

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ХРОНИЧЕСКИМ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

Осадчук М. А., Буторова Л. И., Солоденкова К. С., Токмулина Г. М.

Цель. Оценка безопасности и эффективности комбинированной терапии симvastатином и урсодезоксихолевой кислотой при лечении дислипидемии у больных с ишемической болезнью сердца.

Материал и методы. 30 пациентов с ИБС (стенокардия напряжения, II функциональный класс — СН II ФК) в сочетании с метаболическим синдромом (МС) получали комбинированную терапию симvastатином (20 мг/сут) и урсодезоксихолевой кислотой (Урсосан в суточной дозе 15 мг на кг веса) в течение 30 дней. У всех пациентов, включенных в исследование, подтвержден неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). У 25 (83%) пациентов выявлялись клинические предикторы развития фиброза и цирроза печени. Все пациенты имели избыточную массу тела и артериальную гипертензию, очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Результаты. Через 30 дней на фоне комбинированной терапии произошло достоверное снижение уровня АЛТ с 83,61 (1,81, 5,49) до 51,32 (2,41, 5,76) МЕ/л, а АСТ — с 78,44 (2,02, 4,23) до 42,12 (1,99, 6,32) МЕ/л (Ме, межквартильный интервал). При этом нормализация показателей АЛТ и АСТ отмечена у 7 (23,3%) пациентов. Наряду с этим значительно уменьшились проявления дислипидемии: у 19 (63,3%) отмечена нормализация отдельных показателей липидного профиля, а у 9 (30%) удалось добиться целевого уровня снижения ХС ЛПНП до 1,8 ммоль/л. Также наметилась тенденция к снижению массы тела: ИМТ снизился на 1,28 кг/м² у мужчин и на 2,35 кг/м² у женщин. В ходе проведения исследования нами не обнаружено значимых побочных эффектов. Все пациенты закончили курсовое лечение комбинацией статина и УДХК.

Заключение. Совместное применение симvastатина и УДХК позволяет добиться значимого улучшения показателей липидного спектра крови и снижения активности сывороточных аминотрансфераз у больных с ИБС и НАСГ. При отсутствии противопоказаний, статины и УДХК могут быть рекомендованы при ИБС и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) для снижения риска ССО.

Российский кардиологический журнал 2014, 7 (111): 105–109

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, ожирение, жировая болезнь печени, статины, урсодезоксихолевая кислота.

ГБОУ ВПО Первый московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия.

Осадчук М. А. * — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета, Буторова Л. И. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, Солоденкова К. С. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, Токмулина Г. М. — к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): osadchuk.mikhail@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АЛТ — аланиновая трансаминаза, АСТ — аспарагиновая трансаминаза, ВГН — верхняя граница нормы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, НАСГ — неалкогольный стеатогепатит, ОТ — объем талии, СД — сахарный диабет, УДХК — урсодезоксихолевая кислота, ФК — функциональный класс, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Рукопись получена 25.06.2014

Рецензия получена 30.06.2014

Принята к публикации 07.07.2014

MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF HYPERCHOLESTEROLEMIA IN CORONARY HEART DISEASE PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AND CHRONIC NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

Osadchuk M. A., Butorova L. I., Solodenkova K. S., Tokmulina G. M.

Aim. To assess safety and effectiveness of combination therapy by simvastatin with ursodeoxycholic acid in treatment of dyslipidemia in coronary heart disease patients.

Material and methods. Totally 30 CHD patients (stable angina, 2nd functional class — 2FC) having metabolic syndrome (MS) had combination therapy by simvastatin (20 mg/day) and ursodeoxycholic acid (Ursosan in daily dose 15 mg per kg) during 30 days. For all included patients the non-alcoholic steatohepatitis (NASH) was confirmed. Of them 25 (85%) had clinical predictors of fibrosis and liver cirrhosis. All patients had abnormal bodyweight and arterial hypertension, very high risk of cardiovascular complications (CCC).

Results. After 30 days of therapy there was significant lowering of ALT from 83,61 (1,81, 5,49) to 51,32 (2,41, 5,76) ME/l, a AST — from 78,44 (2,02, 4,23) to 42,12 (1,99, 6,32) ME/l (mediana). In 7 patients levels of ALT and AST were normal. Also there was significant lowering of dyslipidemia: in 19 (63,3%) there was normalization of some lipid profile components, and in 9 (30%) we reached target LDL cholesterol

1,8 mmol/l. Also there was tendency to bodyweight normalization: BMI decreased by 1,28 kg/m² in men and by 2,35 kg/m² in women. During the study we did not find any significant side effects. All patients completed the course of simvastatin plus UDCA.

