

Niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby

Nonalcoholic steatohepatitis

Wojciech Deroń, Katarzyna Krawczyk, Ewa Matecka-Panas

Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Przegląd Gastroenterologiczny 2008; 3 (2): 118–124

Słowa kluczowe: niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, NASH, biopsja wątroby.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, NASH, liver biopsy.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Ewa Matecka-Panas, Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego, Uniwersytet Medyczny, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, tel. +48 42 677 66 63

Streszczenie

Niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH) jest chorobą, która ściśle wiąże się z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby. W biopsjach histopatologicznych pobranych od osób z NASH można odnaleźć zarówno cechy stłuszczenia hepatocytów, jak i ich stan zapalny. Częste występowanie schorzenia koreluje z nadwagą, otyłością, a także cukrzycą i hiperlipidemią. Jedynym sposobem na pewne rozpoznanie NASH jest wykonanie biopsji wątroby. W pracy przedstawiono także wyniki ostatnich badań nad lekami mogącymi pomóc, zahamować, zatrzymać lub cofnąć zmiany stłuszczeniowe wątroby.

Niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby (ang. *nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD) definiowano dotychczas jako akumulację tłuszczu w zakresie 5–10% wagi tego narządu. W praktyce jednak określa się jako rodzaj patologii o wysokim odsetku hepatocytów z nadmierną zawartością substancji tłuszczowych widzianych w mikroskopie świetlnym [1].

Obecnie niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (ang. *nonalcoholic steatohepatitis* – NASH) jest stanem, w którym nagromadzenie tłuszczu i włóknienie występuje równocześnie ze zmianami zapalnymi wątroby, a wywiad nie wskazuje na spożywanie alkoholu powyżej 20–40 g dziennie [2].

Wyróżnia się następujące postacie stłuszczenia wątroby:

I Alkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby:

- 1) alkoholowe stłuszczenie wątroby,
- 2) alkoholowe zapalenie wątroby;

II Niealkoholowe stłuszczeniowe choroby wątroby:

- 1) stłuszczenie wątroby,
- 2) niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH).

Abstract

Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is a disease that is strictly related to nonalcoholic fatty liver disease. In the biopsy we could find both fatty hepatocyte factors and their inflammation features. Frequent occurrence of sickness is correlated with overweight, obesity, diabetes as well as hyperlipidaemia. The only way to get a certain diagnosis is to make a biopsy. In the study there are presented results of research on drugs that may help hinder progression, stop or reduce fatty liver features.

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby jest prawdopodobnie najczęściej występującą postacią ze wszystkich hepatopatii [3–5]. Wanless i Lentz w kolejnych badaniach rozpoznali proste stłuszczenie u 70% otyłych i 35% szczupłych ludzi, NASH natomiast odpowiednio u 18,5% otyłych i 2,7% szczupłych osób [6]. W innych źródłach podaje się, że stłuszczenie wątroby występuje u ok. 57–74% otyłych pacjentów [7].

Termin określający NASH stworzył Ludwig w 1980 r., by opisać zespół obejmujący zmiany w badaniu histopatologicznym o charakterze włóknienia z towarzyszącym zapaleniem u osób nienadużywających alkoholu [1]. Przypomina ono alkoholową chorobę wątroby, jednakże ujawnia się u osób pijących alkohol w minimalnej ilości lub abstynentów. W Polsce oznacza to spożycie alkoholu do 20 g dziennie w przypadku kobiet i 40 g w przypadku mężczyzn, a wg *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) normy te wynoszą odpowiednio 20 g/dobę dla kobiet i 30 g/dobę dla mężczyzn [8]. Powyżej tych wartości nie można wykluczyć toksycznego działania alkoholu i uszkodzenia hepatocytów. Dla ułatwienia stosuje się przeliczenie spożyte-

go alkoholu na tzw. *standardowe jednostki alkoholowe*. Alkoholowe uszkodzenie wątroby dotyczy mężczyzn spożywających 2 i kobiet 1,5 standardowych jednostek alkoholowych dziennie. Za jedną jednostkę uważa się umownie 350 ml piwa, 120 ml wina lub 50 ml wódki (mocnego likieru) [9].

Niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby występuje u 2–5% Amerykanów, u kolejnych 10–20% stwierdza się ciała tłuszczowe w wątrobie, bez towarzyszącego zapalenia i uszkodzenia komórek wątrobowych. Wśród otyłych pacjentów zwykłe stłuszczenie pojawiało się u ok. 60% badanych, a NASH u 20–25%, z czego 2–3% było w stadium marskości wątroby [10–16].

Szczyt zachorowań na NASH przypada na 5. i 6. dekadę życia, z czego kobiety stanowią 51% wszystkich pacjentów [17].

Wśród dzieci i młodzieży częstość rozpoznawania NASH z roku na rok gwałtownie wzrasta. Obecnie rozpoznanie takie dotyczy 2,6% ogólnej populacji dzieci, a 22,5–52,8% dzieci otyłych [18]. Uznaje się, że szczególnie prawdopodobne jest wystąpienie tej choroby u osób z nadwagą (wskaźnik masy ciała BMI 25–30), otyłością (BMI >30), cukrzycą, hiperlipidemią, a zwłaszcza u pacjentów z podwyższonymi stężeniami triglicerydów. Ponadto wśród chorych na cukrzycę 75% osób wykazywano cechy stłuszczenia wątroby [19–22].

W ostatnich 10 latach częstość występowania nadwagi i otyłości u dorosłych Amerykanów podwoiła się, a u dzieci potroiła, w związku z czym NASH stało się bardzo powszechnym zjawiskiem, podobnie jak często towarzyszące nadciśnienie tętnicze krwi oraz hipercholesterolemia.

Mimo że NASH staje się coraz częstszą chorobą, jej etiopatogeneza do dziś nie jest wyjaśniona. Sądzi się, że w rozwoju procesu chorobowego bierze udział wiele czynników sprawczych. Pod uwagę brana jest niesystematyczna podaż aminokwasów wynikająca np. z diety bezmięśnej i insulinooporność występująca często u osób z nadwagą i otyłością.

Niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby przeważnie ujawnia się u osób w średnim wieku, otyłych lub z nadwagą. Wielu pacjentów z NASH ma podwyższone stężenia lipidów we krwi (VLDL, LDL, triglicerydów, cholesterolu). Wielu z nich choruje na cukrzycę lub ma upośledzoną tolerancję glukozy.

Należy jednak zaznaczyć, że u niektórych osób leczonych na NASH nie stwierdza się nadwagi, cukrzycy czy podwyższonych stężeń cholesterolu i lipidów krwi. Schorzenie to może także ujawnić się u pacjentów bez widocznych czynników ryzyka, a nawet u dzieci.

Podczas gdy etiopatogeneza uszkodzenia wątroby, które objawia się jako NASH, jest nieznana, rozważa się kilka czynników przyczynowych. Są to insulinooporność,

stres oksydacyjny hepatocytów i uwalnianie przez komórki tłuszczowe toksycznych białek prozapalnych (cytokin). Insulinooporność to zaburzenie homeostazy glukozy, polegające na zmniejszeniu wrażliwości mięśni, tkanki tłuszczowej, wątroby i innych tkanek na insulinę. Najczęstszymi schorzeniami, w których stwierdza się insulinooporność, są: cukrzyca typu 2, pierwotne nadciśnienie tętnicze i niewydolność nerek [23–25].

Insulinooporność towarzyszy: otyłości, niskiej aktywności fizycznej, hemochromatozie, zespołowi policytycznych jajników (PCO), chorobie Cushinga, bywa też uwarunkowana genetycznie.

Rozróżnia się 3 rodzaje zaburzeń prowadzących do oporności na działanie insuliny: insulinooporność przedreceptorową, receptorową i poreceptorową. Klasyfikacją przykładem oporności przedreceptorowej jest tzw. zespół mutowanej insuliny, w którym wykazano genetycznie uwarunkowaną nieprawidłową budowę cząsteczki insuliny [26]. W zespole tym stwierdza się prawidłową reakcję na insulinę egzogenną, natomiast występuje insulinooporność w stosunku do endogennej, zmienionej cząsteczki insuliny. W cukrzycy insulinooporność wywołana jest często pojawieniem się przeciwciał (najczęściej klasy IgG) wiążących insulinę [27]. Odmienne wygląda problem insulinooporności receptorowej, w której główną przyczyną zjawiska jest zmiana strukturalna i czynnościowa receptora insulinowego. Insulinooporność pozareceptorową charakteryzuje upośledzenie działania przekazników komórkowych [28].

