

BOALA DE FICAT GRAS NONALCOOLIC ȘI DIABETUL ZAHARAT DE TIP 2

Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes

Ruxandra MARE, Ioan SPOREA

*Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara*

Afecțiunile metabolice cronice, cum ar fi obezitatea, diabetul zaharat de tip 2 (DZ 2) și boala ficatului gras nonalcoolic (BFGNA), au crescut în ultimul timp, într-un ritm alarmant, atât în țările dezvoltate, cât și în cele în curs de dezvoltare, din cauza stilului de viață sedentar și a unei diete dezechilibrate (bogate în grăsimi și mai ales în conținutul de zaharuri).

În prezent, prevalența globală a BFGNA este de aproximativ 24% [1] și chiar mai mare în unele zone de dezvoltare economică, pe când prevalența diabetului este de circa 8,5% din populația globală [2], dar cu o creștere continuă. Circa 70-80% dintre diabetici prezintă BFGNA [3,4].

Între boala de ficat gras nonalcoolic și diabetul zaharat tip 2 există o relație bidirecțională. Prezența BFGNA crește incidența DZ 2 și accelerează dezvoltarea complicațiilor la aceștia, pe când DZ 2 crește probabilitatea progresiei ficatului gras nonalcoolic (FGNA) către formele mai severe de afectare hepatică, cum ar fi steatohepatita nonalcoolică (NASH), ciroza hepatică și carcinomul hepatocelular [3,5-9].

BOALA DE FICAT GRAS NONALCOOLIC CREȘTE RISCUL DE A DEZVOLTA DIABET ZAHARAT TIP 2

Prevalența diabetului la pacienții cu ficat gras nonalcoolic (FGNA) și NASH este estimată a fi 22,5% respectiv 43,6%, care este mult mai mare decât prevalența diabetului în populația generală (8,5%) [2,10]. BFGNA

contribuie la dezvoltarea DZ2 prin creșterea producției de glucoză în ficat și exacerbarea rezistenței la insulină hepatică prin activarea protein kinazelor hepatice Cε și a unor proteine secretate de ficat cu proprietăți diabetogene, cum ar fi fetuina A, fetuina B, RBP4, selenoproteina P, DPP4 și HFREP1 [12-17]. Acumularea intrahepatică de grăsime activează inflamația hepatică și promovează în continuare dezvoltarea dislipidemiei aterogene (creșterea particulelor de lipoproteină de dimensiuni mici și dense LDL, a trigliceridelor și a scăderii HDL colesterol) și a hipertensiunii arteriale (activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron). De asemenea, induce starea inflamatorie sistemică (creșterea CRP, IL-6, TNF și specii reactive de oxigen) și un mecanism de coagulare (fibrinogen crescut, factor VII și PAI-1) [18]. Toate aceste mecanisme joacă roluri importante în dezvoltarea complicațiilor macrovasculare și microvasculare diabetice.

Odată cu dezvoltarea metodelor noninvazive care permit cuantificarea conținutului de grăsime hepatică, s-a evidențiat o relație directă dintre BFGNA și DZ 2. În studiul efectuat de Cusi și colaboratorii [19], în care conținutul de grăsime hepatică a fost măsurat prin spectroscopie RMN (1H-MRS), s-a demonstrat că peste o valoare prag al conținutului de grăsime hepatică de $\sim 6 \pm 2\%$, apar tulburările metabolice (rezistența la insulină musculară, hipertrigliceridemia și afectarea nivelurilor de HDL colesterol) [20]. Într-un alt studiu [21] care a utilizat spectroscopia RMN, s-a evidențiat faptul că prezența steatozei hepatice este asociată cu rezistența la insulină și creșterea glicemiei nocturne, anterior declanșării dia-

betului zaharat. Studiul comunitar Shanghai Changfeng a constatat, de asemenea, că la o valoare > 10% în conținutul de grăsime hepatică cuantificată de această dată printr-o metodă ecografică cantitativă, BFGNA a fost asociat cu o rezistență crescută la insulină și cu diabet zaharat [22].

