

Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında (NAYKH) 2008'de Tedavi Nasıl Olmalıdır?

Ahmet UYGUN

GATA Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Karaciğer yağlanması ve onun daha ciddi formu olan non-alkolik steatohepatitis (NASH) ilerlemiş toplumlardaki en yaygın karaciğer hastalığıdır. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), bu basit formdan, siroz, KC yetmezliği ve HCC'ya kadar ilerleyen bir tablodur.

NAYKH'nın etiyojisi ve etyopatogenezi kesin olarak bilinmiyor. Fakat NAYKH'daki esas fizyopatolojik mekanizmalarda 1. adımda; insülin rezistansına bağlı olarak gelişen KC'de yağ birikmesi, 2. adımda ise reaktif oksijen radikalleri, inflamatuvar sitokinler ve adiponektinlerin olduğu kabul edilmektedir. NAYKH'ların %98'inde insülin rezistansı vardır. Bu şahısların %80'den fazlasında metabolik sendrom kriterleri ile de karşılaşmaktadır. Metabolik sendromlu tüm şahısların potansiyel olarak NAYKH'na sahip olma riskleri vardır. Obez şahısların %80'inde NAYKH varken, ancak %20'sinde NASH vardır. NASH'li hastaların ise %80'i fazla kiloludur. Bunların %60'ında hipertansiyon, %60'ında dislipidemi vardır. O halde tedavi, esas olarak bu risk faktörlerinin düzeltilmesine yönelik olmalıdır (1, 2, 30).

Ancak, bu konuda yapılan tedavi ile ilgili çalışmalar, kısa süreli, pilot çalışma düzeyinde olup, kontrollü ve

kontROLSÜZ az sayıda çalışma vardır. Tedavide kullanılan ajanların, uzun dönemdeki etkileri, güvenilirlikleri ve KC histolojisi üzerindeki etkileri belli değildir.

Tedavideki asıl problem;

1. Tedavinin ne kadar süreceği ve kullanılan ilaçların dozu nedir?
2. Terminal karaciğer yetmezliğini önleyici tedavi hangisidir?
3. İdame tedavi nedir?
4. NAYKH'da en iyi tedavi nedir?

Bunlar belli değildir.

TEDAVİ

Henüz hiçbir tedavinin NAYK hastalarının doğal seyrini değiştirdiğine dair elimizde kontrollü yapılmış çalışma yoktur. Bu nedenle risk faktörlerinin önlenmesi ve çeşitli ilaçlarla yapılan kısa süreli tecrübeler tedavide bahsedilecektir.

1. Risk faktörlerinin tedavisi

- a. Kilo verme
- b. Diyet ve egzersiz

2. Farmakolojik tedavi

a. İnsülin duyarlılığını artıran ilaçlar

- i. Tiyazolidinedionlar
 1. Tioglitazone
 2. Pioglitazone
 3. Rosiglitazone

ii. Metformin

b. Hepatoprotektif ajanlar

- i. Ursodeoksikolik asit (UDCA)
- ii. Demirin azaltılması
- iii. Taurine
- iv. Lecithin
- v. Silymarin
- vi. β Karoten
- vii. Metadoxine

c. Antioksidanlar

- i. Vitamin-E
- ii. N-asetilsistein
- iii. Betaine

d. Lipit düşürücü ilaçlar

- i. Clofibrate
- ii. Gemfibrozil
- iii. Atorvastatin
- iv. Pravastatin
- v. Probuco
- vi. Omega-3 yağ asitleri

e. Anti-obezite ilaçları

- i. Orlistat
- ii. Sibutramine
- iii. Phentermine

f. Yeni ve diğer tedaviler

- i. Losartan
- ii. Probiyotikler

iii. Laktüloz

iv. Anti- sitokin tedavi (pentoksifilin)

v. Nateglinide

vi. Karnitin

vii. Kolin

viii. Barsak kaynaklı endotoksin ölçümünün azaltılması (Polymixin B, Metronidazol)

