

Debljina i masna jetra, uloga vitamina D

Obesity and Fatty Liver, Role of Vitamin D

SANDRA MILIĆ^{1,2}, DAVORKA LULIĆ^{1,2}, IVANA MIKOLAŠEVIĆ^{1,2}

¹Klinika za internu medicinu KBC-a Rijeka, ²Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

SAŽETAK ____ Nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD) jedna je od najučestalijih jetrenih bolesti i znači jetrenu manifestaciju metaboličkog sindroma. Debljina je prisutna u 60 – 95% bolesnika s NAFLD-om. Patogenetski učinak debljine temelji se na povećanoj metaboličkoj aktivnosti intraabdominalnoga masnog tkiva koje zbog veće gustoće mitohondrija i posljedično više razine lipolize i glikolize otpušta veće količine slobodnih masnih kiselina. Osim toga, visceralno masno tkivo funkcionira i kao endokrini organ te sudjeluje u lučenju brojnih adipocitokina, na prvome mjestu brojnih proupalnih citokina, koji pridonose metaboličkim poremećajima. Većina je bolesnika asimptomatska, osim u rijetkim slučajevima s osjećajem umora, s alteracijom jetrenih enzima ili bez nje. Liječenje uključuje redukciju tjelesne težine promjenom načina života i redovitim vježbanjem. Učinkovita farmakološka terapija zasad ne postoji iako su mnogobrojna istraživanja u tijeku, uključujući i primjenu vitamina D. Uz prethodne dijetetske mjere, pri liječenju treba uzeti u obzir i intragastrično postavljanje balona te barijatrijsku kirurgiju. Osim ostalih čimbenika rizika od debljine, povezanost debljine i NAFLD-a implicira razvoj ciroze jetre, kao i hepatocelularnog karcinoma.

KLJUČNE RIJEČI: debljina, nealkoholna masna bolest jetre, vitamin D

SUMMARY ____ Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common liver diseases and the hepatic manifestation of metabolic syndrome. Obesity is present in 60-95% of patients with NAFLD. The pathogenic effect of obesity is based on the increased metabolic activity of intra-abdominal adipose tissue releasing larger amounts of free fatty acids due to greater density of mitochondria and consequently higher levels of lipolysis and glycolysis. In addition, visceral adipose tissue functions as an endocrine organ and participates in the secretion of numerous adipocytokines, primarily numerous proinflammatory cytokines, which contribute to metabolic disorders. The majority of patients are asymptomatic, except in rare cases when fatigue, with or without alterations of liver enzymes, occurs. Treatment involves weight loss by changing lifestyle and exercising regularly. For now, there is no effective pharmacological therapy although there are numerous ongoing studies, including the administration of vitamin D. Intra-gastric balloon placement and bariatric surgery, with previous dietetic restrictions, should also be considered in the treatment. Relation between obesity and NAFLD also implicates the development of liver cirrhosis, in addition to other risk factors of obesity, as well as the development of hepatocellular carcinoma.

KEY WORDS: obesity, non-alcoholic fatty liver disease, vitamin D



Uvod

Definicija debljine mijenjala se s vremenom i novim spoznajama. Dok su se početne definicije temeljile na indeksu tjelesne mase (ITM) i omjeru struka i bokova, novije su prešle na opseg struka (OS) kao mjeru visceralne pretilosti (1, 2).

Debljina je povezana s povišenim rizikom od nealkoholne masne bolesti jetre (NAFLD). Steatoza se pojavljuje kada je brzina taloženja masnih kiselina iz plazme i njihove sinteze *de novo* veća od brzine oksidacije tih kiselina i njihova otpuštanja (kao triglicerida u VLDL-u). Stoga prekomjerna količina intrahepatičnog triglicerida čini neravnotežu između složenih interakcija metaboličkih događaja. Prisutnost steatoze povezana je s neravnotežom nepovoljnih promjena u metabolizmu glukoze, masnih kiselina i lipoproteina. Vjerojatno je da su abnormalnosti u metabolizmu masnih kiselina, zajedno s masnim tkivom i sistemskom upalom, ključni čimbenici uključeni u razvoj inzulinske

rezistencije, dislipidemije i drugih rizika povezanih s NAFLD-om. Razumijevanje preciznih čimbenika uključenih u patogenezu i patofiziologiju NAFLD-a pružit će važne uvide u mehanizme odgovorne za komplikacije pretilosti (1, 2).