Conclusion. Combination treatment by simvastatin and UDCA makes possible the achievement of lipid profile parameters significant improvement and the decrease of serum transaminase activity in patients with CHD and NASH. If not contraindicated, statins and UDCA can be recommended in CHD and non-alcoholic liver disease to reduce the risk of CCC.

Russ J Cardiol 2014, 7 (111): 105–109

Key words: ischemic heart disease, dyslipidemia, obesity, fatty liver disease, statins, ursodeoxycholic acid.

SBEI HPE The 1st MSU n.a. Sechenov, Moscow, Russia.

Клинические исследования, изучавшие влияние первичной и вторичной профилактики на течение ишемической болезни сердца (ИБС), доказали, что нормализация уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) на фоне приема статинов снижает риск заболеваемости и смертности пациентов с атерогенной дислипидемией [1, 2]. Наиболее частым вариантом атерогенной дислипидемии у больных с ИБС является “липидная триада”: гипертриглицеридемия, низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и повышение фракции ХС ЛПНП. При этом каждая составляющая этой триады представляет собой независимый фактор риска ИБС, а наличие всех компонентов у пациентов (даже без ожирения и сахарного диабета) увеличивает риск ИБС более чем в 3 раза [2]. Накопленные в настоящее время данные убедительно указывают на то, что в патогенезе атерогенной дислипидемии немаловажную роль играет печень. Но печень не только инициирует нарушения липидного обмена, но и выступает в роли мишени дислипидемии [3, 4]. Наиболее частой формой повреждения печени у пациентов ИБС с гиперхолестеринемией является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Клинически НАЖБП почти не имеет четких проявлений и протекает в виде стеатоза и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Лабораторными признаками НАСГ являются повышение уровней сывороточных трансаминаз — аспарагиновой (АСТ) и аланиновой (АЛТ) [5]. Однако при повышении АСТ/АЛТ >3 от верхней границы нормы (ВГН) назначение статинов противопоказано. В этом случае эффективны препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), направленные на улучшение функционального состояния печени, снижение соотношения АСТ/АЛТ. Как правило, при НАСГ значения АСТ и АЛТ не превышают >3 ВГН и находятся в диапазоне от 1,5 до 2,5 ВГН. Однако в реальной клинической практике специалисты первичного звена здравоохранения при таком уровне трансаминаз, часто наблюдаемом у пациентов с ИБС, избегают применения статинов. В результате подобной тактики данная категория больных с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) остается без надлежащего жизненно необходимого лечения.

Цель исследования — оценить безопасность и эффективность комбинированной терапии симвастатином и УДХК при лечении дислипидемии у больных с ишемической болезнью сердца.

Материал и методы

Обследовано 30 пациентов с ИБС, стенокардией напряжения II функционального класса (ФК), хронической сердечной недостаточностью не выше II ФК в сочетании с артериальной гипертонией, абдоминальным ожирением и дислипидемией (метаболическим синдромом — МС).

Средний возраст мужчин составил $52,47 \pm 12,18$ лет, женщин — $66,32 \pm 12,24$ лет. Верификация диагноза базировалась на основании клинико-лабораторных (объем талии (ОТ), индекс массы тела — ИМТ, повышение уровня ХС и ХС ЛПНП) и инструментальных (эхокардиография, велоэргометрия и холтеровское мониторирование ЭКГ) методов исследования. Всем больным были проведены общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, осуществлен серологический скрининг на наличие вирусных гепатитов (HBsAg, анти-HCV), исследовался липидный спектр крови (триглицериды, общий холестерин, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП), уровень глюкозы натощак. У пациентов, включенных в исследование, отмечалось ожирение по абдоминальному типу: обхват талии $110,12 \pm 5,53$ см у мужчин и $105,45 \pm 5,24$ см у женщин. НАСГ верифицирован у всех больных с МС. Средние значения ХС составили $6,81 \pm 1,28$ ммоль/л, трансаминаз: АЛТ — $65,18 \pm 4,53$ МЕ/л, АСТ — $58,44 \pm 1,29$ МЕ/л. Повышение показателей трансаминаз менее чем в три раза позволило назначить комбинированную терапию симвастатином (суточная доза 20 мг) и УДХК (суточная доза 15 мг/кг) в течение 30 дней всем больным исследуемой группы. Во время скринингового визита при сборе анамнеза оценивали наличие сопутствующих заболеваний, отягощенной наследственности по ИБС, анализировали особенности питания и физической активности, предшествующей лекарственной терапии, оценивались антропометрические показатели.

