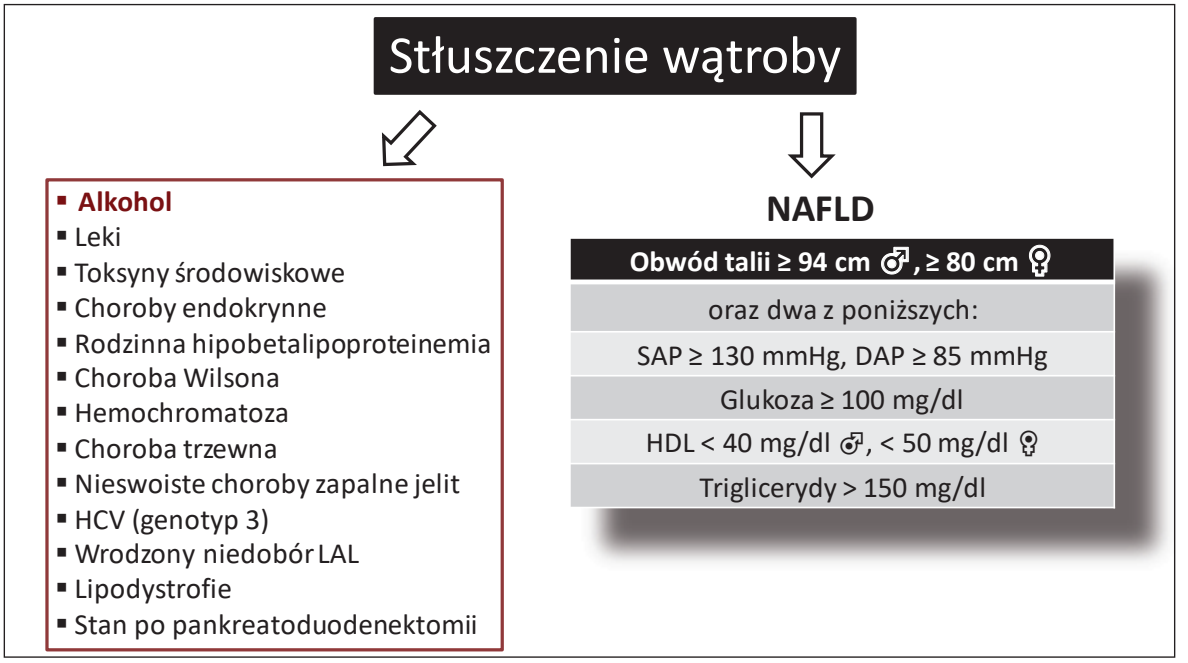
4 Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby i inne choroby metaboliczne wątroby

Stłuszczenie wątroby

Stłuszczenie wątroby definiuje się histologicznie jako obecność kropli tłuszczowych w ponad 5% hepatocytów. Wątroba jest narządem odgrywającym ważną rolę w metabolizmie lipidów, a jej stłuszczenie w dużym uproszczeniu oznacza zaburzenie równowagi między ilością kwasów tłuszczowych napływających do tego narządu a możliwością ich mitochondrialnej oksydacji. W szczególnych przypadkach stłuszczenie może być konsekwencją upośledzenia funkcji mitochondriów lub mechanizmów transportowych lipoprotein frakcji VLDL. Stłuszczenie wątroby pojawia się w wielu jednostkach chorobowych, lecz w praktyce klinicznej jest zdominowane przez 2 choroby, tj. niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby (*nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD) i alkoholową chorobę wątroby. Ta ostatnia choroba została omówiona w osobnym rozdziale. W zespole metabolicznym, którego podłożem jest zjawisko obwodowej insulinooporności, do wątroby dociera duża ilość wolnych kwasów tłuszczowych w wyniku nasilonej lipolizy w adipocytach wisceralnej i podskórnej tkanki tłuszczowej. Kwasy tłuszczowe są w wątrobie utleniane i wykorzystywane jako źródło energii, jednak w przypadku ich nadmiaru są one również wykorzystywane do syntezy triglicerydów. Związki te są eksportowane przez hepatocyty do krwi jako cząsteczki VLDL, jednak w przypadku niewydolności mechanizmów transportowych są odkładane w hepatocytach w postaci wakuoli tłuszczowych. Kumulacja w wątrobie chemicznie obojętnych triglicerydów może być postrzegana jako mechanizm obronny wątroby przed toksycznością związków lipidowych powstających w warunkach przeciążenia hepatocytów kwasami tłuszczowymi. W diagnostyce różnicowej stłuszczenia wątroby nie należy zapominać o rzadkich chorobach metabolicznych, lekach, toksynach środowiskowych, chorobach zapalnych jelit, stanach po niektórych zabiegach chirurgicznych (np. pankreatoduodenektomii), długotrwałym żywieniu parenteralnym czy lipodystrofiach (ryc. 4.1).

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD)

NAFLD jest obecnie najważniejszą z populacyjnego punktu widzenia przewlekłą chorobą wątroby i jednocześnie najczęstszą przyczyną bezobjawowej hipertransaminazemii. Co więcej, wraz z epidemią otyłości częstość występowania NAFLD także rośnie. Według wartości indeksu masy ciała (BMI) Światowa Organizacja Zdrowia definiuje nadwagę w zakresie 25-29,9 kg/m^2, otyłość 30,0-39,9 kg/m^2, a skrajną otyłość ≥ 40 kg/m^2. W Europie NAFLD dotyczy 20--25% populacji osób dorosłych i ok. 10% dzieci. U osób powyżej 65. r.ż., cierpiących na cukrzycę typu 2 (DMt2) lub patologicznie otyłych częstość występowania NAFLD jest 1,5-3 razy większa. Niestety rozpoznawalność NAFLD na poziomie podstawowej opieki medycznej, a nawet specjalistycznej jest niewspółmiernie mała w stosunku do rzeczywistego występowania, co ma swoje źródła nie



