

POSTĘPOWANIE Z CHORYMI NA NIEALKOHOLOWĄ STŁUSZCZENIOWĄ CHOROBEJĄ WĄTROBY

Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów NAFLD 2019

prof. dr hab. n. med. Marek **Hartleb**¹, dr hab. n. med. Ewa **Wunsch**²,
prof. dr hab. n. med. Piotr **Milkiewicz**³, prof. dr hab. n. med. Józef **Drzewoski**⁴,
prof. dr hab. n. med. Magdalena **Olszanecka-Glinianowicz**⁵,
prof. dr hab. n. med. Tomasz **Mach**⁶, dr hab. n. med. Krzysztof **Gutkowski** prof. UR⁷,
dr hab. n. med. Joanna **Raszeja-Wyszomirska**³, dr hab. n. med. Maciej **Jabłkowski**
prof. UM w Łodzi⁸, prof. dr hab. n. med. Halina **Cichoż-Lach**⁹,
prof. dr hab. n. med. Ewa **Stachowska**¹⁰, prof. dr hab. n. med. Piotr **Socha**¹¹,
prof. dr hab. n. med. Bogusław **Okopień**¹², dr hab. n. med. Marcin **Krawczyk**^{13,14},
dr hab. n. med. Maciej **Kajor**¹⁵, dr hab. n. med. Jarosław **Drobnik**¹⁶,
prof. dr hab. n. med. Andrzej **Lewiński**¹⁷, prof. dr hab. n. med. Maciej **Wójcicki**³,
prof. dr hab. n. med. Andrzej **Januszewicz**¹⁸, prof. dr hab. n. med. Krzysztof **Strojek**¹⁹

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 *Laboratorium Chorób Metabolicznych Wątroby, Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby, Warszawski Uniwersytet Medyczny*

¹⁵ *Katedra i Zakład Patomorfologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach*

¹⁶ *Zakład Gerontologii, Katedra Zdrowia Publicznego, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu*

¹⁷ *Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi*

¹⁸ *Klinika Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie*

¹⁹ *Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Schorzeń Kardiometabolicznych, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu*

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 nienadużywają-

cych 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 na-

Przedruk z „Medycyny Praktycznej” (2019; 10: 47–74)

Jak cytować: Hartleb M., Wunsch E., Milkiewicz P., Drzewoski J., Olszanecka-Glinianowicz M., Mach T., Gutkowski K., 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: 47–74

Skróty: AFP – α -fetoproteina, ALT – aminotransferaza alaninowa, AST – aminotransferaza asparaginianowa, BMI (*body mass index*) – wskaźnik masy ciała, BPD (*billiopancreatic diversion*) – wyłączenie żółciowotrzustkowe, DM2 – cukrzyca typu 2, ESPGHAN – European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, FXR – receptor jądrowy X farnesoidów, GGT – gammaglutamylotransferaza, HCC (*hepatocellular carcinoma*) – rak wątrobowokomórkowy, HDL (*highdensity lipoprotein*) – lipoproteiny o dużej gęstości, HCV (*hepatitis C virus*) – wirus zapalenia wątroby typu C, HOMAIR (*homeostatic model assessment – insulin resistance*) – wskaźnik insulinooporności, IR (*insulin resistance*) – insulinooporność, LDL – lipoproteiny o małej gęstości, MELD – Model of End Stage Liver Disease, NAFL (*nonalcoholic fatty liver*) – niealkoholowe stłuszczenie wątroby (stłuszczenie proste), NAFLD (*nonalcoholic fatty liver disease*) – niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, NASH (*nonalcoholic steatohepatitis*) – niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, NASPGHAN – North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, OCA – kwas obeticholowy, PNPLA3 – *patatinlike phospholipase domaincontaining protein 3*, PPAR (*peroxisome proliferatoractivated receptor*) – receptor jądrowy aktywowany proliferatorami peroksydomów, PUFA (*polyunsaturated fatty acid*) – wielonienasycone kwasy tłuszczowe PW – przeszczepienie wątroby, RCT (*randomized controlled trial*) – badanie z randomizacją, UDCA – kwas ursodeoksycholowy, USG – ultrasonografia, VCTE (*vibrationcontrolled transient elastography*) – dynamiczna elastografia impulsowa, VLDL (*very low density lipoprotein*) – lipoproteiny o bardzo małej gęstości, ZM – zespół metaboliczny

stępsstwami. 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 na temat występowania i znaczenia klinicznego NAFLD, wskazanie metod identyfikacji pacjentów z postępującym włóknieniem wątroby, a także przedstawienie właściwego postępowania z tymi chorymi według aktualnego stanu wiedzy.

GRUPY CHORYCH, KTÓRYCH DOTYCZA ZALECENIA

Opracowane zalecenia dotyczą pacjentów z czynnikami ryzyka metabolicznego (nadwaga, otyłość, hiperglikemia, hiperlipidemia, małe stężenie 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-Wyszomirska, 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, deter-

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

Zalecenie	Znaczenie		
	dla pacjentów	dla lekarzy	dla zarządzających
silne (1)	większość osób w tej sytuacji chciałaby postępowania zgodnego z zaleceniem, a nie chciałaby 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 (słabe – 2)	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

minowanych przez politykę refundacyjną, rozpowszechnione stosowanie tzw. leków hepatoprotekcyjnych 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 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

Pojęcie NAFLD obejmuje szerokie spektrum nieprawidłowości histopatologicznych – od gromadzenia lipidów w hepatocytach bez współistniejącego stanu zapalnego lub włóknienia (niealko-

Tabela 2. Kategorie jakości danych

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

holowe 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 ha-

mowania 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.⁹ W takich przypadkach najczęściej stwierdza się jednak 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 u części chorych NAFL do NASH 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 przykłada 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 retinolu¹⁷. 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 olbrzymią (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.

Około 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 liczbą rozpoznawanych 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 istotnie 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 nieprogresywnych 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. Otyłość

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 oznaczenia tego parametru w celach diagnostycznych lub prognostycznych.