ix. Jejuno-ileal bypass

g. Karaciğer transplantasyonu

1- RİSK FAKTÖRLERİNİN TEDAVİSİ

a- Kilo Verme, Diyet ve Egzersiz

Karaciğer (KC) hastalıklı fazla kilolu hastalarda, kademeli kilo azaltılması ve fiziksel aktivite ile yağ dokusunda azalma olmakta, sonuçta KC enzimlerinde, hayat kalitesinde düzelme ve serum insülin direncinde azalma görülmektedir (3). Vücut ağırlığının %10'dan daha fazlasını kaybeden hastalarda KC enzimlerindeki düzelme daha belirgin olmaktadır. Vücut ağırlığındaki her %1'lik azalmaya karşılık ALT'de %8.1'lik bir düşme oluşmaktadır (4). Ayrıca risk faktörlerinden obezite, DM, HT ve metabolik sendromun düzelmesi ile de lobüler steatozda, nekroinflamasyonun seviyesinde ve fibroziste majör düzelmeler olmaktadır (5).

Hastaların, bazal kilolarının %10'unun kaybedilmesi amaçlanmalı ve haftada en fazla 1.6 kg kaybedilmelidir. Bu oranlar insülin duyarlılığında ve kardiyovasküler risk profilinde önemli düzelmeler sağlamaktadır. Kilo kaybı kademeli olmalıdır. Hızlı kilo kaybı KC harabiyetini ve steatohepatitisi artırabilir. Ayrıca haftada 2 kg'dan daha fazla kilo kaybedilmesi, safra taşı oluşumuna yol açmaktadır. Hızlı kilo verilmesi gereken morbid obez durumlarda ursodeoksikolik asit (UDCA) verilmesi ile safra taşlarının oluşumunun önlenildiği gösterilmiştir. Bu hastaların aylık KC fonksiyon testleri ile takibi önerilmektedir (6-8).

Özel tip diyetlerin üstünlüğü gösterilememiştir. Standart diyabet ve kalp diyeti tavsiye edilmektedir. Kilo kaybedici diyetle, satüre yağlar insülin rezistansını kötüleştirir. Ayrıca karbonhidrat kısıtlaması ya-

pıllmalıdır. Bu hastalarda, poliinsatüre yağ asitleri ile yüksek fiber destekli, meyve ve sebze, az tuz ve alkol kısıtlanmasını içeren diyet, insülin duyarlılığında ve kardiyovasküler risk profilinde önemli düzeltilmeler sağlamaktadır (8).

NAYKH'da diyetin değerini gösteren kontrollü bir çalışma yoktur. Fakat egzersizin değeri daha iyi anlaşılmıştır. Egzersiz kas hücrelerinin oksidatif kapasitesini ve oksidasyon için yağ asitlerinin kullanımını artırmaktadır. Bu, myositlerde toplanan trigliserit (TG) ve yağ asitlerinin azalmasına neden olmakta ve sonuçta insülin duyarlılığı düzeltilmektedir (9).

İnsülin duyarlılığının düzeltilmesinin derecesi, yapılan egzersizin yoğunluğu ile ilgilidir. Randomize kontrollü çalışmalarda kilo azalmasını olumlu etkileri, sürekli ve intermittant egzersizde aynı görülmüştür. Normalde, haftada en az 4-5 kez ve her seferinde 30 dakikadan az olmamalıdır (8).

Eğer NAYKH olan şahıs obez değilse, günlük egzersiz, sağlıklı bir diyet, KC'deki nekroinflamasyon ve enzim düzeyi ile insülin direncini azaltır.

Online erişilebilen dergilerde, 1965-2007 yılına kadar diyet ve egzersizle ilgili, 11 araştırma, 4 abstrakt bulunmaktadır. Bunların sadece 3'ü kontrollü çalışmadır. Bu çalışmalarda diyet ve egzersizin NAYKH'daki etkilerini destekleyen ve reddeden yayınlar çok kısa süreli takip içermekte olup kilo kaybı ve diyetin tedavide kullanılabileceğini destekleyen çok az araştırma vardır. En önemli eksiklik kilo kaybının KC ile ilgili siroz ve onun komplikasyonları gibi uzun dönem sonuçlarını gösteren bir yayının olmamasıdır. Diyet ve kilo kaybının uzun dönem sonuçlarını gösteren çalışmalara ihtiyaç vardır (10-14).

