

GASTROENTEROLOGIA

Farmakoterapia niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby dziś i jutro

Iwona Kazimierska

W niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD) konieczne jest leczenie wszystkich komponentów zespołu metabolicznego. Oprócz tego niezmiernie ważne jest przestrzeganie przez chorego zaleceń dotyczących diety i aktywności fizycznej.

– Powinniśmy zdawać sobie sprawę, że relacje między NAFLD a zespołem metabolicznym są dwukierunkowe. Z jednej strony stłuszczone wątroby jest „otoczona” takimi chorobami, jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, insulinooporność. Im większe zaawansowanie tych chorób metabolicznych, tym większe zagrożenie przyspieszonej progresji zmian histologicznych w wątrobie. Z drugiej strony stłuszczone wątroby sprzyja szybkiemu rozwojowi cukrzycy typu 2, zmienia metabolizm, tworząc środowisko aterosenne, i przyspiesza rozwój miażdżycy. Ważne jest, żeby w przypadku pacjenta z NAFLD pamiętać o powikłaniach sercowo-naczyniowych, bo ryzyko przedwczesnego zgonu z ich powodu jest dwukrotnie większe niż zgonu spowodowanego marskością wątroby – mówi prof. dr hab. n. med. Marek Hartleb z Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.

Jak postępować w przypadku chorób współistniejących

Choroby współistniejące z NAFLD to nadciśnienie tętnicze, w którym wskazane są



Fot. istockphoto

inhibitory konwertazy angiotensyny (*angiotensin-converting enzyme* – ACE) oraz sartany, a także hiperlipidemia, w której zalecane są statyny oraz fibraty. Chodzi bowiem nie tylko o to, żeby skutecznie le-

czyć komponenty zespołu metabolicznego, lecz także żeby to leczenie było korzystne dla wątroby.

Statyny budzą kontrowersje, jeśli chodzi o ich efekty wątrobowe, przynajmniej w le-

Statystyka

Kraje afrykańskie charakteryzuje najmniejsza zachorowalność na NAFLD (MAFLD), w krajach Bliskiego Wschodu odsetek zachorowań jest najwyższy – przekracza 30 proc.

Badania autopsyjne pokazują, że u 3 proc. osób z prawidłową masą ciała rozwija się NAFLD (MAFLD), dlatego należy pamiętać, że otyłość nie jest bezwzględnie koniecznym wykładnikiem rozwoju tej choroby. Niemniej NAFLD (MAFLD) występuje u 19 proc. chorych na otyłość i połowy osób z otyłością olbrzymią.

NAFLD (MAFLD) rozwija się również u dzieci – choruje na nią 3 proc. populacji ogólnej. Wśród dzieci otyłych ten odsetek wynosi ponad 55 proc.

czeniu krótkoterminowym. W jednym z retrospektywnych badań z udziałem 346 chorych na cukrzycę, NAFLD i z włóknieniem wątroby powyżej 2. stopnia zauważono, że stosowanie silnej statyny, czyli atorwastatyny i rosuvastatyny, zmniejszyło liczbę przypadków niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (*non-alcoholic steatohepatitis* – NASH) i istotnego włóknienia wątroby.

Wybór leków przeciwcukrzycowych jest coraz większy. Metformina jest wciąż lekiem pierwszego rzutu. W krótkoterminowej obserwacji nie wykazała ewidentnie korzystnego wpływu na histologię wątroby, ale niewątpliwie poprawia profil metaboliczny i ułatwia redukcję masy ciała.

Pioglitazon jest agonistą receptorów γ znajdujących się głównie w tkance tłuszczowej podskórnej. Ich aktywacja zmienia metabolizm, zwiększając zdolność do gromadzenia tłuszczu w pokładach tkanki tłuszczowej. Prowadzi również do supresji stanu zapalnego w tkance tłuszczowej. Badania wykazały, że pioglitazon nie tylko zmniejsza stłuszczenie wątroby, lecz także powoduje regresję NASH u 30–40 proc. chorych.

Nowymi lekami są mimetyki inkretynowe (agoniści receptora GLP-1) i flozyny (inhibitory SGLT-2), które również działają bardzo korzystnie na wątrobę, a poza tym wykazują efekt kardioprotekcyjny.

Zagrożenia wątrobowe i pozawątrobowe w NAFLD



Prof. dr hab. n. med. Halina Cichoż-Lach

kierownik Kliniki Gastroenterologii z Pracownią Endoskopową Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

NAFLD to choroba cywilizacyjna o charakterze społecznym. Leży w kręgu zainteresowania lekarzy wielu specjalności: gastroenterologów, kardiologów, endokrynologów, diabetologów, ale też nefrologów, ginekologów, pulmonologów. Jest to zatem choroba o charakterze multidyscyplinarnym.

