

Ryzyko chorób układu krążenia u pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby

Giovanni Targher, MD¹

Christopher P. Day, MD, PhD²

Enzo Bonora, MD, PhD¹

¹ Section of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, University of Verona, Verona, Włochy

² Institute of Cellular Medicine, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, Wielka Brytania

Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease

N Engl J Med 2010;363:1341-50

Tłum. dr n. med. Piotr Jędrusik

Pojęcie niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD – *nonalcoholic fatty liver disease*) obejmuje całe spektrum stanów patologicznych, od prostego stłuszczenia wątroby do niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (NASH – *nonalcoholic steatohepatitis*) i marskości tego narządu. Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby osiągnęła rozmiary epidemii i jest najczęstszą przyczyną przewlekłej choroby wątroby w krajach zachodnich.¹⁻⁴ Stwierdza się ją u około 20-30% dorosłej populacji ogólnej, a wśród osób z otyłością lub cukrzycą częstość jej występowania wzrasta do 70-90%; u takich pacjentów istnieje również zwiększone ryzyko rozwoju zaawansowanego włóknienia i marskości wątroby.¹⁻⁴

Zrozumienie wagi tej choroby i jej silnego związku z zespołem metabolicznym¹⁻⁴ zwiększyło zainteresowanie jej domniemaną rolą w rozwoju i progresji chorób układu krążenia.⁵ Coraz więcej danych wskazuje, że rokowanie w niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby zależy częściej i w większym stopniu od towarzyszących chorób układu krążenia niż od progresji choroby wątroby.^{2,4,5}

W artykule skupiono się na coraz liczniejszych dowodach klinicznych przemawiających za silnym związkiem niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby z ryzykiem chorób układu krążenia. Z uwagi na powiązania między tymi chorobami konieczny będzie ściślejszy nadzór nad pacjentami z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby.

Zwiększona częstość występowania chorób układu krążenia

Wskaźniki ryzyka występowania subklinicznej choroby układu krążenia

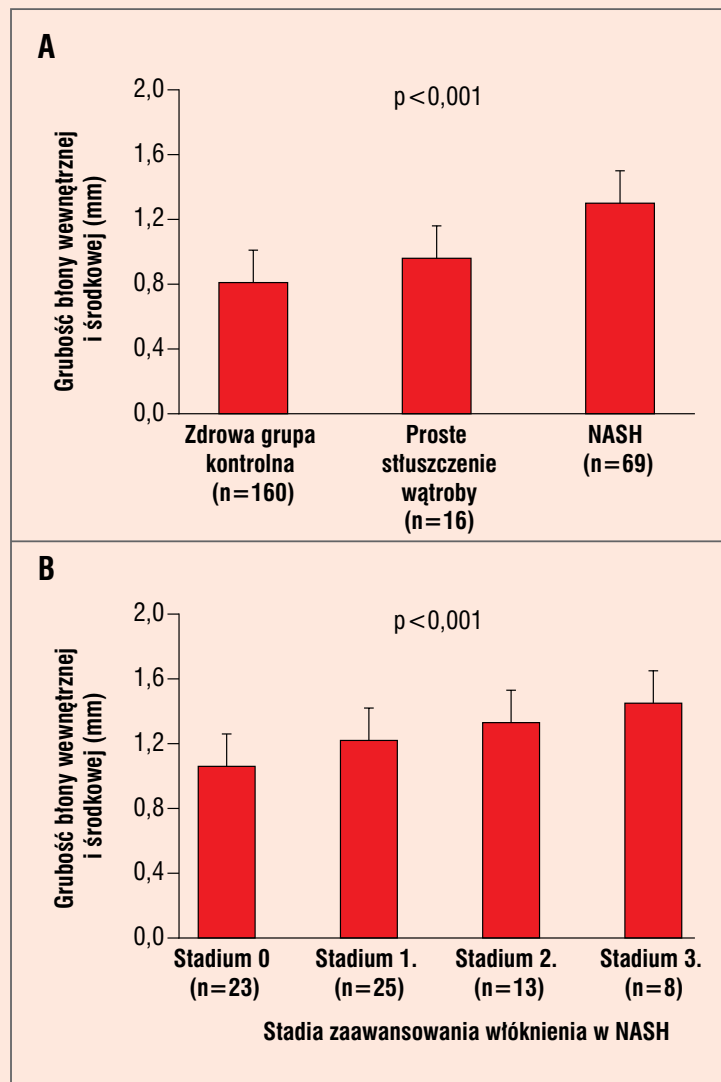
Pacjenci z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby, zarówno dorośli, jak i dzieci, zazwyczaj spełniają kryteria diagnostyczne zespołu metabolicznego (tj. stwierdza się otyłość brzuszna, nadciśnienie tętnicze, aterogenną dyslipidemię oraz zaburzenia tolerancji glukozy) i w związku z tym występują u nich liczne czynniki ryzyka chorób układu krążenia.¹⁻⁵ W porównaniu z osobami z grupy kontrolnej, bez stłuszczenia wątroby, obserwuje się u nich upośledzenie rozkurczu zależnego od przepływu⁶ i zwiększoną grubość błony wewnętrznej i środkowej w tętnicach szyjnych⁷⁻¹² – dwa wiarygodne wskaźniki subklinicznej miażdżycy

– niezależne od otyłości i innych uznanych czynników ryzyka. Mimo iż w niektórych niedawnych badaniach nie wykazano istotnego związku między niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby a grubością błony wewnętrznej i środkowej w tętnicach szyjnych lub zwapnieniami w tętnicach szyjnych (ocenianymi ilościowo z użyciem tomografii komputerowej^{13,14}), w systematycznym przeglądzie i metaanalizie siedmiu badań przekrojowych (obejmujących łącznie 3497 osób) potwierdzono, że niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby rozpoznana za pomocą ultrasonografii wiąże się silnie ze zwiększoną grubością błony wewnętrznej i środkowej w tętnicach szyjnych oraz większą częstością występowania blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych.¹⁵

W badaniu przeprowadzonym w 2006 r. stwierdziliśmy, że grubość błony wewnętrznej i środkowej w tętnicach szyjnych była największa u pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby, pośrednia u osób z prostym stłuszczeniem wątroby, najmniejsza natomiast u zdrowych osób z grupy kontrolnej dobranych pod względem wieku, płci oraz wskaźnika masy ciała (ryc. 1A).¹⁰ Zaobserwowaliśmy ponadto, że nasilenie niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby w ocenie histologicznej korelowało ze stopniem pogrubienia błony wewnętrznej i środkowej w tętnicach szyjnych, niezależnie od klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, insulinooporności oraz elementów składowych zespołu metabolicznego (ryc. 1B). W celu potwierdzenia powtarzalności tych wyników będą potrzebne większe badania. U młodych pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby, którzy nie są otyli, nie mają cukrzycy i nadciśnienia tętniczego, stwierdza się echokardiograficzne cechy wczesnej dysfunkcji lewej komory¹⁶ oraz upośledzenie w niej metabolizmu energetycznego, ocenianego za pomocą spektroskopii rezonansu magnetycznego serca z użyciem fosforu-31.¹⁷

Jawna choroba układu krążenia

Biorąc pod uwagę silną korelację między niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby a wskaźnikami subklinicznej choroby układu krążenia, niewątpliwie nie jest zaskakujące, że u pacjentów z ultrasonograficznie rozpoznaną niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby częściej występuje jawna choroba układu krążenia.



