

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD) — etiologia, rozpoznanie, leczenie w świetle aktualnej wiedzy

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): etiology, diagnosis, treatment in the light of current knowledge

STRESZCZENIE

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD) jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób wątroby na świecie i dotyczy około 25% populacji. Stanowi jedną z najczęstszych przyczyn marskości wątroby i transplantacji wątroby w Stanach Zjednoczonych. Charakteryzuje się nadmiernym gromadzeniem tłuszczów w wątrobie u osób nienadużywających alkoholu, któremu towarzyszy insulinooporność. Obejmuje dwie jednostki chorobowe: niealkoholowe stłuszczenie wątroby i niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby. Późno rozpoznana i nieleczone może prowadzić do rozwoju marskości wątroby i raka wątroby oraz powikłań sercowo-naczyniowych. Głównymi czynnikami ryzyka NAFLD są: otyłość, zaburzenia lipidowe, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze. W rozpoznaniu wykorzystuje się biopsję wątroby, badanie ultrasonograficzne, rezonans magnetyczny, elastografię wątroby oraz skale punktowe — NAFLD fibrosis score (NFS) i FIB-4 Index. Przebieg kliniczny NAFLD jest zazwyczaj bezobjawowy. Leczenie polega na zmianie stylu życia, interwencji dietetycznej, redukcji masy ciała, regularnej aktywności fizycznej oraz leczeniu poszczególnych czynników ryzyka. W niektórych przypadkach wskazane jest zastosowanie witaminy E i pioglitazonu w leczeniu NAFLD. Leczenie celowane NAFLD jest obecnie na etapie badań klinicznych. W artykule przedstawiono etiologię, metody diagnostyki i leczenia NAFLD w codziennej praktyce klinicznej.

Forum Medycyny Rodzinnej 2020, tom 14, nr 1, 1–10

Słowa kluczowe: NAFLD, NASH, marskość wątroby, otyłość, cukrzyca

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease is one of the most common chronic liver diseases in the world, it affects about 25% of the population and is one of the most common cause of cirrhosis and liver transplantation in the United States. NAFLD is characterized by excessive

Paweł Rajewski^{1, 2},
Piotr Rajewski³, Michał Wiciński⁴,
Karolina Dulęba⁵,
Krzysztof Dobosz¹

¹Wyższa Szkoła Gospodarki w Bydgoszczy

²Oddział Chorób Wewnętrznych i Hepatologii,
Wielospecjalistyczny Szpital Miejski w Bydgoszczy

³Klinika i Klinika Neurologii, *Collegium Medicum*
w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika
w Toruniu

⁴Katedra Farmakologii i Terapii, *Collegium
Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet
Mikołaja Kopernika w Toruniu

⁵Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny
w Bydgoszczy

Adres do korespondencji:

Piotr Rajewski
Oddział Chorób Wewnętrznych
i Hepatologii
Wielospecjalistyczny Szpital Miejski
ul. Szpitalna 19, 85–826 Bydgoszcz
e-mail: rajson@wp.pl

Copyright © 2020 Via Medica
ISSN 1897–3590

**”
NAFLD charakteryzuje się nadmiernym gromadzeniem tłuszczów w wątrobie**

fat accumulation in the livers of people who do not abuse alcohol, accompanied by insulin resistance. It includes two disease entities: non-alcoholic hepatic steatosis and non-alcoholic steatohepatitis. Late diagnosed and untreated disease can lead to the development of liver cirrhosis and liver cancer as well as cardiovascular complications. The main risk factors for NAFLD are obesity, lipid disorders, diabetes, and hypertension. For the diagnosis of the disease; liver biopsy, ultrasound, MRI, liver elastography and point scales — NAFLD fibrosis index (NFS) and FIB-4 index can be used. The clinical course of NAFLD is usually asymptomatic. The treatment involves lifestyle changing, dietary interventions, weight loss, regular physical activity and treating particular risk factors. In some cases, the use of vitamin E and pioglitazone is indicated in the NAFLD therapy. NAFLD targeted treatment is currently at clinical trials stage.

The article focuses on diagnostic methods and treatment of NAFLD in everyday clinical practice.

Forum Medycyny Rodzinnej 2020, tom 14, nr 1, 1–10

Key words: NAFLD, NASH, liver cirrhosis, obesity, diabetes mellitus

WSTĘP

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD, *non-alcoholic fatty liver disease*) jest obecnie najczęstszą przewlekłą chorobą wątroby na świecie i dotyczy około 25% populacji.

Stanowi jedną z najczęstszych przyczyn marskości wątroby i transplantacji wątroby w Stanach Zjednoczonych.

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby charakteryzuje się nadmiernym gromadzeniem tłuszczów w wątrobie — stłuszczenie w ponad 5% hepatocytów w badaniu histopatologicznym tkanki wątrobowej albo zawartości tłuszczu w wątrobie > 5,6% w protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego (1H-MRS, *magnetic resonance spectroscopy*) lub w rezonansie magnetycznym z kontrastowaniem fazowym, u osób nienadużywających alkoholu (< 30 g/d. etanolu u mężczyzn i < 20 g/d. etanolu u kobiet), któremu towarzyszy insulinooporność.