W NAFLD aktywność aminotransferaz często jest przewlekle 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 zawyżone, gdyż wyniki badań populacyjnych wskazują, że aktywność ALT u zdrowych mężczyzn nie jest większa niż 29–33 U/l, a u zdrowych kobiet 19–25 U/l (zależnie od badania).^{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 zaawansowane włóknienie łącznie z marskością występuje 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 uznany za czynnik 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 posta-

ci 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 lipidów 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 rozwinąć 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 DM2.⁴⁷⁻⁴⁹ Według 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 DM2 rozpoznawano u od 10% do nawet 75% osób dorosłych ze stłuszczeniem wątroby (w zależności od badanej populacji – stąd tak duża rozbieżność wyników).^{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 miażdżycza

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 wczesnych 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 czynnościami 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 aterogeny wpływ mediatorów uwalnianych do krążenia przez zmienioną chorobowo wątrobę, szczególnie w warunkach zmian zapalno-martwiczych typowych dla NASH.⁵⁷⁻⁶¹ Druga z hipotez podkreśla wpływ NAFLD na rozwój IR i aterogenego 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 tętnicy szyjnej. Postępowanie takie może zwiększyć odsetek wczesnie 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 obturacyjnym bezdechem sennym należy oznaczyć aktywność aminotransferaz i wykonać badanie USG wątroby.
2. U pacjentów z NAFLD należy monitorować ciśnienie tętnicze oraz 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 hipertriglicydemii, 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 pacjentów z podobnymi zaburzeniami metabolicznymi 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 raka 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 wykazuje tendencję wzrostową również częstość występowania HCC rozwijającego się na podłożu tej choroby. 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 oznaczeniem 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 pacjenci z rakiem zależnym 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 liczebnie 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) podejrzenia zaawansowanego włóknienia/marskości wątroby na podstawie badań nieinwazyjnych
 - 2) podejrzenia 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 nieinwazyjnej. Kryterium histopatologicznym NAFLD jest stłuszczenie $\geq 5\%$ hepatocytów.⁷⁶

Biopiat 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 wielokropłowym zarówno zwyrodnienia balonowego 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 balonowego hepatocytów
- 3) stłuszczenie ze zwyrodnieniem balonowym 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 ciałka Mallory'ego, zwyrodnienie 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 lokalizują się początkowo wzdłuż naczyń zatokowych i wokół hepatocytów (włóknienie typu drutu kolczastego).

Badanie histologiczne nie odróżnia NASH od 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 określenia 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 i jest to suma punktów z oceny stłuszczenia, zapalenia płacikowego oraz zwyrodnienia balonowego (nie uwzględnia włóknienia). W ba-

daniach 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 zapalną i włóknienie ocenia się odrębnie, a suma punktów dla zapalenia płacikowego i zwyrodnienia balonowego 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 nieważny 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 wątroby. Ponadto ilościowy 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 rozpoznania stłuszczenia wątroby, a zarazem NAFLD ze względu na dostępność i mały koszt jest USG. W badaniu tym wątroba jest narządem o zwiększonej echogeniczności (w porównaniu z korą nerki), o zatartych konturach naczyń śródwątrobowych. 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 rozpoznania stłuszczenia wątroby używa się rezonansu magnetycznego (zwiększona intensywność sygnału w obrazach T₁-zależnych). Techniki oparte na rezonansie magnetycznym, takie jak protonowa spektroskopia (¹H-MRS) czy ocena protonowej gęstości frakcji tłuszczowej (MRI-PDFF), 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 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

Spśród wszystkich parametrów histopatologicznych u chorych z NAFLD włóknienie wątroby ma największe znaczenie prognostyczne, gdyż od stopnia 2 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

Tabela 3. Charakterystyka diagnostyczna nieinwazyjnych metod oceny zaawansowanego włóknienia wątroby (F3 i F4) u chorych na NAFLD

System	Oceniane parametry	Punkty odcięcia dla zaawansowanego włóknienia wątroby (F3 i F4)	AUROC
APRI	AST, PLT	$>1,0$	0,67–0,78
NAFLD fibrosis score	wiek, glukoza, BMI, PLT, albumina, iloraz AST/ALT	$>0,675$	0,81–0,85
FIB4	wiek, AST, ALT, PLT	$>2,67$	0,80–0,82
BARD	BMI, iloraz AST/ALT, DM	>2	0,67–0,87
metody elastograficzne	VCTE	$>9,6$ kPa	0,82–0,93
	MRE	$>4,15$ kPa	0,90–0,95

ALT – aminotransferaza alaninowa, AST – aminotransferaza asparaginianowa, AUROC – pole pod krzywą ROC, BMI – wskaźnik masy ciała, MRE – elastografia rezonansu magnetycznego, PLT – płytki krwi, DM – cukrzyca, VCTE – dynamiczna elastografia impulsowa,

NAFLD Fibrosis Score (NFS): <http://naflscore.com>; NFS: $<-1,455$ = stopnie włóknienia 0–2; $-1,455$ do $0,675$ (rozpoznanie niepewne)

FIB4: <http://www.mdapp.co/fibrosis4fib4scorecalculator107>; FIB4: $<1,45$ = stopnie włóknienia 0–1; $1,45$ – $2,67$ (rozpoznanie niepewne)

na podstawie 94. poz. piśmiennictwa

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 wykluczania marskości wątroby.⁹⁵⁻⁹⁷ Spośród testów objętych ochroną patentową i opartych na parametrach laboratoryjnych nieoznaczanych rutynowo największe znaczenie mają Enhanced Liver Fibrosis (ELF) i FibroTest.^{96,98}

Spośród metod opartych na ocenie właściwości fizycznych włókniejącej wątroby najczęściej stosowane 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.⁹⁹ W związku z tym zaawansowane włóknienie lub marskość rozpoznane u chorego z NAFLD za pomocą testów nieinwazyjnych często należy potwierdzać za pomocą biopsji wątroby.¹⁰⁰ Należy również pamiętać, że wyniki elastografii są fałszywie dodatnie w przypadku wzrostu ciśnienia wewnątrzwartrobowego z powodu np. niewydolności prawokomorowej serca, ostrego zapalenia wątroby czy zewnątrzwartrobowej 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 ważnych decyzji klinicznych (np. kwalifikacja do przeszczepienia wątroby, włączenie do programu nadzoru onkologicz-

nego itd.).¹⁰¹ Na podstawie metaanaliz badań oceniających VCTE proponuje się punkty odcięcia dla włóknienia 2. stopnia 7,5–9,5 kPa, dla włóknienia 3. stopnia 9,6–12,0 kPa oraz dla marskości >12,0 kPa.¹⁰²⁻¹⁰⁴

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.^{105,106}

Badania porównujące techniki elastograficzne z fibrotestami opartymi na wynikach badań biochemicznych wykazały, że elastografia jest dokładniejszym niż fibrotesty narzędziem nieinwazyjnej oceny włóknienia wątroby,¹⁰⁶ jednak kombinacje obu typów badań pozwalają na bardziej precyzyjną ocenę włóknienia wątroby niż każda z tych metod oddzielnie.¹⁰⁷ Ponadto elastografia wykonana łącznie z NFS jest badaniem kosztowo efektywnym.¹⁰⁸

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 ≥9,6 kPa świadczą o zaawansowanym włóknieniu wątroby. W stadium skompensowanej choroby wątroby rozpoznanie to powinno zostać potwierdzone w badaniu histologicznym.