Nealkoholna masna bolest jetre nije jedinstvena bolest, već je to niz jetrenih poremećaja kojima je zajedničko obilježje ekscesivno nakupljanje masti u jetrenom parenhimu. Najjednostavnija forma jest masna jetra: ako u parenhimu jetre kao posljedica masne infiltracije nastane upala, govorimo o nealkoholnom steatohepatitisu (NASH). Obje forme mogu, ali i ne moraju biti praćene fibrozom, a progresija fibroze vodi do ciroze jetre te, naposljetku, do hepatocelularnog karcinoma (HCC). Metabolički sindrom (MetS), čija je komponenta i debljina, povezan je s NAFLD-om na više razina. Dosadašnja su istraživanja pokazala da 91% osoba koje boluju od NAFLD-a ima najmanje jednu komponentu MetS-a, pri čemu je debljina među najčešćima u 60 – 95% ispitanika,

šećerna bolest tipa 2 u 28 – 55% te dislipidemija u njih 27 – 92%. Osim toga, prisutnost MetS-a povezana je i sa stupnjem težine NAFLD-a, pri čemu osobe s MetS-om imaju povišen rizik od razvoja NASH-a. Ova se povezanost osobito veže sa stupnjem inzulinske rezistencije (IR), pretpostavljenim temeljnim patofiziološkim čimbenikom MetS-a. Sveukupna dosadašnja istraživanja upućuju na to da je NAFLD zapravo jetrena prezentacija MetS-a (2 – 5).

Patogeneza masne bolesti jetre i debljina

Smatra se da IR ima centralnu ulogu u razvoju NAFLD-a. IR utječe na metabolizam lipida povećavajući periferno oslobađanje slobodnih masnih kiselina. Povišene razine slobodnih masnih kiselina u kombinaciji s hiperinzulinemijom vode razvoju jetrenog IR-a i povećanju sinteze triglicerida u jetri. Posljedično nakupljanje triglicerida u jetri u obliku masnih kapljica u hepatocitima dovodi do nastanka NAFLD-a (6, 7). Uzajamni amplifikacijski učinak IR-a i NAFLD-a (jedno stanje pogoršava drugo) otežava razumijevanje patogeneze NAFLD-a, jer je u takvim okolnostima teško definirati što je ishodišni, a što posljedični čimbenik. Neučinkovitost lijekova usmjerenih k smanjenju IR-a na snižavanje stupnja NAFLD-a pokazala je da IR nije jedinstveni čimbenik koji utječe na nastanak i razvoj NAFLD-a. Oksidativni stres drugi je čimbenik u razvoju NAFLD-a. Neodgovarajuća razgradnja slobodnih masnih kiselina vodi pojačanoj sintezi slobodnih radikala koji reagiraju s lipidnim česticama uzrokujući lipoperoksidaciju, kao i oštećenje niza drugih staničnih sastavnica. Oštećenje mitohondrija uzrokuje oslobađanje proapoptotskih molekula koje, u dovoljnoj količini, mogu uvesti stanicu u apoptozu (8).

Osim intracelularnih, i ekstracelularni čimbenici, a osobito proupalni citokini, utječu na razvoj NAFLD-a. Slobodni lipidi u hepatocitima zahvaljujući svojoj lipofilnosti relativno lako ulaze u stanicu i jezgru te utječu na intracelularne signale. Posljedica toga jest proizvodnja različitih proupalnih citokina (interleukin 6, faktor tumorske nekroze α) koji dodatno pogoršavaju hepatični IR (8).

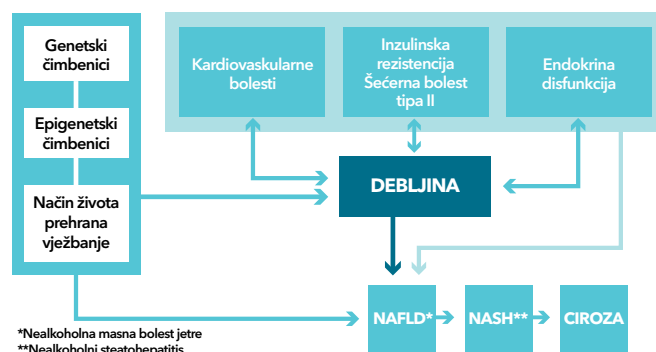
U jeku istraživanja crijevne mikrobiote zanimljiv je pokušaj povezivanja neuravnoteženosti crijevne mikroflore na patogenezu NAFLD-a. Smatra se da na to ne utječu direktno bakterije, već njihovi metabolički proizvodi. Kao glavni krivci spominju se kratkolančane masne kiseline, bakterijski produkti koji utječu na crijevni motilitet te lipopolisaharidni toksini. Kratkolančane masne kiseline lako se apsorbiraju u crijevni krvotok i time direktno ulaze u jetru (9).