Пациенты, включенные в исследование, получали УДХК (Урсосан, “ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.”, Чешская Республика) в дозе 15 мг/кг в сутки и одновременно — симвастатин в дозе 20 мг/сут вечером после ужина однократно в течение 30 дней. Продолжительность комбинированной терапии больных НАСГ определялась средними сроками ведения больных с вышеуказанной патологией в амбулаторных условиях.

Через 1 месяц от начала лечения нами проводилась первичная оценка эффективности назначенной терапии и возможности дальнейшего назначения статинов и УДХК. В дальнейшем всем больным со стенокардией напряжения II ФК была продолжена терапия УДХК в прежней дозе под наблюдением гастроэнтеролога поликлиники.

Всем пациентам было рекомендовано соблюдение диеты с ограничением жиров до 25–30% от общей энергетической ценности пищи и уменьшение употребления продуктов с высоким содержанием холестерина, расширение двигательного режима. Эффективность терапии оценивали, сравнивая среднюю концентрацию маркеров цитолиза, липидов, липопротеинов при помощи стандартных статистических методов.

Таблица 1

**Показатели биохимического исследования крови
у обследованной группы пациентов до начала приема Урсосана и симвастатина**

Показатель	Значение показателя в норме	Исходное среднее значение показателей у обследованной группы пациентов (M±m)	Исходное среднее значение показателей у обследованной группы пациентов (Me, межквартильный интервал)
Триглицериды	<1,7 ммоль/л	3,18±1,52 ммоль/л	3,96 [2,94; 6,67]
Общий холестерин	<5,17 ммоль/л	6,81±1,28 ммоль/л	7,32 [2,19; 3,44]
ХС ЛПНП	≤3,37 ммоль/л	4,56±1,19 ммоль/л	5,18 [2,03; 4,14]
ХС ЛПВП	≥1,55 ммоль/л	0,80±0,41 ммоль/л	0,93 [0,16; 1,72]
Глюкоза натощак	3,3–6,1 ммоль/л	6,59±1,54 ммоль/л	7,12 [1,19; 3,15]
АЛТ	7–41 МЕ/л	65,18±4,53 МЕ/л	83,61 [1,81; 5,49]
АСТ	10–38 МЕ/л	58,44±1,29 МЕ/л	78,44 [2,02; 4,23]

У всех пациентов, включенных в исследование, отмечались:

1. Избыточная масса тела:
 - средние показатели ИМТ — $33,98 \pm 4,52$ кг/м² у мужчин и $36,87 \pm 5,56$ кг/м² — у женщин,
 - ожирение по абдоминальному типу: ОТ — $110,12 \pm 5,53$ см у мужчин и $105,45 \pm 5,24$ см — у женщин.

2. Артериальная гипертензия (АГ): АГ 1 степени — 6 (20%), АГ 2 степени — 15 (50%), АГ 3 степени — 9 (30%).

У 24 (53,3%) пациентов на предыдущих этапах обследования диагностирован сахарный диабет 2 типа.

Все пациенты, включенные в исследование, имели очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

Неалкогольный стеатогепатит на основании клинико-лабораторных данных и по результатам УЗИ (КТ у 2 пациентов) печени подтвержден у всех пациентов: средние значения трансаминаз: АЛТ — $65,18 \pm 4,53$ МЕ/л, АСТ — $58,44 \pm 1,29$ МЕ/л, увеличение размеров печени — у 17 (56,7%). У 25 (83%) пациентов выявлялись клинические предикторы развития фиброза и цирроза печени: возраст более 45 лет, ИМТ более $31,1$ кг/м² у мужчин и более $32,3$ кг/м² у женщин, СД 2 типа, АГ, повышение АЛТ ≥ 2 ВГН, гипертриглицеридемия (табл. 1).

Результаты

На фоне комбинированной терапии статином и УДХК через 30 дней не зафиксировано ни одного случая превышения значений АЛТ и АСТ по сравнению с исходными показателями; напротив, имела место тенденция к снижению среднего значения уровня маркеров цитолиза: через 30 дней средний уровень АЛТ понизился до $54,72 \pm 4,59$ МЕ/л, АСТ — до $44,68 \pm 3,65$ МЕ/л, при этом у 7 (23,3%) пациентов была отмечена нормализация АЛТ и АСТ.

При анализе динамики исследованных показателей с помощью методов непараметрической статистики с использованием критерия Манна-Уитни (U)

Таблица 2

Динамика маркеров цитолиза на фоне лечения (Me, межквартильный интервал)

Показатель	До начала лечения	Через 30 дней лечения
АЛТ	83,61 [1,81; 5,49]	51,32 [2,41; 5,76]
АСТ	78,44 [2,02; 4,23] *	42,12 [1,99; 6,32] *

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными данными.

