

Stłuszczeniowa choroba wątroby a ryzyko sercowo-naczyniowe

Opinia ekspertów Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Iwona Gorczyca-Głowacka¹, Marcin Welnicki², Artur Mamcarz², Krzysztof J. Filipiak³, Beata Wożakowska-Kapłon^{1,4},
Marcin Barylski⁵, Filip M. Szymański⁶, Jarosław D. Kasprzak⁷, Krzysztof Tomaszewicz⁸

Recenzenci: Małgorzata Lelonek⁹, Grzegorz Grzešek¹⁰

¹Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

²III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³Instytut Nauk Klinicznych, Uczelnia Medyczna im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

⁴Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii w Kielcach

⁵Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁶Katedra Chorób Cywilizacyjnych, Collegium Medicum, Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie

⁷Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

⁸Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁹Zakład Kardiologii Nieinwazyjnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

¹⁰Katedra Kardiologii i Farmakologii Klinicznej, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Jak cytować / How to cite:

Gorczyca-Głowacka I, Welnicki M, Mamcarz A et al. Metabolic associated fatty liver disease and cardiovascular risk: The expert opinion of the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the Polish Cardiac Society. *Kardiologia Polska*. 2023; 81(2): 207–214, doi: 10.33963/KPa.2023.0022

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Iwona
Gorczyca-Głowacka,
Collegium Medicum,
Uniwersytet Jana
Kochanowskiego,
Aleja IX Wieków Kielc 19A,
25–317 Kielce,
tel. +48 604 407 956,
e-mail: iwona.gorczyca@
interia.pl

Copyright © by the Polish
Cardiac Society, 2023

STRESZCZENIE

Rozpoznanie stłuszczeniowej choroby wątroby związanej z zaburzeniami metabolicznymi (MAFLD, *metabolic associated fatty liver disease*) ma istotne znaczenie dla rokowania pacjentów, ponieważ z jednej strony choroba ta przyspiesza rozwój powikłań sercowo-naczyniowych, a z drugiej — schorzenia kardiometaboliczne są czynnikami ryzyka rozwoju stłuszczeniowej choroby wątroby. W niniejszym artykule przedstawiono zasady rozpoznawania MAFLD oraz postępowania u pacjentów z MAFLD mające na celu zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego.

Słowa kluczowe: choroby sercowo-naczyniowe związane z miażdżycą, otyłość, ryzyko sercowo-naczyniowe, statyny, stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi

WSTĘP

Stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi (MAFLD, *metabolic associated fatty liver disease*) jest powszechnie występującym schorzeniem, a u jej podłoża najczęściej leży otyłość trzewna, co skutkuje wystąpieniem pozostałych składowych zespołu metabolicznego [1–3]. U pacjentów z MAFLD częściej niż u osób z prawidłową funkcją wątroby występują schorzenia sercowo-naczyniowe, w tym także choroby

sercowo-naczyniowe związane z miażdżycą (ASCVD, *atherosclerotic cardiovascular disease*) [4, 5].

Istotne jest znaczne rozpowszechnienie stłuszczeniowego zapalenia wątroby (NASH, *non-alcoholic steatohepatitis*), które stanowi stan poprzedzający rozwój poważnych konsekwencji hepatologicznych u osób z MAFLD. Częstość występowania NASH jest trudna do oszacowania. W związku z koniecznością potwierdzenia NASH w badaniu histopatolo-

gicznym, tylko u części pacjentów rozpoznanie to może być postawione w sposób prawidłowy pod względem metodologicznym. Szacuje się, że NASH dotyczy 2,5%–5% dorosłej populacji. Wśród pacjentów z NASH około 40% rozwinięte postępujące włóknienie [6]. Progresa choroby u pacjentów z MAFLD bez NASH także zachodzi, ale znacznie wolniej [7]. Szacuje się, że NASH i jego konsekwencje występują znacznie częściej niż jakakolwiek inna choroba wątroby.

Celem niniejszego dokumentu jest określenie zasad rozpoznawania MAFLD, identyfikacja grup pacjentów, u których należy poszukiwać MAFLD oraz określenie postępowania u pacjentów z MAFLD mającego na celu zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego.

ROZPOZNAWANIE MAFLD

Częstość występowania MAFLD ocenia się na około 25% populacji ogólnej w krajach rozwiniętych. Zgodnie z zaproponowaną w 2020 roku definicją MAFLD dotyczy: osób z nadwagą/otyłością, chorych na cukrzycę, zwłaszcza typu 2 oraz osób z prawidłową masą ciała, u których występują co najmniej 2 kryteria, głównie metaboliczne. Rozpoznanie stłuszczenia wątroby u osób z prawidłową masą ciała, określanego angielskim terminem *lean NAFLD* może sprawiać trudności w praktyce klinicznej. Czynniki ryzyka jego wystąpienia są wciąż niedostatecznie poznane. U części pacjentów występują zaburzenia metaboliczne i specyficzne mutacje genetyczne w zakresie enzymów mitochondrialnych [8, 9]. Dotychczasowy podział stłuszczeniowej choroby na alkoholową i niealkoholową budzi wiele kontrowersji. Rzeczywiście spożycie alkoholu może wywoływać stłuszczenie wątroby. Coraz częściej sugeruje się jednak, że zwłaszcza w tych przypadkach efekty metaboliczne prawdopodobnie przeważają nad efektami toksycznymi alkoholu.

Rozpoznanie kliniczne dokonuje się poprzez ocenę czynników ryzyka MAFLD [8, 9]. Do kryteriów rozpoznania MAFLD należą:

- otyłość lub nadwaga definiowana jako indeks masy ciała (BMI, *body mass index*) ≥ 25 ;
- cukrzyca typu 2;
- wystąpienie co najmniej 2 spośród poniższych czynników niezależnie od BMI:
 - otyłość brzuszna — obwód talii $\geq 102/88$ cm u mężczyzn/kobiet,
 - stan przedcukrzycowy zdefiniowany jako: stężenie glukozy na czczo 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l) lub 2 godziny po obciążeniu glukozą 140–199 mg/dl (7,8–11 mmol/l) lub stężenie hemoglobiny glikowanej 5,7%–6,4% (39–47 mmol/mol),
 - wartość ciśnienia tętniczego $\geq 130/85$ mm Hg lub leczenie hipotensyjne,
 - stężenie triglicerydów w surowicy krwi ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l) lub leczenie hipolipemizujące,
 - stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL-C, *high-density lipoprotein*) < 40 mg/dl (1,0 mmol/l) dla mężczyzn i < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) dla kobiet,

