

## GASTROENTEROLOGIA

# Stłuszczenie – skryty metaboliczny wróg wątroby

Ewa Biernacka

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (*nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD) to schorzenie występujące powszechnie, uważane za wątrobową manifestację zespołu metabolicznego (często towarzyszy innym składowym tego zespołu: otyłości brzusznej, cukrzycy typu 2 i dyslipidemii) i wręcz za jedną z chorób cywilizacyjnych, które powoduje poważne konsekwencje kliniczne. Podczas E-Kongresu Starzeniowego *Pacjent 65+ w codziennej praktyce lekarskiej* główne kliniczne manifestacje przewlekłych chorób wątroby, czynniki ryzyka ich rozwoju oraz diagnostykę omówił w wykładzie pt. „Kiedy podejrzewać zaburzenia funkcji wątroby – diagnostyka różnicowa” dr hab. n. med. Michał Kukła, hepatolog, kierownik Zakładu Endoskopii w Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie, lekarz i badacz przewlekłych chorób wątroby, zwłaszcza NAFLD, w powiązaniu z zaburzeniami metabolicznymi (otyłość i cukrzyca). Jego zainteresowania naukowe obejmują również wpływ tkanki tłuszczowej na przebieg przewlekłych chorób wątroby i szybkość uszkodzenia tego narządu (rozwój włóknienia i marskości) oraz wpływ tych zaburzeń na ryzyko rozwoju pierwotnego raka wątroby u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby i zespołem metabolicznym.

Wątroba jest narządem o bardzo dużej rezerwie czynnościowej, pozbawionym unerwienia czuciowego, dlatego jej choroby często rozpoznawane są w późnym stadium, nierzadko dopiero na etapie zaawansowanego włóknienia lub marskości. Dlatego dr hab. Michał Kukła radzi zwracać uwagę nie tylko na specyficzne, lecz także na niespecyficzne objawy hepatopatii, zwłaszcza towarzyszące marskości, takie jak ogólne zmęczenie czy świąd skóry, co może pozwolić na wcześniejsze rozpoznanie.

Hepatolog omówił choroby wątroby wynikające z nadużywania leków i alkoholu, które obok NAFLD i zapaleń wywołanych wirusami hepatotropowymi stanowią główną przyczynę chorób tego narządu. W dobie epidemii otyłości i cukrzycy najczęstszą przewlekłą chorobą wątroby w krajach wysoko rozwiniętych jest NAFLD. Choroba ta oprócz prostego stłuszczenia obejmuje bardziej zaawansowaną postać – niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (*non-alcoholic steatohepatitis* – NASH). Często prowadzi do marskości oraz wystąpienia raka wątrobowokomórkowego, który może się rozwinąć na każdym etapie NAFLD, także bez włóknienia. Prelegent podkreślił, że ryzyko tego nowotworu wzrasta istotnie wraz z rozwojem cukrzycy, która wręcz może być jego pierwszą manifestacją. Omówił choroby autoimmunologiczne wątroby, m.in. pierwotne zapalenie dróg żółciowych (dawniej: pierwotna marskość żółciowa) i autoimmunizacyjne zapalenie wątroby, które często są rozpoznawane dopiero na etapie marskości, po-



Fot. Termedia

nieważ przebiegają skąpoobjawowo bądź bezobjawowo. Zwracanie uwagi na objawy towarzyszące marskości wątroby może pozwolić na jej wcześniejsze rozpoznanie i wprowadzenie skutecznego leczenia.

### Nie tylko podłoże metaboliczne

Wśród czynników przyczyniających się do wystąpienia przewlekłej choroby wątroby nadal jednym z najważniejszych jest alkohol etylowy i choroba alkoholowa prowadząca do przewlekłego zapalenia alkoholowego wątroby, powodująca u części pacjentów rozwój marskości.

Oprócz podłoża metabolicznego NAFLD bywa uwarunkowana genetycznie (najczęściej związana jest z polimorfizmem genu

dla PNPLA3). U chorych z NAFLD (także u osób otyłych i/lub z cukrzycą typu 2) wraz z zaawansowaniem choroby wzrasta ryzyko rozwoju pierwotnego raka wątroby (raka wątrobowokomórkowego) w porównaniu z osobami z populacji ogólnej. Największe ryzyko występuje u pacjentów z zaawansowanym włóknieniem lub z marskością, jednak ok. 40 proc. nowotworów stwierdza się we wcześniejszym stadium choroby, a ok. 10 proc. rozwija się u osób bez cech włóknienia wątroby.