Таблица 3

Динамика показателей липидного обмена на фоне лечения (Me, межквартильный интервал, ммоль/л)

Показатель	До начала лечения	Через 30 дней лечения
Общий холестерин	7,32 [2,19; 3,44]	5,24 [3,81; 6,32]
ХС ЛПНП	5,18 [2,03; 4,14]	3,09 [1,94; 3,15] *
ХС ЛПВП	0,93 [0,16; 1,72]	1,38 [0,88; 1,83]
Триглицериды	3,96 [0,94; 1,67]	2,13 [0,85; 2,01] *
Количество пациентов со снижением ХС ЛПНП до целевого уровня		9 (30%)

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными данными.

было установлено достоверное снижение активности трансаминаз под влиянием проводимой терапии (табл. 2). Вместе с тем следует подчеркнуть, что, по данным УЗИ, положительной динамики (нормализации эхогенности паренхимы, уменьшение размеров печени) за этот период времени зафиксировано не было.

По влиянию проводимой терапии у пациентов, включенных в группу исследования, улучшились показатели липидного спектра крови: у 19 (63,3%) в результате комбинированной терапии статином и УДХК отмечена нормализация отдельных показателей липидного профиля, а у 9 (30%) удалось добиться целевого уровня снижения ХС ЛПНП — 1,8 ммоль/л. Результаты сравнительного анализа показателей липидного спектра плазмы в исследованной нами группе до и после проведенного лечения представлены в таблице 3. Как следует из этих данных, при применении комбинации статина и УДХК удалось

Таблица 4

Динамика снижения массы тела через 30 дней лечения

Количество пациентов n=30	Снижение массы тела				
	до 2,5 кг	до 2,0 кг	до 1,5 кг	до 1,0 кг	до 0,5 кг
	7 (23,33%)	6 (20%)	5 (16,67%)	5 (16,67%)	7 (23,33%)

добиться достоверного снижения холестерина ЛПНП и уровня триглицеридов, что является чрезвычайно важным у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска.

За время наблюдения в группе обследованных пациентов наметилась тенденция к снижению массы тела: через 30 дней курсовой терапии ИМТ составил $32,70 \pm 4,51$ кг/м² у мужчин и $34,52 \pm 5,25$ кг/м² у женщин. Количество больных со снижением массы тела от 0,5 кг до 2,5 кг представлено в таблице 4.

Значимых побочных эффектов, потребовавших отмены принимаемых пациентами лекарственных препаратов или снижения их дозы, нами не отмечено. Все пациенты хорошо переносили лекарственную терапию, и ни один из них не выбыл из настоящего исследования.

На основании результатов проведенного исследования можно сделать вывод, что значимое улучшение показателей липидного спектра крови и снижение активности сывороточных аминотрансфераз у больных с ИБС и НАСГ было достигнуто при совместном применении статинов и УДХК. Статины и УДХК могут быть рекомендованы при ИБС и НАЖБП (при отсутствии противопоказаний) для снижения риска ССО у больных с ИБС.

Обсуждение

Применение статинов при лечении пациентов с ИБС, относящихся к группе очень высокого риска ССО, является “золотым стандартом” в лечении этой категории больных [6]. Снижение липопротеинов низкой плотности на 30–40%, которое достигается при применении умеренных (стандартных) доз статинов, снижает риск осложнений сердечно-сосудистых заболеваний на 30–40% [7]. Поскольку у лиц с ИБС имеется высокий риск ССО в долгосрочном периоде, то рационально раннее начало применения низких доз гиполипидемических препаратов в тот момент, когда уровни холестерина и ХС ЛПНП только начинают повышаться. Гиполипидемический эффект статинов реализуется на уровне гепатоцитов. Статины обратимо ингибируют HMG-CoA-редуктазу — ключевой фермент на пути синтеза холестерина в печени. В результате снижается концентрация холестерина в гепатоцитах, что в дальнейшем стимулирует экспрессию рецепторов ЛПНП на поверхности клеток и приводит к удалению ХС ЛПНП и его предшественников из циркулирующей крови. Статины сни-

жают печеночный синтез и секрецию апо-В и липопротеинов с высоким содержанием триглицеридов, кроме того снижают уровни общего холестерина, ХС ЛПНП, а также повышают уровень ХС ЛПВП [8].

Несмотря на то, что заболевания печени с гиперферментемией стоят в перечне противопоказаний для применения статинов, пациентам с ИБС высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, даже при наличии НАСГ с повышением АЛТ и АСТ до 3-х норм, возможно назначение статинов в комбинации с гепатопротекторами — УДХК в суточной дозе 15 мг/кг/сутки [9].

