



DEKALOG MAFLD

Konsensus ekspertów dotyczący diagnostyki
i leczenia stłuszczeniowej choroby wątroby
oraz powiązanych z nią zaburzeń metabolicznych

<https://www.ptchc.pl/>

prof. ucz. dr hab. n. med. Filip M. Szymański
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Tomasiewicz
prof. dr hab. n. med. Magdalena Olszanecka-Glinianowicz
prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida

Dekalog diagnozowania i leczenia NAFLD/MAFLD

Z inicjatywy Polskiego Towarzystwa Chorób Cywilizacyjnych we współpracy z Polskim Towarzystwem Badań nad Otyłością grupa ekspertów z tych Towarzystw opracowała dekalog faktów i zaleceń dotyczących diagnozowania i leczenia NAFLD/MAFLD.

1. W ostatnim czasie ewoluuje podejście do diagnozowania i leczenia stłuszczeniowej choroby wątroby. Tradycyjne wyodrębnienie AFLD i NAFLD w oparciu o ocenę ilości spożywanego alkoholu nie pozwala na pokrycie pełnego zakresu tego problemu. **Zdefiniowanie stłuszczeniowej choroby wątroby jako związanej z zaburzeniami metabolicznymi (ang. *metabolic associated fatty liver disease* - MAFLD) pozwoli na holistyczne podejście do tego zagadnienia [1-4].**
2. MAFLD jest często występującą i rzadko diagnozowaną chorobą, której podłoże rozwoju stanowi otyłość trzewna, a jej skutkiem jest wystąpienie pozostałych składowych zespołu metabolicznego – stanów przedcukrzycowych, cukrzycy typu 2 i nadciśnienia tętniczego [2]. MAFLD rozpoznaje się u 70-80% chorych na otyłość (diagnozowaną na podstawie kryteriów WHO - BMI > 30 kg/m²). Nie należy jednak zapominać o pomiarze obwodu talii w grupie osób z wartościami BMI < 30 kg/m², ponieważ zwiększenie depozytu tłuszczu trzewnego o 1% powoduje wzrost gromadzenia się lipidów w wątrobie o 40%, a zwiększenie depozytu tłuszczu podskórnego o 1% powoduje wzrost gromadzenia się lipidów w wątrobie o 20% [5]. **Dlatego u każdego chorego z rozpoznaniem nadwagi i otyłości oraz otyłości trzewnej należy wykonać badanie USG wątroby w celu oceny jej stłuszczenia [6,7].**
3. MAFLD rozpoznaje się także u osób z prawidłową masą ciała (BMI < 25 kg/m² u rasy białej, BMI < 23 kg/m² u Azjatów),

u których istnieją co najmniej 2 czynniki spośród następujących: nadciśnienie tętnicze, poziom trójglicerydów > 150 mg/dl, poziom HDL-cholesterolu < 40 mg/dl dla mężczyzn i < 50 mg/dl dla kobiet, stan przedcukrzycowy, wartość HOMA-IR > 2,5, poziom białka C-reaktywnego (CRP) > 2 mg/L, tzw. otyłość metaboliczna u osób z prawidłową masą ciała (ang. *metabolically obese normal weight* - MONW) [8].

- 4. U około 1/3 osób z MAFLD dojdzie do postępu choroby i rozwoju niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (ang. *nonalcoholic steatohepatitis* - NASH), co wiąże się ze wzrostem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 i zaburzeń lipidowych lub pogorszeniem kontroli już istniejących zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej, a przede wszystkim w sposób istotny rośnie ryzyko postępującego włóknienia wątroby z progresją w skrajnych przypadkach do marskości wątroby oraz ryzykiem rozwoju pierwotnego raka wątrobowokomórkowego (ang. *hepatocellular carcinoma* - HCC). U każdego chorego z rozpoznaniem nadwagi i otyłości z lub bez cukrzycy typu 2 należy ocenić stopień włóknienia wątroby (z użyciem kalkulatorów, takich jak **FIB-4** czy APRI lub za pomocą elastografii), ponieważ od włóknienia II stopnia (F2 w skali METAVIR) zwiększa się ryzyko zgonu z powodu powikłań wątrobowych [9].**

Zastosowanie kalkulatorów włóknienia, zwłaszcza APRI i FIB-4 jest oparte o powszechnie dostępne wyniki badań, nie wymaga sprzętu i dużego nakładu kosztów. Rozwój elastografii, zwłaszcza możliwość oceny kontrolowanego wskaźnika tłumienia fali (ang. *controlled attenuation parameter* - CAP) pozwala na wiarygodne określenie stopnia stłuszczenia i stopnia zaawansowania włóknienia. W przypadkach wątpliwych klinicznie i podejrzeniu innych przyczyn patologii wątroby należy rozważyć biopsję wątroby [6].