Omówienie

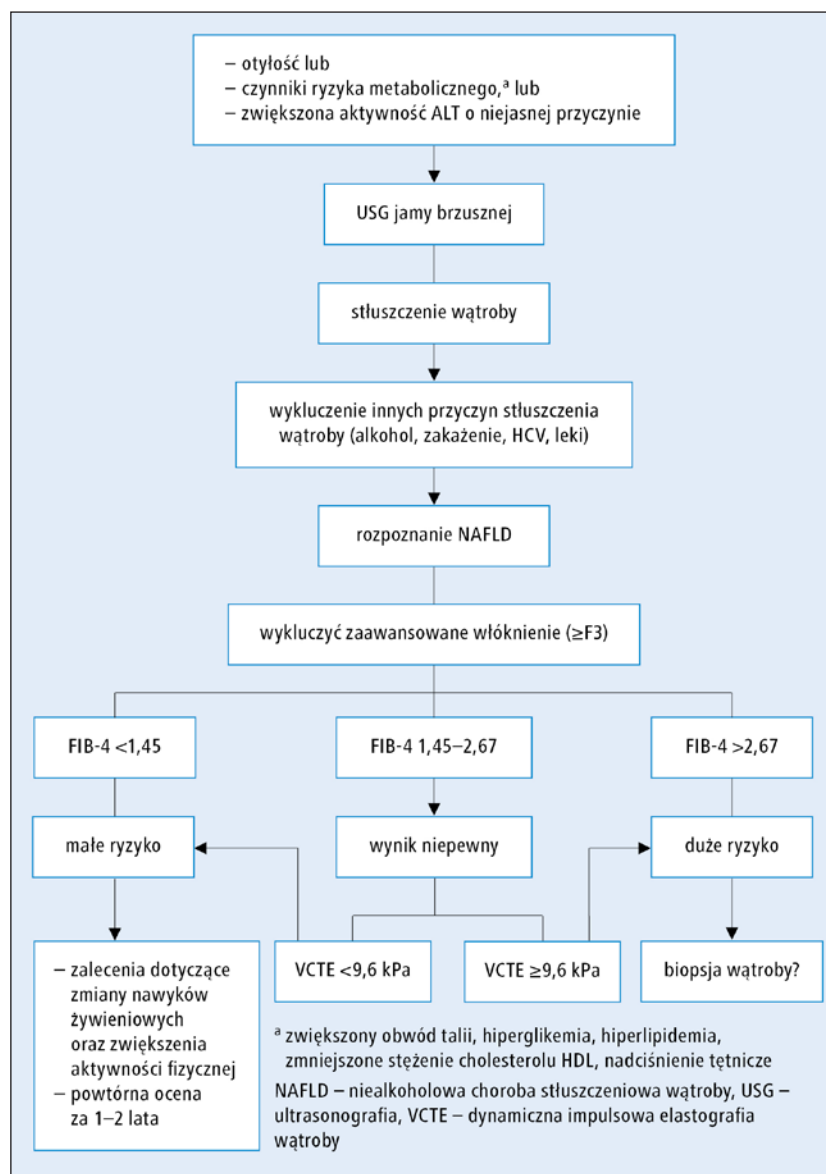
Mimo postępu, jaki się dokonał na polu nieinwazyjnych metod wykrywających włóknienie wątroby, nie ma obecnie uniwersalnego i powszechnie akceptowanego algorytmu wykrywania zaawansowanej NAFLD. W wielu ośrodkach europejskich u osób z czynnikami ryzyka metabolicznego korzysta się we wstępnej diagnostyce NAFLD z elastografią 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 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 wynikach łatwo dostępnych badań biochemicznych i danych 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.¹⁰⁹ W celu popularyzacji FIB-4 należy zadbać o stworzenie aplikacji tego testu na urządzenia mobilne.

Proponowany algorytm diagnostyczny przedstawiono na rycinie. Dotyczy on pacjentów, u których w konwencjonalnym badaniu USG stwierdzono stłuszczenie wątroby oraz wykluczono regularne spożywanie alkoholu w ilościach przekraczających na dobę 2 jednostki u kobiet i 3 jednostki u mężczyzn. 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-antytetrypsyny, 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.¹¹⁰ 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.



Schemat postępowania diagnostycznego u pacjenta z NAFLD w kwalifikacji do 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. [1A]
2. Redukcję masy ciała należy osiągać poprzez zmniejszenie energetyczności diety w połączeniu z wysiłkiem fizycznym. [1A]
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. [1A]

4. Zalecany wysiłek fizyczny powinien mieć umiarkowane nasilenie, dostosowane do możliwości fizycznych chorego. [1A]
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. [1A]
6. Zaleca się ograniczenie w diecie cukrów prostych i tłuszczów nasyconych na rzecz tłuszczów jedno- i wielonienasyconych. [1A]
7. Kawa wypijana w ilości przynajmniej 2 filiżanek dziennie może mieć korzystny wpływ na przebieg NAFLD. [2B]

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.^{111,112} 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 osiągnięta przez chorych, poprawia parametry histopatologiczne charakteryzujące NASH.¹¹¹ U chorych na DM2 lub ze stanem przedcukrzycowym można rozważyć zastosowanie metforminy jako leku wspomagającego utratę masy ciała.

■ Dieta

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).^{113,114} 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.¹¹⁵ Zawiera ona duże ilości jedno- i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (głównie w oliwie), 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.¹¹⁶⁻¹¹⁸ Pod kątem przy-

datności 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).

Przestrzeżenie zaleceń dietetycznych stwarza trudności większości pacjentom.¹¹¹ 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.¹¹⁹ 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.^{119,120}

■ 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 wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych i NAFLD.¹²¹⁻¹²⁴ 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.¹²⁵

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 4:1.¹²⁶ 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.¹²⁷

■ Kawa

Wypijanie 2–3 filiżanek kawy dziennie zmniejsza IR oraz ryzyko rozwoju i progresji NAFLD.¹²⁸

Chociaż ryzyko progresji NAFLD jest odwrotnie proporcjonalne do konsumpcji kawy, konieczne są dalsze badania w celu ustalenia, jaka ilość kawy wywiera działanie hepatoprotekcyjne.¹²⁹

■ Alkohol

Otyłość 2-krotnie zwiększa efekt hepatotoksyczny alkoholu spożywanego regularnie w umiarkowanych lub dużych ilościach.¹³⁰ Badania oceniające wpływ małych ilości alkoholu na ryzyko pojawienia się i przebieg kliniczny NAFLD dostarczają sprzecznych informacji.¹³¹ 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.¹³²

■ Aktywność fizyczna

Większość pacjentów z NAFLD prowadzi siedzący tryb życia,¹³³ 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 połączone z leczeniem dietetycznym mają dużą skuteczność w normalizacji aktywności surowiczej ALT.¹³⁴ 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 zmniejszenie 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.¹³⁵ 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.¹³⁶ Stosowanie ćwiczeń o umiarkowanej intensywności (3,0–5,9 MET; 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.¹³³

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 współistniejących (DM2, hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze). [1A]
2. NAFLD z hipercholesterolemią nie stanowi przeciwwskazania do stosowania statyn lub ezetymibu, mimo zwiększonej aktywności aminotransferaz we krwi. [1A]
3. Aktualnie nie ma wystarczająco skutecznych i bezpiecznych leków, które można bez zastrzeżeń zalecać w przewlekłej terapii NASH. [2A]
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). [2A]
W dalszej kolejności można rozważyć zastosowanie leków inkretynowych. [2B]
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). [2A]
6. Sugeruje się niestosowanie pioglitazonu i witaminy E u pacjentów bez potwierdzonego NASH oraz u chorych z marskością na podłożu NASH lub marskością kryptogenną. [2B]
7. Sugeruje się, aby u chorych z zaawansowaną NAFLD (NASH z włóknieniem) nie stosować tzw. leków hepatoprotekcyjnych, w tym preparatów zawierających ostepest, tymonacyk, fosfolipidy, karczoch, asparaginian ornityny, gdyż nie mają one istotnego wpływu na wykładniki histologiczne NASH i włóknienie wątrobowe. [2B]