УДХК (Урсосан) при НАСГ и ИБС благоприятно влияет как на функции печени, так и на липидный обмен. Оказывая мембраностабилизирующее и цитопротективное действие, УДХК защищает гепатоциты от продуктов окислительного стресса, прерывает реакции перекисного окисления липидов мембран. Уменьшение воспаления опосредуется снижением продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, TNF α) [10–12]. УДХК обладает также антиапоптотической и антифибротической активностью, что особенно важно для пациентов с НАСГ и МС, являющимся предиктором ускоренного перехода НАСГ в фиброз/цирроз. Гипохолестеринемическое действие УДХК связано со снижением всасывания холестерина в кишечнике и синтеза холестерина в печени, уменьшением экскреции холестерина в желчь и увеличением экскреции печенью ЛПОНП. Пациенты, получавшие высокие дозы УДХК, продемонстрировали значительное уменьшение в сыворотке крови глюкозы, концентрации гликозилированного гемоглобина и инсулина, а также более широкие возможности для сокращения концентрации триглицеридов, чем клофибрат [13, 14].

Таким образом, комбинированная терапия статинами и УДХК у пациентов с ИБС и НАСГ позволяет малыми и средними дозами статинов достичь эффективного снижения уровня общего холестерина и ХС ЛПНП с одновременным нивелированием побочных эффектов статинов. В связи с этим, сочетание статинов и УДХК при лечении дислипидемии у больных с ИБС оправдано и перспективно.

Заключение

Комбинация Урсосана (в средней суточной дозе 15 мг/кг) и симвастатина (20 мг/сутки) эффективна и безопасна при лечении дислипидемии и НАСГ с уме-

ренно выраженным цитолитическим синдромом у больных с ИБС и приводит к снижению уровней липидов крови с параллельным уменьшением воспалительных изменений в печени. Пациентам с ИБС и НАЖБП в стадии НАСГ возможно использование статина с контролем уровня печеночных ферментов

в сочетании с препаратом Урсосан в дозах 15 мг/кг/сутки. Пациентам высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений с НАСГ следует рекомендовать лечение статинами в суточной дозе 20–40 мг в сочетании с препаратами урсodeзоксиколевой кислоты в дозе 15 мг/кг/сутки.

Литература

1. Belenkov YuN, Oganov RG. Guide to outpatient cardiology. M.: Goetar-Media 2007. 400 s. Russian (Беленков Ю. Н., Оганов Р. Г. Руководство по амбулаторно-поликлинической кардиологии. М.: Готтар-Медиа 2007, 400 с).
2. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology — American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013.
3. Korneeva ON, Drapkina OM, Bueverov AO, et al. Free fatty liver disease as a manifestation of the metabolic syndrome. *Klinich. persp. gastroenterol., gepatol.* 2005; 4: 24–7. Russian (Корнеева О. Н., Драпкина О. М., Буверов А. О. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома. *Клинич. персп. гастроэнтерол., гепатол.* 2005; 4: 24–7).
4. Zun Xiang, Yi-peng Chen, Kui-fen Ma, et al. The role of Ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2013; 13: 140.
5. Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis.* 2007;13 (1):1–16. doi: 10.1016/j.cld.2007.02.009. vii.
6. Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, et al. Institute of Medicine of the National Academics. Washington, DC: The National Academies Press; 2011. Clinical Practice Guidelines We Can Trust — Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines; pp. 1–254.
7. Dallas, TX: Prevention Guidelines Tools; 2013. [Accessed March 20, 2014]. CV risk calculator. American Heart Association. at <http://my.americanheart.org/cvriskcalculator>.
8. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012; 380:581–90.
9. Gastroenterological Association; American Association for the Study of Liver Diseases; American College of Gastroenterology: The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012; 142:1592–609. doi: 10.1053/j.gastro.2012.04.001.
10. Kotb MA. Molecular mechanisms of Ursodeoxycholic acid toxicity & side effects: Ursodeoxycholic acid freezes regeneration & induces hibernation mode. *Int J Mol Sci*. 2012; 13 (7):8882–914.
11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Bmj*. 2009; 13: b2535. doi: 10.1136/bmj.b2535.
12. Zun Xiang, Yi-peng Chen, Kui-fen Ma, et al. The role of Ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2013; 13: 140.
13. Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, et al. A randomized controlled trial of high-dose Ursodeoxycholic acid for non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2011; 13 (5):1011–9. doi: 10.1016/j.jhep.2010.08.030.
14. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatol*. 1996;13 (6):1464–7. doi: 10.1002/hep.510230624.