

Postępowanie z chorymi na niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby

Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów NAFLD 2019

prof. dr hab. n. med. Marek Hartleb¹, dr hab. n. med. Ewa Wunsch², prof. dr hab. n. med. Piotr Milkiewicz³,
prof. dr hab. n. med. Józef Drzewoski⁴, prof. dr hab. n. med. Magdalena Olszanecka-Glinianowicz⁵,
prof. dr hab. n. med. Tomasz Mach⁶, dr hab. n. med. Krzysztof Gutkowski⁷,
dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska², dr hab. n. med. Maciej Jabłkowski⁸,
prof. dr hab. n. med. Halina Cichoż-Lach⁹, prof. dr hab. n. med. Ewa Stachowska¹⁰,
prof. dr hab. n. med. Piotr Socha¹¹, prof. dr hab. n. med. Bogusław Okopień¹², dr hab. n. med. Marcin Krawczyk^{2,13},
dr hab. n. med. Maciej Kajor¹⁴, dr hab. n. med. Jarosław Drobnik¹⁵, prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński¹⁶,
prof. dr hab. n. med. Maciej Wójcicki², prof. dr hab. n. med. Andrzej Januszewicz¹⁷,
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Strojek¹⁸

¹ Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

² Samodzielna Pracownia Medycyny Translacyjnej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

³ Klinika Hepatologii i Chorób Wewnętrznych, Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁴ Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

⁵ Katedra Patofizjologii i Zakład Promocji Zdrowia i Leczenia Otyłości, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁶ Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Katedra Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

⁷ Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 1 im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie

⁸ Klinika Chorób Zakaźnych i Chorób Wątroby Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

⁹ Klinika Gastroenterologii z Pracownią Endoskopową Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

¹⁰ Zakład Biochemii i Żywienia Człowieka Katedry Biochemii i Chemii Medycznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

¹¹ Oddział Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

¹² Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

¹³ Oddział Medyczny II, Medyczny Ośrodek Uniwersytecki Saarland, Homburg, Niemcy

¹⁴ Katedra i Zakład Patomorfologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

¹⁵ Zakład Gerontologii, Katedra Zdrowia Publicznego, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

¹⁶ Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

¹⁷ Kliniki Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie

¹⁸ Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Schorzeń Kardiometabolicznych, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

Jak cytować: Hartleb M., Wunsch E., Milkiewicz P., Drzewoski J., Olszanecka-Glinianowicz M., Mach T., Gutkowski T., Raszeja-Wyszomirska J., Jabłkowski M., Cichoż-Lach H., Stachowska E., Socha P., Okopień B., Krawczyk M., Kajor M., Drobnik J., Lewiński A., Wójcicki M., Januszewicz A., Strojek K.: Postępowanie z chorymi na niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów NAFLD 2019. Med. Prakt., 2019; 10: xx–xx

Skróty: AFP – α-fetoproteina, ALT – aminotransferaza alaninowa, ARFI (*acoustic radiation force impulse*) – elastografia impulsu mocy promieniowania akustycznego, AST – aminotransferaza asparaginianowa, BMI (*body mass index*) – wskaźnik masy ciała, BPD (*biliopancreatic diversion*) – wyłączenie żółciowo-trzustkowe, DM2 – cukrzyca typu 2, EASD – European Association for the Study of Diabetes, EASL – European Association for the Study of the Liver, EASO – European Association for the Study of Obesity, FXR – receptor jądrowy X farnesoidów, GGT – gamma-glutamylotransferaza, GLP-1 – peptyd glukagonopodobny 1, GWAS (*genome-wide association study*) – badania asocjacyjne całego genomu, ¹H-MRS – protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego, HbA1c – hemoglobina glikowana, HCC (*hepatocellular carcinoma*) – rak wątrobowokomórkowy, HDL (*high-density lipoprotein*) – lipoproteiny o dużej gęstości, HCV (*hepatitis C virus*) – wirus zapalenia wątroby typu C, HOMA-IR (*homeostatic model assessment – insulin resistance*) – wskaźnik insulinooporności, IR (*insulin resistance*) – insulinooporność, LDL – lipoproteiny o małej gęstości, LPIAT – acylotransferaza lizofosfatydyloinozytolowa, MELD – Model of End-Stage Liver Disease, MET (*metabolic equivalent of task*) – równoważnik metaboliczny, MRI-PDFF – rezonans magnetyczny gęstości protonów frakcji tłuszczowej, NAFL (*non-alcoholic fatty liver*) – niealkoholowe stłuszczenie wątroby (stłuszczenie proste), NAFLD (*non-alcoholic fatty liver disease*) – niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, NASH (*non-alcoholic steatohepatitis*) – niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, OCA – kwas obeticholowy, PNPLA3 – *patatin-like phospholipase domain-containing protein 3*, PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*) – receptor jądrowy aktywowany proliferatorami peroksydomów, PW – przeszczepienie wątroby, RCT (*randomized controlled trial*) – badanie z randomizacją, RYGB (*Roux-en-Y gastric bypass*) – wyłączenie żołądkowe z zespoleniem omijającym typu Roux-en-Y, SGLT-2 (*sodium-glucose cotransporter 2*) – kotransporter sodowo-glukozowy 2, SSI (*supersonic shearwave imaging*) – naddźwiękowe obrazowanie falą poprzeczną, SWE (*shear wave elastography*) – elastografia fali poprzecznej, UDCA – kwas ursodeoksycholowy, USG – ultrasonografia, VCTE (*vibration-controlled transient elastography*) – dynamiczna elastografia impulsowa, VLDL (*very low density lipoprotein*) – lipoproteiny o bardzo małej gęstości, ZM – zespół metaboliczny

Wstęp

Zmiany histopatologiczne stwierdzone w niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby (NAFLD), opisanej po raz pierwszy w 1980 roku,¹ przypominają zmiany w alkoholowej chorobie wątroby, występują jednak u osób nienadużywających alkoholu. Początkowo NAFLD uznawano za patologię bez istotnych konsekwencji klinicznych, ale obecnie wiadomo, że istnieje również agresywna postać tej choroby, tj. niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH), w której postępujące włóknienie może doprowadzić do marskości wątroby, ze wszystkimi jej następstwami. Częstość występowania NASH w populacji europejskiej szacuje się na 5–6%, co sprawia, że NAFLD staje się nowym wyzwaniem cywilizacyjnym.² Problemy związane z NAFLD mają podłoże metaboliczne i endokrynologiczne, stąd choroba ta jest przedmiotem zainteresowania lekarzy wielu specjalności. Główne przeszkody w rozpoznawaniu NAFLD to: mała świadomość znaczenia tej choroby dla przedwczesnej umieralności z powodów wątrobowych i sercowo-naczyniowych, niedoskonałe narzędzia diagnostyczne i brak w pełni skutecznych terapii. W związku z tym powołana 12 kwietnia 2018 roku przez Polskie Towarzystwo Gastroenterologii Grupa Ekspertów NAFLD podjęła się we współpracy z zaproszonymi ekspertami innych specjalności opracowania wytycznych postępowania w tej chorobie.

Cel wytycznych

Celem wytycznych jest poszerzenie wiedzy lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej i specjalistów innych dziedzin na temat występowania i znaczenia klinicznego NAFLD, wskazanie metod identyfikacji pacjentów z chorobą postępującą, a także przedstawienie właściwego postępowania z tymi chorymi według aktualnego stanu wiedzy.

Grupy chorych, których dotyczą zalecenia

Opracowane zalecenia dotyczą pacjentów z czynnikami ryzyka metabolicznego (nadwaga, otyłość, hiperlipidemia, hiperlipidemia, małe stę-

żenie cholesterolu HDL, nadciśnienie tętnicze), ze stłuszczeniem wątroby stwierdzonym w badaniu ultrasonograficznym (USG) i/lub zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (ALT) we krwi.

Odbiorcy wytycznych

Wytyczne są adresowane do lekarzy rodzinnych i innych lekarzy pracujących w podstawowej opiece zdrowotnej oraz specjalistów z zakresu chorób wewnętrznych, gastroenterologii, diabetologii, endokrynologii i chorób zakaźnych.

Metodologia

Dnia 22 września 2018 roku bezpośrednio po zakończeniu XVIII Kongresu Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii zebrała się w Warszawie Grupa Robocza, w której skład weszli: Marek Hartleb (jako przewodniczący), Halina Cichoż-Lach, Piotr Socha, Bogusław Okopień, Maciej Jabłkowski, Joanna Raszeja-Wysomirska, Jarosław Drobnik i Krzysztof Gutkowski. Posiedzenie było poświęcone określeniu celów i zakresu projektu, ustaleniu odpowiedzialności poszczególnych ekspertów oraz terminów realizacji przydzielonych zadań. Dalsze uzgodnienia oraz dyskusje prowadzono drogą internetową i telefonicznie.

Do opracowania wytycznych zaproszono hepatologów oraz specjalistów z dziedziny gastroenterologii, diabetologii, kardiologii, obesitologii, medycyny rodzinnej, farmakologii, transplantologii, dietetyki, pediatrii i patomorfologii. Wytyczne powstały na podstawie piśmiennictwa z ostatnich lat, a nadrzędnymi dokumentami były zalecenia wydane przez renomowane towarzystwa hepatologiczne – American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)³ i European Association for the Study of the Liver (EASL), które współpracowało z European Association for the Study of Diabetes (EASD) i European Association for the Study of Obesity (EASO)⁴. W zaleceniach uwzględniono możliwości zastosowania wytycznych towarzystw międzynarodowych w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia, determinowanych przez politykę refundacyjną, rozpowszechnione stosowanie tzw. leków hepatoprotekcyjnych

Tabela 1. Kategorie siły zaleceń i ich interpretacja w odniesieniu do różnych odbiorców

Zalecenie	Znaczenie		
	dla pacjentów	dla lekarzy	dla zarządzających
silne (A)	większość osób w tej sytuacji chciałaby postępowania zgodnego z zaleceniem, a nie chciałby tego jedynie niewielki odsetek chorych	Postępowanie należy wdrożyć u większości pacjentów. Stosowanie się do tego zalecenia może być używane do oceny postępowania/wdrożenia wytycznych. Jest mało prawdopodobne, by systemy wspomagania decyzji klinicznych pomagały poszczególnym chorym podjąć decyzje zgodne z ich systemem wartości i preferencjami.	w większości sytuacji zalecenie powinno się stać podstawą do stworzenia standardu postępowania
warunkowe (slabe – B)	więcej osób w tej sytuacji chciałaby poddać się sugerowanemu postępowaniu, ale wielu mogłoby tego nie chcieć	U poszczególnych pacjentów mogą być właściwe różne opcje. Każdemu pacjentowi należy pomóc podjąć decyzję zgodną z jego systemem wartości i preferencjami (mogą w tym pomóc systemy wspomagania decyzji klinicznych).	opracowanie standardu postępowania wymaga szerokiej debaty i uwzględnienia opinii wszystkich zainteresowanych

oraz ograniczony dostęp do nieinwazyjnych metod oceny włóknienia wątroby.

Szczególną uwagę poświęcono możliwości stosowania wytycznych w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Przy zaleceniach dotyczących interwencji farmakologicznej, dietetycznej lub zmiany stylu życia podano w nawiasach kwadratowych ich siłę oraz jakość danych, na których zostały oparte, korzystając z systemu GRADE (tab. 1 i 2).^{5,6} W pozostałych przypadkach grupa ekspertów dążyła do sformułowania stanowisk (oznaczonych jako „Stanowisko zespołu ekspertów”) odzwierciedlających dobrą praktykę kliniczną, z uwzględnieniem doświadczenia członków grupy roboczej oraz ekonomicznej akceptowalności określonego postępowania.

Propozycje zaleceń szczegółowo dyskutowano, a kwestie sporne rozstrzygano przez wypracowanie porozumienia. Wszyscy eksperci uczestniczący w pracach nad zaleceniami zaakceptowali ostateczną wersję dokumentu. Nie przeprowadzono głosowania nad poszczególnymi zaleceniami ze względu na interdyscyplinarny charakter choroby.

Definicja

NAFLD definiuje się jako stłuszczenie wątroby stwierdzone w badaniu histologicznym lub obrazowym po wykluczeniu innych przyczyn tego stanu, a w szczególności nadużywania alkoholu (>30 g etanolu dziennie dla mężczyzn i >20 g dziennie dla kobiet), przyjmowania leków hepatotoksycznych oraz chorób genetycznych powodujących stłuszczenie wątroby.³

Tabela 2. Kategorie jakości danych

Jakość danych	Interpretacja
wysoka (1)	jest bardzo mało prawdopodobne, że przyszłe badania zmienią pewność oszacowania wielkości efektu interwencji
umiarkowana (2)	jest prawdopodobne, że przyszłe badania mogą znacznie wpłynąć na pewność oszacowania efektu i mogą go zmienić
niska (3)	jest bardzo prawdopodobne, że przyszłe badania mogą znacznie wpłynąć na pewność oszacowania efektu i jest duże prawdopodobieństwo, że mogą go zmienić
bardzo niska (4)	oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

Pojęcie NAFLD obejmuje szerokie spektrum nieprawidłowości histopatologicznych – od gromadzenia lipidów w hepatocytach bez współistniejącego stanu zapalnego lub włóknienia (niealkoholowe stłuszczenie wątroby – NAFL) do stłuszczenia wątroby z procesem uszkodzeniowo-zapalnym (NASH), które niekiedy jest wstępem do postępującego włóknienia, prowadzącego do marskości wątroby i jej powikłań, w tym raka wątrobowokomórkowego (HCC). NAFLD traktuje się jako wątrobową manifestację zespołu metabolicznego (ZM) i rzeczywiście w większości przypadków NAFLD towarzyszy innym składowym tego zespołu, takim jak otyłość brzuszna, cukrzyca typu 2 (DM2) i dyslipidemia.

Patogeneza

NAFLD jest chorobą wynikającą z zaburzeń metabolicznych, u których podłoża leżą obwodowa i wątrobowa insulinooporność (IR). IR tkanki tłuszczowej zmniejsza jej zdolność do gromadzenia zapasów energetycznych, w wyniku czego dochodzi do zwiększonego uwalniania kwasów tłuszczowych do krwiobiegu. Nadmiar lipidów gromadzi się głównie w wątrobie i mięśniach szkieletowych.⁷ Ponadto w warunkach IR dochodzi do aktywacji wątrobowej lipogenezy *de novo*.

Zwiększony transport wolnych kwasów tłuszczowych do wątroby ma też niekorzystny wpływ na gospodarkę węglowodanową, z jednej strony bowiem stymuluje wątrobową glukoneogenezę, z drugiej zaś zmniejsza zdolność insuliny do hamowania wątrobowej produkcji glukozy.⁸ W ten sposób NAFLD jest nie tylko konsekwencją zaburzeń metabolicznych, ale też uczestniczy w procesach prowadzących do rozwoju innych składowych ZM.

NAFLD zazwyczaj towarzyszy otyłości brzusznej. Do sytuacji nietypowych należy stłuszczenie wątroby u osoby z prawidłową masą ciała oraz prawidłową tolerancją glukozy.⁹ W takich przypadkach najczęściej stwierdza się jednak cechy IR (np. nieprawidłowy wynik HOMA-IR) oraz zaburzoną dystrybucję tkanki tłuszczowej w organizmie ze zwiększonym obwodem talii. Ale też nie wszyscy chorzy z NASH wykazują hiperinsulinemię i cechy ZM.

