

Liječenje nealkoholne masne bolesti jetre (NAFLD)

Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)

TAJANA FILIPEC KANIŽAJ^{1,2}, MAJA MIJIĆ¹, IVANA MIKOLAŠEVIĆ^{3,4}

¹Zavod za gastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KB Merkur; ²Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu;

³Zavod za gastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Rijeka; ⁴Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci

SAŽETAK _____ Gubitak tjelesne težine je primarna terapija za većinu bolesnika s NAFLD-om. Započinje intervencijama s ciljem promjene načina života, primarno izmjene režima prehrane i vježbanja. Bolesnicima koji imaju prekomjernu tjelesnu težinu ili pretilost preporučuje se gubitak 5 – 7%, a bolesnicima s NASH-om 7 – 10% tjelesne težine brzinom od 0,5 do 1 kg tjedno. U bolesnika koji tijekom šest mjeseci ne ispune ciljeve moguće je razmotriti opciju liječenja barijatrijskom kirurgijom. Terapija lijekovima opcija je liječenja u dijela bolesnika koji ne dostižu ciljeve potrebnoga gubitka tjelesne težine, a koji imaju biopsijom dokazani NASH sa stadijem fibroze ≥ 2 ili rizičnim čimbenicima povezanim s razvojem i/ili progresijom fibroze. Odabir terapije ovisan je o tome ima li bolesnik šećernu bolest. Prema aktualnim smjernicama, bolesnicima bez šećerne bolesti savjetuje se ponuditi liječenje vitaminom E. Iako je u prvoj liniji terapije šećerne bolesti tipa 2 metformin, zbog blagotvornog učinka ostalih ne-beta citotropnih lijekova (pioglitazon, liraglutid) na histološke promjene jetre u bolesnika s NAFLD-om potrebno ih je uzeti u obzir pri odabiru drugoga lijeka za bolesnike s NASH-om (koji ne mogu uzimati metformin ili trebaju dodatnu terapiju za snižavanje glukoze). Zbog mogućih nuspojava sve terapijske opcije potrebno je preispitati pojedinačno za svakog bolesnika imajući u vidu omjer dobrobiti i štetnih posljedica. Bolesnici s NAFLD-om izloženi su povećanom riziku za kardiovaskularne bolesti i često imaju višestruke faktore rizika povezane s komponentama metaboličkoga sindroma. Stoga liječenje bolesnika s NAFLD-om i šećernom bolesti i/ili hipertenzijom uključuje optimizaciju kontrole glukoze u krvi i arterijskoga tlaka. Bolesnici s hiperlipidemijom kandidati su za terapiju hipolipemicima.

KLJUČNE RIJEČI: NAFLD terapija, promjene životnoga stila, vitamin E, ne-beta citotropni lijekovi, barijatrijska kirurgija, transplantacija jetre

SUMMARY _____ Weight loss is the primary therapy for most patients with NAFLD. It begins with lifestyle interventions, primarily diet modification and exercise. Overweight or obese patients are advised to lose 5-7% and patients with NASH 7-10% of body weight at a rate of 0.5 to 1.0 kg per week. Bariatric surgery can be considered for patients who do not meet weight loss goals after six months. Drug therapy is also an option in those patients who have biopsy-proven NASH with fibrosis stage ≥ 2 or risk factors related to the development and/or progression of fibrosis, and who fail to reach their weight loss goals. Choice of therapy also depends on whether the patient has diabetes mellitus. Current guidelines recommend that patients without diabetes mellitus take vitamin E therapy. Although metformin is considered first-line agent for the treatment of type 2 diabetes mellitus, the beneficial impact of other insulin-sensitizing agents (pioglitazone, liraglutide) on liver histology in patients with NAFLD should be taken into consideration when choosing a second-line agent for patients with NASH (who cannot take metformin or need additional glucose-lowering therapy). Given the possible side effects, all treatment options should be considered individually for each patient based on risk-benefit evaluation. Patients with NAFLD are at increased risk of developing cardiovascular diseases and often have multiple risk factors related to components of the metabolic syndrome. Therefore, the management of patients with NAFLD and diabetes and/or hypertension includes optimization of blood glucose and arterial hypertension control. Patients with hyperlipidaemia are candidates for lipid-lowering therapy.

