

# Liječenje nealkoholne masne bolesti jetre

## Treatment of nonalcoholic fatty liver disease

Ivana Mikolašević<sup>1\*</sup>, Sandra Milić<sup>1</sup>, Lidija Orlić<sup>2</sup>, Marija Stanić<sup>3</sup>, Davor Štimac<sup>1</sup>,  
Vojko Mavrinac<sup>1</sup>, Vera Vlahović-Palčevski<sup>4</sup>

**Sažetak.** Nealkoholna masna bolest jetre (engl. *nonalcoholic fatty liver disease*; NAFLD) najčešća je kronična bolest jetre danas. Jedna je od manifestacija metaboličkog sindroma, uz dijabetes, inzulinsku rezistenciju, debljinu, hiperlipidemiju i hipertenziju. NAFLD je klinički sindrom koji obuhvaća jednostavnu steatozu, nealkoholni steatohepatitis, fibrozu i cirozu jetre te hepatocelularni karcinom. Za sada ne postoji optimalna terapija nealkoholne masne bolesti jetre, liječenje se temelji na promjeni načina života, dijeti i tjelesnoj aktivnosti. Lijekovi za smanjenje inzulinske rezistencije, vitamini E i D te blokatori renin-angiotenzin-aldosteron sustava pokazuju obećavajuće rezultate u pristupu pacijentu s NAFLD-om, ali njihova dugoročna učinkovitost i sigurnost primjene još uvijek nije znanstveno utemeljena.

**Ključne riječi:** metabolički sindrom; nealkoholna masna bolest jetre; terapija

**Abstract.** Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common form of chronic liver disease worldwide. NAFLD is a liver manifestation of metabolic syndrome, along with hypertension, diabetes, dyslipidemia and insulin resistance. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is a progressive form of NAFLD, which often develops into liver cirrhosis and increases the risk of hepatocellular carcinoma. There is no optimal treatment for NAFLD and most treatment options are based on lifestyle changes, diet and physical activity. Medications that are reducing insulin resistance, vitamin E and D and renin-angiotensin-aldosterone system blockers have shown promising results, but their long-term effectiveness and safety remains to be established.

**Key words:** metabolic syndrome X; non-alcoholic fatty liver disease; therapy

<sup>1</sup>Zavod za gastroenterologiju, KBC Rijeka, Rijeka

<sup>2</sup>Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega, KBC Rijeka, Rijeka

<sup>3</sup>Zavod za hematologiju i kliničku imunologiju, KBC Rijeka, Rijeka

<sup>4</sup>Zavod za kliničku farmakologiju, KBC Rijeka, Rijeka

**\*Dopisni autor:**

Dr. sc. Ivana Mikolašević, dr. med.  
Zavod za gastroenterologiju, KBC Rijeka  
Krešimirova 42, 51 000 Rijeka  
e-mail: ivana.mikolasevic@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

## UVOD

Metabolički sindrom (MS) čini nekoliko sastavnica kao što su to hiperlipidemija, hipertenzija, pretilost i poremećaj tolerancije glukoze, odnosno šećerna bolest tip II (DM tip II). Danas je kao nova komponenta pridružena i nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD, engl. *nonalcoholic fatty liver disease*). S porastom incidencije debljine i MS-a posljednjih godina, NAFLD je postao najčešća kronična bolest jetre, za koju se smatra da će do 2030.

Za sada ne postoji optimalna terapija nealkoholne masne bolesti jetre te se pristup liječenju temelji na promjeni načina života, dijeti i tjelesnoj aktivnosti.

postati glavna indikacija za transplantaciju jetre. Patofiziološki mehanizam progresije steatoze jetre nije do kraja razjašnjen, ali je poznato da dolazi do stanične prilagodbe hepatocita zbog poremećaja metabolizma masnih kiselina. NAFLD je zapravo klinički sindrom koji obuhvaća nekoliko stanja; jednostavnu steatozu, nealkoholni steatohepatitis (engl. *nonalcoholic steatohepatitis*; NASH), fibrozu i cirozu jetre te hepatocelularni karcinom<sup>1-5</sup>. Posljednjih godina sve je veći broj publikacija koje govore u prilog tome da NAFLD nije samo bolest jetre, nego je povezana s mnogim izvanjetrenim stanjima i bolestima. Prema nekim autorima NAFLD se danas smatra multisistemskom bolesti<sup>1,2</sup>. Najveći broj studija istraživao je povezanost između NAFLD-a i kronične bubrežne bolesti (KBB)<sup>6</sup>, kardiovaskularnih bolesti (KVB) i DM tip II. No, NAFLD se povezuje i s drugim kroničnim bolestima koje su od javnozdravstvenog značaja, kao što su to adenomatozni polipi kolona, kolorektalni karcinom, osteoporoza, psorijaza i drugo<sup>1,2</sup>. Upravo su to razlozi zbog kojih je NAFLD posljednjih godina u središtu interesa brojnih istraživača, kao i kliničara. Potrebno je razmišljati o tome da NAFLD nije samo bolest jetre, nego da je često udružena s nizom izvanjetrenih bolesti i stanja s obzirom na to da danas postoje jednostavni testovi za probir na najučestalije izvanjetrene manifestacije; npr. glikozilirani hemoglobin za DM tip II i serumski kreatinin te analiza urina (albuminurija/proteinurija) za KBB. Nužno je pravovremeno prepoznati ovu bo-

