

ARTYKUŁ POGŁĄDOWY

Anita Gąsiorowska

Klinika Gastroenterologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby

Non-alcoholic fatty liver disease

Streszczenie

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD) należy do najczęstszych przyczyn przewlekłego uszkodzenia wątroby, które związane jest z metabolicznymi czynnikami ryzyka, takimi jak otyłość, cukrzyca typu 2, dyslipidemia i nadciśnienie tętnicze. Spektrum NAFLD obejmuje szeroki zakres rozpoznań, od prostego stłuszczenia do niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby, zaawansowanego zwłóknienia i marskości wątroby. Choroba ta wiąże się nie tylko ze zwiększoną śmiertelnością z powodu chorób wątroby, ale także ze zwiększoną śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych i chorób nowotworowych. U wielu pacjentów NAFLD można zdiagnozować na podstawie ultrasonografii jamy brzusznej po wykluczeniu wtórnych przyczyn stłuszczenia, takich jak nadużywanie alkoholu, leki lub uwarunkowania genetyczne. Biopsja wątroby pozostaje złotym standardem w diagnostyce NASH i ocenie nasilenia zwłóknienia wątroby, jednak badanie to wiąże się z ryzykiem powstania groźnych powikłań i z tego względu nie jest powszechnie wykonywane. W celu nieinwazyjnej oceny stopnia zwłóknienia wątroby proponuje się wykorzystanie różnych wskaźników, takich jak APRI, FIB-4, NFS i BARD. Leczenie NAFLD powinno obejmować redukcję masy ciała, regularną aktywność fizyczną i preparaty farmakologiczne, które

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease is one of the major causes of chronic liver injury and is associated with metabolic risk factors including obesity, type 2 diabetes mellitus, dyslipidaemia, and hypertension. NAFLD includes a wide range of clinical conditions from simple steatosis to nonalcoholic steatohepatitis, advanced fibrosis, and liver cirrhosis. This disease has been associated not only with increased liver-related mortality but more importantly with increased cardiovascular and cancer mortality. In many patients NAFLD can be diagnosed with the evidence of hepatic steatosis on ultrasonography and lack of secondary causes of hepatic fat accumulation (alcoholic steatosis, medications, or hereditary disorders). Liver biopsy remains the gold standard for the diagnosis of NASH and the evaluation of the severity of liver fibrosis. This technique has several disadvantages in relation to its routine and repeated use. Many biomarkers have been proposed in order to estimate the degree of liver fibrosis in NASH patients noninvasively, such as the APRI, FIB-4, NFS, and BARD. Treatment of NAFLD should include: weight loss, physical activity, several pharmacologic agents to improve insulin resistance, lipid-lowering agents, and inhibition of progression of fibrosis.

mają na celu poprawę insulinooporności, obniżenie poziomu lipidów i zahamowanie postępu włóknienia. Skuteczne leczenie pacjentów z NAFLD wymaga zaangażowania wielodyscyplinarnego zespołu ekspertów.

Słowa kluczowe

niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, otyłość

Wstęp

W minionym dziesięcioleciu w wielu badaniach analizowano znaczenie otyłości i chorób z nią związanych, takich jak zaburzenia lipidowe, cukrzyca, choroby układu krążenia, nowotwory i choroby układu pokarmowego [1, 2]. Wraz z rozpowszechnianiem się nadwagi i otyłości na całym świecie obserwuje się istotny wzrost częstości występowania niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD). W USA choroba ta występuje u 27% osób dorosłych, w Chinach u ok. 20%, natomiast w populacji europejskiej u 15–35% [3, 4]. Częstość występowania NAFLD wzrasta wraz z wiekiem, a najwięcej przypadków odnotowuje się w przedziale wiekowym 40–65 lat, z przewagą u płci męskiej [5]. W 2017 r. opublikowano wyniki badania epidemiologicznego PolSenior oceniającego częstość występowania niealkoholowego stłuszczenia wątroby (*non-alcoholic fatty liver* – NAFL) i włóknienia wątroby u osób powyżej 65. roku życia [6]. W całej grupie badanej u 37,2% pacjentów stwierdzono NAFL, częstość jego występowania była najwyższa wśród pacjentów w wieku 65–70 lat (51,4%) i zmniejszała się wraz z wiekiem. Zaawansowane włóknienie stwierdzono w całej grupie badanej u 7,79% osób, a wśród pacjentów z NAFL u 14,8%, z tendencją stopniowego wzrostu wraz z wiekiem pacjentów. Badania przeprowadzone u osób otyłych (BMI > 30) w Polsce wykazały, że NAFLD występuje aż u 78% z nich [7].