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby obejmuje dwie jednostki chorobowe: niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NAFL, *non-alcoholic fatty liver*) i niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH, *non-alcoholic steatohepatitis*), a w szerszym pojęciu nawet cztery, wliczając w to powikłania choroby, jakimi

są marskość wątroby — cirrhosis-NAFLD i rak wątrobowokomórkowy (HCC, *hepatocellular carcinoma*) skojarzony z NAFLD — NAFLD-HCC.

Większość przypadków NAFLD powiązana jest z tak zwanym zespołem metabolicznym, czyli zbiorem czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (otyłość brzuszna, cukrzyca typu 2 lub stan przedcukrzycowy, nadciśnienie tętnicze, wysokie stężenie triglicerydów lub obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL [*high-density lipoprotein*]) i rozumiana jest jako jego wątrobowa manifestacja. Składowe te są obok nieprawidłowej diety i małej aktywności fizycznej są również czynnikami ryzyka wystąpienia NAFLD, dlatego coraz więcej badaczy opowiada się nad zmianą nazwy choroby na metaboliczna choroba stłuszczeniowa wątroby (MAFLD, *metabolic associated fatty liver disease*) i metaboliczne stłuszczeniowe zapalenie wątroby (MASH, *metabolic associated steatohepatitis*) lub dysmetaboliczne przewlekłe zapalenie wątroby (DCH, *dis-metabolic chronic hepatitis*) [1–4].

EPIDEMIOLOGIA

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby występuje u około 25% populacji ludzi na świecie, w tym u 31,8% mieszkańców Europy,

środkowej, 30,5% Ameryki Południowej, 27,4% Azji, 24,1% Ameryki Północnej, 23,7% Europy i 13,5% Afryki.

Jest stwierdzana również u około 3–10% dzieci.

ETIOLOGIA

Do czynników ryzyka wystąpienia NAFLD należą: starszy wiek, otyłość i nadwaga z BMI (*body mass index*) > 28 kg/m² lub otyłość brzuszna, cukrzyca typu 2, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, insulinooporność, zespół metaboliczny, spożywanie alkoholu wysokoprocentowego, a także uwarunkowania genetyczne — nosiciele wariantu I148M genu *PNPLA3* i wariantu E167K genu *TM6SF2*.

U 82% z NAFLD rozpoznaje się otyłość, 72% ma podwyższone stężenie lipidów w surowicy krwi, 44% ma cukrzycę typu 2, a u 68% stwierdza się nadciśnienie tętnicze.

OBJAWY CHOROBY I POWIKŁANIA

Objawy choroby są niecharakterystyczne i najczęściej choroba jest rozpoznawana przypadkowo, zwykle ma przebieg bezobjawowy, niekiedy może wystąpić uczucie przewlekłego zmęczenia lub uczucie dyskomfortu w prawym podżebrzu. Bywają również przypadki, gdy choroba rozpoznawana jest już na etapie typowych objawów dekomensacji marskości wątroby — żółtaczka, wodobrzusze.

Postęp NAFLD jest powolny, szacuje się, że u 20–25% pacjentów z NAFL po 10 latach trwania choroby rozwinię się NASH, a u około 10% z nich po kolejnych 10 latach trwania choroby rozwinię się marskość wątroby. Ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego związanego z NAFLD zależy od badanej populacji i wynosiło od 0,25% w dużej grupie obserwowanej przez 5,6 roku, do 7,6% w ciągu 5 lat u chorych z zaawansowanym włóknieniem F3 lub marskością wątroby. Udowodniono, że współistniejące nadciśnienie zwiększa ryzyko progresji włóknienia w NAFLD. Cukrzyca typu 2 i otyłość zwiększają to ryzyko 10-krotnie.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że pacjenci z rozpoznaniem NAFLD są narażeni

na zwiększone ryzyko występowania chorób sercowo-naczyniowych, które są również główną przyczyną zgonów w tej grupie chorych, w odróżnieniu od pacjentów z innymi przewlekłymi chorobami wątroby, gdzie jako przyczyna zgonów dominują powikłania wątrobowe.

Potwierdzono między innymi częstsze występowanie miażdżycy w obrębie naczyń wieńcowych, nadciśnienia tętniczego, stwardnienia płatków aortalnych, dysfunkcji rozkurczowej serca oraz zwiększoną grubość kompleksu intima-media tętnic szyjnych i blaszek miażdżycowych w ich obrębie w porównaniu z osobami bez NAFLD. Wykazano również wyższe 10-letnie ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych ocenione w skali Framingham zarówno u mężczyzn (16,0% v. 12,7%), jak i u kobiet (6,7% v. 4,6%) z NAFLD w porównaniu z osobami bez NAFLD [4–6].

ROZPOZNIANIE

W rozpoznaniu „złotym standardem” pozostaje biopsja wątroby, która pozwala określić zarówno przyczynę, jak i zaawansowanie choroby — stopień stłuszczenia i włóknienia oraz wyrazić je w odpowiednich skalach zaawansowania choroby — NAS (*NAFLD Activity Score*), SAF (*Steatosis, Activity, Fibrosis*):

1. NAS:
 - stłuszczenie (0–3),
 - zrazikowe zapalenie (0–3),
 - zwyrodnienie balonowate (0–2).
2. SAF:
 - stłuszczenie (0–3),
 - aktywność (zapalenie zrazikowe + zwyrodnienie balonowate) = NAS (0–8),
 - włóknienie (0–4).

