

ARTYKUŁ POGŁĄDOWY

Monika Pazgan-Simon

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu

Choroba stłuszczeniowa wątroby a cukrzyca

Fatty liver disease and diabetes

Streszczenie

Choroba stłuszczeniowa wątroby (NAFLD) stanowi aktualnie dominujące rozpoznanie hepatologiczne. W krajach rozwiniętych ok. 30% osób dorosłych jest obciążonych tym schorzeniem. Często występuje ona u osób obciążonych cukrzycą lub zespołem metabolicznym. U pacjentów obserwujemy proste stłuszczenie wątroby, stłuszczenie z zapaleniem, stłuszczeniową chorobę z zapaleniem i włóknieniem, aż po marskość wątroby z ryzykiem wystąpienia raka wątrobowokomórkowego (HCC). W diagnostyce wykonujemy USG jamy brzusznej i badania biochemiczne (poziom triglicerydów, ALT, AST). W leczeniu należy uwzględnić przede wszystkim dietę i regularny wysiłek fizyczny, które przełożą się na utratę masy ciała, a w przypadku braku skuteczności takiego postępowania dostępne są leki: metformina, glitazony i ostatecznie zabieg bariatryczny zmniejszenia żołądka.

Słowa kluczowe

stłuszczenie wątroby, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, cukrzyca

Abstract

Nonalcoholic steatohepatitis is one of the most common hepatologic diagnoses. About 30% adults have NAFLD in developed countries. Diabetes and metabolic syndrome often coexist with NAFLD. Among patients we observe a natural history of this disease: hepatosteatosis (NAFL), steatohepatitis (NASH) with and without fibrosis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. Diagnostics tools are USG of the liver, biochemical tests: triglyceride level, ALT, and AST. There are dietic treatments and some physical exercise, with final weight loss, then some drugs like metformin, statins, or bariatric surgery.

Key words

liver steatosis, nonalcoholic steatohepatitis, diabetes

Wstęp

Choroba stłuszczeniowa wątroby (NAFLD) jest coraz częściej podejrzanym schorzeniem, co więcej – jest ona dominującym rozpoznaniem w poradniach chorób wątroby, a także ważnym wskazaniem do przeszczepienia wątroby. Choroba dotyczy ponad 30% (20–40%) osób dorosłych w krajach rozwiniętych oraz ponad 10% dzieci. W USA NAFLD występuje 3–5 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet [1], co wynika z ich wyższej masy ciała i większego spożycia alkoholu. Stłuszczenie dominuje u osób rasy latynoskiej i azjatyckiej. Wśród otyłych chłopców w USA ponad połowa cierpi na NAFLD.

Bez wątpienia stłuszczenie wątroby ma związek z rozwojem cywilizacji oraz jego konsekwencjami: siedzącym trybem życia, spadkiem aktywności fizycznej [2], łatwym dostępem do żywności o każdej porze dnia i nocy.

Schorzenie rozpoczyna się od kumulacji w cytoplazmie kropeł lipidów powyżej 5% oraz charakteryzuje się wzrostem triglicerydów powyżej 95. centyla w surowicy. Pojawienie się ziaren tłuszczu jest związane z rozwojem insulinooporności i cukrzycy [3].

Na tle choroby stłuszczeniowej u części pacjentów rozwija się niealkoholowe zapalenie i włóknienie wątroby (NASH). Stłuszczenie jest składową zespołu metabolicznego, dlatego często współistnieje z cukrzycą. Te dwie choroby się przenikają i wzajemnie wpływają na swój przebieg.

W artykule przedstawiono naturalną historię stłuszczenia, możliwe związki między stłuszczeniem a cukrzycą, diagnostykę oraz leczenie choroby stłuszczeniowej.

Historia naturalna NAFLD

Wątroba nie jest zdolna do magazynowania tłuszczu, dlatego jego nadmierna kumulacja skutkuje rozwojem choroby stłuszczeniowej. Choroba stłuszczeniowa wątroby ma kilka postaci – od prostego stłuszczenia wątroby (NAFL) poprzez zapalenie (NASH), włóknienie miększu z możliwością przebu-

Tabela 1. Czynniki ryzyka rozwoju choroby stłuszczeniowej wątroby [8, 9]

cukrzyca typu 2
zespół metaboliczny
otyłość
brak aktywności fizycznej
bezdech śródseny nocny
dieta wysokokaloryczna, bogata w tłuszcze nasycone, wysokie spożycie fruktozy

dowy marskiej wątroby aż po rozwój raka wątrobowokomórkowego (HCC) [4].