Przyczyną uszkodzenia wątroby jest zespół metaboliczny z towarzyszącą otyłością i cukrzycą. Liczba osób otyłych i chorych na cukrzycę typu 2 potroiła się w ciągu ostatnich 30 lat. Zaburzenia te są składowymi

”

Ryzyko polekowego uszkodzenia wątroby rośnie wraz z liczbą jednocześnie przyjmowanych leków, szczególnie u ludzi starszych, głównie z powodu interakcji lekowych. W przypadku stosowania siedmiu preparatów ryzyko to wynosi 80 proc.

zespołu metabolicznego, który zwiększa ryzyko zaawansowanego włóknienia wątroby, marskości i NAFLD z powodu szybszej progresji do zaawansowanej postaci tej choroby. Przyczyną problemu jest nadmiar trzewnej tkanki tłuszczowej – wzrost masy tłuszczu trzewnego o 1 proc. powoduje wzrost gromadzenia lipidów w hepatocytach o 100–120 proc., podczas gdy wzrost całkowitej masy tłuszczu podskórnego o 1 proc. powoduje wzrost ilości tłuszczu w hepatocytach o 20 proc.

Stłuszczenie wątroby nie zawsze wynika z zaburzeń metabolicznych czy z chorób o podłożu metabolicznym. Może towarzyszyć innym chorobom, takim jak wirusowe zapalenie wątroby typu C, a czasem jest

spowodowane stosowaniem niektórych leków (amiodaron, tamoksifen, steroidy) czy ekspozycją na czynniki toksyczne.

### Epidemiologia i diagnostyka

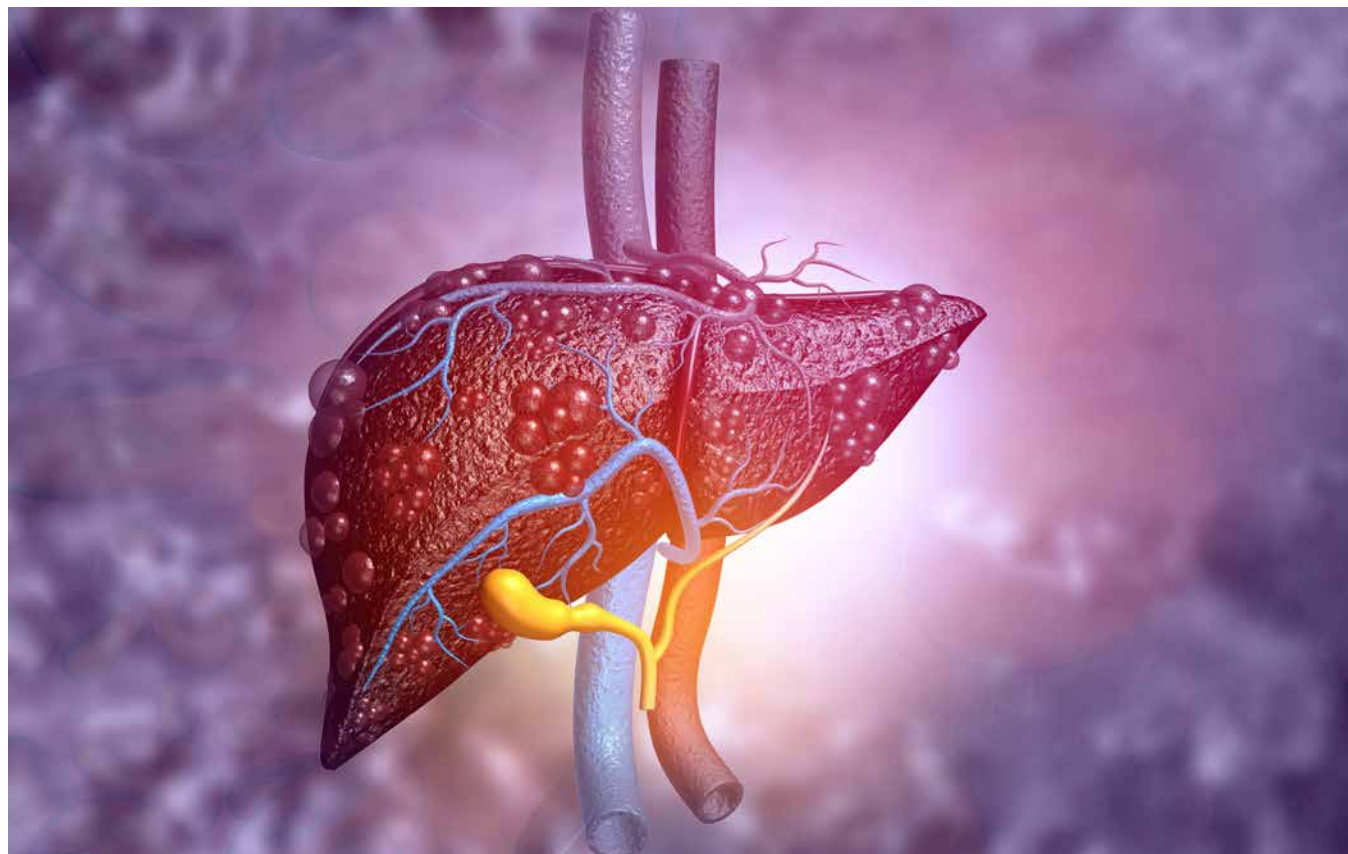
Postać pierwotna NAFLD występuje u 20–30 proc. społeczeństwa, a jej bardziej zaawansowana postać – NASH – u 3 proc. W NAFLD rozwój włóknienia wynosi 40 proc., a marskości 3,4 proc., w NASH odpowiednio 50 proc. i 25 proc. Wśród osób ze wskaźnikiem masy ciała (*body mass index* – BMI) powyżej 35 kg/m<sup>2</sup> NAFLD występuje prawie u 90 proc., a NASH u ok. 40 proc. Rozpoznanie bardziej zaawansowanej postaci tłuszczowej choroby wątroby ma znaczenie, gdyż progresja włóknienia o 1 stopień w takim przypadku trwa średnio 7 lat, podczas gdy w wypadku prostego stłuszczenia 14 lat. Częstość występowania NAFLD wzrasta ok. 40. roku życia.