NAYKH için en iyi koruyucu tedavi, ideal kiloyu, normal kolesterol ve kan şekerini idame ettirmektir.

Anti-obezite ilaçları

Bu amaçla kullanılan FDA tarafından onaylı 2 ilaç orlistat ve sibutramine'dir. Bu ilaçlardan orlistat, vücut kütle indeksi (VKİ) 27 kg /m² üstü ve beraberrinde, DM, HT, dislipidemi, koroner arter hastalığı olanlarda kullanılmalıdır. Orlistat, gastrik ve panrea-

tik lipaz inhibitörüdür. Diyetteki yağın yaklaşık olarak %30'nu engeller. NASH ve obezitesi olan 10 hastada 6 ay kullanılmış, vücut kilosunda 10.6 kg, SGOT ve SGPT seviyesinde belirgin azalma gözlenmiş, 3 hastada fibrozis, 6 hastada steatoz düzeltilmiştir (15).

Sibutramine, açlığı ve enerji harcanmasını artıran, serotonin ve norepinefrin inhibitörüdür. Pilot bir çalışmada, NASH ve obezitesi olup, sibutramin alan 13 hasta ve orlistat alan 12 hasta karşılaştırılmış olup, sibutraminde kilo kaybı %10,2, orlistat'da ise %8,2 olmuştur. Ayrıca her iki grupta, insülin rezistansında, KC enzimlerinde ve USG'deki steatozda belirgin düzeltilme olmuştur (16).

Bu ilaçlarla ilgili analiz yapıldığı zaman, bu ilaçlardaki olumlu etkinin kilo kaybetmekle sınırlı olduğu, bu ilaçlara hastaların uzun süre toleransları, fazla kilosuz olmayan NASH'lı hastalarda kullanımı kaygı vermektedir (17).

Bariatrik cerrahi

NASH'i olan morbit obez VKİ 35kg/m² üstünde, diyet ve egzersizle başarı sağlanamamış, HT, DM, kalp yetmezliği ve uyku apnesi olan hastalarda, bariatrik cerrahinin çeşitli tipleri uygulanmaktadır. Fibrozis dahil, KC enzim ve histolojisinde düzeltilmeler ümit verici olmuştur (5, 18).

2- FARMAKOLOJİK TEDAVİ

a- İnsülin Duyarlılığını Artıran İlaçlar

Niçin insülin duyarlılığını arttıran ilaçları kullanıyoruz?

İnsülin direnci, NASH'ın en önemli metabolik riski ve patofizyolojik özelliğidir. NASH'i olan hastaların %80'den fazlasında metabolik sendromun kriterleri vardır. Hemen hemen tüm hastalarda insülin direnci vardır. Aslında NASH'i metabolik sendromun hepatik bir manifestasyonu olarak tanımlayabiliriz.

Diabetik hastalarda, insülin direncinin seviyesi ile hepatik yağlanmanın derecesi arasında bir korelasyon vardır. Bu bilgiler ışığında NASH'in tedavisinde bu ajanların kullanımı, insülin direncinin düzeltil-

mesi üzerine odaklanmıştır. Sonuçta insülin duyarlılığını artıran ilaçlar insan ve hayvan çalışmalarında kullanılmıştır (19-30).

Tiyazolidinedionlar: Peroksizom aktive edici proliferatör reseptör- γ (PPAR- γ) olarak etki eden ve yağ dokusunda insülin duyarlılığını arttıran ilaçlardır. Ayrıca leptin ve TNF- α 'nın salınımını inhibe ederler. Bu grupta Tioglitazone KC hasarı nedeniyle piyasadan toplatılmıştır. Pioglitazone ve Rosiglitazone kullanılmaktadır. Bunlar;

1. ALT düzeylerini ve insülin direncini düzeltir.
2. Steatozu düzeltir fakat KC histolojisindeki anahtar rolü belli değildir.
3. Doz ve süre belli değildir. İki araştırmadan elde edilen sonuca göre sürekli verilmesi önerilmektedir.
4. Hepatotoksite potansiyeli belli değildir. Üç klinik araştırmanın ikisinde hepatotoksisite nedeniyle araştırma bırakılmıştır.
5. Yağlarda önemli bir artmaya neden olmaktadır.