Patogeneza i spektrum choroby

W warunkach prawidłowych mniej niż 5% hepatocytów wykazuje cechy stłuszczenia. Zgodnie z obecnie obowiązującą definicją NAFLD cechuje się nadmiernym gromadzeniem tłuszczu w wątrobie – cechy stłuszczenia ponad 5% hepatocytów w badaniu histologicznym lub zawartość tłuszczu w wątrobie powyżej 5,6% w protonowej spektro-

A multi-disciplinary team of experts may be needed to effectively treat patients with NAFLD.

Key words

non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, obesity

skopii rezonansu magnetycznego (1H-MRS) lub w badaniu rezonansu magnetycznego z kontrastem fazowym [8].

Spektrum choroby obejmuje NAFL oraz niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (*non-alcoholic steatohepatitis* – NASH). Zgodnie z rekomendacjami NASH-CRN w zakresie NASH ustalono 4 stopnie zaawansowania włóknienia wątroby. Wczesne NASH cechuje się brakiem włóknienia lub niewielkim włóknieniem (Metavir = F0–1), włóknijące NASH cechuje się włóknieniem znamienne (significant fibrosis, Metavir ≥ F2) lub zaawansowanym (*advanced fibrosis*, Metavir ≥ F3), lub marskością wątroby (Metavir = F4) [9].

Patogeneza choroby związana jest z wysokokaloryczną dietą zawierającą nadmierne ilości tłuszczów nasyconych, wysoko przetworzonych węglowodanów, napojów słodzonych fruktozą. W pewnych przypadkach NAFLD może mieć także uwarunkowania genetyczne. Dotychczasowe badania potwierdziły znaczenie genu PNPLA3 (*Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3*) i genu TM6SF2 (*Transmembrane 6 superfamily member 2*) w patomechanizmie NAFLD [10, 11]. Nosiciele wariantu I148M genu PNPLA3 i wariantu E167K genu TM6SF2 mają większą zawartość tłuszczu w wątrobie i zwiększone ryzyko NASH. Prawdopodobnie przebieg naturalny NAFLD w dużej mierze zależy od czynników genetycznych. To właśnie czynniki genetyczne decydują o tym, czy lipidy gromadzone w wątrobie inicjują uszkodzenie hepatocytów i powodują reakcję zapalną. Pacjenci obciążeni genetycznie mogą nie wykazywać wyraźnych cech zespołu metabolicznego ani insulinooporności.

Rozpoznawanie i monitorowanie przebiegu choroby

Ponieważ NAFLD wiąże się ze zwiększoną częstością występowania metabolicznych czynników ryzyka, które stanowią składowe zespołu metabolicznego

(ZM), u każdego pacjenta z podejrzeniem NAFLD należy ocenić ich obecność. Na ZM składają się nadciśnienie tętnicze w wywiadzie lub ciśnienie tętnicze $\geq 130/85$ mm Hg oraz cukrzyca w wywiadzie lub glikemia na czczo ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l). Ważną składową są zaburzenia lipidowe, czyli stężenie triglicerydów w surowicy > 150 mg/dl (1,7 mmol/l) oraz stężenie cholesterolu HDL < 40 mg/dl (1 mmol/l) i < 50 mg/dl (1,3 mmol/l), odpowiednio u mężczyzn i kobiet. W badaniu fizykalnym należy uwzględnić pomiar obwodu talii, który w ZM w populacji europejskiej wynosi > 94 cm u mężczyzn i > 80 cm u kobiet.