W rozpoznaniu NAFLD złoty standard stanowi biopsja. Do rozpoznania NASH niezbędne jest stwierdzenie łącznie trzech cech histopatologicznych: stłuszczenia, obecności hepatocytów baloniastych i zapalenia zrazikowego. Należy pamiętać, że włóknienie nie jest kryterium niezbędnym do rozpoznania NASH.

Gdy wykonanie biopsji wątroby u pacjenta nie jest możliwe, pomocna może być ultrasonografia (USG) jamy brzusznej, w której można zaobserwować cechy stłuszczenia: hiperechogeniczność miąższu, wzmożoną atenuację (gorsza widoczność fragmentów wątroby położonych dalej od głowicy ultrasonografu), gorzej widoczne naczynia, ogniskową hiposteatozę (obecność obszarów o niższej echogeniczności). Ultrasonografia pozwala na wykrycie stłuszczenia tylko wtedy, gdy przynajmniej 20–30 proc. hepatocytów jest wypełnionych tłuszczem. Głównym czynnikiem o znaczeniu prognostycznym (powikłania marskości, zgon) u chorych z NAFLD jest włóknienie (a nie samo rozpoznanie NASH), które zwiększa ryzyko zgonu nie tylko z przyczyn wątrobowych, ale też z powodu schorzeń pozawątrobowych. Dlatego jego rozpoznanie na etapie F1/F2 jest ważne.



Najważniejszym czynnikiem w rozwoju raka wątrobowokomórkowego, oprócz przewlekłej choroby wątroby, jest cukrzyca, która zwiększa ryzyko 2,5-krotnie. Najczęściej raka wątrobowokomórkowego rozpoznaje się 2–3 lata po wykryciu cukrzycy



Fot. iStockphoto

### Polekowe uszkodzenie wątroby

Ryzyko polekowego uszkodzenia wątroby rośnie wraz z liczbą jednocześnie przyjmowanych leków, szczególnie u ludzi starszych, głównie z powodu interakcji lekowych. W przypadku stosowania siedmiu preparatów ryzyko to wynosi 80 proc.

