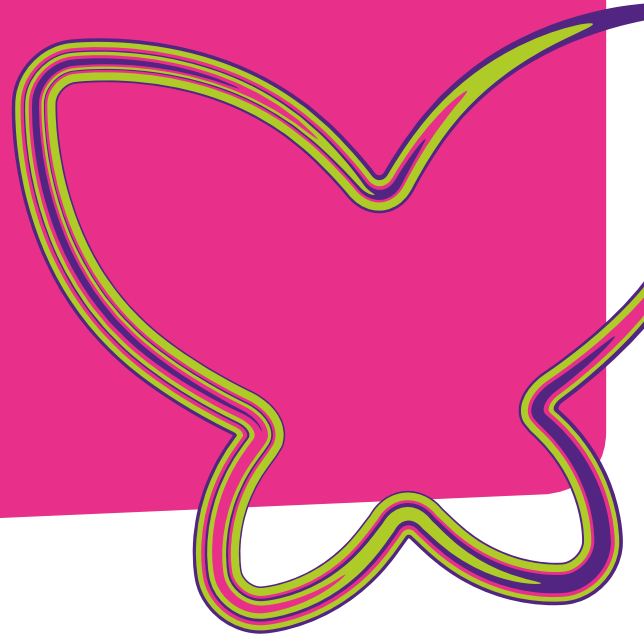


CZYNNOŚĆ OSI PRZYSADKOWO-TARCZYCOWEJ U CHORYCH Z NIEALKOHOLOWĄ STŁUSZCZENIOWĄ CHOROBA WĄTROBY (NAFLD)

Opracowanie:

Prof. dr hab. n. med. Bogdan Marek
Katedra Patofizjologii i Endokrynologii,
Uniwersytet Medyczny, Katowice
Oddział Endokrynologii i Diabetologii,
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 3, Rybnik



Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD – *non alcoholic fatty liver disease*) występuje w zależności od regionu świata u 20-40% populacji ogólnej, u 50-70% osób z cukrzycą typu 2 oraz u 70% osób z otyłością. Choroba definiowana jest jako stłuszczenie wątroby przy braku obecności wtórnych przyczyn stłuszczenia (czynniki genetyczne, alkohol, leki). Jest obecnie najczęstszą przyczyną przewlekłej choroby wątroby w krajach rozwiniętych, częstość jej występowania ulega stałemu zwiększaniu. Proces stłuszczenia wątroby jest definiowany jako zwiększone odkładanie związków tłuszczowych w obrębie hepatocytów. W warunkach prawidłowych tłuszcz stanowi 3-5% masy wątroby. Gdy wartość ta przekracza 5% – rozpoznaje się stłuszczenie wątroby. Przede wszystkim dochodzi do odkładania triglicerydów, rzadziej innych związków, np. pochodnych sfingozyny, fosfatydów, estrów cholesterolu. NAFLD dzieli się na 2 kategorie: proste stłuszczenie wątroby (NAFL – *non-alcoholic fatty liver*) i niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH – *non-alcoholic steatohepatitis*). U 70-90% osób, które w badaniach obrazowych prezentują cechy stłuszczenia wątroby stwierdza się NAFLD, zaś u 10-30% NASH, który ma charakter postępujący, prowadzący do marskości, zwiększający ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego (HCC – *hepatocellular carcinoma*). Patogeneza NAFLD najpewniej jest wieloczynnikowa (czynniki genetyczne, metaboliczne, zapalne, nieprawidłowa dieta, zaburzenia dotyczące flory bakteryjnej jelit i przede wszystkim insulinooporność). U większości chorych przebieg NAFLD jest bezobjawowy, diagnoza zostaje postawiona po ujawnieniu zwiększonej aktywności transaminaz lub cech stłuszczenia wątroby w USG. Biopsja wątroby jest niezbędna do rozpoznania NASH i jest jedyną procedurą, która niezawodnie odróżnia NAFL od NASH. Należy zauważyć, że NAFLD postępuje zazwyczaj powoli a choroby sercowo-naczyniowe są częstszą przyczyną zgonów u tych chorych niż progresja i następstwa włóknienia wątroby. Z kolei nadciśnienie tętnicze podwaja tempo włóknienia, zaś obecność cukrzycy typu 2 i otyłości zwiększają ryzyko rozwoju HCC 10-krotnie.^{1,2}