Metformin: Metformin tip-2 DM ve obez olan hastaların tedavisinde seçme ilaçtır. Metformin, kaslar tarafından periferik glukoz uptakeini arttırarak ve hepatic glukoz üretimini azaltarak insülin direncini düzeltir. Ayrıca lipit ve glukoz metabolizmasında hücrel düzenleyici rolü olan protein kinazı aktive eder, yağ asidi oksidasyonunu artırır, lipojenik enzim salınımını azaltır. Ana mekanizmalarından birisi de hepatic TNF- α 'nın salınımını azaltmaktır. Sonuçta; transaminaz değerlerinde normale dönüş, insülin direncinde iyileşme ve karaciğer hacminde %20'ye varan azalma görülür.

Araştırmalardan edinilen bilgilere göre NASH'in tedavisinde metformin kullanılırsa;

1. Büyük çoğunluğunda insülin direncinde ve KC enzimlerinde düzelme görülmektedir.
2. KC histolojisindeki yararlı etkileri sınırlıdır.
3. KC enzimlerindeki düzelme diyetle de görülür.
4. Tedavinin süresi ve dozu bilinmemektedir.

5. Laktik asidoz riskinde artma görülmemiştir.

6. Tiazolidinedionların aksine kilo alma ya da hepatotoksik potansiyeli yoktur. Metformin'in NASH'de kullanımı ile ilgili olarak uzun dönem etkilerinin bilinmesine ihtiyaç vardır. Uzun dönem sonuçları çıkmadan klinik pratikte NAYKH'da rutin kullanılmamalıdır (31).

b- Hepatoprotektif Ajanlar

I- Ursodeoksikolik asit (UDCA): UDCA birçok potansiyel etkisi olan bir safra asitidir. Hücre membranı stabilizasyonu sayesinde direkt sitoprotektif etki, immünomodülatör ve antiapoptotik etkileri vardır. NASH tedavisinde en çok kullanılan ilaç UDCA'tır. Bu konudaki yapılan çalışmalarda (12-15 mg/kg/gün/6-12 ay) genelde aynı sonuç elde edilmiştir. Transaminaz düzeyinde ve hepatic steatozda anlamlı iyileşmeler gözlenmiş olup histopatoloji üzerine farklı etkiler bulunmuştur. Kliniğimizde de yapılmış araştırmada %80 hastada enzimlerde normalleşme, histolojide düzelme gözlenmiştir (32). Diğer yandan UDCA'in etkisizliğini gösteren 2 hayvan 2'de insan çalışması yayınlanmıştır (33-36). Son dönemde randomize, plasebo kontrollü bir araştırmada 166 hastada 2 yıl 15mg/kg /gün UDCA kullanılmış ve diyetle karşılaştırılmıştır. Maalesef gerek enzimlerdeki gerekse steatozdaki düzelme, plasebo grubundan farklı bulunmamıştır (34, 36-44).

II- Demirin Azaltılması: Demir NASH'de oksidatif stres ve hepatic fibrozis üzerinde rol oynayabilir. Bu hastalarda ferritin fazla ve hafif demir yüklenmesi vardır. Bu nedenle flebotomi ile demirin azaltılması ile enzimlerde düşme, histolojide düzelme bulunmuştur (45).

Diğer taurine, lecithin, silymarin, β - karoten, metadoxine'in NASH'de kullanımı düşünülmüş fakat, sadece taurin kullanılmış ve KC enzimlerinde düzelme görülmüştür (46).

c- Antioksidanlar

I- Vitamin-E (α -tokoferol): Vitamin-E lipit peroksidasyonunda ve membran stabilizasyonunda özel öneme sahip, serbest radikal reaksiyonlarında, zincir kırıcı bir antioksidandır. Ayrıca Vit-E lipit peroksi-

dasyonundan ansatüre yağ asitlerini koruyarak biyolojik membranları stabilize etmektedir. Yapılan çalışmalarda vitamin-E'nin fibrozisi düzelttiği, lipit peroksidasyonunu azalttığı ve oksidatif stresi düzelttiği görülmüştür. Oksidatif stres ve prooksidan – antioksidan dengesindeki değişiklik steatohepatitise geçişte 2. hit kabul edildiği için Vit-E ve diğer antioksidanlar tedavide kullanılmışlardır.