W 2020 r. została zaproponowana zmiana nazwy z NAFLD na MAFLD (*metabolic dysfunction associated fatty liver disease* – w tłumaczeniu na język polski: metaboliczne stłuszczenie wątroby lub stłuszczenie wątroby zależne od czynników metabolicznych). Wydaje się to słuszne, bo doskonale odzwierciedla aktualny stan wiedzy na temat stłuszczenia wątroby, choroby związanej z bardzo złożonymi zaburzeniami metabolicznymi, jak również patogenezę i aktualną wiedzę o zaburzeniach metabolicznych. Mimo że jest to choroba bardzo rozpowszechniona, bo dotyczy co 3.–4. osoby na świecie, wciąż stwarza problemy w codziennej praktyce lekarskiej. Jest słabo rozpoznawalna. Mała jest też świadomość jej znaczenia dla ryzyka zgonu. To ryzyko jest dwukrotnie większe niż w populacji

ogólnej. Co ciekawe, główną przyczyną zgonów osób z NAFLD nie są powikłania wątrobowe i ich konsekwencje, ale incydenty sercowo-naczyniowe. Za nimi plasują się inne zagrożenia o charakterze pozawątrobowym, a wśród nich nowotwory o lokalizacji pozawątrobowej. Z drugiej strony zagrożenia, które niesie za sobą NAFLD (MAFLD), są zagrożeniami o charakterze wątrobowym – marskość i rak wątrobowokomórkowy.

Historia naturalna NAFLD (MAFLD) pokazuje, że u ok. połowy procenta pacjentów ze stłuszczeniem wątroby rozwinię się marskość w ciągu 10–20 lat. Spośród wszystkich postaci niealkoholowego stłuszczenia wątroby NASH jest szczególnie źle rokującym stanem, bo istotnie zwiększa ryzyko zgonu (6–9-krotnie) z powodu niewydolności wątroby, sprzyja też włóknieniu, które postępuje o 1 stopień co 7 lat.

Kolejne zagrożenie to rak wątrobowokomórkowy. Cukrzyca typu 2 jest najpoważniejszym czynnikiem ryzyka jego rozwoju u pacjentów z NAFLD (MAFLD), a jeśli dodatkowo współistnieje ona z otyłością, to ryzyko jest aż 10-krotnie wyższe.

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, o czym już wspomniano, to też czynnik ryzyka rozwoju nowotworów pozawątrobowych. Dwukrotnie większe jest ryzyko wystąpienia raka macicy, żołądka, trzustki, jelita grubego, a także raka wywodzącego się z nabłonka dróg żółciowych. Co ciekawe, u chorych na NAFLD (MAFLD) częściej niż w populacji ogólnej występuje czerniak i częściej pojawia się rak przerzutowy o nieznanym punkcie wyjścia.

GASTROENTEROLOGIA

Leki skierowane na wątrobę

Pod pojęciem NAFLD kryje się bardzo dużo postaci choroby – od stłuszczenia prostego, przez wczesne NASH bez włóknienia, NASH z istotnym włóknieniem, aż do NASH z marskością wątroby. Badania wskazują, że predyktorem zaawansowanej choroby wątroby jest włóknienie. Począwszy od włóknienia w 2. stopniu, ryzyko zgonu związanego z niewydolnością wątroby rośnie w trybie wykładniczym. Niewątpliwie leczenie wymaga zatem pacjenci z NASH i włóknieniem od 2. do 4. stopnia.

– *Musimy pamiętać, że w wątrobie toczą się niezależnie różne procesy: stłuszczenie, zapalenie, zwyrodnienie balonowate, które prowadzą do włóknienia i jedynym sposobem prewencji fibrogenezy jest hamowanie tych procesów* – przypomina prof. Marek Hartleb.

Co mówią towarzystwa naukowe na temat leków skierowanych na wątrobę? – *Uważają, że podstawą leczenia jest zmiana stylu życia. Po drugie leki mogą być brane pod uwagę dopiero po wykonaniu biopsji wątroby, kiedy zostanie wykazana obecność NASH. W takiej sytuacji można rozważyć zastosowanie pioglitazonu i witaminy E, ale poza wskazaniami rejestracyjnymi. A więc towarzystwa naukowe nie pomagają nam w wyborze leczenia, nie ma wyraźnych zaleceń* – komentuje prof. Marek Hartleb.

Aktualne kierunki leczenia NAFLD

Obecnie są trzy leki, dla których udowodniono wpływ na NASH przynajmniej u części pacjentów: witamina E, pioglitazon i semaglutyd.

Witamina E, najbardziej dostępna spośród nich, poprawia parametry biochemiczne. Widoczna jest regresja NASH w histologii. Jej profil bezpieczeństwa jest jednak kwestionowany – chodzi głównie o ryzyko rozwoju raka prostaty. Nie zaleca się jej chorym na cukrzycę i osobom z marskością wątroby, bo nie było badań w tych populacjach. W Polsce bardzo popularne są tzw. leki hepatoprotekcyjne, zarówno wśród gastroenterologów, jak i lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. Gastroenterolodzy 80–90 proc. pacjentów z NAFLD zalecają podstawowe fosfolipidy czy kwas ursodeoksycholowy (ursodeoxycholic acid – UDCA).