lest te je pokušati liječiti kako bismo spriječili progresiju bolesti i razvoj izvanjetrenih manifestacija. S druge strane, s obzirom na još uvijek nedovoljno poznavanje etiologije bolesti i premalo kliničkih dokaza o učinkovitosti pojedinih terapija, trenutno nema univerzalnog protokola za liječenje NAFLD-a. Smatra se da je inzulinska rezistencija (IR) glavni patofiziološki mehanizam u nastanku NAFLD-a. Inicijalni stadij u patogenezi NAFLD-a je odlaganje masti u jetrene stanice zbog prekomjernog kalorijskog unosa odnosno pretilosti, šećerne bolesti i perifernog IR-a (izostaje normalna inzulinska supresija lipolize i povećane su cirkulirajuće masne kiseline). Te promjene dovode do oksidativnog stresa, a zbog povećane beta-oksidacije u mitohondrijima i povećane oksidacije u peroksisomima, stvaraju se slobodni radikali kisika koji oštećuju lipide stanične stijenke uzrokujući i njihovu peroksidaciju te dovode do oštećenja staničnog DNK-a i proteina. Reakcija na oksidativni stres je oslobađanje brojnih citokina, što u konačnici dovodi do upale i fibroze jetrenih stanica, odnosno steatohepatitisa. Inzulinska rezistencija okidač je brojnih metaboličkih promjena koje su u podlozi nastanka NAFLD-a, stoga bi smanjenje IR-a ujedno bilo i put k liječenju NAFLD-a<sup>7,8</sup>.

Terapijske mogućnosti uključuju u prvom redu promjene načina života u vidu pravilne ishrane, mršavljenja i povećanja tjelesne aktivnosti. U posljednje vrijeme sve više se istražuju pojedini farmakološki agensi, neki su već priznati za liječenje pojedinih komponenti MS-a, ali i neki novi lijekovi poput antioksidansa i probiotika kao nova, potencijalna terapija za NAFLD. Operativno liječenje zapravo je barijatrijska kirurgija za liječenje pretilosti i IR-a, a smanjenje tjelesne težine jedna je od uobičajenih preporuka za liječenje NAFLD-a.

## PROMJENA NAČINA ŽIVOTA

Redukcija tjelesne težine i pravilna ishrana jedina je terapija NAFLD-a koja se čvrsto preporučuje, a predstavlja okosnicu terapije MS-a koji uključuje pretilost, inzulinsku rezistenciju, šećernu bolest, hiperlipidemiju i hipertenziju. Smatra se da gubitak 5 – 10 % tjelesne težine pospješuje inzulinsku osjetljivost i histološke promjene jetre, a ujedno i smanjuje vrijednosti aminotransferaza<sup>7,9</sup>. Iako ne postoje jasni dokazi o utjecaju fizičke aktivnosti

na jetrenu histologiju kod pacijenata s NAFLD-om, pacijentima koji su pretili i imaju NAFLD preporučuju se aerobne vježbe u trajanju od 30 do 60 minuta, 3 do 4 puta tjedno. Ovim načinom smanjuje se stupanj steatoze jetre, čak i ako ne dođe do redukcije tjelesne težine<sup>7</sup>.