Rycina 1. Grubość błony wewnętrznej i środkowej w tętnicy szyjnej u pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby

Na wykresie A przedstawiono średnią (\pm odchylenie standardowe [SD]) grubość błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej wspólnej, mierzoną ultrasonograficznie, u zdrowych osób z grupy kontrolnej, pacjentów z prostym stłuszczeniem wątroby oraz osób z niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby (NASH). Na wykresie B przedstawiono średnią (\pm SD) grubość błony wewnętrznej i środkowej u pacjentów z NASH w zależności od histologicznego stadium włóknienia wątroby (od stadium 0, oznaczającego brak włóknienia, do stadium 3., odpowiadającego zaawansowanemu włóknieniu; do badania nie włączono pacjentów z marskością wątroby, tj. z włóknieniem w stadium 4.). Wszystkie dane skorygowano względem wieku, płci, danych z wywiadu dotyczących palenia tytoniu, wskaźnika masy ciała, obwodu pasa, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, stężenia cholesterolu we frakcjach lipoprotein o małej i dużej gęstości, stężenia triglicerydów oraz insulinooporności (oszacowanej za pomocą homeostatycznego modelu oceny). Źródło: Targher i wsp.¹⁰

zenia niż u osób z grupy kontrolnej bez stłuszczenia.¹⁸⁻²⁰ W dużym badaniu, obejmującym ok. 3000 niewyselekcjonowanych pacjentów z cukrzycą typu 2, częstość występowania choroby wieńcowej, choroby naczyniowej mózgu oraz choroby naczyń obwodowych była znacznie większa wśród pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby niż wśród osób bez tej choroby, niezależnie od klasycznych czynników ryzyka, czasu trwania cukrzycy, stopnia kontroli glikemii, stosowania leków hipolipemizujących, hipoglikemizujących, hipotensyjnych lub antyagregacyjnych,

a także występowania elementów składowych zespołu metabolicznego.¹⁸ Podobne wyniki uzyskano w badaniu u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1.¹⁹ W badaniu kohorty populacyjnej 2088 pracowników [obsługi lotniska – przyp. red.] płci męskiej u osób z ultrasonograficznie rozpoznaną niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby niezależnie od innych czynników częściej występowała choroba niedokrwienna serca.²⁰ W innym badaniu u pacjentów skierowanych na koronarografię niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby była związana z większym nasileniem

choroby wieńcowej niezależnie od uznanych czynników ryzyka.²¹ W jeszcze innym badaniu niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby oceniana za pomocą spektroskopii rezonansu magnetycznego korelowała z upośledzeniem perfuzji mięśnia sercowego u pacjentów z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną chorobą serca, niezależnie od klasycznych czynników ryzyka, masy tłuszczu trzewnego oraz wrażliwości tkanek na insulinę (ocenianej za pomocą klamry euglikemiczno-hiperinsulinemicznej).²² Wreszcie w badaniu autopsyjnym obejmującym 742 dzieci wykazano, że częstość występowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych była dwukrotnie większa wśród tych z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby.²³

Zwiększona zapadalność na choroby układu krążenia

Główne prospektywne i retrospektywne badania, w których oceniano zależność między niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby (wykrywaną za pomocą biopsji, ultrasonografii lub oznaczeń aktywności enzymów wątrobowych w surowicy) a zapadalnością na choroby układu krążenia,²⁴⁻⁴³ opisano w tabeli w dodatku uzupełniającym (*Supplementary Appendix*), dostępnym razem z pełnym tekstem niniejszego artykułu na stronie internetowej NEJM.org. W tabeli 1 przedstawiono istotne dane z głównych badań, w których wykorzystywano ultrasonografię do rozpoznawania niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby.⁴⁰⁻⁴³

Biopsja wątroby

Dane z opublikowanych badań dowodzą, że umieralność wśród pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby jest większa niż w populacji ogólnej, głównie z powodu współistniejących chorób układu krążenia oraz zaburzenia czynności wątroby. Ryzyko zgonu zależało od warunków badania oraz metod oceny.

W retrospektywnym populacyjnym badaniu kohortowym obejmującym 420 pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby w średnio 7,6-rocznej obserwacji częstość zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (najczęściej z powodu choroby układu krążenia i nowotworów złośliwych) była większa wśród pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby lub marskością wątroby niż w populacji ogólnej,²⁶ a choroby układu krążenia były najczęstszą przyczyną zgonu wśród 173 pacjentów z potwierdzoną w biopsji niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby, których obserwowano przez 13 lat.²⁷ Ekstedt i wsp. stwierdzili, że 14-letnie ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych było dwukrotnie większe wśród 129 pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby niż w populacji ogólnej.²⁸ Również Söderberg i wsp. potwierdzili ostatnio, że niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (ale nie proste stłuszczenie wątroby) wiązało się ze zwiększoną umieralnością z jakiegokolwiek przyczyny, z powodu chorób układu krążenia oraz z przyczyn związanych z chorobą wątroby w grupie pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby, których obserwowano średnio przez 21 lat.²⁹

Wszystkie te dane jednoznacznie dowodzą, że choroby układu krążenia stanowią poważne zagrożenie dla pacjentów z niealkoho-

lowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby. Badania, w których oceniano historię naturalną potwierdzonej histologicznie niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby, były jednak retrospektywnymi badaniami kohortowymi, obejmującymi stosunkowo niewielkie grupy pacjentów trafiających do ośrodków trzeciego stopnia referencyjności,²⁴⁻²⁹ co ogranicza możliwość uogólniania tych wyników na szerszą populację pacjentów.

Oznaczenie enzymów wątrobowych w surowicy

W wielu dużych badaniach populacyjnych,³⁰⁻³⁹ w których wykonywano zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych w surowicy jako zastępczy wskaźnik niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (w związku z czym dane należy interpretować ostrożnie),¹⁻⁵ wykazano, że choroba ta jest związana ze zwiększonym ryzykiem chorób układu krążenia niezależnie od spożycia alkoholu i kilku uznanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. W systematycznym przeglądzie i metaanalizie 11 prospektywnych badań Fraser i wsp. potwierdzili, że zwiększona aktywność γ -glutamylotranspeptydazy w surowicy była niezależnym wskaźnikiem predykcyjnym zdarzeń sercowo-naczyniowych w długoterminowej obserwacji zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet.³⁵ W metaanalizie jedyńskich dwóch badań, w których posłużono się zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej w surowicy jako zastępczym wskaźnikiem niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby, nie udało się wykazać niezależnego związku z rokowaniem sercowo-naczyniowym.³⁵ Niektóre badania^{37,38} – ale nie wszystkie^{32,36,39} – potwierdziły, że zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej w surowicy ma mniejszą wartość predykcyjną wystąpienia choroby układu krążenia niż zwiększona aktywność γ -glutamylotranspeptydazy w surowicy, którą uważa się za wskaźnik nie tylko niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby, ale również stresu oksydacyjnego.³⁻⁵

Badanie ultrasonograficzne wątroby

Hamaguchi i wsp. wykazali, że niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby rozpoznana ultrasonograficznie w populacyjnej kohorcie zdrowych osób dorosłych jest powiązana ze zwiększonym ryzykiem nieprowadzących do zgonu zdarzeń sercowo-naczyniowych niezależnie od czynników ryzyka kardiometabolicznego (tab. 1)⁴⁰ i stanowi również niezależny wskaźnik predykcyjny zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2.^{41,42} Ostatnio w badaniu populacyjnym obejmującym 4160 osób w średnim wieku Haring i wsp. stwierdzili, że ultrasonografia wątroby jest przydatna u pacjentów ze zwiększoną aktywnością γ -glutamylotranspeptydazy nie tylko w rozpoznawaniu niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby, ale również w celu lepszej stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego.⁴³

Dotychczasowe dane z opublikowanych badań prospektywnych wskazują, że pacjenci z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby mają wiele czynników ryzyka chorób układu krążenia; że choroby układu krążenia są u nich znacznie częstszą przyczyną śmierci niż choroby wątroby, szczególnie u osób z niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby; oraz że nie-

alkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych zarówno u pacjentów z cukrzycą typu 2, jak i u osób bez cukrzycy. Potrzebne są jednak dalsze badania w celu określenia, czy niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby stwarza dodatkowe ryzyko, wykraczające poza znane czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. Dane wskazują na to, przeprowadzono jednak zbyt mało badań i nie były one odpowiednio rygorystyczne pod względem metodologicznym. Potrzebne są duże badania prospektywne uwzględniające większą liczbę znanych czynników ryzyka, aby można było wyciągnąć jednoznaczne wnioski na temat ewentualnego niezależnego udziału choroby wątroby w zwiększonym ryzyku sercowo-naczyniowym obserwowanym wśród pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby.

Domniemane mechanizmy wiążące niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby z chorobami układu krążenia

Z perspektywy patofizjologicznej należy odpowiedzieć na dwa kluczowe pytania. Po pierwsze, czy niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby jest związana z chorobami układu krążenia ze względu na wspólne czynniki ryzyka, czy też przyczynia się ona do występowania chorób układu krążenia niezależnie od tychże czynników? Po drugie, czy ryzyko chorób układu krążenia jest zwiększone również u pacjentów z prostym stłuszczeniem wątroby, czy też niezbędnym bodźcem proaterogennym jest martwiczo-zapalne środowisko niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby?