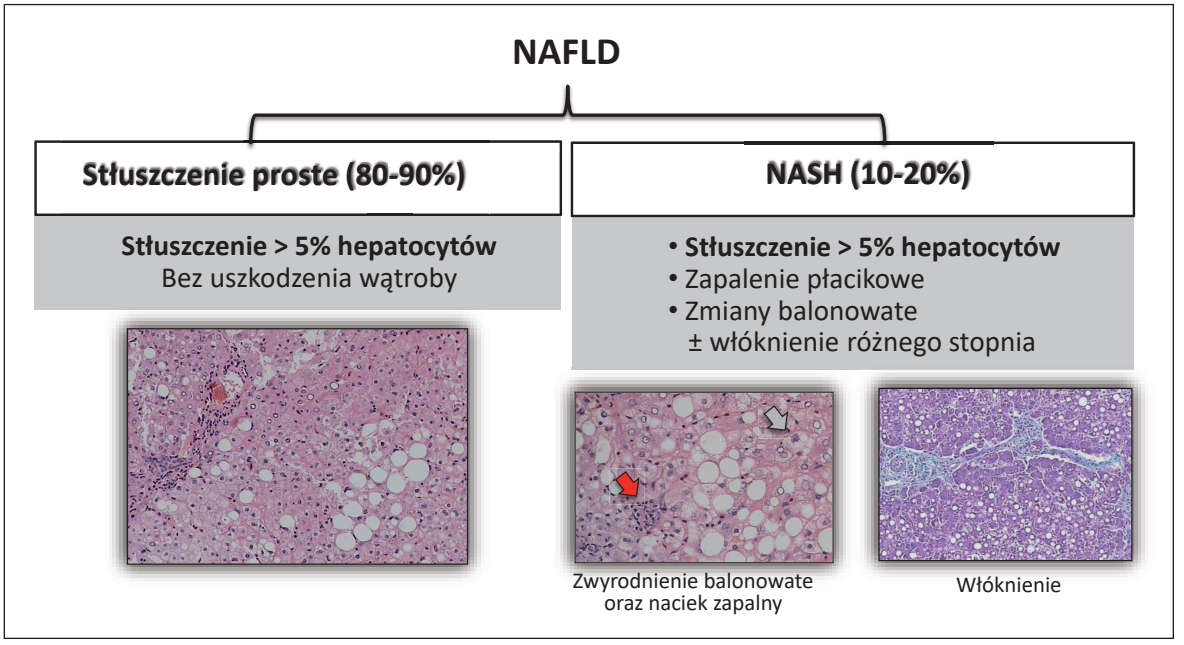
Ryc. 4.1. NAFLD i inne przyczyny stłuszczenia wątroby. *Objaśnienia skrótów*: LAL (*lysosomal acid lipase*) – kwaśna lipaza lizosomalna; SAP (*systolic arterial pressure*) – tętnicze ciśnienie skurczowe; DAP (*diastolic arterial pressure*) – tętnicze ciśnienie rozkurczowe

tylko w nieświadomości istnienia i/lub konsekwencji tej choroby, ale także w braku skutecznych terapii.

Przez wiele lat sądzono, że stłuszczenie wątroby jest błahą patologią bez większego wpływu na długość życia chorych. Obecnie wiadomo, że NAFLD stwarza zagrożenie nie tylko dla samej wątroby, ale jest też chorobą układową, która ma niekorzystny wpływ na rozwój DMt2 i miażdżycy oraz zwiększa ryzyko nowotworzenia. Ostatnio zaproponowano dla NAFLD nowy akronim – MAFLD, który pochodzi od nazwy „choroba stłuszczeniowa wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi" (*metabolic dysfunction-associated fatty liver disease* – MAFLD). Wielu ekspertów uważa bowiem, że nazwa choroby nie powinna ogniskować się na wykluczaniu alkoholowej choroby wątroby, lecz zachęcać do stosowania inkluzywnych z zespołem metabolicznym kryteriów diagnostycznych.

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby jest nazwą, która powstała w latach 80. ubiegłego wieku, kładąc główny ciężar diagnostyczny na wykluczenie alkoholowej etiologii stłuszczenia wątroby. Obydwie choroby łączy wiele wspólnych cech, jakimi są podobny obraz histologiczny, genetyczne czynniki ryzyka progresji włóknienia (polimorfizmy genów PNPLA i I148M) oraz mechanizmy patogenetyczne. Uznano, że dla rozpoznania NAFLD ważne jest wykluczenie regularnego spożywania alkoholu w ilościach potencjalnie hepatotoksycznych (dziennie > 20 g u kobiet i > 30 g u mężczyzn). Nie wiadomo jednak, czy są to dawki całkowicie bezpieczne dla pacjenta z zespołem metabolicznym, gdyż czynniki patogenetyczne operujące w stłuszczeniu metabolicznym i alkoholowym wywierają efekty synergistyczne. Dotychczasowe obserwacje wskazują, że otyłość dwukrotnie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia zaawansowanej choroby wątroby u osób regularnie spożywających duże ilości alkoholu. Ostatnie badania wskazują, że nawet tzw. rekreacyjne spożywanie alkoholu, zwłaszcza przez kobiety z NAFLD, może zwiększać ryzyko wystąpienia zaawansowanej choroby wątroby. Z kolei małe ilości alkoholu zmniejszają zjawisko insulinooporności, stąd mogą wykazywać efekty kardioprotekcyjne, jednak ogólny bilans zysków i strat dla chorego z NAFLD może okazać się niekorzystny, zwłaszcza w odniesieniu do osób niezdrowo odżywiających się i palących papierosy. W związku z tym pacjentom z zaawansowanymi postaciami NAFLD zaleca się całkowitą abstynencję alkoholową.

Histologicznie agresywną postacią NAFLD jest niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie



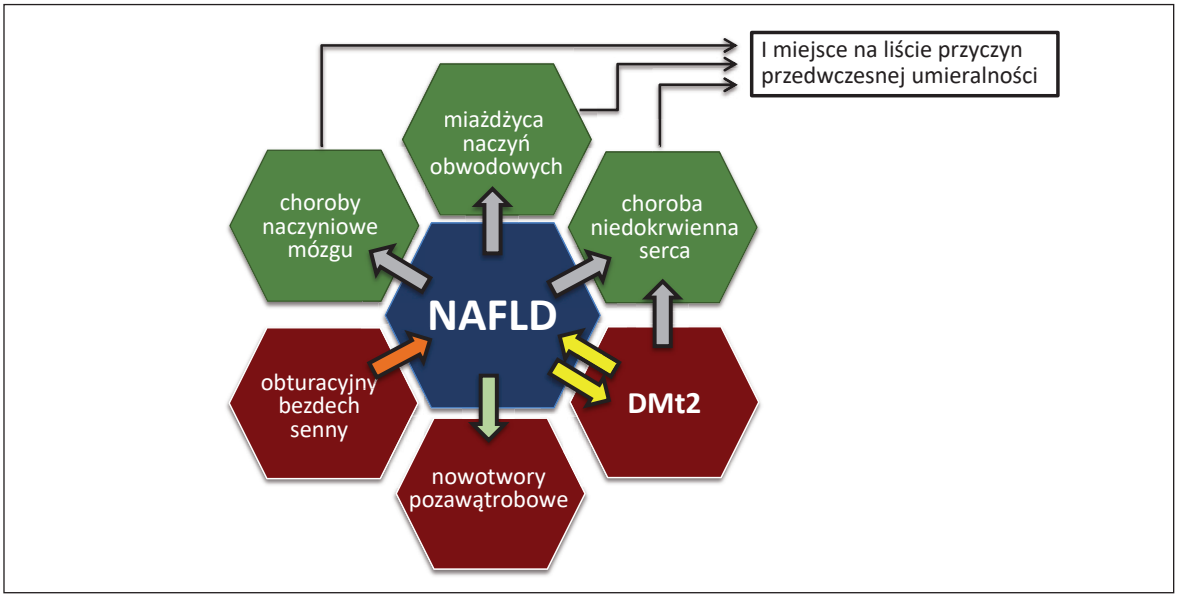
Ryc. 4.2. Podział NAFLD na stłuszczenie proste i niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby

W definicji stłuszczenia prostego dopuszcza się obecność łagodnego zapalenia w przestrzeniach wrotnych. Definicja niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (NASH) wymaga współistnienia 3 procesów, tj. stłuszczenia, zwyrodnienia balonowatego cytoplazmy hepatocytów (*jasna strzałka*) i nacieku zapalnego w obrębie płacika wątrobowego (*czerwona strzałka*).

