

Otrzymano: 24.07.2018
 Zaakceptowano: 13.10.2018
 Opublikowano: 31.12.2018

Wielogniskowa stłuszczeniowa choroba wątroby a insulinooporność i miażdżyca tętnic wieńcowych – ocena współzależności

Multifocal fatty liver disease, insulin resistance and carotid atherosclerosis: exploring the interrelated relationship

Amr Shaaban Hanafy¹, Sherief Abd-Elsalam², Ayman F. Ahmed³, Mohammed M. Dawoud⁴

¹ Internal Medicine Department, Hepatogastroenterology Division, Zagazig University, Zagazig, Egipt

² Tropical Medicine Department, Division of Infectious Diseases, Tanta University, Tanta, Egipt

³ Diagnostic Radiology Department, Zagazig University, Zagazig, Egipt

⁴ Diagnostic Radiology Department, Tanta University, Tanta, Egipt

Adres do korespondencji: Dr. Amr Shaaban Hanafy, Internal Medicine Department, Hepatogastroenterology Division, Zagazig University, Sharkia, Zagazig, 44519, 40-Mostafa Fouad St.; tel.: +20110006186, e-mail: amrhanafy@zu.edu.eg

DOI: 10.15557/JoU.2018.0044

Słowa kluczowe

ogniskowe zmiany stłuszczeniowe, insulinooporność, dyslipidemia, miażdżyca tętnic wieńcowych, uogólniony stan zapalny

Keywords

focal fat, insulin resistance, dyslipidemia, carotid atherosclerosis, systemic inflammation

Abstract

Introduction: Multifocal fatty liver infiltrations are not uncommon ultrasonographic finding; they are explained by the presence of aberrant vascular supply independent of the portal circulation or insulin resistance. **Aim:** To study the significance of this ultrasonographic finding. **Methods:** A study group ($n = 96$) with multifocal fatty liver and two control groups: healthy subjects ($n = 100$) and patients with diffuse fatty liver disease ($n = 100$) were enrolled. They were tested for fasting blood glucose, lipid profile, transaminases, serum insulin, glycated hemoglobin, Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance, high-sensitivity C-reactive protein and liver stiffness in Fibroscan. **Results:** Patients with multifocal fatty liver showed a statistically significant higher values of serum transaminases, markers of insulin resistance, high-sensitivity C-reactive protein, and neutrophil lymphocyte ratio ($p < 0.05$). Lipid profile parameters were significantly higher ($p < 0.05$). Mean liver stiffness (9.8 ± 1.2 kPa) and carotid intima media thickness (1.16 ± 0.2 mm) were significantly higher when compared to healthy subjects and patients with diffuse fatty liver disease. Independent predictors of insulin resistance and premature carotid atherosclerosis in patients with multifocal fatty liver disease were: serum gamma-glutamyl transferase (odds ratio 1.69), high-sensitivity C-reactive protein (odds ratio 1.62), uric acid (odds ratio 1.55), very low-density lipoprotein (odds ratio 1.74), total cholesterol/high-density lipoprotein (odds ratio 1.58) and severity of liver stiffness measured by Fibroscan (odds ratio 1.9). **Conclusions:** Multifocal fatty liver is an aggressive form of nonalcoholic fatty liver disease and should be considered a radiological sign of insulin resistance that needs special attention and management.

Wstęp

W niedalekiej przyszłości choroba stłuszczeniowa wątroby stanie się nowym, rosnącym zagrożeniem, prowadzącym do zwiększonej chorobowości i umieralności związanej z patologią tego narządu. Choroba ta dotyczy prawie 30% osób dorosłych i ponad 50% osób z towarzyszącymi schorzeniami: cukrzycą i zespołem metabolicznym^(1,2).

Stłuszczenie wątroby wiąże się z podwyższoną zawartością trójglicerydów w wątrobie i może dotyczyć całego narządu lub występować ogniskowo w postaci ograniczonej z obszarami wolnymi od procesu stłuszczeniowego⁽³⁾. Chorobę można zidentyfikować w specyficznych lokalizacjach, np. w dole pęcherzyka żółciowego, w okolicy podtorebkowej oraz w rejonie wrót wątroby. Ogniskowe stłuszczenie wątroby może być pojedyncze lub mnogie oraz prezentować się w sposób geograficzny, bez obecności efektu masy. Stanowi wyzwanie diagnostyczne, ponieważ może zostać błędnie rozpoznane jako zmiana guzowata (pseudoguz); pomocne w różnicowaniu może być obrazowanie rezonansem magnetycznym^(4,5).

Badanie tomografem komputerowym jamy brzusznej u zdrowych osób dorosłych wykazało zmiany stłuszczeniowe w 9,7% przypadków, z których 9% stanowiły zmiany ogniskowe i pojedyncze, a 22% – zmiany ogniskowe i mnogie. Częstość występowania zwiększa się wraz z wiekiem i otyłością centralną⁽⁶⁾.

Obecność pojedynczej zmiany stłuszczeniowej wątroby tłumaczy się nieprawidłowym dopływem krwi do narządu, który jest niezależny od krążenia wrotnego i komunikuje się z gałęziami wewnątrzwątrobowymi układu wrotnego w zmiennym stopniu, np. z żyłami pęcherzyka żółciowego, żyłami nadbrzuszo-okolopępkowymi⁽⁷⁾ oraz układem żył okołozółciowych Couinauda drenujących głowę trzustki⁽⁸⁾. Dostarczane w ten sposób stężenia insuliny są wyższe niż

te dostarczane przez układ wrotny, co prowadzi do ogniskowego stłuszczenia wątroby. Za stłuszczenie wieloogniskowe może być odpowiedzialna dysfunkcja śródbłonna związana z zaburzeniami metabolicznymi⁽⁹⁾.