Ścisłe korelacje między niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby, otyłością brzuszną i insulinoopornością powodują, że niezwykle trudno jest dokładnie określić zależności leżące u podłoża zwiększonego ryzyka chorób układu krążenia u pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby.

Jak przedstawiono na rycinie 2, źródłem mechanizmów biologicznych, które mogą być odpowiedzialne za przyspieszoną aterosclerogenezę w przebiegu niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby, jest prawdopodobnie zwiększona ilość trzewnej tkanki tłuszczowej, a wątroba jest zarówno jednym z narządów docelowych spowodowanych tym układowych nieprawidłowości, jak i źródłem proaterogennych cząsteczek, które nasilają uszkodzenie tętnic.

Otyłość trzewna, zapalenie i insulinooporność

Powiększona i zmieniona zapalnie trzewna tkanka tłuszczowa uwalnia wiele różnych cząsteczek, które mogą odgrywać rolę w rozwoju insulinooporności oraz miażdżycy, w tym wolne kwasy tłuszczowe, interleukinę 6, czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α – *tumor necrosis factor*), białko chemotaktyczne monocytów typu 1 (znane również jako ligand chemokiny CC typu 2) oraz inne cytokiny prozapalne.⁴⁵⁻⁴⁹ Cytokiny te mogą pochodzić z samych adipocytów, z makrofagów naciekających tkankę tłuszczową lub obu tych rodzajów komórek.⁴⁵⁻⁴⁹ Jak omówiono szczegółowo w innych publikacjach,^{47,49} zapalenie tkanki tłuszczowej jest jednym z najwcześniejszych etapów w łańcuchu zdarzeń prowadzących do insulinooporności, zwłaszcza u osób z otyłością lub

nadwagą. Aktywacja szlaków prozapalnych następuje z udziałem receptorów cytokin oraz receptorów rozpoznających wzorce (*pattern recognition receptors*), w tym receptorów toll-podobnych oraz receptorów końcowych produktów zaawansowanej glikacji, które są strażnikami wrodzonego układu odpornościowego.^{47,49,50} Te szlaki zbiegają się w obrębie dwóch głównych wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych czynników transkrypcyjnych, a mianowicie szlaku receptora jądrowego κ B (NF- κ B), który jest aktywowany przez inhibitor kinazy NF- κ B typu beta, oraz szlaku kinazy N-końcowej domeny białka c-Jun (JNK – *c-Jun N-terminal kinase*).⁴⁶⁻⁴⁹ Dane eksperymentalne uzyskane w badaniach na myszach wskazują, że aktywacja JNK 1 w tkance tłuszczowej może prowadzić do rozwoju insulinooporności w wątrobie.⁵¹

Pewne dane przemawiają za tym, że u szczupłych osób insulinooporność może w najwcześniejszych fazach być niezwiązana z zapaleniem w tkance tłuszczowej i wydaje się, że wynika to głównie z wewnątrzkomórkowego gromadzenia się lipidów w mięśniach szkieletowych oraz hamowania kaskady sygnałowej insuliny.⁵² Insulinooporność w mięśniach szkieletowych jest z kolei związana z hiperinsulinemią w żyłach obwodowych i żyłach krążenia wrotnego, co sprzyja oporności na insulinę w wątrobie i stłuszczeniu wątroby, przynajmniej częściowo poprzez indukowanie lipogenezy wątrobowej zależnej od białka typu 1c wiążącego elementy regulatorowe steroli, a także poprzez hamowanie oksydacji kwasów tłuszczowych.^{52,53}

Zapalenie, krzepnięcie oraz zaburzenia metabolizmu lipidów

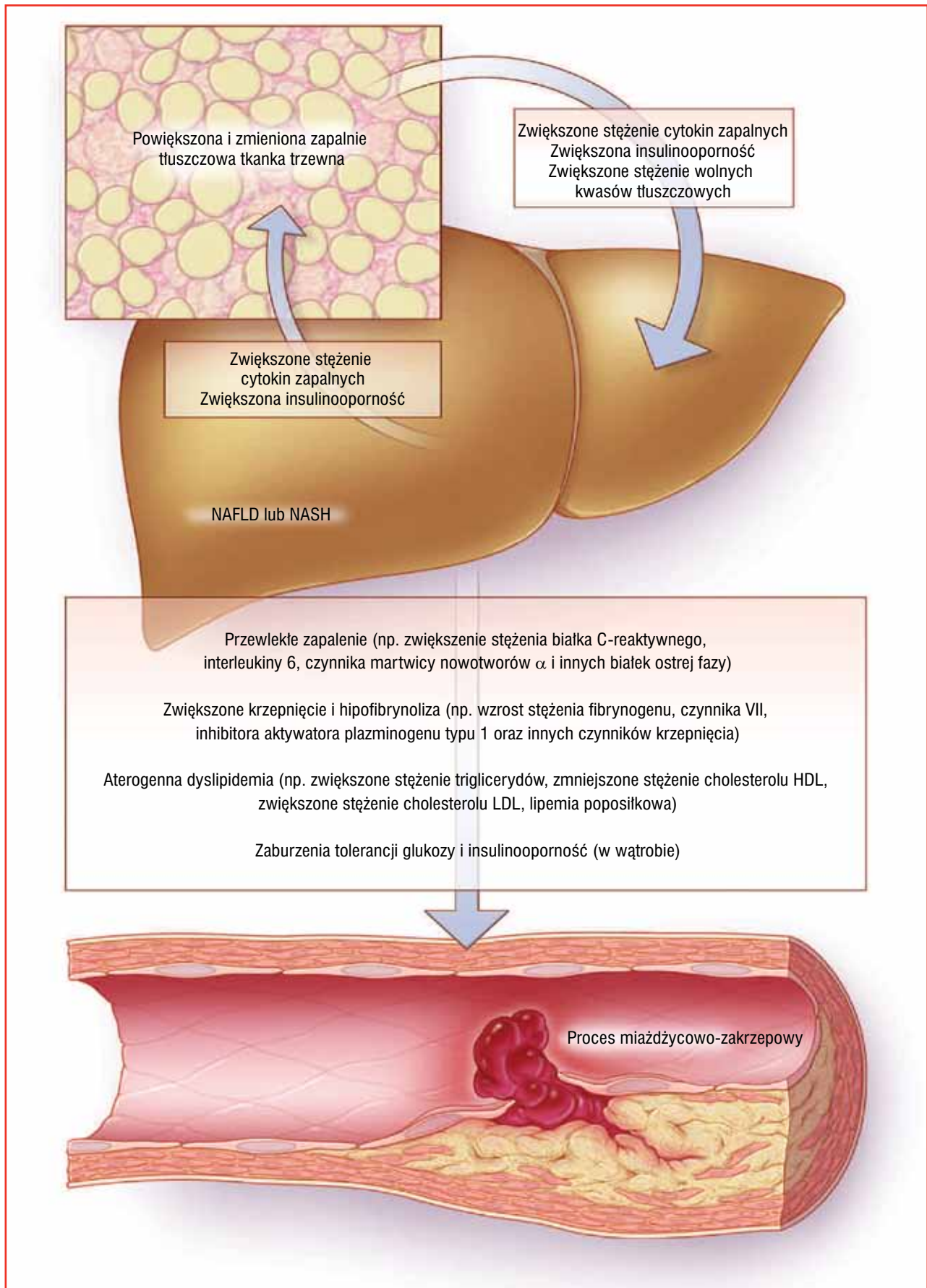
Stłuszczenie wątroby wynika ze zwiększonego wychwytu wolnych kwasów tłuszczowych w wątrobie, pochodzących głównie z hydrolizy triglicerydów (która jest nasiloną z powodu insulinooporności) w tkance tłuszczowej, ale również z chylomikronów z pożywienia oraz z lipogenezy wątrobowej.^{1-4,46-49} Oporność na insulinę jest czynnikiem patogenetycznym w rozwoju i progresji niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby,^{1-4,46-49} odgrywa także ważną rolę w rozwoju zespołu metabolicznego i chorób układu krążenia.⁵⁴