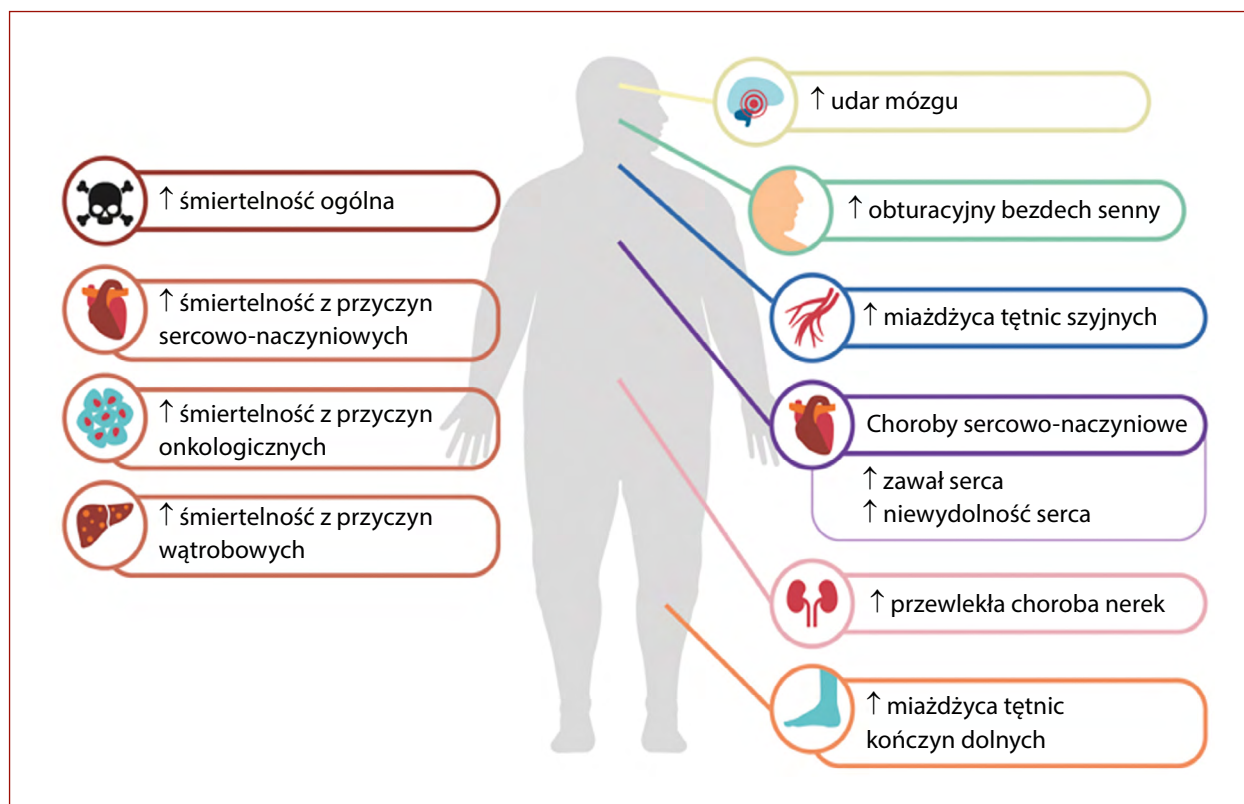
- wynik *Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance* (HOMA-IR) $\geq 2,5$,
- stężenie wysoko czułego białka C-reaktywnego (hs-CRP, *high-sensitivity C-reactive protein*) > 2 mg/l.

Do rozpoznania MAFLD konieczne jest wykazanie stłuszczenia wątroby w badaniu obrazowym (metody nieinwazyjne) i/lub histopatologicznym (biopsja wątroby) oraz braku innej przyczyny stłuszczenia/choroby wątroby. Do najczęstszych innych przyczyn stłuszczenia wątroby należą: nadużywanie alkoholu, zakażenie HCV (*hepatitis C virus*), leki, żywienie pozajelitowe, choroba Wilsona, niedożywienie. Ponadto w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić hemochromatozę, autoimmunologiczne choroby wątroby, niedobór alfa-1-antytrypsyny [8]. Możliwe jest współistnienie MAFLD z innymi jednostkami chorobowymi. Szczegółowa diagnostyka różnicowa ma szczególne znaczenie w przypadku obecności zaawansowanego włóknienia wątroby i/lub NASH.

MAFLD A ROKOWANIE SERCOWO-NACZYNIOWE

W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczących prewencji schorzeń sercowo-naczyniowych opublikowanych w 2021 roku wskazano MAFLD jako schorzenie, które należy uwzględnić w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Podkreślono, że MAFLD wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zawału serca i udaru mózgu [10]. Także w dokumencie Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczącego MAFLD i ryzyka sercowo-naczyniowego podkreślono, że MAFLD jest powszechnym schorzeniem mającym wielokierunkową relację z chorobami układu sercowo-naczyniowego [11]. Konsekwencją MAFLD jest oczywiście zapalenie, zwłóknienie i ostatecznie marska przebudowa wątroby oraz wzrost ryzyka występowania pierwotnego raka wątroby. W przypadku pacjentów z zaawansowaną marskością wątroby to właśnie jej niewydolność oraz choroba nowotworowa są najczęstszymi przyczynami zgonów. U większość pacjentów z MAFLD przebieg choroby wątroby jest jednak łagodny i główną przyczynę przedwczesnego zgonu stanowią choroby układu sercowo-naczyniowego [12] (*ryc. 1*).

W grupie pacjentów z MAFLD w trakcie 33-letniej obserwacji zgony sercowo-naczyniowe wystąpiły u 43% badanych [13]. W badaniu obserwacyjnym (średni czas obserwacji 19 lat) pacjentów z potwierdzonym biopsją wątroby rozpoznaniem MAFLD wykazano, że zdarzenia sercowo-naczyniowe wystąpiły u 28% badanych z MAFLD i 21% badanych z prawidłową funkcją wątroby [14]. Z kolei w ocenie populacji z badania Framingham wykazano, że stłuszczenie wątroby było związane z występowaniem zwapnień w tętnicach wieńcowych oraz w aorcie brzusznej niezależnie od obecności innych schorzeń zwiększających ryzyko sercowo-naczyniowe [15]. Lee i wsp. [16] wykonali tomografię tętnic wieńcowych u pacjentów bezobjawowych, bez przebytych zdarzeń sercowo-naczyniowych



Rycina 1. Wątrobowe i pozawątrobowe schorzenia obserwowane u osób ze słuszczeniową chorobą wątroby
Zmodyfikowano na podstawie: [12, 17]