W nadciśnieniu wtórnym insulinooporność wynika z wysokiego stężenia w surowicy krwi hormonów przeciwstawnie działających do insuliny. U chorych z zespołem Cushinga do powstania insulinooporności przyczynia się zwiększenie wątrobowego wytwarzania glukozy wynikające z pobudzenia glukoneogenezy przez kortyzol [29].

Obecnie można poprawić wrażliwość komórek na insulinę, nawet bez towarzyszącej cukrzycy, dzięki nowoczesnym lekom, takim jak rosiglitazon, pioglitazon. Rosiglitazon to preparat, który działa przez receptory PPAR- γ (receptory aktywowane przez proliferatory peroksydomów typu γ). Aktywacja receptora PPAR- γ prowadzi do transkrypcji genów kodujących białka biorące udział w procesach syntezy, transportu i wykorzystania glukozy oraz regulujących metabolizm kwasów tłuszczowych. Lek zmniejsza: insulinemię, zapotrzebowanie na insulinę endogenną, stężenie wolnych kwasów tłuszczowych i glukozy we krwi.

Dwuetapowa hipoteza powstawania NASH wskazuje, że choroba ta rozwija się na podłożu NAFLD w przebiegu insulinooporności. Drugim etapem jest stres oksydacyjny, który aktywuje cytokiny zapalne oraz peroksydację lipidów, a tym samym rozwój NASH [30–33].

Główną cechą histopatologiczną NASH jest nadmierne odkładanie się substancji tłuszczowych w hepatocytach, z towarzyszącym zapaleniem i postępującym uszkodzeniem komórek.

Niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby jest chorobą, która w początkowej fazie nie daje objawów chorobowych lub daje objawy niecharakterystyczne. W miarę zaawansowania lub na etapie marskości wątroby pojawiają się znużenie, utrata wagi czy osłabienie. Progresa NASH może trwać latami, a nawet dekadami. Proces ten może ulegać remisji, nawet bez leczenia. Najczęściej jednak stan chorego pogarsza się, co spowodowane jest procesami zapalenia i włóknienia narządu.

W znacznie większym stopniu narażeni są mężczyźni, u których włóknienie występuje prawie 3-krotnie częściej niż u kobiet [34]. Chorzy na etapie marskości cierpią na powikłania wynikające z powstającego nadciśnienia wrotnego w postaci zatrzymania płynów (obrzęki, wodobrzusze) oraz krwotoków z żyłaków przewodu pokarmowego. W wyniku katabolizmu i zaburzeń funkcji anabolicznej wątroby u tych osób stwierdza się utratę suchej masy mięśniowej i spadek frakcji albumin. W wyniku narastającej niewydolności wątroby pojawiać się może żółtaczka oraz encefalopatia.

Niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby najczęściej rozpoznaje się u osób, u których stwierdzono podwyższone wartości aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej [10–12, 35–37]. Nadal poszukuje się nowych wskaźników diagnostycznych, które umożliwiłyby rozpoznanie przed wystąpieniem nieodwracalnego włóknienia w wątrobie, umożliwiając zastosowanie odpowiedniej terapii. W najnowocześniejszych badaniach ocenia się przydatność stężenia immunoglobuliny A jako potencjalnego wskaźnika wysokiej aktywności choroby. Podczas badań okazało się, że niewłaściwe stężenie tego czynnika występuje u 26% badanych z NASH oraz 61% z marskością wątroby [38]. Parametrami takimi są również stężenia IL-6 oraz IGF-1. W badaniach tych wykazano, że stężenie IL-6 obniżało się wraz ze stopniem stłuszczenia wątroby; IGF-1 także wykazywał obniżoną wartość <130 ng/ml [39].