wątroby (*nonalcoholic steatohepatitis* – NASH), które jest definiowane wyłącznie na podstawie obrazu histologicznego wątroby. Rozpoznanie NASH poza obecnością stłuszczenia hepatocytów wymaga także obecności w obrębie płacików wątrobowych nacieków z komórek zapalnych (złożonych z limfocytów i granulocytów obojętnochłonnych) oraz przekształcenia balonowatego cytoplazmy hepatocytów, jako typowej dla NAFLD cechy uszkodzenia tych komórek (ryc. 4.2). Niektórzy do kryteriów NASH zaliczają początkowe stadia włóknienia wątrobowego pod postacią włóknienia okołokomórkowego (po wybarwieniu włókien kolagenowych obraz przypomina siatkę drucianą). Obecność NASH jest formą pośrednią między stłuszczeniem prostym, w którym stwierdza się co najwyżej pojedyncze nacieki zapalne zlokalizowane w przestrzeniach wrotnych, a zaawansowanym włóknieniem i marskością wątroby. Losy chorych z NASH nie są jednak przewidywalne, bowiem tylko u ok. 1/3 z nich występuje postęp włóknienia wątrobowego. W historii naturalnej NASH obserwuje się naprzemienne okresy progresji i regresji choroby uzależnione od zmian masy ciała i diety. Z rokowniczego punktu widzenia ważniejsze od NASH jest włóknienie wątroby, które począwszy od stopnia II ma niekorzystne znaczenie predykcyjne dla przyszłego rozwoju marskości i umieralności z przyczyn wątrobowych.

Wiele czynników patofizjologicznych może odpowiadać za postęp uszkodzenia i włóknienia wątroby w NAFLD, spośród których najważniejszymi wydają się narastająca insulinooporność, stres oksydacyjny, chemicznie reaktywne związki lipidowe, predyspozycja genetyczna, prozapalne cytokiny i zaburzenia ilościowe i jakościowe mikrobioty jelitowej. W związku z tym uprzednio obowiązująca teoria tzw. drugiego uderzenia, którym miał być wyłącznie stres oksydacyjny, została zastąpiona przez teorię „wielu jednoczesnych uderzeń". Klinicznie najważniejszym predyktorem progresji NAFLD jest DMt2, zwłaszcza wieloletnia i słabo kontrolowana. U chorych z cukrzycą częstość występowania NAFLD jest ponad dwukrotnie większa, a częstość występowania NASH ok. 5-krotnie większa niż w populacji ogólnej.

Szacuje się, że NASH występuje u 1,5-6%, a marskość wątroby na podłożu tego zespołu u ok. 0,5% osób należących do ogólnej populacji. Na etapie marskości chorzy najczęściej nie prezentują już objawów zespołu metabolicznego, takich jak otyłość, hipercholesterolemia lub nadciśnienie tętnicze, a w samej



Ryc. 4.3. Schemat relacji NAFLD ze współwystępującymi chorobami. *Objaśnienie skrótu:* DMt2 – cukrzyca typu 2

wątrobie zanikają też cechy NASH, dlatego często u tych chorych rozpoznaje się „kryptogenną" marskość wątroby. Ocenia się, że NASH odpowiada za ok. 60% rozpoznań marskości wątroby o nieustalonej przyczynie. Warunkiem prawidłowego rozpoznania etiologicznego tła marskości jest dokładnie zebrany wywiad.

Relacje między NAFLD i zespołem metabolicznym są dwukierunkowe. Z jednej strony wątroba jest ofiarą obwodowej insulinooporności, która odpowiada za napływ do wątroby dużej ilości kwasów tłuszczowych. Z drugiej strony wątroba przeładowana tłuszczem sama staje się narządem insulinoopornym, zwiększającym syntezę glukozy (pobudzenie glukoneogenezy), triglicerydów, kwasu moczowego czy inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI). W efekcie NAFLD przyspiesza rozwój DMt2 i tworzy środowisko aterogenne. Badania kohortowe wskazują, że najczęstszą przyczyną przedwczesnej umieralności chorych z NAFLD nie jest marskość wątroby czy HCC, lecz choroby serca i naczyń. Relacje między NAFLD i chorobami współwystępującymi przedstawiono schematycznie na rycinie 4.3.

U osób otyłych ze stłuszczeniem wątroby pojawiają się czynniki odgrywające istotną rolę w karcynogenezie. Na świecie obserwuje się coraz więcej przypadków raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC) na podłożu stłuszczeniowej wątroby i jednocześnie rośnie liczba transplantacji wątroby z tego powodu. HCC najczęściej pojawia się w stadium marskości (często nierozpoznanej), lecz może także wystąpić na wcześniejszych etapach choroby wątroby. Czynnikami, które zwiększają ryzyko wystąpienia HCC są: cukrzyca, otyłość, spożywanie alkoholu i wiek powyżej 50 lat. Okresowe badania skriningowe USG w kierunku wczesnych postaci HCC są rekomendowane w okresie marskości wątroby, podobnie jak w przypadku marskości każdej innej etiologii, natomiast w NAFLD bez marskości takiego skriningu nie prowadzi się z racji małej, oczekiwanej liczby nowo wykrytych w ten sposób przypadków HCC. Badania dowiodły, że skrining w kierunku HCC jest kosztowo efektywny, jeśli roczne ryzyko wystąpienia HCC jest większe od 1,5%, a w przypadku NASH bez marskości to ryzyko jest istotnie mniejsze.

Problemy diagnostyczne

Podłożem NAFLD jest zespół metaboliczny, którego typową cechą jest nadwaga/otyłość oraz obwodowa insulinooporność, chociaż do rozpoznania NAFLD nie jest konieczne rozpoznanie zespołu metabolicznego ani badanie wrażliwości tkanek na insulinę. Mimo że głównym sprawcą NAFLD jest otyłość brzuszna, to u 7-10% pacjentów z tą chorobą masa ciała może być prawidłowa. U tych osób występuje jednak niekorzystna dystrybucja tkanki tłuszczowej z nadmiarem tłuszczu

Tabela 4.1. Kryteria definiujące metaboliczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z NAFLD

Obwód talii ≥ 102 cm u mężczyzn i ≥ 88 cm u kobiet*
Ciśnienie tętnicze ≥ 130/85 mmHg lub leczenie hipotensyjne
Stężenie triglicerydów ≥ 150 mg/dl lub leczenie hipolipemizujące
HDL-cholesterol < 40 mg/dl u mężczyzn i < 50 mg/dl u kobiet lub leczenie hipoglikemizujące
Stan przedcukrzycowy (glukoza na czczo 100-125 mg/dl *lub* 140-199 mg/dl w 2. godzinie testu obciążenia glukozą *lub* HbA1c 5,7-6,4% (39-47 mmol/l)
Test HOMA ≥ 2,5
Stężenie hsCRP w surowicy krwi > 2 mg/l

