

**Paulina Gulbicka,
Alina Kanikowska,
Martyna Marciniak,
Marian Grzymistawski**

Katedra i Klinika Gastroenterologii
Dietetyki i Chorób Wewnętrznych
Szpital Kliniczny im. H. Święcickiego
w Poznaniu

Współczesne terapie niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby

The modern therapies of non-alcoholic fatty liver disease

STRESZCZENIE

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD) stanowi coraz większy problem we współczesnym świecie z uwagi na wzrost zachorowalności oraz ze względu na swoje konsekwencje kliniczne. Jest to przewlekła choroba wątroby definiowana jako akumulacja triglicerydów w postaci kropeł tłuszczowych w cytoplazmie hepatocytów. Patogeneza choroby nie została do końca wyjaśniona. Teoria dwóch uderzeń zakłada, że otyłość lub cukrzyca typu 2 powodują uszkodzenie wątroby w wyniku powstawania reaktywnych form tlenu oraz prozapalnych cytokin. Ponieważ do głównych czynników ryzyka należą otyłość, w tym otyłość brzuszna, zespół metaboliczny i cukrzyca typu 2, podstawowym leczeniem będzie modyfikacja stylu życia. Dieta śródziemnomorska jest jednym z najzdrowszych modeli żywieniowych, obniża śmiertelność z powodu chorób przewlekłych, ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zespołu metabolicznego. Wyniki niektórych badań sugerują zastosowanie diety niskowęglowodanowej. Dodatkowo wykazano związek pomiędzy spożyciem fruktozy a NAFLD. Wykazano pozytywny wpływ połączenia aktywności fizycznej oraz suplementacji witaminą E w dawce 800 mg/dobę na obniżenie wartości enzymów wątrobowych we krwi oraz na redukcję stłuszczenia wątroby w badaniu ultrasonograficznym. Sugeruje się również zastosowanie antyoksydantów w leczeniu między innymi flawonoidów, które należą do naturalnych antyoksydantów, występują w warzywach, owocach i innych częściach roślin — najczęściej stosowana jest sylimaryna (wyciąg z ostropestu plamistego). Pozytywny efekt wykazują także kwasy omega 3. Jako że insulinooporność oraz nadmierna masa ciała jest najczęstszą przyczyną NAFLD, lek rekomendowany w leczeniu to metformina — hamująca progresję NAFLD. Prowadzone są ponadto eksperymentalne terapie z zastosowaniem inkretyn lub białka Niemann-Picka typu C2.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2018, tom 9, nr 4, 168–174)

Słowa kluczowe: otyłość, triglicerydy, stłuszczenie wątroby, metabolizm

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is an increasing problem in the modern world due to increased morbidity and due to its clinical consequences. It is a chronic liver disease defined as the accumulation of triglycerides in the form of fatty drops in the hepatocyte cytoplasm. The pathogenesis of the disease has not been fully elucidated. The theory of two strokes assumes

Adres do korespondencji:

Paulina Gulbicka
Katedra i Klinika Gastroenterologii
Dietetyki i Chorób Wewnętrznych
ul. Przybyszewskiego 49, 60–355 Poznań
tel.: 618 691 343
e-mail: gulbickapaulina@wp.pl

Copyright © 2018 Via Medica
ISSN 2081–2450

that obesity or type 2 diabetes causes liver damage as a result of the formation of reactive oxygen species and proinflammatory cytokines. Because the main risk factors include obesity, including abdominal obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes, the primary treatment will be lifestyle modification. The Mediterranean diet is one of the healthiest diet models, it reduces mortality due to chronic diseases, the risk of death from cardiovascular causes and metabolic syndrome. Some studies suggest the use of a low carbohydrate diet. In addition, the relationship between the consumption of fructose and NAFLD has been demonstrated. A positive effect of the combination of physical activity and supplementation with vitamin E 800 mg/day for the reduction of liver enzymes in the blood and the reduction of liver steatosis in ultrasound was showed. It is also suggested to use antioxidants in the treatment of, among others flavonoids, which belong to natural antioxidants, are found in vegetables, fruits and other parts of plants — the most commonly used is silymarin — milk thistle extract. The omega 3 acids also have a positive effect. As insulin resistance and excess body weight is the most common cause of NAFLD, the drug recommended for treatment is metformin - the drug inhibits the progression of NAFLD. Experimental therapies are also carried out with the inclusion of incretin or Niemann-Pick C2.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2018, tom 9, nr 4, 168–174)