Biopsja wątroby jest szczególnie potrzebna w różnicowaniu poszczególnych stadiów NAFLD–NAFL–proste stłuszczenie od NASH, w którym widoczne są w bioptacie wątroby współwystępowanie stłuszczenia, zwyrodnienia balonowatego i zapalenia zrazikowego, często również zapalenie w przestrzeniach wrotnych, nacieki z komórek wielojądrowych, ciała Mallory’ego, ciała apoptotyczne, jasne jądra

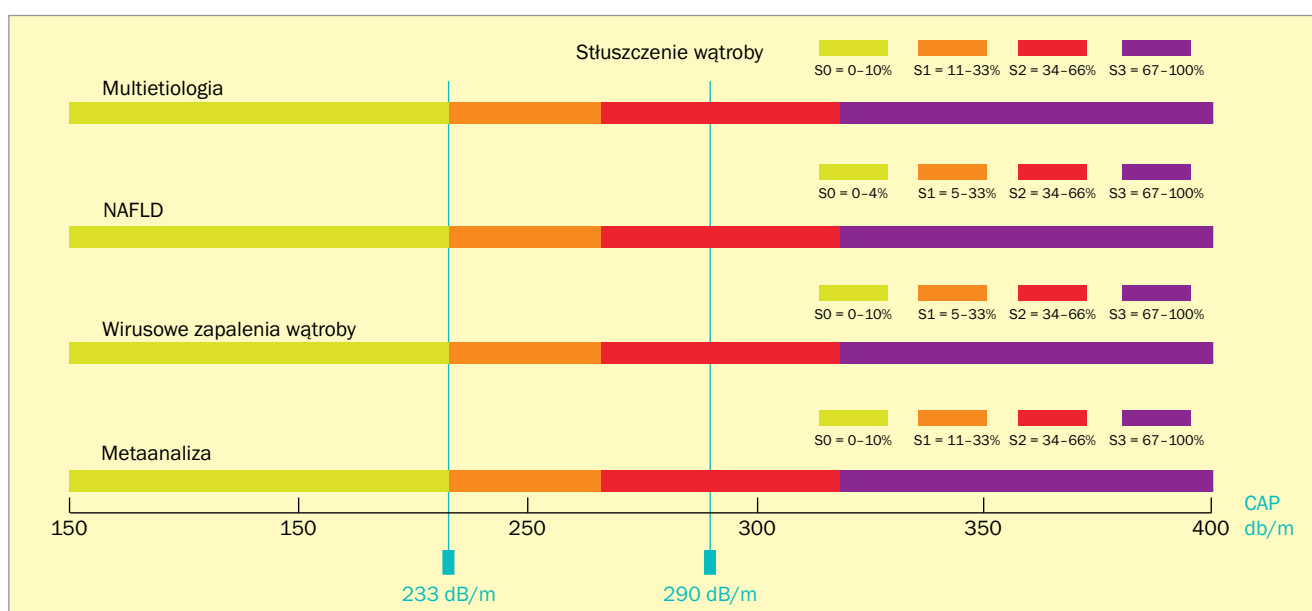
”
NAFLD występuje u około 25% populacji ludzi na świecie, w tym u 31,8% mieszkańców Europy, środkowej, 30,5% Ameryki Południowej, 27,4% Azji, 24,1% Ameryki Północnej, 23,7% Europy i 13,5% Afryki.

”
W rozpoznaniu „złotym standardem” pozostaje biopsja wątroby, która pozwala określić zarówno przyczynę, jak i zaawansowanie choroby

Tabela 1. Zmiany histopatologiczne w poszczególnych postaciach NAFLD

NAFLD	NAFL	NASH	Marskość
Stłuszczenie	≥ 5%	≥ 5%	Dowolne
Zapalenie zrazikowe i w przestrzeniach wrotnych	±	Tak	Tak
Uszkodzenie wątrobowokomorowe – zwyrodnienie balonowate	Nie	Tak	Tak
Włóknienie	Nie	F0–F3	F4

NAFLD (*non-alcoholic fatty liver disease*) — niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby; NAFL (*non-alcoholic fatty liver*) — niealkoholowe stłuszczenie wątroby; NASH (*non-alcoholic steatohepatitis*) — niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby



Rycina 1. Stłuszczenie wątroby określone za pomocą elastografii wątroby metodą fibroscanu

z wakuolami, stłuszczenie drobnokropelkowe i mitochondria olbrzymie (tab. 1).

W rutynowej praktyce lekarskiej wykorzystywane są metody nieinwazyjne, takie jak ultrasonografia, elastografia wątroby metodą fibroscanu (ryc. 1) z pomiarem parametru ilościowego oznaczania stopnia stłuszczenia wątroby (CAP *controlled attenuation parameter*), MRI (*magnetic resonance imaging*), skale punktowe: NAFLD *fibrosis score* (NFS) i FIB-4 Index (tab. 2).

Należy podkreślić, że u każdego pacjenta z rozpoznaniem pierwszorazowo stłuszczeniem wątroby w badaniu ultrasonograficznym, trzeba przeprowadzić diagnostykę hepatologiczną i wykluczyć inne przyczyny stłuszczenia wątroby, jak alkohol, stosowane leki, przewlekłe wirusowe zapalenia wątroby, głównie typu B

i C, chorobę Wilsona, hemochromatozę czy autoimmunologiczne choroby wątroby, które to w pierwszym etapie choroby mogą manifestować się właśnie obrazem stłuszczenia tego narządu [6–26].