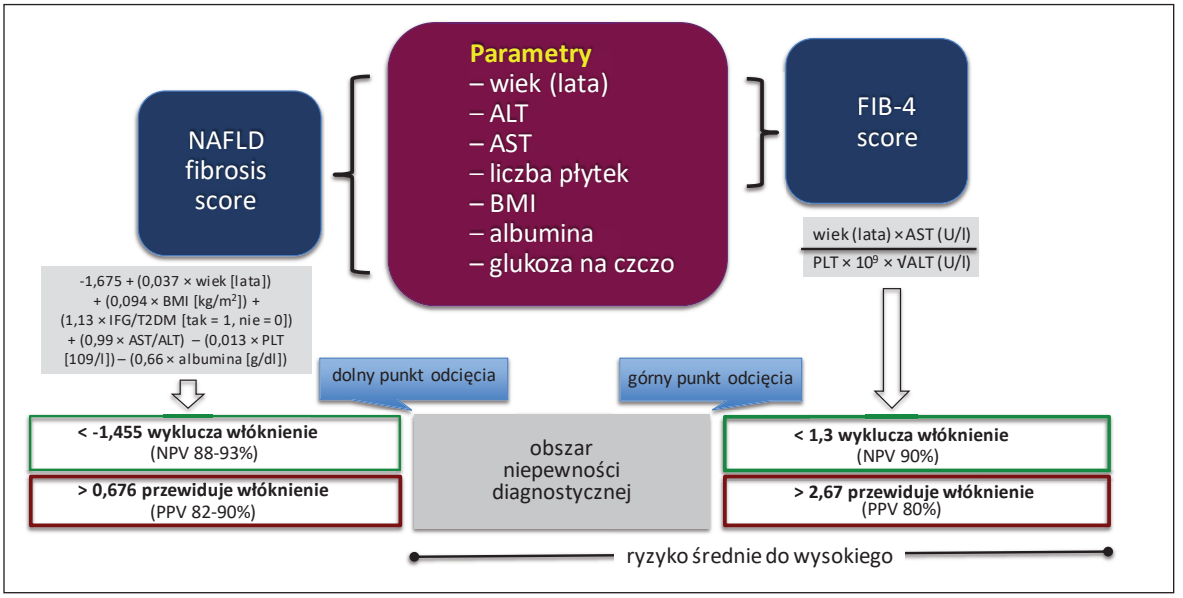
Zwiększone ryzyko kardiometaboliczne i wątrobowe w przypadku obecności przynajmniej 2 kryteriów.
* Rozmiary obwodu w talii większe niż wg europejskich kryteriów zespołu metabolicznego.

trzewnego (zwiększony obwód w talii), czasem z obecnością sarkopenii. U pacjentów z prawidłową masą ciała diagnostyka różnicowa z innymi przyczynami stłuszczenia wątroby musi być szczególnie drobiazgowa. Rozpoznanie NAFLD jest wysoce prawdopodobne, jeśli stwierdzi się przynajmniej 2 czynniki ryzyka kardiometabolicznego (tab. 4.1).

Zaawansowanych postaci NAFLD należy regularnie poszukiwać u pacjentów otyłych i/lub z cukrzycą typu 2. Informację o stłuszczeniu wątroby uzyskuje się z badań obrazowych, głównie USG, w którym wątroba jest narządem o zwiększonej echogeniczności w stosunku do kory nerki z zatartymi konturami naczyń wewnątrzwątrobowych. Należy jednak zaznaczyć, że USG ma niską czułość diagnostyczną dla stłuszczenia wątroby (wykrywa dopiero stłuszczenie ponad 20% hepatocytów), co oznacza, że u chorego z podwyższoną aktywnością ALT i „normoechogeniczną" wątrobą nie można wykluczyć stłuszczenia jako przyczyny tego zjawiska. Metodą dokładniejszą jest elastografia z możliwością oceny kontrolowanego wskaźnika tłumienia fali ultradźwiękowej (*controlled attenuation parameter* – CAP) wyrażonego w decybelach/s. Z kolei dokładną ocenę ilościową triglicerydów w wątrobie umożliwia pomiar protonowej gęstości frakcji tłuszczowej w rezonansie magnetycznym (MRI-PDFF).

Spektrum kliniczne NAFLD jest rozległe – od bezobjawowego i stacjonarnego stłuszczenia przez NASH do zaawansowanego włóknienia, marskości oraz HCC. Aktywność ALT ma umiarkowane znaczenie diagnostyczne. Zwiększona aktywność surowicza tego enzymu (> 30 IU/l u mężczyzn i > 19 IU/l u kobiet) jest częstym zjawiskiem w NAFLD, jednak nie jest testem wykrywającym NASH. Ponadto u wielu osób, zwłaszcza z dużą otyłością, mimo prawidłowej aktywności ALT, stwierdza się zaawansowane zmiany histologiczne w wątrobie. Wynika z tego, że prawidłowa aktywność ALT nie może być argumentem uspokajającym w diagnostyce chorych z NAFLD. Oprócz zwiększonej aktywności ALT częstym zjawiskiem jest 2-3-krotny wzrost aktywności GGTP. Profilami laboratoryjnymi wskazującymi na inne choroby wątroby występujące samodzielnie lub współwystępujące z NAFLD są wyraźnie zwiększona aktywność AST, stosunek AST do ALT > 1, aktywność ALT powyżej 8-10 górnej granicy wartości referencyjnej czy wzrost aktywności fosfatazy zasadowej.

Obecnie nie dysponujemy nieinwazyjnymi testami diagnostycznymi wykrywającymi NASH. Stężenia surowicze metabolitów M30 i M65 cytokeratyny 18 odzwierciedlają nasilenie apoptozy hepatocytów, jednak czułość i swoistość tego badania nie są wystarczające dla rutynowego stosowania w celach diagnostycznych. Wydaje się mało prawdopodobne, że zostanie znaleziony pojedynczy test wykrywający wszystkie zjawiska histopatologiczne związane z definicją NASH. Analiza jakościowa i ilościowa niskocząsteczkowych endogennych metabolitów wątrobowych (metabolomika) oraz badania molekularne nad panelami mkroRNA dają nadzieję na opracowanie nieinwazyjnej diagnostyki NASH. Decyzja o wykonaniu biopsji wątroby, która pozostaje „złotym standardem" rozpoznawania NASH, jest zindywidualizowana, ponieważ opiera się na ocenie prawdopodobieństwa obecności tego zespołu oraz intencji zmiany strategii terapeutycznej w przypadku potwierdzenia NASH. Grupą pacjentów o wysokim prawdopodobieństwie NASH są chorzy z cukrzycą (5-krotny wzrost prawdopodobieństwa), nadciśnieniem tętniczym, tkliwością wątroby podczas badania palpacyjnego lub z istotnie zwiększonym stężeniem ferrytyny.