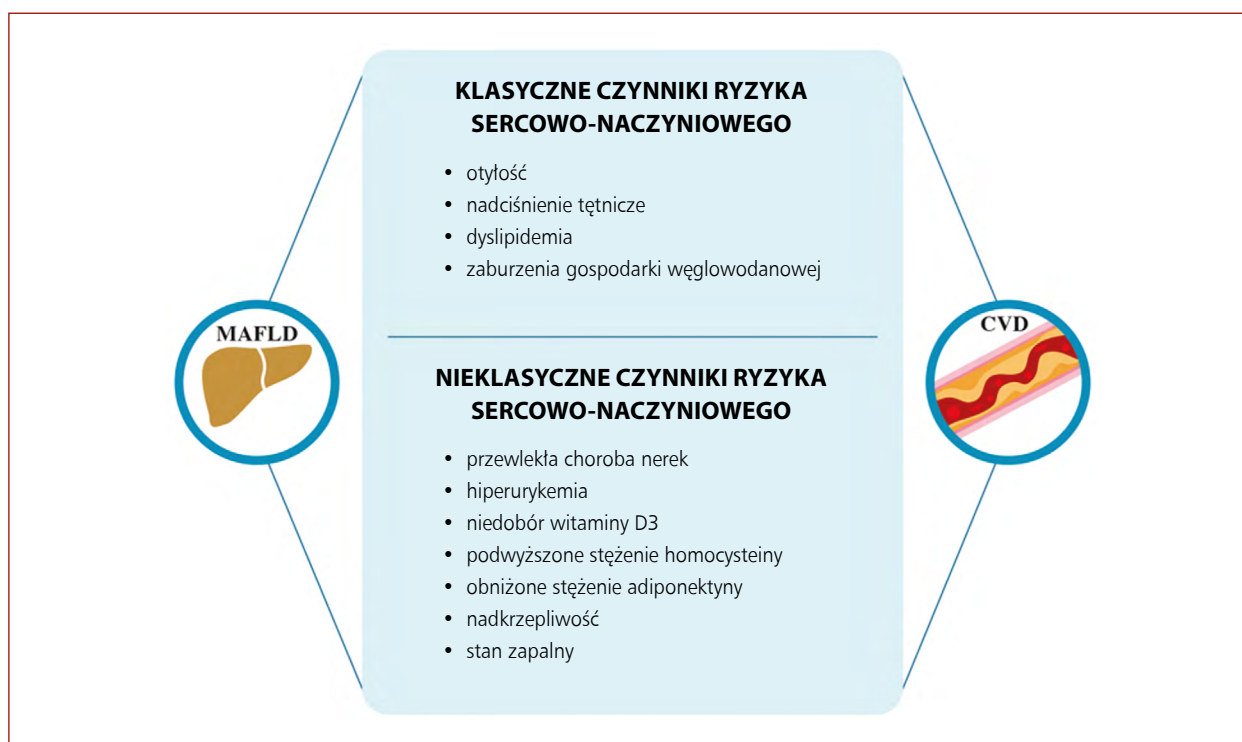
i wykazali, że MAFLD predysponowała do występowania niewapnionych blaszek miażdżycowych, a stopień zwłóknienia i słuszczenia wątroby korelowały z ich występowaniem. W metaanalizie obejmującej 12 620 736 pacjentów wykazano, że MAFLD zwiększało ryzyko całkowitej śmiertelności, śmiertelności z przyczyn nowotworowych oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z pacjentami bez MAFLD. U pacjentów z MAFLD obserwowano podwyższone ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, udaru mózgu oraz przewlekłej choroby nerek [17]. W metaanalizie obejmującej 10 576 383 pacjentów z MAFLD i prawidłową masą ciała, po wykluczeniu otyłości jako istotnego czynnika wpływającego na rokowanie sercowo-naczyniowe, wykazano, że zdarzenia sercowo-naczyniowe często występowały u pacjentów z MAFLD (18,7/1000 osobolat) [18].

Wysoka częstość występowania schorzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z MAFLD jest wynikiem złożonych zależności między słuszczeniem wątroby a powszechnie występującymi w tej populacji klasycznymi i nieklasycznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowymi (ryc. 2) [19]. U większości pacjentów z MAFLD występują insulinooporność, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, nadwaga lub otyłość [20, 21]. W dodatku MAFLD wiąże się z częstym występowaniem nieklasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, tj. przewlekłą chorobą nerek,

hiperurykemią, niskimi stężeniami witaminy D i niskimi stężeniami adiponektyny [22–24].

Mechanizmy rozwoju ASCVD u pacjentów z MAFLD są wielokierunkowe. Słuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi powoduje rozwój insulinooporności, zwiększa wątrobową syntezę glukozy i istotnie zaburza profil lipidowy. Mechanizmy te współistnieją z nasileniem stresu oksydacyjnego, upośledzeniem fibrylizacji i zwiększeniem krzepliwości krwi. Ponadto u pacjentów z MAFLD stwierdza się nadmiar trzewnej tkanki tłuszczowej i jej dysfunkcję hormonalną polegającą na zwiększonym stężeniu leptyny i obniżonym stężeniu adiponektyny. Wobec zaburzonej równowagi między czynnikami przeciwzapalnymi a wzmożoną produkcją cytokin prozapalnych, wzmożonej aktywności prokoagulatoryjnej i dyslipidemii u pacjentów z MAFLD dochodzi do aktywacji mechanizmów miażdżycowych [25–27].

Udowodniono, że w przebiegu MAFLD częściej niż w populacji bez choroby wątroby dochodzi do rozwoju schorzeń sercowo-naczyniowych innych niż ASCVD. Metaanaliza 9 badań, obejmująca 364 919 pacjentów wykazała, że MAFLD predysponowało do występowania migotania przedsionków [28]. Wykazano także częstsze występowanie arytmii komorowych u pacjentów z MAFLD [29]. W metaanalizie 12 badań obejmującej 280 000 pacjentów udowodniono, że niewydolność serca z zachowaną funkcją



Rycina 2. Wielokierunkowy wpływ stłuszczeniowej choroby wątroby na rozwój powikłań sercowo-naczyniowych. Zmodyfikowano na podstawie: [19]

Skróty: CVD (*cardiovascular disease*), choroba sercowo-naczyniowa; MAFLD (*metabolic associated fatty liver disease*), stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi

skurczą lewej komory u pacjentów z dobrze kontrolowaną cukrzycą typu 2 i MAFLD występuje niezależnie od innych czynników ryzyka [30].

PRAKTYCZNE WSKAZÓWKI DIAGNOSTYCZNE

Z uwagi na częste współwystępowanie MAFLD i schorzeń sercowo-naczyniowych oraz metabolicznych należy aktywnie poszukiwać MAFLD u pacjentów z chorobami kardiologicznymi i metabolicznymi. Autorzy niniejszej pracy proponują, by prowadzić diagnostykę w kierunku MAFLD u pacjentów z:

- zaburzeniami gospodarki węglowodanowej;
- dyslipidemią;
- nadciśnieniem tętniczym;
- nadwagą/otyłością;
- ASCVD;
- zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych.

Biorąc jednak pod uwagę fakt, że u pacjentów z MAFLD częściej niż u osób ze zdrową wątrobą rozwijają się powikłania sercowo-naczyniowe, w tym ASCVD, rekomenduje się, by u pacjentów z rozpoznaniem MAFLD wykonywać następujące badania:

- pomiary BMI i obwodu talii;
- pomiary ciśnienia tętniczego w warunkach domowych i gabinetowych;
- stężenie glukozy, kwasu moczowego, lipidogram;

- badanie elektrokardiograficzne;
- USG tętnic szyjnych.

MAFLD A ZABURZENIA LIPIDOWE

Pacjenci z MAFLD cechują się proaterogennym profilem lipidowym charakteryzującym się wysokim stężeniem triglicerydów, cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*), zmniejszonym stężeniem HDL-C oraz wysokim stężeniem apolipoproteiny B (apoB). Zdarza się, że MAFLD współistnieje z hipobetalipoproteinemią, która jest rzadką patologią cechującą się niskim stężeniem LDL-C (<50 mg/dl) i wynikającą z mutacji genu kodującego apoB. W przebiegu hipobetalipoproteinemii dochodzi do wzmożonej syntezy cholesterolu frakcji lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL, *very low-density lipoprotein cholesterol*), apoB oraz triglicerydów. Brakuje jednoznacznych danych dotyczących rokowania u pacjentów z MAFLD i hipobetalipoproteinemią [31].

Ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z MAFLD i dyslipidemią należy przeprowadzić zgodnie z ogólnymi zasadami. Ponieważ u większości pacjentów z MAFLD współistnieje zespół metaboliczny i chorzy ci cechują się wysokim stężeniem triglicerydów oraz niskim stężeniem LDL-C, w tej grupie warto zwracać uwagę na stężenie non-HDL-C. Odzwierciedla ono stężenie całkowitego

cholesterolu przenoszone przez aterogenne lipoproteiny zawierające apoB, w tym obecne w VLDL cząsteczki z dużą zawartością triglicerydów oraz ich remnanty. Zgodnie z wytycznymi ESC dotyczącymi dyslipidemii z 2019 roku, u pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi oznaczenie apoB może być alternatywne dla LDL-C i można je preferować zamiast stężenia non-HDL-C [32].

Po kwalifikacji do określonej grupy ryzyka należy ustalić wartości docelowe lipidogramu, które powinny być osiągnięte u pacjentów z dyslipidemią i MAFLD, głównie w zakresie stężenia LDL-C, a dodatkowo — stężenia non-HDL-C oraz apoB [32, 33].

Pacjenci z MAFLD z uwagi na powszechne występowanie w tej grupie chorych schorzeń sercowo-naczyniowych zwykle mają wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe i wymagają stosowania leków hipolipemizujących. W grupie pacjentów z MAFLD terapia statynami bardzo skutecznie zmniejsza ryzyko chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z pacjentami niestosującymi statyn (68% vs. 39%; $P = 0,007$) [34]. Statyny są bezpiecznymi i dobrze tolerowanymi lekami. W wyjątkowych przypadkach mogą powodować działania niepożądane, mialgię oraz podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych [35]. Przejściowy, bezobjawowy wzrost aktywności enzymów wątrobowych występuje u 0,1%–3% pacjentów, a niewydolność wątroby na skutek stosowania statyn występuje ekstremalnie rzadko (2/100 000 pacjentów) [36]. W zdecydowanej większości przypadków podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów stosujących statyny nie koreluje jednak z występowaniem zmian morfologicznych w badaniu histologicznym, dlatego nie można ich traktować jako wskaźników rzeczywistego uszkodzenia wątroby. Pomimo tego obserwuje się wysoki odsetek pacjentów (1,8%–12%), u których z powodu wzrostu aktywności enzymów wątrobowych statyny są odstawiane [37, 38]. Zaniechanie leczenia hipolipemizującego u pacjentów z MAFLD, u których obserwuje się wzrost aktywności enzymów wątrobowych, wpisany w obraz kliniczny słuszczeniowej choroby wątroby, jest niewątpliwie istotnym czynnikiem przyspieszającym rozwój powikłań sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych. Odstąpienie od terapii statyną u pacjentów z MAFLD wynika z obawy, że leki te mogą nasilać słuszczenie wątroby. Hipoteza ta nie znalazła jednak potwierdzenia w wynikach badań klinicznych. Wręcz przeciwnie, wykazano, że długotrwałe stosowanie statyny u pacjentów z MAFLD prowadzi do regresji zmian słuszczeniowych, redukcji aktywności stanu zapalnego, a nawet redukcji stopnia zwłóknienia [39]. W analizie post hoc badania GREACE (*The Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation*) obejmującego pacjentów z MAFLD i umiarkowanie podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych u pacjentów otrzymujących statynę obserwowano redukcję śmiertelności sercowo-naczyniowej i nie notowano istotnego wzrostu aktywności enzymów wątrobowych w związku ze stosowaniem statyny [40]. W metaanalizie

22 badań dotyczących pacjentów z MAFLD wykazano, że w trakcie leczenia statyną aktywności aminotransferazy asparaginowej (ASPART), aminotransferazy alaninowej (ALAT) i gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP) obniżyły się średnio o 1/3 wartości wyjściowej [41].

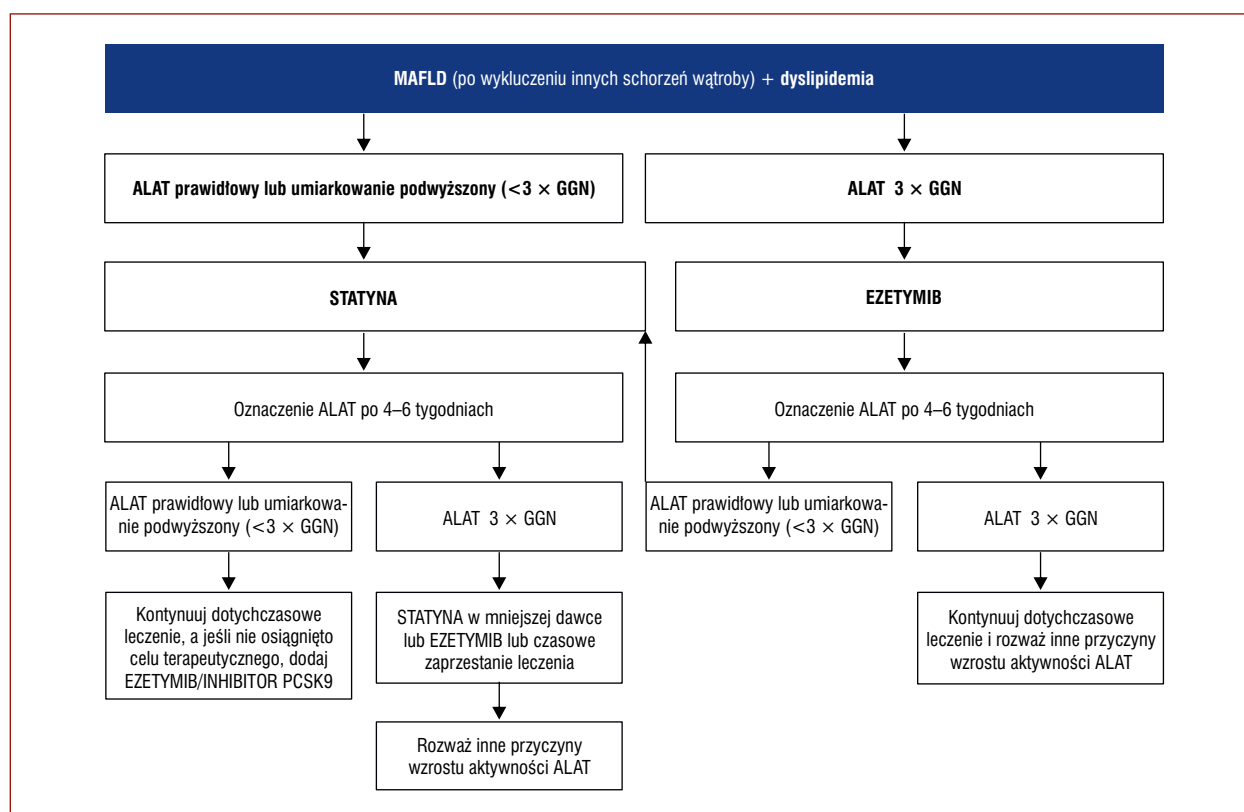
Znane są też dane potwierdzające bezpieczeństwo stosowania ezetymibu u pacjentów z MAFLD. W badaniu MOZART (*Minimizing Contrast Utilization With IVUS Guidance in Coronary Angioplasty to Avoid Acute Nephropathy*) ezetymib w dawce 10 mg nie wpływał na przebieg słuszczenia wątroby [42]. Natomiast w badaniu ESSENTIAL (*The Studies of Oral Enoximone Therapy in Advanced Heart Failure*) wykazano, że ezetymib w dawce 10 mg stosowany z rosuwastatyną w dawce 5 mg był bezpieczny oraz zmniejszał włóknienie u pacjentów z MAFLD w porównaniu z pacjentami leczonymi tylko rosuwastatyną [43].

