

NEALKOHOLINĖ SURIEBĖJUSIŲ KEPENŲ LIGA: PATOGENEZĖ IR DIAGNOSTIKA

Arnoldas Grinys

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: hepatosteatozė, nealkoholinis steatohepatitas, nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga.

Santrauka

Nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga (NSKL) paplitusi visame pasaulyje. Ja serga 25 proc. pasaulio gyventojų. NSKL yra pagrindinė kepenų cirozės ir hepatocelulinės karcinomos priežastis, apimanti ligų spektrą nuo paprastos steatozės iki nealkoholinio steatohepatito (NASH), kuriam būdingas nekrozinis uždegimas ir greitesnis fibrozės progresavimas nei nealkoholiniam kepenų suriebėjimui. NSKL yra stipriai susijusi su metaboliniu sindromu ir 2 tipo cukriniu diabetu, kuris didina kepenų cirozės ir su ja susijusių komplikacijų riziką. NSKL dažniausiai diagnozuojama atsitiktinai, tiriant pacientus dėl kitų ligų arba profilaktiškai. Šią ligą galima įtarti, kai stebimi kepenų funkcijos pokyčiai laboratoriniuose tyrimuose arba atliekant pilvo organų vaizdo tyrimus.

Atsižvelgiant į sudėtingą patofiziologiją ir didelį ligos fenotipų heterogeniškumą, daugeliui NSKL sergančių pacientų greičiausiai reikės taikyti kombinuotą gydymą. NSKL profilaktika ir gydymas vis dar labai priklauso nuo sveikos gyvensenos ir svorio mažinimo, kurie išlieka svarbiausiais komponentais.

Įvadas

Nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga (NSKL) – pati dažniausia lėtinė kepenų liga, kurios paplitimas pasaulyje auga ir šiuo metu jau siekia 25 procentus [1]. Ši liga apibūdinama kaip riebalų kaupimasis kepenų audiniuose, apima daugiau negu 5 proc. hepatocitų ir nėra sukelta alkoholio vartojimo. NSKL skirstoma į paprastą nealkoholinę hepatosteatozę ir nealkoholinį steatohepatitą (NASH), kuris gali progresuoti į kepenų cirozę ir hepatoceliulinę karcinomą (HCC) [2]. Stebima šios ligos augimo tendencija pasaulyje siejama su sėdimu žmonių gyvenimo būdu, fizinio NASH

aktyvumo ir mitybos pokyčiais. Didelę įtaką NSKL augimui daro hipertenzijos, nutukimo, dislipidemijos, 2 tipo cukrinio diabeto ir metabolinio sindromo didėjantis paplitimas visuomenėje [1]. Neretai NSKL yra laikoma metabolinio sindromo pasireiškimu kepenyse, nors iki 10-20 proc. atvejų NSKL nustatoma žmonėms, neturintiems antsvorio [1,3]. Šiems pacientams NSKL gali išsivystyti dėl skirtingų priežasčių, tarp kurių gali būti didelis fruktozės ir riebalų rūgščių kiekis dietoje, hormonų pusiausvyros sutrikimai, genetiniai veiksniai ir įgytos bei įgimtos lipodistrofijos [1,4]. NSKL patogenezė nėra galutinai išaiškinta, tačiau manoma, jog hepatosteatozei reikšmingą įtaką daro sutrikusi riebalų rūgščių apykaita, rezistencija insulinui, aktyvi *de novo* lipogenezė ir oksidacinis ląstelių stresas, kuris lemia paprastos nealkoholinės hepatosteatozės progresavimą į NASH [3].

Tyrimo tikslas – išanalizuoti ir apibendrinti mokslu pagrįstus informacijos šaltinius, nagrinėjančius nealkoholinės suriebėjusių kepenų ligos patogenezę bei diagnostiką.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros šaltinių paieška atlikta medicinos mokslo duomenų bazėje Pubmed. Paieškai naudotasi raktažodžiais: hepatosteatozė, nealkoholinis steatohepatitas, nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga, patogenezė ir diagnostika (angl. hepatosteatosis, non-alcoholic steatohepatitis, non-alcoholic fatty liver disease, pathogenesis, diagnostic) ir jų deriniais anglų kalba. Atlikus tyrimų pavadinimų ir santraukų analizę, į literatūros apžvalgą buvo įtraukti visateksčiai moksliniai tyrimai, parašyti anglų kalba, kurių turinys atitiko nagrinėjamą temą.