Do nowych nieinwazyjnych metod oceny włóknienia w NAFLD zalicza się ponadto: *Chitinase-3-like protein 1* (CHI3L1) — YKL-40, *Enhanced Liver Fibrosis* (ELF) Test, Pro C3, HepQuant STAT, *Non-invasive score-4* (NIS4).

LECZENIE

Optymalne leczenie NAFLD powinno poprawić rokowanie, to znaczy zmniejszyć umieralność związaną z NASH oraz ryzyko progresji do marskości wątroby lub raka wątrobowokomórkowego.

Tabela 2. Nieinwazyjne skale punktowe oceny włóknienia wątroby w NAFLD

Skala punktowa	NAFLD fibrosis score (NFS)	FIB-4 Index
Wiek	+	+
AST	+	+
ALT	+	+
PLT	+	+
BMI	+	
Albuminy	+	
Cukrzyca/stan przedcukrzycowy — nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG) lub nietolerancja glukozy (IGT)	+	

NAFLD (*non-alcoholic fatty liver disease*) — niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby; AST — aminotransferaza asparaginianowa; ALT — aminotransferaza alaninowa; PLT (*platelet count*) — liczba płytek krwi; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

Tabela 3. Wpływ stopnia redukcji masy ciała u pacjentów z otyłością

Odsetek redukcji masy ciała wyjściowej	3–5%	5–7%	7–10%
	Zmniejszenie stopnia stłuszczenia	Zmniejszenie stopnia uszkodzenia hepatocytów i zapalenia	Zmniejszenie stłuszczeniowego zapalenia i włóknienia

Nie ma obecnie optymalnego leczenia, czyli leków ukierunkowanych na terapię stłuszczenia wątroby będących na etapie badań klinicznych. W związku z tym obecniedopuszcza się przyjmowanie, zwłaszcza w badaniach klinicznych, zastępczego punktu końcowego, czyli ustępowania zmian histopatologicznych w wątrobie.

Postępowanie lecznicze polega na redukcji masy ciała u pacjentów z otyłością (tab. 3), zmniejszenie podaży kalorii o 500–1000 kcal na dobę u pacjentów z otyłością, wzbogacenie pożywienia o owoce, warzywa, błonnik pokarmowy, a ograniczenie spożywania tłuszczów zwierzęcych nasyconych — głównie zawartych w fast-food, cukrów prostych, w szczególności napojów i pokarmów bogatych w fruktozę oraz alkoholu.

Istotnym elementem postępowania w NAFLD jest systematyczna aktywność fizyczna. Rekomenduje się przede wszystkim ćwiczenia aerobowe (wysiłek dynamiczny) o umiarkowanej intensywności w 3–5 sesjach (np. szybkie chodzenie, rower stacjonarny, pływanie, *nordic walking*), łącznie 150–200 minut tygodniowo, również trening oporowy jest skuteczny, zwiększa sprawność układu ruchu, wpływa korzystnie na

metaboliczne czynniki ryzyka oraz poszczególne składowe zespoły metabolicznego.

Pewne korzystne działanie na wątrobę u pacjentów z NAFLD upatruje się w działaniu kofeiny i związanym z tym regularnym spożywaniem kawy oraz spożywaniem małych ilościach alkoholu niskoprocentowego.