W wyborze leku hipolipemizującego i jego dawki u pacjentów z dyslipidemią i MAFLD należy kierować się jego skutecznością, pozwalającą osiągnąć wartości docelowe LDL-C określone dla danej grupy ryzyka sercowo-naczyniowego [32, 33]. Zgodnie z opinią ekspercką u pacjentów z chorobami wątroby preferowaną statyną ze względu na profil farmakokinetyczny jest rosuwastatyna [44]. Leczenie zarówno dyslipidemii, jak i MAFLD należy rozpocząć od postępowania niefarmakologicznego, które omówione będzie w dalszej części dokumentu. Leczenie hipolipemizujące u pacjentów z MAFLD należy rozpocząć od silnej statyny w najwyższej zalecanej/tolerowanej dawce, a jeśli nie zostanie osiągnięty główny cel terapeutyczny, należy dodać ezetymib, a w razie braku skuteczności takiego postępowania — inhibitor konwertazy propeptyny subtylizyny/keksyny typ 9 [32, 33]. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi monitorowanie funkcji wątroby (oznaczenie aktywności ALAT) należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia hipolipemizującego, a następnie po 4–6 tygodniach od rozpoczęcia terapii [32, 33]. Na **rycinie 3** przedstawiono schemat dotyczący inicjowania leczenia hipolipemizującego u pacjentów z MAFLD.

MAFLD A OTYŁOŚĆ

Słuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi zazwyczaj towarzyszy otyłości brzusznej. Rzadko występuje u osoby z prawidłową masą ciała oraz prawidłową tolerancją glukozy. W takich przypadkach zwykle stwierdza się insulinooporność oraz zaburzoną dystrybucję tkanki tłuszczowej ze zwiększonym obwodem talii. Słuszczenie wątroby występuje u 70%–80% osób otyłych [45]. Zwiększenie depozytu tłuszczu trzewnego o 1% powoduje zwiększenie gromadzenia lipidów w wątrobie o 40%, a zwiększenie depozytu tłuszczu podskórnego o 1% zwiększa wątrobowe gromadzenie lipidów o 20% [46]. U pacjentów z nadmierną masą ciała rekomendowane jest wykonanie badania USG jamy brzusznej w celu oceny stopnia słuszczenia wątroby [47].

U pacjentów z MAFLD i BMI ≥ 25 kg/m² zaleca się redukcję masy ciała, którą należy osiągnąć poprzez zmniejszenie



Rycina 3. Algorytm inicjowania terapii hipolipemizującej u pacjentów ze stłuszczeniową chorobą wątroby związaną z zaburzeniami metabolicznymi (MAFLD)

Skróty: ALAT, aminotransferaza alaninowa; GGN, górna granica normy; PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*), konwertaza białkowej subtylizyny/keksyny typu 9

energetyczności diety oraz wysiłek fizyczny. Zalecana jest redukcja BMI o co najmniej 5%, co istotnie zmniejsza stłuszczenie wątroby. Wskazana jest stopniowa redukcja masy ciała, istotne pozostaje bowiem, by nie była większa niż 0,5 kg na tydzień. W modyfikacji diety należy dążyć do zmniejszenia energetyczności diety o 30% w stosunku do całkowitego zapotrzebowania energetycznego, co można osiągnąć poprzez dzienną redukcję o 750–1000 kcal [48]. Diety o zbyt małej energetyczności, powodujące szybką utratę masy ciała, mogą się przyczyniać do progresji zmian w wątrobie. Zaleca się ograniczenie w diecie cukrów prostych i tłuszczów nasyconych na rzecz tłuszczów jedno- i wielonienasyconych. Istotne znaczenie w leczeniu otyłości u pacjentów z MAFLD ma ograniczenie spożycia węglowodanów, w tym fruktozy. Zalecany wysiłek fizyczny powinien mieć umiarkowane nasilenie, dostosowane do możliwości fizycznych chorego. Proces redukcji masy ciała u chorych z BMI ≥ 35 poza zaleceniami dietetycznymi może wymagać farmakoterapii i/lub zabiegu bariatrycznego [49].

MAFLD A CUKRZYCA TYPU 2

U pacjentów z MAFLD do rozwoju cukrzycy typu 2 dochodzi w dwóch podstawowych mechanizmach, zmniejszonej wrażliwości tkanek na działanie insuliny oraz zaburzeń jej wydzielania/wytwarzania przez komórki beta trzustki.

W metaanalizie obejmującej 20 badań i 117 020 pacjentów ze średnio 5-letnią obserwacją wykazano, że u pacjentów z MAFLD ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 rośnie dwukrotnie w porównaniu z pacjentami bez stłuszczeniowej choroby wątroby [50]. W grupie chorych na cukrzycę typu 2 MAFLD występuje u 70% badanych [51]. Stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi jest silnie skorelowana z insulinoopornością, pacjenci z MAFLD mają zwykle gorszą kontrolę glikemii niż chorzy na cukrzycę typu 2, z prawidłową funkcją wątroby. Strategie leczenia mające na celu zmniejszenie stężenia wewnątrzwątrobowego triglicerydów i poprawę wrażliwości na insulinę mogą spowodować lepszą kontrolę glikemii u chorych na cukrzycę typu 2 i MAFLD [23]. Wiadomo jednak, że prawidłowa kontrola glikemii zmniejsza narażenie wątroby na szkodliwe czynniki metaboliczne, więc wybór optymalnego leczenia chorych na cukrzycę typu 2 i MAFLD ma duże znaczenie.

W wyborze leczenia hipoglikemizującego u chorych na cukrzycę typu 2 i MAFLD należy kierować się skutecznością leku, pozwalającą osiągnąć docelowe wartości glikemii, a także potencjalnym wpływem leku na redukcję masy ciała. Chorzy na cukrzycę typu 2 i MAFLD są obciążeni wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, dlatego należy stosować leki hipoglikemizujące mające

udowodniony wpływ na redukcję częstości występowania tych zdarzeń. W polskim dokumencie dotyczącym postępowania u pacjentów z MAFLD z 2019 roku, u chorych ze współistniejącą cukrzycą typu 2 zaleca się pioglitazon i leki inkretynowe [49]. Podobnie w wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Badań nad Chorobami Wątroby (AASLD, *American Association for the Study of Liver Diseases*) z 2022 roku preferowanymi lekami hipoglikemizującymi u chorych na cukrzycę typu 2 i MAFLD są pioglitazon, agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*) oraz inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT-2, *sodium-glucose transporter type 2*) [47]. Profil chorego na cukrzycę typu 2 i MAFLD powinien decydować o wyborze leku hipoglikemizującego. U pacjentów ze współistniejącą niewydolnością serca i/lub przewlekłą chorobą nerek należy preferować flozyny, a u pacjentów z otyłością i/lub chorobą wieńcową — agonistów GLP-1.

