

**ПРОМЕНИ В НАЧИНА НА ЖИВОТ И ХЕПАТОПРОТЕКТИВНА ТЕРАПИЯ –
УСПЕШЕН ПОДХОД В ЛЕЧЕНИЕТО НА НЕАЛКОХОЛНАТА СТЕАТОЗНА
ЧЕРНОДРОБНА БОЛЕСТ**

М. Пенкова, Д. Радичева, Д. Рачков

*Катедра по Вътрешни болести, Медицински Факултет, Тракийски Университет - Стара
Загора,
6000 „Армейска”11, e-mail - mpenkovadoc@abv.bg*

**LIFESTYLE CHANGES AND HEPATOPROTECTIVE THERAPY – A SUCCESSFUL
APPROACH IN THE TREATMENT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE**

M. Penkova, D. Radicheva, D. Rachkov

*Department of Internal Medicine, Medical Faculty, Thrakia University - Stara Zagora
6000 "Armeiska" 11, e-mail - mpenkovadoc@abv.bg*

SUMMARY:

The objective of this study was to define the effects of different lifestyle interventions and hepatoprotective therapy on liver aminotransferases, histologic parameters, and glucose control/insulin sensitivity.

Methods: Sixty four patients with non-alcoholic fatty liver disease were studied – 21 - a diet with restriction of fat, 21 - mode with increased physical activity, 22 - Vitasil treatment, diet and increased physical activity; average age $42,3 \pm 2,3$. Followed is the frequency and correlation between elevated liver enzymes, ultrasound diagnosis of steatosis, features of metabolic syndrome. Steatosis determined by ultrasound as available or missing. Percutaneous or surgical liver biopsy with histological assessment of activity and stage of disease is present in 51 patients.

Results: Caloric plus carbohydrate restriction resulted in comparable improvements in glucose control and insulin sensitivity. With the combination of diet with physical activity, indicators of liver function and glucose tolerance were comparable lower values.

By reducing the symptoms of fatigue, nausea, pain in the liver, anorexia, muscle and joint pain, Vitasil improves quality of life of people, liver enzymes, glucose control and insulin sensitivity in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Liver enzymes ($22,3 \pm 8,3$) were significantly lower in patients with chronic liver diseases treated with Vitasil compared with controls treated with diet alone ($57,6 \pm 13,5$) or a combination diet and physical activity ($44,9 \pm 11,1$).

Conclusion: In patients with chronically elevated above normal liver tests, treatment with Vitasil provides a good and lasting therapeutic response. Best results are present in a combined approach to treatment - caloric plus carbohydrate restriction diet, increased physical activity and hepatoprotective therapy.

Keywords: steatosis, liver enzymes, abdominal ultrasound, non-alcoholic fatty liver disease

Въведение

Неалкохолната стеатозна болест (НАСБ) включва широк спектър от чернодробни заболявания, свързани с чернодробна стеатоза с различна еволюция и прогноза. По своята същност е клинично-морфологично понятие. Приема се при натрупване на масти (триглицериди) в поне 5% от хепатоцитите у лица, които не консумират токсични количества алкохол и при изключена друга причина за чернодробно заболяване, HBsAg и HCV-Ab отрицателни серологични тестове.

НАСБ е сборно понятие, което често се диагностицира на базата на неинвазивни изследвания – ехография и чернодробни ензими, без хистологично уточняване. Реално

спектърът на промени при НАСБ е широк. Той включва неалкохолна стеатоза (НАС), неалкохолна стеатозен хепатит (НАСХ) и цироза с възможност за поява на първичен чернодробен карцином (1, 2, 4).

Под НАС се разбира стеатоза без възпаление и фиброза. При НАСХ освен различна по степен чернодробна стеатоза, се открива и хепатоцелуларно увреждане и възпаление, както и различна по степен фиброза. Наблюдава се в около 20% от болните с НАСБ.