Ustalenie rozpoznania pierwotnej choroby stłuszczeniowej wątroby wymaga wykluczenia picia alkoholu w ilości powyżej 30 g/dobę przez mężczyzn i powyżej 20 g/dobę przez kobiety. Do innych czynników etiologicznych wtórne stłuszczenia, które należy wykluczyć przed ustaleniem rozpoznania NAFLD, zalicza się leki, w tym glikokortykosteroidy, tetracyklinę, salicylany, amiodaron, witaminę A, metotreksat, estrogeny, tamoksyfen, kwas walproinowy, zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C, inne mięszone choroby wątroby (hemochromatoza, choroba Wilsona, autoimmunologiczne zapalenie wątroby). Do wtórnych przyczyn stłuszczenia wątroby należą: celiakia, nieswoiste choroby zapalne jelit, głodzenie, żywienie pozajelitowe oraz choroby endokrynologiczne, takie jak niedoczynność przysadki i niedoczynność tarczycy.

Większość pacjentów zarówno z NAFL, jak i NASH w momencie rozpoznania nie ma objawów. W rutynowo wykonywanych badaniach laboratoryjnych stwierdza się łagodne lub umiarkowane podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych – aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST) i γ -glutamylotranspeptydazy (GGTP).

W praktyce klinicznej poszukuje się roli metod nieinwazyjnych, w tym oceny biomarkerów i różnych metod obrazowania, w diagnostyce stłuszczenia wątroby. Jednym ze wskaźników jest *fatty liver index* (FLI), który oblicza się na podstawie wskaźnika masy ciała, obwodu pasa, stężenia triglicerydów i GGTP [12]. Wskaźnik FLI słabo różnicuje stłuszczenie łagodne od umiarkowanego i ciężkiego, jednak uzyskanie wartości powyżej 60 wskazuje na NAFL [13]. Innym wskaźnikiem, który może być pomocny w ocenie stłuszczenia wątroby, jest *Steato Test*, który obejmuje ocenę 10 badań biochemicznych, wieku, płci i wskaźnika masy ciała. Wartość powyżej 0,8

wskazuje na zawartość tłuszczu w wątrobie powyżej 5% [14].

Ocena ultrasonograficzna (USG) jamy brzusznej jest najczęściej wykonywanym badaniem u osób z podejrzeniem NAFLD [9]. Stwierdzenie hiperechogenicznej wątroby w porównaniu z korą nerki wskazuje na stłuszczenie wątroby. Na echogeniczność wątroby ma także wpływ grubość tkanki tłuszczowej podskórnej i trzewnej. W jednej z metaanaliz wykazano, że badanie USG w porównaniu z oceną histopatologiczną cechowało się 85-procentową czułością i 94-procentową swoistością w ocenie stłuszczenia umiarkowanego do ciężkiego [15]. W innym badaniu stwierdzono jednak, że w przypadku stłuszczenia nieprzekraczającego 20% miąższu wątroby, a także u pacjentów z otyłością olbrzymią przydatność badania USG w ocenie tych zmian była ograniczona [16]. Ponadto na dokładność oceny stłuszczenia w badaniu USG wpływa współistnienie włóknienia.

Badaniem obrazowym, w którym można ocenić stłuszczenie wątroby, jest tomografia komputerowa (TK) jamy brzusznej. Obecność rozlanego stłuszczenia wątroby manifestuje się równomiernym obniżeniem densyjności. W przypadku obecności stłuszczenia wątroby pomiar gęstości wątroby w jednostkach Hounsfielda (JH) może się zmniejszyć do poniżej 40. Prawidłowa wątroba ma współczynnik pochłaniania promieni X od 50 do 65 JH, o 8–10 jednostek wyższy niż śledziona. Densyjność wątroby oceniana w badaniu TK zależy jednak także od zawartości żelaza lub miedzi w hepatocytach oraz od obecności tkanki włóknistej. W porównaniu z badaniem USG tomografia komputerowa charakteryzuje się większą czułością w ocenie stłuszczenia wątroby (swoistość 100% i czułość 82%), jest to jednak badanie związane z narażeniem radiologicznym [17].