W sytuacji zwiększonego napływu wolnych kwasów tłuszczowych oraz przewlekłego stanu zapalnego o niewielkim nasileniu wątroba jest, jak już wspomniano, zarówno celem działania systemowych zmian zapalnych, jak i narządem, który przyczynia się do występowania tych zmian. Aktywacja szlaku NF- κ B w wątrobie u pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby prowadzi do zwiększenia transkrypcji kilku genów o działaniu prozapalnym, które nasilają tłące się systemowe zapalenie.^{48,49} Stłuszczenie wątroby wiąże się ze zwiększonym wytwarzaniem interleukiny 6 i innych cytokin prozapalnych przez hepatocyty i komórki pozamiazdzowe, w tym komórki Browicza-Kupffera i komórki gwiaździste wątroby.⁴⁶⁻⁴⁹ Zwiększona wewnątrzwątrobowa ekspresja cytokin wynika z miejscowej aktywacji szlaku NF- κ B, zależnej od uszkodzenia komórek wątroby oraz czynników pochodzących z tkanki tłuszczowej, i prawdopodobnie odgrywa zasadniczą rolę w progresji niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby⁴⁶⁻⁴⁹ oraz chorób układu krążenia.^{4,5}

Tabela 1. Najważniejsze badania prospektywne dotyczące związku między niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby a występowaniem poważnych incydentów sercowo-naczyniowych.*

Badacze	Oceniana populacja	Wiek (lata)	Czas obserwacji (lata)	Parametry oceny końcowej	Główne wyniki
Hamaguchi i wsp. ⁴⁰	Populacyjna kohorta 1637 zdrowych osób (Japonia)	22-83	5	Nieprowadzące do zgonu incydenty wieńcowe, udar niedokrwienny i krwawienia śródmózgowe	Zwiększone ryzyko nieprowadzących do zgonu incydentów CVD związane z NAFLD, niezależnie od wieku, BMI, palenia tytoniu, spożycia alkoholu, ciśnienia tętniczego oraz stężenia cholesterolu LDL, triglicerydów i cholesterolu HDL
Targher i wsp. ⁴¹	Zagnieżdżone badanie kliniczno-kontrolne w ambulatoryjnej kohorcie pacjentów z cukrzycą typu 2 (Włochy); 248 pacjentów i 496 osób z grupy kontrolnej dobrych pod względem wieku i płci, bez CVD i wirusowego zapalenia wątroby na początku obserwacji	40-79	5	Zgon z powodu CVD oraz nieprowadzące do zgonu zawaly mięśnia sercowego, udary niedokrwienne i zabiegi rewaskularyzacyjne	Zwiększone ryzyko śmiertelnych i nieprowadzących do zgonu incydentów CVD związane z NAFLD, niezależnie od wieku, płci, BMI, obwodu pasa, palenia tytoniu, stosowania leków (hipolipemizujących, hipoglikemizujących, hipotensyjnych i antyagregacyjnych), spożycia alkoholu, czasu trwania cukrzycy, ciśnienia tętniczego, poziomu hemoglobiny glikowanej, cholesterolu we frakcji LDL, triglicerydów i cholesterolu HDL oraz aktywności GGTP
Targher i wsp. ⁴²	Badanie Valpolicella Heart Diabetes Study: ambulatoryjna kohorta 2103 pacjentów z cukrzycą typu 2, bez CVD i wirusowego zapalenia wątroby na początku obserwacji (Włochy)	40-79	6,5	Zgon z powodu CVD oraz nieprowadzące do zgonu zawaly mięśnia sercowego, udary niedokrwienne i zabiegi rewaskularyzacyjne	Zwiększone ryzyko śmiertelnych i nieprowadzących do zgonu incydentów CVD związane z NAFLD, niezależnie od wieku, płci, BMI, obwodu pasa, palenia tytoniu, stosowania leków, spożycia alkoholu, ciśnienia tętniczego, czasu trwania cukrzycy, poziomu hemoglobiny glikowanej, cholesterolu LDL, triglicerydów i cholesterolu HDL oraz aktywności GGTP
Haring i wsp. ⁴³	Badanie Study of Health in Pomerania: populacyjne badanie 4160 mężczyzn i kobiet bez wirusowego zapalenia wątroby i marskości wątroby na początku obserwacji (Niemcy)	20-79	7,3	Zgon z jakiegokolwiek przyczynny oraz zgon z powodu CVD	Zwiększone ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczynny oraz zgonu z powodu CVD wśród mężczyzn z NAFLD, niezależnie od wieku, płci, obwodu pasa, spożycia alkoholu, aktywności fizycznej, poziomu wykształcenia, stanu cywilnego (osoby mieszkające same lub z małżonkiem bądź partnerem), ciśnienia tętniczego, występowania cukrzycy oraz czynnościowego wskaźnika chorób współistniejących Groll (<i>Groll functional comorbidity index</i>) ⁴⁴

*Niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby (NAFLD – *nonalcoholic fatty liver disease*) rozpoznawano na podstawie obrazu ultrasonograficznego we wszystkich badaniach z wyjątkiem Study of Health in Pomerania, w którym rozpoznanie NAFLD ustalano na podstawie obrazu ultrasonograficznego, zwiększonej aktywności γ -glutamylotranspeptydazy (GGTP) lub obu tych kryteriów. BMI (*body mass index*) – wskaźnik masy ciała; CVD (*cardiovascular disease*) – choroba układu krążenia; HDL (*high-density lipoprotein*) – lipoproteiny o dużej gęstości; LDL (*low-density lipoprotein*) – lipoproteiny o małej gęstości.



□ Rycina 2. Możliwe mechanizmy prowadzące do rozwoju chorób układu krążenia u pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby
Źródłem domniemyanych mechanizmów, które wiążą niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby z chorobami układu krążenia, może być powiększona i zmieniona zapalnie trzewna tkanka tłuszczowa, a wątroba jest zarówno narządem docelowym spowodowanych tym układowych nieprawidłowości, jak i źródłem kilku czynników proaterogennych. Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD) – a zwłaszcza jej wariant martwiczo-zapalny, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH) – może odgrywać rolę w patogenezie chorób układu krążenia poprzez układowe uwalnianie kilku mediatorów zapalenia, zaburzeń hemostazy i stresu oksydacyjnego lub też poprzez przyczynianie się do rozwoju insulinooporności i aterogennej dyslipidemii. HDL (*high-density lipoprotein*) – lipoproteiny o dużej gęstości; LDL (*low-density lipoprotein*) – lipoproteiny o małej gęstości; NAFLD (*nonalcoholic fatty liver disease*) – niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby; NASH (*nonalcoholic steatohepatitis*) – niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby

Jak wykazano w niedawno opublikowanym przeglądzie, w niektórych badaniach zaobserwowano,⁵⁵ że u pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby dochodzi do nadmiernej ekspresji pewnych genów uczestniczących w metabolizmie kwasów tłuszczowych, lipolizie, rekrutacji monocytów i makrofagów, krzepnięciu oraz zapaleniu. Co więcej, w kilku badaniach kliniczno-kontrolnych stwierdzono, że stężenie niektórych markerów zapalenia (np. białka C-reaktywnego, interleukiny 6, białka chemotaktycznego monocytów typu 1 i TNF- α), czynników prokrzepowych (np. inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 [PAI-1], fibrynogenu i czynnika VII) oraz wskaźników stresu oksydacyjnego (np. utlenionych lipoprotein o małej gęstości, substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym oraz nitrotyrozyny) w krwiobiegu jest największe u pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby, pośrednie u osób z prostym stłuszczeniem wątroby, a najmniejsze u osób z grupy kontrolnej bez stłuszczenia, przy czym różnice te są niezależne od otyłości i innych potencjalnych czynników zakłócających.⁵⁵ Warto zauważyć, że w niektórych badaniach wykazano również silną, stopniową zależność między wewnątrzwątrobową ekspresją przełącznikowego mRNA białka C-reaktywnego, interleukiny 6 i PAI-1 a nasileniem zmian histologicznych u pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby.⁵⁶⁻⁵⁸ Ostatnio stwierdziliśmy również, iż u mężczyzn z niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby osoczowe stężenie białka C-reaktywnego oznaczonego metodą o dużej czułości, stężenie fibrynogenu oraz aktywność PAI-1 były wyższe, a stężenie adiponektyny niższe niż u mężczyzn z nadwagą bez stłuszczenia wątroby, ale z podobną ilością tłuszczu trzewnego, co pozwala sądzić, że niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby może dodatkowo zwiększać ryzyko miażdżycy, w stopniu wykraczającym poza sam udział otyłości trzewnej.⁵⁹ Za słusznością tej hipotezy przemawiają silne zależności między tymi osoczymi wskaźnikami zapalenia i wykrzepiania a stopniem niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby ocenionym histopatologicznie, niezależnie od wieku, otyłości trzewnej oraz innych nieprawidłowości metabolicznych (ryc. 3).⁵⁹