Manifestacja kliniczna chorób wątroby jest różnorodna i wśród mnogości objawów łatwo pominąć te, które świadczą o toczą-

cym się w tle procesie zaburzającym hormonalną czynność organizmu. Wątroba jako narząd o szerokim spektrum działania bierze udział m.in. w metabolizmie białek (w tym nośnikowych dla wielu hormonów), tłuszczów, węglowodanów, również w eliminacji hormonów. W wątrobie oraz nerkach dokonuje się ok. 30-40% pozatarczycowej konwersji T4 do T3 przy udziale dejodynazy typu 1. W wątrobie zachodzi też synteza globuliny wiążącej hormony tarczycy (TBG – *thyroxine-binding globulin*). Każde więc, zarówno ostre jak i przewlekłe zaburzenie czynności wątroby może istotnie zakłócać równowagę wewnątrzwydzielniczą. Odwrotnie, część gruczołów wewnątrzwydzielniczych poprzez wpływ na metabolizm komórkowy, dystrybucję tkanki tłuszczowej w organizmie może brać udział w rozwoju chorób wątroby np. NAFLD.³

Chorobami krytycznymi (*critical illness*) określa się jakiegokolwiek stany zagrażające życiu wymagające podtrzymania funkcji życiowych narządów w celu uniknięcia nadchodzącej śmierci. Do chorób krytycznych należy również niewydolność wątroby w przebiegu NASH. Zmiany w zakresie stężeń hormonów tarczycy, nie będące skutkiem chorób tarczycy, lecz wynikiem ostrych lub przewlekłych chorób ogólnoustrojowych noszą miano – NTIS (*non-thyroidal illness syndrome*). Najbardziej typowe zmiany dotyczące osi przysadkowo-tarczycowej w tym przypadku to wyraźne obniżenie stężenia T3 oraz zwiększenie stężenia rT3 (m.in. wskutek zahamowania aktywności dejodynazy typu 1 (D1) i/lub aktywacji D3 w wątrobie, zmniejszenia produkcji TBG lub albumin). Stężenia zarówno TSH jak i T4, które zanotowano u tych chorych znajdowały się w granicach normy, były podwyższone lub obniżone. Jakże może być znaczenie tych zmian hormonalnych? Z jednej strony może wcale nie świadczyć o adaptacji do tego stanu ponieważ stopień ostrego obniżania się stężenia T3 we krwi jest powiązany z ciężkością choroby i ryzykiem zgonu (im niższe stężenie T3 tym cięższy stan kliniczny i większe ryzyko zgonu). Z drugiej strony jednak może być adaptacyjną próbą zmniejszenia wydatkowania energii. W przewlekłych chorobach krytycznych zwiększenie wydzielania TSH poprzedza „wyjście” z fazy przewlekłej choroby krytycznej np. w badaniach Peeters i wsp.

stężenia TSH we krwi i T3/rT3 oceniane w 1, 5, 15 i ostatnim dniu hospitalizacji w OIOM zwiększały się począwszy od 5 dnia u tych chorych, którzy ostatecznie przeżyli, a nie wzrastały u przyszłych zmarłych.^{4,5}

W pracach, które ukazały się w ostatnich latach poruszany jest problem zaburzeń tarczycowych w przebiegu NAFLD, aczkolwiek wyniki badań często są niejednoznaczne. I tak zarówno Van Wagner i wsp. jak i Eshraghian i wsp. piszą np. o powszechności i coraz większym znaczeniu następstw tej choroby wątroby. Zwracają uwagę na jej pozawątrobowe manifestacje (otyłość, cukrzyca t.2, oporność insulinowa, miażdżycy i choroby sercowo-naczyniowe, zmiany w strukturze i funkcji mięśnia sercowego, zwapnienia w naczyniach wieńcowych, przewlekła choroba nerek, bezdech senny, osteoporoza, PCOS, rak jelita grubego, łuszczyca, wreszcie endokrynopatie). Autorzy ci sugerują częstsze występowanie niedoczynności tarczycy. Przywołują 11 badań przeprowadzonych w latach 2003-2013, obejmujących prawie 13 000 chorych wskazujących na możliwy związek pomiędzy NAFLD a niedoczynnością tarczycy, którą rozpoznano u 15,2-36,3% chorych z NAFLD i/lub z NASH. Pomimo niejednoznacznych wyników analizy danych, które ukazały się w ostatnich kilkunastu latach proponują wykonywanie profilu badań tarczycowych u chorych z NAFLD na etapie wczesnej diagnostyki. Ponieważ niedoczynność tarczycy jest też modyfikowalnym czynnikiem ryzyka i można ją łatwo leczyć, interesującym zagadnieniem będzie ocena postępu choroby wątroby po wyrównaniu czynności tarczycy.^{6,7}