Još uvijek ne postoji točno određena i klinički dokazana dijeta za liječenje NAFLD-a, no mediteranska dijeta koja uključuje prehranu bogatu povrćem, tjesteninom, voćem i orašastim plodovima te ribom i maslinovim uljem, uz izbjegavanje životinjskih masnoća, opcija je za liječenje NAFLD-a povezanog s pretilošću<sup>10</sup>. Dodaci prehrani poput omega-3 masnih kiselina povoljno utječu na smanjenje kardiovaskularnog rizika kod pacijenata s metaboličkim sindromom, stoga mogu biti korisni i u NAFLD-u<sup>11</sup>. Preliminarna istraživanja upućuju na to da bi konzumacija kave imala povoljan učinak kod pacijenata s NAFLD-om, ali točan mehanizam djelovanja nije u potpunosti objašnjen<sup>12</sup>.

#### FARMAKOLOŠKI AGENSI

Trenutno se terapijski pristup NAFLD-u zasniva na liječenju pojedinih komponenti MS-a. Važno je procijeniti rizik progresije NAFLD-a u nekroinflammatory formu odnosno u NASH, kao i u cirozu jetre te prema tome odlučiti o pravodobnoj terapiji. Nažalost, terapijske mogućnosti za sada su ograničene zbog manjka kliničkih dokaza o učinkovitosti i sigurnosti pojedinih farmakoloških pripravaka.

Lijekovi koji se najviše istražuju u liječenju NAFLD-a uključuju<sup>13</sup>:

- vitamine (E, D)
- inhibitore renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)
- lijekove za povećanje inzulinske osjetljivosti (tiazolidindioni, metformin)
- ursodeoksikolnu kiselinu.

Osim farmakoloških pripravaka, postupci barijatrijske kirurgije te flebotomija tema su istraživanja pojedinih autora za liječenje NAFLD-a.

#### Vitamini

##### *Vitamin D*

Iako se donedavno smatralo da vitamin D sudjeluje samo u mineralno-koštanom metabolizmu,

danas se zna da je to vitamin odnosno hormon s pleotropnim učincima; imunomodulatornim, antifibrotičnim i antiinflamatornim. Vitamin D se uglavnom sintetizira u jetri<sup>14-15</sup>. Glavni izvor vitamina D je aktivacija 7-dehidrokolesterola u koži pod utjecajem sunčevih zraka, koji se potom u jetri pretvara u 25-hidroksi vitamin D [25(OH)D]. U bubrezima dolazi do pretvorbe 25(OH) D u aktivni oblik vitamina D; 1,25 dihidroksi vitamin D [1,25 (OH)<sub>2</sub> D] ili kolekalciferol. Također, jetra sintetizira i protein koji ima funkciju nosača vitamina D; (DBP, *vitamin D-binding protein*). Ovaj alfa-2-makroglobulin ima protuupalna i imunomodulatorna svojstva. 25(OH)D predstavlja glavni cirkulirajući oblik vitamina D, to je najstabilniji oblik vitamina D i najveći dio ovog oblika vitamina D vezan je za DBP. Kalcitriol je također vezan za DBP, ali ima značajno kraći poluvijek života u odnosu na 25(OH) D. Kalcitriol ostvaruje svoje fiziološke učinke putem receptora za vitamin D (VDR, *vitamin D receptor*). VDR se nalazi na mnogim organskim sustavima; mišići, mozak, koža i jetra, imunološki i endokrinološki sustav, kao i organima genitourinarnog sustava. VDR direktno ili indirektno sudjeluje u ekspresiji više od 200 gena koji utječu na proliferaciju, diferencijaciju i staničnu smrt, kao i imunomodulaciju i angiogenezu<sup>16,17</sup>.

Posljednjih godina pokazalo se da je nedostatak vitamina D usko povezan s MS-om, odnosno s hipertenzijom, pretilošću, IR-om i dijabetesom<sup>18</sup>. U kroničnim bolestima jetre serumske vrijednosti vitamina D su snižene<sup>15</sup>, a nekoliko je autora dokazalo obrnutu korelaciju između histoloških karakteristika NAFLD-a i serumskih koncentracija 25(OH)D<sup>19-21</sup>. Smatra se da vitamin D djeluje antifibrotsko i antiproliferativno u progresiji NAFLD-a<sup>22</sup>. U tijeku su prospektivna istraživanja koja će dati odgovor na pitanje može li se jednostavnom terapijom, kao što je to terapija vitaminom D, liječiti NAFLD i usporiti, odnosno zaustaviti progresiju bolesti jetre.