Za aterogenną rolę zmian martwiczo-zapalnych w wątrobie, które są cechą niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby, przemawiają obserwacje, iż ryzyko sercowo-naczyniowe jest większe wśród pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby niż wśród pacjentów z prostym stłuszczeniem wątroby,^{24,26-29} oraz że ryzyko wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego wykazuje silny związek ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych w surowicy, będącą wskaźnikiem zmian

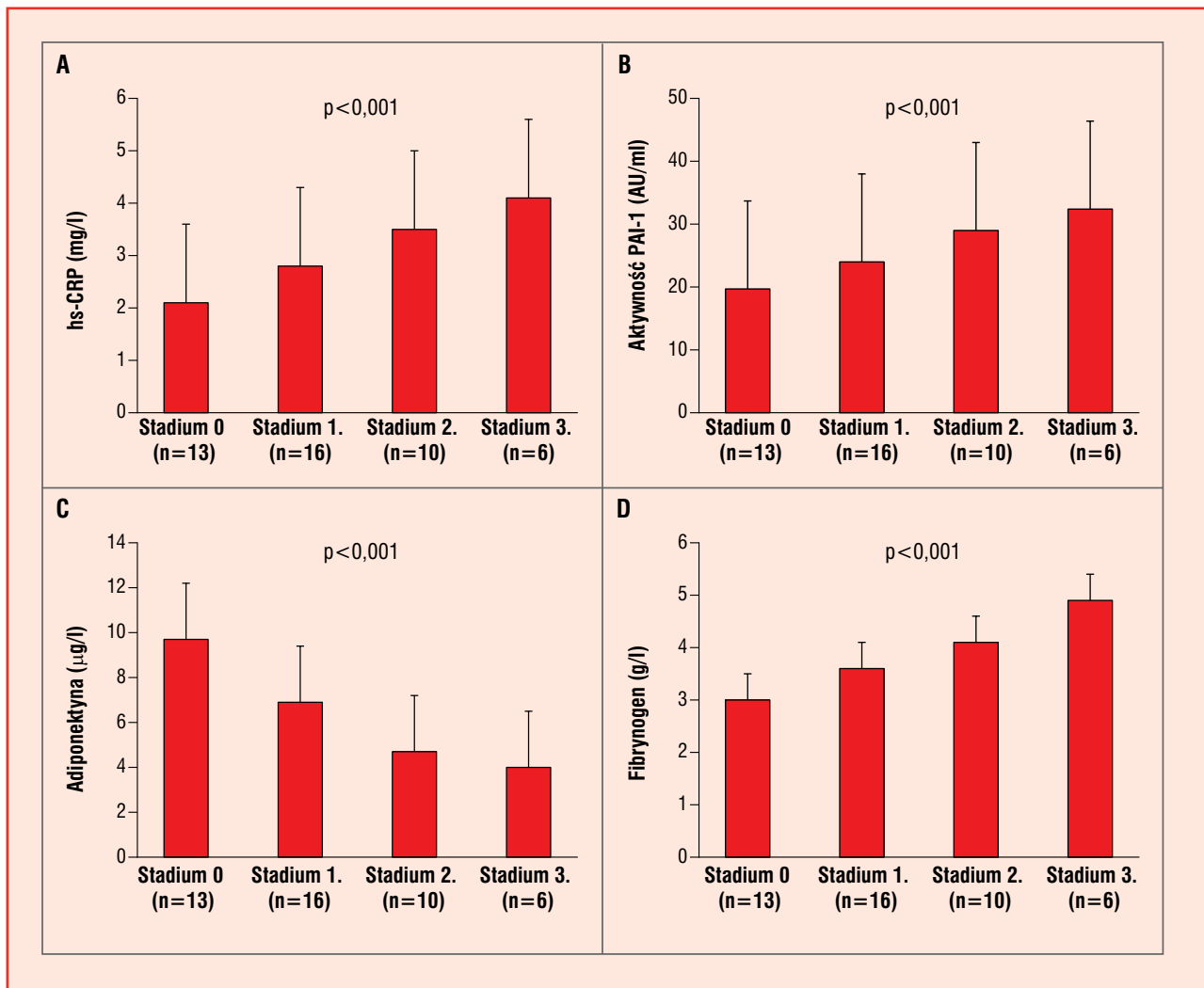
martwiczo-zapalnych w wątrobie. Stwierdziliśmy również, że zarówno u pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby, jak i u tych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby grubość błony wewnętrznej i środkowej w tętnicach szyjnych jest znacznie większa niż u zdrowych osób z grupy kontrolnej, co jest zgodne z hipotezą, że zapalenie wątroby odgrywa rolę w patogenezie chorób układu krążenia.⁶⁰

Wystarczająca liczba dowodów wskazuje, że niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, zwłaszcza w postaci martwiczo-zapalnej (niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby), może nasilać zarówno wątrobową, jak i układową insulinooporność i sprzyjać rozwojowi aterogennej dyslipidemii,^{3-5,10,47,48} przyczyniając się w ten sposób do progresji chorób układu krążenia. Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby może również przyczyniać się do wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego poprzez nieprawidłowy metabolizm lipoprotein, zwłaszcza w fazie poposiłkowej.^{61,62}

Konieczne są dalsze badania w celu określenia głównych źródeł niektórych mediatorów prozapalnych i prokrzepowych (tj. w celu ustalenia względnego udziału trzewnej tkanki tłuszczowej oraz samej wątroby), a także odkrycia innych swoistych mechanizmów, za których pośrednictwem niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, a w szczególności niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie, może przyczyniać się do rozwoju i progresji chorób układu krążenia.

Wnioski

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby jest coraz większym problemem zdrowia publicznego na całym świecie. Wzrost chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych należy prawdopodobnie do najważniejszych skutków klinicznych z nią związanych. Mamy coraz więcej danych wskazujących, że choroby układu krążenia są główną przyczyną śmierci pacjentów z zaawansowaną niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby, a niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju choroby układu krążenia niezależnie od klasycznych czynników ryzyka oraz elementów składowych zespołu metabolicznego. Choć aby wyciągnąć definitywne wnioski, potrzebne są dodatkowe badania, obserwacje te wskazują, iż niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby – a zwłaszcza jej wariant martwiczo-zapalny, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby – nie tylko jest markerem chorób układu krążenia, ale może również odgrywać rolę w ich patogenezie. Proces ten może następować poprzez układowe uwalnianie proaterogennych



Rycina 3. Biomarkery stanu zapalnego i prozakrzepowego u pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby

Średnie (\pm odchylenie standardowe [SD]) osoczowe stężenie białka C-reaktywnego oznaczanego metodą o dużej czułości (hs-CRP – *high-sensitivity C-reactive protein*), aktywność inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1 – *plasminogen-activator inhibitor 1*) oraz stężenie adiponektyny i fibrynogeny w zależności od histologicznego stadium włóknienia wątroby u 45 mężczyzn z nadwagą i rozpoznany histologicznie niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby (NASH). AU (*arbitrary units*) – jednostki arbitralne. Wartości *p* dla trendów określono za pomocą jednokierunkowej analizy wariancji. Źródło: Targher i wsp.⁵⁹

mediatorów ze stłuszczonej, zmienionej zapalnie wątroby lub też poprzez przyczynianie się samej niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby do insulinooporności i aterogennej dyslipidemii, które są ważnymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia.