KEY WORDS: NAFLD treatment, lifestyle interventions, vitamin E, insulin-sensitizing agents, bariatric surgery, liver transplantation



Uvod

Osnovu liječenja NAFLD-a čine liječenje jetrene bolesti i metaboličkih faktora povezanih s rizikom njenog nastanka i progresije (pretilost, hiperlipidemija, inzulinska rezistencija i šećerna bolest).

Budući bolesnici sa steatozom jetre imaju dobru prognozu, s pozicije jetrene bolesti indikaciju za liječenjem NAFLD-a imaju bolesnici s biopsijom dokazanim steatohepatitisom (NASH) sa stadijem fibroze ≥ 2 ili rizičnim čimbenicima povezanim s razvojem i/ili progresijom fibroze.

Promjena životnih navika

Epidemiološke studije dokazale su povezanost nezdravog načina života i NAFLD-a. Primarna mjera u liječenju jetrene bolesti odnosi se na promjenu životnih navika. Ona se sastoji od dijetalnih mjera i povećanja fizičke aktivnosti. Cilj je redukcija tjelesne težine u bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom (ITM /indeks tjelesne mase/ $> 25 \text{ kg/m}^2$) ili pretilosti (ITM $> 30 \text{ kg/m}^2$) za minimalno 5 – 10 % na godišnjoj razini. Rezultati metaanalize upućuju da već smanjenje tjelesne težine za 5% utječe na redukciju steatoze, $> 7 \%$ upalne kompo-

nente u jetri i razine inzulinske rezistencije, dok redukcija za > 10 % utječe na regresiju fibroze (1). Promjena načina ishrane s povećanjem udjela zdravih namirnica (povrće), smanjenim unosom nezdrave hrane (procesuirane hrane s visokim udjelom dodane fruktoze) te primjerena tjelesna aktivnost, značajno pridonose redukciji tjelesne težine, poboljšanju metaboličkoga profila, mobilizaciji masti i smanjenju kardiovaskularnoga rizika. Prospektivne studije o učincima pojedinih dijeta, s različitim sastavom makronutrijenata, na rizik NAFLD-a su oskudne. Mediteranska dijeta (s visokim udjelom nezasićenih masti), u usporedbi s dijetom s visokim udjelom masti i malim udjelom ugljikohidrata, povezana je sa smanjenjem steatoze jetre. Ipak, dugoročni učinci pojedinih vrsta dijetalnih režima čine se manje bitnim od sveukupnog učinka smanjenja tjelesne težine. Smanjenje kalorijskog unosa za > 30 % (na 750 – 1000 kcal/dan) dovodi do smanjenja steatoze jetre i inzulinske rezistencije.

Većina bolesnika s NAFLD-om je neaktivna. Kontrolirane studije na velikom broju ispitanika o učincima fizičke aktivnosti na NAFLD ne postoje, podjednako nisu definirani optimalno trajanje, tip i intenzitet vježbanja i dugoročni učinci fizičke aktivnosti na tijek i ishod NAFLD-a. Prema dostupnim rezultatima, u bolesnika s fizičkom aktivnosti > 150 minuta/tjedno ili povećanjem ukupne aktivnosti za > 60 minuta/tjedno uočeno je smanjenje razine ALT-a neovisno o gubitku tjelesne mase (2). U metaanalizi, fizička aktivnost bolesnika s NAFLD-om povezana je sa smanjenjem steatoze, dok je učinak na NASH manje jasan. Kombinirani učinak dijete i aerobne fizičke aktivnosti slabije je definiran, a u metaanalizi povezan je s padom razine jetrenih enzima i steatoze jetre (3). U jednoj od studija dokazan je učinak nisko-kalorične dijete (750 kcal/dan) i fizičke aktivnosti (hod 200 minuta/tjedno) tijekom godine dana na histološku regresiju komponentni NASH-a i fibroze (4).