Tyrimo rezultatai

Patogenezė. NSKL patogenezė yra daugialypė ir susidaro iš daugelio skirtingų mechanizmų, kuriuos lengviau suprasti buvo sukurtos įvairios teorijos. Labiausiai priimta šių laikų teorija NSKL patogenezei aiškinti laikoma dauginių smūgių teorija (angl. multiple-hit hypothesis), į kurios sąvoką patenka įvairūs išoriniai ir genetiniai veiksniai, jų

tarpusavio sąveika, metaboliniai sutrikimai ir jų nulemti pokyčiai kepenyse bei kituose audiniuose [5].

NSKL patogenezėje vienas reikšmingiausių mechanizmų yra triacilglicerolių (TAG) kaupimasis hepatocituose. Hepatosteatozė atsiranda, kai riebalų apykaitos pusiausvyra kepenyse sutrinka dėl nors vieno iš keturių pagrindinių mechanizmų sutrikimo: cirkuliuojančių riebalų rūgščių pasisavinimo, *de novo* lipogenezės, riebalų rūgščių oksidacijos ir riebalų pašalinimo iš kepenų LMPL pavidalu. NSKL metu kepenyse riebalų rūgščių oksidacija suintensyvėja kaip atsakas į padidėjusią riebalų koncentraciją, tačiau šio kompensacinio mechanizmo nepakanka palaikyti normalų riebalų kiekį kepenyse, todėl ši intensyvi riebalų rūgščių oksidacija dažnai sukelia ląstelių pažeidimą ir ligos progresavimą [6].

Atsparumas insulinui yra kitas labai svarbus NSKL patofiziologinis veiksnys. Šis sutrikimas dažniausiai nustatomas pacientams, kurie serga NASH [5]. Pacientams, kurie serga NSKL, dėl susidariusio atsparumo insulinui sutrinka gliukogeno kaupimas, suaktyvėja gliukoneogenezė, mažėja *de novo* lipogenezė. Šį sutrikimą turintiems pacientams pastebima suaktyvėjusi lipolizė, dėl jos padidėjęs cirkuliuojančių laisvųjų riebalų rūgščių kiekis, kuris riebalų forma kaupiasi NSKL sergančių pacientų kepenyse. Padidėjus atsparumui insulinui, laisvųjų riebalų rūgščių kiekis kraujyje išlieka aukštas nepaisant insulino poveikio, o iš kraujo laisvosios riebalų rūgštys patenka į kepenis, kuriose kaupiamos kaip TAG intracitoplazminiuose riebalų lašeliuose. Stebimas ir gliukogeno kaupimo kepenyse sumažėjimas bei per daug aktyvi gliukoneogenezė. Visi šie medžiagų apykaitos procesų pokyčiai kepenyse skatina lipidų kaupimąsi ir NSKL vystymąsi [7].

Aukšti laisvųjų riebalų rūgščių kiekiai, susiformavęs atsparumas insulinui, periferinio riebalinio audinio pažeidimas ir žarnyne susidarę endotoksinais skatina uždegimą sukeliančių citokinų gamybą bei jų išsiskyrimą kepenyse ir kituose organuose. Atlikti tyrimai teigia, jog citokinų susidarymas kepenų audinyje yra vienas svarbiausių veiksnių, lemiančių hepatosteatozės progresavimą į NASH. Pacientams, sergantiems NASH, taip pat pastebėtas TNF- α kiekio padidėjimas kraujyje ir kepenyse. TNF- α kiekis tiesiogiai koreliuoja su kepenų pažeidimo lygiu, vertinant histologiškai. Esant nuolatiniam uždegimui, hepatocituose didėja rizika išsivystyti HCC [5].