Key words: obesity, triglycerides, fatty liver, metabolism

WSTĘP

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD, *non-alcoholic fatty liver disease*) stanowi coraz większy problem we współczesnym świecie z uwagi na wzrost zachorowalności oraz ze względu na swoje konsekwencje kliniczne — między innymi przewlekłą chorobę wątroby czy raka wątrobowokomórkowego. Do wzrostu liczby zachorowań przyczynia się szeroko pojęta urbanizacja oraz zwyczaje dietetyczne [1]. Jest to przewlekła choroba wątroby definiowana jako akumulacja triglicerydów w postaci kropeł tłuszczowych w cytoplazmie hepatocytów, zwykle nazywana stłuszczeniem — do agresywniejszej postaci zwanej niealkoholowym stłuszczeniem wątroby charakteryzującym się zapaleniem oraz różnego stopnia następowym włóknieniem [2]. Choroba występuje u około 30% ogólnej populacji, a u wielu osób przebiega bezobjawowo lub objawy mogą być niespecyficzne, na przykład zmęczenie lub wzrost stężenia enzymów wątrobowych [3].

Patogeneza choroby nie została do końca wyjaśniona. Wątroba odrywa główną rolę w regulacji lipogenezy, glukoneogenezy oraz metabolizmie cholesterolu. Wątrobowy metabolizm glukozy oraz tłuszczów jest ściśle powiązany z patogenezą i pełni istotną rolę w indukcji zapalenia, proliferacji oraz szlaków apoptozy hepatocytów. Najbardziej prawdopodobny jest związek zespołu metabolicznego oraz insulinooporności z progresją zapalenia oraz stłuszczenia hepatocytów [4]. Krążące wolne kwasy tłuszczowe będące podstawowym źródłem akumulacji lipidów pochodzą w głównej mierze z lipolizy tkanki tłuszczowej. W związku z tym ich stężenia w osoczu są wysokie podczas głodzenia, a spadają po posiłku pod działaniem antylipolitycznym insuliny. W insulinooporności stężenia wolnych kwasów tłuszczowych są duże, niezależnie od wysokich stężeń insuliny [5]. Teoria dwóch uderzeń zakłada, że otyłość lub cukrzyca typu 2 uszkadzają wątrobę w wyniku powstawania reaktywnych form

▶▶ NAFLD występuje u około 30% ogólnej populacji, a u wielu osób przebiega bezobjawowo lub objawy mogą być niespecyficzne ◀◀

▶▶ Najbardziej prawdopodobny jest związek zespołu metabolicznego oraz insulinooporności z progresją zapalenia oraz stłuszczenia hepatocytów ◀◀

tłenu oraz prozapalnych cytokin. Badania sugerują również genetyczne tło niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby; mowa o genach kodujących *PNPLA3* (*pata-tin-like phospholipase domain-containing 3*) oraz *TM6SF2* (*transmembrane 6 superfamily member 2*) [6]. Obecność wariantu genu *PNPLA3-I148M* wiąże się z niskim stężeniem retinolu w surowicy krwi, ale ze zwiększonym stężeniem jego estrów w wątrobie. Enzym *PLPLA3* mobilizuje retinol z kropeł tłuszczowych; a jak wiadomo retinol jest istotnym regulatorem metabolizmu glukozy oraz tłuszczów wątrobie, dlatego sugeruje się zaburzenia metabolizmu witaminy A jako domniemany czynnik progresji choroby wątroby [7].

MODYFIKACJA STYLU ŻYCIA

Ponieważ do głównych czynników ryzyka należą otyłość, w tym otyłość brzuszna, zespół metaboliczny i cukrzyca typu 2 [8], podstawowym leczeniem będzie modyfikacja stylu życia. Wyniki badań pokazują, że niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby występuje u około 70% pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2 [9] oraz u około 70% pacjentów otyłych [10]. Styl życia ma znaczący wpływ na występowanie NAFLD. Działania takie jak modyfikacje dietetyczne, utrata masy ciała czy aktywność fizyczna są leczeniem pierwszego rzutu. Utrata 5% masy ciała może znacząco poprawić stan i funkcje wątroby oraz parametry metaboliczne [11]. Odpowiednia dieta oraz aktywność fizyczna pozwalają w ciągu 6–12 miesięcy na obniżenie stężenia AspAT/ALAT oraz GGTP, poprawę wrażliwości na insulinę, redukcję stłuszczenia oraz zapalenia wątroby. Ponadto zaawansowanie stłuszczenia wątroby po modyfikacjach stylu życia znacząco zmniejsza się u osób starszych oraz u chorych na cukrzyce typu 2. Aby uzyskać poprawę kliniczną rekomenduje się utratę około 10% masy ciała w przypadku pacjentów otyłych [12].

