấp và mạn.

- Những nguyên nhân khác làm tăng men gan ở các bệnh nhân điều trị statin có thể là đái đường, béo phì hoặc dùng các thuốc không chứa statin...

2.3. Các thuốc điều trị đái tháo đường:

Có nhiều thuốc điều trị đái tháo đường đang tiếp tục được nghiên cứu trong điều trị VGMKDR.

Metformin: Một thử nghiệm có kiểm soát ở 36 bệnh nhân VGMKDR được phân ngẫu nhiên vào một trong hai nhóm có hoặc không dùng metformin (850 mg x 2 lần mỗi ngày) kết hợp chế độ ăn hạn chế lipid và calo trong 6 tháng. Nồng độ men gan và nồng độ insulin, peptid C trung bình trong huyết thanh đã giảm một cách có ý nghĩa ở cả 2 nhóm, nhưng ưu thế hơn ở nhóm có dùng metformin. Sự cải thiện trong viêm gan hoại tử cũng đã được ghi nhận ở nhóm bệnh nhân có dùng metformin nhưng kết quả không có ý nghĩa thống kê. Theo một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, khả năng bình thường hóa các men gan của

metformin tốt hơn so với giảm cân kết hợp vitamin E. Mặt khác, sự cải thiện này đạt được chỉ trong một thời gian ngắn ở một nghiên cứu mở khác trên 15 bệnh nhân [9].

Pioglitazon: Nhiều nghiên cứu đã đánh giá vai trò của pioglitazon khi sử dụng đơn thuần hay phối hợp với tiết thực hoặc vitamin E ở bệnh nhân VGMKDR. Những nghiên cứu này đã cho thấy sự cải thiện về mặt sinh hóa cũng như mô bệnh học nhờ pioglitazon nhưng sự cải thiện này dường như ngược lại do gián đoạn. Một nghiên cứu thực hiện trên 55 bệnh nhân bị rối loạn dung nạp glucose hoặc đái tháo đường týp 2 và VGMKDR, các đối tượng này được phân ngẫu nhiên vào một trong hai nhóm: dùng chế độ ăn ít calo kết hợp 45mg pioglitazon mỗi ngày hoặc dùng giả dược trong 6 tháng. Pioglitazon liên quan đến sự giảm có ý nghĩa mức các men gan, tăng sự nhạy cảm insulin ở gan và sự cải thiện về mô bệnh học. Bệnh nhân sử dụng pioglitazon có thể bị mệt mỏi hoặc phù nhẹ chi dưới nhưng nhìn chung sự dung nạp điều trị là tốt. Ở một nghiên cứu khác, 74 bệnh nhân VGMKDR không bị đái tháo đường đã được phân ngẫu nhiên vào một trong hai nhóm: dùng giả dược hoặc 30mg pioglitazon hằng ngày cùng với chế độ ăn chuẩn kết hợp tập thể dục [4]. Pioglitazon làm tăng cân và giảm mức glucose, HbA1c và các xét nghiệm hóa sinh gan cũng như giảm thiểu quá trình xơ hóa và tổn thương tế bào gan.

Một liệu trình điều trị dài hạn với thiazolidinedions có thể sẽ đạt được lợi ích quan trọng trên lâm sàng nhưng nó lại làm gia tăng nguy cơ bệnh tim. Hơn nữa, việc điều trị này có thể liên đới đến sự tăng cân (do đó làm nặng thêm tình trạng VGMKDR). Do vậy, cần cân nhắc kỹ lưỡng hơn giữa nguy cơ và lợi ích khi quyết định điều trị.

Rosiglitazon: Hiệu quả của rosiglitazon đã được đánh giá trong một thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm chứng trên 63 bệnh nhân

VGMKDR giữa nhóm dùng giả dược và rosiglitazon trong 1 năm. Những bệnh nhân dùng rosiglitazon đã có sự cải thiện đáng kể trong mức độ thoái hóa mỡ. Tuy nhiên không có sự cải thiện ở những tổn thương mô bệnh học khác, bao gồm cả sự xơ hóa. Tác dụng phụ chủ yếu là lên cân và sưng đau 2 chân. Nhiều lợi ích nổi bật hơn đã được ghi nhận trong một nghiên cứu không kiểm chứng trước đây [4].