Z kolei w jednej z metaanaliz, które ukazały się w 2017 r. analizie poddano 7000 chorych z NAFLD i porównano ich z 30 000 osób z grupy kontrolnej. Wykazano brak istotnych różnic w zakresie stężeń fT3, fT4 oraz TSH pomiędzy osobami z uszkodzoną wątrobą a grupą kontrolną. Nie wykazano żadnego związku pomiędzy NAFLD a występowaniem subklinicznej lub pełnej klinicznej postaci niedoczynności tarczycy.⁸

Na podstawie jednego z ostatnich badań prowadzonych na populacji północnej Holandii (ponad 20 000 osób) van den Berg i wsp. poczynili interesujące obserwacje. U osób z NAFLD, będących w eutyreozy, stwierdzali istotnie większe stężenia fT3 we krwi, przy istotnie niższych stężeniach fT4 w porównaniu z grupą kontrolną co skutkowało wyraźnym zwiększeniem ilorazu fT3/fT4 u tych chorych. Autorzy wiążą jednak ten fakt z otyłością stwierdzaną jednocześnie u większości z nich. W innym badaniu holenderskim (*The Rotterdam Study*) przeprowadzonym na ponad 9000 uczestnikach w okresie 10 lat stwierdzono istotny związek pomiędzy upośledzeniem funkcji tarczycy a ryzykiem wystąpienia NAFLD sugerując, iż niskie stężenie fT4 może być czynnikiem ryzyka wystąpienia tłuszczeniowej choroby wątroby.^{9,10}

Jak możemy pomóc chorym z NAFLD, jakie dać im zalecenia? Optymalne leczenie powinno poprawić rokowanie, zmniejszyć umieralność związaną z NASH oraz ryzyko progresji do marskości wątroby lub HCC lub przynajmniej powodować korzystne zmiany histopatologiczne w wątrobie.

Zalecenia:

- zmiana stylu życia (ograniczyć podaż energii o 500-1000 kcal/d, zmniejszenie masy ciała o 0,5-1 kg/tydz. cel: redukcja 7-10% masy ciała, utrzymać spożycie alkoholu poniżej proggu ryzyka tj. 30 g/d dla mężczyzn, 20 g/d dla kobiet, bez ograniczeń w picu kawy, trening i aktywność fizyczna 150-200 min/tydz. U chorych niereagujących na zmianę stylu życia chirurgia bariatryczna daje szansę zmniejszenia masy ciała i powikłań metabolicznych,
- farmakoterapia zarezerwowana jest dla chorych z NASH (pioglitazon, wit. E, statyny, kw. tłuszczowe n-3,
- transplantacja wątroby – u chorych na NASH w końcowym stadium choroby lub z HCC.

Leczenie ewentualnej dysfunkcji tarczycy wg wytycznych dotyczących ogólnej populacji. Obecnie brak jakichkolwiek istotnych zaleceń dotyczących szczególnych wskazań do suplementacji hormonów tarczycy u chorych z NAFLD.

Piśmiennictwo:

- 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-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64:1388-1402.
- Orci L.A., Gariani K., Oldani G. i wsp.: Exercise-based interventions for nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis and meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14:1398-1411.
- Younossi Z., Park H., Henry L. i wsp.: Extrahepatic manifestations of hepatitis C: a meta-analysis of prevalence, quality of life, and economic burden. *Gastroenterology* 2016; 150:1599-1608.
- Boonen E, Berghe GV. Endocrine responses to critical illness: novel insights and therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:1569-82.
- Peeters RP i wsp. Serum 3,3',5'-triiodothyronine (rT3) and 3,5,3'-triiodothyronine/rT3 are prognostic markers in critically ill patients and are associated with postmortem tissue deiodinase activities. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4559-65.
- VanWagner LB., Rinella ME. Extrahepatic manifestations of nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Hepatol Rep* 2016; 15:75-85.
- Eshraghian A., Jahromi A.H. Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: a systematic review. *World J Gastroenterol* 2014; 20:8102-8109.
- Jaruvongvanich V., Sanguankeo A., Upala S. Nonalcoholic fatty liver disease is not associated with thyroid hormone levels and hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Thyroid J* 2017; 6:208-215.
- van den Berg EH., van Tienhoven-Wind L., Amini M. i wsp. Higher free triiodothyronine is associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid subjects: the lifelines cohort study. *Metabolism* 2017; 67:62-71.
- Bano A., Chaker L., Plompen E. i wsp. Thyroid function and the risk of NASH: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:3204-3211.