Premda dosadašnja istraživanja pokazuju znatan napredak u pronalaženju pojedinih patogenetskih sastavnica koje sudjeluju u nastanku NAFLD-a, postoje tri teorije koje nastoje objasniti kako NAFLD doista nastaje: teorija dvostrukog udarca, teorija višestrukih udaraca te teorija zasebnog udarca. Sve tri teorije nastale su koreliranjem tumorske patoge-

neze, gdje je potrebna akumulacija više genskih poremećaja da bi došlo do razvoja bolesti (10).

Patogenetski učinak debljine temelji se na povećanoj metaboličkoj aktivnosti intraabdominalnoga masnog tkiva koje, zbog veće gustoće mitohondrija i posljedično više razine lipolize i glikolize, otpušta veće količine slobodnih masnih kiselina (11). Osim toga, visceralno masno tkivo funkcionira i kao endokrini organ te sudjeluje u lučenju brojnih adipocitokina, na prvome mjestu brojnih proupalnih citokina, koji pridonose metaboličkim poremećajima (slika 1.) (12, 13).

SLIKA 1. Debljina i nealkoholna masna bolest jetre



Klinička slika i dijagnostika

Nedostatak kliničkih simptoma, osim visokog ITM-a, te jednostavnih laboratorijskih parametara koji bi korelirali sa stupnjem steatoze i oštećenja jetre temeljni su problemi u dijagnozi i praćenju NAFLD-a. U više od 50% pacijenata s NAFLD-om razina jetrenih enzima u granicama je normale (6). Ultrazvuk jetre (trbuha) jednostavna je, jeftina, ponovljiva i široko rasprostranjena slikovna metoda dijagnosticiranja NAFLD-a te je trenutno metoda izbora za početnu slikovnu evaluaciju jetrenog parenhima. Osjetljivost u detekciji NAFLD-a iznosi 60 – 94% uz specifičnost 66 – 97%. Ipak, ultrazvuk ima i znatna ograničenja. Osnovni je problem što je ultrazvuk subjektivna metoda. Osim toga, uspješnost prepoznavanja NAFLD-a ovisi o stupnju steatoze te iznosi manje od 50% za niske stupnjeve steatoze, a uz to ima nisku sveukupnu pozitivnu prediktivnu vrijednost od 67%. Naposljetku, uspješnost metode dvojbena je u osoba velike mase (ITM) te je manja od 50% u morbidno pretilih osoba, dakle, kod grupe ispitanika u kojoj se očekuje najveći udio pacijenata s NAFLD-om (8, 9). Zlatni je standard biopsija jetre koja je, međutim, invazivna procedura. Biopsiju jetre treba razmotriti u svih osoba s povišenim rizikom od razvoja uznapredovalih oblika NAFLD-a.

Posljednjih se godina kao baza za određivanje fibroze jetre rabi tranzijentna elastografija koja korelira s parametrom jetrene tvrdoće (engl. *liver stiffness measurement* – LSM) i bazira se na elastičnom valu izazvanom udarcem te brzini

prolaska kroz jetreni parenhim. No, unapređivanjem metode istodobno dobivamo dva rezultata: LSM i kontrolirani atenuacijski parametar (engl. *controlled attenuation parameter* – CAP) koji nam prikazuje stupanj steatoze jetre. Vrijednosti LSM-a kreću se u rasponu od 1,5 do 75 kPa, pri čemu niže vrijednosti odgovaraju većoj elastičnosti jetre, dok se vrijednosti CAP-a kreću u rasponu od 100 do 400 dB/m, pri čemu više vrijednosti označavaju viši stupanj steatoze. Dva važna čimbenika koja smanjuju uspješnost mjerenja, a nisu modulirana uređajem jesu veličina ispitanika i širina međurebrenih prostora.

Rješenje problema postignuto je razvojem nove sonde s osjetljivijim ultrazvučnim pretvaračem koja uzrokuje nižu frekvenciju elastičnih valova, veću vibracijsku amplitudu te mjerenja na većoj dubini (srednja dubina 5,5 cm) u odnosu prema klasičnoj sondi (srednja dubina 4,5 cm). S obzirom na ciljnu populaciju, nova je sonda dobila naziv XL-sonda, dok je klasična sonda preuzela naziv M-sonda. Ako je ITM \geq 30 kg/m², preporučljivo je rabiti XL-sondu, imajući na umu da su vrijednosti LSM-a dobivene s pomoću XL-sonde niže za oko 1,4 kPa u odnosu prema onima dobivenima s pomoću M-sonde za isti stadij fibroze (14 – 18).

