

## GASTROENTEROLOGIA

## Pacjent z MAFLD w gabinecie lekarza praktyka

MAFLD w ostatnim czasie znajduje się w obszarze zainteresowań kardiologów. Wiadomo bowiem bezsprzecznie, że metaboliczna stłuszczeniowa choroba wątroby zwiększa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, w szczególności o podłożu miażdżycowym.

Stłuszczeniowa choroba wątroby związana z dysfunkcją metaboliczną (*metabolic-associated fatty liver disease* – MAFLD) jest już chorobą cywilizacyjną. W społeczeństwach wysoko rozwiniętych cierpi na nią co czwarta osoba.

– W ostatnich latach istotnie zmienił się pogląd na MAFLD. W 2020 r. powstała nowa definicja, od trzech lat rozpoznaje się tę chorobę zgodnie z nowymi kryteriami, a w 2021 r. MAFLD została uznana za czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (*European Society of Cardiology – ESC*) – przypomina dr hab. n. med. Iwona Gorczyca-Głowacka z I Kliniki Kardiologii i Elektrotterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego, Collegium Medicum Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach, pierwsza autorka stanowiska ekspertów dotyczącego MAFLD i związanego z nią ryzyka sercowo-naczyniowego.



”

dr hab. Iwona Gorczyca-Głowacka: W 2021 r. MAFLD została uznana za czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

#### W patogenezie dominują czynniki metaboliczne

– Gdybym miała jako lekarz praktyk i klinicysta przedstawić algorytm rozpoznawania i diagnostyki MAFLD, to przede wszystkim zwróciłabym uwagę, że jest to naprawdę częste schorzenie, zatem konieczna jest dokładna znajomość definicji MAFLD. Stłuszczeniowa choroba wątroby zwykle występuje u osób ze schorzeniami metabolicznymi i sercowo-naczyniowymi, musimy więc określić te grupy chorych, w których będziemy poszukiwać MAFLD – zauważa ekspertka. – Wiemy też, że chorzy na MAFLD mają wysokie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, powinniśmy więc umieć je określić. By zminimalizować to ryzyko, trzeba leczyć wszystkie schorzenia współistniejące, a także próbować poprawić metabolizm wątroby – dodaje.

Nowa definicja choroby wywarła starą, w której kryterium rozpoznania stłuszczenia wątroby była ilość spożywanego alkoholu. Uznano, że w patogenezie stłuszczeniowej choroby wątroby to czynniki metaboliczne przeważają nad toksycznym efektem alkoholu i one lepiej obrazują patogenezę tego schorzenia. Ponadto nowe kryteria MAFLD lepiej niż poprzednia

definicja alkoholowego/niealkoholowego stłuszczenia wątroby korespondują z ryzykiem sercowo-naczyniowym.

#### Co jest potrzebne do rozpoznania

– W badaniu USG lub w badaniach laboratoryjnych muszą być cechy uszkodzenia wątroby. Jeżeli do tego pacjent ma nadwagę lub otyłość bądź cukrzycę, mamy gotowe rozpoznanie. Jeżeli pacjent ma prawidłową masę ciała, szukamy dalej. Musimy znaleźć co najmniej dwa metaboliczne czynniki ryzyka spośród wymienionych: obwód talii  $\geq 102$  cm u mężczyzn i  $\geq 88$  cm u kobiet, ciśnienie tętnicze  $\geq 130/85$  mm Hg lub leczenie farmakologiczne z powodu nadciśnienia tętniczego, trójglicerydy  $\geq 150$  mg/dl lub leczenie hipolipemizujące, cholesterol HDL  $< 40$  mg/dl u mężczyzn i  $< 50$  mg/dl u kobiet lub leczenie hipolipemizujące, stan przedcukrzycowy (glukoza na czczo  $100$ – $124$  mg/dl lub  $2$  godz. po obciążeniu glukozą  $140$ – $199$  mg/dl), wskaźnik HOMA  $\geq 2,5$ , hsCRP  $> 2$  mg/l – wyjaśnia dr hab. Iwona Gorczyca-Głowacka.

Istnieją jednak pewne trudności w rozpoznaniu MAFLD. Możliwe jest niedoszacowanie MAFLD u osób z prawidłową masą



ciała. Ponadto 1/4 chorych na MAFLD może mieć prawidłowe parametry funkcji wątroby. Dzieje się tak po długim okresie trwania choroby stłuszczeniowej, kiedy pacjent zbliża się do procesów włóknieniowych. Badanie USG, które wykrywa stłuszczenie, ma też swoje ograniczenia. Stłuszczenie będzie widoczne, jeśli procesem objętych jest co najmniej 20–30 proc. hepatocytów. Ultrasonografia ma zatem niską wartość diagnostyczną w stłuszczeniu małego stopnia oraz u osób z otyłością olbrzymią (BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>).