Ze względu na niekorzystne znaczenie rokownicze NASH przyczyny progresji NAFL do NASH u części chorych są przedmiotem intensywnych badań. Duże znaczenie patogenetyczne przypisuje się stresowi oksydacyjnemu i stresowi siateczki endoplazmatycznej, dysfunkcji mitochondriów oraz dysbiozie jelitowej.¹⁰⁻¹³ Badania przeprowadzone w ostatnich latach pomogły zidentyfikować predyspozycje genetyczne do NAFLD. Spośród analizowanych wariantów genetycznych największą wagę przykładają się do polimorfizmu p.I148M w genie *PNPLA3*. Badanie asocjacyjne całego genomu (GWAS) dowiodło, że nosiciele wariantu genowego p.I148M (rs738409) wykazują zwiększone ryzyko rozwoju stłuszczenia wątroby.¹⁴ Kolejne badania ujawniły związek tego polimorfizmu z ryzykiem wystąpienia NASH, marskości wątroby, a nawet

HCC.¹⁵ Gen *PNPLA3* koduje adiponutrynę, która wykazuje aktywność lipazy wobec triglicerydów¹⁶ i estrów retinyli¹⁷. Mechanizmy odpowiedzialne za gromadzenie tłuszczu w wątrobie u osób z polimorfizmem *PNPLA3* p.I148M wciąż pozostają nie do końca wyjaśnione, ale według niektórych badań mogą być związane z zaburzeniami homeostazy VLDL.¹⁸ Inne badania wskazały na rolę genów *TM6SF2* i *MBOAT7* w patogenezie NAFLD.^{19, 20}

Epidemiologia

Dane na temat częstości występowania NAFLD bardzo się różnią w zależności od regionu świata, metod wykrywania stłuszczenia wątroby i badanej populacji. NAFLD jest najczęstszą przyczyną zwiększonej aktywności aminotransferaz we krwi i najczęstszą przewlekłą chorobą wątroby w krajach rozwiniętych, gdzie zapada na nią 17–46% mieszkańców.^{21,22} Częstość występowania NAFLD na świecie wynosi 6–35% (mediana 20%), a w krajach europejskich 20–30%.²¹ Częstość występowania NAFLD ściśle koreluje z występowaniem otyłości i ZM (jego kryteria w dużym polskim badaniu populacyjnym spełniało 23% mężczyzn i 20% kobiet w wieku 20–74 lat).²³ NAFLD stwierdza się u około 50% osób z dyslipidemią, u około 70% osób z DM2 i nawet 90% osób z otyłością obrzękową (BMI ≥ 40 kg/m²).^{3,24} Ponadto czynnikami zwiększonego ryzyka wystąpienia NAFLD są: płeć męska i starszy wiek,^{25,26} a w krajach wieloetnicznych pochodzenie latynoskie.

Okolo 7% przypadków NAFLD występuje w populacji osób o prawidłowej masie ciała (BMI 20–24,9 kg/m²).²⁷ W krajach azjatyckich odsetek ten jest znacznie większy. Roczna zapadalność na NAFLD ocenia się na 20–86 przypadków na 1000 osób, lecz istnieje duża luka między szacowaną częstością występowania NAFLD a raportowaną liczbą przypadków tej choroby.²⁸

Badania przesiewowe i kontrolne

Stanowisko zespołu ekspertów

1. Nie zaleca się powszechnych badań przesiewowych w kierunku NAFLD ze względu na brak udokumentowanej korzyści z wykrycia nieprogresywnych postaci choroby oraz brak terapii istot-

nie zmniejszających, niezależnie od masy ciała, zawartość tłuszczu w wątrobie.

2. Zaleca się wykonanie badania USG w poszukiwaniu stłuszczenia wątroby u pacjentów z:

- 1) otyłością
- 2) czynnikami ryzyka metabolicznego (zwiększony obwód talii, hiperglikemia, hiperlipidemia, zmniejszone stężenie cholesterolu HDL, nadciśnienie tętnicze)
- 3) utrzymującą się zwiększoną aktywnością ALT o niejasnej przyczynie.

3. Osoby ze stłuszczeniem wątroby stwierdzonym w badaniu USG należy oceniać pod kątem obecności ZM.

■ Omówienie

Aktualnie nie zaleca się powszechnych badań przesiewowych w kierunku NAFLD, ponieważ dotychczas nie udokumentowano korzyści z wykrycia nieprogressywnych postaci choroby (stanowią ok. 80% przypadków) oraz ze względu na brak terapii istotnie zmniejszających, niezależnie od masy ciała, zawartość tłuszczu w wątrobie. Wykonanie badania ultrasonograficznego (USG) w poszukiwaniu stłuszczenia wątroby zaleca się natomiast u osób z otyłością lub objawami ZM i/lub zwiększoną aktywnością ALT. BMI nie może być jedynym kryterium rozpoczęcia diagnostyki NAFLD, ponieważ choroba ta pojawia się również u osób z BMI <30 kg/m². W takich przypadkach o potrzebie wykonania USG decyduje zwiększony obwód talii (u mężczyzn ≥94 cm, u kobiet ≥80 cm) lub obecność składowych ZM.²⁹⁻³¹ Ostatnio zwraca się uwagę na znaczenie zwiększonego stężenia kwasu moczowego jako czynnika predykcyjnego zaawansowanych postaci NAFLD,^{30,32,33} jednak dotychczasowe badania nie upoważniają do zalecenia oznaczania tego parametru w celach diagnostycznych lub prognostycznych.

W NAFLD aktywność aminotransferaz często jest przewlekłe lub okresowo zwiększona, należy jednak zaznaczyć, że słabo koreluje ona z obrazem histopatologicznym wątroby, tzn. wartości prawidłowe nie wykluczają NASH ani włóknienia wątroby, a u części chorych, u których jest zwiększona, w biopsji wątroby nie stwierdza się cech NASH. Ponadto uważa się, że obowiązujące aktualnie normy aktywności ALT mogą być za-

wyżone, gdyż wynik badań populacyjnych wskazuje, że u zdrowych mężczyzn aktywność ALT nie jest większa niż 29–33 U/l (zależnie od badania), a u zdrowych kobiet 19–25 U/l.^{34,35}

Wyniki badań oceniających częstość występowania NASH oraz zaawansowanego włóknienia wątroby na podłożu NASH są niejednoznaczne. Badania kohortowe przeprowadzone w Wielkiej Brytanii i USA pozwalają szacować, że NASH występuje u około 12% populacji, a zaawansowane włóknienie łącznie z marskością u 7–8% osób z NAFLD, czyli u około 2% populacji ogólnej.^{36,37} Wskaźniki te w ostatnich latach wykazują tendencję wzrostową.³⁸ Dane epidemiologiczne pochodzące z ośrodków referencyjnych są mniej wiarygodne dla oceny populacyjnej, dotyczą bowiem wyselekcjonowanych chorych i dlatego przedstawiają zawyżone odsetki chorych z NASH i marskością wątroby. Największe ryzyko rozwoju NASH i zaawansowanego włóknienia wątroby dotyczy chorych na DM2.³⁹ Obecnie marskość na podłożu NAFLD jest jednym z 3 wiodących wskazań do przeszczepienia wątroby i uznanym czynnikiem ryzyka HCC.^{40,41}

■ NAFLD a otyłość

■ Stanowisko zespołu ekspertów

1. U każdego pacjenta z otyłością należy przeprowadzić badania w kierunku NAFLD, a u każdego chorego z rozpoznaniem NAFLD należy obliczyć BMI i wykonać pomiar obwodu talii.

2. Prawidłowa aktywność aminotransferaz u osób otyłych nie wyklucza zaawansowanej postaci NAFLD, dlatego wartość tego parametru w badaniach przesiewowych jest ograniczona.

■ Omówienie

Znanym czynnikiem ryzyka rozwoju NAFLD jest dieta wysokoenergetyczna – nadmierne spożywanie tłuszczów nasyconych, wysoko przetworzonych węglowodanów oraz cukrów prostych, zwłaszcza napojów słodzonych syropem fruktozowym.⁴² Są to również główne czynniki ryzyka rozwoju otyłości i ZM. Stłuszczenie wątroby występuje u 70–80% osób otyłych.^{21,22} Zwiększenie depozytu tłuszczu trzewnego lub podskórnego zaledwie o 1% powoduje zwiększenie gromadzenia się lipi-

dów w wątrobie odpowiednio o 40% i 20%.⁴³ Duże prawdopodobieństwo NASH dotyczy osób, u których rozpoznano metaboliczne powikłania otyłości, takie jak zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej, nadciśnienie tętnicze lub zaburzenia hormonalne, np. hiperandrogenizm u kobiet.⁷

U osób z otyłością powinno się poszukiwać NAFLD, ale też wszystkie osoby z rozpoznaniem NAFLD wymagają oceny pod kątem nadmiernego rozwoju tkanki tłuszczowej. Aktywność aminotransferaz w surowicy, zwłaszcza u osób otyłych, jest często prawidłowa zarówno w NAFL, jak i NASH, dlatego ich wartość w badaniach przesiewowych jest ograniczona.⁴⁴ Otyłość I stopnia w populacji rasy białej rozpoznaje się przy wartościach BMI 30,0–34,9 kg/m². Należy jednak zaznaczyć, że rozpoznanie otyłości nie ogranicza się do obliczenia BMI, lecz powinno też obejmować pomiar obwodu talii i jeśli to możliwe – również ocenę składu ciała (metodą bioimpedancji lub densytometryczną).

NAFLD a cukrzyca

Stanowisko zespołu ekspertów

1. Wstępna ocena pacjenta z NAFLD powinna uwzględniać możliwość współistnienia DM2, a zwłaszcza stanów przedcukrzycowych. Wskazuje się na potrzebę oznaczenia glikemii na czczo i wykonania doustnego testu tolerancji glukozy lub pomiaru HbA1c.

2. U chorych z NAFLD i DM2 należy wykonać jedno z dostępnych badań nieinwazyjnych służących do oceny stopnia włóknienia wątroby.

Omówienie

U osób z NAFLD mogą rozwijać się dwa podstawowe elementy patogenetyczne DM2, czyli zmniejszona wrażliwość tkanek i narządów docelowych na działanie insuliny oraz zaburzenie jej wytwarzania i/lub wydzielania przez komórki β trzustki.^{45,46} Poszukuje się odpowiedzi na pytanie, która z tych chorób – NAFLD czy DM2 – pojawia się pierwsza i dlaczego pomimo wielu wspólnych czynników ryzyka i elementów patogenetycznych u części osób rozwija się tylko NAFLD albo tylko DM2, albo obie choroby współwystępują.⁴⁷⁻⁴⁹ Wędlug hipotezy „metabolicznego domina” pierwszą

upadającą kostką prowadzącą do rozwoju i współistnienia wymienionych chorób jest nieprozdrowotny styl życia. Zwiększa on bowiem ryzyko rozwoju otyłości i IR, których kluczowa rola w patogenezie różnych chorób, w tym NAFLD, została udowodniona.⁴⁹ Wielu zwolenników ma koncepcja, że NAFLD jest zarówno przyczyną, jak i skutkiem zaburzeń metabolicznych wchodzących w skład ZM.⁵⁰ U osób z NAFLD, u których trudno doszukać się związku choroby wątroby z DM2 i ZM, istotną rolę mogą odgrywać czynniki genetyczne.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na obecność NAFLD u około 70% chorych na DM2, a obecność DM2 u osób dorosłych ze stłuszczeniem wątroby szacuje się – w zależności od badanej populacji, stąd tak duża rozbieżność wyników – od 10% do nawet 75%.^{3,4} Ponadto u chorych na DM2 częściej rozpoznawano NASH oraz zaawansowane włóknienie wątroby niż w populacji bez cukrzycy.⁵¹ Wieloletnia DM2 jest obok otyłości najważniejszym predyktorem zaawansowanej NAFLD.

Stłuszczenie wątroby u dużego odsetka chorych na DM2 wykrywa się przypadkowo z powodu niewystępowania u nich istotnych biochemicznych, enzymatycznych i klinicznych objawów kumulacji lipidów w hepatocytach. Z kolei u sporej grupy osób z rozpoznaniem stłuszczeniem wątroby zaburzenia metabolizmu glukozy są wykrywane nawet z kilkuletnim opóźnieniem, a jedną z przyczyn tego stanu rzeczy jest ograniczanie diagnostyki do pomiaru glikemii na czczo, która w wielu przypadkach na początkowym etapie rozwoju DM2 jest prawidłowa lub jedynie nieznacznie zwiększona i nie wyklucza występowania nieprawidłowej tolerancji glukozy. Pierwszym objawem rozwijającej się DM2 jest na ogół hiperglikemia poposiłkowa, dlatego też u osób z NAFLD należy wykonać test doustnego obciążenia glukozą lub oznaczyć odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA1c).^{52,53}

NAFLD a miażdżycy

Stanowisko zespołu ekspertów

1. U chorych z NAFLD należy rutynowo oceniać ryzyko sercowo-naczyniowe.

2. Uzasadnione jest poddawanie chorych z NAFLD badaniom w kierunku wykrywania wcze-

snych stadiów miażdżycy (np. ultrasonograficzny pomiar grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej).

■ Omówienie

Powikłania sercowo-naczyniowe, a nie choroba wątroby, są najczęstszą przyczyną przedwczesnego zgonu wśród osób z NAFLD. Do niedawna uważano, że zmiany miażdżycowe rozwijają się niezależnie od NAFLD jako konsekwencja tych samych zaburzeń metabolicznych. Wykazano jednak, że sama NAFLD zwiększa ryzyko powikłań naczyniowych niezależnie od klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, IR i innych składowych ZM.^{54,55} Za udziałem NAFLD w patogenezie miażdżycy przemawiają wyniki badań ujawniające silny związek między NAFLD a czynnościowymi i wczesnymi strukturalnymi zmianami naczyniowymi,⁵⁶ przy czym są one najbardziej widoczne w grupie chorych z NASH⁵⁴.

Istnieją dwie hipotezy wyjaśniające rolę NAFLD w patogenezie miażdżycy. Pierwsza z nich postuluje aterogenny wpływ mediatorów uwalnianych do krążenia przez zmienioną chorobowo wątrobę, szczególnie w warunkach zmian zapalno-martwiczych typowych dla NASH.⁵⁷⁻⁶¹ Druga z hipotez podkreśla bezpośredni wpływ NAFLD na rozwój IR i aterogennego profilu lipidowego.⁶² Przemawiają za tym obserwacja poposiłkowej hiperlipidemii u osób z NAFLD oraz obecność we krwi małych cząsteczek LDL.⁶³

Aktualnie nie ma precyzyjnych zaleceń dotyczących badań przesiewowych w kierunku miażdżycy u chorych z NAFLD, jednak biorąc pod uwagę związek między NAFLD a zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, wydaje się zasadne rutynowe poddawanie tych osób badaniom w kierunku zmian naczyniowych, np. ultrasonograficznemu pomiarowi grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej dużego naczynia tętniczego (np. tętnicy szyjnej). Postępowanie takie może zwiększyć odsetek wcześniej wykrywanych chorób sercowo-naczyniowych i decydować o wdrożeniu efektywniejszego leczenia zaburzeń metabolicznych w ramach pierwotnej prewencji tych chorób.⁶⁴

■ NAFLD i inne choroby współistniejące

■ Stanowisko zespołu ekspertów

1. U kobiet z zespołem policystycznych jajników oraz u pacjentów z bezdechem sennym należy oznaczyć aktywność aminotransferaz i wykonać badanie USG wątroby.

2. U pacjentów z NAFLD dotychczas nieleczonych należy zmierzyć ciśnienie tętnicze oraz oznaczyć stężenia triglicerydów, a także frakcji HDL i LDL cholesterolu.

■ Omówienie

U chorych z NAFLD stwierdza się zwiększoną częstość występowania hiperlipidemii (45–76%) i nadciśnienia tętniczego (32–46%), a także – choć w mniejszym stopniu – niedoczynności tarczycy, zespołu policystycznych jajników (PCOS), niewydolności przysadki, niewydolności nerek, łuszczycy, osteoporozy i obturacyjnego bezdechu sennego.^{3,65-67} Hiperlipidemia zwykle przyjmuje postać hipertriglicerydemii, często ze zmniejszonym stężeniem HDL i prawidłowym lub zwiększonym stężeniem LDL. U osób z PCOS lub bezdechem sennym stwierdza się bardziej zaawansowaną NAFLD niż u podobnych pacjentów bez tych chorób.^{66,68} Nadciśnienie tętnicze zwiększa 2-krotnie szybkość progresji włóknienia wątrobowego.³ U chorych z NAFLD występuje też około 2-krotnie większa i niezależna od otyłości skłonność do rozwoju różnych nowotworów, głównie raków macicy, żołądka, trzustki i jelita grubego.⁶⁹

■ NAFLD i rak wątrobowokomórkowy

■ Stanowisko zespołu ekspertów

1. Chorzy z marskością wątroby na podłożu NAFLD podlegają tym samym zasadom nadzoru onkologicznego jak chorzy z marskością o innej etiologii (USG i ew. AFP co 6 mies.).