2.4. Các thuốc khác

Betain: Betain là một thành phần trong chu trình chuyển hóa methionin, có hiệu quả chống lại sự thoái hóa mỡ ở các mẫu động vật thí nghiệm. Vai trò nổi bật của nó trong điều trị VGMKDR đã được đề cập trong một nghiên cứu ban đầu ở 10 bệnh nhân. Sau 1 năm điều trị, mức men gan và mô bệnh học cải thiện đáng kể. Những kết quả này cần được khẳng định thêm bằng các thử nghiệm có kiểm chứng tiếp theo.

Acid Ursodeoxycholic (UDCA): Một tác dụng đáng chú ý của UDCA đã được nêu ra trong một nghiên cứu ban đầu ở 40 bệnh nhân. Tuy nhiên, kết quả của một thử nghiệm có kiểm chứng lớn hơn lại không cho thấy lợi ích nào. Một nghiên cứu mới đây lại cho rằng có sự cải thiện về mặt sinh hóa ở những bệnh nhân dùng kết hợp UDCA và vitamin E, nhưng như đã lưu ý ở trên, vitamin E không còn được khuyến dùng [9].

Losartan: Angiotensin II liên quan tới sinh bệnh học của xơ gan và làm tăng sự lắng đọng sắt cũng như đề kháng insulin. Một nghiên cứu ban đầu về chất đối kháng thụ thể angiotensin II – losartan ở 7 bệnh nhân VGMKDR đã cho thấy có tác dụng trên các chất chỉ điểm xơ gan trong máu và mức men gan [11]. Tuy nhiên, cần có nhiều nghiên cứu hơn nữa.

Pentoxifyllin: Pentoxifyllin ức chế sự sản xuất TNF alpha, yếu tố tham gia vào cơ chế VGMKDR. Sự cải thiện sinh hóa đã được mô tả trong 2 nghiên cứu khởi đầu với tổng số 38 bệnh nhân. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu

[19], 9 trong 20 bệnh nhân đã bị đưa ra khỏi nghiên cứu do nhiều tác dụng phụ.

Orlistat: Orlistat là chất ức chế lipase dạ dày ruột, được sử dụng trong điều trị béo phì và đái tháo đường týp 2. Một thử nghiệm có kiểm chứng ngẫu nhiên ở những bệnh nhân VGMKDR cho thấy sự giảm đáng kể khối mỡ trong gan khi đánh giá qua siêu âm. Mức men gan huyết thanh cũng giảm nhiều hơn ở nhóm dùng orlistat so với dùng giả dược. Hiệu quả về mô bệnh học và sinh hóa cũng được tìm thấy ở một loạt trường hợp bệnh nhân VGMKDR bị béo phì [7].

Tuy nhiên, những số liệu trái ngược nhau đã được công bố; một thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm soát ở 50 bệnh nhân có phân tích từng trường hợp cho thấy không có hiệu quả trên mô học gan, trên sự đề kháng insulin cũng như các xét nghiệm sinh hóa gan. Trong khi đó, ở những phân tích nhỏ hơn, những bệnh nhân giảm $\geq 5\%$ cân nặng trong 9 tháng có sự cải thiện sự đề kháng insulin và giảm $\geq 9\%$ cân nặng đã đạt được sự cải thiện về mặt mô bệnh học của gan.

Các tác nhân chống oxy hóa

Vitamin E và C: Dựa trên vai trò làm giảm các stress oxy hóa của vitamin E, người ta đã dùng nó cho bệnh nhân VGMKDR. Một thử nghiệm không kiểm soát ở trẻ em cho thấy rằng chế độ bổ sung 400 – 1200 UI vitamin E mỗi ngày có thể làm giảm một cách có ý nghĩa các men gan [8]. Tác dụng giảm men gan của vitamin E cũng được ghi nhận trong báo cáo sơ bộ của một thử nghiệm có kiểm soát khi so sánh giữa dùng vitamin E đơn thuần với dùng kết hợp vitamin E và pioglitazon; tuy nhiên,

sự cải thiện mô học chỉ thấy trong liệu pháp kết hợp [6]. Một thử nghiệm dùng giả dược có kiểm soát ở 45 bệnh nhân đã kết luận rằng liệu trình điều trị 6 tháng với sự kết hợp 1000IU vitamin E và 1000mg vitamin C mỗi ngày làm cải thiện đáng kể tình trạng xơ hóa gan [17] nhưng lại không có lợi về phương diện hoại tử.