Stłuszczenie wątroby zazwyczaj charakteryzuje bardzo wolna progresja, niemniej u ok. 20% pacjentów przebiega ono burzliwie. U chorych z NAFLD postęp włóknienia o 1 stopień zajmuje ok. 14 lat, natomiast u pacjentów z NASH o połowę mniej – 7 lat [5]. Do progresji choroby wątroby dochodzi szybciej przy współistnieniu u pacjenta nadciśnienia tętniczego. Ryzyko rozwoju marskości u pacjentów z NASH szacuje się na 11–20% w ciągu 10–15 lat. Pacjenci z NASH mają większe ryzyko progresji choroby wątroby, rozwoju HCC (2%) oraz wyższe wskaźniki śmiertelności. Natomiast u pacjentów z marskością wątroby i cukrzycą ryzyko zgonu jest dwukrotnie wyższe w porównaniu z grupą pacjentów z cukrzycą bez marskości [6].

NAFLD a cukrzyca – związki patofizjologiczne

Cukrzyca jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju NAFL [7] (tab. 1). Podstawowym zaburzeniem w chorobie stłuszczeniowej wątroby jest insulinooporność w wątrobie i innych tkankach, np. mięśniowej, co synergistycznie wywołuje ogólnoustrojowy stan zapalny. Powoduje on uwalnianie cytokin prozapalnych, prozakrzepowych, co skutkuje nasileniem wątrobowo-systemowej insulinooporności i miażdżycogennej dyslipidemii, a następnie procesów sklerotyzacji naczyń i uszkodzenia nerek [10]. Dodatkowo dochodzi do wzrostu przepływu wolnych kwasów tłuszczowych do miejsc ektopowych przez zwiększoną lipolizę w mięśniach i wątrobie i w efekcie do nasilenia insulinooporności oraz martwiczego zapalenia hepatocytów.

Istnieją trzy możliwe źródła triglicerydów, które mogą być magazynowane w wątrobie: dieta, lipogeneza *de novo* oraz krążące FFA. Wzrost tych ostatnich nasila insulinooporność w wątrobie [10].

Wzrost biomarkerów zapalnych i nasilenie insulinooporności zwiększa ryzyko rozwoju HCC w chorobie stłuszczeniowej wątroby.

Pacjent z chorobą stłuszczeniową wątroby powinien być diagnozowany w kierunku cukrzycy i odwrotnie – pacjent z cukrzycą powinien być diagnozowany w kierunku choroby.

Pacjenci z NAFLD i cukrzycą są dwukrotnie bardziej narażeni na rozwój powikłań sercowo-naczyniowych [11]. NAFLD wpływa również na zwiększenie ryzyka powikłań zajęcia drobnych naczyń w postaci przewlekłej choroby nerek czy retinopatii.

Diagnoza NAFLD

Proces diagnostyczny obejmuje wykluczenie nadmiernego spożycia alkoholu i innych przyczyn chorób wątroby, biopsję wątroby, badania obrazowe oraz badania biochemiczne.

Granicą spożycia alkoholu jest 20 g dziennie. W przypadku wypijania większej ilości alkoholu rozpoznaje się chorobę alkoholową. Należy również wykluczyć inne przyczyny chorób wątroby, takie jak zakażenia wirusami hepatotropowymi, nadmierne spożycie leków itp.

Złotym standardem w diagnostyce pozostaje biopsja wątroby. Badanie to jest wskazane u pacjentów z zespołem metabolicznym oraz z NAFLD i ryzykiem włóknienia i zapalenia, np. podwyższonymi aktywnościami ALT i GGTP.

Badaniem pierwszego rzutu wśród technik obrazowych jest USG. Może ono też być badaniem przesiewowym. Pozwala na wysunięcie podejrzenia stłuszczenia oraz stłuszczenia i włóknienia wątroby. Rezonans magnetyczny (MRI) wykrywa stłuszczenie powyżej 1% w wątrobie i w związku z tym jest najczulszym badaniem diagnostycznym. Co ważne, można je przeprowadzić również u pacjentów otyłych (z BMI > 35), w przypadku których czułość innych metod, szczególnie USG, jest znacznie obniżona. Elastografia wątroby (fibroscan) z opcją CAP wykrywa stłuszczenie powyżej 10%. Jest to również narzędzie oceniające nieinwazyjnie włóknienie w wątrobie.