W badaniu PolSenior 2012 okazało się, że wśród osób powyżej 55. roku życia aż 75 proc. miało nadciśnienie tętnicze, 50 proc. cukrzycę typu 2, a ok. 30 proc. depresję, co skutkowało stosowaniem przynajmniej jednego leku. Prawie 40 proc. osób w wieku 65 lat i więcej miało NAFLD, 10 proc. stosowało leki hepatotoksyczne, a 17 proc. nadużywało alkoholu. Pięć lub więcej leków przyjmowało 59 proc. mieszkańców miast w wieku od 55 lat oraz 2/3 osób w wieku od 65 lat. W badaniu tym wykazano brak zależności między BMI a podwyższoną aktywnością transaminazy alaninowej (ALT), dlatego zdaniem dr. hab. Michała Kukli obecne górne granice normy wymagają zrewidowania.

Problemem klinicznym stają się przewlekłe uszkodzenia wątroby niezwiązane z dawką leku, występujące w mechanizmie idiosyncrazji, szczególnie w aspekcie wzrastającego stosowania leków przeciwbólowych i suplementów diety. Czynniki ryzyka polekowego uszkodzenia wątroby są: wiek, płeć żeńska, ciąża, nieodpowiednie odżywianie, otyłość i choroby współistniejące. Uszkodzenia wątroby (cholestaza, zapalenie, martwica) wynikają często z nadużywania leków dawniej uchodzących za bezpieczne, np. niesteroidowych leków przeciwzapalnych (diklofenak), antybio-



Nie ma dawki alkoholu, którą można uznać za bezpieczną dla wątroby. Uważa się, że do marskości prowadzi spożywanie 80 mg alkoholu dziennie przez 10–20 lat

tyków, w tym złożonych preparatów zawierających kwas klawulanowy. Co ważne, uważana za hepatoprotekcyjną sylimaryna nie zawsze jest bezpieczna i wskazana w leczeniu hepatopatii polekowych, zwłaszcza wywołanych lekami metabolizowanymi przez cytochrom P450. U niektórych osób może bowiem nasilać uszkodzenie wątroby wywołane przez leki metabolizowane w ten właśnie sposób.

### Wątroba i alkohol

Wciąż nie wiemy, dlaczego u niektórych osób rozwija się alkoholowa choroba wątroby i marskość, a u innych nie, natomiast występują inne powikłania, np. przewlekłe zapalenie trzustki. Nieznany jest próg hepatotoksyczności etanolu. Doktor hab. Michał Kukla podkreśla, że nie ma dawki alkoholu, którą można uznać za bezpieczną. Uważa się, że do marskości prowadzi spożywanie 80 mg alkoholu dziennie przez 10–20 lat. Niektórzy badacze uznają ten próg za wysoki, a 60 g dziennie za granicę ryzyka rozwoju marskości. Ryzyko u osób spożywających powyżej 25 g alkoholu dziennie jest zwiększone w stosunku do osób pijących okazjonalnie, jest ono większe u kobiet (12–24 g).

### Warto korzystać z kalkulatora FIB-4

W warunkach POZ nieinwazyjnym testem diagnostycznym rekomendowanym w diagnostyce uszkodzenia wątroby, szczególnie NAFLD, jest dostępny w Internecie kalkulator FIB-4. Wymaga on znajomości: wieku, aktywności ALT i AST oraz liczby płytek krwi. Wynik poniżej 1,45 oznacza małe ryzyko zaawansowanego włóknienia, natomiast powyżej 2,67 – wysokie prawdopodobieństwo zaawansowanego włóknienia i szacunkowe prawdopodobieństwo marskości wątroby na poziomie 30 proc. U pacjenta z podejrzeniem marskości należy zatem wykonać USG jamy brzusznej i wstawić wyniki badań biochemicznych do kalkulatora FIB-4. Jeśli ryzyko okaże się małe, badania powtarzamy za 2 lata, jeżeli średnie, kierujemy pacjenta na elastografię w celu oceny sztywności wątroby (stopnia jej zwłóknienia). Przy ryzyku wysokim, gdy podejrzewamy u pacjenta choroby dodatkowe, nakładające się na NAFLD, wykonujemy biopsję.