Strategie leczenia niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby i chorób układu krążenia są podobne, ich celem jest głównie zmniejszenie insulinooporności oraz modyfikacja towarzyszących czynników ryzyka kardiometabolicznego.^{1-5,63} Farmakoterapia niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby powinna być prawdopodobnie zarezerwowana dla pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem, u których istnieje największe ryzyko progresji choroby. Brak danych z dużych kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją, w których oceniano zarówno parametry histologiczne, jak i sercowo-naczyniowe punkty koń-

cowe, utrudnia sformułowanie jednoznacznych zaleceń dotyczących leczenia niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby. Aktualne zalecenia ograniczają się do redukcji masy ciała za pomocą diety i wysiłku fizycznego, a także leczenia poszczególnych elementów składowych zespołu metabolicznego z wykorzystaniem metod, które mogą korzystnie wpływać na wątrobę, w tym operacji bariatrycznych, stosowania leków uwalniających tkanki na działanie insuliny (metformina i tiazolidynodiony [pochodne tiazolidynodionu]) w leczeniu cukrzycy typu 2, a także stosowania leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron w kontroli nadciśnienia tętniczego.^{4,63-66} Pioglitazon wydaje się być tiazolidynodionem z wyboru, ponieważ większość danych przemawiających za korzystnym działaniem tej klasy leków w niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniu wątroby uzyskano w ba-

daniach z zastosowaniem pioglitazonu. W przeciwieństwie do rozyglitazonu stosowanie pioglitazonu nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych.^{67,68} Brak przekonujących dowodów, że leki hipolipemizujące, w tym statyny, przynoszą korzyści u pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby, można je jednak bezpiecznie przepisywać z klasycznych wskazań, takich jak cukrzyca i duże ryzyko sercowo-naczyniowe, ponieważ nie ma danych, aby pacjenci z występującą przed włączeniem tych leków niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby byli bardziej narażeni na idiosyncratyczne hepatotoksyczne działanie statyn, a także aby stosowanie statyn u tych pacjentów wiązało się ze zwiększeniem częstości występowania stłuszczenia wątroby lub nieprawidłowej aktywności aminotransferazy alaninowej w surowicy.⁶⁹ Wstępne dane wskazują również na rolę przeciwutleniaczy, leków przeciwcytokinowych oraz leków chroniących wątrobę, w tym kwasów żółciowych,^{4,70} nie ma jednak wystarczających dowodów, które pozwoliłyby opowiedzieć się za stosowaniem tych leków jako standardowych środków terapeutycznych u pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby lub przeciwno.

Nie wiadomo, czy leczenie niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby mogłoby zapobiegać chorobom układu krążenia bądź też prowadzić do spowolnienia ich rozwoju i progresji. Co więcej, prognostyczna wartość niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby w stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego pozostaje dyskusyjna. Mimo to silny związek między niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby a ryzykiem sercowo-naczy-

niowym zasługuje na szczególną uwagę z punktu widzenia jego możliwych implikacji dla strategii badań przesiewowych i nadzoru w praktyce klinicznej. Dostępne dziś dowody przemawiają za uważnym monitorowaniem i oceną ryzyka chorób układu krążenia u wszystkich pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby. Tacy pacjenci, a zwłaszcza chorzy z niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby, są kandydatami nie tylko do wczesnego leczenia choroby wątroby, ale również do wczesnego i agresywnego leczenia współistniejących czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, ponieważ u wielu osób z bardziej nasilonymi postaciami niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby wystąpi poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe, a wiele z nich umrze z powodu choroby układu krążenia, zanim rozwinię się zaawansowana choroba wątroby.

Oświadczenie

Nie zgłoszono żadnych potencjalnych konfliktów interesów odnoszących się do tego artykułu.

Wypełnione przez autorów formularze dotyczące potencjalnego konfliktu interesów są dostępne wraz z pełnym tekstem artykułu na stronie internetowej NEJM.org.

Dr Targher i dr Day wnieśli jednakowy wkład w przygotowanie tego artykułu.

Adres do korespondencji:

Dr Targher, Section of Endocrinology, Ospedale Civile Maggiore, Piazzale Aristide Stefani 1, 37126 Verona, Italy. E-mail: giovanni.targher@univr.it

Dr Day, Faculty Office, Medical School, Framlington Pl., Newcastle upon Tyne, NE2 4HH, UK. E-mail: c.p.day@ncl.ac.uk

From The New England Journal of Medicine 2010;363:1341-50. Translated and reprinted in its entirety by permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright 2011 © Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

Piśmiennictwo:

- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-31.
- Marchesini G, Moscatello S, Di Domizio S, et al. Obesity-associated liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93: Suppl 1:S74-S80.
- Kotronen A, Yki-Järvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:27-38.
- de Alwis NMW, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol* 2008;48:Suppl 1:S104-S112.
- Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in nonalcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia* 2008;51:1947-53.
- Villanova N, Moscatello S, Ramilli S, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;42:473-80.
- Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Relation of nonalcoholic hepatic steatosis to early carotid atherosclerosis in healthy men: role of visceral fat accumulation. *Diabetes Care* 2004;27:2498-500.
- Brea A, Mosquera D, Martin E, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1045-50.
- Volzke H, Robinson DM, Kleine V, et al. Hepatic steatosis is associated with an increased risk of carotid atherosclerosis. *World J Gastroenterol* 2005;11:1848-53.
- Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 2006;29:1325-30.
- Fracanzani AL, Burdick L, Raselli S, et al. Carotid artery intima-media thickness in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Med* 2008;121:72-8.
- Kim HC, Kim D, Huh KB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid intima-media thickness according to the presence of metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2009;204:521-5.
- McKimmie RL, Daniel KR, Carr JJ, et al. Hepatic steatosis and subclinical cardiovascular disease in a cohort enriched for type 2 diabetes: the Diabetes Heart Study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3029-35.
- Petit JM, Guiu B, Terriat B, et al. Nonalcoholic fatty liver is not associated with carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4103-6.
- Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J Hepatol* 2008;49:600-7.
- Goland S, Shimoni S, Zornitzki T, et al. Cardiac abnormalities as a new manifestation of nonalcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:949-55.
- Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, et al. Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver. *Hepatology* 2008;47:51-8.
- Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30:1212-8.
- Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *J Hepatol* 2010;53:713-8.
- Lin YC, Lo HM, Chen JD. Sonographic fatty liver, overweight and ischemic heart disease. *World J Gastroenterol* 2005;11:4838-42.
- Mirbagheri SA, Rashidi A, Abdi S, et al. Liver: an alarm for the heart? *Liver Int* 2007;27:891-4.
- Lautamäki R, Borra R, Iozzo P, et al. Liver steatosis coexists with myocardial insulin resistance and coronary dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;291: E282-E290.
- Schwimmer JB, Deutsch R, Behling C, et al. Fatty liver as a determinant of atherosclerosis. *Hepatology* 2005;42:Suppl: 610A. abstract.
- Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-9.
- Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, et al. Long-term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut* 2004;53:750-5.
- Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113-21.
- Rafiq N, Bai C, Fang Y, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:234-8.
- Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865-73.
- Söderberg C, Stål P, Askling J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010;51:595-602.
- Ruttmann E, Brant LJ, Concin H, et al. Gamma-glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163,944 Austrian adults. *Circulation* 2005;112:2130-7.