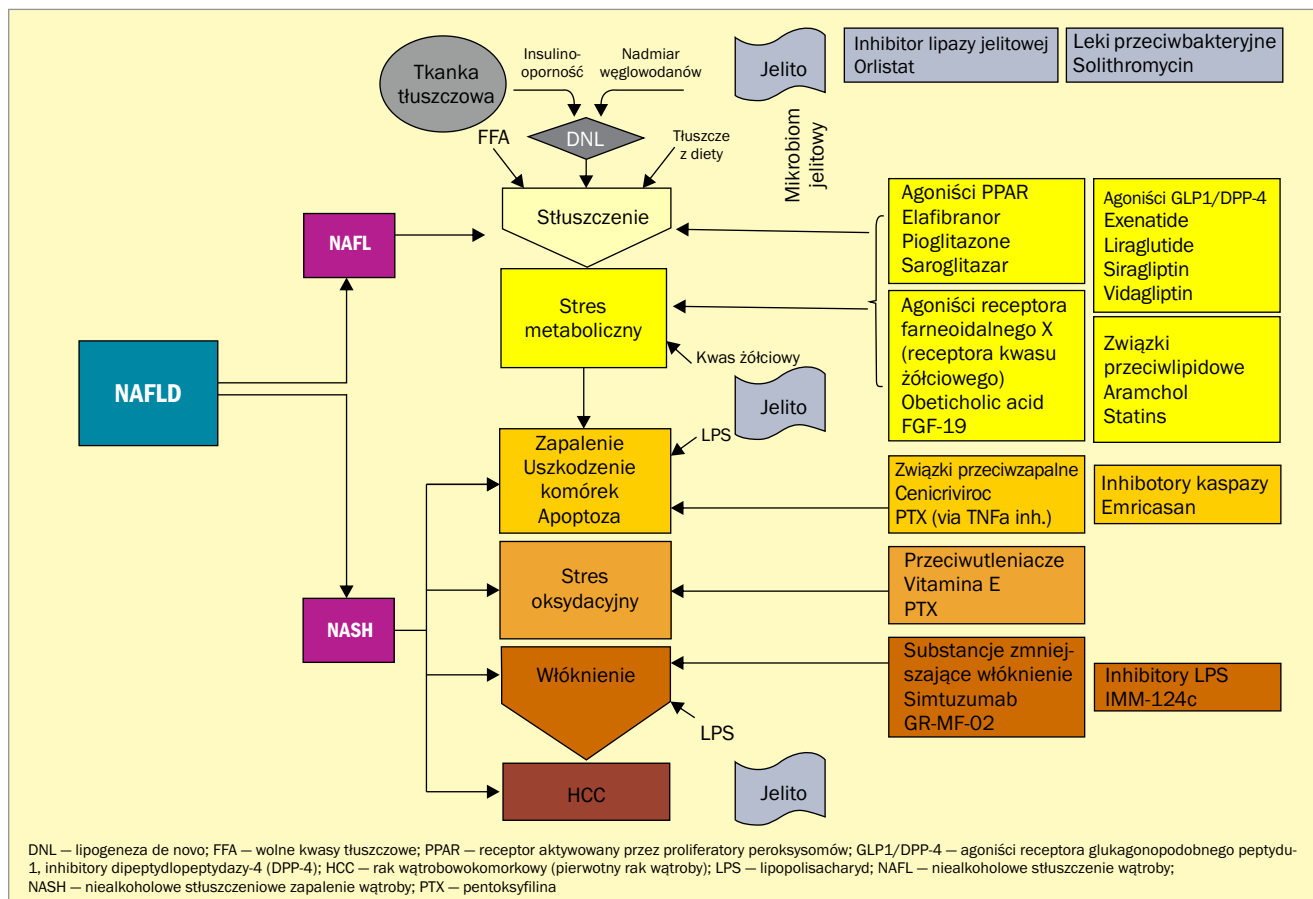
W postępowaniu terapeutycznym u pacjentów z NAFLD stosuje się niekiedy witaminę E i glitazony — pioglitazon (badanie PIVENS) oraz kwas ursodezoksycholowy — UDCA (*ursodeoxycholic acid*), które mogą mieć korzystny wpływ na obraz histopatologiczny wątroby poprzez zmniejszenie stopnia stłuszczenia, zwrodnienie balonowe hepatocytów i aktywność zapalną, nie mają jednak wpływu na włóknienie. Ich korzystny wpływ nie jest także obserwowany u wszystkich chorych, a stosowanie ich w dłuższym czasie jest dyskutowane, z uwagi na brak długofalowych korzyści i bezpieczeństwo (opisywane w piśmiennictwie po dużych dawkach witaminy E zwiększone ryzyko raka gruczołu krokowego czy udaru krwotocznego; po glitazonach wiesze ryzyko raka pęcherza moczowego, zmian osteoprotycznych czy chorób układu krążenia).



Postępowanie lecznicze polega na redukcji masy ciała u pacjentów z otyłością



Istotnym elementem postępowania w NAFLD jest systematyczna aktywność fizyczna



Rycina 2. Etiopatogeneza niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD) i możliwe interwencje terapeutyczne [zaadaptowano z 27]

Istotne jest leczenie poszczególnych składowych zespołu metabolicznego

Obecnie jest prowadzonych wiele badań klinicznych z wykorzystaniem nowych substancji chemicznych w terapii NAFLD, wpływających na różne etapy etiopatogenezy stłuszczeniowej choroby wątroby (ryc. 2, tab. 4 i 5).

Być może stosowanie kwasu obeticholowego — OCA (syntetyczny agonista jądrowego receptora farnesoidowego — FXR), który może mieć potencjał w hamowaniu włóknienia (badanie FLINT [Projekt Farm Level Indicators for New Topics in Policy Evaluation]), przyniesie wymierne korzyści w tej grupie chorych. Wymaga to dalszych badań i obserwacji — obecnie w trakcie III fazy badań klinicznych (NCT02548351), szczególnie pod kątem wpływu na pogorszenie profilu lipidowego pacjentów i potencjalnego wzrostu zdarzeń sercowo-naczyniowych. W trakcie badań klinicznych jest również druga substancja wpływająca na FXR — NGM282 (aldafermin), który jest syntetycznym analogiem hormonu

FGF-19, regulującym poprzez poposiłkowe uwalnianie kwasów żółciowych do jelita. Także leki wpływające na mikrobiom jelitowy i ich rola w leczeniu NAFLD są obecnie w fazie badań klinicznych, jak również przeciwciała monoklonałne — simtuzumab wpływający na LOXL2 (*lysyl oxidase-like 2*) oraz GR-MD-02 wpływający na galektynę 3.