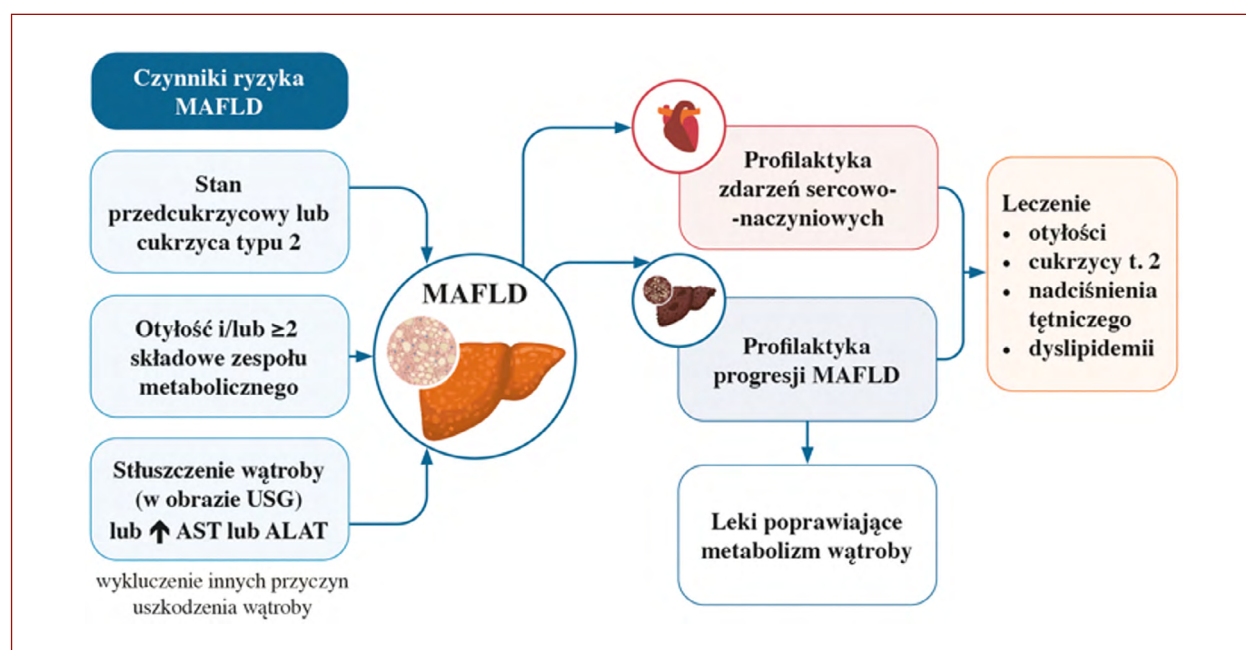
LECZENIE CHORYCH NA MAFLD ZE SCHORZENIAMI SERCOWO-NACZYNIOWYMI

W związku z tym, że MAFLD rzadko jest izolowanym schorzeniem i najczęściej występuje ze schorzeniami kardiometabolicznymi, a wielokierunkowa zależność między słuszczeniem wątroby a schorzeniami sercowo-naczyniowymi pogarsza rokowanie tych pacjentów, należy jako optymalną strategię przyjęć równoległe leczenie schorzeń sercowo-naczyniowych z osiąganiem celów terapeutycznych oraz stosowanie leków poprawiających funkcję wątroby (ryc. 4) [50].

Leczenie farmakologiczne mające na celu poprawę funkcji wątroby i skorygowanie zaburzeń metabolicznych spowodowanych MAFLD powinno uwzględniać leki o działaniu antyoksydacyjnym, antyapoptotycznym, redukującym włóknienie i normalizującym metabolizm hepatocytów. Leki dostępne w Polsce, które potencjalnie spełniają te kryteria, to witamina E i kwas ursodeoksycholowy (UDCA, *ursodeoxycholic acid*).

Witamina E stosowana w wysokich dawkach 400–800 j.m./dobę zmniejsza słuszczenie wątroby, powoduje regresję stanu zapalnego, ale nie ma istotnego wpływu na proces włóknienia [51]. Ograniczeniem tej terapii jest zwiększone ryzyko występowania udaru krwotocznego i rozwoju raka prostaty u mężczyzn powyżej 50. roku życia. Nie ma danych dotyczących optymalnego czasu trwania terapii ani skuteczności stosowania witaminy E u chorych na cukrzycę typu 2.

Terapia UDCA zmniejsza sekrecję cholesterolu do żółci, prawdopodobnie przez redukcję jego absorpcji oraz zwiększenie jego przemiany do kwasów żółciowych. Wykazano, że na poziomie komórkowym UDCA poprawia czynność wydzielniczą hepatocytów i hamuje aktywność prozapalnych cytokin. W metaanalizie 12 badań (1160 badanych), w których UDCA stosowano w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami w dawkach 10–35 mg/kg, wykazano, że UDCA zmniejsza aktywność ALT oraz zmniejsza słuszczenie wątroby [52]. Ratziu i wsp. [53] wykazali, że w trakcie stosowania UDCA u pacjentów z MAFLD aktywność ALT zmniejszyła się o 41%, a AST o 19%. Znamienne różnice w poprawie parametrów wątrobowych odnotowano już po 3 miesiącach stosowania leku. Co



Rycina 4. Postępowanie poprawiające rokowanie u pacjentów ze słuszczeniową chorobą wątroby związaną z zaburzeniami metabolicznymi MAFLD. Zmodyfikowano na podstawie: [50]

Skróty: ASPAT, aminotransferaza asparaginowa; ALAT, aminotransferaza alaninowa; MAFLD (*metabolic associated fatty liver disease*), słuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi; USG, ultrasonografia

więcej, u chorych z MAFLD i rozpoznaniem cukrzycy typu 2 stosujących UDCA dodatkowo wystąpiła poprawa parametrów gospodarki węglowodanowej (zmniejszone stężenie glukozy, insuliny i hemoglobiny glikowanej oraz obniżony wskaźnik HOMA) [53]. Terapia UDCA cechuje się dobrą tolerancją i wysokim profilem bezpieczeństwa. Nie są znane doniesienia o istotnych działaniach niepożądanych długotrwałego stosowania UDCA w przypadku MAFLD. Kwas ursodeoksycholowy można bezpiecznie stosować w terapii długoterminowej. Zaleca się kontrolę skuteczności leczenia po 3–6 miesiącach stosowanego leczenia, a wskazaniem do utrzymania terapii UDCA jest uzyskanie obniżenia aktywności enzymów wątrobowych o co najmniej 1/3 wartości wyjściowej. Nie są dostępne dane o modyfikacji ryzyka krążeniowego ani wpływie na częstość powikłań sercowo-naczyniowych poprzez wymienione leki stosowane w terapii chorych na MAFLD.