Do badań biochemicznych zalecanych w ocenie NAFLD i NASH należą poziomy aminotransferazy (ALT, AST). Wskaźnik de Ritisa powinien wynosić poniżej 1. Czasami obserwuje się też wzrost FA i GGTP. Natomiast parametry wydolności wątroby: poziom bilirubiny, protrombiny, albuminy, są najczęściej prawidłowe (z wyjątkiem pacjentów z marskością wątroby).

Poszukuje się nowych markerów NAFLD i NASH, jednym z nich jest CK-18 (czułość 66%, specyficzność 82%), która jednak ciągle jeszcze nie weszła do użytku komercyjnego. Pozostałe biomarkery to: adiponektyny, IL-6, markery metaboliczne (np. HOMA-IR, receptor dla czynnika wzrostu 21), markery zapalne (np. CRP).

Tworzone są wzory matematyczne kombinacji parametrów do oceny włóknienia w stłuszczeniu. Wykorzystywane są testy BARD (AST, ALT, BMI, cukrzyca lub nietolerancja glukozy), NAFLD score, BAAT, skala FIB4. Testy te są już dostępne komercyjnie i pozwalają w prostszy sposób określić ryzyko NASH u pacjenta [12].

Leczenie

Podstawowym zaleceniem terapeutycznym dla pacjentów z NAFLD lub NASH i cukrzycą jest umiarkowana utrata wagi poprzez zmianę diety i regularny wysiłek fizyczny [13]. Utrata 3–5% masy ciała pozwala zmniejszyć odsetek stłuszczenia w wątrobie. Natomiast w celu poprawy stanu narządu u osób z NASH konieczna jest utrata co najmniej 10% masy ciała [14]. Należy pacjentowi uświadomić, że proces zmniejszania wagi powinien być długotrwały, gdyż gwałtowna redukcja masy ciała nasila procesy stłuszczenia. Utrata powyżej 7% masy ciała w ciągu 12 miesięcy powoduje regresję NASH w 25%, a stłuszczenia w 40%.

W diecie należy unikać produktów bogatych we fruktozę i kwasy wysoko nasycone. Nie zaleca się również spożywania większych ilości alkoholu (tj. powyżej 1 jednostki dziennie) [15]. U niektórych pacjentów, szczególnie z tłem kardiologicznym choroby, małe ilości alkoholu mogą być korzystne. Wypijanie większych ilości alkoholu jest szkodliwe nawet u osób bardzo otyłych.

Picie kawy ma natomiast pozytywny wpływ na wątrobę i jeśli pacjent z innych powodów nie musi ograniczać kawy, może ją pić swobodnie. Zalecana jest kawa przyrządzana w ekspresach przelewowych lub ciśnieniowych.

Sięgając po leczenie farmakologiczne, należy pamiętać, że nie ma leku idealnego na tę chorobę, a podstawą jest dobra kontrola chorób współistniejących, szczególnie cukrzycy.

Nie wszystkie leki umożliwiające kontrolę glikemii są zalecane u pacjentów z NASH.

Statyny są skuteczne u pacjentów z NAFLD lub NASH. W badaniu Greace wykazano również poprawę w biopsji [16]. Nie są one jednak zalecane u pacjentów z NASH w stadium zdekompensovanej marskości wątroby, a w skompensowanej powinny być stosowane pod szczególnym nadzorem. Statyny poza bezpośrednim działaniem hipoglikemizującym wpływają również na poprawę wrażliwości na insulinę, spadek późnych produktów glikacji, mają działanie przeciwzapalne. Nie są zalecane u pacjentów z prawidłowymi wartościami lipidów.

Metformina, która jest podstawowym lekiem w cukrzycy, ma istotny wpływ na spadek masy tłuszczowej oraz poprawia wrażliwość na insulinę w komórkach wątroby. Lek ten wpływa na zwiększenie utleniania kwasów tłuszczowych i zmniejszenie lipogenezy. Jednak w przypadku NAFLD bez cukrzycy metformina nie jest zalecana.

Wysokie dawki kwasów omega-3 są zalecane w przypadku współwystępowania choroby tłuszczowej i cukrzycy typu 2, u pacjentów z wysokimi stężeniami triglicerydów.