Per didelis riebalų kiekis kepenyse sukelia lipotoksišką efektą ir neigiamai veikia ląstelių organelių funkciją, iš kurių didžiausią žalą patiria ląstelių mitochondrijos. Labai padidėjus riebalų kiekiui, mitochondrijos funkcijos sutrinka ir jos pradeda oksiduoti daugiau riebalų rūgščių, iš kurių į hepatocitus išsiskiria ląsteles toksiškai veikiantys metabolitai ir reaktyvios deguonies formos, sukeliančios

oksidacinį stresą, hepatocitų uždegimą ir nekrozę [5].

NSKL sergamumas per pastaruosius du dešimtmečius išsivysčiusiose šalyse sietinas su pakitusiais žmonių mitybos įpročiais ir mažesniu fiziniu aktyvumu. Kitas veiksnys, kuris, manoma, turi įtakos šios ligos sergamumo dažnio augimui, yra žarnyno mikrobiotos pokyčiai, sukelti vis didėjančio antibiotikų vartojimo gyvulininkystėje ir medicinoje bei pasikeitusių mitybos įpročių visuomenėje [8]. Manoma, kad žarnyno mikrobiota gali būti susijusi su NSKL per padidėjusių žarnų sienelės pralaidumą ir žarnyno barjerinės funkcijos sutrikimą, dėl kurių įvyksta bakterijų translokacija ir į kepenis patenka daugiau toksinų, kuriuos išskiria irstančios bakterijos ar bakterijų išskiriami metabolitai [9].

Atliktų tyrimų metu padarytos išvados, jog genetiniai veiksniai taip pat turi įtakos NSKL vystymuisi. Nustatyta, kad žmonių, turinčių NSKL sergančių giminaičių, didesnė rizika susirgti kepenų fibroze [10].

Diagnostika. NSKL simptomų dažniausiai nebūna arba jie nespecifiniai, todėl neretai liga diagnozuojama atsitiktinai, kai atliekant profilaktinius tyrimus, tiriant pacientus dėl kitų ligų ar pilvo organų vaizdo tyrimų metu aptinkami kepenų funkcijos pokyčiai. NSKL reikėtų įtarti, kai stebimas nuolatinis serumo AST ar ALT koncentracijos padidėjimas arba pilvo organų ultragarsinio tyrimo ar kompiuterinės tomografijos metu pastebimi kepenų parenchimos pakitimai, būdingi kepenų suriebėjimui, nesant nuolatinio alkoholio vartojimo ar kitų šiuos pokyčius sukeliančių veiksnių [11]. Dažniausi laboratoriniuose tyrimuose pastebimi sergančiųjų NSKL pokyčiai yra AST, ALT ar GGT koncentracijos kraujyje padidėjimas. NSKL diagnostikos ir gydymo rekomendacijos dažnai pažymi, jog pacientams, sergantiems NSKL, kepenų fermentų koncentracijos pokyčių gali nebūti, šie rodikliai gali būti normalūs, todėl vien laboratoriniai tyrimai negali patvirtinti ar paneigti NSKL diagnozės [12]. Esant ligai būdingiems laboratorinių tyrimų rezultatams, arba dėl kitų priežasčių įtariant NSKL, dažniausiai atliekami kepenų vaizdo tyrimai, pirmiausia – pilvo organų echoskopija. Ultragarso tyrimas gali būti nepakankamai jautrus ligai diagnozuoti, jei kepenų steatozė yra mažiau nei 20 proc., arba jei pacientas yra morbiidiškai nutukęs ($KMI > 40 \text{ kg/m}^2$) [11, 12].

Magnetinio rezonanso tyrimas (MRT) gali nustatyti mažesnio laipsnio kepenų steatozė (5-10%), tačiau dėl mažesnio tyrimo prieinamumo, klinikinėje praktikoje šis tyrimas yra atliekamas rečiau. NSKL diagnozei patvirtinti dar atliekama kepenų elastografija, kuri leidžia įvertinti kepenų standumą. Nepaisant mažesnės tyrimo kainos ir trumpo atlikimo laiko, nėra visiškai sutarta dėl šio tyrimo panaudojimo, diagnozuojant NSKL [12]. Norint atskirti nealkoholinę hepatosteatozė nuo NASH, reikalinga kepenų biopsija ir histologinis ištyrimas. NASH diagnozuojama,

kai histologiniame kepenų vaizde stebima steatozė, lobulinis uždegimas ir balioninė hepatocitų degeneracija. Vienas iš pagrindinių NSKL prognostinių veiksnių, koreliuojančių su ligos baigtimi ir letalumu, yra fibrozė [11].

