

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Halina Cichoż-Lach

Klinika Gastroenterologii z Pracownią Endoskopową, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby

Nonalcoholic fatty liver disease

Streszczenie

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD) jest obecnie najczęstszą przewlekłą chorobą wątroby i najczęstszą przyczyną nieprawidłowych aktywności aminotransaminaz, dotyczy ok. 25% globalnej populacji dorosłych. W artykule przedstawiono aktualne zasady rozpoznawania i leczenia niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby. Zwrócono uwagę na rolę kwasu ursodezoksycholowego (UDCA) w terapii niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (NASH).

Słowa kluczowe

niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, diagnostyka, leczenie, kwas ursodezoksycholowy

Abstract

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is now the most frequent chronic liver disease and the most frequent cause of the abnormal activity of aminotransferases. It affects about 25% of the global adult population. In the article the current principles of diagnosis and treatment of NAFLD are presented. The questions frequently asked by family doctors are answered, and the responses are thoroughly discussed. The role of ursodeoxycholic acid (UDCA) in the therapy of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is emphasised.

Key words

nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, diagnosis, treatment, ursodeoxycholic acid

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (*nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD) jest obecnie najczęstszą przewlekłą chorobą wątroby i najczęstszą przyczyną nieprawidłowych aktywności aminotransaminaz, dotyczy ok. 25% globalnej populacji dorosłych [1]. W USA stanowi drugie główne wskazanie do przeszczepienia wątroby i trzecią główną przyczynę raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC) [2]. Występuje we wszystkich grupach etnicznych i u obu płci [3].

Rozpoznanie NAFLD opiera się na stwierdzeniu obecności stłuszczenia wątroby na podstawie badań obrazowych lub badania histologicznego oraz wykluczeniu przyczyn tzw. wtórnego stłuszczenia. Podstawowym badaniem obrazowym wykrywającym stłuszczenie, którym posługujemy się w codziennej praktyce lekarskiej, jest ultrasonografia jamy brzusznej (USG). Wykrywa ona stłuszczenie, jeśli procesem chorobowym jest objętych 20–30% hepatocytów. Charakterystyczną cechą stłuszczenia wątroby w USG jest jej wzmożona echogeniczność oceniana w odniesieniu do echogeniczności prawej nerki (wątroba jest jaśniejsza niż prawa nerka, tzw. biała wątroba).

Nieinwazyjną metodą oceny stłuszczenia wątroby, coraz chętniej wykorzystywaną, jest elastografia wykonywana w różnych wariantach technicznych – m.in. z opcją CAP, a dla oceny włóknienia elastografia fali poprzecznej (*shear wave elastography* – SWE). Pomocne – możliwe do wykonania przez lekarza POZ – są również panele badań laboratoryjnych, spośród których największą wartość w ocenie zaawansowanego włóknienia uzyskano dla NAFLD score (wiek, BMI, ALT, AST, PLT, albumina), BARD score (AST, ALT, BMI, obecność cukrzycy) oraz FIB-4 (wiek, ALT, AST, PLT). Ich elektroniczne kalkulatory są dostępne w internecie.

Nadal złotym standardem w rozpoznawaniu stłuszczenia wątroby pozostaje biopsja wątroby, jednak jest to procedura inwazyjna, obarczona ryzykiem powikłań i mająca swoje ograniczenia. Z tych powodów wykonuje się ją jedynie wówczas, gdy istnieje konieczność różnicowania między prostym stłuszczeniem a niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby (*nonalcoholic steatohepatitis* – NASH), w celu jednoznacznego rozpoznania NASH i oceny zaawansowanego włóknienia oraz w celu wykluczenia innych etiologii stłuszczenia. Przyczyny wtórnego stłuszczenia, których wykluczenie jest konieczne przy rozpoznaniu NAFLD, to: dobowe spożywanie alkoholu w dawce przekraczającej 30 g czystego etanolu u mężczyzn i 20 g u kobiet, sto-