31. Lee DH, Silventoinen K, Hu G, et al. Serum gamma-glutamyltransferase predicts non-fatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease among 28,838 middle-aged men and women. *Eur Heart J* 2006;27:2170-6.
32. Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G, et al. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Atherosclerosis* 2007;191:391-6.
33. Lee DS, Evans JC, Robins SJ, et al. Gamma-glutamyltransferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:127-33.
34. Wannamethee SG, Lennon L, Shaper AG. The value of gamma-glutamyltransferase in cardiovascular risk prediction in men without diagnosed cardiovascular disease or diabetes. *Atherosclerosis* 2008;201:168-75.
35. Fraser A, Harris R, Sattar N, et al. Gamma-glutamyltransferase is associated with incident vascular events independently of alcohol intake: analysis of the British Women's Heart and Health Study and meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27:2729-35. [Erratum, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(2):e14.]
36. Dunn W, Xu R, Wingard DL, et al. Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2263-71.
37. Goessling W, Massaro JM, Vasan RS, et al. Aminotransferase levels and 20-year risk of metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease. *Gastroenterology* 2008;135:1935-44.
38. Ruhl CE, Everhart JE. Elevated serum alanine aminotransferase and gammaglutamyltransferase and mortality in the United States population. *Gastroenterology* 2009;136:477-85.
39. Yun KE, Shin CY, Yoon YS, et al. Elevated alanine aminotransferase levels predict mortality from cardiovascular disease and diabetes in Koreans. *Atherosclerosis* 2009;205:533-7.
40. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol* 2007;13:1579-84.
41. Targher G, Bertolini L, Poli F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2005;54:3541-6.
42. Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30:2119-21.
43. Haring R, Wallaschofski H, Nauck M, et al. Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl-transpeptidase levels. *Hepatology* 2009;50:1403-11.
44. Groll DL, To T, Bombardier C, et al. The development of a comorbidity index with physical function as the outcome. *J Clin Epidemiol* 2005;58:595-602.
45. Badman MK, Flier JS. The adipocyte as an active participant in the energy balance and metabolism. *Gastroenterology* 2007;132:2103-15.
46. Day CP. From fat to inflammation. *Gastroenterology* 2006;130:207-10.
47. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology* 2007;132:2169-80.
48. Stefan N, Kantartzis K, Häring HU. Causes and metabolic consequences of fatty liver. *Endocr Rev* 2008;29:939-60.
49. Tilg H, Moschen AR. Insulin resistance, inflammation, and non-alcoholic fatty liver disease. *Trends Endocrinol Metab* 2008;19:371-9.
50. Kiechl S, Lorenz E, Reindl M, et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis. *N Engl J Med* 2002;347:185-92.
51. Sabio G, Das M, Mora A, et al. A stress signaling pathway in adipose tissue regulates hepatic insulin resistance. *Science* 2008;322:1539-43.
52. Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiol Rev* 2007;87:507-20.
53. Petersen KF, Dufour S, Savage DB, et al. The role of skeletal muscle insulin resistance in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:12587-94.
54. Bonora E. The metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Ann Med* 2006;38:64-80.
55. Targher G, Chonchol M, Miele L, et al. Nonalcoholic fatty liver disease as a contributor to hypercoagulation and thrombophilia in the metabolic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:277-87.
56. Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, et al. High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and also of the severity of fibrosis in NASH. *J Gastroenterol* 2007;42:573-82.
57. Wiecekowska A, Papouchado BG, Li Z, et al. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1372-9.
58. Thuy S, Ladurner R, Volynets V, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in humans is associated with increased plasma endotoxin and plasminogen activator inhibitor 1 concentrations and with fructose intake. *J Nutr* 2008;138:1452-5.
59. Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. NASH predicts plasma inflammatory biomarkers independently of visceral fat in men. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:1394-9.
60. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Differences and similarities in early atherosclerosis between patients with nonalcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis B and C. *J Hepatol* 2007;46:1126-32.
61. Musso G, Gambino R, De Michieli F, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;37:909-16.
62. Matikainen N, Mänttari S, Westerbacka J, et al. Postprandial lipemia associates with liver fat content. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3052-9.
63. Harrison SA, Day CP. Benefits of lifestyle modifications in NAFLD. *Gut* 2007; 56:1760-9.
64. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, et al. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005;54:603-8.
65. Bajaj M, Suraamornkul S, Pratipanawat T, et al. Pioglitazone reduces hepatic fat content and augments splanchnic glucose uptake in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:1364-70.
66. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2297-307.
67. Nissen SE, Wolksi K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71. [Erratum, *N Engl J Med* 2007;357:100.]
68. Lincoff AM, Wolksi K, Nicholls SJ, et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007;298:1180-8.
69. Browning JD. Statins and hepatic steatosis: perspectives from the Dallas Heart Study. *Hepatology* 2006;44:466-71.
70. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-85.



Komentarz:
prof. dr hab. med.
Piotr Milkiewicz
Samodzielnia Pracownia
Hepatologii, Pomorski
Uniwersytet Medyczny, Szczecin
Oddział Hepatologii
i Transplantacji Wątroby,
SP WSZ Szczecin

Jak słusznie podkreślają autorzy tego zwięzłego i ciekawego opracowania, niealkoholowa stłuszczeniowa cho-

roba wątroby (NAFLD – *nonalcoholic fatty liver disease*) przybiera w krajach rozwiniętych, szczególnie w ostatnich dwóch dekadach, rozmiary epidemii. Problem ten nie omija również Polski. Skoro ocenia się, że 70-90% osób otyłych lub chorujących na cukrzycę cierpi również na NAFLD, a badania Jarosza i Rychlika wykazują, że nadwaga i otyłość dotyczą około 50% Polaków,¹ to nie trzeba wielkiej wyobraźni, żeby uświadomić sobie skalę problemu także w naszym kraju. W ciągu ostatnich 30 lat zaobserwowano 10-krotny wzrost częstości występowania otyłości wśród młodzieży szkół warszawskich. Dane te są alarmujące, bowiem tempo tego wzrostu jest trzykrotnie większe niż na przykład u młodzieży w podobnym wieku w Stanach Zjednoczonych (komentarz prof. Jarosza w „Medycynie po Dyplomie”²). Omawiane zagadnienie ma zatem dla nas bardzo istotne znaczenie praktyczne.

Nie ulega już wątpliwości, iż największy wpływ na rokowanie u pacjentów z NAFLD mają powikłania kardiologiczne, a dopiero później konsekwencje choroby wątroby. Należy podkreślić, że istnieje bezpośredni związek pomiędzy stopniem uszkodzenia wątroby a ryzykiem powikłań kardiologicznych. Informacja na temat stopnia zaawansowania NAFLD ma zatem dla lekarza duże znaczenie. Niestety, o ile zaawansowaną marskość wątroby można w dość wiarygodny sposób rozpoznać za pomocą badań obrazowych, to w określeniu stopnia zwłóknienia narządu u pacjentów bez ewidentnych cech marskości złotym standardem wciąż pozostaje biopsja wątroby. Jest to procedura inwazyjna, obciążona ryzykiem nie tylko powikłań, ale również błędów próbki (*sampling error*).³ Nie można zresztą, z oczywistych względów, rutynowo wykonywać biopsji w schorzeniu dotyczącym setki tysięcy osób. Stąd liczne wysiłki mające na celu opracowanie nieinwazyjnych metod oceny stopnia zwłóknienia wątroby. Jedną z nich jest proste narzędzie – wskaźnik BARD (B-BMI, AR-AST/ALT *ratio*, D-Diabetes) zaproponowany przez autorów amerykańskich.⁴ Za każdy z trzech wymienionych parametrów: BMI >28, obecność cukrzycy, AST/ALT >0,8 pacjent otrzymuje 1 punkt. Suma 0-1 punktów ma 96% negatywną wartość predykcyjną zaawansowanego zwłóknienia wątroby, a 2-3 punktów oznacza 17-krotnie zwiększone ryzyko zaawansowanego zwłóknienia. Wspomniana powyżej praca obejmowała największą w historii grupę pacjentów z potwierdzonym biopsyjnie NAFLD (827 chorych).

Ponieważ wskaźnik BARD wydaje się być dzięki swojej prostocie bardzo przydatny w codziennej praktyce klinicznej, a wyniki badań amerykańskich niekoniecznie muszą przekładać się na realia polskie (z uwagi na oczywiste różnice demograficzne i fakt, że badana grupa obejmowała aż 74% pacjentów otyłych!), dokonaliśmy jego weryfikacji u polskich pacjentów z ośrodków w Szczecinie i Katowicach.⁵ Nasze wyniki okazały się niemal identyczne z amerykańskimi, co potwierdza uniwersalność i przydatność kliniczną wskaźnika BARD również w Polsce. A zatem BARD w połączeniu z przywoływaną przez autorów aktywnością γ -glutamylotranspeptydazy oraz wynikami badania USG jamy brzusznej powinny pomóc w lepszej ocenie ryzyka chorób układu krążenia u pacjentów z NAFLD. Na marginesie, osoby wykonujące USG może zainteresować zaproponowana niedawno skala, która obiektywizuje stopień stłuszczenia wątroby.⁶ Może być ona szczególnie przydatna w długotrwałej obserwacji pacjenta i monitorowaniu odpowiedzi na leczenie.

Omówienie przez autorów możliwych mechanizmów łączących NAFLD z chorobami układu krążenia nie wymaga komentarza. Potwierdzają one istnienie wyraźnej korelacji pomiędzy markerami zapalnymi i prokoagulacyjnymi (których stężenie wzrasta wraz z progresją NAFLD) a ryzykiem chorób serca. Komentarza wymagają natomiast niektóre praktyczne aspekty dotyczące leczenia pacjentów z NAFLD. Bez wątplenia pierw-

szym krokiem w terapii są, jak piszą autorzy, dieta i regularne ćwiczenia fizyczne. Jest to leczenie skuteczne u pacjentów z nadwagą lub otyłością i prostym stłuszczeniem wątroby. U większości z nich wraz ze spadkiem masy ciała i zmniejszeniem BMI dochodzi do szybkiego zmniejszenia aktywności transaminaz i γ -glutamylotranspeptydazy. Ponieważ głównym mechanizmem patogenetycznym niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (NASH – *nonalcoholic steatohepatitis*) jest zjawisko insulinooporności, duże nadzieje wiązano ze stosowaniem leków z grupy tiazolidynodionów, które zwiększają insulinowrażliwość. Pierwsze badanie kliniczne z randomizacją z zastosowaniem pioglitazonu u pacjentów z NASH wykazało, iż 6-miesięczna terapia tym lekiem spowodowała normalizację transaminaz, wzrost insulinowrażliwości oraz istotną poprawę w obrazie histologicznym bioptatu wątroby.⁷ Niestety, kolejne prace pokazały, że korzystny efekt działania pioglitazonu ustępuje po jego odstawieniu i na przykład 6 miesięcy po zakończeniu terapii zmiany w biopsji wątroby wracają do stanu wyjściowego.⁸