2. Aktualnie nie zaleca się prowadzenia nadzoru ultrasonograficznego ani laboratoryjnego (AFP) u chorych z NAFLD bez marskości wątroby.

■ Omówienie

W związku z rosnącą częstością rozpoznawania NAFLD również częstość występowania HCC rozwijającego się na podłożu tej choroby wykazuje

tendencję wzrostową. W Stanach Zjednoczonych odnotowuje się wzrost o 9% rocznie częstości występowania HCC na podłożu NAFLD. Towarzyszy temu wzrost liczby zgonów i liczby kandydatów do przeszczepienia wątroby z powodu HCC na podłożu NAFLD.^{3,67,70,71} HCC rozwija się głównie u chorych z marskością wątroby, ale może się też pojawić we wcześniejszych stadiach NAFLD.⁷² Skąpa wiedza o czynnikach decydujących o nowotworzeniu wątrobowym w NAFLD bez marskości wątroby sprawia, że nie zaleca się nadzoru onkologicznego nad tymi chorymi, natomiast u chorych z marskością wątroby nadzór opiera się na badaniu USG wątroby wykonywanym w odstępach 6-miesięcznych z oznaczaniem lub bez oznaczania stężenia α -fetoproteiny (AFP) we krwi. Ryzyko wystąpienia HCC w marskiej wątrobie w przebiegu NAFLD jest mniejsze niż w marskości spowodowanej zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) lub C (HCV) oraz nadużywaniem alkoholu.^{3,63} W porównaniu z chorymi na HCC na podłożu zakażenia HCV chorzy na HCC zależnego od NAFLD są na ogół starsi i mają obciążenia kardiologiczne, a rozmiary guza są większe i tacy chorzy są rzadziej kwalifikowani do leczenia radykalnego.^{3,73-75}

W Polsce mimo dużej liczbie populacji osób z nadwagą i otyłością nie obserwuje się jeszcze wzrostu liczby przeszczepień wątroby z powodu marskości na podłożu NAFLD, nie ma natomiast danych na temat występowania HCC w NAFLD.

Diagnostyka NAFLD

Biopsja wątroby

Stanowisko zespołu ekspertów

1. Biopsję wątroby należy rozważyć u chorych z dużym prawdopodobieństwem obecności NASH, czyli pełnoobjawowym ZM, zwłaszcza z otyłością, DM2 lub nadciśnieniem tętniczym.

2. Biopsję wątroby należy wykonać w przypadku:

- 1) podejrzania na podstawie badań nieinwazyjnych zaawansowanego włóknienia/marskości wątroby
- 2) rozpoznania chorób wątroby współistniejących z NAFLD (np. hemochromatozy dziedzicznej)
- 3) w celu oceny udziału NAFLD w patologii wątrobowej w przebiegu innych chorób (np. wirusowego zapalenia wątroby typu C).

Omówienie

Biopsja wątroby stanowi „złoty standard” w diagnostyce NAFLD, ale w wielu przypadkach wstępne rozpoznanie można oprzeć na diagnostyce obrazowej lub elastografii. Kryterium histopatologicznym NAFLD jest stłuszczenie $\geq 5\%$ hepatocytów.⁷⁶ Biopstat powinien mieć długość przynajmniej 2 cm i zawierać 11 lub więcej przestrzeni wrotno-żółciowych. Podstawowymi barwieniami są barwienie hematoksyliną i eozyną oraz barwienie według Massona (barwienie włókien kolagenowych).

Rozpoznanie NASH jest klinicznie istotne nie tylko w związku z rokowaniem, ale też z powodu konieczności podjęcia działań zapobiegających rozwojowi DM2 i miażdżycy oraz rozpoczęcia terapii mającej na celu regresję NASH. Biopsja wątroby jest obecnie jedynym badaniem, które pozwala odróżnić NAFL od NASH. Rozpoznanie NASH wymaga współistnienia ze stłuszczeniem wielokropowym zarówno zwyrodnienia balonowatego cytoplazmy hepatocytów, jak i zapalenia zrazikowego (typowo w strefie 3).^{77,78} Wynika z tego, że nie można rozpoznać NASH, jeśli w obrazie histopatologicznym stwierdza się:⁴

- 1) samo stłuszczenie
- 2) stłuszczenie z zapaleniem zrazikowym lub wrotnym, bez zwyrodnienia balonowatego hepatocytów
- 3) stłuszczenie ze zwyrodnieniem balonowatym hepatocytów, ale bez stanu zapalnego.

Włóknienie nie stanowi obligatoryjnego kryterium diagnostycznego NASH. Poza wymienionymi kryteriami NASH badanie histologiczne może ujawnić: obecność łagodnego procesu zapalnego przestrzeni wrotnych (zwłaszcza u dzieci),⁷⁹ ciała Mallory'ego, zwyrodnienie wodniczkowe (glikogenowe) jąder hepatocytów, PAS-dodatnie ziarnistości w komórkach Kupffera oraz małego stopnia hemosyderozę hepatocytów okołowrotnych i/lub komórek układu siateczkowo-śródbłonkowego, złogi kolagenu i innych włókien macierzy pozakomórkowej lokalizujące się początkowo wzdłuż naczyń zatokowych i wokół hepatocytów (włóknienie typu drutu kolczastego).

Badanie histologiczne nie odróżnia NASH od łagodnego alkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby.⁸⁰ Ponadto w miarę progresji NAFLD zanikają histologiczne cechy NASH

włącznie ze stłuszczeniem, stąd często marskość na podłożu NAFLD jest traktowana jako „marskość kryptogenna”.

Do ustalenia nasilenia NASH stosuje się skale punktowe, które są przydatne w ocenie rokowniczej i monitorowaniu zmian zachodzących pod wpływem leczenia, lecz nie służą do rozpoznawania NASH.⁷⁷ Pierwszą z nich jest system punktowy aktywności NAFLD (NAFLD Activity Score – NAS).⁴ Wynik NAS mieści się w przedziale 0–8 – jest to suma punktów z oceny stłuszczenia, zapalenia płacikowego i zwyrodnienia balonowatego (nie uwzględnia włóknienia). W badaniach klinicznych wyniki 0–2 punktów wykluczały NASH, natomiast w zakresie 5–8 punktów przeważnie potwierdzały NASH.⁷⁸

Drugim systemem oceny jest SAF (Steatosis, Activity, Fibrosis).⁸¹ Stłuszczenie, aktywność zapalna i włóknienie ocenia się odrębnie, a suma punktów dla zapalenia płacikowego i zwyrodnienia balonowatego jest miernikiem aktywności NASH (przedział 0–4). Włóknienie w tym systemie klasyfikuje się w 5 stopniach: 0 – nieobecne, 1 – okołozatokowe w strefie płacikowej 3, 2 – wrotne z okołozatokowym w strefie płacikowej 3, 3 – mostowe i 4 – marskość.

Modyfikacją SAF jest system NASH CRN, w którym stadium włóknienia jest opisywane osobno, niezależnie od oceny aktywności według NAS.⁸² W systemie NASH CRN pierwszy stopień włóknienia dzieli się na 3 podstopnie: 1a i 1b odpowiadają włóknieniu okołozatokowemu w strefie płacikowej 3, zróżnicowanemu według nasilenia odkładania kolagenu (a – delikatny lub b – gęsty), natomiast podstopień 1c oznacza włóknienie wrotne lub okołowrotne. Zainteresowanie dynamiką histologicznych zmian w wątrobie zachęciło konsorcjum patologów do utworzenia algorytmu FLIP (Fatty Liver Inhibition or Progression) oceniającego zahamowanie lub progresję NAFLD na podstawie skali punktowej SAF.⁸³

Biopsję wątroby wykonuje się również w przypadku wątpliwości diagnostycznych dotyczących: istnienia NAFLD, podejrzenia marskości wątroby oraz współistnienia z NAFLD innych chorób wątroby, np. autoimmunologicznego zapalenia wątroby (duża aktywność aminotransferaz, duże miano autoprzeciwciał) lub hemochromatozy dziedzicznej

(duże stężenie ferrytyny, zwiększone wysycenie transferyny, mutacja C282Y).

Biopsja wątroby ma liczne ograniczenia. Jej inwazyjny charakter wiąże się z ryzykiem powikłań, a nawet zgonu. Z tego powodu nie może pełnić funkcji badania przesiewowego lub pierwszoplanowego w diagnostyce NAFLD. Podczas gdy stłuszczenie jest procesem o równomiernej dystrybucji w wątrobie, to dystrybucja i nasilenie zapalenia/włóknienia wykazują regionalne różnice, co może skutkować oceną nieadekwatną dla całego narządu (błąd próby), zważywszy na to, że za pomocą biopsji ocenia się tylko niewielką (1/50 000) część mięszu wątroby. Ponadto pólnościowy charakter oceny histologicznej jest źródłem istotnych różnic w ocenie tych samych preparatów przez różnych patomorfologów.

■ Nieinwazyjna ocena zaawansowania NAFLD

■ Stanowisko zespołu ekspertów

1. Zaleca się USG jako metodę wykrywania stłuszczenia wątroby.
2. Aktualnie nie zaleca się żadnego nieinwazyjnego badania do rozpoznania NASH.
3. U pacjentów, u których podejrzewa się włóknienie wątroby, zaleca się wykonanie badania elastograficznego, najlepiej w połączeniu z testami FIB-4, NAFLD Fibrosis Score lub BARD.
4. Interpretacja wyniku badania nieinwazyjnego musi być ostrożna – powinna uwzględniać uwarunkowania kliniczne i ograniczenia metody, a w przypadkach diagnostycznie wątpliwych rozstrzygająca jest biopsja wątroby.

■ Omówienie

■ Stłuszczenie

Najpowszechniej stosowaną metodą rozpoznawania stłuszczenia wątroby, a zarazem NAFLD ze względu na dostępność i mały koszt jest USG. Czułość i swoistość USG w rozpoznawaniu stłuszczenia wątroby ocenia się odpowiednio na 88% i 91%.⁸⁴ Wadą USG jest ograniczona przydatność diagnostyczna w stłuszczeniu małego stopnia⁸⁵ oraz u osób z BMI ≥ 40 kg/m².⁸⁶ Rzadziej do rozpoznawania stłuszczenia wątroby używa się rezonansu magnetycznego (zwiększona intensywność

Tabela 3. Diagnostyczna wydolność badań nieinwazyjnych w rozpoznawaniu marskości wątroby u chorych z NAFLD^a

System	Oceniane parametry	Liczba badanych	Punkty odjęcia dla marskości	AUROC
APRI	AST, PLT	2327	1,0–2,0	0,76
NAFLD fibrosis score	wiek, glukoza, BMI, PLT, albumina, iloraz AST/ALT	1830	–0,014 >0,675	0,83
FIB-4	wiek, AST, ALT, PLT	1872	>3,25	0,85
BARD	BMI, iloraz AST/ALT, T2DM	1038	>2	0,76
metody elastograficzne	VCTE	1780	10,3–11,3	0,94
	2D-SWE	156	13 kPa	0,92
	MRE	340	4,1–6,7	0,97

^a Uwzględniono wyłącznie metaanalizy badań, w których oceniano obraz histopatologiczny wątroby. AUROC – pole pod krzywą ROC, BMI – wskaźnik masy ciała; PLT – płytki krwi; ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; T2DM – cukrzyca typu 2; VCTE – dynamiczna elastografia impulsowa; 2D-SWE – dwuwymiarowa elastografia fali poprzecznej; MRE – elastografia rezonansu magnetycznego.

NAFLD fibrosis score (NFS): <http://nafldscore.com>; NFS: < -1,455 = stopnie włóknienia 0–2; –1,455 do 0,675 (rozpoznanie niepewne)

FIB-4: <http://www.mdapp.co/fibrosis-4-fib-4-score-calculator-107>; FIB-4: <1,45 = stopnie włóknienia 0–1; 1,45–3,25 (rozpoznanie niepewne)

sygnału w obrazach T₁-zależnych). Techniki oparte na rezonansie magnetycznym, takie jak protonowa spektroskopia (¹H-MRS) czy ocena protonowej gęstości frakcji tłuszczowej (MRI-PDF), pozwalają precyzyjnie ustalić zawartość tłuszczu w wątrobie, jednak ze względu na duży koszt i ograniczoną dostępność są wykorzystywane głównie w badaniach klinicznych sprawdzających skuteczność nowych leków. Funkcja kontrolowanego tłumienia fali (CAP), zintegrowana z pomiarem elastograficznym, służy do orientacyjnej oceny stopnia stłuszczenia wątroby, a jej przydatność diagnostyczna jest weryfikowana w prowadzonych obecnie badaniach.

W badaniach populacyjnych jako narzędzia służące do identyfikacji osób ze stłuszczeniem wątroby akceptuje się panele Fatty Liver Index (FLI), SteatoTest lub NAFLD Liver Fat Score,⁸⁷ oparte na łatwo dostępnych danych, takich jak wiek, BMI, liczba płytek krwi, aktywność aminotransferaz, stężenie albumin, rozpoznanie DM2 czy obwód talii. W indywidualnych przypadkach mogą występować istotne różnice między oceną stłuszczenia tą metodą a badaniem histologicznym.⁸⁸

■ Zapalenie

Rozpoznanie NASH ma istotne znaczenie rokownicze, gdyż po 20 latach od rozpoznania ta postać choroby wiąże się z 6–9-krotnie większym ryzykiem zgonu z powodu niewydolności wątroby lub HCC.^{67,89}

Dostępne badania biochemiczne i obrazowe nie pozwalają na odróżnienie izolowanego stłuszczenia wątroby od NASH. Zwiększona aktywność aminotransferaz, nieulegająca obniżeniu po zmianie stylu życia, przemawia za NASH, jednak nie stwierdza się korelacji aktywności tych enzymów z obrazem histopatologicznym wątroby. Analizowano znaczenie diagnostyczne markerów martwicy/apoptozy hepatocytów (np. fragmentów M30 i M65 cytokeratyny 18), stresu oksydacyjnego lub zapalenia, lecz nie spełniły one oczekiwań w diagnostyce NASH.⁹⁰ Aktualnie nie zaleca się żadnego badania nieinwazyjnego do rozpoznania NASH.

■ Włóknienie

Spośród wszystkich parametrów histopatologicznych u chorych z NAFLD włóknienie wątroby ma największe znaczenie prognostyczne, gdyż od stopnia II zwiększa się ryzyko przedwczesnego zgonu z przyczyn wątrobowych.^{91,92} Akceptowalną trafność diagnostyczną, definiowaną jako pole pod krzywą ROC >0,75, osiągnęło kilka testów (tab. 3).⁹³

Spośród fibrotestów opartych na wynikach badań biochemicznych najlepiej przebadanymi u chorych z NAFLD są APRI (AST to Platelet Ratio Index), NAFLD Fibrosis Score (NFS), BARD oraz Fibrosis-4 (FIB-4). Testy te sprawdzają się w odróżnianiu zaawansowanego (F3–F4) od niezaawansowanego (F1–F2) włóknienia lub jego nieobecności (F0). Wartość predykcyjna wyniku ujemnego oceny zaawansowanego włóknienia wątroby w przypadku niektórych testów przekracza 90%, dlatego są one głównie wykorzystywane do wykluczenia marskości wątroby.^{94–96} Spośród testów objętych ochroną patentową i opartych na parametrach laboratoryjnych nieoznaczonych rutynowo największe znaczenie mają Enhanced Liver Fibrosis (ELF) i FibroTest.^{95,97}

Spośród metod opartych na ocenie właściwości fizycznych włókniejącej wątroby najczęściej stosowane

wane są techniki elastograficzne, które dokonują pomiaru sztywności tkankowej. Najwięcej dotychczas opublikowanych badań klinicznych u chorych z NAFLD dotyczy zastosowania dynamicznej elastografii impulsowej (VCTE) firmy FibroScan®. Inne ultradźwiękowe metody elastograficzne to: elastografia fali poprzecznej (SWE), elastografia impulsu mocy promieniowania akustycznego (ARFI) czy naddźwiękowe obrazowanie falą poprzeczną (SSI). Część z tych metod może być zintegrowana z konwencjonalnym ultrasonografem.