Nowoczesna definicja MAFLD nie wyklucza rozpoznawania złożonych zaburzeń metabolicznych związanych ze współistnieniem licznych czynników etiologicznych (np. towarzyszących zakażeń wirusami hepatotropowymi lub autoimmunologicznych czy toksycznych chorób wątroby) [1-4].

- 5. W grupie chorych z MAFLD zwiększa się również ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych**, nie tylko w wyniku progresji miażdżycy i choroby wieńcowej, ale również kardiomiopatii i zaburzeń rytmu serca [10,11]. MAFLD i choroby sercowo-naczyniowe są narządowymi powikłaniami otyłości, zwłaszcza trzewnej. MAFLD powoduje rozwój insulinooporności wątrobowej, zwiększoną wątrobową syntezę glukozy i lipidów (hipertriglicydemia i obniżenie stężenia frakcji HDL cholesterolu), nasilenie stresu oksydacyjnego, zwiększoną krzepliwość krwi i upośledzoną fibrylizę. Mechanizmy te łącznie z układowym stanem zapalnym spowodowanym nadmiarem tkanki tłuszczowej trzewnej i jej dysfunkcją hormonalną (m.in. zwiększone stężenie leptyny i obniżone adiponektyny) przyczyniają się do zaburzenia funkcji śródbłonna, rozwoju i progresji miażdżycy, a w konsekwencji zwiększenia ryzyka sercowo-naczyniowego [10-12].
- 6. MAFLD jest pierwszym ogniwem patogenezy rozwoju cukrzycy typu 2 i dwukrotnie zwiększa ryzyko jej rozwoju. Brak skutecznego leczenia MAFLD utrudnia uzyskanie właściwej kontroli glikemii na czczo za pomocą leków hipoglikemizujących**, co znacznie zwiększa ryzyko rozwoju mikronaczyniowych powikłań, takich jak nefropatia (a w konsekwencji przewlekła choroba nerek - PChN) i retinopatia [12].
- 7. MAFLD, a zwłaszcza progresja stłuszczenia do NASH, jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i zgonów z tych przyczyn.** To choroby sercowo-naczyniowe, a nie choroby wątroby są najczęstszymi przyczynami przedwczesnego zgonu osób z zaawansowaną MAFLD! [5].
- 8. Skuteczne leczenie otyłości z zastosowaniem wszystkich metod dobranych indywidualnie do potrzeb pacjenta (zmiana nawyków żywieniowych, zwiększenie aktywności fizycznej, psychoterapia, farmakoterapia i leczenie operacyjne) powinno być priorytetem u wszystkich chorych z MAFLD z rozpoznaniem otyłości lub MONW. Redukcja masy ciała > 5% początkowej powoduje zmniejszenie nasilenia stłuszczenia wątroby. Natomiast zalecana redukcja**

masy ciała dla uzyskania zmniejszenia nasilenia stanu zapalnego i uszkodzenia hepatocytów oraz zmniejszenia ryzyka włóknienia, zależy od stopnia zaawansowania otyłości i wynosi od 10% do 40% początkowej masy ciała. Poza zmniejszeniem energetyczności spożywanych posiłków należy zalecać ograniczenie spożycia węglowodanów prostych, w tym fruktozy i tłuszczów nasyconych oraz zwiększenie spożycia błonnika pokarmowego i kwasów tłuszczowych omega-3 (ryby i oleje rybne). Nie należy stosować diet bogatotłuszczowych i wysokobiałkowych (diety ketogenne) – przyczyniają się do nasilenia zmian w wątrobie. Redukcja masy ciała nie powinna być szybsza niż 0,5 kg/ tydzień, ponieważ zbyt szybka indukuje powstawanie żółci litogennej [7].

Powyższe zalecenia dietetyczne w połączeniu ze zwiększonym wysiłkiem fizycznym stanowią pierwszy krok w postępowaniu terapeutycznym u chorego z MAFLD niezależnie od istniejącej otyłości. Takie same zasady, zwłaszcza w zakresie zaleceń jakości przyjmowanych posiłków, dotyczą osób z MONW.