Bu ilaç ile ilgili oldukça fazla çalışma yapılmış olup sonuçlar bazen tavsiye edilecek düzeyde iken bazen hayal kırıklığı yaratacak düzeyde olmuştur. Bu ilaç kısa sürede güvenli, ucuz ve iyi tolere edilmesine rağmen, NASH'in tedavisinde kullanılması için inandırıcı düzeyde kanıt yoktur. Bütün ümit verici sonuçlara rağmen günlük 400 Ü'den daha fazla verildiği zaman mortaliteyi artırdığı görülmüştür (6, 13-22, 28, 47-52).

II-N-Asetilsistein: N-asetilsistein KC'de glutasyon düzeylerini artırır, KC'i oksidatif stresten korur. Biyopsi kontrollü bir çalışmada (1000mg/gün 3 ay süreyle verilmiş) enzimlerde ve histolojide düzelme gözlenmiştir (53).

III-Betaine: Betaine, adenosylmethionine (SAME) seviyesini artıran kolinin doğal olarak meydana gelen bir metabolitidir. SAME'nin alkolik KC hastalığında yağlanmayı azatlığı gösterilmiştir. Betain ile yapılan randomize, plesabo kontrollü, biyopsi ile yapılan 2 çalışmada, KC enzim düzeylerini düşürdüğü ve steatoz, nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozisde önemli düzeltilmeler yaptığı gözlenmiştir. Ancak NASH'in tedavisinde betain'in kullanımı ile olumlu sonuçlar alınmakla beraber, yeterli bilgi birikimi yoktur (54-56).

d- Lipit Düşürücü İlaçlar

Clofibrate, Gemfibrozil, Atorvastatin, Pravastatin: Lipit metabolizmasındaki bozukluklar metabolik sendrom kriterlerinden ikisine sahiptir (TG yüksekliği, HDL düşüklüğü). NASH'i olan hastalarda bunların sıklığı oldukça yüksektir. Hiperlipidemi çeşitli mekanizmalarla NAYKH'nın gelişmesini ilerletebilir. Ancak hiperlipidemini iyileştirilmesi, hepatik patolojide etkisinin olup olmadığı tespit edilmemiştir. Kontrollü ve çeşitli ufak denemelerde gerek KC enzimlerinde gerekse KC histolojisinde faydalı bulunmamıştır. Ancak son yıllarda 3-hydroxy-3-methy-

lglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (HMG-CoA redüktaz inhibitörü)'den atorvastatin ve pravastatin ile yapılan sınırlı pilot çalışmada KC enzim düzeylerinde anlamlı düşme görülmüştür. Genel klinik pratikte bu ajanlar NAYKH'nın tedavisinde kullanılmamalıdır. Lipit düşürücü ilaçlarla ilgili olarak en önemli kaygı KC toksisitesidir (8, 38, 57-61).

Bu ilaçlar NASH'i olan bazı alt gruplarda yani hiperlipidemini eşlik ettiği ve kardiyovasküler risk faktörü bulunan hastalarda kullanılabilir.

Probucol: Kuvvetli antioksidan özelliği nedeniyle lipit düşürücü bir ilaçtır. Randomize, çift kör plesabo kontrollü bir çalışmada NASH'de KC enzimlerini anlamlı derecede düşürmüştür (62).

Omega-3 Yağ Asitleri: NASH'i olan ve TG'leri yüksek hastalarda serum ALT seviyesinde anlamlı düşme gözlenmiştir (63).

f- Yeni ve Diğer Tedaviler

NASH'in sıklığı artmasına rağmen, NASH ve KC histolojisini düzeltecek farmakolojik ilaç halen bulunmamıştır. Bu nedenle klinisyenler bir çok yeni hayvan ve insan deneylerine yönelmişlerdir. Ne yazık ki bu araştırmalar deneysel düzeyde kalmıştır.