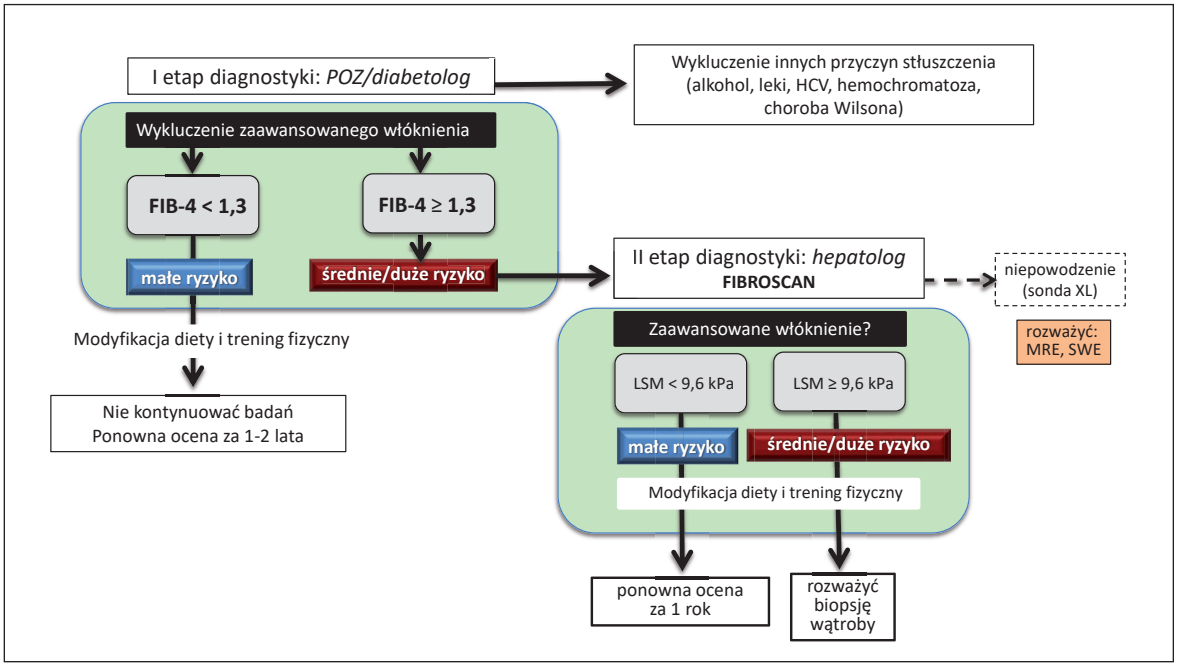


Ryc. 4.4. Testy oceniające obecność lub nieobecność zaawansowanego włóknienia wątrobowego w NAFLD oparte na prostych parametrach biologicznych (NAFLD fibrosis score i FIB-4). Testy dzielą w sposób dychotomiczny populację chorych z NAFLD na niskiego i średnio-wysokiego ryzyka występowania zaawansowanej choroby wątroby. *Objaśnienia skrótów:* NPV (*negative predictive value*) – wartość negatywnej predykcji; PPV (*positive predictive value*) – wartość pozytywnej predykcji

Jednym z głównych celów diagnostycznych jest identyfikacja chorych z progresywnym potencjałem NAFLD. Do tej grupy należą chorzy nie tylko z włóknieniem, ale też z dużą aktywnością procesu zapalnego, która oceniana jest wyłącznie w badaniu histologicznym i wyrażana punktowo w skali NAFLD *Activity Score*. Testy nieinwazyjne są mało dokładne w ocenie początkowych stadiów włóknienia, lecz dobrze sprawdzają się w wykrywaniu zaawansowanego włóknienia (stopnie III i IV). Biorąc pod uwagę dużą liczebność pacjentów wymagających skriningu na poziomie podstawowej ochrony zdrowia, proponuje się w pierwszym rzucie wykonanie testu laboratoryjnego FIB-4 lub NAFLD fibrosis score (NFS), opartych o łatwo dostępne parametry laboratoryjne i demograficzne (ryc. 4.4). Biorąc pod uwagę krajowe realia, rekomendowany jest test FIB-4, który wymaga znajomości 4 prostych parametrów (wiek, liczba płytek, aktywność ALT i AST). Dla obu testów zdefiniowano 2 punkty odcięcia, tj. dolny wykluczający i górny rozpoznający zaawansowane włóknienie wątroby. Wyniki testów zawierające się między tymi punktami są strefą niepewności diagnostycznej i wymagają dalszej diagnostyki. Testy te charakteryzują się wysoką wartością predykcyjną, szczególnie w wykluczaniu zaawansowanego włóknienia. W niektórych krajach dla pacjentów „szarej strefy" przewiduje się wykonanie testu ELF (*enhanced liver fibrosis*), który ma nieco większą czułość diagnostyczną od 2 wymienionych, jednak jest testem komercyjnym opartym na parametrach biochemicznych niewykonywanych rutynowo. Rolą testów laboratoryjnych jest dychotomiczny podział pacjentów na grupę niskiego i średnio wysokiego ryzyka obecności zaawansowanej choroby wątroby. Tych drugich należy kierować do specjalistów w celu wykonania elastografii, rozważenia biopsji wątroby oraz opracowania strategii monitorowania i leczenia NAFLD. Dwustopniową diagnostykę zaawansowanego włóknienia wątroby u chorych z NAFLD przedstawiono na rycinie 4.5.

Leczenie

Podstawą leczenia NAFLD jest zdrowy styl życia, który polega na modyfikacjach dietetycznych i aktywności fizycznej. Postępowanie to ma na celu trwałą redukcję masy ciała o 5-7%, a najlepiej o 10%. Taki spadek masy ciała istotnie zmniejsza ilość tłuszczu w wątrobie, łagodzi lub eliminuje NASH, a być może również zmniejsza stopień włóknienia wątrobowego. Dla pacjenta motywująca może być informacja, że redukcja masy ciała o zaledwie 5% powoduje zmniejszenie tłuszczu w wątrobie



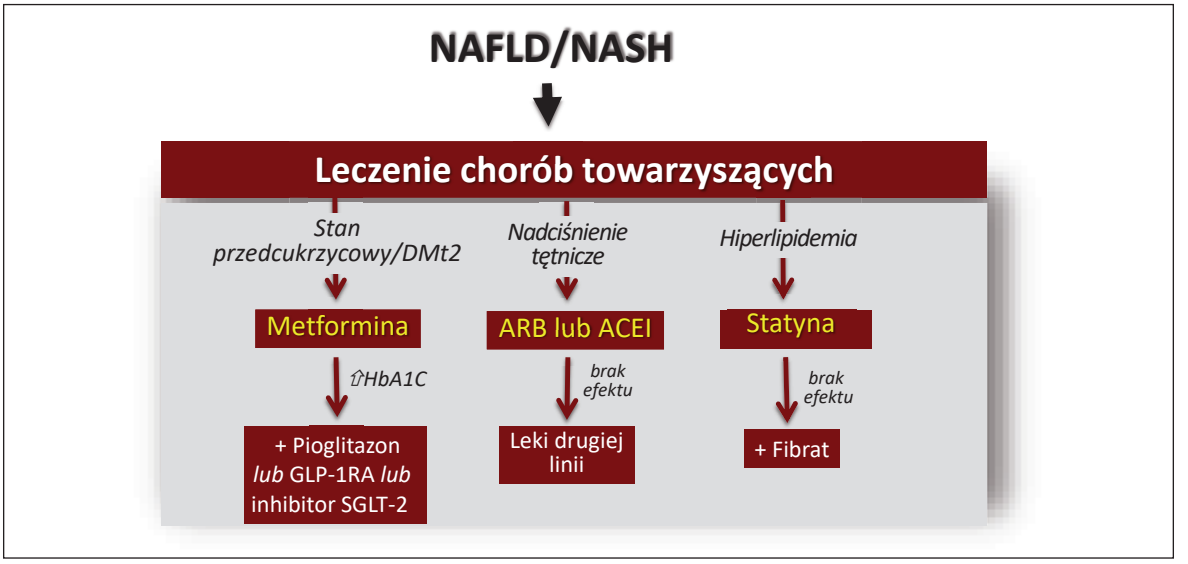
Ryc. 4.5. Dwustopniowy algorytm diagnostyczny zaawansowanego włóknienia wątroby z użyciem testu FIB-4 i elastografii. *Objaśnienia skrótów:* MRE (*magnetic resonance elastography*) – elastografia rezonansu magnetycznego; SWE (*shear wave elastography*) – elastografia ultradźwiękowa fali poprzecznej

o ok. 40%. Niestety ten sposób leczenia nie znajduje wielu zwolenników wśród pacjentów i... lekarzy.