Elastografia rezonansu magnetycznego (MRI) jest dokładną metodą oceny sztywności wątroby. Badanie może wykorzystywać technologię dwu- lub trójwymiarową [18, 19]. Dobra współpraca ze strony pacjenta daje możliwość uzyskania anatomicznego obrazowania MR oraz pozwala uniknąć wpływu czynników zależnych od pacjenta, takich jak otyłość, wodobrzusze oraz położenie pętli jelita grubego pomiędzy wątrobą a powierzchnią jamy brzusznej [20].

Badania obrazowe (USG, TK lub MRI) jamy brzusznej nie pozwalają na różnicowanie pomiędzy prostym stłuszczeniem a NASH. Biopsja wątroby jest jedyną metodą umożliwiającą różnicowanie NAFL od

NASH. Badanie może się jednak wiązać z wystąpieniem groźnych dla życia powikłań, takich jak krwotok, uszkodzenie narządów wewnętrznych, a także być przyczyną zgonu chorego. Rozpoznanie NASH wymaga potwierdzenia obecności stłuszczenia, zwyrodnienia balonowego i zapalenia zrazikowego. Ograniczeniem biopsji jest także niejednolita lokalizacja zarówno zmian zapalnych, jak i włóknienia w obrębie mięszu wątroby.

Obecnie trwają badania mające na celu wykazanie znaczenia nieinwazyjnych biomarkerów w rozpoznawaniu NASH, takich jak: cytokeratyna 18, filanty pośrednie, które stanowią składniki cytoszkieletu komórkowego, prozapalna cytokina CXCL10, której rolę udowodniono w patogenezie cukrzycy i otyłości, oraz czynnik wzrostu fibroblastów 21 (FGF21) wydzielany przez hepatocyty [9].

W celu oceny stopnia włóknienia bez konieczności wykonania biopsji wątroby zaleca się wykorzystanie różnych wskaźników: APRI, FIB-4, NFS i BARD. Wskaźnik APRI (*AST-to-platelet ratio index*), który obliczany jest na podstawie ilorazu aktywności AST do stężenia płytek krwi, pierwotnie powstał w celu oceny włóknienia u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C [9]. W ostatniej metaanalizie wykazano, że w przypadku istotnego włóknienia wartości APRI wynoszą 0,7, zaawansowanego włóknienia i marskości – 0,75 [21]. Wartość wskaźnika FIB-4 wyznaczana jest na podstawie wieku osoby badanej, aktywności AST i ALT oraz stężenia płytek krwi. U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby wykazano, że wartość wskaźnika poniżej 1,45 ma 90-procentową negatywną wartość predykcyjną dla zaawansowanego włóknienia [21]. Najczęściej wykorzystywanym wskaźnikiem w ocenie stopnia włóknienia u pacjentów z NAFLD jest NFS (*NAFLD Fibrosis Score*). System punktacji NFS powstał na podstawie wzoru regresji z udziałem następujących zmiennych: wiek, BMI, cukrzyca lub IFG, wskaźnik AST/ALT, płytki krwi i albuminy. Wartość NFS powyżej 0,676 wskazuje na zaawansowane włóknienie (PPV 79–90%), a wynik niższy niż –1,455 wyklucza zaawansowane włóknienie. Wynik pośredni między obiema wartościami jest definiowany jako nieokreślone włóknienie [22]. Wskaźnik BARD ocenia ciężkość włóknienia na podstawie BMI, stosunku AST do ALT oraz obecności cukrzycy. Wartość 2–4 różnicuje pacjentów z łagodnym włóknieniem od chorych z zaawansowanym włóknieniem z 96-procentową negatywną wartością predykcyjną [23].

Fibroscan wykorzystujący metodę VCTE (*vibration controlled transient elastography*) jest pierwszą za-

akceptowaną przez FDA (*Food and Drug Administration*) elastografią do oceny stopnia włóknienia. Technologia mierzy prędkość rozchodzenia się w wątrobie fali poprzecznej o niskiej częstotliwości przesyłanej z sondy ultradźwiękowej. Szybkość fali wzrasta wraz ze zwiększającą się sztywnością wątroby. Czynnikiem ograniczającym przydatność metody jest znacznego stopnia otyłość, a współistnienie zapalenia wątroby może być przyczyną wyników fałszywie dodatnich [24].