”

prof. Marek Hartleb: Relacje między NAFLD a zespołem metabolicznym są dwukierunkowe. Choroby metaboliczne zwiększają ryzyko progresji zmian histologicznych w wątrobie, a stłuszczone wątroba sprzyja cukrzycy typu 2 i przyspiesza rozwój miażdżycy

– *Towarzystwa naukowe rosyjskie, chińskie, krajów centralnej Europy dopuszczają stosowanie niektórych leków hepatoprotekcyjnych wyłącznie jako terapii wspomagającej zalecenia dotyczące zmiany stylu życia* – wyjaśnia prof. Marek Hartleb.

Co może przynieść przyszłość

Obecnie 60 molekuł znajduje się w badaniach klinicznych. Najbardziej obiecujące wydają się dwie grupy. Pierwsza to agonści receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksydomów (PPAR), a zwłaszcza lanifibranor. W badaniu NATIVE lek stosowano przez 24 tygodnie w dawce 1200 mg. Nie wykazano znamiennego



Fot. istockphoto

wpływu lanifibranoru na włóknienie, ale u 50 proc. pacjentów redukowało on aktywność zapalną, zmniejszało nasilenie zwyrodnienia balonowatego, a są to wykładniki NASH. – *Drugą grupą są agonści receptora farnesoidowego X (FXR). W badaniach eksperymentalnych pobudzenie tego receptora zwiększało tolerancję glukozy, zmniejszało syntezę wątrobową trójglicerydów, hamowało aktywację komórek gwiaździstych, a więc hamowało proces włóknienia. Kwas obeticholowy jest przedstawicielem tej grupy leków. W badaniu REGENERATE, w którym przez 18 miesięcy stosowano kwas obeticholowy, wykazano, że nie ma on znamiennego wpływu na NASH, ale prowadzi do regresji włóknienia u zaledwie 23 proc. pacjentów. To jest jednak dwukrotnie więcej niż w grupie placebo* – komentuje ekspert.

Według prof. Marka Hartleba zmierzamy w kierunku terapii kombinowanej, ponieważ jak już wspomniano, w wątrobie toczą się trzy czasami niezależne procesy: stłuszczenie, zapalenie i zwyrodnienie balonowate. Chodzi o to, by hamować je wszystkie.

Obecnie witaminę E łączy się z UDCA. W jednym z badań koreańskich w różnych grupach pacjentów stosowano witaminę E, metforminę i UDCA. Okazało się, że witamina E miała największy

wpływ na aktywność aminotransferaz, a UDCA na redukcję stężenia miR-122, który jest nowym wskaźnikiem uszkodzenia hepatocytów. – *Widać, że te leki mają różne mechanizmy działania i można liczyć na ich synergizm* – ocenia prof. Marek Hartleb.

– *Terapia kombinowana jutra będzie inna. W toczącym się obecnie badaniu pacjentom z NASH podawany jest semaglutyd (agonista GLP-1), cilofeksor (niesteroidowy agonista FXR) oraz firsokostat (inhibitor karboksylazy acetylo-CoA). Pacjenci, którzy otrzymują taką terapię, mają lepsze wyniki niż pacjenci stosujący wyłącznie semaglutyd. To widać w rezonansie magnetycznym* – dodaje ekspert.

Wskazówki eksperta

U pacjentów z NAFLD lub NASH trzeba uwzględnić nie tylko ryzyko progresji włóknienia wątroby, ale także ryzyko sercowo-naczyniowe. Konieczne jest zatem holistyczne podejście do chorego i wykorzystywanie leków potencjalnie korzystnych dla wątroby, np. inhibitorów ACE, statyn, pioglitazonu, agonistów GLP-1.

W przypadku NASH z włóknieniem lub bez należy rozważyć leki, które przynajmniej u części chorych prowadzą do regresji zjawisk związanych z NASH, a więc witaminę E i UDCA. ■

NAFLD (MAFLD) to obecnie najczęstsza przewlekła choroba wątroby i najczęstsza przyczyna hipertransaminazemii. Marskość wątroby na podłożu NASH stanowi jedno z głównych wskazań do przeszczepienia wątroby.

Zależności między NAFLD (MAFLD) a zespołem metabolicznym są wielokierunkowe, a ich elementami są: otyłość trzewna, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej i cukrzyca typu 2.

Zagrożenia wynikające z tej choroby nie są dostatecznie uświadomione, chociaż według ekspertów świadomość wydaje się zdecydowanie lepsza niż jeszcze rok czy 2 lata temu.

Cukrzyca typu 2, starszy wiek i otyłość zwiększają ryzyko rozwoju NASH, czyli postaci NAFLD o bardziej agresywnym przebiegu. Zwiększanie się populacji chorych na otyłość i cukrzycę typu 2 będzie powodowało stały wzrost liczby pacjentów z NASH oraz jego konsekwencjami.