##### *Vitamin E*

S obzirom na to da je nastanak oksidativnog stresa jedan od ključnih koraka u patofiziologiji nastanka i progresije bolesti jetre u sklopu NAFLD-a, primjena antioksidansa bila bi logičan izbor u liječenju nealkoholne masne bolesti jetre. Prema pojedinim

autorima primjena vitamina E ( $\alpha$ -tokoferol) ima povoljan učinak na smanjenje vrijednosti aminotranferaza i poboljšanje jetrene histologije kod pacijenata s NAFLD-om<sup>23,24</sup>. Npr. velika randomizirana kontrolirana studija koja je uključivala odrasle pacijente koji imaju NASH sa i bez dijabetesa pokazala je da primjena vitamina E (800 IU/dan tijekom 96 tjedana) dovodi do sniženja vrijednosti aminotranferaza, smanjenja stupnja steatoze jetre i smanjenja upale<sup>25</sup>. No, potrebna su daljnja istraživanja koja će utvrditi koja je dugoročna ko-

Lijekovi za smanjenje inzulinske rezistencije, neki vitamini kao što su to vitamin E i D te antihipertenzivi poput blokatora renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava pokazuju obećavajuće rezultate u pristupu pacijentu s NAFLD-om, ali njihova dugoročna učinkovitost i sigurnost primjene još uvijek nije znanstveno utemeljena.

rist primjene vitamina E u liječenju NAFLD-a, odnosno u prevenciji nastanka ciroze jetre i smanjenja smrtnosti kod ovih pacijenata. Prema preporukama američkog društva za bolesti jetre, vitamin E se preporučuje kao terapija NAFLD-a samo kod pacijenata s patohistološki dokazanim NASH-om, a koji nisu dijabetičari. Njegova primjena nije uputna kod dijabetičara, u onih bez histološke potvrde bolesti, NASH cirozi i kriptogenoj cirozi<sup>26</sup>.

#### **Inhibitori renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava**

Do 70 % pacijenata s NAFLD-om ima arterijsku hipertenziju, stoga je kod njih uputna primjena antihipertenziva. Inhibitori RAAS sustava su atraktivni lijekovi za liječenje arterijske hipertenzije radi njihovih dobro poznatih povoljnih učinaka na kardiovaskularni sustav. Također, ovi lijekovi su terapija izbora kod pacijenata s dijabetičkom nefropatijom, s obzirom na njihov povoljan antifibrotični učinak u liječenju bubrežne bolesti. Nova literatura govori u prilog tome da RAAS inhibitori imaju povoljan učinak u sprječavanju progresije NAFLD-a. Pojedini autori pokazali su da blokada RAAS sustava smanjuje proizvodnju citokina, povećava razinu protektivnih adiponektina i poboljšava pankreatično lučenje inzulina,

smanjujući tako IR. Svoj antifibrotični učinak u jetri ostvaruju djelujući na stelatne stanice. Iako mnoge studije opisuju povoljan učinak RAAS inhibitora na progresiju bolesti jetre<sup>27-30</sup>, potrebno je poticati daljnja randomizirana i kontrolirana istraživanja na ovu temu.

#### **Lijekovi za povećanje inzulinske osjetljivosti**

U svih pacijenata s NAFLD-om korisno je učiniti testiranje na toleranciju glukoze, s obzirom na to da preko 50 % ovih pacijenata ima DM tip II, oko 50 % pacijenata s NAFLD-om ima znakove IR-a i pokazalo se da je prisutnost NAFLD-a pokazatelj budućeg razvoja šećerne bolesti<sup>1,2</sup>. S obzirom na to da je IR glavni patofiziološki mehanizam nastanka NAFLD-a, brojna istraživanja usmjerena su k smanjenju IR-a.

Metformin i tiazolidinedioni su lijekovi iz skupine peroralnih hipoglikemika koji povećavaju inzulinsku osjetljivost, a koji su istraživani kod pacijenata s NAFLD-om. Metformin je bigvanid koji je lijek izbora za inicijalnu terapiju kod pacijenata s DM-om tip II. Ovaj lijek smanjuje apsorpciju glukoze iz probavnog trakta, reducira glukoneogenezu u jetri, lipogenezu i oksidaciju masnih kiselina te smanjuje serumske koncentracije lipida. Zbog ovih učinaka je prije nekoliko godina pobudio značajan interes kao moguća terapijska opcija za liječenje NAFLD-a<sup>31</sup>. Velika kontrolirana randomizirana studija pokazala je, međutim, da metformin nema značajnijeg učinka u odnosu na placebo u liječenju NAFLD-a, te se ne preporučuje za liječenje bolesti jetre<sup>32</sup>.