VCTE lepiej sprawdza się w rozpoznawaniu zaawansowanego włóknienia na podłożu zakażenia HCV niż w NAFLD, głównie ze względu na słabo poznany wpływ stłuszczenia wątroby na pomiar jej sztywności.⁹⁸ W związku z tym zaawansowane włóknienie lub marskość rozpoznane u chorego z NAFLD za pomocą testów nieinwazyjnych często trzeba potwierdzać za pomocą biopsji wątroby.⁹⁹ Należy również pamiętać, że wyniki elastografii są fałszywie dodatnie w przypadku wzrostu ciśnienia wewnątrzwątrobowego z powodu np. niewydolności prawokomorowej serca, ostrego zapalenia wątroby czy zewnątrzwątrobowej cholestazy. Ponadto istotnym czynnikiem zakłócającym pomiar sztywności wątroby jest otyłość, a zastosowanie sondy XL (gdy odległość między skórą i powierzchnią wątroby wynosi >25 mm) tylko częściowo rozwiązuje ten problem. Kwalifikacja do elastografii i interpretacja wyniku powinny zatem uwzględniać kontekst kliniczny, a rozpoznanie zaawansowanego włóknienia lub marskości wątroby wyłącznie na podstawie elastografii nie powinno być podstawą podejmowania decyzji terapeutycznych i klinicznych (np. kwalifikacja do przeszczepienia wątroby, włączenie do programu nadzoru onkologicznego itd.).¹⁰⁰ Na podstawie metaanaliz badań oceniających VCTE proponuje się punkty odcięcia dla włóknienia stopnia II 7,5–9,5 kPa, dla włóknienia stopnia III 9,6–12,0 kPa oraz dla marskości >12,0 kPa.¹⁰¹⁻¹⁰³

Najbardziej precyzyjną ocenę włóknienia wątroby, mimo wąskiego zakresu pomiarów (2–11 kPa), zapewnia elastografia rezonansu magnetycznego (MRE). Metoda ta ocenia sztywność całej wątroby, a wodobrzusze i otyłość, w odróżnieniu od zwiększonej zawartości żelaza w wątrobie, nie stanowią przeszkody w wykonaniu badania.

MRE jest jednak metodą kosztowną, czasochłonną i trudno dostępną dla chorych w Polsce.^{104,105}

Badania porównujące techniki elastograficzne z fibrotestami opartymi na wynikach badań biochemicznych wykazały, że elastografia jest dokładniejszym niż fibrotesty narzędziem nieinwazyjnej oceny włóknienia wątroby,¹⁰⁵ jednak kombinacje obu typów badań pozwalają na bardziej precyzyjną ocenę włóknienia wątroby niż każda z tych metod oddzielnie.¹⁰⁶ Ponadto elastografia wykonana łącznie z NFS jest badaniem kosztowo efektywnym.¹⁰⁷

Algorytm diagnostyczny zaawansowanych postaci NAFLD

Stanowisko zespołu ekspertów

1. Nie zaleca się powszechnego wykonywania badań przesiewowych w kierunku NAFLD za pomocą elastografii.

2. U pacjentów ze stłuszczeniem wątroby zaleca się dwustopniową diagnostykę zaawansowania NAFLD:

1) wykonanie testu FIB-4

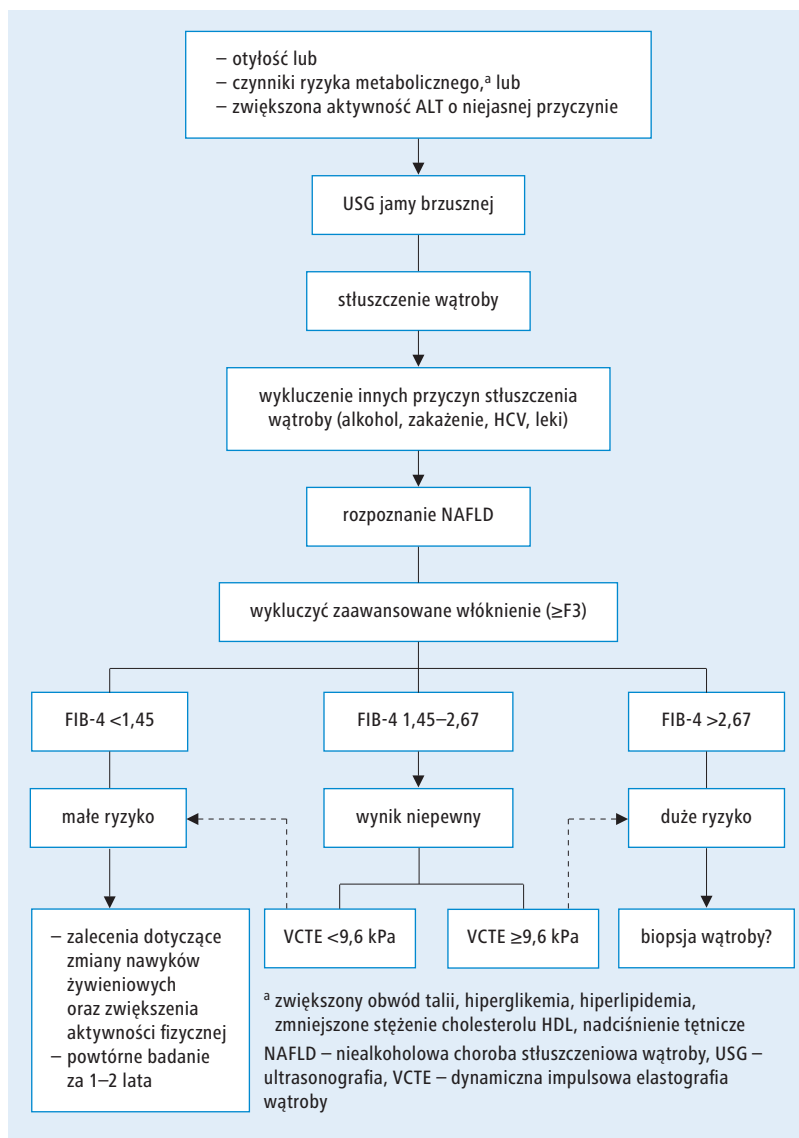
2) wykonanie elastografii (w przypadku FIB-4 >1,45).

3. Wyniki FIB-4 >2,67 lub VCTE \geq 9,6 kPa świadczą o zaawansowanym włóknieniu wątroby. W stadium skompensowanej choroby wątroby rozpoznanie to powinno zostać potwierdzone w badaniu histologicznym.

Omówienie

Mimo postępu, jaki się dokonał na polu nieinwazyjnych metod wykrywających włóknienie wątroby, nie ma obecnie uniwersalnego i powszechnie akceptowanego algorytmu wykrywania zaawansowanej NAFLD. W wielu ośrodkach europejskich u osób z czynnikami ryzyka metabolicznego korzysta się we wstępnej diagnostyce NAFLD z elastografii i jednego z fibrotestów (zwykle NFS lub FIB-4). Nie zaleca się jednak wykonywania u wszystkich chorych z NAFLD badania elastograficznego, gdyż ze względu na duży odsetek wyników fałszywie dodatnich wielu chorych byłoby niepotrzebnie poddawanych biopsji wątroby.

Przy tworzeniu algorytmu diagnostycznego, który będzie przydatny w praktyce, należy brać



Ryc. 1. Schemat postępowania diagnostycznego u pacjenta z NAFLD w kwalifikacji do biopsji wątroby

pod uwagę uwarunkowania lokalne. VCTE nie jest obecnie w Polsce badaniem powszechnie dostępnym, podobnie jak fibrotesty objęte ochroną patentową. Z tego powodu nie można ich zalecać na wczesnych etapach diagnostycznych. Jako że wstępna diagnostyka odbywa się głównie w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, należy przyznać pierwszeństwo testom opartym na łatwo dostępnych wynikach badań biochemicznych i demograficznych. Test APRI w rozpoznawaniu marskości wątroby ma zbyt małą czułość diagnostyczną (63%), natomiast czułość diagnostyczna testów FIB-4 i NFS wynosi 77–80%. W warunkach

podstawowej opieki zdrowotnej należy przyznać priorytet FIB-4, gdyż wymaga on tylko następujących danych: wiek, aktywność ALT i AST oraz liczba płytek krwi. FIB-4 jest również przydatny w przewidywaniu łagodnego i umiarkowanego włóknienia w NAFLD.¹⁰⁸ W celu popularyzacji FIB-4 należy zadbać o stworzenie aplikacji tego testu na urządzenia mobilne.

Proponowany algorytm diagnostyczny przedstawiono na **rycynie**. Dotyczy on pacjentów, u których w konwencjonalnym badaniu USG stwierdzono stłuszczenie wątroby oraz wykluczono regularne spożywanie alkoholu w ilościach przekraczających 2 jednostki u kobiet i 3 jednostki u mężczyzn na dobę. W diagnostyce wykluczającej wtórne stłuszczenie wątroby należy także wziąć pod uwagę przyjmowane przez chorego leki (np. metotreksat, glikokortykosteroidy, amiodaron, tamoksyfen, leki przeciwdepresyjne), inne choroby metaboliczne (hemochromatoza dziedziczna, choroba Wilsona, niedobór alfa₁-antytrypsyny, wrodzona hipobetalipoproteinemia, niedobór kwaśnej lipazy lizosomalnej) oraz choroby zapalne jelit.

Zarówno chorzy kwalifikowani do grupy dużego ryzyka, z szacunkowym prawdopodobieństwem marskości wątroby na poziomie 30% (FIB-4 >2,67), jak i ci, u których ryzyko jest nieokreślone (FIB-4 1,45–2,67), powinni zostać skierowani na badanie elastograficzne.¹⁰⁹ Osoby z NAFLD z wynikiem FIB-4 <1,45 należy poddać powtórnej ocenie po upływie 1–2 lat w zależności od współistniejących chorób wchodzących w skład ZM. Wynik elastografii wskazujący na istotne lub zaawansowane włóknienie wątroby wymaga specjalistycznej konsultacji, najczęściej z wykonaniem biopsji wątroby.

Leczenie NAFLD

Zmiany dotyczące stylu życia

Zalecenia

1. U pacjentów z BMI ≥ 25 kg/m² zaleca się redukcję BMI o co najmniej 5%, z utratą nie więcej niż 0,5 kg/tydzień. [A1]

2. Redukcję masy ciała należy osiągać poprzez zmniejszenie energetyczności diety w połączeniu z wysiłkiem fizycznym. [A1]

3. Zaleca się ograniczenie energetyczności diety u osób z nadwagą lub otyłością o 30% w stosunku do całkowitego zapotrzebowania energetycznego (redukcja o 750–1000 kcal dziennie), przy minimalnej podaży dobowej 1200 kcal. [A1]

4. Zalecany wysiłek fizyczny powinien mieć umiarkowane nasilenie, dostosowane do możliwości fizycznych chorego. [A1]

5. Proces redukcji masy ciała u chorych z BMI ≥ 35 kg/m² poza zaleceniami dietetycznymi może wymagać farmakoterapii i/lub zabiegu bariatrycznego, dlatego zaleca się, aby był prowadzony w ośrodkach specjalistycznych. [A1]

6. Zaleca się ograniczenie w diecie cukrów prostych i tłuszczów nasyconych na rzecz tłuszczów jedno- i wielonienasyconych. [A1]

7. Kawa wypijana w ilości przynajmniej 2 filiżanki dziennie może mieć korzystny wpływ na przebieg NAFLD. [B2]

■ Omówienie

W leczeniu NAFLD zasadnicze znaczenie ma modyfikacja stylu życia polegająca na zmianie nawyków żywieniowych oraz zwiększeniu aktywności fizycznej w celu uzyskania redukcji masy ciała. Utrata masy ciała u osób z BMI ≥ 25 kg/m² ma fundamentalne znaczenie dla redukcji stłuszczenia wątroby.^{110,111} Proces zmniejszania masy ciała powinien odbywać się stopniowo. Udowodniono, że redukcja masy ciała o 5% powoduje zmniejszenie stłuszczenia wątroby, lecz nie ma wpływu na stopień włóknienia. Z kolei utrata $\geq 7\%$ wyjściowej masy, znacznie rzadziej osiągnana przez chorych, poprawia parametry histopatologiczne charakteryzujące NASH.¹¹⁰ U chorych na DM2 lub ze stanem przedcukrzycowym można rozważyć zastosowanie metforminy jako leku wspomagającego utratę masy ciała.

■ Dieta

W praktyce u osób z nadwagą lub otyłych dąży się do zmniejszenia energetyczności diety o 30% w stosunku do całkowitego zapotrzebowania energetycznego (redukcja o 750–1000 kcal dziennie).^{112,113} Celem takiego postępowania jest ubytek masy ciała o 0,5 kg na tydzień. Diety o zbyt małej energetyczności powodujące szybką utratę masy ciała mogą się przyczyniać do progresji zmian w wątrobie.

Wyniki badań wskazują na pozytywną rolę diety śródziemnomorskiej w profilaktyce NAFLD i redukcji prawdopodobieństwa wystąpienia NASH.¹¹⁴ Dieta ta daje korzystne efekty wątrobowe nawet bez zmiany masy ciała.^{115,116} Zawiera ona duże ilości jedno- i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (głównie oliwy), roślinnych polifenoli, witamin o działaniu przeciwzapalnym i przeciwutleniającym oraz błonnika roślinnego. Po 6 lub 12 miesiącach od wprowadzenia diety śródziemnomorskiej obserwowano poprawę parametrów gospodarki lipidowej i węglowodanowej oraz zmniejszenie aktywności ALT niezależnie od redukcji masy ciała czy objętości tłuszczu trzewnego.¹¹⁷ Pod kątem ich przydatności w leczeniu NAFLD rozpatrywane są również diety DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) oraz japońska (charakteryzująca się dużym spożyciem ryżu, produktów sojowych, ryb i warzyw).

Przestrzeganie zaleceń dietetycznych stwarza trudności większości pacjentom.¹¹⁰ Możliwe przyczyny takiego stanu rzeczy to bariery psychologiczne, niewłaściwe nastawienie do kontynuowania restrykcji energetycznych lub brak możliwości korzystania z porad wykwalifikowanego dietetyka.