Do nowych metod należy technika ARFI (*acoustic radiation force impuls*), czyli elastografia impulsu mocy promieniowania akustycznego zintegrowana z konwencjonalną metodą USG. Wykorzystuje ona krótkie impulsy o częstotliwości 2,67 MHz i dzięki eliminowaniu obrazu dużych naczyń oraz innych struktur anatomicznych daje możliwość uzyskania niezakłóconego pomiaru sztywności wątroby [25]. Najważniejszym czynnikiem rokowniczym w NAFLD jest włóknienie. Nieinwazyjne metody oceny włóknienia można wiarygodnie stosować we wstępnej stratyfikacji ryzyka, aby wykluczyć ciężką postać choroby, dlatego u każdego chorego z NAFLD należy ocenić włóknienie przy użyciu ww. wskaźników. W wybranej grupie pacjentów, u których wynik nie jest diagnostyczny, powinno się rozważyć wykonanie elastografii, a gdy badania nieinwazyjne wskazują na istotne włóknienie, wykonać biopsję wątroby.

Leczenie

Podstawą leczenia NAFLD jest modyfikacja stylu życia, która polega na zmianie składu i kaloryczności diety oraz regularnej aktywności fizycznej. Zalecenia dietetyczne obejmują codzienne ograniczenie podaży energii o 500–1000 kcal, aby uzyskać zmniejszenie masy ciała o 0,5–1 kg na tydzień [26, 27]. W tym celu należy unikać spożywania napojów i pokarmów bogatych we fruktozę, ograniczyć spożycie tłuszczu i węglowodanów. Korzystne jest wdrożenie diety śródziemnomorskiej. Jest to model żywieniowy, który polega głównie na spożywaniu warzyw i świeżych owoców, oliwy z oliwek, nierafinowanych zbóż i orzechów. Dieta śródziemnomorska obejmuje również spożywanie ryb, białego mięsa i roślin strączkowych oraz ograniczenie spożywania czerwonych mięs i cukru. Metaanaliza ośmiu badań z randomizacją wykazała, że utrata powyżej 5% masy ciała wpływa na zmniejszenie stłuszczenia wątroby, a redukcja powyżej 7% masy ciała skutkuje poprawą w zakresie oceny histologicznej wątroby u pacjentów z NAFLD [28].

Wiele badań analizowało także związek między progresją NAFLD a powszechnie spożywanymi produktami, takimi jak zielona herbata i kawa. Kawa zwiększa aktywność enzymów przeciwutleniających, w tym peroksyredoksyny 1, redukuje reaktywne formy tlenu i zmniejsza stres oksydacyjny hepatocytów [29]. Zawiera również polifenole podobne do sylimaryny, które wpływają na wzrost syntezy białek o działaniu przeciwutleniającym. W jednym z prospektywnych badań wykazano ochronny wpływ kawy na postęp zwłóknienia i odwrotną korelację między zwiększonym spożyciem kawy a klinicznie istotnym zwłóknieniem [30]. Dotychczas przeprowadzone badania wykazały, że także picie zielonej herbaty ma korzystny wpływ na NAFLD. Zawarty w zielonej herbacie galusan epigallokatechiny (EGCG) może wpływać na redukcję zapalenia poprzez hamowanie cyklooksygenazy-2, prostaglandyny 2, NF- κ B i receptora toll-podobnego 4 [31]. Polifenole i EGCG w zielonej herbacie mają również działanie przeciwutleniające. Przeprowadzone w grupie 80 pacjentów ze stłuszczeniem wątroby 12-tygodniowe badanie polegające na spożywaniu 500 mg ekstraktu z zielonej herbaty lub placebo raz dziennie wykazało poprawę w zakresie markerów zapalenia, insulinooporności, stężenia adiponektyny, aktywności aminotransferaz i regresji stłuszczenia w ocenie USG [31].