Studiile existente în literatură au raportat că BFGNA crește riscul de boli cardiovasculare de 1,96 ori (95% CI 1,4-2,7), de boli renale cronice de 1,87 ori (IC 95% 1,3-3,4,1) și retinopatie proliferativă de 1,75 ori (95 % CI 1,1-3,7) [5] la pacienții diabetici, pe când polineuropatia simetrică distală crește de 5,32 (IC 95% 3,1-9,3) la pacienții diabetici cu diabet zaharat tip 1 [23].

DIABETUL ZAHARAT TIP 2 CREȘTE RISCUL DE PROGRESIE A FICATULUI GRAS NONALCOOLIC LA STEATOHEPATITĂ NONALCOOLICĂ, CU DEZVOLTAREA FIBROZEI ȘI, ULTERIOR, A HEPATOCARCINOMULUI

În timp ce asocierea diabetului zaharat de tip 2 cu complicațiile sale microvasculare și macrovasculare este bine stabilită, asocierea DZ 2 cu BFGNA este mai recent recunoscută și probabil mai puțin cunoscută de medici. În plus, deoarece pacienții sunt de obicei asimptomatici și analizele sanguine de rutină sunt adesea normale, poate fi un diagnostic care este trecut cu vederea la pacienții cu DZ2.

DZ tip 2 este unul dintre cei mai puternici predicatori clinici ai evoluției FGNA către NASH și ciroză hepatică [24]. Prezența diabetului zaharat crește riscul de NASH de două-trei ori [25]. DZ 2 și rezistența sistemică la insulină promovează o creștere a fluxului de acizi grași liberi de la țesuturile periferice la ficat, ceea ce duce la dezvoltarea și progresia FGNA. Mai mult, DZ 2 determină evoluția NAFLD de la steatoza simplă la steatohepatita nonalcoolică (NASH), ciroza și carcinomul hepatocelular prin mecanisme multiple, incluzând lipotoxicitatea directă a hepatocitelor, stresul oxidativ hepatocelular datorat oxidării crescute a acizilor grași liberi, a stresului reticulului endoplasmic, determinând eliberarea de citokine inflamatorii de către celulele Kupffer hepatice și adipocitele periferice, apoptoza și necroza hepatocelulară, respectiv răspunsul regenerativ hepatocelular [26].

Studiile existente în literatura de specialitate au raportat că DZ tip 2 este asociat cu fibroză hepatică avansată de până la 17,7%, cuantificată prin elastografie tranzitorie unidimensională (Fibroscan) [27,28]. Studiile bazate pe histologia hepatică au evidențiat faptul că o

proporție de pacienți cu DZ tip 2 prezintă NASH până la 80% și fibroză avansată până la 30-40% [29]. Într-un studiu efectuat în Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie Timișoara pe o cohortă de 704 pacienți cu DZ tip 2, s-a evidențiat faptul că circa 19% dintre pacienți prezentau fibroză severă (valori Fibroscan > 10,1 kPa) [30]. Toate aceste studii ne demonstrează cât este de importantă evaluarea gradului de fibroză la acești pacienți.

Evoluția FGNA către NASH crește enorm incidențele anuale ale mortalității specifice hepatice, respectiv ale mortalității legate de dezvoltarea hepatocarcinomului de la 0,77 și 0,44 la 1.000 de persoane la 11,77 și 5,29/1.000 persoane/an [31].

Materialul acesta are ca scop să atragă atenția asupra relației dintre BFGNA și DZ 2 mai ales pentru acele categorii de medici mai puțin obișnuite cu această patologie, cum ar fi diabetologii, specialiștii de medicină internă, endocrinologii sau medicii de familie. La pacienții cu DZ 2 căutarea complicațiilor clasice ale diabetului (ca retinopatia, glomerulopatia, arteriopatia etc.) va trebui completată cu o atenție sporită și asupra patologiei hepatice. Utilizând teste biologice simple ca FIB4 sau APRI, ultrasonografia hepatică sau elastografia hepatică, vor trebui identificați pacienții cu modificări de tip infiltrație grasă hepatică, dar mai ales cei cu fibroză semnificativă, la care o supraveghere, monitorizare ulterioară este esențială.