■ Cukry proste

Cukry proste, szczególnie fruktoza, odgrywają ważną rolę w procesie wątrobowej lipogenezy i rozwoju IR.¹¹⁸ Duże spożycie fruktozy lub glukozy dodanych do napojów lub produktów spożywczych wiąże się ze wzrostem ryzyka chorób metabolicznych (w tym NAFLD), jednak wyniki przeglądów systematycznych i metaanaliz wskazują, że ograniczenie spożycia cukrów prostych bez innych modyfikacji dietetycznych nie przynosi spodziewanych korzyści.^{118,119}

■ Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3

Diety o zwiększonej zawartości tłuszczów, zwłaszcza nasyconych, przyczyniają się do odkładania lipidów w hepatocytach. W przeciwieństwie do tego tłuszcze zawierające wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFA), szczególnie omega-3, wywierają korzystne efekty metaboliczne i pozytywnie wpływają na ryzyko sercowo-naczyniowe i NAFLD.¹²⁰⁻¹²³ W żywieniu pacjentów z NAFLD

należy stosować dietę o zmniejszonej zawartości tłuszczu ogółem, z ograniczeniem tłuszczów nasyconych na rzecz jedno- i wielonienasyconych. Wyniki przeglądu systematycznego nie dają jednak podstaw do tego, by przypisać tłuszczom nasyconym dominującą rolę w progresji NAFLD.¹²⁴

Dla stanu metabolicznego wątroby ważna wydaje się równowaga między PUFA omega-3 o działaniu przeciwzapalnym, wykorzystywanymi do syntezy eikozanoidów i lipidów błon komórkowych, oraz PUFA omega-6 mającymi działanie prozapalne. Optymalny stosunek kwasów omega-3 do omega-6 w diecie wynosi 4:1.¹²⁵ Suplementacja PUFA omega-3 u pacjentów z NAFLD prowadzi do zmniejszenia aktywności ALT we krwi oraz poprawy stężeń cholesterolu całkowitego i HDL, lecz nie zmniejsza włóknienia wątroby.¹²⁶

■ Kawa

Wypijanie 2–3 filiżanek kawy dziennie zmniejsza IR oraz ryzyko rozwoju i progresji NAFLD.¹²⁷ Chociaż ryzyko progresji NAFLD jest odwrotnie proporcjonalne do konsumpcji kawy, konieczne są dalsze badania w celu ustalenia, jaka ilość kawy wywiera działanie hepatoprotekcyjne.¹²⁸

■ Alkohol

Otyłość 2-krotnie zwiększa efekt hepatotoksyczny alkoholu spożywanego regularnie w umiarkowanych lub dużych ilościach.¹²⁹ Badania oceniające wpływ małych ilości alkoholu na ryzyko pojawienia się i przebieg kliniczny NAFLD dostarczają sprzecznych informacji.¹³⁰ Pacjentowi należy przekazać informację o szkodliwości regularnego picia alkoholu w umiarkowanych i dużych ilościach. Akceptowaną ilością, głównie wina wypijanego w trakcie posiłków, są 2 jednostki (20 g) dziennie dla mężczyzn i 1 jednostka (10 g) dla kobiet.¹³¹

■ Aktywność fizyczna

Większość pacjentów z NAFLD prowadzi siedzący tryb życia,¹³² tymczasem istnieją mocne dane naukowe potwierdzające, że ćwiczenia fizyczne powodują zmniejszenie stopnia stłuszczenia wątroby oraz przynoszą poprawę w zakresie markerów laboratoryjnych uszkodzenia komórek wątrobowych. Metaanaliza 19 RCT wskazuje, że u chorych z NAFLD ćwiczenia aerobowe po-

łączone z leczeniem dietetycznym mają dużą skuteczność w normalizacji aktywności surowiczej ALT.¹³³ Zastosowanie progresywnego treningu siłowego skutkowało redukcją wartości HOMA-IR (nawet bez istotnego wpływu na BMI), podczas gdy dieta i trening aerobowy poprawiały zarówno HOMA-IR, jak i BMI. Inna metaanaliza potwierdziła wpływ aktywności fizycznej na redukcję stłuszczenia wątroby, a największą redukcję zawartości tłuszczu w wątrobie obserwowano u osób otyłych. Na ogół zaleca się wykonywanie ćwiczeń aerobowych przez co najmniej 150 minut tygodniowo lub wydłużenie czasu przeznaczonego na aktywność fizyczną o więcej niż 60 minut na tydzień. Wykazano jednak, że umiarkowanie intensywne aktywność fizyczna szybko prowadzi do zmniejszenia zawartości lipidów w wątrobie bez względu na czas trwania samego treningu i liczbę sesji treningowych w tygodniu.¹³⁴ Do ćwiczeń aerobowych o umiarkowanej intensywności należą na przykład podnoszenie lekkich ciężarów, jazda na rowerze w stałym tempie lub gra w tenisa przez co najmniej 10 minut.¹³⁵ Stosowanie ćwiczeń o umiarkowanej intensywności (3,0–5,9 MET; MET – ekwiwalent metaboliczny używany do oceny wysiłku fizycznego; 1 MET odpowiada przeciętnemu wydatkowi energetycznemu podczas pozostawania w spoczynku) nie prowadziło do regresji NASH ani włóknienia wątrobowego, lecz dopiero zwiększenie intensywności ćwiczeń (>6 MET) i podwojenie zalecanego czasu przeznaczonego na energiczne ćwiczenia wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zaawansowanego włóknienia wątroby.¹³²

W grupie osób o prawidłowej masie ciała ryzyko NAFLD rośnie, gdy aktywność fizyczna nie przekracza 2 godzin tygodniowo. W tej grupie chorych zaleca się systematyczną aktywność fizyczną o umiarkowanej intensywności, np. szybki chód, jazdę na rowerze w regularnym tempie, pływanie czy taniec.

■ Leczenie farmakologiczne

■ Zalecenia

1. U chorych z NAFLD bez NASH i włóknienia w badaniu histologicznym zaleca się ograniczenie postępowania terapeutycznego do chorób współ-

istniejących (DM2, hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze). [A1]

2. NAFLD z hipercholesterolemią nie stanowi przeciwwskazania do stosowania statyn lub ezetymibu, mimo zwiększonej aktywności aminotransferaz we krwi. [A1]

3. Aktualnie nie ma wystarczająco skutecznych i bezpiecznych leków, które można bez zastrzeżeń zalecać w przewlekłej terapii NASH. [B1]

4. U chorych z histologicznie potwierdzonym NASH z towarzyszącą DM2 i bez otyłości w pierwszej kolejności można rozważyć leczenie pioglitazonem (przed zastosowaniem leku należy przedyskutować z chorym korzyści i ryzyko związane z taką terapią). [B1]

W dalszej kolejności można rozważyć zastosowanie leków inkretynowych. [B2]

5. U chorych z NASH bez współistniejącej DM2 w pierwszej kolejności można rozważyć leczenie witaminą E w dawce 800 IU/d (przed zastosowaniem leku należy przedyskutować z chorym korzyści i ryzyko związane z taką terapią). [B1]

6. Sugeruje się niestosowanie pioglitazonu i witaminy E u pacjentów bez potwierdzonego NASH oraz u chorych z marskością na podłożu NASH lub marskością kryptogenną. [B2]

7. Sugeruje się, aby u chorych z zaawansowaną NAFLD (NASH z włóknieniem lub bez włóknienia) nie stosować tzw. leków hepatoprotekcyjnych, w tym preparatów zawierających ostropest, tymonacyk, fosfolipidy, karczoch, asparagian ornityny, gdyż nie mają one istotnego wpływu na wykładniki histologiczne NASH i włóknienie wątrobowe. [B2]

8. Zanim zostaną wprowadzone do lecznictwa leki hamujące postęp NAFLD, u chorych ze stłuszczeniem wątroby i nieokreślonym histologicznie zaawansowaniem choroby (np. gdy chory nie wyraził zgody na wykonanie biopsji) można rozważyć jako terapię wspomagającą zastosowanie tzw. leków hepatoprotekcyjnych, pod warunkiem wystąpienia podczas ich stosowania istotnego zmniejszenia aktywności ALT. [B4]

■ Omówienie

Według zgodnego stanowiska renomowanych towarzystw naukowych farmakoterapię chorób wątroby powinno się wdrażać tylko u pacjentów

z histologicznie potwierdzonym NASH, zwłaszcza ze zwłóknieniem wątroby co najmniej 2 stopnia. Kandydatami do farmakoterapii są również chorzy bez włóknienia lub z włóknieniem 1 stopnia (F1), należący do grupy dużego ryzyka progresji NAFLD, czyli z kilkoma składowymi ZM, głównie DM2, zwłaszcza jeśli współistnieje z nadciśnieniem tętniczym.³ U pacjentów ze stłuszczeniem wątroby bez zapalenia i włóknienia farmakoterapia powinna się koncentrować wyłącznie na składowych ZM, czyli leczeniu DM2, hiperlipidemii i nadciśnienia tętniczego. W leczeniu nadciśnienia tętniczego preferuje się sartany lub inhibitory konwertazy angiotensyny, a w leczeniu hiperlipidemii statyny. Zwiększona aktywność ALT nie stanowi przeciwwskazania do stosowania statyn.¹³⁶ Poważne reakcje hepatotoksyczne są bardzo rzadkie, stąd nie ma potrzeby ścisłego monitorowania wskaźników czynności wątroby podczas stosowania statyn, jednak pojawienie się żółtaczk lub stwierdzenie istotnego zwiększenia aktywności ALT w przygodnym badaniu jest sygnałem do natychmiastowego odstawienia leku.

W leczeniu tak powszechnej choroby jak NAFLD należy wziąć również pod uwagę uwarunkowania lokalne, takie jak szeroka dostępność leków i suplementów diety niewystarczająco przebadanych w tym wskazaniu, powszechne ich stosowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi oraz regulacje prawne dotyczące polityki marketingowej. Wobec trudności z szybkim uregulowaniem tych praktyk należy stwierdzić, że żaden z dostępnych na rynku preparatów „hepatoprotekcyjnych” nie ma istotnego wpływu na NASH i włóknienie wątroby, a więc nie jest zalecany do stosowania w tych stanach. Część pacjentów z NAFLD nie wyraża zgody na biopsję wątroby i nie stosuje się ściśle do zaleceń dietetycznych, a jednocześnie pokłada duże nadzieje w terapii preparatami „hepatoprotekcyjnymi” i często stosuje je na własną rękę. Aktualnie wydaje się rozsądne, aby – zanim staną się dostępne skuteczne i bezpieczne leki ukierunkowane na NASH lub włóknienie wątroby – u chorych z grupy małego ryzyka wątrobowego (FIB-4 <1,45) uznać za dopuszczalne stosowanie bezpiecznych preparatów o udokumentowanych efektach przeciwpalnych, antyoksydacyjnych lub hamujących apoptozę hepatocytów (leki hepatoprotekcyjne, UDCA).^{137,138}

■ Leczenie chorych z NASH i cukrzycą typu 2

W ostatnim dziesięcioleciu dokonał się duży postęp w terapii DM2. Uwzględniając fakt, że prawidłowa kontrola metaboliczna DM2 zmniejsza narażenie wątroby na szkodliwe czynniki metaboliczne, wybór optymalnej strategii leczenia hipoglikemizującego u chorych z NAFLD ze współistniejącą DM2 ma znaczenie priorytetowe.

Insulina zwiększa lipogenezę i w konsekwencji zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie. Nie wydaje się jednak, aby przewlekła insulinoterapia zwiększała ryzyko rozwoju lub nasilała zaawansowanie stłuszczenia wątroby u chorych na cukrzycę. Sugeruje to mniejsza częstość występowania NAFLD u chorych na DM2 leczonych insuliną w umiarkowanych dawkach, w porównaniu z chorymi nieleczonymi insuliną.³⁹ Rzadkie jest także występowanie NAFLD u dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę typu 1, w której stosowanie insuliny jest obligatoryjne. U chorych leczonych insuliną obserwuje się zmniejszenie systemowej IR. Skutkuje to zmniejszeniem uwalniania kwasów tłuszczowych z adipocytów do krwiobiegu i redukcją ich napływu do wątroby. Zmniejsza się ponadto wątrobowa synteza triglicerydów, a zwiększa sekrecja VLDL. Wymienione efekty działania insuliny nie stanowią zatem przeciwwskazania do jej stosowania u chorych ze stłuszczeniem wątroby, wręcz przeciwnie – sugerują zasadność wczesnego rozpoczynania insulinoterapii, zwłaszcza u chorych z niewyrównaną DM2.¹³⁹

Leki zwiększające wrażliwość na insulinę: uwzględniając rolę insulinooporności w patogenezie zarówno DM2, jak i NAFLD, w terapii tych chorób podejmowane są próby stosowania metforminy i pioglitazonu. W metaanalizie wykazano, że w wyniku leczenia **metforminą** przez 4–12 miesięcy dochodzi do poprawy w zakresie aktywności aminotransferaz, HOMA-IR i BMI, ale bez istotnego korzystnego wpływu na stopień stłuszczenia i NASH.¹⁴⁰ Potwierdziła to niedawno przeprowadzona metaanaliza RCT, w której nie stwierdzono istotnego wpływu metforminy na obraz histopatologiczny **wątroby**.¹⁴¹ W **świeście aktualnych danych** nie zaleca się stosowania metforminy w leczeniu NASH, jest ona natomiast preferowanym lekiem w DM2 z towarzyszącym stłuszczeniem wątroby.¹⁴² **Pioglitazon** jest le-

kiem z grupy tiazolidynodionów zarejestrowanym w Polsce do leczenia DM2 w przypadku nieskuteczności leczenia dietetycznego i nietolerancji metforminy. Lek ten, pobudzając receptor jądrowy aktywowany proliferatorami peroksydomów (PPAR γ), reguluje zaburzone procesy przemian węglowodanów i tłuszczów, w tym glukoneogenezę, β -oksydację kwasów tłuszczowych i transport lipidów.

Największe (101 pacjentów) RCT z użyciem placebo w grupie kontrolnej, oceniające skuteczność pioglitazonu w terapii NASH ze współistniejącym stanem przedcukrzycowym lub DM2, wykazało redukcję histopatologicznej aktywności NASH bez progresji włóknienia, zmniejszenie zawartości lipidów w wątrobie ocenianej za pomocą rezonansu magnetycznego oraz zwiększenie insulinowrażliwości wątroby, mięśni szkieletowych i adipocytów w zdecydowanej większości chorych leczonych pioglitazonem. Stwierdzono ponadto, że korzystny wpływ leku na wszystkie oceniane parametry histologiczne i metaboliczne po pierwszych 18 miesiącach terapii utrzymywał się do końca trwania otwartej fazy badania, tj. do 36. miesiąca. Częstość występowania skutków niepożądanych była niewielka i podobna jak w grupie placebo.¹⁴³ Korzystne efekty działania pioglitazonu na wątrobę oraz aktywność aminotransferaz, glikemii na czczo i stężenia osoczone lipidów u chorych z NAFLD wykazano również w metaanalizach.^{144,145} Rozważając włączenie pioglitazonu u chorego z NASH, należy ocenić potencjalne korzyści i ryzyko oraz przedyskutować to z pacjentem. Pioglitazon powoduje bowiem zatrzymywanie wody w organizmie, przyrost masy ciała i ujawnienie lub nasilenie objawów niewydolności serca. Istnieją także doniesienia o możliwym związku terapii pioglitazonem z osteoporozą i zwiększonym ryzykiem rozwoju raka pęcherza moczowego.³

Aktualnie oczekuje się na wyniki trwających badań klinicznych **nowych leków hipoglikemizujących**, w tym szczególnie agonistów receptora GLP-1 i inhibitorów SGLT2. W wieloośrodkowym RCT wykazano, że stosowanie liraglutylu w dawce 1,8 mg/d s.c. przez 48 tygodni u osób z nadwagą i histologicznie potwierdzonym NASH wiązało się z ustępowaniem tego zespołu u 39% chorych, w porównaniu z 9% chorych w grupie otrzymującej

placebo.¹⁴⁶ Przegląd systematyczny z metaanalizą wyników badań dotyczących skutków działania leków inkretynowych (agonistów receptora GLP-1, w mniejszym stopniu inhibitorów dipeptylopeptydazy-4) u osób z NAFLD, w tym ze współistniejącą DM2, sugerują, że leki te nie tylko zmniejszają aktywność ALT, ale też poprawiają wyniki badań histologicznych i obrazowych wątroby.¹⁴⁷ Podkreśla się także zmniejszenie łaknienia, znaczną redukcję masy ciała oraz zwiększenie termogenezy.^{146,147} Nieliczne badania kliniczne wskazują, że niektóre leki z grupy inhibitorów SGLT2 poza korzystnymi efektami metabolicznymi redukują także masę ciała oraz stopień stłuszczenia i włóknienia wątroby.¹⁴⁸

■ Leczenie chorych z NASH bez cukrzycy typu 2

Leki przeciwutleniające: stres oksydacyjny jest uważany za jedno z ważniejszych ogniw w patogenezie NASH. Istnieje wiele preparatów o działaniu przeciwutleniającym; należą do nich: witamina E (tokoferol), sylimaryna, N-acetylocysteina, podstawowe fosfolipidy, tymonacyk lub glicyryzyna. Jak dotąd dla większości z nich (z wyjątkiem witaminy E) nie ma wysokiej jakości danych z badań klinicznych, które potwierdzałyby ich skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu NASH, stąd obecnie nie mogą być zalecane.