8. Zanim zostaną wprowadzone do leczenia 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. [2D]

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 zwłóknienia lub z zwłóknieniem 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 zwłóknienia 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.¹³⁷ Poważne reakcje hepatotoksyczne są bardzo rzadkie, stąd nie ma potrzeby ściślego monitorowania wskaźników czynności wątroby podczas stosowania statyn, jednak pojawienie się żółtaczki 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. W świetle aktualnej wiedzy należy stwierdzić, że żaden z dostępnych na rynku preparatów „hepatoprotekcyjnych” nie ma istotnego wpływu na NASH i zwłóknienie wątroby. Jednakże 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 ukierunkowa-

ne na regresję NASH lub zwłóknienia wątroby – u chorych z grupy małego ryzyka wątrobowego (FIB-4 <1,45) uznać za dopuszczalne stosowanie bezpiecznych preparatów o udokumentowanych efektach przeciwzapalnych, antyoksydacyjnych lub hamujących apoptozę hepatocytów (leki hepatoprotekcyjne, UDCA).^{138,139}

■ 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 krwioobiegu oraz zmniejszeniem wątrobowej syntezy triglicerydów i zwiększeniem sekrecji 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 DM2.¹⁴⁰

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 korzystnego wpływu na stopień stłuszczenia i NASH.¹⁴¹ Potwierdziła to niedawno przeprowadzona metaanaliza RCT, w której nie stwierdzono istotnego wpływu metforminy na obraz histopatologiczny wątroby.¹⁴² W świetle aktualnych danych nie zaleca się stosowania metforminy w leczeniu NASH, jest ona natomiast preferowanym lekiem w DM2 z towarzyszącym stłuszczeniem wątroby.¹⁴³ **Pioglitazon** jest

lekiem 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 γ (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 w grupie kontrolnej placebo, 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 insulino-wrażliwości wątroby, mięśni szkieletowych i adipocytów u 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.¹⁴⁴ Korzystne efekty działania pioglitazonu na wątrobę oraz glikemię na czczo i stężenia osoczowe lipidów u chorych z NAFLD wykazano również w metaanalizach.^{145,146} 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 glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) i inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2). W wielośrodkowym RCT wykazano, że stosowanie liraglutynu 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.¹⁴⁷ 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.¹⁴⁸ Podkreśla się także zmniejszenie łaknienia, znaczną redukcję masy ciała oraz zwiększenie termogenezy.^{147,148} 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.¹⁴⁹

■ Leczenie chorych z NASH bez cukrzycy typu 2

Leki przeciwutleniające: stres oksydacyjny jest uważany za jedno z ważniejszych ogniw w patogenie 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.¹⁵⁰ 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 głównie metodami nieinwazyjnymi.¹⁵¹ Nie prowadzono badań w grupie chorych z NASH. Lek jest w pełni bezpieczny podczas długotrwałego stosowania.

Leki hipolipemizujące: fibryny będące agonistami receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksydomów α (PPAR α) są stosowa-

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 chlorowoderek bupropionu i chlorowoderek 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.¹⁶⁵ Farmakoterapię stosuje się przez co najmniej 6 miesięcy, a w przypadku pozytywnego efektu długotrwale. U chorych, u których zastosowano wszystkie metody leczenia zachowawczego i nie uzyskano oczekiwanych rezultatów lub doszło u nich do ponownego 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:^{166,167}

- 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; należy 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 cienkiego 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 życia.¹⁶⁸ Wstępne badania wskazują, że chirurgia bariatryczna poza zmniejszeniem stłuszczenia wątroby prowadzi również do eliminacji NASH i regresji włóknienia.^{169,170}

Jak dotąd nie ma wysokiej jakości danych naukowych na temat wpływu różnych operacji bariatrycznych na obraz histopatologiczny wątroby w NAFLD.^{4,171} U chorych poddanych laparoskopowemu zabiegowi opaskowania żołądka stwierdzono mniejszą redukcję BMI oraz większy odsetek przetrwałego NASH w porównaniu z pacjentami, u których wykonano RYGB.¹⁷²

Aktualnie wyrównana marskość wątroby nie stanowi bezwzględnie przeciwwskazania do zabiegu bariatrycznego, lecz kwalifikacja do tego sposobu leczenia powinna być ostrożna. W badaniu Mosko i wsp. śmiertelność okołoperacyjna 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.¹⁷³

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 stan zdrowia 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.¹⁷⁴ 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.¹⁷⁵ 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.¹⁷⁶ 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%.¹⁷⁷

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.¹⁷⁸ Wskaźnik 1-rocznego 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%,^{179–181} jednak okres pierwszego półrocza po PW jest krytyczny dla wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych, nerkowych i infekcyjnych.¹⁸¹ 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%).^{182,183}

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.¹⁷⁸ 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.¹⁸⁴ Nieinwazyjne testy oceniające nasilenie stłuszczenia i włóknienia wątroby mogą nie mieć zastosowania w populacji osób po PW.¹⁸⁵

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

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,¹⁸⁶ jak i w formie wytycznych,¹⁸⁷ 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.^{188,189} 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 ami-

nottransferaz oraz cech stłuszczenia wątroby w badaniu USG, przy jednoczesnym wykluczeniu innych chorób (zakaźne i metaboliczne, zależnie od wieku).¹⁹⁰ 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.¹⁸⁷

Z pewnością istnieje potrzeba rozwijania nieinwazyjnych metod diagnostyki stłuszczenia i włóknienia wątroby u dzieci (takich jak VCTE). Opracowywane są też wskaźniki włóknienia wątroby, które mają ujawniać ryzyko postępującego uszkodzenia narządu, takie jak Pediatric NAFLD Fibrosis Index (PNFI)¹⁸⁶ czy Pediatric NAFLD Fibrosis Score (PNFS)¹⁹¹. Biochemiczne markery, takie jak CK-18¹ i kwas hialuronowy², zostały u dzieci ocenione pozytywnie, jednak nie znalazły szerszego zastosowania.^{192,193} Warto zwrócić uwagę na genetyczne czynniki ryzyka stłuszczenia i włóknienia wątroby u dzieci, takie jak polimorfizm genu *PNPLA3*.¹⁹⁴

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).¹⁹⁵⁻¹⁹⁸ Krytycznie oceniono efekty leczenia metforminą oraz preparatem kwasów omega-3.¹⁹⁹ 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.²⁰⁰ 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.²⁰¹