9. Należy stosować farmakoterapię adekwatną do stopnia zaawansowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej spowodowanych przez MAFLD, ponieważ brak właściwego ich leczenia skutkuje powstaniem błędnego koła choroby (przyczyna powoduje skutek, a skutek nasila przyczynę) i nasileniem zmian w wątrobie [2].

10. Leczenie farmakologiczne ukierunkowane na poprawę funkcji wątroby i wyrównanie zaburzeń metabolicznych spowodowanych MAFLD powinno uwzględniać leki o działaniu antyoksydacyjnym, antyapoptotycznym, redukującym włóknienie i normalizującym metabolizm hepatocytów. **Leki dostępne w Polsce, które spełniają te kryteria, to witamina E i kwas ursodeoksycholowy (UDCA).** Witamina E stosowana w dużych dawkach (400-800 IU/dobę) powoduje normalizację aktywności aminotransferaz, zmniejszenie nasilenia stłuszczenia i zapalenia wątroby [13]. Jednak ze względu na pojawiające się sugestie zwiększonego ryzyka wystąpienia udaru krwotocznego i rozwoju raka prostaty u mężczyzn powyżej 50 r.ż. przed zastosowaniem dużych dawek witaminy E zawsze należy ocenić potencjalne korzyści i ryzyko.

Większość badań i rekomendacji ekspertów zaleca stosowanie **UDCA w dawce 10-15 mg/kg m.c./dobę**. Wykazano, że stosowanie UDCA powoduje **normalizację aktywności aminotransferaz** [14]. Ponadto w czasie 12-miesięcznej obserwacji wykazano **obniżenie markerów włóknienia**, zwłaszcza u chorych z wczesnymi stadiami włóknienia (F1-F2), a u chorych z rozpoznaniem cukrzycy typu 2 dodatkowo wystąpiła **poprawa parametrów gospodarki węglowodanowej (glikemii, insulinooporności i HbA1c)** [14].

Można **stosować terapię skojarzoną UDCA z witaminą E**. Wskazaniem do kontynuacji leczenia jest uzyskanie normalizacji aktywności aminotransferaz [13].

W terapii rozpatrywanych jest wiele innych leków, m.in. agoniści FXR, agoniści PPAR-alfa, a także statyny. Wyniki badań klinicznych sugerują ich możliwą rolę w terapii MAFLD, choć czasami są rozbieżne.

Piśmiennictwo:

1. Eslam M., Sanyal A.J., George J. International Consensus Panel. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020; 158: 1999-2014.
2. McCullough A.J. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2006; 40 (Suppl.1): S17-S29.
3. Fouad Y., Waked I., Bolipo S., Gomaa A., Ajlouni Y., Attia D. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. *Liver Int.* 2020; 40: 1254-1261.
4. Tilg H., Effenberger M. From NAFLD to MAFLD: when pathophysiology succeeds. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 17: 387-388.
5. Fasel Y., Koenig A.B., Sayiner M., Goodman Z.D., Younossi Z.M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease, Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2016; 65: 1017-1025.
6. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) (2016) EASL- EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2016; 64: 1388-1402.
7. Garvey W.T., Mechanick J.I., Brett E.M., et al. American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocr. Pract.* 2016; 22 Suppl 3: 1-203.
8. Targher G., Day C.P., Bonora E. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1341-1350.
9. Ekstedt M., Hagstrom H., Nasr P., et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for diseasespecific mortality in NAFLD after up to 33 years of followup. *Hepatology*. 2015; 61: 1547-1554.
10. Zeb I., Li D., Budoff M.J., et al. Nonalcoholic fatty liver disease and incident cardiac events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67: 1965-1966.
11. Donnellan E., Cotter T.G., Wazni O.M., et al. Impact of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on Arrhythmia Recurrence Following Atrial Fibrillation Ablation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 6: 1278-1287.
12. Anstee Q. M., Targher G., Day C.P. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 10: 330-344.
13. Xu R., Tao A., Zhang S., et al. Association between vitamin E and non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8: 3924-3934.
14. Ratziu V., de Ledinghen V., Oberti F., et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J. Hepatol.* 2011; 54: 1011-1019.