PODSUMOWANIE

Stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi jest schorzeniem istotnie pogarszającym rokowanie, dlatego należy aktywnie jej poszukiwać u pacjentów z czynnikami predysponującymi do jej wystąpienia. Ponieważ zależność między MAFLD a schorzeniami sercowo-naczyniowymi jest dwukierunkowa, u pacjentów z MAFLD warto oceniać ryzyko wystąpienia ASCVD. W leczeniu chorych na MAFLD istotne są działania nefarmakologiczne mające na celu normalizację/utrzymanie prawidłowej masy ciała oraz korektę nawyków żywieniowych. Jednak dla rokowania tych pacjentów najistotniejsze jest zdiagnozowanie i leczenie schorzeń sercowo-naczyniowych oraz metabolicznych.

INFORMACJE O ARTYKULE

Konflikt interesów: IGG — Bayer, Boehringer Ingelheim, Krka, Novo Nordisk, Promed. MW — Adamed, Apotex, Astra Zeneca, Aurovitas, Bayer, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Egis, Krka, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Polpharma, Pomed, Sandoz, Sanofi Avensis, Servier, Teva. AM — Adamed, Astra Zeneca, Aurovitas Pharma, Bayer, Berlin Chemie Menarini, Boehringer Ingelheim, Celon, Egis, Gedeon Richter, Krka, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Pfizer, Polpharma, Promed, Recordati, Sandoz, Sanofi, Servier, USP Zdrowie, Viatrix, Zentiva. KJF — Adamed, Astra Zeneca, Bausch Health, Bayer, Boehringer Ingelheim, Egis, Krka, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Sandoz, Servier, Viatrix. BWK — Adamed, Bausch Health, Bayer, Biofarm, Boehringer Ingelheim, Egis, Gedeon Richter, Krka, Pfizer, Sandoz, Servier, USP Zdrowie. MB — Adamed, Aurovitas Pharma, Bausch Health, Bayer, Biofarm, Bioton, Boehringer Ingelheim, Egis, Gedeon Richter, Krka, Merck, MSD, Pfizer, Polfarmex, Ranbaxy, Recordati, Sandoz, Sanofi, Servier, USP Zdrowie, Viatrix, Zentiva. FMS — Adamed Pharma, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, ProMed, Krka, Viatrix. JDK — brak. KT — AbbVie, Gilead, Astra Zeneca, MSD, Pfizer, Promed, Roche.

Piśmiennictwo

- Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol.* 2018; 69(3): 718–735, doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.011, indexed in Pubmed: 29777749.
- Chalasanani 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, indexed in Pubmed: 28714183.
- Angelico F, Del Ben M, Conti R, et al. Non-alcoholic fatty liver syndrome: a hepatic consequence of common metabolic diseases. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003; 18(5): 588–594, doi: 10.1046/j.1440-1746.2003.02958.x, indexed in Pubmed: 12702052.
- Käräjämäki AJ, Bloigu R, Kauma H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease with and without metabolic syndrome: Different long-term outcomes. *Metabolism.* 2017; 66: 55–63, doi: 10.1016/j.metabol.2016.06.009, indexed in Pubmed: 27423871.
- Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the Heart: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(8): 948–963, doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.050, indexed in Pubmed: 30819364.
- Wong VW, Wong GLH, Choi PCL, et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut.* 2010; 59(7): 969–974, doi: 10.1136/gut.2009.205088, indexed in Pubmed: 20581244.
- Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13(4): 643–654.e9, doi: 10.1016/j.cgh.2014.04.014, indexed in Pubmed: 24768810.
- Eslam M, Sanyal AJ, George J, et al. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2020; 158(7): 1999–2014.e1, doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312, indexed in Pubmed: 32044314.
- Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020; 73(1): 202–209, doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039, indexed in Pubmed: 32278004.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol.* 2022; 29(1): 5–115, doi: 10.1093/eurjpc/zwab154, indexed in Pubmed: 34558602.
- Duell PB, Welty FK, Miller M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022; 42(6): e168–e185, doi: 10.1161/ATV.000000000000153, indexed in Pubmed: 35418240.
- Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA.* 2015; 313(22): 2263–2273, doi: 10.1001/jama.2015.5370, indexed in Pubmed: 26057287.
- 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, indexed in Pubmed: 25125077.
- Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, et al. Cardiovascular risk factors in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2019; 39(1): 197–204, doi: 10.1111/liv.13973, indexed in Pubmed: 30253056.
- Mellinger JL, Pencina KM, Massaro JM, et al. Hepatic steatosis and cardiovascular disease outcomes: An analysis of the Framingham Heart Study. *J Hepatol.* 2015; 63(2): 470–476, doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.045, indexed in Pubmed: 25776891.
- Lee SB, Park GM, Lee JY, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and subclinical coronary atherosclerosis: An observational cohort study. *J Hepatol.* 2018; 68(5): 1018–1024, doi: 10.1016/j.jhep.2017.12.012, indexed in Pubmed: 29274406.
- Quek J, Ng CH, Tang AS, et al. Metabolic associated fatty liver disease increases the risk of systemic complications and mortality. A meta-analysis and systematic review of 12620736 individuals. *Endocr Pract.* 2022; 28(7): 667–672, doi: 10.1016/j.eprac.2022.03.016, indexed in Pubmed: 35364328.