W zaleceniach dietetycznych dąży się do ograniczenia kaloryczności o ok. 30% dobowego zapotrzebowania energetycznego, co oznacza rezygnację z posiłków równoważnych 750-1000 kcal. Optymalnym żywieniem jest niskokaloryczna dieta śródziemnomorska (z wyłączeniem wysokowęglowodanowych potraw mącznych). Dieta ta obejmuje wiele rodzajów warzyw, owoców, pełnoziarnistych produktów zbożowych i orzechów z udziałem oleju z oliwek lub nasion rzepaku. Z diety należy eliminować nasycone tłuszcze zwierzęce, czerwone mięso i kwasy tłuszczowe *trans* (obecne w ciasteczkach i produktach serwowanych w sieciach fast-food). Szczególnie niekorzystne są słodzone napoje, zwłaszcza te z dodatkiem fruktozowego syropu kukurydzianego (Coca-cola, Fanta, Sprite itd.). Fruktoza zawarta w owocach nie powinna niepokoić, bowiem jej ilości nie są duże, a poza tym znajdują się tu też związki o właściwościach antyoksydacyjnych i cytoprotekcyjnych. Przestrzega się chorych przed regularnym spożywaniem alkoholu. Jeśli pacjent pije kawę, to zezwala się na kontynuowanie tego nawyku, bowiem kawa wykazuje efekty hepatoprotekcyjne.

Ćwiczenia fizyczne o umiarkowanym nasileniu uprawiane kilka razy w tygodniu przez 20-40 min mobilizują ok. 1/3 tłuszczu wątrobowego, nawet bez jednoczesnej redukcji masy ciała. Osoby niezdolne do tradycyjnych ćwiczeń zachęcane są do oporowego wysiłku mięśniowego, np. przy użyciu ekspanderów gumowych.

Jako że NAFLD jest chorobą systemową, to leczenia wymagają wszystkie komponenty zespołu metabolicznego (ryc. 4.6). W leczeniu stanu przedcukrzycowego/cukrzycy preferuje się metforminę. Wielce obiecujące w terapii NAFLD są nowe leki przeciwcukrzycowe z grupy agonistów receptora GLP-1 i inhibitorów SGLT2 (tab. 4.2). Oprócz obniżania glikemii leki te na drodze różnych mechanizmów pomagają w redukcji masy ciała i pośrednio poprawiają obraz histologiczny wątroby. W leczeniu nadciśnienia tętniczego stosuje się leki z grupy inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę lub sartanów, którym przypisuje się działanie przeciwzwłóknieniowe, a w leczeniu hiperlipidemii – statynę. Nie należy obawiać się stosowania statyn u chorych z NAFLD, nawet ze współistniejącą istotną hipertransaminazemią. Należy pamiętać, że statyny przeciwdziałają zdarzeniom sercowo-naczyniowym, na które narażeni są chorzy z NAFLD. Warto mieć ten fakt na



Ryc. 4.6. Leczenie chorób współwystępujących z NAFLD. *Objaśnienia skrótów:* DMt2 (*type 2 diabetes mellitus*) – cukrzyca typu 2; ARB – sartany; ACEI – inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę; GLP-1RA – agonista receptora GLP-1; SGLT-2 – kotransporter sodowo-glukozowy 2

Tabela 4.2. Leki przeciwcukrzycowe i ich wpływ na NAFLD/NASH

Lek	Mechanizm działania	Efekty
Metformina	Insulinooporność ↓	Brak wpływu na histologię NAFLD Waga ciała ↓, poprawa profilu metabolicznego
Pioglitazon	Antagonista PPAR-γ	Redukcja stłuszczenia, regresja NASH, regresja włóknienia?? Zwiększenie zdolności fizjologicznego magazynowania tkanki tłuszczowej Waga ciała ↑
Mimetyki inkretynowe (liraglutyd, eksenatyd, semaglutyd)	Agoniści receptora GLP-1	Regresja NASH Waga ciała ↓ (wpływ na opróżnianie żołądkowe)
Gliflozyny (kanagliflozyna, empagliflozyna, luseogliflozyna)	Inhibitory SGLT-1/2	ALT ↓, stłuszczenie ↓, regresja NASH Waga ciała ↓ (utrata nerkowa glukozy równoważna 250-350 kcal/dobę) Działanie kardioprotekcyjne Zaburzenie wchłaniania węglowodanów (biegunka)

uwadze, jeśli górę bierze obawa przed rzadkimi i zwykle niegroźnymi epizodami hepatotoksyczności statyn. Pierwsze badania wskazywały na brak wpływu statyn na histologię definiującą NASH, jednak retrospektywne analizy ujawniają plejotropowe przeciwzapalne działania przewlekle zażywanych statyn, zwłaszcza tych o większej sile działania (np. rosuwastatyna).

Leczenie farmakologiczne ukierunkowane na wątrobę rezerwuje się obecnie wyłącznie dla przypadków z potwierdzonym histologicznie NASH, zwłaszcza z włóknieniem i/lub dużą aktywnością zapalną. W przypadku braku oceny histologicznej leczenie farmakologiczne można rozważać u chorych z obecnymi czynnikami ryzyka NASH, np. DMt2. Należy jednak podkreślić, że aktualnie nie ma leku poprawiającego wskaźniki histologiczne u zdecydowanej większości pacjentów z NASH, który mógłby być powszechnie rekomendowany w tym rozpoznaniu. Lekami wywierającymi korzystne efekty na poziomie histologii wątrobowej,

przynajmniej u części pacjentów, są pioglitazon (dawka dobowa 30 mg) oraz witamina E (dawka dobowa 800 IU). Pioglitazon jest agonistą receptora PPAR-gamma, który zmniejsza zjawisko insulinooporności, zwiększa zdolność magazynowania tłuszczu w fizjologicznych lokalizacjach, zmniejsza stopień zapalenia wisceralnej tkanki tłuszczowej i zwiększa stężenie adiponektyny. Niepożądanymi działaniami przewlekłego stosowania pioglitazonu jest wzrost masy ciała, a znacznie rzadziej obrzęki (u 5% pacjentów). Witamina E z kolei wykazuje działanie antyoksydacyjne, hamując komórkowy stres oksydacyjny. Lek ten należy ostrożnie stosować u mężczyzn po 50. r.ż. i nie przepisywać go pacjentom po leczeniu raka gruczołu krokowego. Witaminę E należy z rozwagą stosować u chorych z cukrzycą oraz marskością wątroby (brak badań).

W Polsce popularne są leki hepatoprotekcyjne. Dla części z nich (np. kwas ursodeoksocholowy, podstawowe fosfolipidy, sylimaryna, N-acetylocysteina) dowiedziono korzystnych działań w toksycznych uszkodzeniach wątroby. Mimo że nie są rekomendowane w leczeniu NASH, to można je stosować u chorych z mało zaawansowanymi zmianami histologicznymi, u których stanowią uzupełnienie leczenia dietetycznego.