Wyniki 1 RCT wskazują, że stosowanie witaminy E w dawce 800 IU/d nie tylko zmniejsza stopień stłuszczenia wątroby, ale też u około połowy chorych prowadzi do regresji NASH, jednak podobnie jak w przypadku pioglitazonu lek ten nie ma istotnego wpływu na włóknienie wątroby.¹⁴⁹ Nie jest znany optymalny czas stosowania witaminy E, tak jak nie wiadomo, czy jest skuteczna u chorych na DM2 lub z marskością wątroby, stąd u pacjentów z tymi chorobami nie zaleca się takiej terapii. W razie braku poprawy w zakresie aktywności ALT po 6 miesiącach leczenia zaleca się odstawienie witaminy E. Długotrwałe stosowanie witaminy E potencjalnie wiąże się z niekorzystnymi skutkami zdrowotnymi, o czym należy poinformować chorego. Wyniki badań populacyjnych wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia raka gruczołu krokowego u mężczyzn po 50. roku życia i udaru krwotocznego u osób przewlekle przyjmujących witaminę E w dużych dawkach.³

Efekty stosowania podstawowych fosfolipidów oceniano u chorych z NAFLD w 14 RCT (1392 chorych). Stwierdzono znamienne zmniejszenie stężenia lipidów we krwi i aktywności ALT. Wydaje się, że podstawowe fosfolipidy mają również korzystny wpływ na stopień stłuszczenia wątrobowego, jednak efekt ten oceniano wyłącznie ultrasonograficznie.¹⁵⁰ Nie prowadzono badań w grupie chorych z NASH. Lek jest w pełni bezpieczny podczas długotrwałego stosowania.

Leki hipolipemizujące: agoniści PPAR α (fibraty) są stosowane u chorych z hipertriglicydemią lub dyslipidemią aterogenną. Obie choroby często współistnieją z ZM i NAFLD. Nie przeprowadzono jednak badań oceniających wpływ fibratów na przebieg NASH. Chorych z NAFLD ze współistniejącą hipercholesterolemią powinno się leczyć za pomocą statyn i/lub ezetymibu. W badaniu MOZART ezetymib w dawce 10 mg/d nie wpływał na przebieg stłuszczenia wątroby.¹⁵¹ Pozostałe badania oceniające ezetymib i statyny wskazują na potencjalne korzyści ich stosowania u chorych na NAFLD, jednak wszystkie one miały niedociągnięcia metodologiczne.¹⁵²⁻¹⁵⁵

Ze względu na właściwości przeciwzapalne, przeciwutleniające i hamujące apoptozę, jakie wykazuje **kwasi ursodeoksycholowy** (UDCA), przydatność tego leku jest oceniana również w niecholestatycznych chorobach wątroby. Wyniki badań klinicznych z UDCA są rozbieżne. W badaniu amerykańskim UDCA zmniejszał aktywność ALT i stopień stłuszczenia wątroby, lecz podobne efekty obserwowano w grupie placebo.¹⁵⁶ Metaanaliza 12 badań (1160 badanych), w których UDCA stosowano w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przez 3–24 miesięcy w dawkach 10–35 mg/kg, wykazała, że UDCA może zmniejszać aktywność ALT, a w 4 badaniach obserwowano zmniejszanie stopnia stłuszczenia wątroby w badaniu histologicznym u chorych przyjmujących UDCA.¹⁵⁷ Dobrze oceniono UDCA w terapii skojarzonej z witaminą E.¹⁵⁸ UDCA jest lekiem w pełni bezpiecznym w warunkach terapii przewlekłej.

Pentoksyfilina poprawia parametry reologiczne krwi, a ponadto ma działanie przeciwzapalne i antyoksydacyjne. Pojedyncze badania kliniczne, jak również ich metaanaliza wskazują na popra-

wę obrazu histologicznego wątroby po stosowaniu pentoksyfiliny w dawkach 800–1200 mg/d.¹⁵⁹

Kwas obeticholowy (OCA) jest półsyntetycznym kwasem żółciowym, agonistą receptora jądrowego X farnesoidów (FXR). Pobudzenie FXR wywołuje efekty metaboliczne, przeciwzapalne i przeciwzwłóknieniowe oraz prowadzi do zmniejszenia translokacji bakterii jelitowych przez barierę śluzówkową. W badaniu FLINT (faza II) OCA stosowany w dawce 25 mg/d zmniejszał po 72 tygodniach stosowania punktację aktywności NASH u 45% badanych (u 21% w grupie placebo) oraz zmniejszał stopień włóknienia, jednak nie prowadził do regresji zaawansowanego włóknienia.¹⁶⁰ Obecnie jest prowadzone duże badanie o akronimie REGENERATE nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania OCA w NASH ze zwłóknieniem. OCA wywołuje świąd skóry oraz wzrost stężenia cholesterolu LDL we krwi. Większe dawki OCA mogą być toksyczne u chorych z marskością wątroby, dlatego trzeba u nich zmniejszyć dawkę i częstość podawania leku. Aktualnie prowadzone są również badania z niesteroidowymi agonistami FXR (np. GS-9674).

Elafibranor jest podwójnym agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów (PPAR α/δ). Pobudzenie PPAR α aktywuje mitochondrialną β -oksydację kwasów tłuszczowych, natomiast pobudzenie PPAR δ zmniejsza wychwyt kwasów tłuszczowych i ma działanie przeciwzapalne. W badaniu GOLDEN-505 (faza II) elafibranor w dawce 80–120 mg/d po 52 tygodniach stosowania poprawiał parametry homeostazy lipidowej i glukozy we krwi, natomiast wywierał niewielki wpływ na wykładniki histologiczne NASH.¹⁶¹ Obecnie skuteczność elafibranoru u chorych z NASH i włóknieniem wątroby jest oceniana w dużym badaniu RESOLVE-IT.¹⁶²

Cenikriwirok jest podwójnym inhibitorem koreceptora chemokinowego CCR2/CCR5, a efektem tej inhibicji jest blokowanie sygnałów pochodzących z komórek Kupffera pobudzanych przez produkty rozpadających się hepatocytów. Sygnały te pobudzają wątrobowe komórki gwiaździste oraz makrofagi znajdujące się w trzewnej tkance tłuszczowej. W badaniu CENTAUR roczna terapia tym lekiem (dawka 150 mg/d) spowodowała regresję włóknienia u 26% chorych, bez istotnego

wpływu na NASH.¹⁶³ Aktualnie cenikriwirok jest oceniany w dużym badaniu dotyczącym chorych z NASH ze stopniem włóknienia 2–3 (badanie ALLERGAN).

Prowadzone są także badania z innymi potencjalnymi lekami, między innymi z cząsteczkami hamującymi lipotoksyczość kwasów tłuszczowych, modulatorami inflammasomów, analogami nietumorogennego czynnika wzrostowego FGF19 i agonistami receptora β hormonu tarczycowego.

■ Leczenie otyłości

W leczeniu otyłości (BMI ≥ 30 kg/m²) celem jest nie tylko uzyskanie redukcji masy ciała, ale przede wszystkim trwałe jej utrzymanie. Ponowny przyrost masy ciała może się przyczynić do progresji zmian w wątrobie. Należy ustalić pierwotną przyczynę dodatniego bilansu energetycznego, a w konsekwencji rozwoju otyłości. Szczególnie ważne jest rozpoznanie zaburzeń odżywiania, takich jak zespół kompulsywnego jedzenia, zespół nocnego jedzenia i nałogowe jedzenie, gdyż wymagają one psychoterapii. Indywidualnie podejmuje się decyzję o zastosowaniu farmakoterapii wspomagającej. W Polsce dostępne są 3 leki stosowane w leczeniu otyłości łącznie z leczeniem niefarmakologicznym, polegającym na modyfikacji stylu życia (w tym głównie przestrzeganiu zaleceń żywieniowych): orlistat, liraglutyd i preparat złożony zawierający bupropion i naltrekson. Orlistat (inhibitor lipaz przewodu pokarmowego) powoduje zmniejszenie o około 30% jelitowego wchłaniania tłuszczów. Liraglutyd w dawce 3 mg/d s.c. jest szczególnie przydatny u chorych z zaburzeniami poposiłkowego odczuwania sytości oraz u osób z dużą insulinoopornością, stanami przedcukrzycowymi i DM2. Preparat zawierający chlorowodorek bupropionu i chlorowodorek naltreksonu zmniejsza odczucie łaknienia i wpływa na układ nagrody (hedonistyczne uczucie związane z nieodpartą potrzebą jedzenia, odczuwaniem przyjemności podczas spożywania pokarmu i uzyskaniem krótkotrwałej poprawy nastroju). Szczególne korzyści ze stosowania tego leku odnoszą chorzy z niską samooceną, zaburzeniami depresyjnymi, zespołem kompulsywnego jedzenia, zespołem nocnego jedzenia oraz nałogowym jedzeniem.¹⁶⁴ Farmakoterapię stosuje się przez co najmniej 6 miesięcy,

a w przypadku pozytywnego efektu długotrwałe. U chorych, u których zastosowano wszystkie metody leczenia zachowawczego i nie uzyskano oczekiwanych rezultatów lub doszło u nich do pełnego przyrostu masy ciała, należy rozważyć chirurgiczny zabieg bariatryczny.

Chirurgia bariatryczna

Stanowisko zespołu ekspertów

1. Chirurgia bariatryczna jest metodą leczenia zalecaną w przypadku chorych z otyłością olbrzymią, u których postępowaniem zachowawczym nie udaje się osiągnąć redukcji masy ciała.

2. Operacje bariatryczne powinny być wykonywane w ośrodkach chirurgicznych mających doświadczenie w tego typu zabiegach.

3. Kwalifikacja chorych z marskością wątroby do operacji bariatrycznych powinna być przeprowadzana indywidualnie i opierać się na doświadczeniu ośrodka.

Omówienie

Chirurgia bariatryczna jest jedną z metod leczenia otyłości oraz poprawy zaburzeń metabolicznych związanych z ZM. Operacje bariatryczne powinny być wykonywane w ośrodkach mających doświadczenie w tego typu zabiegach i które mogą zapewnić spersonalizowany program chirurgicznego leczenia pacjentów patologicznie otyłych.

Wyróżnia się 3 kategorie zabiegów bariatrycznych w zależności od mechanizmów prowadzących do redukcji masy ciała.^{165,166}

- 1) restrykcyjne, których celem jest zmniejszenie rozmiaru żołądka; należą do nich gastroplastyka z zakładaniem opasek na żołądek oraz rękawowa resekcja żołądka
- 2) ograniczające wchłanianie składników pokarmowych, których istotą jest wyłączenie dużego fragmentu jelita cienkiego z obiegu treści pokarmowej; należą do nich wyłączenie żółciowo-trzustkowe z wytworzeniem lub bez wytworzenia zbiornika dwunastniczego (BPD)
- 3) hybrydowe, mające na celu wytworzenie małego zbiornika żołądkowego z ominięciem proksymalnego odcinka jelita cienkiego – tzw. zabieg wyłączenia żołądkowego Roux-en-Y (RYGB). Tego typu operacja pozostawia 95% jelita cien-

kiego w stanie nienaruszonym, dzięki czemu unika się wielu niepożądanych skutków, takich jak biegunka czy niedobory żywieniowe. Jest najczęściej wykonywaną operacją bariatryczną.

Chirurgia bariatryczna jest zalecaną metodą leczenia u pacjentów z otyłością olbrzymią (BMI ≥ 40 kg/m²) lub z otyłością 2. stopnia (BMI ≥ 35 kg/m²) i chorobami współistniejącymi (składowe ZM), u których postępowaniem zachowawczym nie osiągnięto zadowalającej redukcji masy ciała. Zabiegi bariatryczne poza istotnym zmniejszeniem masy ciała redukują ryzyko powikłań metabolicznych związanych z otyłością, poprawiają przeżycie i jakość życia¹⁶⁷. Wstępne badania wskazują, że chirurgia bariatryczna poza zmniejszeniem stłuszczenia wątroby prowadzi również do eliminacji NASH i regresji włóknienia.^{168,169}

Jak dotąd nie ma wysokiej jakości danych naukowych na temat wpływu różnych operacji bariatrycznych na obraz histopatologiczny wątroby w NAFLD.^{4,170} U chorych poddanych laparoskopowemu zabiegowi opaskowania żołądka stwierdzono mniejszą redukcję BMI oraz większy odsetek przetrwałego NASH w porównaniu z pacjentami, u których wykonano RYGB.¹⁷¹

Aktualnie wyrównana marskość wątroby nie stanowi bezwzględnego przeciwwskazania do zabiegu bariatrycznego, lecz kwalifikacja do tego sposobu leczenia powinna być ostrożna. W badaniu Mosko i wsp. śmiertelność okołooperacyjna wynosiła 0,3% wśród chorych bez marskości wątroby, 0,9% w grupie z marskością bez cech dekomensacji oraz 16,3% u pacjentów z wodobrzuszem lub po epizodzie krwawienia z żyłaków przełyku.¹⁷²

Transplantacja wątroby

Stanowisko zespołu ekspertów

1. Kwalifikacja do przeszczepienia wątroby (PW) u chorych z marskością wątroby lub HCC na podłożu NAFLD odbywa się według ogólnie przyjętych zasad.

2. Chorzy z marskością wątroby kwalifikowani do PW wymagają wnikliwej oceny kardiologicznej i nefrologicznej.

3. W leczeniu immunosupresyjnym sugeruje się stosowanie schematów bez glikokortykosteroidów,

z użyciem leków z grupy antymetabolitów i małych dawek inhibitora kalcyneuryny.

4. Zaleca się nadzorowanie występowania i leczenie objawów ZM pojawiających się po przeszczepieniu wątroby, gdyż mają one istotny wpływ na zachorowalność biorców.

■ Omówienie

Wskazania do przeszczepienia wątroby (PW) u chorych na NAFLD są podobne jak w innych przewlekłych chorobach tego narządu i obejmują: marskość wątroby z powikłaniami nadciśnienia wrotnego i/lub obecność HCC.¹⁷³ W ostatnich latach zwiększyła się liczba chorych kwalifikowanych do PW w tym wskazaniu, również z powodu częstszego identyfikowania NASH jako przyczyny rozpoznawanej wcześniej marskości kryptogennej. Zwiększyła się także liczba PW z powodu HCC w NAFLD. Obecnie marskość na podłożu NASH jest w Stanach Zjednoczonych drugim pod względem częstości wskazaniem do PW, lecz już pierwszym u kobiet we wszystkich grupach etnicznych.¹⁷⁴ Marskość wątroby na podłożu NASH jest też w USA najszybciej rosnącym wskazaniem do PW (o ok. 11% rocznie), szczególnie w grupie wiekowej 18–40 lat.¹⁷⁵ Tendencja ta dotyczy także krajów europejskich. Analiza European Liver Transplant Registry, obejmująca 60 527 PW, ujawnia, że odsetek zabiegów wykonywanych z powodu marskości na podłożu NASH zwiększył się w okresie od stycznia 2007 do czerwca 2017 roku z 0,9% do 5–6% (obecnie jest to nawet 10% w krajach Europy Północnej). W tym samym czasie liczba PW w następstwie infekcji HCV zmniejszyła się o 51%.¹⁷⁶

Ze względu na częste współistnienie DM2 i chorób sercowo-naczyniowych potencjalni biorcy wątroby z NAFLD wymagają wnikliwej oceny kardiologicznej i nierzadko są dyskwalifikowani z przeszczepienia z powodu zaawansowanej miażdżycy lub niewydolności nerek. Ośrodki transplantacyjne indywidualnie ustalają granicę wskaźnika BMI jako przeciwwskazanie do PW, zazwyczaj jest to 35 kg/m². Kandydaci do PW z NASH przeważnie mają niższy wskaźnik MELD i rzadziej występuje u nich encefalopatia wątrobowa, co sprawia, że dłużej oczekują na zabieg.¹⁷⁷ Wskaźnik 1-roczonego przeżycia na liście oczekujących dla chorych

z NASH wynosi 25,6–42,8%, a przyczyną zgonów są najczęściej choroby sercowo-naczyniowe lub HCC.⁴⁰ Wskaźniki potransplantacyjne u chorych z NASH nie są gorsze niż u chorych z marskością na podłożu zakażenia HCV lub alkoholizmu; średni odsetek 3-miesięcznych przeżyć wynosi 91%, a 6-miesięcznych – 88%,¹⁷⁸⁻¹⁸⁰ jednak okres pierwszego półrocza po PW jest krytyczny dla wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych, nerkowych i infekcyjnych.¹⁸⁰ Odsetek 5-letnich przeżyć po PW u chorych z marskością wątroby na podłożu NASH jest niewiele mniejszy niż u chorych z marskością z powodu zakażenia HCV (44% vs 56%).^{181,182}

Po PW mogą nawracać zarówno objawy ZM, jak i sama NAFLD. Problem ten dotyczy większości biorców, a marskość wątroby rozwija się u około 2% z nich.¹⁷⁷ W leczeniu immunosupresyjnym sugeruje się stosowanie schematów bez glikokortykosteroidów, z użyciem leków z grupy antymetabolitów i minimalnych dawek inhibitorów kalcyneuryny. U 25–30% biorców, u których wykonano PW z innych powodów niż NAFLD, rozwija się stłuszczenie wątroby *de novo*, czemu może sprzyjać nadwaga, immunosupresja z użyciem takrolimusu (inhibitor kalcyneuryny), hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze, DM2 lub alkoholizm. Na rozwój NAFLD wpływ ma również stłuszczenie wątroby dawcy.¹⁸³ Nieinwazyjne testy oceniające nasilenie stłuszczenia i włóknienia wątroby mogą nie mieć zastosowania w tej populacji chorych.¹⁸⁴

Pacjenci z HCC w przebiegu NAFLD są starsi, mają mniejsze stężenie AFP i rzadziej marskość wątroby w porównaniu z innymi chorymi na HCC. Dodatkowo HCC na podłożu NAFLD rozpoznawane jest w późniejszym stadium nowotworu, co zmniejsza szanse na radykalne leczenie.

