

IMPACTUL DEFICITULUI DE VITAMINA D3 ÎN PATOGENEZA BOLII FICATULUI GRAS NONALCOOLIC

The impact of vitamin D3 deficiency in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease

Laura HUIBAN, Ana-Maria SÎNGEAP, Ștefan CHIRIAC, Anca TRIFAN

*Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie Iași, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sf. Spiridon”, Iași
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa”, Iași*

INTRODUCERE

Boala ficatului gras nonalcoolic (BFGNA) este una dintre cele mai importante patologii nonneoplazice cu care se confruntă medicina contemporană, cu prevalență de până la 30%, depășind-o astfel pe cea a hepatitei virale și a bolilor alcoolice hepatice (1,2). Ea reprezintă o problemă de actualitate din punctul de vedere al diagnosticului și tratamentului pentru o multitudine de specialități.

Îngrijorător este că boala cuprinde atât o formă considerată benignă (steatoza hepatică), cât și forme progresive (steatohepatita cu sau fără fibroză) cu posibilitate de transformare spre ciroză hepatică și, în unele cazuri, carcinom hepatocelular; mai mult, mecanismele patogenice de progresie de la forma simplă la formele agresive nu sunt complet elucidate din cauza complexității acestora, prin implicarea multiplelor mecanisme și dezechilibre metabolice, imunologice și genetice (3).

Un lucru care certifică importanța patologiei discutate este faptul că se preconizează ca în următorii ani ea să devină prima indicație de transplant hepatic, surclasând ciroza hepatică virală, pentru care progresele în ce privește tratamentul antiviral sunt certe (4). Există multiple condiții asociate cu BFGNA (factori genetici, medicamente, toxine, nutriția parenterală), însă principalul factor de risc incriminat este *sindromul metabolic* (obezitate, diabet zaharat tip 2, hipertensiune arterială, dislipidemie).

Un subiect intens discutat este cel legat de statusul vitaminei D și componentele sindromului metabolic, condiție care se asociază, prin definiție, cu modificările patologice hepatice constituite în cadrul BFGNA.

METABOLISMUL VITAMINEI D

Vitamina D se prezintă sub 2 forme: vitamina D2 (ergocalciferol), prezentă în plante, drojdie și fungi, și vitamina D3 (colecalciferol) provenită din surse animale (pește gras, gălbenuș de ou) (5). Vitamina D este produsă majoritar în piele, sub acțiunea razelor solare și într-o mai mică măsură își are originea alimentară. Vitamina D este liposolubilă și se absoarbe la nivelul intestinului subțire. După ce are loc incorporarea în chilomicroni, este rapid introdusă în sistemul venos și ulterior condusă legată de proteine spre ficat, trecerea la forma biodisponibilă având loc în urma 25-hidroxilării hepatice. 25(OH)vitamina D este cea mai stabilă dintre toate formele circulante ale vitaminei D, ea reflectând statusul vitaminei D la oameni (6). Vitamina D este stocată la început în ficat și în țesutul adipos. Odată ce se produce saturația acestor țesuturi, 25(OH)vitamina D este eliberată în sânge, unde circulă legată de proteine și albumină, lăsând o mică parte sub formă liberă în plasmă. Proteinele de legare transportă 25(OH)vitamina D la nivel renal, unde este convertită la forma ei activă 1 α -25-dihidroxicolecalciferol prin intermediul enzimei 25-hidroxivitamina D3- α 1 hidroxilaza. În acest moment, vitamina D, prin legarea la receptorul de vitamina D (VDR), poate acționa pe receptorii săi la nivel intestinal, renal, osos, modificând astfel transcripția genelor țintă. În țesuturile țintă, 1-25dihidroxitamina D și 25-hidroxivitamina D sunt catabolizate în metaboliți inactivi ce vor fi ulterior excretați ca acid calcitric în urină (7, 8).