Tiazolidindioni učinkovito djeluju protiv IR-a putem aktivacije specifičnih receptora u jezgri (peroksisomatskim proliferatorom aktivirani receptor gama, PPAR- $\gamma$ ). Na taj način dolazi do povećanja osjetljivosti na inzulini u stanicama jetre, masnom tkivu i mišićima. Pioglitazon se povezuje s povećanjem vrijednosti adiponektina u plazmi koji je kao „protektivni“ adipokin, snižen kod pacijenata s NAFLD-om<sup>33</sup>. Inicijalni ohrabrujući rezultati primjene tiazolidindiona u terapiji NAFLD-a pobijeni su opažanjima da ovi lijekovi mogu negativno utjecati na kardiovaskularni rizik te da nose određeni rizik za razvoj karcinoma mokraćnog mjehura ako se upotrebljavaju duže od dvije godine<sup>34</sup>.

Prema nedavno publiciranoj metaanalizi istodobna primjena tiazolidindiona i inkretina ima povoljan učinak na steatozu jetre<sup>35</sup>. Zaključno, s obzirom na to da su podaci o sigurnosti dugotrajne primjene tiazolidindiona još uvijek manjkavi i diskutabilni, njihova rutinska primjena za liječenje NAFLD-a nije preporučljiva.

### Hipolipemici

Poremećaj metabolizma masnoća prisutan je u 27 – 92 % pacijenata s NAFLD-om. S druge strane, kardiovaskularne bolesti uz bolest jetre najčešći su uzrok morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata s NAFLD-om. Statini su jedni od ključnih lijekova u primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih oboljenja u općoj populaciji. Stoga je logična primjena statina i kod pacijenata s NAFLD-om. Suprotno ranijim mišljenjima o štetnosti primjene statina kod pacijenata s kroničnim bolestima jetre, kod pacijenata s NAFLD-om njihova primjena je opravdana<sup>36</sup>.

Dvije su vrste hipolipemika istraživane u svrhu liječenja NAFLD-a. Jedna od njih su statini ili HMG-CoA reduktaze (simvastatin, rosuvastatin) koje inhibiraju sintezu kolesterola u jetri i široko se primjenjuju za liječenje hiperkolesterolemije. Iako se simvastatin pokazao učinkovitim u redukciji lipoproteina niske gustoće, njegov pozitivan učinak na vrijednosti serumskih aminotransferaza, upalu i stupanj steatoze i fibroze jetre nije dokazan<sup>37</sup>. Preliminarni rezultati istraživanja Kargiotisa i sur.<sup>38</sup> pokazali su da primjena rosuvastatina u dozi od 10 mg na dan povoljno djeluje na histološki nalaz jetre kod pacijenata s NASH-om i dislipidemijom. Jedna od nuspojava primjene statina može biti prolazni porast vrijednosti aminotransferaza koji ne uzrokuje daljnje jetreno oštećenje i to nije razlog zbog kojeg treba obustaviti primjenu statina kod pacijenata s NAFLD-om<sup>13</sup>. Prema nedavno objavljenim rezultatima primjena statina kod pacijenata s NAFLD-om smanjuje kardiovaskularni rizik<sup>39</sup>. Ezetimib je hipolipemik, Nieman-Pick proteinu sličan antagonist koji smanjuje apsorpciju kolesterola u tankom crijevu. Nedavno publicirano istraživanje koje je obuhvatilo mali broj pacijenata istraživalo je učinkovitost primjene ezetimiba (10 mg tijekom šest mjeseci) kod pacijenata s NAFLD-om. Autori su pokazali da

primjena ezetimiba povoljno djeluje na stupanj fibroze jetre, ali uzrokuje nakupljanje dugolančanih masnih kiselina u jetri te dovodi do povišenja vrijednosti HbA1c kod pacijenata s NAFLD-om<sup>40</sup>. Zaključno, dosad provedena istraživanja o povoljnom učinku statina na jetrenu histologiju kod pacijenata s NASH-om su manjkava, stoga su potrebna daljnja, dugoročna istraživanja o povoljnim učincima statina, kako na progresiju same bolesti jetre, tako i smanjenju rizika razvoja izvanjetrenih manifestacija, prvenstveno kardiovaskularnih oboljenja i KBB-a.

### Žučne kiseline

Ursodeoksikolna kiselina (UDCA, engl. *ursodeoxycholic acid*) je hidrofилna žučna kiselina s antiinflamatornim, antiapoptotskim i imunomodulatornim djelovanjem. Ispitivanja s ursodeoksikolnom kiselinom u početku su davala obećavajuće rezultate, međutim novija istraživanja nisu uspjela pokazati veću učinkovitost ursodeoksikolne kiseline u liječenju NAFLD-a u odnosu na *placebo*. Prema preporukama američkog društva za bolesti jetre, rutinska primjena UDCA-a za liječenje NAFLD-a ne preporučuje se.