sowanie leków powodujących stłuszczenie (m.in. tetracyklina, cytostatyki, witamina A, salicylany, w dużych dawkach: amiodaron, estrogeny, glikokortykosteroidy, warfaryna, hydrazyna, walproinian sodu, gryzeofulwina, metotreksat, nifedypina), gwałtowna utrata masy ciała, żywienie pozajelitowe, zakażenie HCV, hemochromatoza, choroba Wilsona, celiakia, niedoczynność tarczycy, niedoczynność przysadki, zespół policystycznych jajników, abetalipoproteinemia i hipobetalipoproteinemia. Spektrum NAFLD obejmuje proste stłuszczenie, które jest stanem potencjalnie odwracalnym przy modyfikacji stylu życia, NASH, włóknienie i marskość wątroby. Śledząc historię naturalną NAFLD, szacuje się, że u ok. 44–64% pacjentów z prostym stłuszczeniem w ciągu 3–7 lat rozwinie się NASH, z czego u 21–26% zaawansowane włóknienie lub marskość w ciągu 8 kolejnych lat. Ryzyko rozwoju HCC wynosi ok. 8% w ciągu 5 lat [4]. Stwierdzenie występowania NASH i zaawansowanego włóknienia ma zatem kluczowe znaczenie dla losów chorego, determinuje bowiem rozwój marskości wątroby i HCC. Zaawansowane włóknienie w NAFLD jest najważniejszym predyktorem śmiertelności. Uznany czynnikami ryzyka i progresji NAFLD są: wiek ponad 50 lat, płeć żeńska, hipertriglicerydemia, zespół metaboliczny, nieafroamerykańskie pochodzenie etniczne, zespół metaboliczny, cukrzyca typu 2, nadciśnienie, siedzący tryb życia, aktywności ALT przekraczające 2-krotnie górną granicę normy i zmiany martwiczo-zapalne w histologii wątroby [5]. W związku z tym rekomenduje się badanie osób z cechami zespołu metabolicznego i podwyższonymi aktywnościami aminotransferaz pod kątem NAFLD. Natomiast pacjenci z NAFLD, zwłaszcza z obecnością czynników ryzyka, powinni być poddawani badaniom w kierunku chorób układu krążenia, które są najczęstszą przyczyną zgonów w tej grupie chorych. Pozwala to wdrożyć terapie, które stwarzają szansę na zmniejszenie dynamiki progresji obu chorób i tym samym umożliwiają zredukowanie ryzyka rozwoju poważnych powikłań, ze zgonem łącznie.

Dotychczas nie ma jednego leku, który definitywnie zmieniłby przebieg choroby i odwrócił zmiany histologiczne, które pojawiają się w zaawansowanych postaciach NAFLD.

Wciąż podstawą leczenia jest modyfikacja stylu życia zmierzająca do trwałej redukcji masy ciała oraz leczenie elementów zespołu metabolicznego: otyłości, hiperlipidemii, cukrzycy i nadciśnienia tętniczego. Pacjenci z prostym stłuszczeniem bez cech NASH i włóknienia mają dobre rokowanie,

jeśli stosują się do tych zaleceń. Farmakoterapia jest zalecana u pacjentów z NASH i zaawansowanym włóknieniem ($F \geq 2$) potwierdzonym histologicznie [6]. Pacjenci z mniej zaawansowanym procesem chorobowym, ale z wysokim ryzykiem progresji także są kandydatami do leczenia farmakologicznego.

W farmakoterapii zaleca się witaminę E w dawce 800 mg/dobę, która wykazuje działanie antyoksydacyjne, u pacjentów bez cukrzycy z NASH potwierdzonym histologicznie, a także pioglitazon niezależnie od obecności cukrzycy u pacjentów z NASH potwierdzonym w biopsji wątroby. Pewnym ograniczeniem stosowania witaminy E jest zwiększone ryzyko rozwoju raka prostaty u mężczyzn po 50. roku życia i udaru krwotocznego, natomiast ograniczeniem stosowania pioglitazonu jest otyłość wśród chorych, gdyż sam lek powoduje dodatkowy przyrost masy ciała. Pioglitazon sprzyja również osteoporotycznym złamaniom kości u kobiet, zwiększa ryzyko rozwoju raka pęcherza moczowego oraz niewydolności serca.