ROLUL VITAMINEI D ÎN BOALA FICATULUI GRAS NONALCOOLIC

Funcția fiziologică de frunte și cea mai cunoscută a 1,25(OH)₂vitamina D este de reglare a densității minerale osoase, pentru o mare perioadă de timp, vitamina D fiind considerată doar regulatorul principal al metabolismului fosfocalcic și al homeostaziei osoase. Cu toate acestea, în ultimele decenii, funcțiile vitaminei D au fost extinse dincolo de cele deja cunoscute. Constatarea expresiei receptorului de vitamina D (VDR) într-o gamă largă de țesuturi precum sistemul imunitar (celule T și B, macrofage și monocite), sistemul reproducător (uter, testicule, ovar, placentă și glande mamare), sistemul endocrin (pancreas, hipofiză, tiroidă și cortexul suprarenal), în mușchi (mușchii scheletici, netezi și cardiaci), creier, piele și ficat a stimulat un interes considerabil în a sublinia multiple alte roluri importante ale vitaminei D, printre care: imunomodulator, antiinflamator, antifibrotic, rol în proliferarea și diferențierea celulară și rol în secreția hormonală (9-12).

BFGNA este considerată expresia hepatică a sindromului metabolic (SM), mecanismele etiopatogenice implicate în dezvoltarea celor două condiții patologice complexe fiind în mare parte comune. Faptul că prezența SM este un factor de risc pentru BFGNA și în special pentru formele progresive – steatohepatita, fibroza hepatică și ciroza hepatică nonalcoolică – este deja demonstrat și nu reprezintă o noutate. Marchesini G și colaboratorii au demonstrat într-un studiu efectuat pe 304 pacienți faptul că prezența SM crește riscul de steatohepatită de 3,2 ori și de fibroză severă de 3,5 ori la pacienții cu BFGNA diagnosticat (13).

Având în vedere asocierea puternică a BFGNA cu obezitatea și sindromul metabolic, ultimii ani au fost marcati de un interes științific semnificativ asupra rolului potențial al vitaminei D în BFGNA. Numeroase studii au demonstrat că nivelurile scăzute de 25(OH)vitamina D sunt asociate puternic cu componente ale sindromului metabolic, jucând un rol important în modificarea riscului pentru apariția de boli cardio-metabolice, inclusiv obezitatea, diabetul zaharat de tip 2 și hipertensiunea arterială (14,15), condiții patologice care au în comun modificările hepatice constituite în cadrul BFGNA.

Principalele cauze și mecanisme prin care deficitul de vitamină D a ajuns să afecteze un număr semnificativ de pacienți cu BFGNA sunt obezitatea, rezistența la insulină și inflamația hepatică. Valorile care definesc deficitul vitaminei D sunt cele mai mici de 20 ng/ml, iar valorile

cuprinse între 20 și 30 ng/ml definesc insuficiența vitaminei D (16).

Targher și colab. au fost primii care au studiat asocierea dintre nivelurile vitaminei D și BFGNA dovedită histologic. Studiul a confirmat că pacienții cu BFGNA asociază concentrații scăzute de 25(OH)vitamina D. Mai mult, nivelul de 25(OH)vitamina D prezis severitatea histologică a BFGNA (17).

Un studiu desfășurat în SUA pe 1287 de pacienți cu valori crescute ale transaminazelor și BFGNA confirmată histologic a constatat o scădere a nivelurilor 25(OH)vitamina D comparativ cu lotul martor format din pacienți cu transaminaze crescute însă fără BFGNA (18).

Un studiu mai recent, care a cuprins 6.567 de bărbați coreeni, a constatat că subiecții cu nivel scăzut de 25(OH)vitamina D au un risc semnificativ crescut pentru BFGNA chiar și după ajustarea indicelui de masă corporală (19).