Istotne jest również wspomniane wcześniej leczenie poszczególnych składowych zespołu metabolicznego, przede wszystkim otyłości: dietetyczne, systematyczna aktywność fizyczna, leczenie farmakologiczne (bupropion + naltrekson — Mysimba®, liraglutyd — Saxenda®, orlistat — Xenical®) czy leczenie za pomocą chirurgii bariatrycznej. Leczenie zaburzeń lipidowych za pomocą statyn, których stosowanie u pacjentów z przewlekłymi wyrównanymi chorobami wątroby jest bezpieczne, a badania naukowe wskazują ich związek ze zmniejszonym

Tabela 4. Badane związki chemiczne i ich wpływ na etiopatogenezę i elementy progresji niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD): insulinooporność, stres komórkowy, apoptoza, zapalenie, włóknienie. Zaadaptowano z [32]

	Insulinooporność	Apoptoza komórek	Zapalenie	Włóknienie
	Substancje modyfikujące oporność na insulinę	Substancje modyfikujące stres komórkowy/apoptozę	Substancje modyfikujące zapalenie/ przeciwzapalne	Substancje modulujące włóknienie/ przeciw-włóknieniowe
Przykłady związków chemicznych	PPAR Agonista FXR (<i>obeticholic acid</i> , GS-9674) GLP-1 FABAC FGF-21 (BMS-986036) Analog tyroksyny	Witamina E Inhibitor ASK-1 (selonsertib) Agonista PPAR- γ Agonista FXR Agonista podwójnego PPAR α/δ FGF-21 Czynnik podobny do FGF-19	Antagonista CCR2-CCR5 Witamina E Inhibitor ASK-1 Agonista PPAR- γ Agonista FXR Podwójny agonista PPAR- δ Galektyna 3 FGF-21 Czynnik podobny do FGF-19	Agonista CCR2-CCR5 Inhibitor ASK-1 Agonista PPAR- γ Agonista FXR Podwójny agonista PPAR- δ Inhibitor LOXL2 Galektyna 3 FGF-21 Czynnik podobny do FGF-19

Tabela 5. Trwające badania kliniczne II i III fazy dotyczące wybranych badanych związków chemicznych, mechanizmu ich działania i spodziewanego efektu terapeutycznego w leczeniu niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD). Zaadaptowano z [32]

	Związek chemiczny/lek	Kategoria	Mechanizm działania	Cel działania
Faza IIb	Aramchol	Synthetic fatty acid/bile acid conjugate	Wpływ na lipogenezę poprzez wzrost stężenia ABCA1 (ATP-binding cassette sub-family A member 1; cholesterol efflux regulatory protein)	Zmniejszenie stopnia stłuszczenia Zmniejszenie NAFLD activity score
	Emricasan	Pan-caspase inhibitor	Wpływ na apoptozę i zapalenie poprzez zablokowanie aktywacji kaspazy wpływającej na śmierć hepatocytu	Zmniejszenie włóknienia Zmniejszenie ciśnienia wrotnego
	GR-MD-02	Galectin-3 protein inhibitor	Działanie przeciw-włóknijące	Zmniejszenie włóknienia Zmniejszenie ciśnienia wrotnego
Faza III	Obeticholic acid	Semi-synthetic derivative of acid chenodeoxycholic acid	Wpływ na wątrobowy metabolizm lipidów i glukozy poprzez agonistę receptora X farnesoidu	Zmniejszenie włóknienia Zmniejszenie stłuszczeniowego zapalenia
	Elafibranor	Podwójny agonista PPAR- α/δ	Regulacja homeostazy metabolicznej, zapalenia, dojrzewania komórek i różnicowania	Zmniejszenie stłuszczeniowego zapalenia
	Cenicriviroc	Podwójny antagonist CCR2/CCR5	Zmniejszenie wątrobowego zapalenia i włóknienia	Zmniejszenie NAFLD activity score Zmniejszenie włóknienia
	Selonsertib (GS-4997)	Inhibitor ASK1 (<i>apoptosis signal regulating kinase 1</i>)	Zmniejszenie stresu oksydacyjnego, zapalenia i włóknienia	Zmniejszenie włóknienia

ryzykiem rozwoju raka wątrobowokomórkowego, czy mniejszą progresją marskości wątroby, jednakże sam ich wpływ na leczenie NAFLD

jest niejednoznaczny i dyskutowany, tak jak i wpływ fibratów w leczeniu hipertriglicydemii czy kwasów omega 3.



Prawidłowe leczenie nadciśnienia tętniczego może się przyczynić do zmniejszenia ryzyka włóknienia w NAFLD



NAFLD może stać się w przyszłości główną przyczyną marskości wątroby, raka wątroby i pierwszą przyczyną przeszczepienia wątroby

Leczenie zaburzeń węglowodanowych, szczególnie za pomocą metforminy czy leków inkretynowych (GLP1/DPP-4) oraz prawidłowe wyrównanie cukrzycy może również przynieść pożądane efekty. Prawidłowe leczenie nadciśnienia tętniczego może się przyczynić do zmniejszenia ryzyka włóknienia w NAFLD.

Jedno jest pewne — lecząc poszczególne składowe zespoły metabolicznego u pacjentów z NAFLD zmniejsza się ich ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, redukuje śmiertelność, a tym samym przedłuża potencjalnie długość życia, a ich poszczególne wpływy na stłuszczenie, zapalenie czy włóknienie wątroby wymaga dalszych, długofalowych obserwacji [28–43].