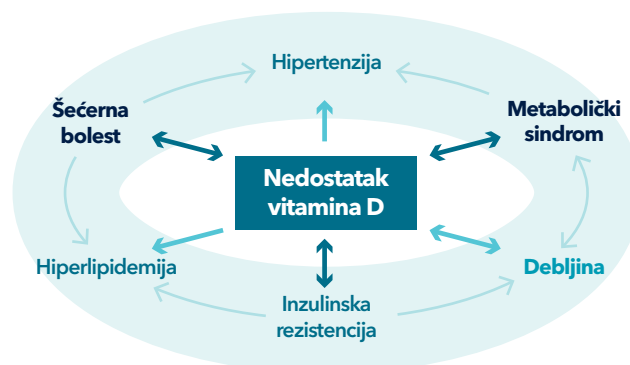
Uloga vitamina D u NAFLD-u

U današnje se vrijeme mišljenje o vitaminu D promijenilo. Njegov učinak ne očituje se samo u koštanome metabolizmu nego je potvrđeno da ima imunomodulatorno, antifibrotičko i antiinflamatorno djelovanje (19). Jetra je središnji organ sinteze vitamina D gdje se pojavljuje 25-hidroksivitamin (25(OH)D). Isto tako, jetra sintetizira i protein koji ima funkciju nosača vitamina D (engl. *vitamin D-binding protein* – DBP) (20). Ovaj alfa-2-makroglobulin ima protuupalna i imunomodulatorna svojstva. Nedavno je prepoznato da je nedostatak vitamina D često prisutan u kroničnoj bolesti jetre. Mnogi autori prikazuju povezanost niskih razina vitamina D s komponentama MetS-a, a zabilježeno je da su razine 25(OH)D u serumu obrnuto povezane s ITM-om, sadržajem tjelesne masti, hipertenzijom, IR-om i dijabetesom (slika 2.) (21 – 23).

Štoviše, vitamin D djeluje antiproliferativnim i antifibrotičkim učincima na napredovanje fibroze u NAFLD-u. Ovaj je proces posredovan antagonističkim djelovanjem receptora vitamina D (VDR) na transkripcijski čimbenik SMAD u jetri (22). VDR-ovi se široko eksprimiraju u staničnim stanicama jetre, koje su odgovorne za prekomjerno taloženje izvanstaničnog matriksa što dovodi do uništavanja normalne strukture jetre (24).

Uz povezanost niske razine vitamina D i NAFLD-a te njegove progresije, gore navedena opažanja sugeriraju da bi terapija vitaminom D spriječila napredovanje bolesti (21). Za istraživanje te mogućnosti potrebne su daljnje, dobro osmišljene studije.

SLIKA 2. Debljina i nedostatak vitamina D



Liječenje

Iako je postignut velik napredak u razjašnjavanju epidemiologije i patogeneze NAFLD-a, nema učinkovite terapije u općoj populaciji. Proučavano je više lijekova koji utječu na IR i proupalne medijatore što bi mogli biti odgovorni za napredovanje NASH-a. No, rezultati, zasad, ne zadovoljavaju. Potrebna su dodatna istraživanja kako bi se utvrdila učinkovitost i sigurnost tih lijekova.

Sigurno su, osobito u osoba s prekomjernom tjelesnom težinom, nužne dijeta i promjena načina života. Preporuka Svjetske gastroenterološke organizacije za NAFLD / NASH 2016. godine jest gubitak težine od 5 do 10%, s 25% manje kalorija od normalne prehrane. Predloženo je umjereno vježbanje tri do četiri puta na tjedan, kao i odgovarajuća kontrola dijabetesa, hiperlipidemije i drugih kardiovaskularnih rizika (24, 25). Dakako, uz dijetetske mjere, svoju ulogu imaju i intragastrično postavljanje balona i barijatrijska kirurgija.