Losartan: ACE inhibitörü veya anjiotensin reseptör antagonisti (ARA) ile renin anjiotensin sisteminin süpresyonu ile HT, KKY ve Tip 2 DM'si olan hastaların metabolik değerlerinde düzeltilmeler gözlenmiştir. Ayrıca ARA olan telmisartan ve irbesartan'ın kullanımı ile PPAR- γ 'ın aktive olduğu ve insülin rezistansının azaldığı tespit edilmiştir. Bu bilgiler ışığında losartan, HT ve NASH'i olan hastalarda kullanılmış ve serum TGF- β seviyesinde anlamlı derecede azalma, KC enzimlerinde düşme ve 4 hastanın histolojik parametrelerinde ve fibrozis skorunda önemli düzeltilmeler görülmüştür (3, 64-68).

Probiyotikler, Laktüloz ve Antibiyotikler (Metronidazol, Polymixin B): Son yıllarda, çeşitli laboratuvar çalışmalarında, intestinal bakterilerin aşırı artması, hepatik inflamatuvar sitokin üretimini stümüle ederek ve oksidatif stresi arttırarak ayrıca endojen etanol üretiminin ve bakteriyel lipopolisakaritlerin salınımının arttırılması yoluyla NASH'in patogeneğinde rol aldı-

ğı ileri sürülmüştür. Bu bilgiler ışığında, NASH'in tedavisinde probiyotikler, antibiyotikler ve laktüloz'un intestinal florayı değiştirerek, NAYKH'da KC enzimlerini ve hepatik inflamasyonu düzelttiği gözlenmiştir (69-72).

Anti-sitokin tedavi (pentoksifilin): Bu amaçla yapılan çeşitli kontrolsüz pilot çalışmalarda, enzimleri düzelttiği ve insülin rezistansını azalttığı gözlenmiş fakat mide bulantısı nedeniyle hastaların %40'ında tedavi kesilmiştir (73).

Nateglinide: Tip-2 DM'in tedavisinde kullanılan bir insülin sekretörüdür. NASH'i olan DM'li hastalarda

kullanılmış, kontrol grubuna göre hem enzimlerde, hem de histolojide belirgin düzelme gözlenmiştir. Ancak bu tedaviyi NASH'in tedavisinde kullanmak için yeterli veri yoktur (74).

Karnitin: Karnitin ile ilgili yapılan çalışmalarda enzimleri ve kısmen histolojiyi düzelttiği gösterilmiş ise de tam tersi sonuçlar da yayınlanmıştır (75, 76).

Karaciğer Transplantasyonu: NASH siroza yol açabildiği için bu evrede KC transplantasyonu düşünülmüş, fakat yapılan çalışmalarda NASH'e neden olan metabolik durum düzelmediği için transplant sonrasında tekrar NASH geliştiği ortaya konmuştur (77).

KAYNAKLAR :

1. Dielch AM. Fatty liver, hypertension, and the metabolic syndrome. Gut 2004; 53: 923-4.
2. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. Gastroenterology 2001; 120: 1183-92.
3. Kadayifci A, Merriman RB, Bass NM. Medical treatment of non-alcoholic steatohepatitis. Clin Liver Dis 2007; 11:119-40.
4. Palmer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. Gastroenterology 1990; 99: 1408-13.
5. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR. Non alcoholic fatty liver disease: improvement in liver histological analysis with weight loss. Hepatology 2004; 39: 1647-54.
6. Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease result in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin and quality of life. Gut 2004; 53: 413-9.
7. Worobetz LJ, Inglis FG, Shaffer EA. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on gallstone formation in the morbidly obese during rapid weight loss. Am J Gastroenterol 1993; 88: 1705-9.
8. UpToDate 2007. 15.1
9. Kelley DE, Mandarino LJ. Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance: Diabetes 2000; 49: 677-82.
10. 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: 103-7.
11. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, et al. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. J Hepatol 1991; 12: 224-9.
12. Zhu HJ, Shi YF, Hu MM, et al. The effects of weight reduction in reversing fatty liver changes in overweight and obese patients. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 2003; 42: 98-102 [in Chinese].
13. Kugelmas M, Hill DB, Vivian B, et al. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. Hepatology 2003; 38: 413-9.
14. Huang MA, Greenon JK, Chao C, et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. Am J Gastroenterol 2005; 100: 1072-81.
15. Harrison SA, Fincke C, Helinski D, et al. A pilot study of orlistat treatment in obese, nonalcoholic steatohepatitis patients. Aliment Pharmacol Ther. 2004; 20: 623-8.
16. Sabuncu T, Nazligul Y, Karaoglanoglu M, et al. The effects of sibutramine and orlistat on the ultrasonographic findings, insulin resistance and liver enzyme levels in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis. Rom J Gastroenterol 2003;12: 189-92.
17. Li Z, Maglione M, Tu W, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. Ann Intern Med 2005; 142: 532-46.
18. Eldon A S; Bariatric surgery: A promising solution for nonalcoholic steatohepatitis in the very obese. J Clin Gastroenterol 2006; 40: 44-50.
19. Caldwell SH, Hespeneide EE, Redick JA, et al. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol 2001; 96: 519-25.
20. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, et al. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. Hepatology 2003; 38: 1008-17.
21. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, et al. Apilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2004; 39: 188-96.
22. Shadid S, Jensen MD. Effect of pioglitazone on biochemical indices of non-alcoholic fatty liver disease in upper body obesity. Clin Gastroenterol Hepatol 2003; 1: 384-7.
23. Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2: 1107-15.
24. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. Lancet 2001; 358: 893-4.
25. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19: 537-44.