Programe de screening al pacienților diabetici tip 2 pentru BFGNA sunt probabil binevenite, având în vedere că acești pacienți sunt strict monitorizați în serviciile de boli metabolice. Idealul de screening îl reprezintă probabil utilizarea FibroScanului, care permite în același timp cuantificarea cantitativă a încărcării grase, concomitent cu evaluarea severității fibrozei hepatice.

Într-un studiu francez pe o populație diabetică de 705 pacienți cu DZ 2, folosind FibroScanul cu sondele M și XL, s-a descoperit prin CAP o steatoză moderată la 75% și severă la 24% dintre subiecți. De asemenea, studiul a arătat că 12,7% dintre pacienții cu DZ 2 aveau fibroză semnificativă [32].

Într-un studiu populațional efectuat la Rotterdam pe un număr de 3.041 participanți cu vârsta peste 45 de ani, folosind ecografia hepatică și FibroScan, participanții cu DZ 2 și steatoză la ecografie au avut cea mai mare probabilitate de a avea fibroză hepatică clinic semnificativă (> 8 kPa), găsită la 17,2% dintre subiecți [27]. În acest studiu, prezența steatozei hepatice și a DZ 2 a

crescut de 5,2 ori riscul de fibroză hepatică semnificativă la FibroScan.

În concluzie, creșterea prevalenței obezității și a diabetului zaharat tip 2 în rândul populației determină o creștere a prevalenței BFGNA. Rezistența la insulină (în special la nivelul țesutului adipos și hepatic), lipotoxicitatea și inflamația fac parte din mecanismele fiziopatologice commune BFGNA și a DZ2. Astfel, sunt necesare programe de conștientizare a riscului de a dezvolta ficat gras nonalcoolic cu complicațiile sale în rândul pacienților cu diabet zaharat, dar și la nivelul medicilor care îi înghijesc.