■ NAFLD u dzieci

■ Stanowisko zespołu ekspertów

1. Wskazuje się na potrzebę prowadzenia badań przesiewowych w kierunku NAFLD u otyłych dzieci w wieku >9 lat, a u młodszych w razie występowania dodatkowych czynników ryzyka.

2. Podstawowa diagnostyka powinna być oparta na określeniu czynników ryzyka, aktywności ALT oraz obecności cech stłuszczenia wątroby w USG.

3. Biopsję wątroby należy rozważać w razie podejrzenia postępującego uszkodzenia wątroby lub w celu różnicowania z innymi chorobami wątroby.

Zalecenia

1. Sugeruje się, aby leczenie NAFLD u dzieci opierało się na redukcji masy ciała przez odpowiednie postępowanie dietetyczne i zaplanowaną aktywność fizyczną w ramach długotrwałej i systematycznej terapii. [B1]

2. U dzieci sugeruje się niestosowanie farmakoterapii NAFLD, lecz w przypadku insulinooporności można rozważyć włączenie metforminy. [B2]

3. U nastolatków można rozważyć leczenie bariatryczne w przypadku BMI ≥ 40 kg/m² z współistniejącymi poważnymi powikłaniami otyłości (w tym NASH z zaawansowanym włóknieniem) lub BMI >50 kg/m² z łagodnymi powikłaniami. [B1]

Omówienie

NAFLD u dzieci jest chorobą uwarunkowaną takimi samymi czynnikami ryzyka jak u dorosłych, jednak rzadko osiąga stadia zaawansowane wymagające PW. W ostatnim czasie podsumowano metody diagnostyczne i sposoby leczenia zarówno w pracach poglądowych,¹⁸⁵ jak i w formie wytycznych,¹⁸⁶ co pozwala na sformułowanie zaleceń, których siła jest ograniczona z powodu mniejszej liczby badań niż u dorosłych pacjentów. Częstość NAFLD u dzieci szacuje się na 3–10% populacji pediatrycznej, ale wzrasta nawet do $>70\%$ u dzieci otyłych.^{187,188} Rozpoznanie opiera się na biopsji wątroby, jednak w praktyce klinicznej zabieg ten wykonywany jest ze szczególnych wskazań.

Grupa robocza ESPGHAN zaproponowała diagnostykę NAFLD na podstawie czynników ryzyka (otyłość/nadwaga), wzrostu aktywności aminotransferaz oraz cech stłuszczenia wątroby w badaniu USG, przy jednoczesnym wykluczeniu innych chorób (zakaźne i metaboliczne, zależnie od wieku).¹⁸⁹ Ostatnio NASPGHAN opublikowało stanowisko ekspertów, które podkreśla znaczenie zwiększenia aktywności ALT w populacyjnych badaniach przesiewowych dla wczesnej diagnostyki NAFLD w grupach ryzyka, jednocześnie krytycznie oceniając przydatność USG.¹⁸⁶

Z pewnością istnieje potrzeba rozwijania nieinwazyjnych metod diagnostyki stłuszczenia i włóknienia wątroby u dzieci, takich jak FibroScan. Opracowywane są też wskaźniki włóknienia wątroby, które mają pokazać ryzyko postępującego uszkodzenia narządu, takie jak Pediatric NAFLD Fibrosis Index (PNFI)¹⁸⁵ czy Pediatric NAFLD Fibrosis Score (PNFS)¹⁹⁰. Biochemiczne markery, takie jak CK-18¹ i kwas hialuronowy², zostały u dzieci ocenione pozytywnie, jednak nie znalazły szerszego zastosowania.^{191,192} Warto zwrócić uwagę na genetyczne czynniki ryzyka stłuszczenia i włóknienia wątroby u dzieci, takie jak polimorfizm genu *PNPLA3*.¹⁹³

Podstawową metodą leczenia w przypadku nadwagi lub otyłości jest zmniejszenie masy ciała. Niestety osiągnięcie pożądanej redukcji masy ciała $>10\%$ w ciągu 2 lat leczenia jest bardzo trudne, dlatego poszukuje się metod farmakologicznych. Pojedyncze badania wskazywały na potencjalny efekt leczenia witaminą E (również w skojarzeniu z witaminą D, wybranymi szczepami probiotycznymi czy kwasem dokozaheksaenowym).¹⁹⁴⁻¹⁹⁷ Krytycznie oceniono efekty leczenia metforminą oraz preparatem kwasów omega-3.¹⁹⁸ Ze względu na ograniczoną liczbę badań obecnie nie zaleca się leczenia farmakologicznego u dzieci. W przypadku otyłości olbrzymiej z NAFLD u nastolatków należy rozważyć leczenie bariatryczne.¹⁹⁹ Wskazaniem do takiego leczenia u młodzieży są BMI ≥ 40 kg/m² i poważne powikłania otyłości (w tym NASH z zaawansowanym włóknieniem) lub BMI >50 kg/m² z łagodnymi powikłaniami.²⁰⁰

PIŚMIENNICTWO

- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434–8.
- 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;69:718–735.
- 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;67:328–357.
- European Association for the Study of the L, European Association for the Study of D, European Association for the Study of O. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388–402.
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64:383–94.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010;182:E839–42.
- Orlik BHGO-GM. Rola adipokiny i insulinooporności w patogeniezie niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby. *Postępy Hig Med* 2010;64:212–219.
- Benedict M, Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World J Hepatol* 2017;9:715–732.

9. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002;35:373–9.
10. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005;115:1111–9.
11. van der Poorten D, Milner KL, Hui J, et al. Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology* 2008;48:449–57.
12. Reddy JK. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. III. Peroxisomal beta-oxidation, PPAR alpha, and steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;281:G1333–9.
13. Day CP. From fat to inflammation. *Gastroenterology* 2006;130:207–10.
14. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008;40:1461–5.
15. Krawczyk M, Portincasa P, Lammert F. PNPLA3-associated steatohepatitis: toward a gene-based classification of fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2013;33:369–79.
16. He S, McPhaul C, Li JZ, et al. A sequence variation (I148M) in PNPLA3 associated with non-alcoholic fatty liver disease disrupts triglyceride hydrolysis. *J Biol Chem* 2010;285:6706–15.
17. Pirazzi C, Valenti L, Motta BM, et al. PNPLA3 has retinyl-palmitate lipase activity in human hepatic stellate cells. *Hum Mol Genet* 2014;23:4077–85.
18. Pirazzi C, Adiels M, Burza MA, et al. Patatin-like phospholipase domain-containing 3 (PNPLA3) I148M (rs738409) affects hepatic VLDL secretion in humans and in vitro. *J Hepatol* 2012;57:1276–82.
19. Krawczyk M, Rau M, Schattner JM, et al. Combined effects of the PNPLA3 rs738409, TM6SF2 rs58542926, and MBOAT7 rs641738 variants on NAFLD severity: a multicenter biopsy-based study. *J Lipid Res* 2017;58:247–255.
20. Mancina RM, Dongiovanni P, Petta S, et al. The MBOAT7-TMC4 Variant rs641738 Increases Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Individuals of European Descent. *Gastroenterology* 2016;150:1219–1230 e6.
21. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274–85.
22. Younossi ZM. The epidemiology of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2018;11:92–94.
23. Kalinowski PM, M. Zespól metabolicznego w Polsce i na świecie. *Journal of Education, Health and Sport* 2016;6:466–480.
24. Leite NC, Salles GF, Araujo AL, et al. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int* 2009;29:113–9.
25. Koehler EM, Schouten JN, Hansen BE, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in the elderly: results from the Rotterdam study. *J Hepatol* 2012;57:1305–11.
26. Hartleb M, Baranski K, Zejda J, et al. Non-alcoholic fatty liver and advanced fibrosis in the elderly: Results from a community-based Polish survey. *Liver Int* 2017;37:1706–1714.
27. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:524–530 e1; quiz e60.
28. Alexander M, Loomis AK, Fairburn-Beech J, et al. Real-world data reveal a diagnostic gap in non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med* 2018;16:130.
29. Wei JL, Leung JC, Loong TC, et al. Prevalence and Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Non-Obese Patients: A Population Study Using Proton-Magnetic Resonance Spectroscopy. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1306–14; quiz 1315.
30. Shao C, Ye J, Li F, et al. Different predictors of steatosis and fibrosis severity among lean, overweight and obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2019;51:1392–1399.
31. Lee SW, Lee TY, Yang SS, et al. Risk factors and metabolic abnormality of patients with non-alcoholic fatty liver disease: Either non-obese or obese Chinese population. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2018;17:45–48.
32. Sandra S, Lesmana CRA, Purnamasari D, et al. Hyperuricemia as an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) progression evaluated using controlled attenuation parameter-transient elastography: Lesson learnt from tertiary referral center. *Diabetes Metab Syndr* 2019;13:424–428.
33. Fernandez Rodriguez CM, Aller R, Gutierrez Garcia ML, et al. Higher levels of serum uric acid influences hepatic damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Rev Esp Enferm Dig* 2019;111:264–269.
34. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol* 2017;112:18–35.
35. Kariv R, Leshno M, Beth-Or A, et al. Re-evaluation of serum alanine aminotransferase upper normal limit and its modulating factors in a large-scale population study. *Liver Int* 2006;26:445–50.
36. Setiawan VW, Stram DO, Porcel J, et al. Prevalence of chronic liver disease and cirrhosis by underlying cause in understudied ethnic groups: The multiethnic cohort. *Hepatology* 2016;64:1969–1977.
37. Armstrong MJ, Houlihan DD, Benthall L, et al. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. *J Hepatol* 2012;56:234–40.
38. Estes C, Razavi H, Loomba R, et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 2018;67:123–133.
39. Cusi K, Sanyal AJ, Zhang S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) prevalence and its metabolic associations in patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1630–1634.
40. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015;148:547–55.
41. Wong SW, Ting YW, Chan WK. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma and its implications. *JGH Open* 2018;2:235–241.
42. Mai BH, Yan LJ. The negative and detrimental effects of high fructose on the liver, with special reference to metabolic disorders. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2019;12:821–826.
43. 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;54:122–7.
44. Kunde SS, Lazenby AJ, Clements RH, et al. Spectrum of NAFLD and diagnostic implications of the proposed new normal range for serum ALT in obese women. *Hepatology* 2005;42:650–6.
45. Ertunc ME, Hotamisligil GS. Lipid signaling and lipotoxicity in metaflammation: indications for metabolic disease pathogenesis and treatment. *J Lipid Res* 2016;57:2099–2114.
46. Hodson DJ, Mitchell RK, Bellomo EA, et al. Lipotoxicity disrupts incretin-regulated human beta cell connectivity. *J Clin Invest* 2013;123:4182–94.
47. Vanni E, Bugianesi E, Kotronen A, et al. From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? *Dig Liver Dis* 2010;42:320–30.
48. Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. *Dig Liver Dis* 2015;47:181–90.
49. Itoh H. Metabolic domino: new concept in lifestyle medicine. *Drugs Today (Barc)* 2006;42 Suppl C:9–16.
50. Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:901–10.
51. Doycheva I, Patel N, Peterson M, et al. Prognostic implication of liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease in diabetes. *J Diabetes Complications* 2013;27:293–300.
52. Jun DW, Kim HJ, Bae JH, et al. The clinical significance of HbA1c as a predictive factor for abnormal postprandial glucose metabolism in NAFLD patients with an elevated liver chemistry. *Hepatogastroenterology* 2011;58:1274–9.
53. Matsumoto N, Arase Y, Kawamura Y, et al. Significance of oral glucose tolerance tests in non-alcoholic fatty liver disease patients with a fasting plasma glucose level of <126 mg/dL and HbA1c level of <= 6.4% in Japan. *Intern Med* 2015;54:875–80.
54. Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30:2119–21.
55. Wong VW, Wong GL, Yip GW, et al. Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2011;60:1721–7.
56. McPherson DD. Circulatory dysfunction in NAFLD—which is first, which is last, and what do we do in between? *Hepatology* 2005;42:270–2.
57. Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. NASH predicts plasma inflammatory biomarkers independently of visceral fat in men. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:1394–9.
58. Wieckowska A, Papuchado BG, Li Z, et al. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1372–9.
59. Targher G, Chonchol M, Miele L, et al. Nonalcoholic fatty liver disease as a contributor to hypercoagulation and thrombophilia in the metabolic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:277–87.
60. Soderberg C, Stal P, Askling J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010;51:595–602.
61. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865–73.
62. Stefan N, Kantartzis K, Haring HU. Causes and metabolic consequences of Fatty liver. *Endocr Rev* 2008;29:939–60.
63. Matikainen N, Manttari S, Westerbacka J, et al. Postprandial lipemia associates with liver fat content. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3052–9.
64. Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J Hepatol* 2008;49:600–7.
65. Onnerhag K, Dreja K, Nilsson PM, et al. Increased mortality in non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease is explained by metabolic comorbidities. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019.
66. Rocha ALL, Faria LC, Guimaraes TCM, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2017;40:1279–1288.
67. 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;64:73–84.
68. Wu J, Yao XY, Shi RX, et al. A potential link between polycystic ovary syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: an update meta-analysis. *Reprod Health* 2018;15:77.
69. Allen AM, Hicks SB, Mara KC, et al. The Risk of Incident Extrahepatic Cancers is higher in Nonalcoholic Fatty Liver Disease than Obesity – a Longitudinal Cohort Study. *J Hepatol* 2019.