Farmakološka terapija

Rezultati farmakološke terapije na jetrenu komponentu NAFLD-a ograničenih su učinaka. U većini smjernica farmakološka terapija u ovoj indikaciji usmjerena je na bolesnike koji ne mogu postići učinak redukcijom tjelesne težine, kod bolesnika s biopsijom dokazanim NASH-om i fibrozom jetre (stadij ≥ 2) ili prisutnim rizičnim faktorima za nastanak/progresiju fibroze (dob > 50 godina, šećerna bolest, metabolički sindrom, povišena razina ALT-a, histološki izražena jaka upalna komponenta) (5). Optimalna duljina trajanja terapije i dugoročni učinci na ishod bolesti nisu definirani. Tijekom liječenja preporučuje se analizirati učinke terapije svakih 3 – 6 mjeseci i u slučaju neuspjeha eskalirati terapiju ili tražiti dodatne uzroke.

Ne-beta citotropni lijekovi

Metformin

Primjena **metformina** u liječenju šećerne bolesti, osim za

regulaciju glikemije, u metaanalizama pokazala je povoljan učinak na rizik hepatocelularnog karcinoma (6). Iako je primjena povezana sa smanjenjem razine jetrenih enzima i inzulinske rezistencije, nažalost, nije se pokazala učinkovitom u liječenju histoloških promjena u bolesnika s NAFLD-om (7). Stoga metformin nije terapijska opcija za liječenje jetrenih promjena u NAFLD-u.

Tiazolidinedioni

Tiazolidinedioni su ligandi jezgrinog transkripcijskog faktora peroksisom proliferator – aktiviranog receptora gama (PPAR γ) sa širokim učinkom na metabolizam glukoze i lipida, vaskularnu biologiju i inflamaciju. U liječenju NAFLD-a istražen je zbog povoljnog učinka na inzulinsku rezistenciju i metabolizam masnoga tkiva. U bolesnika sa šećernom bolesti tip 2 primjena **pioglitazona** povezana je s oporavkom inzulinske rezistencije, sniženjem razine jetrenih enzima, razine steatoze, histoloških komponenti NASH-a i fibroze (8, 9). U bolesnika bez šećerne bolesti PIVENS studija pokazala je značajni učinak pioglitazona (30 mg/dan) na rezoluciju NASH komponenti, ali ne i fibroze (10). Primjena pioglitazona povezuje se s rizikom povećanja tjelesne težine, karcinoma mokraćnoga mjehura, kongestivnoga zatajenja srca i osteoporoze. Do pristizanja rezultata drugih studija, primjena pioglitazona preporučuje se isključivo u bolesnika s biopsijom dokazanim NASH-om, uzimajući u obzir omjer dobiti i rizika komplikacija za pojedinog bolesnika (11).

Agonisti glukagon-nalik peptida

Liječenje agonistom glukagon-nalik peptida-1 (GLP-1) – **liraglutidom** u jednoj od studija povezano je s povoljnim učinkom na regresiju steatoze i smanjenje progresije fibroze (12). Primjena je povezana s gubitkom tjelesne težine, ali i gastrointestinalnim nuspojavama. S obzirom na mali broj studija nije moguće preporučiti rutinsku promjenu liraglutida u liječenju NAFLD-a (11).

Vitamin E

Oksidativni stres jedan je od ključnih mehanizama u ozljedi hepatocita i progresiji bolesti u NASH. Vitamin E je antioksidans. Primjena u bolesnika bez šećerne bolesti (800 IU/dan) dovodi do smanjenja razine jetrenih enzima, steatoze i upalne komponente NASH-a, bez učinka na fibrozu (11). U metaanalizama potvrđen je povoljan učinak vitamina E na histološke promjene bolesnika s NASH-om (13, 14). Ipak, povoljni rezultati nisu dokazani u svim studijama, moguće i zbog značajnih razlika u dizajnu (primijenjenoj dozi i formulaciji lijeka, konkomitantnoj terapiji i sl.). Terapija nije istražena u bolesnika sa šećernom bolesti i/ili cirozom jetre. Podjednako je potreban oprez zbog mogućih nuspojava uz visoke doze vitamina E (> 400 IU/dan) koje u nekim studijama uključuju rizik karcinoma prostate, hemoraškog inzulta

i smrtnog ishoda. Stoga je odluku o terapiji potrebno donijeti na individualnoj razini imajući u vidu omjer rizika i dobrobiti za bolesnika (11).

Ursodeoksikolna kiselina (UDCA)

Mnoštvo studija istraživalo je učinak UDCA na NAFLD/NASH. U randomiziranoj kontroliranoj studiji nije dokazan učinak UDCA na histološke promjene u bolesnika s NASH-om (15).