Wiele badań sugeruje rolę niskokalorycznej diety oraz wybieranie zdrowej żywności jako prewencję NAFLD. Dieta śródziemnomorska jest jednym z najzdrowszych modeli żywieniowych, obniża śmiertelność z powodu chorób przewlekłych, ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zespołu metabolicznego. Dieta ta charakteryzuje się wysokim spożyciem warzyw, owoców oraz orzechów, oliwy z oliwek, ryb oraz nabiału. Właściwości zdrowotne zawdzięcza obecności błonnika pokarmowego, witamin oraz fitofenoli [13]. Zalecenia żywieniowe dla osób z NAFLD rekomendują niskokaloryczną dietę dostosowaną indywidualnie do potrzeb pacjenta, która spowoduje utratę masy ciała. Podaż kalorii powinna wynosić 1200–1500 kcal/dobę; 25–30 kcal/kg masy ciała, bazując na masie należyj lub dodając 20–40% do podstawowej przemiany materii wyliczonej na podstawie wzoru Harrisa-Benedicta. Deficyt 500–1000 kcal powinien spowodować utratę masy ciała w tempie 0,5–1,0 kg na tydzień [14]. Wyniki niektórych badań sugerują, że zastosowanie diety niskowęglowodanowej przez okres około 6 miesięcy może w znaczący sposób zmniejszyć stan zapalny, stopień stłuszczenia, zmniejszenie poziomu transaminaz czy nawet poprawienie wrażliwości na insulinę [10]. Należy zwrócić uwagę na cukry dodawane do żywności, takie jak fruktoza oraz syrop kukurydziany o wysokiej zawartości fruktozy. Cukier ten nasila wątrobową syntezę triglicerydów. Wykazano związek pomiędzy spożyciem fruktozy a NAFLD; fruktoza promuje ponadto syntezę kwasu moczowego, co może wywoływać stres oksydacyjny oraz insulinooporność [12]. Fruktoza jest cukrem prostym powszechnie występującym w produktach spożywczych, między innymi w miodzie, ale należy również do popularniejszych substancji słodzących dodawanych do żywności. Cukry dodawane do żywności, w tym fruktoza stanowią

▶▶ NAFLD występuje u około 70% pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2 [9] oraz u około 70% pacjentów otyłych ◀◀

▶▶ Wykazano związek pomiędzy spożyciem fruktozy a NAFLD; fruktoza promuje ponadto syntezę kwasu moczowego, co może wywoływać stres oksydacyjny oraz insulinooporność ◀◀

obecnie aż 15% całkowitej energii dostarczanej z pożywieniem. Uważa się że tylko 3% fruktozy ulega konwersji do triglicerydów, jednak cukier wywołuje akumulację lipidów poprzez aktywację lipogenezy [15]. Długotrwała podaż fruktozy prowadzi do zaburzeń regulacji mechanizmów lipogenezy wątrobowej. Metabolizm wątrobowy spożytej fruktozy prowadzi do wzrostu ilości wewnątrzwątrobowych metabolitów węglowodanów. Działają one jako odżywcze regulatory kluczowych czynników transkrypcyjnych, włącznie z białkiem wiążącym węglowodany (ChREBP, *carbohydrate-responsive element-binding protein*) oraz białkiem regulującym przemiany steroli (SREB1c, *sterol regulatory element-binding proteins*). Stymulacja lipogenezy jest w tym mechanizmie niezależna od sygnałów insulinowych. Co istotne, fruktoza należy do związków bogatoenergetycznych. Dlatego zastosowanie diety z ograniczeniem fruktozy do 50% wartości wyjściowej przez minimum 6 miesięcy pozwala zredukować objawy NAFLD [16]. Wyniki badań na zwierzętach wykazały, że suplementacja aminokwasów, takich jak argininina i glicyna w przypadku NAFLD wywołaną spożyciem fruktozy wpływa korzystnie na przebieg choroby [17].