Piśmiennictwo

1. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B. i wsp.: Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin. Proc.*, 1980; 55: 434–438
2. Pimpin L., Cortez-Pinto H., Negro F. i wsp.: Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J. Hepatol.*, 2018; 69: 718–735
3. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. i wsp.: The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 2018; 67: 328–357
4. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practi-

- ce Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.*, 2016; 64: 1388–1402
5. Guyatt G., Oxman A.D., Akl E.A. i wsp.: GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J. Clin. Epidemiol.*, 2011; 64: 383–394
 6. Brouwers M.C., Kho M.E., Browman G.P. i wsp.: AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*, 2010; 182: E839–842
 7. Orlik B., Handzlik G., Olszanecka-Glinianowicz M.: Rola adipokin i insulinooporności w patogenezie niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby. *Post. Hig. Med.*, 2010; 64: 212–219
 8. 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 G.C. i wsp.: NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology*, 2002; 35: 373–379
 10. Wellen K.E., Hotamisligil G.S.: Inflammation, stress, and diabetes. *J. Clin. Invest.*, 2005; 115: 1111–1119
 11. van der Poorten D., Milner K.L., Hui J. i wsp.: Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology*, 2008; 48: 449–457
 12. Reddy J.K.: Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. III. Peroxisomal beta-oxidation, PPAR alpha, and steatohepatitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2001; 281: G1333–1339
 13. Day C.P.: From fat to inflammation. *Gastroenterology*, 2006; 130: 207–210
 14. Romeo S., Kozlitina J., Xing C. i wsp.: Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat. Genet.*, 2008; 40: 1461–1465
 15. Krawczyk M., Portincasa P., Lammert F.: PNPLA3-associated steatohepatitis: toward a gene-based classification of fatty liver disease. *Semin. Liver Dis.*, 2013; 33: 369–379
 16. He S., McPhaul C., Li J.Z. i wsp.: A sequence variation (I148M) in PNPLA3 associated with nonalcoholic fatty liver disease disrupts triglyceride hydrolysis. *J. Biol. Chem.*, 2010; 285: 6706–6715
 17. Pirazzi C., Valenti L., Motta B.M. i wsp.: PNPLA3 has retinyl-palmitate lipase activity in human hepatic stellate cells. *Hum. Mol. Genet.*, 2014; 23: 4077–4085
 18. Pirazzi C., Adiels M., Burza M.A. i wsp.: Patatin-like phospholipase domain-containing 3 (PNPLA3) I148M (rs738409) affects hepatic VLDL secretion in humans and in vitro. *J. Hepatol.*, 2012; 57: 1276–1282
 19. Krawczyk M., Rau M., Schattenberg J.M. i wsp.: 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 R.M., Dongiovanni P., Petta S. i wsp.: The MBOAT7-TMC4 variant rs641738 increases risk of nonalcoholic fatty liver disease in individuals of European descent. *Gastroenterology*, 2016; 150: 1219–1230
 21. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M.: Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2011; 34: 274–285
 22. Younossi Z.M.: The epidemiology of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin. Liver Dis. (Hoboken)*, 2018; 11: 92–94
 23. Kalinowski P.M.: Zespół metaboliczny cz. II: epidemiologia zespołu metabolicznego w Polsce i na świecie. *Journal of Education, Health and Sport*, 2016; 6: 466–480
 24. Leite N.C., Salles G.F., Araujo A.L. i wsp.: Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int.*, 2009; 29: 113–119
 25. Koehler E.M., Schouten J.N., Hansen B.E. i wsp.: Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in the elderly: results from the Rotterdam study. *J. Hepatol.*, 2012; 57: 1305–1311
 26. Hartleb M., Baranski K., Zejda J. i wsp.: 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 Z.M., Stepanova M., Afendy M. i wsp.: 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
 28. Alexander M., Loomis A.K., Fairburn-Beech J. i wsp.: Real-world data reveal a diagnostic gap in non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med.*, 2018; 16: 130
 29. Wei J.L., Leung J.C., Loong T.C. i wsp.: 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: 1306–1314
 30. Shao C., Ye J., Li F. i wsp.: 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 S.W., Lee T.Y., Yang S.S. i wsp.: 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 C.R.A., Purnamasari D. i wsp.: 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 C.M., Aller R., Gutierrez Garcia M.L. i wsp.: 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 P.Y., Cohen S.M., Lim J.K.: ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am. J. Gastroenterol.*, 2017; 112: 18–35
 35. Kariv R., Leshno M., Beth-Or A. i wsp.: Re-evaluation of serum alanine aminotransferase upper normal limit and its modulating factors in a large-scale population study. *Liver Int.*, 2006; 26: 445–450
 36. Setiawan V.W., Stram D.O., Porcel J. i wsp.: Prevalence of chronic liver disease and cirrhosis by underlying cause in understudied ethnic groups: The multiethnic cohort. *Hepatology*, 2016; 64: 1969–1977
 37. Armstrong M.J., Houlihan D.D., Bentham L. i wsp.: Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. *J. Hepatol.*, 2012; 56: 234–240
 38. Estes C., Razavi H., Loomba R. i wsp.: 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 A.J., Zhang S. i wsp.: 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 R.J., Aguilar M., Cheung R. i wsp.: Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplanta-