W zakresie aktywności fizycznej zaleca się wykonywanie ćwiczeń aerobowych o umiarkowanej intensywności lub treningu anaerobowego przez 150–200 minut tygodniowo. Korzystne efekty związane z aktywnością fizyczną są zależne od dawki. Korzystniejszy jest wysiłek dłuższy i intensywniejszy (bieganie) niż o umiarkowanym nasileniu (spacery). Postępowanie terapeutyczne u chorych z NASH bez cukrzycy uwzględnia stosowanie witaminy E. Wyniki badań z randomizacją wykazały, że stosowanie witaminy E w dawce 800 IU na dobę zmniejsza stopień stłuszczenia wątroby i prowadzi do regresji NASH, bez wpływu na zwłóknienie wątroby. Optymalny czas leczenia farmakologicznego nie jest znany. U chorych z wyjściowo zwiększoną aktywnością ALT w osoczu leczenie należy przerwać, jeśli po 6 miesiącach nie uzyskano poprawy. Ograniczeniem zastosowania leku są dane pochodzące z badań populacyjnych, które wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia raka prostaty u mężczyzn powyżej 50. roku życia oraz udaru krwotocznego i wzrostu ogólnej umieralności u osób przewlekle zażywających duże dawki witaminy E.

Do leków zwiększających wrażliwość receptora insulinowego ocenianych w leczeniu NAFLD należą tiazolidynediony. Pioglitazon wpływa na poprawę cech histologicznych NASH oraz obniża aktywność enzymów wątrobowych. Nie wykazano jednak jego wpływu na poprawę w zakresie włóknienia. Do niekorzystnych efektów działania leku należy przyrost masy ciała. Ponadto istnieje prawdopodobieństwo, że przewlekłe stosowanie pioglitazonu może być związane z podwyższonym ryzykiem raka pęcherza moczowego, osteoporozy i złamań kości oraz zaostrzenia objawów przewlekłej niewydolności serca [32].

Statyny można bezpiecznie stosować w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL w osoczu i redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego bez korzystnego lub szkodliwego wpływu na wątrobę. Podobnie wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 zmniejszają zarówno stężenie lipidów w surowicy, jak i ich zawartość w wątrobie, ale nie ma danych uzasadniających ich stosowanie specjalnie w celu leczenia NASH.

Kwas ursodeoksycholowy (UDCA) działa protekcyjnie nie tylko na cholangiocyty, lecz także na komórki wątroby poprzez uszczelnienie i stabilizację błony hepatocytów oraz hamowanie zjawiska apoptozy komórkowej. Ponadto wykazano, że UDCA wywiera efekt przeciwmiażdżycowy, który wynika ze spadku poziomu wolnego cholesterolu we krwi i wzrostu poziomu apolipoproteiny A1 i frakcji HDL [33].

W wieloośrodkowym badaniu z randomizacją przeprowadzonym u pacjentów z potwierdzonym w biopsji wątroby NASH i podwyższoną wartością ALT wykazano, że zastosowanie wysokich dawek UDCA (28–35 mg/kg m.c./dobę) przez 12 miesięcy wpływa na istotnie częstszą normalizację aktywności ALT u 24,5% chorych w porównaniu z placebo (4,8%, $p < 0,003$). Stosowanie dużych dawek UDCA wpłynęło także na poprawę parametrów zwłóknienia ocenianych na podstawie FibroTestu®. Leczenie było dobrze tolerowane, choć u pacjentów przyjmujących UDCA częściej występowały biegunka i dyskomfort w jamie brzusznej [34]. Dodatkowo w badaniu oceniającym wpływ dwuletniego leczenia UDCA i witaminą E chorych z NASH wykazano poprawę w zakresie aktywności transaminaz oraz badania histologicznego, a także zmniejszenie apoptozy hepatocytów i przywrócenie prawidłowego poziomu adiponektyny [35]. Wyniki te sugerują, że połączenie UDCA z witaminą E ma nie tylko korzystne działanie cytoprotekcyjne i przeciwutleniające, lecz także pozytywny wpływ metaboliczny. Z kolei w badaniu amerykańskim wykazano popra-

wę w zakresie badań biochemicznych wątroby, bez wpływu na włóknienie [36]. Zastosowanie małych dawek UDCA (7–10 mg/kg m.c./dobę) okazało się skuteczne w normalizacji aktywności ALT u pacjentów z NASH bez otyłości [37]. W przeciwieństwie do otyłych pacjentów z NASH, u których redukcja masy ciała jest pierwszoplanowym celem leczenia, UDCA może służyć jako opcja terapeutyczna dla pacjentów z prawidłową masą ciała i NASH.