PODSUMOWANIE

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby stanowi obecnie realne zagrożenie dla współczesnej medycyny i jest jedną z najczęstszych przyczyn przewlekłych chorób wątroby na świecie, a w przyszłości może stać się główną przyczyną marskości wątroby, raka wątroby i pierwszą przyczyną przeszczepienia wątroby. Obserwowana od lat epidemia otyłości i coraz powszechniejszy siedzący tryb życia, pozwalają przypuszczać, że stanie się to już w niedalekiej przyszłości, a jej konsekwencje będą o wiele większe, niż można się tego było spodziewać. Dlatego wydaje się konieczne zaznajomienie jak największej liczby lekarzy z istotą choroby, jej rozpoznawaniem i postępowaniem leczniczym. Niezbędne są również dalsze intensywne badania nad odpowiednio ukierunkowanym leczeniem farmakologicznym oraz wprowadzenie programów profilaktycznych.

PIŚMIENNICTWO:

1. Sayiner M, Koenig A, Henry L, et al. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World. *Clin Liver Dis*. 2016; 20(2): 205–214, doi: [10.1016/j.cld.2015.10.001](https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.10.001), indexed in Pubmed: [27063264](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27063264/).
2. Leite NC, Salles GF, Araujo ALE, et al. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int*. 2009; 29(1): 113–119, doi: [10.1111/j.1478-3231.2008.01718.x](https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01718.x), indexed in Pubmed: [18384521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18384521/).

3. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64(1): 73–84, doi: [10.1002/hep.28431](https://doi.org/10.1002/hep.28431), indexed in Pubmed: [26707365](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26707365/).
4. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Obes Facts*. 2016; 9(2): 65–90, doi: [10.1159/000443344](https://doi.org/10.1159/000443344), indexed in Pubmed: [27055256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27055256/).
5. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018; 67(1): 328–357, doi: [10.1002/hep.29367](https://doi.org/10.1002/hep.29367), indexed in Pubmed: [28714183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28714183/).
6. Ahmed A, Wong RJ, Harrison SA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Review: Diagnosis, Treatment, and Outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13(12): 2062–2070, doi: [10.1016/j.cgh.2015.07.029](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.029), indexed in Pubmed: [26226097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26226097/).
7. Yeh MM, Brunt EM. Pathological features of fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2014; 147: 754–764.
8. Losekann A, Weston AC, de Mattos AA, et al. Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH): Risk Factors in Morbidly Obese Patients. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(10): 25552–25559, doi: [10.3390/ijms161025552](https://doi.org/10.3390/ijms161025552), indexed in Pubmed: [26512661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26512661/).
9. Kaswala DH, Lai M, Afdhal NH. Fibrosis Assessment in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in 2016. *Dig Dis Sci*. 2016; 61(5): 1356–1364, doi: [10.1007/s10620-016-4079-4](https://doi.org/10.1007/s10620-016-4079-4), indexed in Pubmed: [27017224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27017224/).
10. Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis*. 2012; 32(1): 3–13, doi: [10.1055/s-0032-1306421](https://doi.org/10.1055/s-0032-1306421), indexed in Pubmed: [22418883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22418883/).
11. Loomis AK, Kabadi S, Preiss D, et al. Body Mass Index and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Two Electronic Health Record Prospective Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(3): 945–952, doi: [10.1210/jc.2015-3444](https://doi.org/10.1210/jc.2015-3444), indexed in Pubmed: [26672639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26672639/).
12. Miyake T, Kumagi T, Furukawa S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: factors associated with its presence and onset. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28 Suppl 4: 71–78, doi: [10.1111/jgh.12251](https://doi.org/10.1111/jgh.12251), indexed in Pubmed: [24251708](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24251708/).
13. Margariti E, Deutsch M, Manolakopoulos S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease may develop in individuals with normal body mass index. *Ann Gastroenterol*. 2012; 25(1): 45–51, indexed in Pubmed: [24713801](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24713801/).
14. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018; 67(1): 328–357, doi: [10.1002/hep.29367](https://doi.org/10.1002/hep.29367), indexed in Pubmed: [28714183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28714183/).
15. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Pa-