Zabiegi bariatryczne, takie jak rękawowa gastrektomia lub zabiegi wyłączające z pasażu pokarmu żołądek i dwunastnicę (metoda *Roux-en*-Y), powodują istotny spadek masy ciała, poprawiają profil metaboliczny i mają korzystny wpływ na histologię wątrobową w NASH. Leczenie to, w związku z możliwymi powikłaniami, jest zarezerwowane dla chorych ze skrajną otyłością lub otyłością odpowiedzialną za choroby serca i naczyń. Wyrównana marskość wątroby nie stanowi bezwzględnego przeciwwskazania do leczenia bariatrycznego, mimo że śmiertelność okołooperacyjna jest większa niż u chorych bez marskości.

Coraz lepsza znajomość patofizjologii NAFLD i mechanizmów progresji NASH otwiera drogę dla innowacyjnych terapii, które są aktualnie oceniane w badaniach klinicznych. W badaniach tych eksploruje się molekuły o różnych mechanizmach działania. Do preparatów, które ingerują w gromadzenie tłuszczu w wątrobie, zalicza się selektywnych agonistów receptora wątrobowego hormonu tarczycowego THR-beta oraz leki pobudzające jednocześnie 2-3 podtypy receptorów z grupy aktywatorów proliferatora peroksysomów (*peroxisome proliferator-activator receptors* – PPAR). Do grupy leków hamujących lipogenezę *de novo* i działających przeciwzapalnie zalicza się agonistów jądrowego receptora farnezoidu X (np. kwas obeticholowy) oraz analogi czynnika wzrostowego FGF19 i 21. Innym celem terapeutycznym jest hamowanie apoptozy, jednak wstępne wyniki badań z inhibitorem kinazy 1 sygnalizującej apoptozę (ASK1) lub nieodwracalnymi inhibitorami kaspaz nie zachęcały do dalszych badań. Kolejnym, lecz słabo zbadanym obszarem terapeutycznym jest jelitowy mikrobiom. Jednym z ważniejszych celów terapii jest hamowanie włóknienia wątrobowego, które jest niezależnym predyktorem umieralności z przyczyn wątrobowych. Takie efekty mogą teoretycznie osiągać leki przeciwzapalne (np. antagoniści receptorów chemokinowych CCR typu 2 i 5, inhibitory karboksylazy acetylo-CoA, agoniści receptorów FXR lub PPAR) oraz leki bezpośrednio hamujące aktywację komórek gwiaździstych wątroby (np. inhibitory galektyny 3). Patrząc na dużą liczbę prowadzonych badań klinicznych, można mieć nadzieję, że w ciągu kilku lat wyłoni się skuteczny lek prowadzący do regresji włóknienia i wycofywania się NASH. Taki lek mógłby zahamować wzrostowy trend chorób związanych z NASH i zwiększyłby z pewnością zarówno rozpoznawalność NAFLD, jak i liczbę pacjentów kierowanych do leczenia.

Choroby związane z nadmiarem żelaza w wątrobie

Żelazo jest pierwiastkiem, który odgrywa podstawową rolę u wszystkich żyjących organizmów, w tym grzybów, bakterii i… ludzi. Jego niedobór, ale także i nadmiar są przyczynami poważnych chorób. Z przewodu pokarmowego, głównie dwunastnicy, wchłania się ok. 10% dostępnego w diecie żelaza, czyli 2-3 mg na dobę. Ilość wchłanianego żelaza jest ściśle kontrolowana przez mechanizmy hormonalno-receptorowe w celu zapewnienia dostępu odpowiedniej jego ilości oraz utrzymywania stężenia we krwi w wąskich granicach. Najważniejszym dla homeostazy

żelazowej magazynem tego pierwiastka są makrofagi.

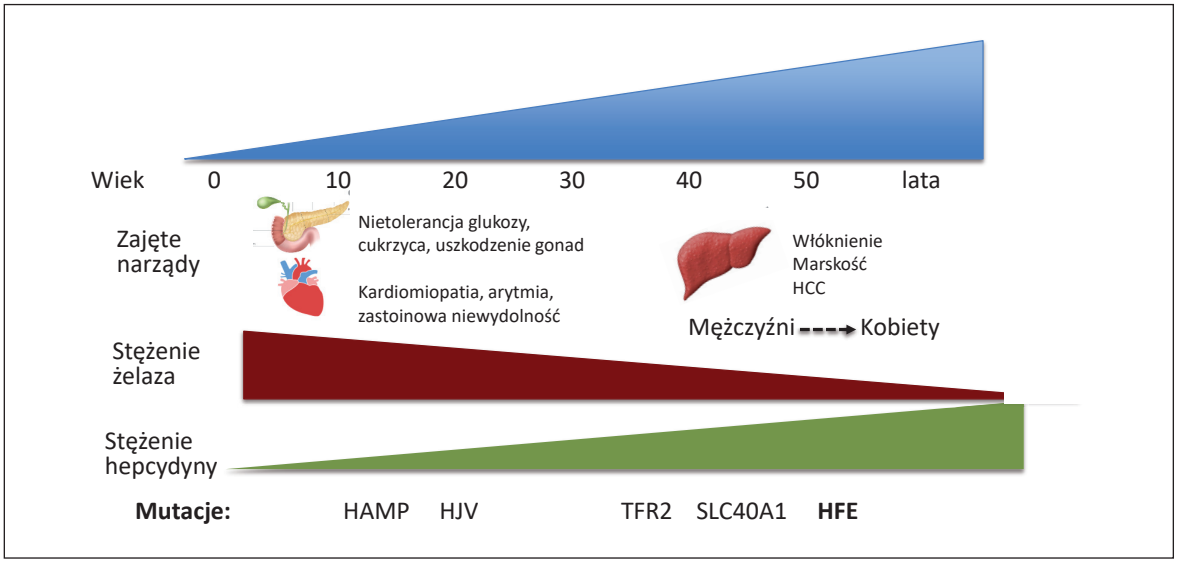
Ilość wchłanianego żelaza jest równoważona przez straty wynikające ze złuszczania się nabłonków, menstruacji u kobiet i innych źródeł utraty krwi. Ewolucyjnie organizm ludzki nastawił się na kontrolowane wchłanianie jelitowe żelaza, lecz będąc w jego posiadaniu, nie stworzył mechanizmów eliminacyjnych. Cecha ta jest przyczyną stanów chorobowych w sytuacji nadmiaru żelaza w organizmie, wynikającego np. ze zbyt dużej parenteralnej podaży lub licznych transfuzji krwi.

Narządem decydującym o stanie gospodarki żelazowej jest wątroba, bowiem na powierzchni hepatocytów znajduje się kompleks receptorowo-koreceptorowy, który pełni nie tylko rolę „czujnika" bieżących zmian stężenia żelaza we krwi, ale także odbiera sygnały chemiczne płynące ze szpiku kostnego, odpowiada na zmiany utlenowania krwi oraz wzrost stężenia mediatorów stanu zapalnego, alkoholu czy niektórych hormonów Sygnały te są przetwarzane w wątrobie na wielkość syntezy hepcydyny, która jest kluczowym hormonem regulującym gospodarkę żelazową, bowiem jej komórkami wykonawczymi są enterocyty i makrofagi, skąd dziennie uwalnia się do krwi ok. 20 mg żelaza. Hepcydyna jest inhibitorem procesów uwalniania żelaza z enterocytów i makrofagów do krwi, a efekt ten osiąga poprzez unieczynnienie kanału ferroportynowego, które jest białkiem odpowiedzialnym za przezbłonowy transport żelaza. Hepcydyna odgrywa więc rolę swoistego „klucza" zamykającego kanały ferroportynowe makrofagów i enterocytów. Jest ona białkiem kodowanym przez gen *HAMP* i należy do rodziny białek przeciwbakteryjnych. W większości przypadków (poza mutacją hepcydyny zmniejszającą jej powinowactwo do ferroportyny) istnieją odwrotne relacje między stężeniem hepcydyny i żelaza we krwi. W związku z tym w większości chorób należących do grupy wrodzonych hemochromatoz stężenie hepcydyny we krwi jest niskie.