OBEZITATEA, REZISTENȚA LA INSULINĂ ȘI INFLAMAȚIA CRONICĂ ÎN BFGNA – ROLUL VITAMINEI D

Legătura dintre deficitul vitaminei D și *obezitate* a fost intens studiată, autorii punând această relație fie pe seama biodisponibilității scăzute a vitaminei D din cauza stocării crescute în țesutul adipos la persoanele obeze, fie pe seama aportului scăzut de micronutrienți și a expunerii reduse la soare a persoanelor obeze, această ultimă teorie fiind, deși posibilă, netestată. Datele din literatură au arătat că există o legătură cu semnificație statistică, invers proporțională, între IMC și nivelul seric al vitaminei D; în plus, s-a demonstrat că deficitul de vitamină D la persoanele obeze este legat de scăderea cantității de vitamină D circulantă pe seama stocării crescute a acesteia în țesutul adipos în exces (20).

Datele publicate până în prezent au demonstrat asocierea constantă dintre deficitul vitaminei D și DZ tip 2 sau *rezistența la insulină* (RI). Influența vitaminei D asupra acțiunii insulinei este în primul rând una de tip direct, vitamina D având rol în stimularea expresiei receptorilor de insulină, ceea ce duce la creșterea răspunsului la acțiunea hormonului; mai mult, relația este și una de tip indirect, prin influența pe care o are vitamina D asupra concentrației calciului extracelular, legat la rândul lui în mod esențial de procesele intracelulare mediate de insulină, incluzând fluxul prin membranele celulare și responsivitatea țesuturilor țintă (mușchi, țesut adipos) la acțiunile insulinei. Studiile efectuate în acest sens au confirmat o relație invers proporțională între RI și valoarea 25(OH) vitaminei D (21).

Este deja cunoscut faptul că BFGNA se asociază cu un status inflamator cronic, care este dat de mediatorii ai inflamației, precum sunt rezistina, TNF α , interleukine, secreta-te atât de adipocite, cât și de macrofage, toți acești mediatori ai inflamației reprezentând promotorii ai RI (22).

După cum arată un review sistematic recent, autorii evidențiază rolul antiinflamator al vitaminei D exercitat prin mai multe mecanisme: reducerea acțiunii speciilor reactive de oxigen, reducerea expresiei receptorilor inflamatori din clasa TLR (tool like receptors) care sunt crescuți în țesutul adipos al persoanelor obeze și suprimarea activității factorilor de transcripție precum este NF-kB, care este responsabil de producția citokinelor (23). Interesant, toate aceste mecanisme inflamatorii sunt legate la rândul lor de rezistența la insulină și DZ tip 2, ceea ce face ca, implicit, vitamina D să aibă un rol important în instalarea acestor dereglări majore la pacienții cu BFGNA.

VITAMINA D ȘI FIBROZA HEPATICĂ

Dezvoltarea fibrozei hepatice în BFGNA indică o boală avansată și este, de fapt, cel mai puternic predictor pentru mortalitate. Celulele stelate hepatice (CSH) joacă un rol esențial în dezvoltarea fibrozei hepatice, deoarece sunt responsabile pentru depunerea excesivă a proteinelor la nivelul matricei extracelulare. CSH activate duc la o proliferare celulară crescută și transformare la o celulă activă asemănătoare miofibroblastului. Noi dovezi au relevat faptul că expresia VDR la nivelul CSH a dus la prevenirea activării celulelor stelate hepatice, ceea ce împiedică transformarea și proliferarea celulară, demonstrând astfel efectul antifibrotic al vitaminei D la pacienții cu BFGNA. Un studiu recent, efectuat pe 190 pacienți la care diferitele forme ale bolii ficatului gras nonalcoolic au fost certificate prin examen histopatologic, arată că există o relație invers proporțională între nivelul vitaminei D și modificările histopatologice hepatice care arată afectarea acestuia, mai exact balonizarea hepatocitelor, inflamația lobulară și fibroza hepatică (24).