#### U kogo szukać MAFLD?

Na MAFLD choruje 8 mln Polaków. U kogo należy poszukiwać tej choroby? Na pewno

”

Jedna czwarta chorych na MAFLD może mieć prawidłowe parametry funkcji wątroby. Dzieje się tak po długim okresie trwania choroby stłuszczeniowej, kiedy pacjent zbliża się do procesów włóknieniowych

u osób z nadwagą, otyłością i cukrzycą. MAFLD często współwystępuje z nadciśnieniem tętniczym i otyłością brzuszna, a także nadciśnieniem i dyslipidemią oraz dodatkowymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego.

– Stłuszczeniowa choroba wątroby ma bardzo różnorodny obraz kliniczny. Jedno z badań objęło aż 8 mln osób w wieku 40–64 lat bez schorzeń sercowo-naczyniowych. W tej populacji częstość występowania MAFLD wynosiła prawie 37 proc. Przeważnie były to osoby z nadwagą bądź otyłością. Istotnie rzadziej MAFLD występowała u chorych na cukrzycę, a jeszcze rzadziej u osób z prawidłową masą ciała. Ale uwaga – MAFLD u chorych na cukrzycę rokuje najgorzej. U tej grupy jest największy odsetek zdarzeń sercowo-naczyniowych – podkreśla ekspertka.

#### Jak stratyfikować ryzyko sercowo-naczyniowe?

– To bardzo proste. Ryzyko sercowo-naczyniowe u osób z MAFLD ocenia się w taki sam sposób jak w populacji ogólnej. Wartości docelowe ciśnienia tętniczego, stężenia lipidów, glikemii, masy ciała są identyczne jak w populacji ogólnej. Oceniamy je na zasadach ogólnych – przypomina dr hab. Iwona Gorczyca-Głowacka.

Tekst powstał na podstawie wykładu wygłoszonego podczas XVII Kongresu Top Medical Trends (Poznań, 24–26 marca 2023 r.).

#### Omówienie przypadku

Dr hab. Iwona Gorczyca-Głowacka prezentuje przypadek jednego ze swoich pacjentów, 48-letniego mężczyzny, przedsięwzięcia prowadzącego siedzący tryb życia, palącego papierosy, w weekendy nadużywającego alkoholu. Mężczyzna po raz pierwszy zgłosił się do kardiologa z powodu zmęczenia i kołatania serca.

Pacjent z otyłością II stopnia, istotnie obciążony. W EKG zwracały uwagę komorowe zaburzenia rytmu serca.

Ciśnienie tętnicze w gabinecie lekarskim, zgodnie z obowiązującymi zasadami, mierzymy trzykrotnie. Bardzo ważny jest dobór odpowiedniego mankieta. Jeżeli pacjent ma szeroki obwód ramienia – 42 cm i więcej, stosujemy mankiety stożkowe. U opisywanego pacjenta takim mankietem musiałam zmierzyć ciśnienie. Ku mojemu zdziwieniu było ono prawidłowe.

W badaniu echokardiograficznym z nieprawidłowości stwierdziłam poszerzoną jamę lewego przedsionka.

Pacjent miał ze sobą wyniki badania krwi. Widać w nich podwyższoną aktywność ALAT, GGTP, bardzo wysokie TG (408,2 mg/dl), w związku z czym cholesterolu LDL nie udało się oznaczyć, podwyższony cholesterol non-HDL i podwyższone stężenie glukozy.

Na podstawie cech stłuszczenia wątroby w badaniach laboratoryjnych oraz otyłości stwierdziłam stłuszczeniową chorobę wątroby.

Oszacowałam ryzyko sercowo-naczyniowe chorego według skali SCORE-2. Pacjent uzyskał w niej wynik 6 proc. Oznacza to, że w ciągu 10 lat ryzyko wystąpienia zawału serca lub udaru mózgu zakończonych bądź niezakończonych zgonem wynosi 6 proc., czyli jest wysokie. Większość chorych na MAFLD ma co najmniej wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe.

Ponieważ chory chrapie, wykonano badanie polisomnograficzne, które wykazało obturacyjny bezdech podczas snu w stopniu ciężkim. Skierowałam go do laryngologa i pulmonologa.

Rozpoczęliśmy leczenie. Staramy się podchodzić holistycznie do pacjenta. Zaczęliśmy od otyłości II stopnia. Bardzo dokładnie musimy określić, o ile trzeba zredukować masę ciała. Ten pacjent musiał się pozbyć 36 kg, by uzyskać prawidłową masę.