Rozpoznanie NASH wymaga wykluczenia innych chorób, które mogłyby doprowadzić do podobnych zmian biochemicznych i histopatologicznych w wątrobie. W pierwszej kolejności należy ustalić, czy chory nie był zakażony wirusami hepatotropowymi i w tym celu wykonać badania na obecność przeciwciał anti-HBc (czasem HBV-DNA) oraz anti-HCV. Stwierdzenie przebytego zakażenia wirusem HAV nie jest tak istotne, ponieważ zwykle nie prowadzi ono do przewlekłej choroby wątroby. Kolejnym czynnikiem, który może prowadzić do uszkodzenia wątroby, są leki, używane często w nadmiarze, takie jak: acetaminofen (paracetamol), steroidy

anaboliczne, chlorpromazyna, metotreksat, steroidowe środki antykoncepcyjne i antybiotyki. Doprowadzają one do: ostrego uszkodzenia czynności wątroby, ostrego zapalenia wątroby, zastoju żółci, stłuszczenia wątroby oraz jej zwłóknienia. Wywiad w kierunku zażywania leków ma kluczowe znaczenie. Dodatkowo można posłużyć się badaniami, takimi jak aktywności aminotransferaz, których wartości sięgają wartości 500–2000 (AlAT) i występują w ostrym polekowym uszkodzeniu wątroby, natomiast ustępują po odstawieniu leków hepatotoksycznych [40–43]. Mniejszą wartość diagnostyczną ma oznaczenie aktywności AspAT, fosfatazy zasadowej, esterazy cholinowej ze względu na ich niską swoistość. Istotne okazuje się wykonanie także badań wykluczających choroby autoimmunologiczne oraz metaboliczne (autoimmunologiczne zapalenie wątroby, hemochromatoza, choroba Wilsona, niedobór α 1-antytrypsyny).

Choroby autoimmunologiczne wątroby można podzielić na 3 typy. Typ 1. charakteryzuje się obecnością autoprzeciwciał ANA – przeciwdądrowych i/lub SMA – przeciwko mięśniom gładkim. W typie 2. znajdują się autoprzeciwciała anti-LKM1 (przeciwciała przeciwmitochondrialne), natomiast w typie 3. anti-SLA (przeciwciała przeciwko rozpuszczalnym antygenom wątroby). Typ 1. dotyczy dzieci i dorosłych, szczyt zachorowań przypada między 10. a 20. oraz 45. a 70. rokiem życia. Ma stosunkowo łagodny przebieg, zwłaszcza u dorosłych. Typ 2. występuje głównie u dzieci i młodych dorosłych, głównie płci żeńskiej, a przebieg jest ciężki, czasem dochodzi do ostrej niewydolności wątroby [44, 45].

W diagnostyce choroby Wilsona (zwyrodnienie soczewkowo-wątrobowe), która jest genetycznie uwarunkowanym zaburzeniem w gospodarce miedzią, próbuje się obniżyć stężenie ceruloplazminy w surowicy oraz zwiększyć wydalanie miedzi z moczem [46].

Badania obrazowe często wskazują na stłuszczenie. Czulość tomografii komputerowej (TK) i rezonansu magnetycznego (RM) w tym zakresie okazały się bardzo podobne. W skanach wykonanych za pomocą TK bez podania kontrastu, stłuszczone wątroba jest hipodensyjna i wydaje się być ciemniejsza niż śledziona. Czulość i swoistość ultrasonografii w detekcji obecności tłuszczu zmniejsza się wraz ze zwiększeniem się wskaźnika masy ciała (BMI) i mieści się w granicach między 49–100% w przypadku czulości oraz 75–95% w przypadku specyficzności [44, 47, 48]. W badaniach klinicznych okazało się, że wykrywano stłuszczenie dopiero wtedy, gdy zawartość tłuszczu w wątrobie przekraczała 33% [49].

Jedyną pewną metodą potwierdzenia NASH i jego odróżnienia od zwykłego stłuszczenia wątroby jest biopsja wątroby. Biopsja, jako badanie najczulsze i o największej swoistości, pozwala na najbardziej obiektywną ocenę zaawansowania choroby. Przy ocenie postępu

chorobowego bierze się pod uwagę: obecność martwicy, stopnia włóknienia oraz istnienia i nasilenia zmian zapalnych. Wynik badania histopatologicznego – jako najbardziej wiarygodnej metody – pozwala na ustalenie rozpoznania oraz wprowadzenie postępowania terapeutycznego.

Niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby rozpoznaje się, gdy w badaniu tkanki pod mikroskopem patolog stwierdza ciała tłuszczowe z towarzyszącym zapaleniem (nacieki zapalne) i zniszczeniem komórek wątroby (martwica). Cechy włóknienia, jeżeli występują, świadczą o następstwach zapalenia, co sugeruje długotrwały proces i tendencję do powstania marskości wątroby. Kiedy w pobranym wycinku nie ma cech zapalenia i uszkodzenia hepatocytów, stwierdza się zwykłe stłuszczenie wątroby. Kryteria rozpoznania NASH zaproponowane w 1980 r., które obowiązują do dziś, stworzyli specjaliści z Kliniki Mayo. Obejmują one:

- a) średnio znacznie nasilone wielokropelkowe stłuszczenie z obecnością zmian zapalnych (w obrębie zrazika lub przestrzeni wrotnych), z obecnością lub brakiem ciałek Mallory'ego, z cechami włóknienia lub marskości;
- b) potwierdzony przez lekarza rodzinnego i członków najbliższej rodziny negatywny wywiad dotyczący konsumpcji alkoholu (mniej niż 40 g etanolu tygodniowo), wykonane losowo analizy próbek krwi na obecność etanolu powinny dać wynik ujemny;
- c) brak serologicznych markerów wirusowego zapalenia wątroby typu B i/lub C.

Wykonanie biopsji wątroby pozwala ustalić stopień zaawansowania uszkodzenia wątroby, co ma istotne znaczenie w prognozowaniu. Wykonywanie tego inwazyjnego badania w NASH jest jednak poddawane w wątpliwość, tym bardziej że nie ma ukierunkowanego leczenia tej choroby. Biopsja jest zabiegiem, który wymaga: podania znieczulenia miejscowego, przerwania ciągłości tkanek i naruszenia struktury mięszu wątroby. Ponadto nierzadko jest przyczyną powikłań, takich jak ból, krwawienie, w tym do dróg żółciowych. Rzadziej występuje odma opłucnowa po przekłuciu płuca oraz uszkodzenia nerki, pęcherzyka żółciowego i jelita grubego. W najgorszym wypadku może dojść do zgonu pacjenta z powodu krwawienia do jamy otrzewnej, co na szczęście zdarza się niezwykle rzadko. Przeciwwskazaniami do wykonania biopsji wątroby są: brak współpracy ze strony chorego, niedrożność zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, bakteryjne zapalenie dróg żółciowych i zaburzenia krzepnięcia krwi [50].

Wyniki badań histopatologicznych u dorosłych i dzieci mogą różnić się między sobą [51, 52] ze względu na długość trwania choroby czy inną dynamikę procesów.

Do oceny stopnia zaawansowania NASH, jako pomocne badanie dodatkowe, stosuje się oznaczenie stężenia α -fetoproteiny (w celu wczesnego wykrycia raka wątrobowokomórkowego). Badania endoskopowe pozwalają na wykrycie żyłaków przetyku wraz z określeniem ryzyka wystąpienia krwotoków, które stanowią bezpośrednie zagrożenie życia. Badanie ultrasonograficzne metodą Dopplera układu wrotnego ukazuje m.in. przepływ krwi przez żyłę wrotną. Postępowanie diagnostyczne warunkuje decyzję o częstotliwości wizyt kontrolnych, a także konieczności wdrożenia intensywniejszego leczenia.

Obecnie nie ma żadnych ukierunkowanych sposobów leczenia NASH. Najważniejsze zalecenia obejmują: zredukowanie wagi ciała (jeśli występuje nadwaga lub otyłość), utrzymywanie zbilansowanej i zdrowej diety, zwiększenie aktywności fizycznej, unikanie alkoholu oraz minimalizacja zażywanych leków. Stosowanie się do powyższych rekomendacji może korzystnie zmienić przebieg tej choroby, a także chorób serca, cukrzycy i hipercholesterolemii.

Skuteczną i długotrwałą redukcję wagi ciała można osiągnąć za pomocą sumiennego przestrzegania dobrze zbilansowanej diety, właściwie dobranej wysiłku fizycznego, leczenia farmakologicznego oraz w wybranych przypadkach – leczenia chirurgicznego.

Redukcja masy ciała korzystnie działa z powodu zmniejszenia ilości tkanki tłuszczowej, a także zwiększenia insulino-wrażliwości komórek mięśniowych. W 2 niezależnych badaniach udowodniono, że zmniejszenie wagi ciała zdecydowanie wpływa na zmniejszenie stopnia stłuszczenia wątroby [53, 54].