- tients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015; 149(2): 389–97. e10, doi: [10.1053/j.gastro.2015.04.043](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.043), indexed in Pubmed: [25935633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25935633/).
16. Chen J, Zhu Y, Zheng Qi, et al. Serum cytokeratin-18 in the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis: A meta-analysis. *Hepatol Res*. 2014; 44(8): 854–862, doi: [10.1111/hepr.12197](https://doi.org/10.1111/hepr.12197), indexed in Pubmed: [23834322](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23834322/).
 17. Park CC, Nguyen P, Hernandez C, et al. Magnetic Resonance Elastography vs Transient Elastography in Detection of Fibrosis and Noninvasive Measurement of Steatosis in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2017; 152(3): 598–607. e2, doi: [10.1053/j.gastro.2016.10.026](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.026), indexed in Pubmed: [27911262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27911262/).
 18. Friedrich-Rust M, Rosenberg W, Parkes J, et al. Comparison of ELF, FibroTest and FibroScan for the non-invasive assessment of liver fibrosis. *BMC Gastroenterol*. 2010; 10: 103, doi: [10.1186/1471-230X-10-103](https://doi.org/10.1186/1471-230X-10-103), indexed in Pubmed: [20828377](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20828377/).
 19. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007; 45(4): 846–854, doi: [10.1002/hep.21496](https://doi.org/10.1002/hep.21496), indexed in Pubmed: [17393509](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17393509/).
 20. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015; 61(5): 1547–1554, doi: [10.1002/hep.27368](https://doi.org/10.1002/hep.27368), indexed in Pubmed: [25125077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25125077/).
 21. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005; 41(6): 1313–1321, doi: [10.1002/hep.20701](https://doi.org/10.1002/hep.20701), indexed in Pubmed: [15915461](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15915461/).
 22. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology*. 2012; 56(5): 1751–1759, doi: [10.1002/hep.25889](https://doi.org/10.1002/hep.25889), indexed in Pubmed: [22707395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22707395/).
 23. Harrison S, Praca E, Brozek J, et al. A new non-invasive diagnostic score to monitor change in disease activity and predict fibrosis evolution in patients with NASH. *Journal of Hepatology*. 2017; 66(1): S110, doi: [10.1016/s0168-8278\(17\)30479-8](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(17)30479-8).
 24. Shah AG, Lydecker A, Murray K, et al. Nash Clinical Research Network. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7(10): 1104–1112, doi: [10.1016/j.cgh.2009.05.033](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.05.033), indexed in Pubmed: [19523535](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19523535/).
 25. Fierbinteanu-Braticevici C, Plesca DA, Tribus L, et al. The role of ¹³C-methacetin breath test for the non-invasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastrointest Liver Dis*. 2013; 22(2): 149–156, indexed in Pubmed: [23799213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23799213/).
 26. Helmke SM, Marr JD, Cookson MW, et al. Diagnosing of NASH and assessing NASH disease severity by a global measure of liver function, the HepQuant! (HQ)-SHUNT test. *Hepatology*. 2016; 63: 584A.
 27. Oseini AM, Sanyal AJ. Therapies in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Liver Int*. 2017; 37 Suppl 1: 97–103. doi: [10.1111/liv.13302](https://doi.org/10.1111/liv.13302).
 28. Said A, Ghufuran A. Epidemic of non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. *World J Clin Oncol*. 2017; 8(6): 429–436, doi: [10.5306/wjco.v8.i6.429](https://doi.org/10.5306/wjco.v8.i6.429), indexed in Pubmed: [29291167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29291167/).
 29. Sung KC, Ryu S, Lee JY, et al. Effect of exercise on the development of new fatty liver and the resolution of existing fatty liver. *J Hepatol*. 2016; 65(4): 791–797, doi: [10.1016/j.jhep.2016.05.026](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.026), indexed in Pubmed: [27255583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27255583/).
 30. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015; 149(2): 367–78. e5; quiz e14, doi: [10.1053/j.gastro.2015.04.005](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005), indexed in Pubmed: [25865049](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25865049/).
 31. Haufe S, Engeli S, Kast P, et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology*. 2011; 53(5): 1504–1514, doi: [10.1002/hep.24242](https://doi.org/10.1002/hep.24242), indexed in Pubmed: [21400557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21400557/).
 32. Konerman MA, Jones JC, Harrison SA. Pharmacotherapy for NASH: Current and emerging. *J Hepatol*. 2018; 68(2): 362–375, doi: [10.1016/j.jhep.2017.10.015](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.10.015), indexed in Pubmed: [29122694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29122694/).
 33. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology*. 2004; 39(3): 770–778, doi: [10.1002/hep.20092](https://doi.org/10.1002/hep.20092), indexed in Pubmed: [14999696](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14999696/).
 34. Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, et al. FRESGUN. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2011; 54(5): 1011–1019, doi: [10.1016/j.jhep.2010.08.030](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.08.030), indexed in Pubmed: [21145828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21145828/).
 35. Makri E, Cholongitas E, Tziomalos K. Emerging role of obeticholic acid in the management of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(41): 9039–9043, doi: [10.3748/wjg.v22.i41.9039](https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i41.9039), indexed in Pubmed: [27895393](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27895393/).
 36. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology*. 2009; 137(2): 532–540, doi: [10.1053/j.gastro.2009.04.052](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.04.052), indexed in Pubmed: [19409898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19409898/).
 37. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology*. 2015; 149(2): 379–88; quiz e15, doi: [10.1053/j.gastro.2015.04.014](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.014), indexed in Pubmed: [25917783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25917783/).
 38. Sasaki A, Nitta H, Otsuka K, et al. Bariatric surgery and non-alcoholic Fatty liver disease: current and potential future treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014; 5: 164, doi: [10.3389/fendo.2014.00164](https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00164), indexed in Pubmed: [25386164](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25386164/).
 39. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010; 362(18): 1675–1685, doi: [10.1056/NEJMoa0907929](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907929), indexed in Pubmed: [20427778](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20427778/).
 40. Klein EA, Thompson Jr I M, Tangen CM. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and

- Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2011; 306: 1549–1556.
41. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*. 2005; 142(1): 37–46, doi: [10.7326/0003-4819-142-1-200501040-00110](https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-1-200501040-00110), indexed in Pubmed: [15537682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15537682/).
 42. Boettcher E, Csako G, Pucino F, et al. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 35(1): 66–75, doi: [10.1111/j.1365-2036.2011.04912.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04912.x), indexed in Pubmed: [22050199](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22050199/).
 43. Hannah WN, Torres DM, Harrison SA. Nonalcoholic Steatohepatitis and Endpoints in Clinical Trials. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2016; 12(12): 756–763, indexed in Pubmed: [28035202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28035202/).