BIBLIOGRAFIE

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. *Nat. Rev. Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(1):11-20.
2. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Global report on diabetes, 2016.
3. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Lippi G et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30:2119-2121.
4. Williamson RM, Price JF, Glancy S, Perry E, Nee LD, Hayes PC et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: The Edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes Care* 2011;34:1139-1144.
5. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Lippi G, Day C et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2008;51:444-450.
6. Adams LA, Waters OR, Knudman MW, Elliott RR, Olynyk JK. NAFLD as a risk factor for the development of diabetes and the metabolic syndrome: An eleven-year follow-up study. *Am. J. Gastroenterol* 2009;104:861-867.
7. Park SK, Seo MH, Shin HC, Ryoo JH. The clinical availability of non-alcoholic fatty liver disease as an early predictor of type 2 diabetes mellitus in Korean men: 5-years' prospective cohort study. *Hepatology* 2013;57(4):1378-1383.
8. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J. Hepatol.* 2005;42:132-138.
9. Wang Y, Kory N, Cohen JC, Hobbs HH. PNPLA3, CGI-58, and Inhibition of Hepatic Triglyceride Hydrolysis in Mice. *Hepatology* 2019;69(6):2427-2441.
10. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84.
11. Jornayvaz FR, Shulman GI. Diacylglycerol activation of protein kinase C ϵ and hepatic insulin resistance. *Cell Metab.* 2012;15(5):574-584.
12. Pal D, Dasgupta S, Kundu R, Maitra S, Gas G, Mukhopadhyay S et al. Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance. *Nat. Med.* 2012;18(8):1279-1285.
13. Meex RC, Hoy AJ, Morris A, Brown RD, Lo JC, Burke M et al. Fetuin B Is a Secreted Hepatocyte Factor Linking Steatosis to Impaired Glucose Metabolism. *Cell Metabolism.* 2015;22(6):1078-1089.
14. Norseen J, Hosooka T, Hammarstedt A, Yore MM, Kant S, Aryal P et al. Retinol-binding protein 4 inhibits insulin signaling in adipocytes by inducing proinflammatory cytokines in macrophages through a c-Jun N-terminal kinase- and toll-like receptor 4-dependent and retinol-independent mechanism. *Mol. Cell Biol.* 2012;32(10):2010-2019.
15. Mitsu H, Takamura T, Takayama H, Hayashi H, Matsuzawa-Nagata N, Kurita S et al. A liver-derived secretory protein, selenoprotein P, causes insulin resistance. *Cell Metabolism.* 2010;12(5):483-495.
16. Baumeier C, Schluter L, Saussenthaler S, Laeger T, Rödiger M, Alaze SA et al. Elevated hepatic DPP4 activity promotes insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease. *Mol. Metab.* 2017;6(10):1254-1263.
17. Wu HT, Ou HY, Hung HC, Su YC, Lu FH, Wu JS et al. A novel hepatokine, HFREP1, plays a crucial role in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2016;59(8):1732-1742.
18. Amor AJ, Pinyol M, Solà E, Catalan M, Cofan M, Herreras Z et al. Relationship between noninvasive scores of nonalcoholic fatty liver disease and nuclear magnetic resonance lipoprotein abnormalities: a focus on atherogenic dyslipidemia. *J. Clin. Lipidol.* 2017;11(2):551-561.e7.
19. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C et al. 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.
20. Bril F, Barb D, Portillo-Sanchez P, Biernacki D, Lomonaco R, Suman A et al. Metabolic and histological implications of intrahepatic triglyceride content in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2017;65(4):1132-1144.
21. Bian H, Yan H, Zeng M, Rao S, Yao X, Zhou J et al. Increased liver fat content and unfavorable glucose profiles in subjects without diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* 2011; 13(2):149-155.
22. Xia MF, Bian H, Yan HM, Lin HD, Chang XX, Li XM et al. Assessment of liver fat content using quantitative ultrasonography to evaluate risks for metabolic diseases. *Obesity (Silver Spring).* 2015;23:1929-1937.
23. Mantovani A, Rigolon R, Mingolla L, Pichiri I, Cavalieri V, Salvatelli L et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an increased prevalence of distal symmetric polyneuropathy in adult patients with type 1 diabetes. *J. Diabetes Complications.* 2017;31(6):1021-1026.
24. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2005;129(1):113-121.
25. Portillo-Sanchez P, Bril F, Maximos M, Lomonaco R, Biernacki D, Orsak B et al. High Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Normal Plasma Aminotransferase Levels. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2015;100(6):2231-2238.
26. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism.* 2016;65(8):1038-1048.
27. Koehler E.M, Plompen EP, Schouten JN, Hansen BE, Darwish, Murad S, Taimer P et al. Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: the rotterdam study. *Hepatology.* 2016;63(1):138-147.
28. Kwok R, Choi KC, Wong GL, Zhang Y, Chan HL, Luk AO et al. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: A prospective cohort study. *Gut.* 2016;65(8):1359-1368.
29. Bazick J, Donithan M, Neuschwander-Tetri BA, Kleiner D, Brunt EM, Wilson L et al. Clinical model for NASH and advanced fibrosis in adult patients with diabetes and NAFLD: Guidelines for referral in NAFLD. *Diabetes Care* 2015;38:1347-1355.
30. Sporea I, Mare RG, Sirlu RLD, Popescu A, Silviu N, Sima A, Timar R. Why gastroenterologist/hepatologist must look for type 2 diabetic patients? *United European Gastroenterology Journal* 2019;7:755.
31. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *J. Hepatol.* 2019;70(3):531-534.
32. Roulot D, Roudot-Thoraval F, NKontchou G et al. Concomitant screening for liver fibrosis and steatosis in French type 2 diabetic patients using Fibroscan. *Liver Int.* 2017;37(12):1897-1906.