SUPLEMENTACJA

Layli Eslami i wsp. [18] wykazali pozytywny wpływ połączenia aktywności fizycznej oraz suplementacji witaminą E w dawce 800 mg/dobę na obniżenie wartości enzymów wątrobowych we krwi oraz na redukcję stłuszczenia wątroby w badaniu ultrasonograficznym. Witamina E jako antyoksydant również działa hamująco na proces włóknienia [18]. W przypadku konieczności zastosowania diety redukcyjnej suplementacja witamin D w dawce minimum 1000 UI oraz wapnia minimum 500 mg pozwala nie tylko na szybszą redukcję masy ciała, ale również obniża insulinoporność, stres

oksydacyjny czy zapalenie. Mechanizm jak dotąd nie jest do końca jasny, ale sugeruje się wpływ niedoboru witaminy D na rozwój NAFLD [19].

Jak wiadomo akumulacja lipidów w wątrobie wiąże się ze wzrostem stresu oksydacyjnego, a co za tym idzie zapalenia; produkcja aktywnych form tlenu w przebiegu NAFLD oraz insulinoporności jest skutkiem dysfunkcji mitochondriów. Sugeruje się zatem zastosowanie antyoksydantów w leczeniu. Flawonoidy należą do naturalnych antyoksydantów, występują w warzywach, owocach i innych częściach roślin. Flawonoidy blokują szlaki stresu oksydacyjnego oraz mogą poprawić funkcje mitochondriów [20]. Najczęściej stosuje się sylimarynę — wyciąg z ostropestu plamistego. Ekstrakt ten składa się z podfrakcji, takich jak silibina A i B, izosilibina i inne. Zazwyczaj stosowaną dawką jest 800 mg/dobę. Wykazano pozytywny wpływ sylimaryny na redukcję masy ciała, obniżenie poziomu enzymów wątrobowych czy stopień destrukcji wątroby. Podobne działanie wykazuje ekstrakt z zielonej herbaty w dawce 800 mg/kg masy ciała. Inny flawonoid — kwercetyna poprawia metabolizm lipidów; hamuje lipogenezę oraz stymuluje beta oksydację kwasów tłuszczowych. Kwercetyna hamuje ponadto wytwarzanie wolnych rodników tlenowych [21].

Pozytywny efekt wykazuje także suplementacja kwasów omega 3, które obniżają ilość tłuszczu w wątrobie. Rekomendowana dawka to powyżej 0,83 g/dobę [22]. Do kwasów omega 3 należą kwas eikozopentaenowy (EPA), dokozopentaenowy (DPA) i dokozokeksapentaenowy (DHA). Zalecenia żywieniowe podają, że u osób z hipertriglicerydemią dawka EPA + DHA powinna wynosić 3–4 g. *World Health Organization* i *Food and Agriculture Organization of the United Nations* (WHO/FAO) rekomendują natomiast, aby spożycie nienasyconych kwasów tłuszczowych wynosiło

► Sugeruje się wpływ niedoboru witaminy D na rozwój NAFLD ◀◀

▶▶ Resweratrol może być stosowany u pacjentów z NAFLD powstałej w wyniku otyłości i/lub insulinooporności ◀◀

▶▶ Ponieważ insulinooporność oraz nadmierna masa ciała to najczęstsze przyczyny NAFLD — rekomendowanym lekiem jest metformina ◀◀

▶▶ Obniżenie liczby kanałów chlorkowych typu CIC-2 poprawiało insulinooporność oraz redukcję akumulacji lipidów w komórce wątroby ◀◀

około 2% wartości energetycznej spożywanych posiłków [23]. Suplementacja kwasów omega 3 poprawia wrażliwość na insulinę oraz obniża insulinooporność [24]. Wyniki badań wykazują, że pacjenci z NAFLD mają niedobór kwasów omega 3, których źródłem jest przede wszystkim olej rybi [25].