Należy zwrócić uwagę na znaczenie transaminaz w diagnostyce NAFLD. U 60 proc. pacjentów ich wartości mogą być prawidłowe, a u 50 proc. osób bez NASH podwyższone. Aktywność ALT umożliwia rozpoznawanie, różnicowanie i ocenę ciężkości chorób wątroby. Jej oznaczanie stosowane jest w diagnostyce ostrej i przewlekłej stanów zapalnych wątroby. Główną przyczyną wzrostu poziomu ALT we krwi są ostre choroby zapalne wątroby. Najwyższy wzrost obserwowany jest w przypadku toksycznego lub niedokrwiennego uszkodzenia wątroby. Aktywność tego enzymu ▶

# GASTROENTEROLOGIA

► nie ma znaczenia dla rozpoznania NASH lub włóknienia wątroby, gdyż jej prawidłowa wartość nie wyklucza NASH lub progresji włóknienia, a podwyższona nie jest biomarkerem NASH.

Do czynników ryzyka rozwoju NASH z zaawansowanym włóknieniem należą: wiek powyżej 50 lat, płeć męska, cukrzyca, otyłość (BMI powyżej 27 kg/m<sup>2</sup>), nadciśnienie tętnicze, podwyższone stężenie triglicerydów i aktywność ALT (stale przynajmniej 2 × górna granica normy) oraz wskaźnik NAFLD z przewagą aktywności AST nad ALT (co może świadczyć o zaawansowanym włóknieniu).

## Rak wątrobowokomórkowy

Ważnym problemem jest związek procesów włóknienia i marskości z rozwojem raka wątrobowokomórkowego. U pacjentów z umiarkowaną NAFLD najczęściej mamy do czynienia z występowaniem hiperlipidemii, otyłości, nadciśnienia tętniczego, hipertriglicydemii, cukrzycy typu 2. Wszystkie wymienione czynniki, zarówno metaboliczne, jak i współistnienie innych chorób, w tym przewlekłych chorób wirusowych wątroby, zwiększają ryzyko rozwoju postaci zaawansowanej przewlekłej choroby wątroby, która wiąże się ściśle z ryzykiem wystąpienia raka wątrobowokomórkowego. Jak wspomniano wcześniej, pacjenci z NAFLD wcale nie muszą mieć zaawansowanego włóknienia, aby doszło u nich do rozwoju raka



Fot. istockphoto

wątrobowokomórkowego. Prawie 50 proc. przypadków tego raka w przebiegu NAFLD rozwija się u chorych bez zaawansowanego włóknienia (powyżej 2 stopnia). Inaczej jest w przypadku infekcji HCV – prawie 100 proc. nowotworów związane jest z obecnością marskości wątroby.

Najważniejszym czynnikiem w rozwoju raka wątrobowokomórkowego, oprócz przewlekłej choroby wątroby, jest cukrzyca, która zwiększa ryzyko 2,5-krotnie. Najczęściej raka wątrobowokomórkowego rozpoznaje się 2–3 lata po wykryciu cukrzycy. Z obserwacji tej wypływa wniosek, mający szczególne znaczenie dla lekarzy POZ, że być może to nie rak wynika z rozwoju cukrzycy, ale cukrzyca jest pierwszym objawem (wczesnego) raka. Dlatego u wszystkich pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą i z NAFLD należy pogłębić diagnostykę w kierunku raka wątrobowokomórkowego. NAFLD zwiększa ryzyko rozwoju nie tylko raka wątroby, lecz także innych nowotworów – u mężczyzn raka jelita grubego i odbytnicy, u kobiet raka piersi. Osoby z tymi nowotworami powinny być diagnozowane w kierunku uszkodzenia wątroby.

## Autoimmunologiczne choroby wątroby

U osób w wieku od 55 lat dość często występują też choroby autoimmunologiczne wątroby, m.in. pierwotne zapalenie dróg żółciowych (PBC) – choroba częstsza u kobiet, skutkująca niszczeniem przewodów żółciowych. Towarzyszy jej cholestaza, zapalenie w przestrzeniach wrotnych oraz postępujące włóknienie wątroby. U 95 proc. chorych stwierdza się obecność przeciwciał przeciwmitochondrialnych i wzrost aktywności enzymów cholestatycznych, głównie fosfatazy zasadowej, u 60 proc. występują świąd skóry i przewlekłe zmęczenie. Możliwość rozwoju PBC należy podejrzewać szczególnie u pacjentów z chorobami towarzyszącymi, np. z zespołem Sjögrena, chorobą Hashimoto, twardziną układową, reumatoidalnym zapaleniem stawów i celiakią. Ryzyko wystąpienia PBC u pacjentów z celiakią jest nawet czterokrotnie większe niż w populacji ogólnej. Do rozpoznania PBC nie jest konieczna biopsja wątroby. Kryterium rozpoznania jest stwierdzenie obecności 2 z 3 poniższych zmian: zwiększonej aktywności fosfatazy zasadowej, obecności przeciwciał przeciwmitochondrialnych i typowego obrazu histologicznego w biopsji wątroby.