18. Ye Q, Zou B, Yeo YH, et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5(8): 739–752, doi: [10.1016/S2468-1253\(20\)30077-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30077-7), indexed in Pubmed: 32413340.
19. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10(6): 330–344, doi: [10.1038/nrgastro.2013.41](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.41), indexed in Pubmed: 23507799.
20. Targher G, Corey KE, Byrne CD, et al. The complex link between NAFLD and type 2 diabetes mellitus - mechanisms and treatments. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021; 18(9): 599–612, doi: [10.1038/s41575-021-00448-y](https://doi.org/10.1038/s41575-021-00448-y), indexed in Pubmed: 33972770.
21. Kalavalapalli S, Leiva EG, Lomonaco R, et al. Metabolic impact of non-alcoholic steatohepatitis in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2016; 39(4): 632–638, doi: [10.2337/dc15-1876](https://doi.org/10.2337/dc15-1876), indexed in Pubmed: 26861926.
22. Byrne CD, Targher G. NAFLD as a driver of chronic kidney disease. *J Hepatol.* 2020; 72(4): 785–801, doi: [10.1016/j.jhep.2020.01.013](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.01.013), indexed in Pubmed: 32059982.
23. Targher G, Bertolini L, Scala L, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007; 17(7): 517–524, doi: [10.1016/j.numecd.2006.04.002](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2006.04.002), indexed in Pubmed: 16928437.
24. Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Associations between plasma adiponectin concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006; 64(6): 679–683, doi: [10.1111/j.1365-2265.2006.02527.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02527.x), indexed in Pubmed: 16712671.
25. Kim D, Kim WR, Kim HJ, et al. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology.* 2013; 57(4): 1357–1365, doi: [10.1002/hep.26156](https://doi.org/10.1002/hep.26156), indexed in Pubmed: 23175136.
26. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005; 42(3): 641–649, doi: [10.1002/hep.20842](https://doi.org/10.1002/hep.20842), indexed in Pubmed: 16116629.
27. Sookoian S, Castaño GO, Burgueño AL, et al. Circulating levels and hepatic expression of molecular mediators of atherosclerosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis.* 2010; 209(2): 585–591, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.011](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.011), indexed in Pubmed: 19896127.
28. Mantovani A, Dauriz M, Sandri D, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and risk of atrial fibrillation in adult individuals: An updated meta-analysis. *Liver Int.* 2019; 39(4): 758–769, doi: [10.1111/liv.14044](https://doi.org/10.1111/liv.14044), indexed in Pubmed: 30657626.
29. Mantovani A, Rigamonti A, Bonapace S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes referred for clinically indicated 24-hour holter monitoring. *Diabetes Care.* 2016; 39(8): 1416–1423, doi: [10.2337/dc16-0091](https://doi.org/10.2337/dc16-0091), indexed in Pubmed: 27222503.
30. Wijarnpreecha K, Lou S, Panjwatanan P, et al. Association between diastolic cardiac dysfunction and nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2018; 50(11): 1166–1175, doi: [10.1016/j.dld.2018.09.004](https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.09.004), indexed in Pubmed: 30292566.
31. Corey KE, Misraji J, Gelrud L, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with an atherogenic lipoprotein subfraction profile. *Lipids Health Dis.* 2014; 13: 100, doi: [10.1186/1476-511X-13-100](https://doi.org/10.1186/1476-511X-13-100), indexed in Pubmed: 24952382.
32. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020; 41(1): 111–188, doi: [10.1093/eurheartj/ehz455](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455), indexed in Pubmed: 31504418.
33. Szymański FM, Mickiewicz A, Dzida G, et al. Management of dyslipidemia in Poland: Interdisciplinary Expert Position Statement endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. The Fourth Declaration of Sopot. *Cardiol J.* 2022; 29(1): 1–26, doi: [10.5603/CJ.a2021.0147](https://doi.org/10.5603/CJ.a2021.0147), indexed in Pubmed: 34811718.
34. Lai SW, Liao KF, Lai HC, et al. Statin use and risk of hepatocellular carcinoma. *Eur J Epidemiol.* 2013; 28(6): 485–492, doi: [10.1007/s10654-013-9806-y](https://doi.org/10.1007/s10654-013-9806-y), indexed in Pubmed: 23681775.
35. Adhyaru BB, Jacobson TA. Safety and efficacy of statin therapy. *Nat Rev Cardiol.* 2018; 15(12): 757–769, doi: [10.1038/s41569-018-0098-5](https://doi.org/10.1038/s41569-018-0098-5), indexed in Pubmed: 30375494.
36. Bhardwaj SS, Chalasani N. Lipid-lowering agents that cause drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2007; 11(3): 597–613, vii, doi: [10.1016/j.cld.2007.06.010](https://doi.org/10.1016/j.cld.2007.06.010), indexed in Pubmed: 17723922.
37. Newman C, Tsai J, Szarek M, et al. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *Am J Cardiol.* 2006; 97(1): 61–67, doi: [10.1016/j.amjcard.2005.07.108](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.07.108), indexed in Pubmed: 16377285.
38. Wei MY, Ito MK, Cohen JD, et al. Predictors of statin adherence, switching, and discontinuation in the USAGE survey: understanding the use of statins in America and gaps in patient education. *J Clin Lipidol.* 2013; 7(5): 472–483, doi: [10.1016/j.jacl.2013.03.001](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2013.03.001), indexed in Pubmed: 24079289.
39. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, et al. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study. *J Hepatol.* 2007; 47(1): 135–141, doi: [10.1016/j.jhep.2007.02.013](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.02.013), indexed in Pubmed: 17400325.
40. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet.* 2010; 376(9756): 1916–1922, doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)61272-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61272-X), indexed in Pubmed: 21109302.
41. Lai SW, Liao KF, Lai HC, et al. Statin use and risk of hepatocellular carcinoma. *Eur J Epidemiol.* 2013; 28(6): 485–492, doi: [10.1007/s10654-013-9806-y](https://doi.org/10.1007/s10654-013-9806-y), indexed in Pubmed: 23681775.
42. Loomba R, Sirlin CB, Ang B, et al. Ezetimibe for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: assessment by novel magnetic resonance imaging and magnetic resonance elastography in a randomized trial (MOZART trial). *Hepatology.* 2015; 61(4): 1239–1250, doi: [10.1002/hep.27647](https://doi.org/10.1002/hep.27647), indexed in Pubmed: 25482832.
43. Cho Y, Rhee H, Kim YE, et al. Ezetimibe combination therapy with statin for non-alcoholic fatty liver disease: an open-label randomized controlled trial (ESSENTIAL study). *BMC Med.* 2022; 20(1): 93, doi: [10.1186/s12916-022-02288-2](https://doi.org/10.1186/s12916-022-02288-2), indexed in Pubmed: 35307033.
44. Filipiak KJ. Atorwastatyna i rosuwastatyna — co nowego dla pacjentów w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących dyslipidemii w 2016 roku? Statyny — które i w jakich dawkach? Spojrzenie eksperta z perspektywy początku 2017 roku. *Kardiologia Pol.* 2017; 75(1): 1–12, doi: [10.5603/kp.2017.0012](https://doi.org/10.5603/kp.2017.0012).
45. van der Poorten D, Milner KL, Hui J, et al. Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology.* 2008; 48(2): 449–457, doi: [10.1002/hep.22350](https://doi.org/10.1002/hep.22350), indexed in Pubmed: 18627003.
46. Thomas EL, Hamilton G, Patel N, et al. Hepatic triglyceride content and its relation to body adiposity: a magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy study. *Gut.* 2005; 54(1): 122–127, doi: [10.1136/gut.2003.036566](https://doi.org/10.1136/gut.2003.036566), indexed in Pubmed: 15591516.
47. Cusi K, Isaacs S, Barb D, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract.* 2022; 28(5): 528–562, doi: [10.1016/j.eprac.2022.03.010](https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.03.010), indexed in Pubmed: 35569886.
48. Reddy JK. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. III. Peroxisomal beta-oxidation, PPAR alpha, and steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001; 281(6): G1333–G1339, doi: [10.1152/ajp-gi.2001.281.6.G1333](https://doi.org/10.1152/ajp-gi.2001.281.6.G1333), indexed in Pubmed: 11705737.
49. Hartleb M, Wunsch E, Milkiewicz P, et al. Postępowanie z chorymi na niealkoholową tłuszczeniową chorobę wątroby. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów NAFLD 2019. *Med Prakt.* 2019; 10: 13–14.
50. Ballestri S, Zona S, Targher G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016; 31(5): 936–944, doi: [10.1111/jgh.13264](https://doi.org/10.1111/jgh.13264), indexed in Pubmed: 26667191.

51. 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/).
52. Xiang Z, Chen Yp, Ma Kf, et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2013; 13: 140, doi: [10.1186/1471-230X-13-140](https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-140), indexed in Pubmed: [24053454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24053454/).
53. Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic 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/).