Dobry efekt uzyskano również po zastosowaniu terapii kombinowanej UDCA i witaminą E u pacjentów z NASH. Po leczeniu odnotowano istotne zmniejszenie aktywności AST, ALT i GGTP, uzyskując wartości prawidłowe odpowiednio u 80%, 70% i 65% chorych z NASH [38]. Zgodnie z rekomendacjami postępowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby i kamicą dróg żółciowych dla lekarzy POZ opublikowanymi w 2017 r. w przypadku rozpoznania NASH zalecana farmakoterapia obejmuje witaminę E, pioglitazon i UDCA [39]. Z kolei w badaniu porównującym skuteczność witaminy E stosowanej w dawce 400 mg dwa razy dziennie z UDCA (300 mg dwa razy dziennie) u pacjentów z NAFLD bez cukrzycy przez 52 tygodnie nie wykazano różnic pomiędzy tymi dwoma sposobami leczenia w zakresie normalizacji aktywności ALT i redukcji wskaźnika włóknienia NFS [40].

Chirurgia bariatryczna (metaboliczna) poprzez zmniejszenie otyłości i poprawę wyrównania cukrzycy redukuje ilość tłuszczu w wątrobie i prawdopodobnie opóźnia progresję NASH. Badania prospektywne wykazały poprawę w zakresie wszystkich zmian histopatologicznych w NASH, łącznie z włóknieniem [41].

Podsumowanie

W 2018 r. ustanowiono 12 czerwca Międzynarodowym Dniem NASH. Celem takiego działania jest przybliżenie problematyki niealkoholowego stłuszczenia wątroby i jego następstw lekarzom wielu specjalności, a także zwrócenie uwagi pacjentów na szkodliwość narastającej epidemii otyłości. Rozpoznanie niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby jest związane ze zwiększoną śmiertelnością wynikającą z uszkodzenia wątroby i powikłań sercowo-naczyniowych. Biorąc pod uwagę te fakty, można stwierdzić, że NAFLD stało się poważnym problemem zdrowia publicznego.

Piśmiennictwo

1. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL i wsp. Prevalence and trends in obesity among us adults, 1999-2008. *JAMA* 2010; 303: 235-241.

2. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK i wsp. Prevalence of childhood and adult obesity in the united states, 2011-2012. *JAMA* 2014; 311: 806-814.
3. Li Z, Xue J, Chen P i wsp. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in mainland of China: a meta-analysis of published studies. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 42-51.
4. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D i wsp. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73-84.
5. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H i wsp. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010; 53: 372-384.
6. Hartleb M, Barański K, Zejda J i wsp. Non-alcoholic fatty liver (NAFL) and advanced fibrosis in the elderly: results from a community-based Polish survey. *Liver Int* 2017; 37: 1706-1714.
7. Kargulewicz A, Stankowiak-Kulpa H, Grzymisławski M. Assessment of the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among obese polish people and the estimation of the knowledge of nutritional recommendations. *Nowiny Lekarskie* 2012; 81: 611-619.
8. Strzeszyński Ł. Postępowanie w niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby. Podsumowanie wytycznych European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes i European Association for the Study of Obesity 2016. *Med Prakt* 2017; 1: 42-51.
9. Zhou JH, Cai JJ, She ZG i wsp. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 1289-1431.
10. Romeo S, Kozlitina J, Xing C i wsp. Genetic variation in PNP-LA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Gen* 2008; 40: 1461-1465.
11. Kozlitina J, Smagris E, Stender S i wsp. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Gen* 2004; 46: 352-356.
12. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L i wsp. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 2006; 6: 33.
13. Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R i wsp. LIDO Study Group. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 1209-1222.
14. Poynard T, Ratziu V, Naveau S i wsp. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. *Comp Hepatol* 2005; 4: 10.
15. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S i wsp. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology* 2011; 54: 1082-1090.
16. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE i wsp. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328-357.
17. Park SH, Kim PN, Kim KW i wsp. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology* 2006; 239: 105-112.
18. Wang QB, Zhu H, Liu HL i wsp. Performance of magnetic resonance elastography and diffusion-weighted imaging for the staging of hepatic fibrosis: a meta-analysis. *Hepatology* 2012; 56: 239-247.