Obetikolična kiselina je sintetička žučna kiselina koja djeluje na smanjenje stupnja steatoze i fibroze jetre na animalnim modelima. Dokazano je da je visoka doza UDCA-a sigurna za primjenu, snižava serumske vrijednosti aminotransferaza i markere fibroze, ali histološki nije dokazana učinkovitost<sup>41</sup>. U nedavno publiciranoj multicentričnoj, dvostruko slijepoj, randomiziranoj kliničkoj studiji analizirana je učinkovitost primjene ove žučne kiseline kod pacijenata s NASH-om. Jedna grupa pacijenata primala je 25 mg obetikolične kiseline *per os*, a druga *placebo* u trajanju od 72 tjedna. Rezultati provedenog istraživanja pokazali su da je obetikolična kiselina značajno poboljšala jetrenu histologiju u odnosu na *placebo*. Trideset i tri od 141 pacijenta koji su primili obetikoličnu kiselinu razvili su pruritus<sup>42</sup>. Svakako su potrebna daljnja istraživanja u učinkovitosti obetikolične kiseline u progresiji NAFLD-a, kao i sigurnosti njezine dugoročne primjene.

### FLEBOTOMIJA

Poremećaj metabolizma željeza dobro je evaluiran kod pacijenata s primarnom hemokromato-

zom. S druge strane, poznato je da oko 20 – 30 % pacijenata s NAFLD-om ima povišene vrijednosti feritina, kao i blagu akumulaciju željeza u jetri. Karakterističan nalaz poremećaja metabolizma željeza kod pacijenata s NAFLD-om su povišene tkivne zalihe željeza, hiperferitinemija, uz urednu ili blago povišenu saturaciju transferina (45 – 50 %) i uglavnom nalaz blage hemosideroze na biopsiji jetre. Vrijednosti serumskog feritina kod pacijenata s NAFLD-om kreću se od 1000 – 1500 ng/ml, a koncentracija je upravo proporcionalna broju komponenti MS-a. Smatra se da željezo doводи do izravnog oštećenja jetrenih stanica primarno poticanjem razvoja oksidativnog stresa<sup>43</sup>. Valenti i suradnici<sup>44</sup> proučavali su utjecaj flebotomije na vrijednosti serumskih aminotransaminaza i željeza. Uočili su značajno smanjenje vrijednosti aminotransferaza i poboljšanje parametara statusa željeza u skupini pacijenata koji su bili podvrgnuti flebotomiji u odnosu na pacijente koji su bili podvrgnuti samo promjenama životnih navika.

Potrebna su daljnja istraživanja koje će istražiti terapijsku učinkovitost flebotomije kod pacijenata s NAFLD-om uz histološku evaluaciju bolesti jetre te odgovoriti na pitanje o učestalosti i trajanju ovog postupka.

#### BARIJATRIJSKA KIRURGIJA

Barijatrijska kirurgija grana je kirurgije koja se bavi liječenjem debljine. Liječenje pretilosti jedno je od prvih mjera u liječenju NAFLD-a i NASH-a, a barijatrijska kirurgija dobar je način gubitka prekomjerne tjelesne težine te prevencije i liječenja poremećaja vezanih uz debljinu. Barijatrijski kirurški zahvati klasificiraju se u tri skupine: restriktivni, malapsorpcijski i njihove kombinacije. Restriktivni zahvati ograničavaju unos hrane reduciranjem obujma želuca, a to su vertikalna gastroplastika i podvezivanje želuca podesivom želučanom vrpcom. Malapsorpcijski postupci temelje se na zaobilazanju različitih dijelova tankoga crijeva gdje se odvija apsorpcija hranjivih tvari. Uglavnom se kombiniraju s restriktivnim zahvatima. Proksimalna Roux-en-Y želučana premosnica i zaobilazanje žuči i gušterače su operativni zahvati kojim se smanjuje unos hrane i njena apsorpcija, dakle predstavljaju kombinaciju restriktivnih i malapsorpcijskih tehnika<sup>13</sup>.