- tion in the United States. *Gastroenterology*, 2015; 148: 547–555
41. Wong S.W., Ting Y.W., Chan W.K. i wsp.: Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma and its implications. *JGH Open*, 2018; 2: 235–241
 42. Mai B.H., Yan L.J.: 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 E.L., Hamilton G., Patel N. i wsp.: Hepatic triglyceride content and its relation to body adiposity: a magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy study. *Gut*, 2005; 54: 122–127
 44. Kunde S.S., Lazenby A.J., Clements R.H. i wsp.: Spectrum of NAFLD and diagnostic implications of the proposed new normal range for serum ALT in obese women. *Hepatology*, 2005; 42: 650–656
 45. Ertunc M.E., Hotamisligil G.S.: Lipid signaling and lipotoxicity in metaflammation: indications for metabolic disease pathogenesis and treatment. *J. Lipid Res.*, 2016; 57: 2099–2114
 46. Hodson D.J., Mitchell R.K., Bellomo E.A. i wsp.: Lipotoxicity disrupts incretin-regulated human beta cell connectivity. *J. Clin. Invest.*, 2013; 123: 4182–4194
 47. Vanni E., Bugianesi E., Kotronen A. i wsp.: From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? *Dig. Liver Dis.*, 2010; 42: 320–330
 48. Lonardo A., Ballestri S., Marchesini G. i wsp.: Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. *Dig. Liver Dis.*, 2015; 47: 181–190
 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: 901–910
 51. Doycheva I., Patel N., Peterson M. i wsp.: Prognostic implication of liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease in diabetes. *J. Diabetes Complications*, 2013; 27: 293–300
 52. Jun D.W., Kim H.J., Bae J.H. i wsp.: 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: 1274–1279
 53. Matsumoto N., Arase Y., Kawamura Y. i wsp.: 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: 875–880
 54. Targher G., Bertolini L., Rodella S. i wsp.: Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2007; 30: 2119–2121
 55. Wong V.W., Wong G.L., Yip G.W. i wsp.: Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*, 2011; 60: 1721–1727
 56. McPherson D.D.: Circulatory dysfunction in NAFLD – which is first, which is last, and what do we do in between? *Hepatology*, 2005; 42: 270–272
 57. Targher G., Bertolini L., Rodella S. i wsp.: NASH predicts plasma inflammatory biomarkers independently of visceral fat in men. *Obesity (Silver Spring)*, 2008; 16: 1394–1399
 58. Wieckowska A., Papouchado B.G., Li Z. i wsp.: Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2008; 103: 1372–1379
 59. Targher G., Chonchol M., Miele L. i wsp.: Nonalcoholic fatty liver disease as a contributor to hypercoagulation and thrombophilia in the metabolic syndrome. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2009; 35: 277–287
 60. Soderberg C., Stal P., Askling J. i wsp.: Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology*, 2010; 51: 595–602
 61. Ekstedt M., Franzen L.E., Mathiesen U.L. i wsp.: Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*, 2006; 44: 865–873
 62. Stefan N., Kantartzis K., Haring H.U.: Causes and metabolic consequences of Fatty liver. *Endocr. Rev.*, 2008; 29: 939–960
 63. Matikainen N., Manttari S., Westerbacka J. i wsp.: Postprandial lipemia associates with liver fat content. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007; 92: 3052–3059
 64. Sookoian S., Pirola C.J.: Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J. Hepatol.*, 2008; 49: 600–607
 65. Onnerhag K., Dreja K., Nilsson P.M., Lindgren S.: Increased mortality in non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease is explained by metabolic comorbidities. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.*, 2019; 43: 542–550
 66. Rocha A.L.L., Faria L.C., Guimaraes T.C.M. i wsp.: 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 Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. i wsp.: Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 2016; 64: 73–84
 68. Wu J., Yao X.Y., Shi R.X. i wsp.: A potential link between polycystic ovary syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: an update meta-analysis. *Reprod. Health.*, 2018; 15: 77
 69. Allen A.M., Hicks S.B., Mara K.C. i wsp.: The risk of incident extrahepatic cancers is higher in nonalcoholic fatty liver disease than obesity – a longitudinal cohort study. *J. Hepatol.*, 2019; doi: 10.1016/j.jhep.2019.08.018
 70. Hester D., Golabi P., Paik J. i wsp.: Among Medicare patients with hepatocellular carcinoma, non-alcoholic fatty liver disease is the most common etiology and cause of mortality. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2019; doi: 10.1097/MCG.0000000000001172
 71. Margini C., Dufour J.F.: The story of HCC in NAFLD: from epidemiology, across pathogenesis, to prevention and treatment. *Liver Int.*, 2016; 36: 317–324
 72. Stine J.G., Wentworth B.J., Zimmet A. i wsp.: 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 G.N., Green P., Lowy E. i wsp.: Differences in hepatocellular carcinoma risk, predictors and trends over time according to etiology of cirrhosis. *PLoS One*, 2018; 13: e0204412
 74. Jun T.W., Yeh M.L., Yang J.D. i wsp.: 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. i wsp.: Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology*, 2016; 63: 827–838
 76. Kleiner D.E., Brunt E.M.: Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin. Liver Dis.*, 2012; 32: 3–13
 77. Brunt E.M., Kleiner D.E., Wilson L.A. i wsp.: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology*, 2011; 53: 810–820
 78. Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M. i wsp.: Design and validation of a histological scoring system for

- nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2005; 41: 1313–1321
79. Brunt E.M.: Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin. Liver Dis.*, 2001; 21: 3–16
 80. Brunt E.M., Tiniakos D.G.: Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.*, 2010; 16: 5286–5296
 81. Bedossa P., Poitou C., Veyrie N. i wsp.: Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology*, 2012; 56: 1751–1759
 82. Kleiner D.E., Makhlof H.R.: Histology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults and children. *Clin. Liver Dis.*, 2016; 20: 293–312
 83. Bedossa P., Consortium F.P.: 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: 565–575
 84. Hamaguchi M., Kojima T., Itoh Y. i wsp.: The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *Am. J. Gastroenterol.*, 2007; 102: 2708–2715
 85. Fishbein M., Castro F., Cheruku S. i wsp.: Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2005; 39: 619–625
 86. Ryan C.K., Johnson L.A., Germin B.I. i wsp.: One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. *Liver Transpl.*, 2002; 8: 1114–1122
 87. Fedchuk L., Nascimbeni F., Pais R. i wsp.: Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2014; 40: 1209–1222
 88. de Ledinghen V., Wong G.L., Vergniol J. i wsp.: Controlled attenuation parameter for the diagnosis of steatosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2016; 31: 848–855
 89. Younossi Z.M., Stepanova M., Rafiq N. i wsp.: Nonalcoholic steatofibrosis independently predicts mortality in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol. Commun.*, 2017; 1: 421–428
 90. Tsai E., Lee T.P.: 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 D.E., Dam-Larsen S. i wsp.: Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 2015; 149: 389–397
 92. Ekstedt M., Hagstrom H., Nasr P. i wsp.: Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*, 2015; 61: 1547–1554
 93. Sun W., Cui H., Li N. i wsp.: 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: 862–870
 94. Cheah M.C., McCullough A.J., Goh G.B.: Current modalities of fibrosis assessment in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin. Trans. Hepatol.*, 2017; 5: 261–271
 95. Chang Y., Jung H.S., Yun K.E. i wsp.: 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: 1861–1868
 96. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado. EASL-ALEH clinical practice guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J. Hepatol.*, 2015; 63: 237–264
 97. Takahashi Y., Kurosaki M., Tamaki N. i wsp.: Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score and FIB-4 scoring system could identify patients at risk of systemic complications. *Hepatol. Res.*, 2015; 45: 667–675
 98. Castera L., Vilgrain V., Angulo P.: Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2013; 10: 666–675
 99. Singh S., Muir A.J., Dieterich D.T. i wsp.: American Gastroenterological Association Institute technical review on the role of elastography in chronic liver diseases. *Gastroenterology*, 2017; 152: 1544–1577
 100. Castera L., Foucher J., Bernard P.H. i wsp.: Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13 369 examinations. *Hepatology*, 2010; 51: 828–835
 101. Onnerhag K., Hartman H., Nilsson P.M. i wsp.: Non-invasive fibrosis scoring systems can predict future metabolic complications and overall mortality in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Scand. J. Gastroenterol.*, 2019; 54: 328–334
 102. Hashemi S.A., Alavian S.M., 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
 103. Kwak J.H., Jun D.W., Lee S.M. i wsp.: Lifestyle predictors of obese and non-obese patients with nonalcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study. *Clin. Nutr.*, 2018; 37: 1550–1557
 104. Siddiqui M.S., Vuppalanchi R., Van Natta M.L. i wsp.: Vibration-controlled transient elastography to assess fibrosis and steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2019; 17: 156–163
 105. Wang X.M., Zhang X.J., 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
 106. Xiao G., Zhu S., Xiao X. i wsp.: 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
 107. Petta S., Vanni E., Bugianesi E. i wsp.: 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: 1566–1573
 108. Tapper E.B., Sengupta N., Hunink M.G. i wsp.: Cost-effective evaluation of nonalcoholic fatty liver disease with NAFLD fibrosis score and vibration controlled transient elastography. *Am. J. Gastroenterol.*, 2015; 110: 1298–1304
 109. Siddiqui M.S., Patidar K.R., Boyett S. i wsp.: 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: 572–579
 110. Tsochatzis E.A., Newsome P.N.: Non-alcoholic fatty liver disease and the interface between primary and secondary care. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, 2018; 3: 509–517
 111. Musso G., Cassader M., Rosina F. i wsp.: 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
 112. Patel N.S., Doycheva I., Peterson M.R. i wsp.: 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