Zbyt szybka redukcja masy ciała może nasilić zapalenie i włóknienie wątroby [55]. U chorych na NASH często współistnieje cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, podwyższone stężenie cholesterolu i triglicerydów. Choroby te powinny być leczone preparatami farmakologicznymi i odpowiednio kontrolowane, co może pomóc w redukcji stopnia stłuszczenia i zmian zapalnych.

Badania wskazują na pewne działanie pomocnicze związków, takich jak: antyoksydanty, witamina E, selen. Preparaty te wpływają na zmniejszenie stresu oksydacyjnego w wątrobie, który wydaje się być wzmożony u chorych na NASH [56].

Podawanie witaminy E w dawce dziennej 800 IU spowodowało statystycznie istotne obniżenie stężenia aminotransferaz w surowicy krwi [56]. Podobny efekt redukcji stężeń aminotransferaz w surowicy krwi chorych dorosłych z NASH uzyskał Sanyal. W przeprowadzonym badaniu autor podzielił chorych na 2 grupy. Pierwsza otrzymywała witaminę E, natomiast druga witaminę E i pioglitazon. W obu grupach odnotowano spadek stężeń (AspAT) i (AlAT) w surowicy krwi, jednak poprawę histologiczną uzyskano wyłącznie w grupie chorych stosujących terapię skojarzoną [57, 58].

W 2003 r. opublikowano wyniki badań Harrisona i wsp. [59], dotyczące leczenia chorych na NASH witaminami E i C, w dawkach odpowiednio 1000 IU i 1000 mg. Badanie kontrolowane *placebo* obejmujące grupę 45 chorych prowadzono przez 6 mies. Wykonane po tym czasie badania histopatologiczne biopatów wątroby wykazały znaczącą regresję procesu włóknienia.

Probukol jest lekiem, który – podobnie jak witamina E, selen, betaina – wykazuje działanie antyoksydacyjne, chociaż jego głównym zadaniem jest obniżenie stężenia lipidów we krwi. W 2003 r. Merat i wsp. [60] opublikowali wyniki badania, w którym objęto 17 pacjentów z potwierdzonym histologicznie NASH. Grupa osób otrzymywała przez 12 mies. lek w dawce 500 mg. W grupie tej aktywności aminotransferaz znacząco się obniżyły (AlAT z 93,5 do 41,8 U/l, AspAT z 80,4 do 35,9 U/l). Średnia wieku pacjentów wynosiła 37,2 roku. W badaniu nie dokonywano oceny histopatologicznej wątroby. W 2007 r. 16 pacjentów z rozpoznaniem NASH oraz hiperlipidemią leczono probukolem i pantoteiną przez 48 tyg. Po terapii aktywności enzymów zmniejszyły się następująco – AspAT z 66 do 33 IU/l, AlAT z 113 do 51 IU/l. Nie zanotowano w tym badaniu żadnych efektów niepożądanych przyjmowania tych preparatów [61].

Betaina jest związkiem, który bierze udział w przemianach metioniny. W badaniach na zwierzętach wykazano, że betaina hamuje proces stłuszczenia wątroby. Abdelmalek i wsp. [40] przeprowadzili badania w grupie 10 chorych na NASH, którym przez 12 mies. podawano ten związek. Po tym czasie wykazano poprawę obrazu histologicznego biopatu wątroby oraz znaczącą redukcję stężeń aminotransferaz.

Zastosowanie kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) w NASH wzbudza kontrowersje. Laurin i wsp. [62] w 1996 r. opublikowali wyniki badań, z których wynika, że UDCA wpływa na obniżenie stężenia: aminotransferaz, γ -glutamylotranspeptydazy oraz fosfatazy zasadowej we krwi. Zaobserwowano również poprawę histologiczną próbek pobranych z wątroby za pomocą biopsji gruboigłowej. Lindor i wsp. [63] w 2-letnich badaniach z randomizacją (z kontrolą *placebo*) zakończonych w 2004 r. wykazali natomiast, że pod wpływem UDCA nie uzyskano istotnych różnic zarówno pod względem biochemicznym, jak i histopatologicznym między grupą badaną a grupą osób leczonych na NASH.