Prospektivno istraživanje Caiazzo i sur.<sup>45</sup> obuhvatilo je 1236 pretilih pacijenata koji su praćeni tijekom 5 godina, a kojima je prethodno učinjena Roux-en-Y želučana premosnica ili podvezivanje želuca podesivom želučanom vrpcom. Praćeni su u svrhu istraživanja efikasnosti kirurških metoda na ishod NAFLD-a u pretilih pacijenata. Rezultati su pokazali da je Roux-en-Y želučana premosnica značajno efikasnija u poboljšanju NAFLD-a od podvezivanja želuca podesivom želučanom vrpcom.

#### ZAKLJUČAK

Porastom incidencije debljine i metaboličkog sindroma nealkoholna masna bolest jetre postala je rastući javnozdravstveni problem. Poznato je da NAFLD nije samo bolest jetre nego je udružen s nizom izvanjetrenih bolesti i sindroma, a prije svega s kardiovaskularnim bolestima, šećernom bolesti tip II i kroničnom bubrežnom bolesti, a povezuje se i s nastankom adenomatoznih polipa i kolorektalnog karcinoma. S obzirom na navedeno liječenje ova bolest jetre predstavlja sve veći problem. Osim promjena životnih navika, danas ne postoje čvrsti dokazi o učinkovitosti drugih terapijskih mogućnosti za njeno liječenje. Budući da je NAFLD najčešće udružen s jednom ili više komponenti metaboličkog sindroma, nužno je liječiti pridružene bolesti. Svakako da će daljnja istraživanja dati odgovor na pitanje koji je terapijski pristup najučinkovitiji i najsigurniji u pristupu pacijentu s nealkoholnom masnom jetrom.

**Izjava o sukobu interesa:** Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

#### LITERATURA

1. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015;62(1 Suppl):S47-64.
2. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014;59:1174-97.
3. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917-23.
4. Lee JJ, Lambert JE, Hovhannisyan Y, Ramos-Roman MA, Trombold JR, Wagner DA et al. Palmitoleic acid is elevated in fatty liver disease and reflects hepatic lipogenesis. *Am J Clin Nutr* 2015;101:34-43.
5. Mazo DF, de Oliveira MG, Pereira IV, Cogliati B, Stefano JT, de Souza GF et al. S-nitroso-N-acetylcysteine attenuates