26. Duseja A, Murlidharan R, Bhansali A, et al. Assessment of insulin resistance and effect of metformin in nonalcoholic steatohepatitis: a preliminary report. *Indian J Gastroenterol* 2004; 23: 12–5.
27. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, et al. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 23–8.
28. Bugianesi E, Gentilecore E, Manini R, 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.
29. Schwimmer JB, Middleton MS, Deutsch R, et al. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 871–9.
30. Mishra P, Younossi ZM; Current treatment strategies for non-alcoholic fatty liver disease. *Curr Drug Discov Technol*, 2007; 4: 133-40.
31. Comar KM, Sterling RK. Drug therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006; 23: 207-15.
32. Bağcı S, Uygun A, Kadayıfçı A, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis *J Hepatol* 2003; 38:195-9.
33. Fan JG, Zhong L, Tia LY, et al. Effects of ursodeoxycholic acid and/or low-calorie diet on steatohepatitis in rats with obesity and hyperlipidemia. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2346–50.
34. Okan A, Astarcioglu H, Tankurt E, et al. Effect of ursodeoxycholic acid on hepatic steatosis in rats. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2389–97.
35. Mendez-Sanchez N, Gonzalez V, Chavez-Tapia N, et al. Weight reduction and ursodeoxycholic acid in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Hepatol* 2004; 3: 108–12.
36. Vajro P, Franzese A, Valerio G, et al. Lack of efficacy of ursodeoxycholic acid for the treatment of liver abnormalities in obese children. *J Pediatr* 2000; 136: 739–43.
37. Oliva L, Beague F, Choquant D, et al. Ursodeoxycholate alleviates alcoholic fatty liver damage in rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998; 22: 1538–43.
38. Laurin J, Lindor KD, Crippen JS, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996; 23: 1464–67.
39. 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: 387.
40. Ceriani R, Brunati S, Morini L, et al. Effect of ursodeoxycholic acid plus diet in patients with nonalcoholic steatohepatitis [Abstract]. *Hepatology* 1998; 28: 386.
41. Mendez-Sanchez N, Gonzalez V, Pichardo-Bahena R, et al. Weight reduction and ursodeoxycholic acid in subjects with nonalcoholic fatty liver disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial [Abstract]. *Hepatology* 2000; 32: 412A.
42. Santos VN, Lanzoni VP, Szenfel J, et al. A randomized double-blind study of the short-time treatment of obese patients with nonalcoholic fatty liver disease with ursodeoxycholic acid. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36: 723–9.
43. Bauditz J, Schmidt J, Dippe P, et al. Non-alcohol induced steatohepatitis in non-obese patients: treatment with ursodeoxycholic acid. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 959–60.
44. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of non alcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39: 770–8.
45. Nitecki J, Jackson FW, Allen ML, et al. Effect of phlebotomy on non-alcoholic steatohepatitis *Gastroenterology* 2000; 118: 1474.
46. Obinata K, Maruyama T, Hayashi M, et al. Effect of taurine on the fatty liver of children with simple obesity. *Adv Exp Med Biol* 1996; 403: 607–13.
47. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000; 136: 734–8.
48. Vajro P, Mandato C, Franzese A, et al. Vitamin E treatment in pediatric obesity-related liver disease: a randomized study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 48–55.
49. Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, et al. Plasma transforming growth factor-beta1 level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1667–72.
50. Kawanaka M, Mahmood S, Niiyama G, et al. Control of oxidative stress and reduction in biochemical markers by vitamin E treatment in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Hepatol Res* 2004; 29: 39–41.
51. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, et al. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroent* 2003; 98: 2485–90.
52. Ersöz G, Günşar F, Karasu Z, et al. Management of fatty liver disease with vitamin E and C compared to ursodeoxycholic acid treatment. *Turk J Gastroenterol* 2005; 16: 124–8.
53. Gülbahar O, Karasu Z, Ersöz G, Akarca US. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with N-acetylcysteine. *Gastroenterology* 2000; 118: 1444.
54. Mato JM, Camara J, Fernandez de Paz J, et al. S adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol* 1999; 30: 1081–9.
55. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, et al. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2711–7.
56. Miglio F, Rovati LC, Santoro A, et al. Efficacy and safety of oral betaine glucuronate in non-alcoholic steatohepatitis. A double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled prospective clinical study. *Arzneimittelforschung* 2000; 50:722–7.
57. Uygun A, Kadayıfçı A, Yesilova Z, et al. Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3584–9.
58. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 384.
59. Kıyıcı M, Gulden M, Gurel S, et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 713–8.
60. Rallidis LS, Drakoulis CK, Parasi AS. Pravastatin in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Atherosclerosis* 2004; 174: 193–6.
61. Chalasani N. Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. *Hepatology* 2005; 41: 690–5.

62. Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR, et al. Probuco in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a double-blind randomized controlled study. *J Hepatol* 2003; 38: 414–8.
63. Hatzitolios A, Savopoulos C, Lazaraki G, et al. Efficacy of omega-3 fatty acids, atorvastatin and orlistat in non-alcoholic fatty liver disease with dyslipidemia. *Indian J Gastroenterol* 2004; 23: 131–4.
64. Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes Metab* 2004; 30: 487–96.
65. Vitale C, Mercurio G, Castiglioni C, et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2005; 4: 6–14.
66. Sloniger JA, Saengsirisuwan V, Diehl CJ, et al. Selective angiotensin II receptor antagonism enhances whole-body insulin sensitivity and muscle glucose transport in hypertensive TG (mREN2) 27 rats. *Metabolism* 2005; 54: 1659–68.
67. Pershadsingh HA. Treating the metabolic syndrome using angiotensin receptor antagonists that selectively modulate peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Int Biochem Cell Biol* 2006; 38: 766–81.
68. Yokohama S, Yoneda M, Haneda M, et al. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 40: 1222–5.
69. Solga SF, Diehl AM. Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics. *J Hepatol* 2003; 38: 681–7.
70. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2001; 48: 206–11.
71. Loguercio C, Federico A, Tuccillo C, et al. Beneficial effects of a probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 540–3.
72. Fan JG, Xu ZJ, Wang GL. Effect of lactulose on establishment of a rat non alcoholic steatohepatitis model. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5053–6.
73. Adams LA, Zein CO, Angulo P, et al. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2365–8.
74. Morita Y, Ueno T, Sasaki N, et al. Nateglinide is useful for nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients with type 2 diabetes. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 1338–43.
75. Bowyer BA, Miles JM, Haymond MW. L-carnitine therapy in home parenteral nutrition patients with abnormal liver tests and low plasma carnitine concentrations. *Gastroenterology* 1988; 94: 434–38.
76. Uygun A, Kadayıfçı A, Bağcı S, Erdil A, et al. L-carnitine therapy in non-alcoholic steatohepatitis. *Turk J Gastroenterology* 2000; 11: 196–200.
77. Kim WR, Poteruca JJ, Porayko MK. Recurrence of nonalcoholic steatohepatitis following liver transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 1802–5.