Resweratrol może być stosowany u pacjentów z NAFLD powstałej w wyniku otyłości i/lub insulinooporności. Jest to bardzo silny przeciwutleniacz występujący w czerwonych winogronach, orzechach i czerwonym winie. Resweratrol redukuje akumulację lipidów w tkance mięśniowej, poprawia insulinooporność oraz powoduje obniżenie stężenia triglicerydów w surowicy krwi. Sugerowana dawka dobową to 2×75 mg [26]. W przypadku NAFLD indukowanej dietą z niedoborem cholicy i metioniny hepatoprotekcyjny wpływ w połączeniu z sylimaryną ma bisdemetoksykurkumina — polifenol pochodzący z korzenia kurkumy. Wyniki badań wykazały korzystny wpływ bisdemetoksykurkuminy na stężenie triglicerydów oraz na redukcję stresu oksydacyjnego [27].

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

Ponieważ insulinooporność oraz nadmierna masa ciała to najczęstsze przyczyny NAFLD — rekomendowanym lekiem jest metformina. Obserwuje się zmiany na poziomie transkrypcyjnym po jej zastosowaniu; leczenie ponadto w dużej mierze wpływa na szlaki metaboliczne powiązane z cukrzycą. W badaniach wykazuje się, że metformina hamuje progresję NAFLD [28].

Inną opcją terapeutyczną mogłoby być podawanie hormonów tarczycy, takich jak tyroksyna i trijodotyronina; odgrywają one kluczową rolę w wydatkowaniu energii oraz w procesach beta oksydacji, co czyni je potencjalnymi lekami w leczeniu otyłości czy zespołu metabolicznego, jednak ze względu na niebezpieczne działania niepożądane taki model terapii nie jest rekomendowany. Obiecujące wydają się badania

nad 3,5-L-dijotyroniną; analog ten wpływa korzystnie na metabolizm komórki wątrobowej bez jednoczesnego efektu tyreotoksycznego [29].

Dane literaturowe pokazują wykorzystanie terapii bazujących na inkretynach, a więc analogów GLP1 oraz inhibitorów DPP4. Analogi GLP1 są doskonale znane w leczeniu insulinooporności oraz ich zaletą jest działanie hamujące apetyt, obniżenie stężenia glukozy w surowicy krwi oraz poprawa profilu lipidowego, natomiast inhibitory DPP4 nasilają eliminację tłuszczu z komórek wątrobowych. Badania dotyczyły głównie chorych na cukrzycę; aby określić potencjalny efekt terapeutyczny u pacjentów niechorujących na cukrzycę, potrzeba dalszych analiz [30].

Prowadzone są badania nad eksperymentalną terapią białkiem Niemann-Picka typu C2. Białko to odgrywa istotną rolę w wewnątrzkomórkowej regulacji homeostazy cholesterolu. W badaniu na modelu zwierzęcym wykazano, że po 2 tygodniach leczenia dochodziło do zmniejszenia wątrobowego poziomu TNF-alfa (*tumor necrosis factor alpha*). Trwające 4 tygodnie leczenie powodowało wzrost ekspresji białka ABCA1 oraz receptora dla LDL (*low-density lipoprotein*) w wątrobie, z równoczesnym wzrostem stężenia HDL (*high-density lipoprotein*) w surowicy. Lek ten stanowi potencjalny wariant terapeutyczny u chorych z zaburzonym metabolizmem cholesterolu w przebiegu NAFLD [31].

Wyniki innych badań wykazują zależność pomiędzy NAFLD a kanałami dla jonów chlorkowych CIC-2, które mogą być aktywowane przez wolne kwasy tłuszczowe. Liczba kanałów chlorkowych wzrasta w przypadku uszkodzenia wątroby, ponadto wykazana została pozytywna korelacja pomiędzy wzrostem ilości CIC-2 a poziomem transaminaz. Obniżenie liczby kanałów chlorkowych typu CIC-2 poprawiało insulinooporność oraz redukcję akumulacji

lipidów w komórce wątroby. Sugeruje to, że obniżenie aktywności/liczby kanału CIC-2 może być nowoczesną strategią terapeutyczną w leczeniu NAFLD [32].

PODSUMOWANIE

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby ze względu na częstość występowania oraz wieloczynnikową etiopatogenezę jest złożonym problemem klinicznym. Bardzo często towarzyszy otyłości lub cukrzycy typu 2, co stanowi problem w skali globalnej. Leczenie powinno obejmować leczenie przyczynowe zespołu metabolicznego oraz modyfikację stylu życia. Istotnym punktem jest edukacja pacjenta. Pomocna może być także terapia behawioralna, w szczególności model 5A, który jest bardzo użytecznym narzędziem w modyfikacji zachowań pacjentów [12]. Obecnie prowadzone są eksperymentalne terapie, które obok standardowego leczenia dietetycznego oraz aktywności fizycznej mogą wkrótce przyczynić się do istotnej poprawy klinicznej pacjentów.