Чернодробната цироза, възникнала на базата на НАСХ прогресира до напреднало заболяване с чернодробна недостатъчност. Може да бъде неактивна микронодуларна, без клинични симптоми и без предшестващо повишаване на чернодробните ензими. При вече формирана цироза е възможно да липсват специфичните белези за стеатоза и НАСХ. Днес се приема, че значителен дял от криптогенната цироза с и без хепатоцелуларен карцином (ХЦК) е резултат на НАСБ - най-честата причина (3, 5, 7, 10). Този факт се подкрепя от наличието на белези на метаболитен синдром при повечето пациенти. В подбрана по пол и възраст контролна група, честотата на затлъстяване и захарен диабет е значимо по-честа при пациентите с криптогенна цироза (8, 9, 11).

НАСБ може да бъде самостоятелно чернодробно увреждане или в комбинация и с други чернодробно заболяване („оверлап синдром“). Най-широко е проучена връзката му с хроничния хепатит С.

Честотата нараства успоредно с увеличаването на добилите епидемични размери затлъстяване, метаболитен синдром и диабет тип 2. НАСБ нараства средно до 76% (60%-95%) при затлъстяване, а НАСХ - до 26% срещу 3% при слабите и до 50% при затлъстяване и ЗД (6, 12, 14, 19). В тези случаи се установява и ЧЦ в около 20%. Затлъстяването е в пряка връзка с хистологичната тежест на стеатозата и възпалението при НАСХ.

Релативният риск за НАСБ и по-тежко чернодробно увреждане нараства с повишаване на ИТМ и абдоминалното натрупване на масти (10, 11, 13, 16, 17, 18). Абдоминалният тип затлъстяване при нормална телесна маса също се свързва с НАСБ (15).

Лечение на НАСБ трябва да бъде директно насочено към пациентите с риск за прогресия на заболяването, както и тези с персистиращо повишени чернодробни ензими. Липсва специфично лечение. Възможни са разнообразни лечебни подходи, базирани на известните патогенетични нарушения (табл.1). Тяхната ефективност не е категорично доказана и е предмет на множество проучвания.

Целта на проучването е да се определи ефекта от промяната в начина на живот и хепатопротективна терапия върху чернодробните аминотрансферази, хистологични параметри и глюкозен контрол / инсулиновата чувствителност.

Материал и методи:

НАСБ е диагноза на изключване и се базира на комплекс от промени от клиничното изследване, лабораторните и изобразителни изследвания, както и характерните морфологични промени. Поради това, че хистологичните белези са неразличими от тези при алкохолно чернодробно увреждане, по дефиниция трябва да бъде изключена значима алкохолна консумация.

Изследвани са 64 пациенти с неалкохолна стеатозна болест: 21 – на диета с ограничение на мазнини; 21 – на режим с повишена двигателна активност; 22 - на лечение с Витасил, диета и повишена физическа активност; средна възраст $42,3 \pm 2,3$.

Всички пациенти са изследвани за честота и взаимовръзка между повишените чернодробни ензими, ехографски диагностицирана стеатоза, белези на метаболитен синдром, наличие и тежест на стеатоза и фиброза. Стеатозата се определя чрез ултразвук като налична или липсваща. Перкутанна или хирургична чернодробна биопсия с хистологична оценка на активността и стадия на заболяването е налице при 51 пациенти.

Статическият анализ на резултатите включва Mann-Whitney тест, ANOVA и колерационни параметрични и непараметрични анализи.

Резултати:

Повечето болни с НАСБ бяха без симптоми (78%) и диагнозата е поставена случайно при изясняване на друго подлежащо състояние или поради установено повишение на аминотрансферазите. Оплакванията са неспецифични. Най-чести симптоми са лесна уморяемост, мускулна слабост, тежест, болка или дискомфорт в дясното подребрие (табл.2). Те възникват интермитентно или са постоянни. По-рядко болните съобщават за гадене. Фамилна или лична анамнеза за метаболитни нарушения има при 62% от пациентите. Хепатомегалията е най-честата физикална находка. Тя се установява в 65% от случаите. При изразено затлъстяване физикалното изследване е затруднено и хепатомегалията е трудно установима. Спленомегалия се установи при 15%. При физикалното изследване се откриха прояви на метаболитен синдром - наднормено тегло или затлъстяване (32,6%), по-голяма коремна обиколка (29%), артериална хипертония (26%).