113. Haufe S., Engeli S., Kast P. i wsp.: Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology*, 2011; 53: 1504–1514
114. Kirk E., Reeds D.N., Finck B.N. i wsp.: Dietary fat and carbohydrates differentially alter insulin sensitivity during caloric restriction. *Gastroenterology*, 2009; 136: 1552–1560
115. Misciagna G., Del Pilar Diaz M., Caramia D.V. i wsp.: 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
116. Aller R., Fernandez-Rodriguez C., Lo Iacono O. i wsp.: Consensus document. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical practice guideline. *Gastroenterol. Hepatol.*, 2018; 41: 328–349
117. 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
118. Papamiltiadous E.S., Roberts S.K., Nicoll A.J. i wsp.: 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
119. Rippe J.M., Angelopoulos T.J.: Relationship between added sugars consumption and chronic disease risk factors: current understanding. *Nutrients*, 2016; 8
120. Ahn J., Jun D.W., Lee H.Y. i wsp.: Critical appraisal for low-carbohydrate diet in nonalcoholic fatty liver disease: Review and meta-analyses. *Clin. Nutr.*, 2019; 38: 2023–2030
121. Ebrahimi M., Ghayour-Mobarhan M., Rezaiean S. i wsp.: 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: 321–327
122. van Herpen N.A., Schrauwen-Hinderling V.B., Scharf G. i wsp.: 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: E691–695
123. Westerbacka J., Lammi K., Hakkinen A.M. i wsp.: Dietary fat content modifies liver fat in overweight nondiabetic subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005; 90: 2804–2809
124. Zuliani G., Galvani M., Leitersdorf E. i wsp.: The role of polyunsaturated fatty acids (PUFA) in the treatment of dyslipidemias. *Curr. Pharm. Des.*, 2009; 15: 4087–4093
125. Sharp K.P.H., Schultz M., Coppel K.J.: Is non-alcoholic fatty liver disease a reflection of what we eat or simply how much we eat? *JGH Open*, 2018; 2: 59–74
126. Simopoulos A.P.: Importance of the omega-6/omega-3 balance in health and disease: evolutionary aspects of diet. *World Rev. Nutr. Diet*, 2011; 102: 10–21
127. He X.X., Wu X.L., Chen R.P. i wsp.: 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
128. Bambha K., Wilson L.A., Unalp A. i wsp.: Coffee consumption in NAFLD patients with lower insulin resistance is associated with lower risk of severe fibrosis. *Liver Int.*, 2014; 34: 1250–1258
129. Chen Y.P., Lu F.B., Hu Y.B. i wsp.: A systematic review and a dose-response meta-analysis of coffee dose and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Nutr.*, 2018; doi: 10.1016/j.clnu.2018.11.030
130. Hart C.L., Morrison D.S., Batty G.D. i wsp.: Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies. *BMJ*, 2010; 340: c1240
131. Ajmera V.H., Terrault N.A., Harrison S.A.: Is moderate alcohol use in nonalcoholic fatty liver disease good or bad? A critical review. *Hepatology*, 2017; 65: 2090–2099
132. Leoni S., Tovoli F., Napoli L. i wsp.: Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J. Gastroenterol.*, 2018; 24: 3361–3373
133. Kistler K.D., Brunt E.M., Clark J.M. i wsp.: Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2011; 106: 460–468
134. Zou T.T., Zhang C., Zhou Y.F. i wsp.: Lifestyle interventions for patients with nonalcoholic fatty liver disease: a network meta-analysis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2018; 30: 747–755
135. Orzi L.A., Gariani K., Oldani G. i wsp.: Exercise-based interventions for nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis and meta-regression. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2016; 14: 1398–1411
136. Sung K.C., Ryu S., Lee J.Y. i wsp.: Effect of exercise on the development of new fatty liver and the resolution of existing fatty liver. *J. Hepatol.*, 2016; 65: 791–797
137. Herrick C., Bahrainy S., Gill E.A.: Statins and the liver. *Cardiol. Clin.*, 2015; 33: 257–265
138. Perumpail B.J., Li A.A., Iqbal U. i wsp.: Potential therapeutic benefits of herbs and supplements in patients with NAFLD. *Diseases*, 2018; 6
139. Fan J.G., Wei L., Zhuang H. i wsp.: Guidelines of prevention and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *J. Dig. Dis.*, 2019; 20: 163–173
140. Juurinen L., Tiikkainen M., Hakkinen A.M. i wsp.: 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: E829–835
141. Li Y., Liu L., Wang B. i wsp.: Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep.*, 2013; 1: 57–64
142. Said A., Akhter A.: Meta-analysis of randomized controlled trials of pharmacologic agents in non-alcoholic steatohepatitis. *Ann. Hepatol.*, 2017; 16: 538–547
143. Tiikkainen M., Hakkinen A.M., Korshennikova E. i wsp.: 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: 2169–2176
144. Cusi K., Orsak B., Bril F. i wsp.: Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 2016; 165: 305–315
145. Rakoski M.O., Singal A.G., Rogers M.A. i wsp.: Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2010; 32: 1211–1221
146. Boettcher E., Csako G., Pucino F. i wsp.: Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2012; 35: 66–75
147. Armstrong M.J., Gaunt P., Aithal G.P. i wsp.: Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*, 2016; 387: 679–690
148. Carbone L.J., Angus P.W., Yeomans N.D.: 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
149. Ohki T., Isogawa A., Toda N. i wsp.: 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: 313–319
150. Chalasani N.P., Sanyal A.J., Kowdley K.V. i wsp.: 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
 151. Dajani A.I., Abu Hammour A.M., Zakaria M.A. i wsp.: Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD. *Arab. J. Gastroenterol.*, 2015; 16: 99–104
 152. Loomba R., Sirlin C.B., Ang B. i wsp.: 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: 1239–1250
 153. Nseir W., Mograbi J., Ghali M.: Lipid-lowering agents in nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: human studies. *Dig. Dis. Sci.*, 2012; 57: 1773–1781
 154. Park H., Shima T., Yamaguchi K. i wsp.: Efficacy of long-term ezetimibe therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Gastroenterol.*, 2011; 46: 101–107
 155. Singh S., Singh P.P., Singh A.G. i wsp.: Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, 2013; 144: 323–332
 156. Yoneda M., Fujita K., Nozaki Y. i wsp.: Efficacy of ezetimibe for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: an open-label, pilot study. *Hepatol. Res.*, 2010; 40: 566–573
 157. Lindor K.D., Kowdley K.V., Heathcote E.J. i wsp.: Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology*, 2004; 39: 770–778
 158. Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F. i wsp.: The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol.*, 2013; 13: 140
 159. Pietu F., Guillaud O., Walter T. i wsp.: Ursodeoxycholic acid with vitamin E in patients with nonalcoholic steatohepatitis: long-term results. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.*, 2012; 36: 146–155
 160. Du J., Ma Y.Y., Yu C.H. i wsp.: Effects of pentoxifylline on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World J. Gastroenterol.*, 2014; 20: 569–577
 161. Neuschwander-Tetri B.A., Loomba R., Sanyal A.J. i wsp.: Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2015; 385: 956–965
 162. Ratziu V., Harrison S.A., Francque S. i wsp.: Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor- α and - δ , induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. *Gastroenterology*, 2016; 150: 1147–1159
 163. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02704403?term=elafibranor&rank=1> (dostęp 2.10.2019)
 164. Friedman S., Sanyal A., Goodman Z. i wsp.: 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: 356–365
 165. Olszanecka-Glinianowicz M.F., Filipiak K.J., Narkiewicz K. i wsp.: Stanowisko Zespołu Ekspertów dotyczące zastosowania produktu leczniczego Mysimba® (chlorowodorek bupropionu i chlorowodorek naltreksonu) we wspomaganiu leczenia otyłości i nadwagi (BMI \geq 27 kg/m²) z chorobami towarzyszącymi. *Choroby serca i naczyń*, 2016; 13: 333–348
 166. Runkel N., Colombo-Benkmann M., Huttl T.P. i wsp.: Bariatric surgery. *Dtsch. Arztebl. Int.*, 2011; 108: 341–346
 167. Sjostrom L., Narbro K., Sjostrom C.D. i wsp.: Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 357: 741–752
 168. Schauer P.R., Bhatt D.L., Kirwan J.P. i wsp.: Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes – 3-year outcomes. *N. Engl. J. Med.*, 2014; 370: 2002–2013
 169. Bower G., Toma T., Harling L. i wsp.: Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review of liver biochemistry and histology. *Obes. Surg.*, 2015; 25: 2280–2289
 170. Caiazzo R., Lassailly G., Leteurtre E. i wsp.: 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: 893–898
 171. Lee Y., Doumouras A.G., Yu J. i wsp.: Complete resolution of nonalcoholic fatty liver disease after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2019; 17: 1040–1060
 172. Lassailly G., Caiazzo R., Buob D. i wsp.: Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology*, 2015; 149: 379–388
 173. Mosko J.D., Nguyen G.C.: Increased perioperative mortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011; 9: 897–901
 174. Germani G., Becchetti C.: Liver transplantation for non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Gastroenterol. Dietol.*, 2018; 64: 138–146
 175. Noureddin M., Vipani A., Bresee C. i wsp.: NASH leading cause of liver transplant in women: updated analysis of indications for liver transplant and ethnic and gender variances. *Am. J. Gastroenterol.*, 2018; 113: 1649–1659
 176. Doycheva I., Issa D., Watt K.D. i wsp.: 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
 177. Belli L.S., Perricone G., Adam R. i wsp.: 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
 178. Patel Y.A., Berg C.L., Moylan C.A.: Nonalcoholic fatty liver disease: key considerations before and after liver transplantation. *Dig. Dis. Sci.*, 2016; 61: 1406–1416
 179. Bhagat V., Mindikoglu A.L., Nudo C.G. i wsp.: 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: 1814–1820
 180. Kennedy C., Redden D., Gray S. i wsp.: Equivalent survival following liver transplantation in patients with non-alcoholic steatohepatitis compared with patients with other liver diseases. *HPB (Oxford)*, 2012; 14: 625–634
 181. Wang X., Li J., Riaz D.R. i wsp.: Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2014; 12: 394–402
 182. Pais R., Barritt A.St., Calmus Y. i wsp.: NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges. *J. Hepatol.*, 2016; 65: 1245–1257
 183. Than N.N., Ghazanfar A., Hodson J. i wsp.: Comparing clinical presentations, treatments and outcomes of hepatocellular carcinoma due to hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease. *QJM*, 2017; 110: 73–81
 184. Dumortier J., Giostra E., Belbouab S. i wsp.: Non-alcoholic fatty liver disease in liver transplant recipients: another story of “seed and soil”. *Am. J. Gastroenterol.*, 2010; 105: 613–620