70. Hester D, Golabi P, Paik J, et al. Among Medicare Patients With Hepatocellular Carcinoma, Non-alcoholic Fatty Liver Disease is the Most Common Etiology and Cause of Mortality. *J Clin Gastroenterol* 2019.
71. Margini C, Dufour JF. The story of HCC in NAFLD: from epidemiology, across pathogenesis, to prevention and treatment. *Liver Int* 2016;36:317–24.
72. Stine JG, Wentworth BJ, Zimmet A, et al. Systematic review with meta-analysis: risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:696–703.
73. Ioannou GN, Green P, Lowy E, et al. Differences in hepatocellular carcinoma risk, predictors and trends over time according to etiology of cirrhosis. *PLoS One* 2018;13:e0204412.
74. Jun TW, Yeh ML, Yang JD, et al. More advanced disease and worse survival in cryptogenic compared to viral hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2018;38:895–902.
75. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology* 2016;63:827–38.
76. Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis* 2012;32:3–13.
77. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology* 2011;53:810–20.
78. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313–21.
79. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin Liver Dis* 2001;21:3–16.
80. Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2010;16:5286–96.
81. Bedossa P, Poupon R, Veyrie N, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology* 2012;56:1751–9.
82. Kleiner DE, Makhlouf HR. Histology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in Adults and Children. *Clin Liver Dis* 2016;20:293–312.
83. Bedossa P, Consortium FP. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014;60:565–75.
84. Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y, et al. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2708–15.
85. Fishbein M, Castro F, Cheruku S, et al. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:619–25.
86. Ryan CK, Johnson LA, Germin BI, et al. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:1114–22.
87. Fedchuk L, Nascimbene F, Pais R, et al. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1209–22.
88. de Ledinghen V, Wong GL, Vergniol J, et al. Controlled attenuation parameter for the diagnosis of steatosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:848–55.
89. Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, et al. Nonalcoholic steatofibrosis independently predicts mortality in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Commun* 2017;1:421–428.
90. Tsai E, Lee TP. Diagnosis and Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis, Including Noninvasive Biomarkers and Transient Elastography. *Clin Liver Dis* 2018;22:73–92.
91. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2015;149:389–97 e10.
92. Ekstedt M, Hagstrom 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;61:1547–54.
93. Sun W, Cui H, Li N, et al. Comparison of FIB-4 index, NAFLD fibrosis score and BARD score for prediction of advanced fibrosis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis study. *Hepatol Res* 2016;46:862–70.
94. Chang Y, Jung HS, Yun KE, et al. Cohort study of non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD fibrosis score, and the risk of incident diabetes in a Korean population. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1861–8.
95. European Association for Study of L, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del H. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237–64.
96. Takahashi Y, Kurosaki M, Tamaki N, et al. Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score and FIB-4 scoring system could identify patients at risk of systemic complications. *Hepatol Res* 2015;45:667–75.
97. Castera L, Vilgrain V, Angulo P. Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:666–75.
98. Singh S, Muir AJ, Dieterich DT, et al. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Role of Elastography in Chronic Liver Diseases. *Gastroenterology* 2017;152:1544–1577.
99. Castera L, Foucher J, Bernard PH, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010;51:828–35.
100. Onnerhag K, Hartman H, Nilsson PM, et al. Non-invasive fibrosis scoring systems can predict future metabolic complications and overall mortality in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Scand J Gastroenterol* 2019:1–7.
101. Hashemi SA, Alavian SM, Gholami-Fesharaki M. Assessment of transient elastography (FibroScan) for diagnosis of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Caspian J Intern Med* 2016;7:242–252.
102. Kwak JH, Jun DW, Lee SM, et al. Lifestyle predictors of obese and non-obese patients with nonalcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study. *Clin Nutr* 2018;37:1550–1557.
103. Siddiqui MS, Vuppalanchi R, Van Natta ML, et al. Vibration-Controlled Transient Elastography to Assess Fibrosis and Steatosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:156–163 e2.
104. Wang XM, Zhang XJ, Ma L. Diagnostic performance of magnetic resonance technology in detecting steatosis or fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e10605.
105. Xiao G, Zhu S, Xiao X, et al. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology* 2017;66:1486–1501.
106. Petta S, Vanni E, Bugianesi E, et al. The combination of liver stiffness measurement and NAFLD fibrosis score improves the noninvasive diagnostic accuracy for severe liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2015;35:1566–73.
107. Tapper EB, Sengupta N, Hunink MG, et al. Cost-Effective Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease With NAFLD Fibrosis Score and Vibration Controlled Transient Elastography. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1298–304.
108. Siddiqui MS, Patidar KR, Boyett S, et al. Performance of non-invasive models of fibrosis in predicting mild to moderate fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2016;36:572–9.
109. Tsochatzis EA, Newsome PN. Non-alcoholic fatty liver disease and the interface between primary and secondary care. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:509–517.
110. Musso G, Cassader M, Rosina F, et al. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia* 2012;55:885–904.
111. Patel NS, Doycheva I, Peterson MR, et al. Effect of weight loss on magnetic resonance imaging estimation of liver fat and volume in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:561–568 e1.
112. 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;53:1504–14.
113. Kirk E, Reeds DN, Finck BN, et al. Dietary fat and carbohydrates differentially alter insulin sensitivity during caloric restriction. *Gastroenterology* 2009;136:1552–60.
114. Misciagna G, Del Pilar Diaz M, Caramia DV, et al. Effect of a Low Glycemic Index Mediterranean Diet on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Nutr Health Aging* 2017;21:404–412.
115. Aller R, Fernandez-Rodriguez C, Lo Iacono O, et al. Consensus document. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical practice guideline. *Gastroenterol Hepatol* 2018;41:328–349.
116. Zelber-Sagi S, Salomone F, Mlynarsky L. The Mediterranean dietary pattern as the diet of choice for non-alcoholic fatty liver disease: Evidence and plausible mechanisms. *Liver Int* 2017;37:936–949.
117. Papamiltiados ES, Roberts SK, Nicoll AJ, et al. A randomised controlled trial of a Mediterranean Dietary Intervention for Adults with Non Alcoholic Fatty Liver Disease (MEDINA): study protocol. *BMC Gastroenterol* 2016;16:14.
118. Rippe JM, Angelopoulos TJ. Relationship between Added Sugars Consumption and Chronic Disease Risk Factors: Current Understanding. *Nutrients* 2016;8.
119. Ahn J, Jun DW, Lee HY, et al. Critical appraisal for low-carbohydrate diet in nonalcoholic fatty liver disease: Review and meta-analyses. *Clin Nutr* 2018.
120. Ebrahimi M, Ghayour-Mobarhan M, Rezaiean S, et al. Omega-3 fatty acid supplements improve the cardiovascular risk profile of subjects with metabolic syndrome, including markers of inflammation and auto-immunity. *Acta Cardiol* 2009;64:321–7.
121. van Herpen NA, Schrauwen-Hinderling VB, Schaart G, et al. Three weeks on a high-fat diet increases intrahepatic lipid accumulation and decreases metabolic flexibility in healthy overweight men. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E691–5.
122. Westerbacka J, Lammi K, Hakkinen AM, et al. Dietary fat content modifies liver fat in overweight nondiabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2804–9.
123. Zuliani G, Galvani M, Leitersdorf E, et al. The role of polyunsaturated fatty acids (PUFA) in the treatment of dyslipidemias. *Curr Pharm Des* 2009;15:4087–93.
124. Sharp KPH, Schultz M, Coppel KJ. Is non-alcoholic fatty liver disease a reflection of what we eat or simply how much we eat? *JGH Open* 2018;2:59–74.
125. Simopoulos AP. Importance of the omega-6/omega-3 balance in health and disease: evolutionary aspects of diet. *World Rev Nutr Diet* 2011;102:10–21.
126. He XX, Wu XL, Chen RP, et al. Effectiveness of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 2016;11:e0162368.
127. Bambha K, Wilson LA, Unalp A, et al. Coffee consumption in NAFLD patients with lower insulin resistance is associated with lower risk of severe fibrosis. *Liver Int* 2014;34:1250–8.

128. Chen YP, Lu FB, Hu YB, et al. A systematic review and a dose-response meta-analysis of coffee dose and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr* 2018.
129. Hart CL, Morrison DS, Batty GD, et al. Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies. *BMJ* 2010;340:c1240.
130. Ajmera VH, Terrault NA, Harrison SA. Is moderate alcohol use in nonalcoholic fatty liver disease good or bad? A critical review. *Hepatology* 2017;65:2090–2099.
131. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, et al. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol* 2018;24:3361–3373.
132. Kistler KD, Brunt EM, Clark JM, et al. Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106:460–8; quiz 469.
133. Zou TT, Zhang C, Zhou YF, et al. Lifestyle interventions for patients with nonalcoholic fatty liver disease: a network meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30:747–755.
134. Orzi LA, Gariani K, Oldani G, et al. Exercise-based Interventions for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-analysis and Meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1398–411.
135. 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;65:791–797.
136. Herrick C, Bahrairay S, Gill EA. Statins and the liver. *Cardiol Clin* 2015;33:257–65.
137. Perumpail BJ, Li AA, Iqbal U, et al. Potential Therapeutic Benefits of Herbs and Supplements in Patients with NAFLD. *Diseases* 2018;6.
138. Fan JG, Wei L, Zhuang H, et al. Guidelines of prevention and treatment of nonalcoholic fatty liver disease (2018, China). *J Dig Dis* 2019;20:163–173.
139. Juurinen L, Tiikkainen M, Hakkinen AM, et al. Effects of insulin therapy on liver fat content and hepatic insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:E829–35.
140. Li Y, Liu L, Wang B, et al. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep* 2013;1:57–64.
141. Said A, Akhter A. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Pharmacologic Agents in Non-alcoholic Steatohepatitis. *Ann Hepatol* 2017;16:538–547.
142. Tiikkainen M, Hakkinen AM, Korsheninnikova E, et al. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53:2169–76.
143. Cusi K, Orsak B, Brill F, et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2016;165:305–15.
144. Rakoski MO, Singal AG, Rogers MA, et al. Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1211–21.
145. 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;35:66–75.
146. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387:679–90.
147. Carbone LJ, Angus PW, Yeomans ND. Incretin-based therapies for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:23–31.
148. Ohki T, Isogawa A, Toda N, et al. Effectiveness of Ipragliflozin, a Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitor, as a Second-line Treatment for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Do Not Respond to Incretin-Based Therapies Including Glucagon-like Peptide-1 Analogs and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Clin Drug Investig* 2016;36:313–9.
149. Chalasani NP, Sanyal AJ, Kowdley KV, et al. Pioglitazone versus vitamin E versus placebo for the treatment of non-diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis: PIVENS trial design. *Contemp Clin Trials* 2009;30:88–96.
150. Dajani AI, Abu Hammour AM, Zakaria MA, et al. Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD. *Arab J Gastroenterol* 2015;16:99–104.
151. 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;61:1239–50.
152. Nseir W, Mograbi J, Ghali M. Lipid-lowering agents in nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: human studies. *Dig Dis Sci* 2012;57:1773–81.
153. Park H, Shima T, Yamaguchi K, et al. Efficacy of long-term ezetimibe therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2011;46:101–7.
154. Singh S, Singh PP, Singh AG, et al. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;144:323–32.
155. Yoneda M, Fujita K, Nozaki Y, et al. Efficacy of ezetimibe for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: An open-label, pilot study. *Hepatol Res* 2010;40:566–73.
156. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:770–8.
157. 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.
158. Pietu F, Guillaud O, Walter T, et al. Ursodeoxycholic acid with vitamin E in patients with nonalcoholic steatohepatitis: long-term results. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36:146–55.
159. Du J, Ma YY, Yu CH, et al. Effects of pentoxifylline on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20:569–77.
160. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:956–65.
161. Ratziu V, Harrison SA, Francque S, et al. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-alpha and -delta, Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology* 2016;150:1147–1159 e5.
162. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02704403?term=elafibranor&rank=1>.
163. Friedman S, Sanyal A, Goodman Z, et al. Efficacy and safety study of cenicriviroc for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis in adult subjects with liver fibrosis: CENTAUR Phase 2b study design. *Contemp Clin Trials* 2016;47:356–65.
164. Olszanecka-Glinianowicz MF, K.J.; Narkiewicz, K.; Szelachowska, M.; Windak, A.; Czupryniak, L.; Pawlowski, P. Stanowisko Zespołu Ekspertów dotyczące zastosowania produktu leczniczego Mysimba® (chlorowodorek bupropionu i chlorowodorek naltreksonu) w wspomaganiu leczenia otyłości i nadwagi (BMI \geq 27 kg/m²) z chorobami towarzyszącymi. *Choroby serca i naczyn* 2016;13:333–348.
165. Runkel N, Colombo-Benkmann M, Huttel TP, et al. Bariatric surgery. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:341–6.
166. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357:741–52.
167. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—3-year outcomes. *N Engl J Med* 2014;370:2002–13.
168. Bower G, Toma T, Harling L, et al. Bariatric Surgery and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review of Liver Biochemistry and Histology. *Obes Surg* 2015;25:2280–9.
169. Caiazzo R, Lassailly G, Leteurtre E, et al. Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding to reduce nonalcoholic fatty liver disease: a 5-year controlled longitudinal study. *Ann Surg* 2014;260:893–8; discussion 898–9.
170. Lee Y, Doumouras AG, Yu J, et al. Complete Resolution of Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1040–1060 e11.
171. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology* 2015;149:379–88; quiz e15-6.
172. Mosko JD, Nguyen GC. Increased perioperative mortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:897–901.
173. Germani G, Bechetti C. Liver transplantation for non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2018;64:138–146.
174. Noureddin M, Vipani A, Breesee C, et al. NASH Leading Cause of Liver Transplant in Women: Updated Analysis of Indications For Liver Transplant and Ethnic and Gender Variances. *Am J Gastroenterol* 2018.
175. Doycheva I, Issa D, Watt KD, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis is the Most Rapidly Increasing Indication for Liver Transplantation in Young Adults in the United States. *J Clin Gastroenterol* 2018;52:339–346.
176. Belli LS, Perricone G, Adam R, et al. Impact of DAAs on liver transplantation: Major effects on the evolution of indications and results. An ELITA study based on the ELTR registry. *J Hepatol* 2018;69:810–817.
177. Patel YA, Berg CL, Moylan CA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Key Considerations Before and After Liver Transplantation. *Dig Dis Sci* 2016;61:1406–16.
178. Bhagat V, Mindikoglu AL, Nudo CG, et al. Outcomes of liver transplantation in patients with cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis versus patients with cirrhosis due to alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2009;15:1814–20.
179. Kennedy C, Redden D, Gray S, et al. Equivalent survival following liver transplantation in patients with non-alcoholic steatohepatitis compared with patients with other liver diseases. *HPB (Oxford)* 2012;14:625–34.
180. Wang X, Li J, Riaz DR, et al. Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:394–402 e1.
181. Pais R, Barritt AST, Calmus Y, et al. NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges. *J Hepatol* 2016;65:1245–1257.
182. Than NN, Ghazanfar A, Hodson J, et al. Comparing clinical presentations, treatments and outcomes of hepatocellular carcinoma due to hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease. *QJM* 2017;110:73–81.
183. Dumortier J, Giostra E, Belbouab S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in liver transplant recipients: another story of "seed and soil". *Am J Gastroenterol* 2010;105:613–20.
184. Galvin Z, Rajakumar R, Chen E, et al. Predictors of De Novo Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Liver Transplantation and Associated Fibrosis. *Liver Transpl* 2019;25:56–67.
185. Nobili V, Socha P. Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Current Thinking. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:188–192.
186. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American

- Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:319–334.
187. Jimenez-Rivera C, Hadjiyannakis S, Davila J, et al. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver in children and youth with obesity. *BMC Pediatr* 2017;17:113.
 188. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118:1388–93.
 189. Vajro P, Lenta S, Socha P, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:700–13.
 190. Alkhoury N, Mansoor S, Giammaria P, et al. The development of the pediatric NAFLD fibrosis score (PNFS) to predict the presence of advanced fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2014;9:e104558.
 191. Lebensztejn DM, Wierzbicka A, Socha P, et al. Cytokeratin-18 and hyaluronic acid levels predict liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Biochim Pol* 2011;58:563–6.
 192. Nobili V, Alisi A, Torre G, et al. Hyaluronic acid predicts hepatic fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Transl Res* 2010;156:229–34.
 193. Mangge H, Baumgartner BG, Zelzer S, et al. Patatin-like phospholipase 3 (rs738409) gene polymorphism is associated with increased liver enzymes in obese adolescents and metabolic syndrome in all ages. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:99-105.
 194. Alisi A, Bedogni G, Baviera G, et al. Randomised clinical trial: The beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1276–85.
 195. Janczyk W, Lebensztejn D, Wierzbicka-Rucinska A, et al. Omega-3 Fatty acids therapy in children with nonalcoholic Fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2015;166:1358–63 e1-3.
 196. Nobili V, Carpino G, Alisi A, et al. Role of docosahexaenoic acid treatment in improving liver histology in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2014;9:e88005.
 197. Nobili V, Manco M, Devito R, et al. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 2008;48:119–28.
 198. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1659–68.
 199. Schilling PL, Davis MM, Albanese CT, et al. National trends in adolescent bariatric surgical procedures and implications for surgical centers of excellence. *J Am Coll Surg* 2008;206:1–12.
 200. Nobili V, Vajro P, Dezsofi A, et al. Indications and limitations of bariatric intervention in severely obese children and adolescents with and without nonalcoholic steatohepatitis: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60:550–61.