- ates liver fibrosis in experimental nonalcoholic steatohepatitis. *Drug Des Devel Ther* 2013;7:553-63.
6. Musso G, Gambino R, Tabibian JH, Ekstedt M, Kechagias S, Hamaguchi M et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2014;11:e1001680.
  7. Chaldakov GN, Stankulov IS, Hristova M, Ghenev PA. Adipobiology of disease: adipokines and adipokine-targeted pharmacology. *Curr Pharm Des* 2003;9:1023-31.
  8. Takahashi Y, Sugimoto K, Inui H, Fukusato T. Current pharmacological therapies for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2015;21:3777-85.
  9. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:121-9.
  10. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hoferberth S et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013;59:138-43.
  11. Janczyk W, Socha P, Lebensztejn D, Wierzbicka A, Mazur A, Neuheff-Murawska J et al. Omega-3 fatty acids for treatment of non-alcoholic fatty liver disease: design and rationale of randomized controlled trial. *BMC Pediatr* 2013;13:85.
  12. Baran B, Akyüz F. Non-alcoholic fatty liver disease: what has changed in the treatment since beginning? *World J Gastroenterol* 2014;20:14219-29.
  13. Milic S, Mikolašević I, Krznarić-Zrnić I, Stanić M, Poropat G, Stimac D et al. Nonalcoholic steatohepatitis: emerging targeted therapies to optimize treatment options. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:4835-45.
  14. Kitson MT, Roberts SK. D-livering the message: the importance of vitamin D status in chronic liver disease. *J Hepatol* 2012;57:897-909.
  15. Küçükazman M, Ata N, Dal K, Yeniova AÖ, Kefeli A, Basyigit S et al. The association of vitamin D deficiency with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinics (Sao Paulo)* 2014;69:542-6.
  16. Eliades M, Spyrou E, Agrawal N, Lazo M, Brancati FL, Potter JJ et al. Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:246-54.
  17. Barchetta I, Carotti S, Labbadia G, Gentilucci UV, Muda AO, Angelico F et al. Liver vitamin D receptor, CYP2R1, and CYP27A1 expression: relationship with liver histology and vitamin D3 levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis or hepatitis C virus. *Hepatology* 2012;56:2180-7.
  18. Strange RC, Shipman KE, Ramachandran S. Metabolic syndrome: A review of the role of vitamin D in mediating susceptibility and outcome. *World J Diabetes* 2015;6:896-911.
  19. Dasarathy J, Periyalwar P, Allampati S, Bhinder V, Hawkins C, Brandt P et al. Hypovitaminosis D is associated with increased whole body fat mass and greater severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2014;34:e118-27.
  20. Manco M, Ciampalini P, Nobili V. Low levels of 25-hydroxycitamin D(3) in children with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:2229.
  21. Nobili V, Giorgio V, Liccardo D, Bedogni G, Morino G, Alisi A et al. Vitamin D levels and liver histological alterations in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol* 2014;170:547-53.
  22. Potter JJ, Liu X, Koteish A, Mezey E. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its nuclear receptor repress human  $\alpha 1$  (I) collagen expression and type I collagen formation. *Liver Int* 2013;33:677-86.
  23. Bell LN, Wang J, Muralidharan S, Chalasani S, Fullenkamp AM, Wilson LA et al. Relationship between adipose tissue insulin resistance and liver histology in nonalcoholic steatohepatitis: a pioglitazone versus vitamin E versus placebo for the treatment of nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis trial follow-up study. *Hepatology* 2012;56:1311-8.
  24. Hoofnagle JH, Van Natta ML, Kleiner DE, Clark JM, Kowdley KV, Loomba R et al. Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:134-43.
  25. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-85.
  26. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55:2005-23.
  27. Pereira RM, dos Santos RAS, da Costa Dias FL, Teixeira MM, Simões e Silva AC. Renin-angiotensin system in the pathogenesis of liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2009;15:2579-86.
  28. Hirata T, Tomita K, Kawai T, Yokoyama H, Shimada A, Kikuchi M et al. Effect of telmisartan for treatment of nonalcoholic fatty liver disease: Fatty Liver Protection Trial by telmisartan or losartan study (FANTASY). *Int J Endocrinol* 2013;2013:587140.
  29. Goh GB, Pagadala MR, Dasarathy J, Unalp-Arida A, Sargent R, Hawkins C et al. Renin-angiotensin system and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2015;35:979-85.
  30. Georgescu EF, Lonescu R, Niculescu M, Mogoanta L, Vancica L. Angiotensin-receptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertension-associated non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2009;15:942-54.
  31. Dyson J, Day C. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2014;32:597-604.
  32. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1659-68.
  33. Gastaldelli A, Harrison S, Belfort-Aguir R, Hardies J, Balas B, Schenker S et al. Pioglitazone in the treatment of NASH: the role of adiponectin. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:769-75.
  34. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Bilker WB, Quesenberry CP Jr et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011;34:916-22.

35. Tang W, Xu Q, Hong T, Tong G, Feng W, Shen S et al. Comparative efficacy of anti-diabetic agents on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *Diabetes Metab Res Rev* 2015; Forthcoming.
36. Tziomalos K. Lipid-lowering agents in the management of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2014;6:738-44.
37. Nelson A, Torres DM, Morgan AE, Fincke C, Harrison SA. A pilot study using simvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:990-4.
38. Kargiotis K, Katsiki N, Athyros VG, Giouleme O, Patsiaoura K, Katsiki E et al. Effect of rosuvastatin on non-alcoholic steatohepatitis in patients with metabolic syndrome and hypercholesterolaemia: a preliminary report. *Curr Vasc Pharmacol* 2014;12:505-11.
39. Tziomalos K, Athyros VG, Paschos P, Karagiannis A. Nonalcoholic fatty liver disease and statins. *Metabolism* 2015;64:1215-23.
40. Takeshita Y, Takamura T, Honda M, Kita Y, Zen Y, Kato K et al. The effects of ezetimibe on non-alcoholic fatty liver disease and glucose metabolism: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2014;57:878-90.
41. Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, Mathurin P, Wartelle-Bladou C, Renou C et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2011;54:1011-9.
42. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385: 956-65.
43. Aigner E, Weiss G, Datz C. Dysregulation of iron and copper homeostasis in nonalcoholic fatty liver. *World J Hepatol* 2015;7:177-88.
44. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Rovida S, Rametta R, Fatta E et al. A randomized trial of iron depletion in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia. *World J Gastroenterol* 2014;20:3002-10.
45. Caiazzo R, Lassailly G, Leteurtre E, Baud G, Verkindt H, Raverdy V et al. Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding to reduce nonalcoholic fatty liver disease: a 5-year controlled longitudinal study. *Ann Surg* 2014;260:893-8; discussion 898-9.