Chirurgiczne leczenie otyłości jest metodą stosowaną u pacjentów, u których inne nieinwazyjne metody redukcji otyłości zawiodły. Metoda ta nadal budzi kontrowersje wśród pacjentów. Zabieg polega na zmniejszeniu żołądka za pomocą opasek, szwów mechanicznych. Powstały zbiornik ma pojemność ok. 30 ml, dzięki czemu chory nie jest w stanie przyjąć większej ilości pokarmu. Inną, często stosowaną metodą, jest laparoskopowe za-

łożenie opaski na żołądek. Zabieg ten pozwala na skrócenie pobytu na oddziale, szybszą rekonwalescencję po zabiegu oraz znamienne zmniejszenie liczby powikłań pooperacyjnych. Opaska po założeniu tworzy 2 zbiorniki. Górny zbiornik o pojemności ok. 15–20 ml pełni funkcję nowego żołądka. Skuteczność tego typu zabiegów jest duża i sięga nawet 84% [64].

W zaawansowanym etapie marskości wątroby jedyną skuteczną metodą leczniczą okazuje się transplantacja. Liczba wykonywanych przeszczepów wątroby u pacjentów cierpiących na NASH stale rośnie. W Polsce transplantacje wątroby wykonuje się obecnie w ośrodkach w Warszawie, Szczecinie i Zabrzu. Jak podaje Poltransplant, w 2006 r. wykonano 180 operacji przeszczepiania wątroby od zmarłych dawców oraz 20 od żywych.

W 2006 r. najwięcej przeszczepów wątroby wykonano w CSK w Warszawie (92), SK Dzieciątka Jezus w Warszawie (38) i Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie (39).

Mimo nieustannie prowadzonych badań nie ma jednoznacznie ustalonego algorytmu postępowania i leczenia. Nadzieje pokładane w zastosowaniu nowoczesnych leków pozwalają sądzić, że wkrótce osoby z NASH będą jeszcze szybciej i skuteczniej leczone niż dotychczas.

Piśmiennictwo

1. Cairns SR, Peters TJ. Biochemical analysis of hepatic lipid in alcoholic and diabetic and control subjects. *Clin Sci* 1983; 65: 645-52.
2. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB i wsp. Nonalcoholic steatohepatitis. *Mayo Clinic Proc* 1980; 55: 434-8.
3. Mathiesen UL, Franzen LE, Fryden A i wsp. The clinical significance of slightly to moderately increased liver transaminase values in asymptomatic patients. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 85-91.
4. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G i wsp. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3010-4.
5. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 1649-57.
6. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12: 1106-10.
7. Luyckx FH, Desai C, Thiry A i wsp. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 222-6.
8. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-19.
9. Dane National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), 5635 Fishers Lane, MSC 9304 Bethesda, MD 20892-9304.
10. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121: 91-100.