Autorzy piszą, że spośród dwóch leków z grupy tiazolidynodionów (pioglitazon i rozyglitazon) najczęściej wymienianych w kontekście terapii NAFLD prawdopodobnie lekiem z wyboru jest pioglitazon. Ostatnie doniesienia definitywnie rozwiewają wątpliwości co do wyższości pioglitazonu, który w odróżnieniu od rozyglitazonu obniża stężenie triglicerydów, podwyższa stężenie HDL, obniża stężenie LDL oraz zmniejsza lipogenezę w wątrobie *de novo* nawet o 40%.⁹ Zresztą European Medicines Agency (EMA), biorąc pod uwagę między innymi wyniki badania RECORD,¹⁰ we wrześniu 2010 r. rekomendowała zawieszenie rozyglitazonu na rynku europejskim, a Główny Inspektor Farmaceutyczny decyzją z dnia 28 października 2010 r. wycofał ten lek z obrotu w Polsce. Pioglitazon jest dostępny w naszym kraju tylko w ramach importu docelowego. Nie jest i raczej nigdy nie będzie lekiem pierwszego wyboru w leczeniu NAFLD, a jego miejsce w terapii tego schorzenia wciąż nie stało w pełni ustalone.

Warte podkreślenia jest również zdanie autorów na temat stosowania statyn u pacjentów z NAFLD i zaburzeniami lipidowymi. Liczne prace wykazały, że statyny mogą być bezpiecznie stosowane u tych chorych, mimo iż u wielu z nich stwierdza się podwyższoną aktywność transaminaz w surowicy.^{11,12} Niestety, często nie wdraża się terapii statynami u tych pacjentów z obawy przed nasilonym działaniem hepatotoksycznym leków z tej grupy. Należy pamiętać, iż unikanie stosowania statyn zwiększa dodatkowo ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z NAFLD.

Piśmiennictwo:

1. Jarosz M, Rychlik E. Overweight and obesity among adults in Poland, 1983-2005. *Adv Med Sci* 2008;53:158-166.
2. Bhandari SA, Wilding JPH. Postępowanie w otyłości. *Medycyna po Dyplomie* 2010;19,10:56-57.



- Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005;128:1898-1906.
- Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, et al. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* 2008;57:1441-1447.
- Raszeja-Wyszomirska J, Szymanik B, Lawniczka M, et al. Validation of the BARD scoring system in Polish patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *BMC Gastroenterol* 2010;10:67.
- Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y, et al. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2708-2715.
- Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2297-2307.
- Lutchman G, Modi A, Kleiner DE, et al. The effects of discontinuing pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2007;46:424-429.
- Harrison SA. Thiazolidinedione therapy for nonalcoholic steatohepatitis: go, stop, or proceed with caution? *Hepatology* 2010;51:366-369.
- Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009;373:2125-2135.
- Lewis JH, Mortensen ME, Zweig S, et al. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Hepatology* 2007;46:1453-1463.
- Alqahtani SA, Sanchez W. Statins are safe for the treatment of hypercholesterolemia in patients with chronic liver disease. *Gastroenterology* 2008;135:702-704.

Piśmiennictwo ze str. 106:

- Kosacka M, Jankowska R. Epidemiologia raka płuca. *Pneumonol Alergol Pol* 2007;75:76-80.
- Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2005 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Warszawa 2007.
- International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke CI, Yip R, Miettinen OS. Women's susceptibility to tobacco carcinogens and survival after diagnosis of lung cancer. *JAMA* 2006 Jul 12;296(2):180-4.
- Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early lung cancer action project; overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999;354:99-105.
- Grodzki T, Walecka A, Fabian W i wsp. Program wczesnego wykrycia nowotworów płuc za pomocą tomografii komputerowej – wstępne doświadczenia Szczecina. *Pneumonol Alergol Pol* 2009;77:521-527.
- <http://www.cancer.gov/nlst/updates>
- Weller D, Campbell C. Early lung cancer detection: the role of primary care. *Prim Care Respir J* 2006;15(6):323-5.
- Hamilton W, Sharp D. Diagnosis of lung cancer in primary care: a structured review. *Fam Pract* 2004 Dec;21(6):605-11.
- Hall TC (Ed): Paraneoplastic Syndromes. *Ann NY Acad Sci* 1974;230:1-577.
- Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med.* 1986 Oct;105(4):503-7.
- Kozielski J. POChP a rak płuca. *Przewodnik Lekarza* 2010.
- Detterbeck FC, Rivera MP. Clinical presentation and diagnosis w *Diagnosis and treatment of lung cancer.* Wyd WB Saunders Comp 2006.
- Tokuhashi GK, Lienfeld AM. Familial aggregation of lung cancer in humans. *J Natl Cancer Inst* 1963;30:289-312.
- Sellers TA, Bailey-Wilson JE, Elston RC, et al. Rothschild H. Evidence for mendelian inheritance in the pathogenesis of lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1990;1,82(15):1272-9.
- Webb WR. Radiologic evaluation of the solitary pulmonary nodule. *AJR Am J Roentgenol* 1990;154:701-708.
- Swensen SJ, Brown LR, Colby TV, et al. Pulmonary nodules: CT evaluation of enhancement with iodinated contrast material. *Radiology* 1995;194:393-398.
- Higgins GA, Shields TW. The solitary pulmonary nodule: ten-year follow-up of Veterans Administration-Armed Forces Cooperative Study. *Arch Surg* 1975;110:570-575.
- Toomes H, Delphendahl A, Manke H-G, et al. The coin lesion of the lung: a review of 955 resected coin lesions. *Cancer* 1983;51:534-537.
- Proto AV, Thomas SR. Pulmonary nodules studied by computed tomography. *Radiology* 1985;156:149-153.
- Zerhouni EA, Stitik FP, Siegelman SS, et al. CT of the pulmonary nodule: a cooperative study. *Radiology* 1986;160:319-327.
- Siegelman SS, Khouri NF, Leo FP, et al. Solitary pulmonary nodules: CT assessment. *Radiology* 1986;160:307-312.
- D'Addario G, Felip E. Non-small-cell-lung cancer; ESMO Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20(supl.4):68-70.
- Klatka LH, Lofgren R, Meholic AJ. *Diagnostyka obrazowa narządów klatki piersiowej* wyd. Elsevier, Urban i Partner, Wrocław 2006.
- Zavala DC. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 1975;68:12-19.
- Cieśliski J, Ziara D, Kozielski J, et al. Przewoskrzelowa aspiracyjna biopsja igłą Wanga w diagnostyce zmian obwodowych w płucach. *Pneumonol Alergol Pol* 2002;T.70,5-6:284-289.
- Eberhardt R, Anatham D, Ernst A, et al. Multimodality bronchoscopic diagnosis of peripheral lung lesions. *Am J Resp Crit Care Med.* 2007;176:36-41.
- Westcott JL. Direct percutaneous needle aspiration of localized pulmonary lesions: results in 422 patients. *Radiology* 1980;137:31-35.
- Głowacki J, Legaszewski T, Skrzewski S i wsp. Transtorakalna biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (TBAC) guzów umiejscowionych w klatce piersiowej pod kontrolą tomografii komputerowej. *Pol J Radiol* 2003;68:29-35.
- Lam WK, So SY, Hsu C, et al. Fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of bronchial cancer: comparison of washings, brushings and biopsies in central and peripheral tumours. *Clin Oncol* 1983;9:35-42.
- Rosa UW, Prolla JC, Gastal Eda S. Cytology in diagnosis of cancer affecting the lung. Results in 1,000 consecutive patients. *Chest* 1973;63(2):203-7.
- Krzakowski M, Herman K, Jassem J i wsp. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. W: *Nowotwory złośliwe płuca i opłucnej.* pod red. M. Krzakowskiego, Via Medica 2009.
- Sarinas PSA. Positron lung tomography on lung cancer, *Chest, Pulmonary Perspectives,* June 2001,18,2,1-3.
- Vansteenkiste JF. Nodules, CT-scans and PET-scans: a good partnership. *Lung Cancer* 2004;45(1):29-30.
- Wrona A, Jassem J. Nowa klasyfikacja TNM w raku płuca. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2009;5,6:250-260.