19. Cui J, Ang B, Haufe W i wsp. Comparative diagnostic accuracy of magnetic resonance elastography vs. eight clinical prediction rules for non-invasive diagnosis of advanced fibrosis in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 1271-1280.
20. Venkatesh SK, Yin M, Ehman RL. Magnetic resonance elastography of liver: technique, analysis, and clinical applications. *J Magn Reson Imaging* 2013; 37: 544-555.
21. Xiao G, Zhu S, Xiao X i wsp. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology* 2017; 66: 1486-1501.
22. Angulo P, Hui JM, Marchesini G i wsp. The NAFLD fibrosis score: a non-invasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45: 846-854.
23. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL i wsp. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* 2008; 57: 1441-1447.
24. Wong VW, Vergniol J, Wong GL i wsp. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 454-462.
25. Cassinotto C, Boursier J, de Lédinghen V i wsp. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology* 2016; 63: 1817-1827.
26. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L i wsp. Weight loss via lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 367-378.
27. Yoo ER, Sallam S, Brandon i wsp. When to initiate weight loss medications in the NAFLD population. *Diseases* 2018; 6: 1-10.
28. Musso G, Cassader M, Rosina F i wsp. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia* 2012; 55: 885-904.
29. Salomone F, Li Volti G, Vitaglione P i wsp. Coffee enhances the expression of chaperones and antioxidant proteins in rats with nonalcoholic fatty liver disease. *Transl Res J Lab Clin Med* 2014; 163: 593-602.
30. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Ungprasert P. Coffee consumption and risk of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: e8-e12.
31. Hussain M, Habib Ur R, Akhtar L. Therapeutic benefits of green tea extract on various parameters in non-alcoholic fatty liver disease patients. *Pak J Med Sc* 2017; 33: 931-936.
32. Bell LN, Wang J, Muralidharan S i wsp. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Relationship between adipose tissue insulin resistance and liver histology in nonalcoholic steatohepatitis: a pioglitazone versus vitamin E versus placebo for the treatment of nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis trial follow-up study. *Hepatology* 2012; 56: 1311-1318.
33. Ozel Koskun BD, Yucesoy M, Gursoy S i wsp. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 142-149.
34. Ratziu V, de Lédinghen V, Oberti F i wsp. FRESGUN. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2011; 54: 1011-1109.
35. Balmer ML, Siegrist K, Zimmermann A i wsp. Effects of ursodeoxycholic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2009; 29: 1184-1188.
36. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ i wsp. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39: 770-778.
37. Bauditz J, Schmidt HHJ, Dippe P. Non-alcohol induced steatohepatitis in non-obese patients: treatment with ursodeoxycholic acid. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 959-960.
38. Pietu F, Guillaud O, Walter T i wsp. Ursodeoxycholic acid with vitamin E in patients with nonalcoholic steatohepatitis: Long-term results. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: 146-155.
39. Hartleb M, Simon K, Lipiński M i wsp. Rekomendacje postępowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby i kamicą dróg żółciowych dla lekarzy POZ. *Lekarz POZ* 2017; 3: 225-248.
40. Parikh P, Ingle M, Patel J i wsp. An open-label randomized control study to compare the efficacy of vitamin E versus ursodeoxycholic acid in nondiabetic and non-cirrhotic Indian NAFLD Patients. *Saudi J Gastroenterol* 2016; 22: 192-197.
41. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D i wsp. Bariatric surgery reduces features of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology* 2015; 149: 377-388.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Anita Gąsiorowska
 Klinika Gastroenterologii
 Uniwersytet Medyczny w Łodzi
 Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. WAM-CSW
 plac Hallera 1
 90-647 Łódź
 e-mail: anita@sofcom.pl