Prousan, 250 mg

Skład: 1 kapsułka zawiera 250 mg kwasu ursodeoksycholowego. **Postać farmaceutyczna:** biała, twarda kapsułka żelatynowa zawierająca biały granulat. **Wskazania:** Pierwotne zapalenie dróg żółciowych u pacjentów bez zdekompensovanej marskości wątroby. Leczenie chorób wątroby o różnej etiologii w przypadku braku wskazań do innych rekomendowanych terapii. Zapalenie błony śluzowej żołądka spowodowane zarzucaniem żółci. Rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u pacjentów, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana. Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat. **Przeciwwskazania:** produktu leczniczego Prousan nie należy stosować u pacjentów z: ostrym zapaleniem pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych, niedrożnością dróg żółciowych (niedrożność przewodu żółciowego wspólnego lub przewodu pęcherzykowego), częstymi epizodami kolki żółciowej, zwapniałymi kamieniami żółciowymi widocznymi w promieniach rentgenowskich, osłabioną kurczliwością pęcherzyka żółciowego, nadwrażliwością na kwasy żółciowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, po nieudanym zabiegu portoenterostomii lub braku uzyskania poprawy w przepływie żółci u dzieci z niedrożnością dróg żółciowych. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** parametry czynności wątroby AspAT (GOT), ALAT(GTP) i γGT należy kontrolować co 4 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące. Poza identyfikacją pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie wśród pacjentów leczonych z powodu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych to monitorowanie umożliwia również wczesne wykrywanie potencjalnego uszkodzenia wątroby, szczególnie u pacjentów z zaawansowanym pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych. W przypadku stosowania produktu Prousan do rozpuszczania cholesterolowych kamieni żółciowych: z myślą o ocenie skuteczności leczenia i wczesnym wykryciu zwapnień w obrębie złożeń żółciowych, należy wykonać badanie radiologiczne pęcherzyka żółciowego (cholecystografię doustną) po 6–10 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, w zależności od średnicy złożeń. Produktu Prousan nie należy stosować, jeśli: pęcherzyk żółciowy jest niewidoczny na zdjęciu rentgenowskim, występują zwapnienia w obrębie złożeń, czynność skurczowa pęcherzyka żółciowego jest zaburzona lub często występuje kolka żółciowa. Stosowanie w leczeniu zaawansowanej pierwotnej żółciowej marskości wątroby: bardzo rzadko obserwowano dekomensację marskości wątroby, która ulegała częściowej regresji po przerwaniu leczenia. W razie wystąpienia biegunki dawkę należy zmniejszyć, a w przypadku uporczywej biegunki leczenie należy przerwać. Produktu Prousan nie należy stosować równocześnie z kolestyraminą, kolestypolem lub lekami zobojętniającymi kwas solny zawierającymi wodorotlenek glinu i (lub) inne związki glinu (tlenek glinu). Wymienione substancje wiążą kwas ursodeoksycholowy w jelicie i uniemożliwiają jego wchłanianie, co powoduje, że leczenie jest nieskuteczne. Jeśli stosowanie produktu zawierającego jedną z wymienionych substancji jest konieczne, Prousan należy przyjmować dwie godziny przed lub dwie godziny po zastosowaniu tego produktu. Prousan może nasilać wchłanianie cyklosporyny z jelita. U pacjentów leczonych cyklosporyną należy kontrolować jej stężenie we krwi, a w razie konieczności skorygować dawkę cyklosporyny. W pojedynczych przypadkach, Prousan może zmniejszać wchłanianie cyprofloksacyny. Wykazano, że kwas ursodeoksycholowy zmniejsza stężenie maksymalne w osoczu nitrendypiny. Donoszono także o interakcji ze zmniejszeniem efektu terapeutycznego dapsonu. Hormony estrogenowe oraz leki obniżające poziom cholesterolu we krwi, takie jak klofibrat mogą nasilać kamice żółciową, co jest działaniem przeciwnym do działania kwasu ursodeoksycholowego stosowanego w celu rozpuszczania kamieni żółciowych. **Ciąża i karmienie piersią:** produktu Prousan nie należy stosować w ciąży bez wyraźnej konieczności. Kobiety w wieku rozrodczym powinny przyjmować ten produkt tylko z równoczesnym stosowaniem skutecznych metod zapobiegania ciąży. Zaleca się stosowanie metod niehormonalnych lub doustnych środków antykoncepcyjnych o niskiej zawartości estrogeny. Produktu Prousan nie należy stosować w okresie karmienia piersią. **Działania niepożądane:** często zgłaszano występowanie jasnych stolców lub biegunki podczas przyjmowania kwasu ursodeoksycholowego. Bardzo rzadko podczas leczenia pierwotnego zapalenia dróg żółciowych występował silny ból w prawym górnym kwadrancie brzucha. W bardzo rzadkich przypadkach może dojść do zwapnienia kamieni żółciowych. W trakcie leczenia ciężkiego pierwotnego zapalenia dróg żółciowych obserwowano bardzo rzadko przypadki nasilenia objawów marskości wątroby, które częściowo ustępowały po odstawieniu leku. Bardzo rzadko może wystąpić pokrzywka. **Dawkowanie i sposób podawania:** dawką zalecaną w rozpuszczaniu cholesterolowych kamieni żółciowych u dorosłych jest 2–5 kapsułek na dobę, w zależności od masy ciała (10 mg/kg mc. na dobę). Całą dawkę należy podawać jednorazowo wieczorem przed snem. Zaleca się następujący schemat dawkowania: osoby o mc. do 60 kg – 500 mg (2 kaps.), osoby o mc. 60–80kg – 750 mg (3 kaps.), osoby o mc. 80–100kg – 1000 mg (4 kaps.), osoby powyżej 100 kg – 1250 mg (5 kaps.). Długość leczenia oraz jego skuteczność zależą od wielkości kamieni żółciowych. Trwa ono od pół roku do dwóch lat. Leczenie należy przerwać, jeśli kamienie nie ulegną zmniejszeniu w ciągu roku. W zapaleniu błony śluzowej, spowodowanym zarzucaniem żółci, zaleca się stosowanie jednej kapsułki na dobę (250 mg), podawanej wieczorem przed snem. Długość leczenia w tym wskazaniu wynosi od 10 do 14 dni. W pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych u pacjentów bez zdekompensovanej marskości wątroby stosuje się 14 ± 2 mg/kg mc. Przez pierwsze 3 miesiące leczenia, produkt Prousan należy przyjmować trzy razy na dobę w dawkach podzielonych. Gdy parametry czynnościowe wątroby ulegną poprawie, dawka dobową może być przyjmowana raz na dobę wieczorem. Leczenie chorób wątroby o różnej etiologii w przypadku braku wskazań do innych rekomendowanych terapii stosuje się 14 ± 2 mg/kg mc. Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 18 lat z mukowiscydozą: 20 mg/kg mc. na dobę w 2–3 dawkach podzielonych. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 30 mg/kg mc. na dobę. Kapsułki należy połykać bez rozgryzania, popijając odpowiednią ilością płynu. **Dostępne opakowania:** Prousan 250 mg x 30 kaps., Prousan 250 mg x 50 kaps., Prousan 250 mg x 90 kaps., Prousan 250 mg x 100 kaps. MZ-Nr pozw. na dop. do obr.: 10457. **Podmiot odpowiedzialny:** PRO. MED.Cs. Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Republika Czeska. **Informacji udziela:** PRO.MED.PL Sp. z o.o. Al. Korfantego 141, 40-154 Katowice, www.promed.pl. ChPL z dn. 20.09.2022..