Nieustępowanie zmęczenia i świądu skóry, nawet mimo braku rozwoju marskości, może być wskazaniem do wdrożenia bardziej zaawansowanych form leczenia, np. przeszczepienia wątroby.

Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby (*autoimmune hepatitis* – AIH) dotyczy szczególnie kobiet. Przez wiele lat może przebiegać bezobjawowo, przez co często rozpoznawane jest w stadium zaawansowanym, nawet objawowej marskości z wodobrzuszem i dekompenzacją. Podstawą rozpoznania jest stwierdzenie przeciwciał przeciwjądrowych (*anti-nuclear antibodies* – ANA) bądź przeciwciał przeciwko mięśniom gładkim (*anti-smooth muscle antibodies* – ASMA). Dla typu 2 choroby charakterystyczne są natomiast przeciwciała przeciwko mikrosomalnemu antygenowi wątrobowo-nerkowemu (*anti-liver kidney microsomes* – anti-LKM-1). Obecnie obo-

”

Możliwość rozwoju PBC należy podejrzewać szczególnie u pacjentów z chorobami towarzyszącymi, np. z zespołem Sjögrena, chorobą Hashimoto, twardziną układową, reumatoidalnym zapaleniem stawów i celiakią

wiązujące kryteria rozpoznania AIH obejmują: profil przeciwciał, immunoglobuliny, ocenę wirusów hepatotropowych i charakterystyczny obraz biopsji z odpowiednią formą zapalenia w płacikach wątroby. AIH należy podejrzewać u pacjentów z innymi chorobami autoimmunologicznymi. Ryzyko wystąpienia AIH jest u tych osób większe niż w populacji ogólnej.

## Marskość

Ostatnim stadium przewlekłych chorób wątroby jest marskość. Obecnie główną przyczyną marskości wątroby są NAFLD lub NASH, choroba alkoholowa i wirusy. W 20 proc. przypadków nie są znane przyczyny marskości, a postać taką określa się jako marskość kryptogenną (o nieustalonej etiologii). Wśród licznych manifestacji klinicznych marskości wątroby wymienia się m.in.: żółtaczkę, powiększenie ślinianek, pajęczki naczyniowe, zaburzenia krzepnięcia. Inne objawy widoczne są gołym okiem: palce pałeczkowate (zawsze u pacjentów z marskością i zespołem wątrobowo-płucnym) wywołane hipoksją obwodową, zmiany kształtu i wyglądu paznokci, kręte naczynia żyłne na brzuchu (świadczą o istnieniu krążenia obocznego). W badaniu USG jamy brzusznej można stwierdzić rekanalizację żyły pępkowej. O uszkodzeniu wątroby mogą też świadczyć: ginekomastia, liczne pajęczki naczyniowe, szczególnie na klatce piersiowej i na plecach, oraz wodobrzusze. Do powikłań marskości należy zespół wątrobowo-płucny (HPS), wynikający z zaburzenia utlenowania krwi tętniczej z powodu patologicznego poszerzenia płucnego łożyska krwi. Występuje nawet u 30 proc. pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia wątroby. Jego charakterystyczną cechą jest duszność wysiłkowa i spoczynkowa, nasilająca się przy zmianie pozycji z leżącej na siedzącą lub stojącą (przeciwnie do niewydolności krążenia), a dodatkowo kaszel, palce pałeczkowate, pajęczki naczyniowe oraz inne opisane wcześniej objawy marskości wątroby. Popionizacyjna ocena saturacji tlenowej hemoglobiny (pulsoksymetria) może stanowić prosty test przesiewowy na obecność HPS. ■

”

Ostatnim stadium przewlekłych chorób wątroby jest marskość. Obecnie główną przyczyną marskości wątroby są NAFLD lub NASH, choroba alkoholowa i wirusy. W 20 proc. przypadków nie są znane przyczyny



Fot. istockphoto