Хипокалорийна диета и ограничение на въглехидратите води до подобряване на глюкозния контрол и инсулиновата чувствителност. При комбинацията на диета с физическа активност, показателите на чернодробна функция и глюкозен толеранс са със сравнимо пониски стойности. Чрез намаляването на симптомите на умора, гадене, болки в черния дроб, анорексия, мускулни и ставни болки, хепатопротектора Витасил подобрява качеството на живот, чернодробните ензими, глюкозния контрол и инсулиновата чувствителност при пациенти с неалкохолна стеатозна болест. Стойностите на чернодробните ензими ($22,3 \pm 8.3$) са значимо по-ниски при болните, лекувани с Витасил в сравнение с контролите на лечение само с диета ($57,6 \pm 13.5$) или комбинация диета и физическа активност ($44,9 \pm 11.1$).

Дискусия и изводи:

Първата и най-важна стъпка в лечението на НАСБ е намаляване на стеатозата, и корекция на метаболитния синдром / инсулиновата резистентност с цел профилактика на прогресията на чернодробното заболяване, появата на диабет и корекция на сърдечно-съдовия риск. Препоръчва се корекция на начина на живот - без ситерна алкохолна употреба; хипокалорийна диета с намаляване на приема на въглехидрати, но без гладуване (25 kcal/kg); повишена двигателна активност. Отстраняват се или се коригират всички отключващи фактори – лекарства и други токсини. Редукцията на теглото и намаляване на обиколката на талията имат критична роля в лечението и профилактиката на НАСБ. Необходимо е внимателно следене на теглото. Бързо му намаляване (над 1600 g /седмично) влошава чернодробната функция. Загубата на тегло и повишената физическа активност подобряват инсулиновата резистентност, редуцират чернодробните ензими и степента на чернодробната стеатоза, което се потвърждава от нашите резултати. Все още няма доказателства за значимо повлияване на вече възникнало възпаление и фиброза на черния дроб (17, 18). Хистологично подобрене (намаление на хистологичната баловата оценка с повече от 2 точки) се отчита само при значими промени в антропометричните и метаболитни показатели.

Много малък брой лица (около 10-15%) постигат трайни резултати. Повечето от пациентите не променят съществено навиците си или много бързо се връщат към предишните.

Корекцията на повишените нива на мастите в серума с антилипемични медикаменти може да доведе до намаляване на чернодробните ензими, но липсват убедителни данни за хистологично подобрене. Рискът за чернодробно увреждане, свързано с прием на статини е много нисък. Липсват директни данни, че статините влошават хистологията. Описано е и хистологично подобрене при НАСХ.

Корекция на общата и чернодробна инсулинова резистентност, повишеният синтез на триглицериди и свободни мастни киселини с бигваниди (Metformin), самостоятелно или в комбинация с Vitasil и други хепатопротективни медикаменти, подобряват инсулиновата чувствителност на черния дроб и повишават разграждането на мастните киселини (4, 5).

Приложени за период най-малко за 6 месеца имат благоприятен ефект върху метаболитните отклонения, чернодробните ензими, стеатозата и някои други хистологични промени, напр. перисинусоидалното възпаление (19).

Добре известна е връзката между инсулиновата резистентност - метаболитния синдром или синдрома на инсулинова резистентност, диабета и НАСБ. Поради разнообразната популация изследвани лица и различие в използваните методи, досегашните резултати относно честотата се движат в широки граници. Липсват сравнителни проучвания между отделните методи и сурогатни маркери, оценяващи метаболитните промени при НАСБ.

Около половината от изследваните от нас болни с НАСБ покриваха критериите за затлъстяване. С нормална телесна маса бяха 7.2%, а с наднормено тегло 32.6%.

В заключение, при пациенти с хронично повишени над нормата чернодробни показатели при неалкохолна стеатозна болест, лечението с Витасил дава добър и траен терапевтичен отговор. Най-добри резултати са налице при комбиниран подход на лечение – хипокалорийна диета, повишена физическа активност и хепатопротективна терапия.