W warunkach fizjologii główną determinantą produkcji wątrobowej hepcydyny jest aktywność szpikowej erytropoezy. W przypadku pobudzenia erytropoezy, np. w niedokrwistości pokrwotocznej, dochodzi do zahamowania syntezy hepcydyny i wzrostu wchłaniania jelitowego żelaza. W sytuacji spowolnienia erytropoezy zachodzą odwrotne zjawiska. Czynnikami, które silnie hamują syntezę hepcydyny, są niedotlenie, zwiększone stężenie erytropoetyny oraz mediatory stanu zapalnego (IL-6, IL-1) pojawiające się w przebiegu infekcji lub zapalenia o innej etiologii. Wysokie stężenie hepcydyny internalizuje żelazo w obrębie makrofagów i enterocytów, w wyniku czego hamuje jego dostęp do innych komórek. W przypadku infekcji sens ewolucyjny tego mechanizmu polega na odcięciu drobnoustroju od dostępu do żelaza niezbędnego w procesach replikacyjnych. Tym samym mechanizmem bazującym na zwiększonej produkcji hepcydyny pod wpływem mediatorów zapalenia tłumaczy się niedokrwistość w przewlekłych chorobach zapalnych, np. reumatoidalnej chorobie stawów czy chorobie Leśniowskiego-Crohna.

Niskie stężenie hepcydyny i zwiększone wchłanianie żelaza mogą być też pochodną niewydolności hepatocytów (mniejsza synteza). Z tego powodu u niektórych chorych z marskością, zwłaszcza na podłożu infekcji HCV lub choroby alkoholowej, stwierdza się w wątrobie znaczne ilości żelaza, a w alkoholowym zapaleniu wątroby częstym zjawiskiem są wysokie surowicze stężenia żelaza ze zwiększonym wskaźnikiem saturacji transferyny (*transferin saturation index* – TSI). U chorych z marskością dystrybucja żelaza w wątrobie jest niejednorodna i tylko część guzków regeneracyjnych ma charakter siderotyczny (wykrywalne w badaniu MRI). Znaczenie tego zjawiska dla progresji marskości nie jest znane.

Żelazo nie może samodzielnie przenikać przez błony biologiczne, lecz potrzebuje do tego takich białek, jak DMT1, receptor transferynowy typu 1 (TfR1) czy ferroportyna. Poza tym żelazo nie jest rozpuszczalne w środowisku wodnym, a więc we krwi musi korzystać z nośnika białkowego, którym jest transferyna. Jedna cząsteczka transferyny przenosi tylko 2 atomy żelaza, rozprowadzając go do szpiku kostnego (erytropoeza), mięśni (mioglobina), wątroby (synteza hemu) i innych narządów, gdzie znajdują się enzymy wykorzystujące żelazo jako katalizator swoich reakcji. Żelazo jest pierwiastkiem wybitnie wewnątrzkomórkowym, bowiem we krwi, nie licząc erytrocytów, znajdują się tylko 3 mg żelaza związanego z transferyną, podczas gdy zasoby ogólnoustrojowe szacuje się na 4000 mg. W narządach żelazo znajdujące się



Ryc. 4.7. Relacje między genotypem i fenotypem wrodzonej hemochromatozy

Stężenia hepcydyny są odwrotnie proporcjonalne do stężeń żelaza we krwi i wprost proporcjonalne do wieku pojawienia się choroby. U młodych chorych (hemochromatozy młodzieńcze) głównymi objawami są niewydolność serca, cukrzyca i hipogonadyzm. W klasycznej hemochromatozie, której przyczyną jest mutacja C282Y, wiodącym objawem jest postępujące uszkodzenie wątroby wykrywane w późniejszym wieku (później u kobiet niż u mężczyzn).

w kompleksach białkowych i tylko w takiej postaci jest bezpieczne dla organizmu, natomiast wolne (zjonizowane) żelazo przy dostępie do tlenu staje się substancją toksyczną z powodu wysokiej reaktywności chemicznej, indukującej stres oksydacyjny. W postaci wolnej żelazo uszkadza narządy miąższowe, głównie serce, wątrobę, trzustkę i inne narządy endokrynne. Białkiem odpowiedzialnym za magazynowanie żelaza w wątrobie jest ferrytyna. Wielkość syntezy ferrytyny dostosowuje się do ilości napływającego do wątroby żelaza. Przeciętnie ferrytyna wiąże 1000 do 1500 atomów żelaza, lecz w przypadku nadmiaru żelaza wartość ta może zwiększyć się do 4500 atomów. Stężenie osoczowe ferrytyny odzwierciedla stan wypełnienia tkankowych magazynów żelaza. Niskie stężenie ferrytyny jest typowym zjawiskiem u chorych z niedokrwistością niedobarwliwą, a wysokie stężenie ferrytyny świadczy o przeładowaniu narządów żelazem. Na każdy mikrogram ferrytyny w litrze krwi przypada 8-10 mg zdeponowanego w tkankach żelaza.

Wrodzona hemochromatoza

Istotą wrodzonej hemochromatozy (WHC) jest nadmierne wchłanianie żelaza z dwunastnicy, co wobec fizjologicznej niezdolności wątroby i nerek do eliminacji żelaza staje się przyczyną dodatniego bilansu żelazowego. Przyczyną WHC są mutacje w obrębie białek receptorowego kompleksu wątrobowego lub hepcydyny. Największe stężenia zjonizowanego żelaza we krwi pojawiają w hemochromatozie młodzieńczej powstającej w wyniku mutacji hemojuweliny lub genu HAMP (nieprawidłowa hepcydyna). Białka te są głównymi regulatorami homeostazy żelazowej, a ich brak prowadzi do intensywnego napływu żelaza do różnych narządów. Serce, gonady i trzustka wykazują większą niż wątroba wrażliwość na toksyczne działanie wysokich stężeń żelaza, stąd wiodącymi objawami hemochromatozy młodzieńczej są niewydolność serca, hipogonadyzm i cukrzyca. Zależność obrazu klinicznego od rodzaju mutacji przedstawia rycina 4.7.

Zdecydowanie najczęstszą przyczyną WHC, stanowiącą 85-90% przypadków tej choroby, jest mutacja C282Y w obrębie białka HFE. W chorobie tej, określanej także jako WHC typu 1, proces gromadzenia żelaza w organizmie jest powolny. Utrata funkcjonalności białka HFE (podobnie jak receptora TfR2) upośledza zdolność rejestrowania w wątrobie bieżących stężeń żelaza, jednak inne białka częściowo przejmują jego funkcje, w efekcie wzrost wchłaniania jelitowego żelaza jest umiarkowanie zwiększony, a magazynowanie w wątrobie odbywa się stopniowo z udziałem mechanizmów adaptacyjnych. Z tego powodu