11. Andersen T, Christoffersen P, Gluud C. The liver in consecutive patients with morbid obesity: a clinical, morphological, and biochemical study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1984; 8: 107-15.
12. Ratziu V, Giral P, Charlotte F i wsp. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000; 118: 1117-23.
13. García-Monzón C, Martín-Pérez E, Iacono OL i wsp. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatol* 2000; 33: 716-24.
14. Braillon A, Capron JP, Herve MA i wsp. Liver in obesity. *Gut* 1985; 26: 133-9.
15. Klain J, Fraser D, Goldstein J i wsp. Liver histology abnormalities in the morbidly obese. *Hepatology* 1989; 10: 873-6.
16. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989; 20: 594-8.
17. Adams LA, Lymp JF, Sauver J i wsp. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113-21.
18. Robert E. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in children. *Clin In Liv Dis* 2007.
19. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM i wsp. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; 107: 450-5.
20. Falchuk KR, Fiske SC, Haggitt RC i wsp. Pericentral hepatic fibrosis and intracellular hyalin in diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1980; 78: 535-41.
21. Silverman JF, Pories WJ, Caro JF. Liver pathology in diabetes mellitus and morbid obesity: clinical, pathological, and biochemical considerations. *Pathol Annual* 1989; 24: 275-302.
22. Silverman JF, O'Brien KF, Long S i wsp. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1349-55.
23. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-94.
24. Ferrannini E, Haffner SM, Stern MP. Essential hypertension: an insulin-resistance state. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15 (Supl. 5): 518-25.
25. Modan M, Almog S, Fuchs Z i wsp. Obesity, glucose intolerance, hyperinsulinemia, and response to antihypertensive drugs. *Hypertension* 1991; 17: 565-73.
26. Nanjo K, Miyano M, Kondo M i wsp. Insulin Wakayama: familial mutant insulin syndrome in Japan. *Diabetologia* 1987; 30: 87-92.
27. Kahn R, Rosenthal AS. Immunologic reactions to insulin: insulin allergy, insulin resistance, and the autoimmune insulin syndrome. *Diabetes Care* 1979; 2: 283-95.
28. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 171-6.
29. Nosadini R, Del Prato S, Tiengo A i wsp. Insulin resistance in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 529-36.
30. Lirussi F. The Cochrane Database of Systemic Reviews 2005, Issue 1. Art. No. CD005165. www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsystrev/articles/CD005165.
31. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 960-7.
32. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-5.
33. Mach T. Stłuszczeniowa choroba wątroby – patogeneza, obraz kliniczny i leczenie. *Nowa Klinika. Gastroenterologia* 2001; 10: 26-32.
34. Marceau P, Biron S, Houled FS i wsp. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1513-7.
35. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T i wsp. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-9.
36. Sorbi D, McGill DB, Thistle JL i wsp. An assessment of the role of liver biopsies in asymptomatic patients with chronic liver test abnormalities. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3206-10.
37. Nanji AA, French SW, Freeman JB. Serum alanine aminotransferase to aspartate aminotransferase ratio and degree of fatty liver in morbidly obese patients. *Enzyme* 1986; 36: 266-9.
38. Caldwell SH, Hespeneide EE. Obesity and cryptogenic cirrhosis. W: Leuschner U, James O, Dancygier H (red.). *Falk Symposium: Steatohepatitis (ASH and NASH)*. Volume 121. Norwell, MA: Kluwer Academic Publishers 2001; 151.
39. Garcia-Galiano D, Sanchez-Garrido MA, Espejo I i wsp. IL-6 and IGF-1 are independent prognostic factors of liver steatosis and non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2007; 17: 493-503.
40. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA i wsp. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2711-7.
41. Szeląg A, Merwid-Łąd A, Trocha M i wsp. Patomechanizmy hepatotoksycznego działania leków. *Gastroenterol Pol* 2003, 10: 425-9.
42. Westphal JF, Vetter D, Brogard JM. Hepatic side-effects of antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33: 387-401.
43. Vial T, Biour M, Descotes J i wsp. Antibiotic associated hepatitis: update from 1990. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 204-20.
44. Czaja AJ. The variant forms of autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 588-98.
45. Czaja AJ, Manns MP. The validity and importance of subtypes in autoimmune hepatitis: a point of view. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1206-11.
46. Ferenci P. Wilson's disease. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31: 416-25.
47. Joy D, Thava VR, Scott BB. Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 539-43.
48. Mottin CC, Moretto M, Padoin AV i wsp. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2004; 14: 635-7.
49. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM i wsp. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol* 2002; 123: 745-50.
50. Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. *Gut* 1999; 45 (Supl. IV): IV1-IV11.
51. Rashid M, Roberts EA. Non-alcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 48-53.
52. Manton ND, Lipsett J, Moore DJ i wsp. Non-alcoholic steatohepatitis in children and adolescents. *Med J Aust* 2000; 173: 476-9.

53. Huang MA, Greenson JK, Chao C i wsp. One year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1072-81.
54. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB i wsp. Effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991; 12: 224-9.
55. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen R. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991; 12: 224-9.
56. Yakaryilmaz F, Guliter S, Savas B i wsp. Effects of vitamin E treatment on peroxisome proliferator-activated receptor-alpha expression and insulin resistance in patients with non-alcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Int Med J* 2007; 37: 229-35.
57. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000; 136: 734-8.
58. Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ i wsp. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 1107-15.
59. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P i wsp. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2485-90.
60. Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR i wsp. Probuco in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: an open-labeled study. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 266-86.
61. Tokushige K, Hashimoto E, Yatsuji S i wsp. Combined pantethine and probuocol therapy for Japanese patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res* 2007; 37: 872-7.
62. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS i wsp. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996; 23: 1464-7.
63. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ i wsp. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39: 770-8.
64. Lee YC, Lee WJ, Lee TS i wsp. Prediction of successful weight reduction after bariatric surgery. *Obes Surg* 2007; 17: 1235-41.