Obetikalna kiselina (OCA)

OCA je potentni agonist farnesoidnog receptora X koji utječe na razinu inzulinske rezistencije u bolesnika sa šećernom bolesti tip 2. U registracijskoj studiji (FLINT), 72-tjedna primjena u dozi 25 mg/dan, povezana je s oporavkom steatohepatitisa i stadija fibroze u bolesnika bez ciroze. Najznačajnije nuspojave su dislipidemija i svrbež (16).

Elafibranor

Elafibranor je snažan agonist PPAR α/δ . U jednoj od studija dokazan je povoljan učinak lijeka u dozi 120 mg/dan na regresiju NASH-a bez učinka na fibrozu (17).

Omega-3 masne kiseline

Iako se omega-3 masne kiseline primjenjuju u liječenju hipertrigliceridemije, dodatni povoljni učinci na specifične promjene u bolesnika s NASH-om nisu dokazani (11).

Barijatrijska kirurgija

Trajno održavanje reducirane tjelesne težine nekirurškim metodama liječenja teško je postići, stoga se u bolesnika s NAFLD-om i prekomjernom tjelesnom težinom koji ne postižu ciljeve liječenja preporučuje razmotriti primjenu kirurških metoda. Temeljem dostupnih podataka barijatrijska kirurgija namijenjena je liječenju bolesnika s pretilosti i NAFLD/NASH-om (5, 11). Metode barijatrijske kirurgije dovode do smanjenja rizika kardiovaskularnog i tumorskog komorbiditeta te smrtnog ishoda u većine bolesnika s pretilosti i NAFLD-om (18). Većina podataka o učincima barijatrijske kirurgije u bolesnika s NAFLD-om dobivena je iz kohortnih studija, u kojima je u bolesnika s NASH-om dokazan učinak na smanjenje steatoze, upale, baloniranja i fibroze nakon zahvata (19). Osim učinkovitosti, sigurnost procedura podjednako nije dovoljno definirana. Smrtnost zahvata veća je u bolesnika s cirozom, poglavito dekompenziranom (0,3 vs 16,3 %) (20).

Liječenje komorbiditeta

Svakako je potrebno savjetovati izbjegavanje konzumacije velikih količina alkohola (> 30g muškarci, > 20g žene) zbog aditivnog učinka na progresiju bolesti. Osim navedenog potrebno je liječiti i ostale rizične faktore za NAFLD: šećernu

bolest tipa 2, hiperlipidemiju te arterijsku hipertenziju.

Bolesnici s NAFLD/NASH-om u povećanom su riziku kardiovaskularnih bolesti. Češće imaju pro-aterogeni lipidni profil obilježen visokom razinom triglicerida i LDL-a (engl. *very-low-density lipoprotein*) te niskom razinom HDL-a (engl. *high-density lipoprotein*). Iako dugoročni učinci primjene statina na liječenje NAFLD/NASH-a nisu dovoljno istraženi, primjena statina u bolesnika s hiperlipidemijom i NAFLD-om smatra se sigurnom ako je bolesnik bez fibroze i s kompenziranom cirozom jetre (5, 11).

Transplantacija jetre (TJ)

Komplikacije NAFLD/NASH-a povezane su s razvojem ciroze i HCC-a. U zapadnim zemljama najbrže su rastuća indikacija za transplantaciju jetre (TJ). Zbog komorbiditeta ova populacija kandidata za TJ u povećanom je riziku komplikacija operativnoga zahvata i post-transplantacijskog liječenja. Uz dobru selekciju kandidata preživljenje primatelja i presatka nakon TJ ne razlikuje se u odnosu na ostale indikacije. Iako je povrat komponenti NAFLD-a čest nakon TJ, rizik progresivnog tijeka bolesti je minimalan. Preporuke liječenja primatelja jetre s NAFLD-om ne razlikuju se u odnosu na opću populaciju. Glavni razlog povezan je s činjenicom da je broj kontroliranih intervencijskih studija u ovoj populaciji mali i ne postoje saznanja o dugoročnim učincima terapije na post-transplantacijski tijek NAFLD-a i s njim povezan komorbiditet (5, 11).