Išvados

1. Nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga stipriai koreliuoja su metaboliniu sindromu, nutukimu, dislipidemija ir 2 tipo cukriniu diabetu.

2. Dėl didėjančio sergamumo nealkoholine suriebėjusių kepenų liga, labai svarbu tęsti klinikinius tyrimus, reikalingus išsiaiškinti ligos patogenezę ir taikyti specifinį gydymą, mažinantį sergamumą šia liga ir jos progresavimą.

3. Spartus sergamumo nealkoholine suriebėjusių kepenų liga didėjimas yra svarbi šių dienų problema, nes iki šiol nėra patvirtinto šios ligos specifinio gydymo metodo. Dažniausiai pacientams patariama keisti gyvenimą, šalinti rizikos veiksnius ir gydyti gretutines ligas.

Literatūra

1. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature Reviews Gastroenterology Hepatology* 2018;15(1):11-20. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>
2. Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;18:223-38. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00381-6>
3. Ter Horst KW, Serlie MJ. Fructose Consumption, Lipogenesis, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients* 2017;9:981. <https://doi.org/10.3390/nu9090981>
4. Polyzos SA, Perakakis N, Mantzoros CS. Fatty liver in lipodystrophy: A review with a focus on therapeutic perspectives of adiponectin and/or leptin replacement. *Metabolism* 2019;96:66-82. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.05.001>
5. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016;65:1038-48. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.012>
6. Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2018;75:3313-27. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2860-6>
7. Petta S, Gastaldelli A, Rebelos E, Bugianesi E, Messa P, Miele L, et al. Pathophysiology of Non Alcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences* 2016;17:2082. <https://doi.org/10.3390/ijms17122082>
8. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nature Medicine* 2018;24:908-22. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0104-9>
9. Chu H, Williams B, Schnabl B. Gut microbiota, fatty liver disease, and hepatocellular carcinoma. *Liver Res* 2018;2:43-51. <https://doi.org/10.1016/j.livres.2017.11.005>
10. Caussy C, Soni M, Cui J, Bettencourt R, Schork N, Chen CH, et al. Nonalcoholic fatty liver disease with cirrhosis increases familial risk for advanced fibrosis. *J Clin Invest* 2017;127:2697-704. <https://doi.org/10.1172/JCI93465>
11. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA* 2020;323:1175-83. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2298>
12. Powell EE, Wong VWS, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *The Lancet*. 2021;397:2212-24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32511-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32511-3)

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: PATHOGENESIS AND DIAGNOSIS

A. Grinys

Keywords: hepatosteatozė, non-alcoholic steatohepatitis, non-alcoholic fatty liver disease.

Summary

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a prevalent condition worldwide, affecting 25% of the global population. NAFLD is a leading cause of cirrhosis and hepatocellular carcinoma, encompassing a disease spectrum from simple steatosis to non-alcoholic steatohepatitis (NASH), characterized by necroinflammation and faster fibrosis progression than non-alcoholic fatty liver. The bidirectional association between NAFLD and components of the metabolic syndrome is well-established. In addition, the risk of developing cirrhosis and associated complications in NAFLD is increased in individuals with type 2 diabetes mellitus.

NSKL is usually diagnosed incidentally, during testing for other diseases or as a prophylactic measure. It can be suspected when changes in liver function are observed in laboratory tests or during diagnostic liver imaging.

As NAFLD is a complex condition with various disease phenotypes, combination treatments may be necessary for many patients to manage their condition effectively. Nevertheless, it is essential to note that maintaining a healthy lifestyle and achieving weight reduction are still vital components of NAFLD prevention and treatment. These lifestyle changes can significantly improve the prognosis for those affected by NAFLD.

Correspondence to: arnoldasgrinys@gmail.com

Gauta 2023-04-19