185. Galvin Z., Rajakumar R., Chen E. i wsp.: Predictors of de novo nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation and associated fibrosis. *Liver Transpl.*, 2019; 25: 56–67
186. Nobili V., Socha P.: Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: current thinking. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2018; 66: 188–192
187. Vos M.B., Abrams S.H., Barlow S.E. i wsp.: 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
188. Jimenez-Rivera C., Hadjiyannakis S., Davila J. i wsp.: Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver in children and youth with obesity. *BMC Pediatr.*, 2017; 17: 113
189. Schwimmer J.B., Deutsch R., Kahen T. i wsp.: Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics*, 2006; 118: 1388–1393
190. Vajro P., Lenta S., Socha P. i wsp.: Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2012; 54: 700–713
191. Alkhoury N., Mansoor S., Giammaria P. i wsp.: The development of the pediatric NAFLD fibrosis score (PNFS) to predict the presence of advanced fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One*, 2014; 9: e104558
192. Lebensztejn D.M., Wierzbicka A., Socha P. i wsp.: Cytokeratin-18 and hyaluronic acid levels predict liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Biochim. Pol.*, 2011; 58: 563–566
193. Nobili V., Alisi A., Torre G. i wsp.: Hyaluronic acid predicts hepatic fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Transl. Res.*, 2010; 156: 229–234
194. Mangge H., Baumgartner B.G., Zelzer S. i wsp.: 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
195. Alisi A., Bedogni G., Baviera G. i wsp.: Randomised clinical trial: The beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2014; 39: 1276–1285
196. Janczyk W., Lebensztejn D., Wierzbicka-Rucinska A. i wsp.: Omega-3 Fatty acids therapy in children with nonalcoholic Fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J. Pediatr.*, 2015; 166: 1358–1363
197. Nobili V., Carpino G., Alisi A. i wsp.: Role of docosahexaenoic acid treatment in improving liver histology in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One*, 2014; 9: e88005
198. Nobili V., Manco M., Devito R. i wsp.: Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatology*, 2008; 48: 119–128
199. Lavine J.E., Schwimmer J.B., Van Natta M.L. i wsp.: 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: 1659–1668
200. Schilling P.L., Davis M.M., Albanese C.T. i wsp.: National trends in adolescent bariatric surgical procedures and implications for surgical centers of excellence. *J. Am. Coll. Surg.*, 2008; 206: 1–12
201. Nobili V., Vajro P., Dezsöfi A. i wsp.: 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: 550–561