Po ogłoszeniu wyników badania PIVENS witamina E w dawce 800 IU dziennie jest zalecana u pacjentów z NASH. W tej grupie stosowanie witaminy E przez 96 tygodni wiązało się poprawą aktywności enzymów wątrobowych, a także stłuszczenia, zapalenia i balonowania w biopsji wątroby. Lek nie jest natomiast zalecany u pacjentów z NASH i cukrzycą ani w marskości wątroby, gdyż brakuje wystarczających danych potwierdzających bezpieczeństwo i skuteczność u tych chorych [17].

Insulina ma niestety działanie nasilające włóknienie, prowadzi do uaktywnienia komórek gwiazdzystych i kumulacji kolagenu 1 w wątrobie [18].

Kwas ursodeoksycholowy jest skuteczny w terapii NAFLD i cukrzycy. Powoduje on uwrażliwienie tkanki tłuszczowej na insulinę, co prowadzi do zwiększenia wychwytu kwasów tłuszczowych i ich magazynowania. Potwierdzono korzystne działanie pioglitazonów w regresji NASH (spadek stłuszczenia, zapalenia i balonowania w biopsji bez pogorszenia włóknienia) [19]. Pioglitazon nie są jednak obecnie zalecane do leczenia NASH ze względu na częstsze występowanie złamań kości u kobiet po menopauzie, niewydolności serca i raka pęcherza moczowego.

Kwas ursodeoksycholowy (UDCA) jest znanym lekiem hepatoprotekcyjnym o potwierdzonym działaniu, np. w pierwotnym immunologicznym zapaleniu dróg żółciowych. W badaniach klinicznych u pacjentów z NASH stosowano zarówno dawki standardowe (12–15 mg/kg m.c./dobę),

jak i duże (23–35 mg/kg m.c./dobę). U pacjentów obserwowano poprawę w zakresie aktywności ALT, pomiarów nieinwazyjnych włóknienia, ale bez poprawy histopatologicznej. Natomiast dołączenie do małej dawki UDCA witaminy E (800 IU/dobę) po 2 latach stosowania skutkowało zmniejszeniem stanu zapalnego i regresją włóknienia w wątrobie. Do czasu zarejestrowania nowych leków, szczególnie u pacjentów bez cukrzycy, jest to jedna z nielicznych – prawie jedyna opcja terapeutyczna [20].

Zarówno badania, jak i praktyka wskazują, że leczenie choroby tłuszczowej jest długotrwałe – wieloletnie.

Chirurgia bariatryczna to przedostatnia metoda leczenia pacjentów z NASH i cukrzycą. Zalecana jest u osób z przewlekłą chorobą wątroby bez marskości wątroby, u których mimo zmiany diety i stylu życia nie uzyskano spadku masy ciała i poprawy wyników badań. Po zabiegu bariatrycznym obserwowano regresję NASH u 85% pacjentów, spadek zapalenia w 37% i włóknienia w 20% w bioptacie wątroby. Stwierdza się też poprawę w zakresie parametrów zespołu metabolicznego: hiperlipemii, glikemii, nadciśnienia tętniczego [21].

Trwają badania kliniczne nad wieloma nowymi lekami. Do najbardziej obiecujących należą kwas obeticholowy – receptor farnesoidu X [22] oraz cennikriwirok – antagonistę receptora CCR2/5. Również te leki prawdopodobnie będzie trzeba przyjmować długotrwałe.

Przeszczepienie wątroby jest ostatnią metodą terapeutyczną, stosowaną w przypadku schyłkowej choroby wątroby i/lub nowotworu pierwotnego wątroby. Przeszczepienie może skutecznie leczyć z NAFLD i NASH, szczególnie jeżeli jest poprzedzone zabiegiem bariatrycznym, nie wpływa natomiast na ogólne procesy metaboliczne i nie leczy ich zaburzeń.

Program obserwacji pacjentów z NAFLD [23]

Podczas wizyty należy przeprowadzić z pacjentem rozmowę na temat stylu życia, ocenić ryzyko występowania nadciśnienia i cukrzycy. Warto zaplanować badanie fizykalne, ocenę BMI, RR, zmierzyć obwód pasa i bioder. W ramach badań pomocniczych należy oznaczyć enzymy wątrobowe, wykonać USG jamy brzusznej, co kilka lat fibroscan, MRI jamy brzusznej. Pacjentów z NAFL należy kontrolować pod kątem rozwoju cukrzycy typu 2, a pacjentów z cukrzycą pod kątem rozwoju NAFLD (tab. 2).