Một số chuyên gia về bệnh gan đã sử dụng vitamin E dựa trên những kinh nghiệm nêu trên. Tuy nhiên, khi mà ngày càng có nhiều mối quan tâm về sự gia tăng tỷ lệ tử vong liên quan đến việc bổ sung vitamin E cộng với không đủ bằng chứng thuyết phục về lợi ích của nó trong VGMKDR, chúng tôi không khuyến cáo dùng bổ sung vitamin E ở những bệnh nhân này.

Probucol: Probucol là một thuốc làm hạ lipid với hoạt tính chống oxy hóa, một số nghiên cứu lâm sàng bước đầu cho thấy thuốc có tác dụng làm giảm men gan một cách có ý nghĩa, tuy nhiên hiệu quả của nó trên mô học của gan thì chưa được chứng minh.

3. KẾT LUẬN:

Dựa trên những hiểu biết mới về sinh bệnh học và kết quả của một số thử nghiệm lâm sàng, nhiều biện pháp điều trị đã được áp dụng cho bệnh nhân và bước đầu đã có một số kết quả nhất định, nhưng cho đến nay vẫn chưa có một phác đồ thật sự có hiệu quả về lâu dài. Trong thực tế, việc điều trị cần phối hợp nhiều yếu tố trong đó việc điều chỉnh các bệnh lý nền và thay đổi lối sống đóng vai trò khá quan trọng. Vì thế cần có nhiều nghiên cứu sâu hơn nữa về VGMKDR.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Adams, LA, Lymp, JF, St Sauver, J, et al. The natural history of nonalcoholic Fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129:113.
2. Amarapurkar, DN, Hashimoto, E, Lesmana, LA, et al. How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and are there local differences?. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22:788.

3. Ariz, U., et al. "Nonalcoholic steatohepatitis, animal models, and biomarkers: what is new?" Methods Mol. Biol. 593 (2010): 109-36.
4. Aithal, GP, Thomas, JA, Kaye, PV, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology 2008; 135:1176.
5. Belfort, R, Harrison, SA, Brown, K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2006; 355:2297.
6. Dixon, JB, Bhathal, PS, Hughes, NR, O'Brien, PE. Nonalcoholic fatty liver disease: improvement in liver histological analysis with weight loss. Hepatology 2004; 39:1647.
7. Dufour, JF, Oneta, CM, Gonvers, JJ, et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic Acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4:1537.
8. Klein, S, Mittendorfer, B, Eagon, JC, et al. Gastric bypass surgery improves metabolic and hepatic abnormalities associated with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2006; 130:1564.
9. Laurin, J, Lindor, KD, Crippin, JS, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: A pilot study. Hepatology 1996; 23:1464.
10. Lavine, JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: A pilot study. J Pediatr 2000; 136:734.
11. Lindor, KD, Kowdley, KV, Heathcote, EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: Results of a randomized trial. Hepatology 2004; 39:770.
12. Lee, RG. Nonalcoholic steatohepatitis: A study of 49 patients. Hum Pathol 1989; 20:594.
13. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G et al. Non-alcoholic fatty liver disease. A feature of the metabolic syndrome. Diabetes 2001;50:1844-50.
14. Marchesini, G, Brizi, M, Bianchi, G, et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. Lancet 2001; 358:893.
15. Neuschwander-Tetri, B. A., et al. "Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease." Hepatology (2010).
16. Orlik, B., G. Handzlik, and M. Olszanecka-Glinianowicz. "The role of adipokines and insulin resistance in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease" Postepy Hig.Med.Dosw.(Online.) 64 (2010): 212-19.
17. Petersen, KF, Dufour, S, Befroy, D, et al. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. Diabetes 2005; 54:603
18. Rodriguez-Hernandez, H., et al. "Nonalcoholic fatty liver disease in asymptomatic obese women." Ann. Hepatol. 9.2 (2010): 144-49.
19. Satapathy, SK, Garg, S, Chauhan, R, et al. Beneficial effects of tumor necrosis factor-alpha inhibition by pentoxifylline on clinical, biochemical, and metabolic parameters of patients with nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol 2004; 99:1946.
20. Schuppan, D., et al. "The challenge of developing novel pharmacological therapies for non-alcoholic steatohepatitis." Liver Int. 30.6 (2010): 795-808.
21. Sorrentino, P., et al. "Predicting fibrosis worsening in obese patients with NASH through parenchymal fibronectin, HOMA-IR, and hypertension." Am.J.Gastroenterol. 105.2 (2010): 336-44.