CONCLUZII

Deficitul de vitamina D este asociat frecvent cu BFGNA și a fost chiar corelat cu severitatea bolii hepatice. Proprietățile metabolice, antiinflamatorii și antifibrotice ale vitaminei D oferă mecanisme plauzibile prin care aceasta poate avea impact asupra diverselor etape ale progresiei și gravității bolii. Toate aceste date ne permit să afirmăm că este necesar să evaluăm pacientul cu BFGNA și din prisma statusului vitaminei D, deficitul sever al acesteia necesitând suplimentarea cu vitamina D pentru tratamentul specific al acestei afecțiuni.

BIBLIOGRAFIE

1. Younossi ZM, Tacke F, Arrese M, Sharma BH, Mostafa I, Bugianesi E et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology* 2019;69(6):2672-2682.
2. Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World. *Clin Liver Dis*. 2016; 20(2):205-14.
3. Stanciu C, Anca Trifan. Nonalcoholic steatohepatitis: the mainstay of clinical hepatology. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi* 2019; 123(3): 379-383.
4. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015;148(3):547-55.
5. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281.
6. Matthew TK, Stuart KR. D-livering the message: The importance of vitamin D status in chronic liver disease. *Journal of Hepatology*. 2012; 57(4): 897-909.
7. Javorsky BR, Maybee N, Padia SH et al. Vitamin D deficiency in gastrointestinal disease. *Pract Gastroenterol* 2006; 29: 52-72.
8. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P et al. Vitamin D metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 243-253.
9. Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D: A pleiotropic hormone. *Kidney Int*. 2010;78:140-145.
10. Beilfuss A, Sowa JP, Sydor S et al. Vitamin D counteracts fibrogenic TGF- β signalling in human hepatic stellate cells both receptor-dependently and independently. *Gut*. 2015; 64(5):791-799.
11. Kwok RM, Torres DM, Harrison SA. Vitamin D and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Is It More Than Just an Association? *Hepatology*. 2013;58(3):1166-1174.
12. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alokail MS et al. Hypovitaminosis D associations with adverse metabolic parameters are accentuated in patients with diabetes mellitus type 2: A BMI-independent role of adiponectin. *J Endocrinol Invest*. 2013;36(1):1-6.
13. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003;37(4):917-23.
14. Ju SY, Jeong HS, Kim do H. Blood vitamin D status and metabolic syndrome in the general adult population: A dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1053-1063.
15. Eliades M, Spyrou E, Agrawal N, Lazo M, Brancati FL, Potter JJ, Koteish AA, Clark JM, Guallar E, Hernaez R. Meta-analysis: Vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:246-254.
16. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D Deficiency in Adults: When to Test and How to Treat. *Mayo Clin Proc*. 2018; 85(8): 752-758.
17. Targher G, Bertolini L, Scala L, Cigolini M, Zenari L, Falezza G, Arcaro G. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17:517-524.
18. Liangpunsakul S, Chalasani N. Serum vitamin D concentrations and unexplained elevation in ALT among US adults. *Dig Dis Sci*. 2013;56:2124-2129.
19. Rhee EJ, Kim MK, Park SE, Park CY, Baek KH, Lee WY, Kang MI, Park SW, Kim SW, Oh KW. High serum vitamin D levels reduce the risk for nonalcoholic fatty liver disease in healthy men independent of metabolic syndrome. *Endocr J*. 2013;60:743-752.
20. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2015; 72(3):690-3.
21. Livadariu R, Timofte D, Danila R, Ionescu L, Diaconu C, Trifan A. Nonalcoholic fatty liver disease and its complications – assessing the population at risk. A small series report and literature review. *Rev Med Chir Soc Med Nat, Iasi* 2015;119:346-352.
22. Eliades M, Spyrou E. Vitamin D: A new player in non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol*. 2015; 21(6):1718-1727.
23. Hariri M, Zohdi S. Effect of Vitamin D on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review of Randomized Controlled Clinical Trials. *Int J Prev Med*. 2019; 10: 14.
24. Chen LW, Chien CH. Low vitamin D level was associated with metabolic syndrome and high leptin level in subjects with nonalcoholic fatty liver disease: A community-based study. *BMC Gastroenterology*. 2019; 126.