Tabela 2. Zalecana częstość i zakres kontroli w poszczególnych grupach pacjentów

Grupa pacjentów	Kontrola
pacjenci z NAFLD bez czynników ryzyka metabolicznego	co 2–3 lata
pacjenci z NASH	co rok
pacjenci z marskością wątroby na tle NASH	monitoring co 6 miesięcy, skrining pod kątem żylaków przełyku i HCC
pacjenci z NASH i ryzykiem progresji choroby wątroby	biopsja wątroby co 3–5 lat
pacjenci z NASH i nadciśnieniem tętniczym	częstsze wizyty z uwagą na wyższe ryzyko progresji choroby wątroby

Podsumowanie

Choroba tłuszczeniowa wątroby jest nasilającym się problemem klinicznym, tym bardziej że stale rośnie liczba osób z cukrzycą, która jest główną przyczyną tego schorzenia. Obecnie najpilniejszym problemem staje się identyfikacja chorych, poddanie ich obserwacji i leczeniu.

Piśmiennictwo

- Shwimmer JB, McGreal N, Deutsch R i wsp. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatrics* 2005; 115: 561-565.
- Ryu S, Chang Y, Jung HS i wsp. Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2015; 63: 1229-1237.
- Jornayvaz FR, Shulman GI. Diacylglycerol activation of protein kinase C epsilon and hepatic insulin resistance. *Cell Metab* 2012; 15: 574-584.
- Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB i wsp. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut* 2004; 53: 750-755.
- Singh S, Allen AM, Wang Z i wsp. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 643-654.
- Bhatt KN, Pranav V, Dipika Y i wsp. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus and its relations with insulin resistance in South Gujarat Region. *J Mahata Gandhi Inst Med Sci* 2017; 22: 8-11.
- Yamazaki H, Tsuboda T, Tsuji K i wsp. Independent association between improvement of nonalcoholic fatty liver disease and reduced incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 10: e0124749.
- Hillebrand A, Kliebler B, Schwab C i wsp. Prevalence of non-alcoholic fatty liver in four different weight related patients groups: Association with small bowel length and risk factors. *BMC Res Notes* 2015; 8: 290.
- 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. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64:1388-3402.
- Lipina C, Hundal HS. Sphingolipids: agents provocateurs in the pathogenesis of insulin resistance. *Diabetologia* 2011; 54: 1596-1607.
- Targher G, Bertolini L, Rodella S i wsp. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30: 2119-2121.
- Hartleb M. Niezaspokojone potrzeby w diagnostyce i leczeniu niealkoholowego tłuszczeniowego zapalenia wątroby (NASH). *Terapia* 2018; 10: 1-7.
- Tomasiewicz K, Flisiak R, Halota W i wsp.; Polish Group of Experts for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (PGE-NAFLD). Recommendations for the management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Clin Exp Hepatol* 2018; 4: 153-157.
- Okita M, Hayashi M, Sasagawa T. Effect of moderately energy-restricted diet on obese patients with fatty liver disease. *Nutrition* 2001; 17: 542-547.
- Moriya S, Iwasaki Y, Ohguchi S. Alcohol consumption appears to protect against non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 378-388.
- Cohen DE, Anania FA, Chalasani N; National Lipid Association Statin Safety Task Force Liver Expert Panel. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006; 97: 77C-81C.
- Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV i wsp. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1675-1685.
- Singh S, Singh PP, Singh AG i wsp. Anti-diabetic medication and the risk of hepatocellular cancer. A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 881-891.
- Cusi K, Orsak B, Bril F i wsp. Long term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus, a randomized trial. *Ann Intern Med* 2016; 165: 305-315.
- Hartleb M, Hartleb M. Znaczenie kwasu ursodeoksycholowego w leczeniu niealkoholowej choroby tłuszczeniowej wątroby. *Gastroenterol Prakt* 2016; 1: 1-7.
- Clark JM, Alkhuraisi AR, Solga SF i wsp. Roux-en Y gastric bypass improves liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Res* 2005; 13: 1180-1186.
- Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acids for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 956-965.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE i wsp. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Disease, American College of Gastroenterology the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 2005-2023.

Adres do korespondencji:

dr Monika Pazgan-Simon
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego
ul. Koszarowa 5
51-149 Wrocław
e-mail: monika.pazgan.simon@onet.eu;
monikapazgansimon@gmail.com