PIŚMIENNICTWO:

- Arora C, Sinha B, Ranjan P, et al. Non alcoholic fatty liver disease: problems in perception and solution. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2018; 12(1): OE01–OE05, doi: [10.7860/jcdr/2018/34088.11076](https://doi.org/10.7860/jcdr/2018/34088.11076).
- Tuyama AC, Chang CY. Non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes*. 2012; 4(3): 266–280, doi: [10.1111/j.1753-0407.2012.00204.x](https://doi.org/10.1111/j.1753-0407.2012.00204.x), indexed in Pubmed: 22564417.
- Hadyan R, Al Hadyan M, Khojah AA, et al. Non-alcoholic fatty liver disease. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2018; 70 (4): 570–576.
- Reccia I, Kumar J, Akladios C, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: A sign of systemic disease. *Metabolism*. 2017; 72: 94–108, doi: [10.1016/j.metabol.2017.04.011](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.04.011), indexed in Pubmed: 28641788.
- Petta S, Gastaldelli A, Rebelos E, et al. Pathophysiology of non alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(12), doi: [10.3390/ijms17122082](https://doi.org/10.3390/ijms17122082), indexed in Pubmed: 27973438.
- Li J, Cordero P, Nguyen Vi, et al. The role of vitamins in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Integr Med Insights*. 2016; 11: 19–25, doi: [10.4137/IMI.S31451](https://doi.org/10.4137/IMI.S31451), indexed in Pubmed: 27147819.
- Saeed A, Dullaart PPF, Schreuder TC, et al. Disturbed vitamin A metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Nutrients*. 2017; 10(1), doi: [10.3390/nu10010029](https://doi.org/10.3390/nu10010029), indexed in Pubmed: 29286303.
- Szczekliak A. *Interna Szeklika*. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna. 2014: 620–621.
- Kumar N, Kumar J, Chandrakishore D. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus patients in a tertiary care hospital of Bihar. *IAIM*. 2017; 4(9): 54–58, doi: [10.18203/2320-6012.ijrms20181290](https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20181290).
- Hannah WN, Harrison SA. Effect of weight loss, diet, exercise, and bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis*. 2016; 20(2): 339–350, doi: [10.1016/j.cld.2015.10.008](https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.10.008), indexed in Pubmed: 27063273.
- Pallayova M, Taheri S. Non-alcoholic fatty liver disease in obese adults: clinical aspects and current management strategies. *Clin Obes*. 2014; 4(5): 243–253, doi: [10.1111/cob.12068](https://doi.org/10.1111/cob.12068), indexed in Pubmed: 25825857.
- Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol*. 2017; 67(4): 829–846, doi: [10.1016/j.jhep.2017.05.016](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.016), indexed in Pubmed: 28545937.
- Mohseni F, Farhangi MA, Farajnia S. Adherence to mediterranean nutrition pattern in patients with non-alcoholic fatty liver disease: relationship with metabolic risk factors and –UCP2 -866G/a gene polymorphism. *Current Topics in Nutraceutical Research*. 2016; 14(1): 49–58.
- Rusu E, Enache G, Jinga M, et al. Medical nutrition therapy in non-alcoholic fatty liver disease—a review of literature. *J Med Life*. 2015; 8(3): 258–262, indexed in Pubmed: 26351523.
- Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018; 68(5): 1063–1075, doi: [10.1016/j.jhep.2018.01.019](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.019), indexed in Pubmed: 29408694.
- Ter Horst KW, Serlie MJ. Fructose Consumption, Lipogenesis, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*. 2017; 9(9), doi: [10.3390/nu9090981](https://doi.org/10.3390/nu9090981), indexed in Pubmed: 28878197.
- Jegatheesan P, Beutheu S, Ventura G. Effect of specific amino acids on hepatic lipid metabolism in fructose-induced non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical Nutrition*. 2016; 35: 175–182.
- Eslami L, Isazadehfar K, Karami M. The Effect of 12 weeks Regular Physical Activity and vitamin E in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Govaresh*. 2015; 20(1).
- Lorvand Amiri H, Agah S, Tolooui Azar J, et al. Effect of daily calcitriol supplementation with and without calcium on disease regression in non-alcoholic fatty liver patients following an energy-restricted diet: Randomized, controlled, double-blind trial. *Clin Nutr*. 2017; 36(6): 1490–1497, doi: [10.1016/j.clnu.2016.09.020](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.09.020), indexed in Pubmed: 27720403.
- Akhlaghi M. Non-alcoholic fatty liver disease: beneficial effects of flavonoids. *Phytother Res*. 2016; 30(10): 1559–1571, doi: [10.1002/ptr.5667](https://doi.org/10.1002/ptr.5667), indexed in Pubmed: 27307131.
- Van De Wier B, Koek GH, Bast A. The potential of flavonoids in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Food Science and Nutrition*. 2011; 57(4): 834–855.

22. Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, et al. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2012; 56(4): 944–951, doi: [10.1016/j.jhep.2011.08.018](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.08.018), indexed in Pubmed: [22023985](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22023985/).
23. de Castro GS, Calder PC. Non-alcoholic fatty liver disease and its treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids. *Clin Nutr.* 2018; 37(1): 37–55, doi: [10.1016/j.clnu.2017.01.006](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.01.006), indexed in Pubmed: [28139281](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28139281/).
24. Chen LH, Wang YF, Xu QH, et al. Omega-3 fatty acids as a treatment for non-alcoholic fatty liver disease in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2018; 37(2): 516–521, doi: [10.1016/j.clnu.2016.12.009](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.12.009), indexed in Pubmed: [28040302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28040302/).
25. Guo XF, Yang Bo, Tang J, et al. Fatty acid and non-alcoholic fatty liver disease: Meta-analyses of case-control and randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2018; 37(1): 113–122, doi: [10.1016/j.clnu.2017.01.003](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.01.003), indexed in Pubmed: [28161092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28161092/).
26. Wicklow B, Wittmeier K, T' Jong GW, et al. Proposed trial: safety and efficacy of resveratrol for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and associated insulin resistance in adolescents who are overweight or obese adolescents - rationale and protocol. *Biochem Cell Biol.* 2015; 93(5): 522–530, doi: [10.1139/bcb-2014-0136](https://doi.org/10.1139/bcb-2014-0136), indexed in Pubmed: [26305052](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26305052/).
27. Kim SB, Kang OH, Lee YS, et al. Hepatoprotective effect and synergism of bisdemethoycurcumin against MCD diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in mice. *PLoS One.* 2016; 11(2): e0147745, doi: [10.1371/journal.pone.0147745](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147745), indexed in Pubmed: [26881746](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26881746/).
28. Guo J, Zhou Y, Cheng Y, et al. Metformin-induced changes of the coding transcriptome and non-coding RNAs in the livers of non-alcoholic fatty liver disease mice. *Cell Physiol Biochem.* 2018; 45(4): 1487–1505, doi: [10.1159/000487575](https://doi.org/10.1159/000487575), indexed in Pubmed: [29466788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29466788/).
29. Grasselli E, Canesi L, Portincasa P, et al. Models of non-alcoholic fatty liver disease and potential translational value: the effects of 3,5-L-diiodothyronine. *Ann Hepatol.* 2017; 16(5): 707–719, doi: [10.5604/01.3001.0010.2713](https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.2713), indexed in Pubmed: [28809727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28809727/).
30. Blaslov K, Bulum T, Zibar K, et al. Incretin based therapies: a novel treatment approach for non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(23): 7356–7365, doi: [10.3748/wjg.v20.i23.7356](https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i23.7356), indexed in Pubmed: [24966606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24966606/).
31. Christensen CU, Glavind E, Thomsen KL, et al. Niemann-Pick type C2 protein supplementation in experimental non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One.* 2018; 13(3): e0192728, doi: [10.1371/journal.pone.0192728](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192728), indexed in Pubmed: [29522534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29522534/).
32. Fu D, Cui H, Zhang Y. Lack of CIC-2 Alleviates High Fat Diet-Induced Insulin Resistance and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Cell Physiol Biochem.* 2018; 45(6): 2187–2198, doi: [10.1159/000488164](https://doi.org/10.1159/000488164), indexed in Pubmed: [29550812](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29550812/).