Литература:

1. Матева, Л., Инсулинова резистентност и захарен диабет при хронични чернодробни заболявания, Дисертация, София 2008, 317-323.
2. Матева, Л., Алкохолни чернодробни увреждания. В: Хепатология. Под ред. З. Кръстев, К. Чернев, С., Тилия, 1988, 428-435.
3. Матева, Л., Р. Иванова, А. Алексиев и сътр. Силимаринът (Carsil) забавя отлагането на колаген тип I, III и IV и ламелин в еволюцията до цироза при алкохолно чернодробно увреждане. Тригодишно отворено сравнително проучване. Българска хепатогастроентерология, 9, 2007, 1, 56-64.
4. Пенкова М., Иванов В. Клиничен опит при лечение на хронични чернодробни заболявания с препарата Витасил. Международно научно on-line списание Наука и технологии. Volume 1, number 1, Medicine, 2011, pp 140-144
5. Ivanov V., Arabadgiev G., Pashov M. New perspectives for prevention and treatment of sulfur mustard intoxication. *Trakia Journal of Sciences*, Vol. 8, Suppl. 2, 2010, pp 39-42
6. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol.* 2010;53:372-384.
7. Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology.* 2003;124:71-79.
8. Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40(Suppl 1):S5-S10.
9. Younossi ZM. Review article: current management of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 28:2-12.
10. St George A, Bauman A, Johnston A, Farrell G, Chey T, George J. Effect of a lifestyle intervention in patients with abnormal liver enzymes and metabolic risk factors. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 24:399-407.
11. Neuschwander-Tetri BA. Lifestyle modification as the primary treatment of NASH. *Clin Liver Dis.* 2009;13:649-665.
12. Suzuki A, Lindor KD, St Saver J, et al. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2005;43:1060-1066.
13. Abu-Shanab A, Quigley EMM. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7:691-701.
14. Rakosi MO, Singal AG, Rogers MAM, Conjeevaram H. Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:1211-1221.
15. 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.

16. Ratziu V, Caldwell S, Neuschwander-Tetri BA. Therapeutic trials in nonalcoholic steatohepatitis: insulin sensitizers and related methodological issues. *Hepatology*. 2010;52:2206-2215.

17. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362:1675-1685.

18. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology*. 2004;39:1647-1654.

19. Adhikari M., Arora R., Chawla R., Sharma J., Dhaker A., Gupta D., Dubey N., Kumar R., Ivanov V., Gadjeva V., Gevrenova R., Sharma R. Evaluation of Silymarin as a Promising Radioprotector. *Z. Naturforsch*, 65 c 2010, 337-346

Таблица 1. Лечебни подходи при НАСБ.

Намаляване на стеатозата		
<i>Намаляване на мастната тъкан</i>	<i>Лечение с антилипемични средства</i>	<i>Намаляване на инсулиновата резистентност</i>
Загуба на тегло с диета и физическа активност, фибри, витамини	Статини	Metformin
Загуба на тегло с хирургични процедури (бариатрична хирургия)	Clofibrate, Atorvastatin	Тиазолиндиониди Rosiglitazone, Pioglitazone
Orlistat	Gemfibrozil	
Канабионидни рецепторни антагонисти	Bezafibrate	
Намаляване на оксидативния стрес, възпалението		
<i>Антиоксиданти</i>	<i>Цитокини</i>	<i>Цитопротекция</i>
Витамин Е и С	Adiponectin заместване	УДХК
S-adenosyl-L-methionine (дефицит на метионин, глутатион)	TNF- α инхибитор Pentoxifylline	Стероиди
Желязно изчерпване - кръвопускане	Аспирин (възпаление)	
<i>Други</i>		
Losartan (ангиотензинов блокер)		
Капсазни инхибитори (антиапоптоза)		

Таблица 2. Установени симптоми при НАСБ

Симптоми	Лесна уморяемост	Мускулна слабост	Горчив вкус	Тежест, болка или дискомфорт в дясното подребрие	Гадене
Мъже	48	35	23	36	12
Жени	16	29	41	28	23