* Poza działaniem na wątrobę PROURSAN hamuje wchłanianie cholesterolu, zgodnie z ChPL Prousan 250 mg, zatw. dn 20.09.2022.

1. Simental-Mendía et al. Effect of ursodeoxycholic acid on liver markers: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. Br J Clin Pharmacol. 2020; 86: 1476-1488.
2. Xiang Z. et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. BMC Gastroenterol. 2013; 13: 140.
3. Hartleb M. et al. Postępowanie z chorymi na niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów NAFLD 2019. Med. Prakt. 2019; 10: 1-25.
4. Troisi G. et al. The treatment with Ursodeoxycholic Acid in elderly patients affected by NAFLD and Metabolic Syndrome: A case-control study. Clin. Ter. 2013; 164 (3): 203-207.
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Prousan 250 mg, zatw. 20.09.2022.

PROURSAN[®]
acidum ursodeoxycholicum (UDCA)

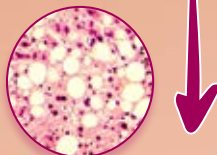
WIĘCEJ NIŻ HEPATOPROTEKCJA *



Istotna redukcja wartości¹

ALT ↓ GGTP
AST ↓ AP

Zmniejszenie stłuszczenia wątroby²⁻⁴



*Hamowanie wchłaniania cholesterolu⁵