Zaključak

Debljina odražava generalizirano proupalno stanje s visokim rizikom od metaboličkih komorbiditeta kao što je NAFLD. Dokazi upozoravaju da je visceralna pretilost izravno povezana s razvojem i progresijom NAFLD-a. Najvažniji patološki mehanizmi u jetrenoj steatozi uključuju povećano izlučivanje proinflammatoryh citokina i adipokina te oslobađanje slobodnih masnih kiselina u portalni sustav i sistemsku cirkulaciju, uzrokujući dislipidemiju i sistemski IR. Pretili pacijenti s NAFLD-om obično ne pokazuju specifične simptome osim normalne ili umjereno povišene razine jetrenih enzima. Liječenje treba biti usredotočeno na mršavljenje i promjenu načina života, a u rezistentnih bolesnika zbog komplikacija koje ugrožavaju život nužno je, uz daljnje dijetetske mjere, razmišljati i o postavljanju intragastričnog balona i o barijatrijskoj kirurgiji. Još se istražuju brojni lijekovi za liječenje NAFLD-a, uključujući i vitamin D.

LITERATURA

- Milić S, Lulić D, Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol* 2014;20:9330–7. DOI: 10.3748/wjg.v20.i28.9330.
- Milić S, Štimac D. Nonalcoholic fatty liver disease/steatohepatitis: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and treatment. *Dig Dis* 2012;30:158–62. DOI: 10.1159/000336669.
- Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology* 2010;51:679–89. DOI: 10.1002/hep.23280.
- Almeda-Valdés P, Cuevas-Ramos D, Aguilar-Salinas CA. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2009;8:S18–24.
- Mikolasevic I, Milić S, Orlic L i sur. Factors associated with significant liver steatosis and fibrosis as assessed by transient elastography in patients with one or more components of the metabolic syndrome. *J Diabetes Complications* 2016 30(7):1347–53.
- Kim JK, Fillmore JJ, Chen Y i sur. Tissue-specific overexpression of lipoprotein lipase causes tissue-specific insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:7522–7. DOI: 10.1073/pnas.121164498.
- Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E i sur. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients* 2013;5:1544–60. DOI: 10.3390/nu5051544.
- Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell* 2010;140:900–17. DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.034.
- Paoletta G, Mandato C, Pierri L i sur. Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:15518–31. DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15518.
- Kelley CE, Brown AJ, Diehl AM, Setji TL. Review of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *World J Gastroenterol* 2014;20:14172–84. DOI: 10.3748/wjg.v20.i39.14172.
- Bjorntorp P. "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis* 1990;10:493–6.
- Ritchie SA, Connell JM. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:319–26. DOI: 10.1016/j.numecd.2006.07.005.
- Temple JL, Cordero P, Li J, Nguyen V, Oben JA. A Guide to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Childhood and Adolescence. *Int J Mol Sci* 2016;17:947–54. DOI: 10.3390/ijms17060947.
- Mottin CC, Moretto M, Padoin AV i sur. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2004;14:635–7. DOI: 10.1381/096089204323093408.
- Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatol* 2013;58:1007–19. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.11.021.
- Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008;48:835–47. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.02.008.
- Afdhal NH. Fibroscan (transient elastography) for the measurement of liver fibrosis. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2012;8:605–7.
- Mikolašević I, Milić S, Turk Wensveen T i sur. Nonalcoholic fatty liver disease – A multisystem disease? *World J Gastroenterol* 2016;22:9488–505. DOI: 10.3748/wjg.v22.i43.9488.
- Han YP, Kong M, Zheng S i sur. Vitamin D in liver disease: from mechanisms to clinical trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:49–55. DOI: 10.1111/jgh.12016.
- 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. DOI: 10.4239/wjd.v6.i7.896.
- Targher G, Bertolini L, Scala L i sur. Association between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:517–24. DOI: 10.1016/j.numecd.2006.04.002.
- Dasarathy J, Periyalwar P, Allampati S i sur. 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. DOI: 10.1111/liv.12312.
- Wimalawansa SA. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018;75:177–89. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.09.017.
- Serfaty L. Management of patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in real life. *Liver Int* 2018;38:52–5. DOI: 10.1111/liv.13637.
- Milić S, Mikolašević I, Krznarić-Zrnić I i sur. Nonalcoholic steatohepatitis: emerging targeted therapies to optimize treatment options. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:4835–45. DOI: 10.2147/DDDT.S64877.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Izv. prof. dr. sc. Sandra Milić, dr. med.
Klinika za internu medicinu KBC-a Rijeka
Krešimirova 42, 51000 Rijeka
e-mail: smilic05@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

5. 3. 2018./March 5, 2018

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

12. 3. 2018./March 12, 2018