Niestety leczenie otyłości jest procesem bardzo trudnym, złożonym, wielopłaszczyznowym. Pamiętajmy, że możemy wspomagać pacjentów farmakoterapią. Dostępne są dwa preparaty doustne (orlistat, naltrekson/bupropion), a także lek podawany podskórnie (liraglutyd). Możemy go włączyć, jeżeli pacjent co najmniej 3 miesiące próbował działać niefarmakologicznych. Skuteczność tego leczenia oceniamy również po 3 miesiącach stosowania. Pacjent przez mniej więcej pół roku starał się zmniejszyć masę ciała: spacerował, ograniczył spożycie węglowodanów i tłuszczów zwierzęcych, niestety bezskutecznie. W związku z tym otrzymał liraglutyd. Na szczęście jest on osobą pracującą, ma pieniądze na zakup leku, który niestety nie jest refundowany.

W leczeniu zaburzeń rytmu serca zaleciłam bisoprolol,  $\beta$ -bloker metabolicznie obojętny. Kolejne zadanie to skuteczne i bezpieczne wyleczenie dyslipidemii. Wszystkie towarzystwa są

zgodne: MAFLD współistniejąca z hipercholesterolemią nie stanowi przeciwwskazania do stosowania statyn czy ezetymibu pomimo zwiększonej aktywności aminotransferaz. Określiłmy wartości docelowe stężenia cholesterolu LDL. Jest to stężenie  $< 70$  mg/dl i zmniejszenie wyjściowej wartości o co najmniej 50 proc. U tego pacjenta wcześniej nie udało się określić stężenia cholesterolu LDL ze względu na bardzo wysokie wartości trójglicerydów. Znalizmy za to wartość cholesterolu non-HDL – 119 mg/dl. Powinniśmy uzyskać mniej niż 100 mg/dl.

Wytuczne dotyczące leczenia dyslipidemii u chorych na MAFLD poruszają bardzo ważną kwestię, czyli leczenie hipertrójglicerydemii. Często popełniamy błąd, rozpoczynając leczenie hipertrójglicerydemii od fibratów, gdy lekami pierwszego rzutu są statyny. Jeżeli za pomocą statyny nie udaje się osiągnąć wartości docelowej, możemy dołączyć kwasy omega-3. Po fibraty sięgamy (niska klasa leków, IIb), jeżeli osiągnęliśmy już wartość docelową cholesterolu LDL, a stężenie trójglicerydów nadal przekracza 200 mg/dl. Jest jeden wyjątek – jeżeli pacjent ma bardzo wysokie stężenie trójglicerydów,  $> 499$  mg/dl, i istnieje bardzo wysokie zagrożenie wystąpieniem ostrego zapalenia trzustki, wtedy terapię można zaczynać od fibratów. W przypadku stłuszczeniowej choroby wątroby nie ma natomiast jednoznacznych dowodów przemawiających za tym, że fibraty są bezpieczne. Możemy za to bezpiecznie stosować statynę. W chorobach wątroby preferowana jest rosuvastatyna. I taki też był wybór dla opisywanego pacjenta – rosuvastatyna w dawce 20 mg/dobę.

Dalej leczymy MAFLD. Powinniśmy wybierać lek o działaniu plejotropowym, czyli antyoksydacyjnym, antyapoptotycznym, redukującym włóknienie, normalizującym metabolizm hepatocytów. W Polsce dostępne są dwa leki: witamina E i kwas ursodeoksycholowy (*ursodeoxycholic acid* – UDCA). UDCA możemy się wspomagać na każdym etapie leczenia dyslipidemii. Bezpiecznie można go dołączyć do statyny, ezetymibu, inhibitora PCSK9. U omawianego pacjenta UDCA został zalecony w dawce 10–15 mg/kg m.c./dobę. Pacjent przyszedł na wizytę kontrolną po 6 tygodniach. Był zachwycony – stracił 5 kg. To dla niego ogromny krok do przodu, nadzieja na to, że będzie zdrowy i poczuje się lepiej. Poprawia się u niego aktywność enzymów wątrobowych, istotnie obniżyło się stężenie trójglicerydów (do 189 mg/dl). Udało się oznaczyć stężenie cholesterolu LDL (121 mg/dl), ale nadal nie jest to wartość docelowa. Obniża się też stężenie glukozy. Optymalizuję leczenie statyną, zwiększając dawkę rosuvastatyny do 40 mg/dobę. Wyniki enzymów wątrobowych na to pozwalają. Pacjent dochodzi też do terapeutycznej dawki liraglutynu.