Bezpieczną formą farmakoterapii jest kwas ursodezoksycholowy (*ursodeoxycholic acid* – UDCA). Wykazuje on działanie antyoksydacyjne, cytoprotekcyjne, antyapoptotyczne, przeciwzapalne, choleretyczne, poprawia czynność wydzielniczą hepatocytów. Powoduje obniżenie poziomu TNF- α , zmniejsza stres oksydacyjny i insulinooporność, co doskonale wpisuje go w patogenezę NAFLD. Obecnie rekomendowana dawka w leczeniu NASH to 10–15 mg/kg m.c./dobę. Lindor i wsp. przeprowadzili badania, które pokazały, że UDCA zmniejszał aktywność aminotransferaz oraz stłuszczenie wątroby, nie wpływał natomiast na włóknienie i zapalenie w tkance wątrobowej [7]. W badaniu Troisi i wsp. UDCA zmniejszał istotnie ($p < 0,001$) aktywność aminotransferaz po 3 miesiącach stosowania i poprawiał obraz histologiczny wątroby (zmniejszał stłuszczenie) u 75% pacjentów z NASH między 65. a 85. rokiem życia. Nieoczekiwanie zaobserwowano także jego korzystny wpływ na glikemię i insulinooporność w tej grupie chorych [8]. Rezultaty przyjmowania UDCA w różnych dawkach w 2-letnim okresie leczenia oceniano również w kilku badaniach z randomizacją. Korzystny efekt obserwowano tylko w odniesieniu do wyników laboratoryjnych, natomiast nie zanotowano poprawy histologicznej w NASH [9–11]. W metaanalizie 12 badań z randomizacją obejmujących 1160 pacjentów z NASH w 5 zaobserwowano redukcję aktywności ALT po zastosowaniu UDCA w monoterapii i w 2 po-

prawę w zakresie stłuszczenia i włóknienia wątroby w badaniu histologicznym. We wszystkich 5 badaniach, w których UDCA łączono z innymi lekami (m.in. witaminą E, fosfatydylocholiną, sylimaryną, glicyryzyną zawartą w lukrecji, tioproniną) zanotowano poprawę czynności wątroby i w 2 dodatkowo zmniejszenie stłuszczenia i zapalenia. Badania oceniające stosowanie UDCA w dawkach 23–35 mg/kg/dobę nie wykazały przewagi nad dotychczas rekomendowanymi dawkami. Według jednych badaczy powodowały one także zmniejszenie aktywności ALT i GGTP oraz redukcję włóknienia, ale inni autorzy nie obserwowali zmian w tych parametrach [12, 13]. Wydaje się, że skuteczność UDCA w leczeniu NASH jest większa w połączeniu z innymi lekami niż w monoterapii, zwłaszcza w połączeniu z witaminą E [14, 15]. UDCA jest lekiem o bardzo dobrym profilu bezpieczeństwa – odznacza się dobrą tolerancją, brakiem toksyczności i istotnych klinicznie działań ubocznych. Jego efektywność powinna być oceniana po 6 miesiącach stosowania. Redukcja aktywności ALT o 1/3 uzasadnia kontynuację leczenia [16].

Piśmiennictwo

1. Younossi ZM, Marchesini G, Pinto-Cortez H, Petta S. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: implications for liver transplantation. *Transplantation* 2019; 103: 22-27.
2. Wong VW. Current prevention and treatment options for NAFLD. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1061: 149-157.
3. 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.
4. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER i wsp. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 8263-8276.
5. Friedman LS. *Liver, Biliary Tract Pancreatic disorders: Non-Alcoholic fatty liver disease*. Academic, New York, 2015.
6. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO). *EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver diseases*. *J Hepatol* 2016; 64: 1388-1402.
7. 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.
8. Troisi G, Crisciotti F, Gianturco V i wsp. The treatment with ursodeoxycholic acid in elderly patients affected by NAFLD and metabolic syndrome: a case-control study. *Clin Ter* 2013; 164: 203-207.
9. 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.

10. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ i wsp. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1537-1543.
11. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G i wsp. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010; 52: 472-479.
12. Ratzl V. Treatment of NASH with ursodeoxycholic acid: pro. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36 Suppl 1: S41-S45.
13. Liechti F, Dufour JF. Treatment of NASH with ursodeoxycholic acid: cons. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36 Suppl 1: S46-S52.
14. Xiang Z, Chen YP, Ma KF i wsp. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 140.
15. 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.
16. Hartleb M. Postępowanie terapeutyczne u chorych z NAFLD. *Terapia* 2018; 12: 3-6.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Halina Cichoż-Lach
Klinika Gastroenterologii z Pracownią Endoskopową
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Jaczewskiego 8
20-090 Lublin
e-mail: lach.halina@wp.pl