Zaključci

Gubitak tjelesne težine je primarna terapija za većinu bolesnika s NAFLD-om. Započinje intervencijama s ciljem promjene načina života, primarno izmjene režima prehrane i vježbanja. Bolesnicima koji imaju prekomjernu tjelesnu težinu ili pretilost preporučuje se gubitak 5 – 7 %, a bolesnicima s NASH-om 7 – 10 % tjelesne težine brzinom od 0,5 do 1 kg tjedno. U bolesnika koji tijekom šest mjeseci ne ispune ciljeve moguće je razmotriti opciju liječenja barijatrijskom kirurgijom. Terapija lijekovima opcija je liječenja u dijela bolesnika koji ne dostižu ciljeve potrebnoga gubitka tjelesne težine, a koji imaju biopsijom dokazani NASH sa stadijom fibroze ≥ 2 ili rizičnim čimbenicima povezanim s razvojem i/ili progresijom fibroze. Bolesnicima bez šećerne bolesti savjetuje se ponuditi liječenje vitaminom E. Iako je u prvoj liniji terapije šećerne bolesti tipa 2 metformin, zbog blagotvornog učinka ostalih ne-beta citotropnih lijekova (pioglitazon, liraglutid) na histološke promjene jetre u bolesnika s NAFLD-om potrebno ih je uzeti u obzir pri odabiru drugog lijeka za bolesnike s NASH-om (koji ne mogu uzimati metformin ili trebaju dodatnu terapiju za snižavanje glukoze). Liječenje bolesnika s NAFLD-om i šećernom bolesti i/ili hipertenzijom, odnosno hiperlipidemijom, uključuje optimizaciju kontrole glukoze u krvi, normalizaciju razine arterijskoga tlaka i primjenu hipolipemika.

LITERATURA

- Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. 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. DOI: 10.1007/s00125-011-2446-4
- St George A, Bauman A, Johnston A i sur. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009;50:68–76. DOI: 10.1002/hep.22940
- Wu T, Gao X, Chen M, van Dam RM. Long-term effectiveness of diet-plus-exercise interventions vs. diet-only interventions for weight loss: a meta-analysis. *Obes Rev* 2009;10:313–23. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2008.00547.x
- Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L i sur. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367–78. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.005
- 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 Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388–402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
- Zhang ZJ, Zheng ZJ, Shi R i sur. Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2347–53. DOI: 10.1210/jc.2012-1267
- Li Y, Liu L, Wang B, Wang J, Chen D. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep* 2013;1:57–64. DOI: 10.3892/br.2012.18
- Cusi K, Orsak B, Bril F i sur. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2016;165:305–15. DOI: 10.7326/M15-1774
- Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Loomba R. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:66–75. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04912.x
- Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV i sur. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for non-alcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675–85. DOI: 10.1056/NEJMoa0907929
- Chalasanani N, Younossi Z, Lavine JE i sur. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:348–57. DOI: 10.1002/hep.29367
- Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP i sur. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387:679–90. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X
- Sato K, Gosho M, Yamamoto T i sur. Vitamin E has a beneficial effect on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition* 2015;31:923–30. DOI: 10.1016/j.nut.2014.11.018
- Xu R, Tao A, Zhang S, Deng Y, Chen G. Association between vitamin E and non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:3924–3934.
- Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ i sur. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:770–8. DOI: 10.1002/hep.20092
- Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ i sur. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:956–65. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4
- Ratziu V, Harrison SA, Francque S i sur. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor- α and - δ , induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. *Gastroenterology* 2016;150:1147–59. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.01.038>
- Pontiroli AE, Morabito A. Long-term prevention of mortality in morbid obesity through bariatric surgery. A systematic review and meta-analysis of trials performed with gastric banding and gastric bypass. *Ann Surg* 2011;253:484–7. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31820d-98cb
- Bower G, Toma T, Harling L i sur. Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review of liver biochemistry and histology. *Obes Surg* 2015;25:2280–9. DOI: 10.1007/s11695-015-1691-x
- Mosko JD, Nguyen GC. Increased perioperative mortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:897–901. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.07.007



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

prof. dr. sc. Tajana Filipec Kanižaj, dr. med.
Zavod za gastroenterologiju,
Klinika za unutarnje bolesti, KB Merkur
Zajčeva 19, 10 000 Zagreb
e-mail: tajana.filipec@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

6. 10. 2019./October 6, 2019

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

6. 10. 2019./October 6, 2019