Potencjał miażdżycowy choroby stłuszczeniowej wątroby można przewidzieć, jeśli przebiega ona z hipertrójglicerydemią, obniżeniem poziomu lipoproteiny wysokiej gęstości (HDL-C) oraz podwyższeniem poziomu lipoproteiny niskiej gęstości (LDL) lub podwyższeniem stężenia VLDL^(10,11).

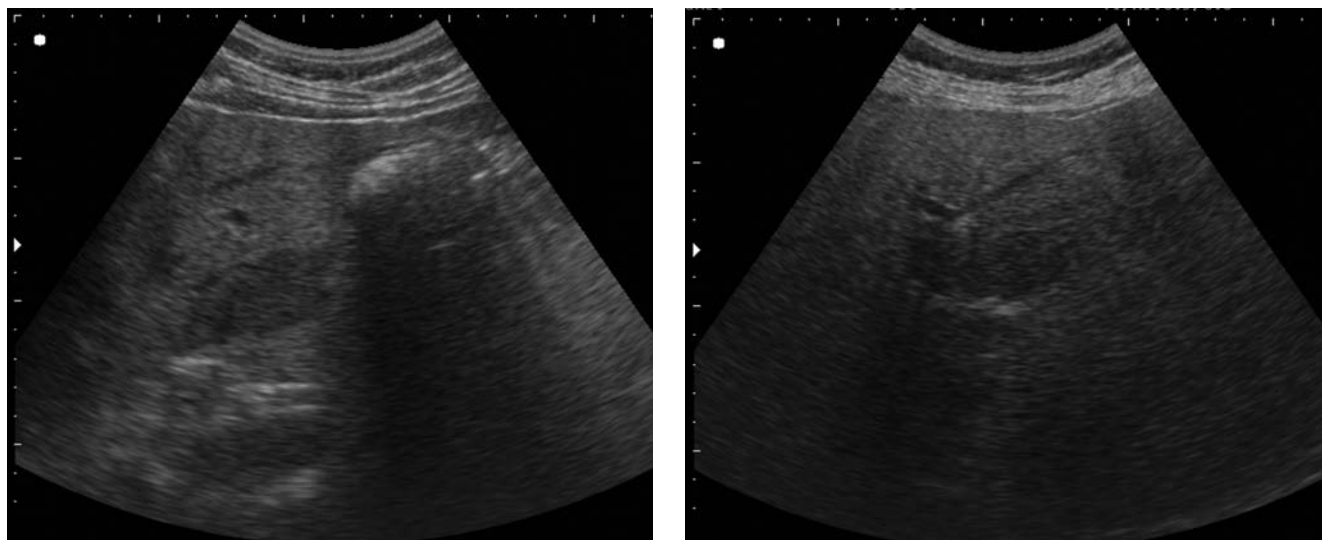
W przypadku insulinooporności tkanka tłuszczowa staje się oporna na przeciwlipolityczne działanie insuliny przy wzmożonym wydzielaniu kwasów tłuszczowych, co prowadzi do zwiększenia syntezy trójglicerydów w wątrobie i lipotoksyczności⁽¹²⁾.

Celem pracy jest ocena istotności klinicznej obecności wieloogniskowej choroby stłuszczeniowej wątroby w badaniu ultrasonograficznym oraz określenie różnicy w stopniu sprężystości wątroby, profilu lipidowym i wzmożonym uogólnionym stanie zapalnym w odniesieniu do postaci rozlanej choroby.

Materiał i metody

Wybór pacjentów

Badanie obserwacyjne prowadzono w okresie od maja 2012 do sierpnia 2017 roku. Z grupy 952 pacjentów ze stłuszczeniową chorobą wątroby i klinicznie istotnym ryzykiem zespołu sercowo-metabolicznego, na który składały się: otyłość brzuszna z obwodem talii ponad 88 cm u kobiet i 102 cm u mężczyzn, ciśnienie krwi $\geq 130/85$ mm Hg lub stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych oraz wskaźnik masy ciała (*body mass index*, BMI) >25 , wyodrębniono 96 chorych (10,1%) z wieloogniskową stłuszcze-



Ryc. 1. Obraz ultrasonograficzny: ograniczone obszary wolne od procesu stłuszczeniowego jako zmiany hipoechogeniczne w stłuszczonej wątrobie

niową chorobą wątroby (*focal fatty liver*, FFL) rozpoznana w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej⁽¹³⁾.

Grupy kontrolne

W celach porównawczych wyodrębniono grupę chorych z postacią rozlaną choroby tłuszczaczeniowej wątroby (*diffuse fatty liver*, DFL) ($n = 100$) oraz grupę osób zdrowych ($n = 100$), dopasowanych pod względem wieku i płci do grupy badanej.

Pacjenci zgłosili się do Przychodni Chorób Wątroby Uniwersytetu w Zagazig i szpitali uniwersyteckich w Tancie w Egipcie w celu diagnostyki bólu w rejonie prawego nadbrzusza, refluksu żołądkowo-przełykowego, niestrawności lub zaburzeń poziomu glukozy we krwi.

Do **kryteriów wykluczenia** należały: zakażenie wirusem HCV lub HBV, stosowanie leków mogących powodować zmiany tłuszczaczeniowe (metotreksat, gryzeofulwina, tamoksyfen, leki steroidowe, kwas walproinowy i amiodaron) lub insulinooporność (beta-adrenolityki, leki sterydowe, leki immunosupresyjne, tiazydowe leki moczopędne,

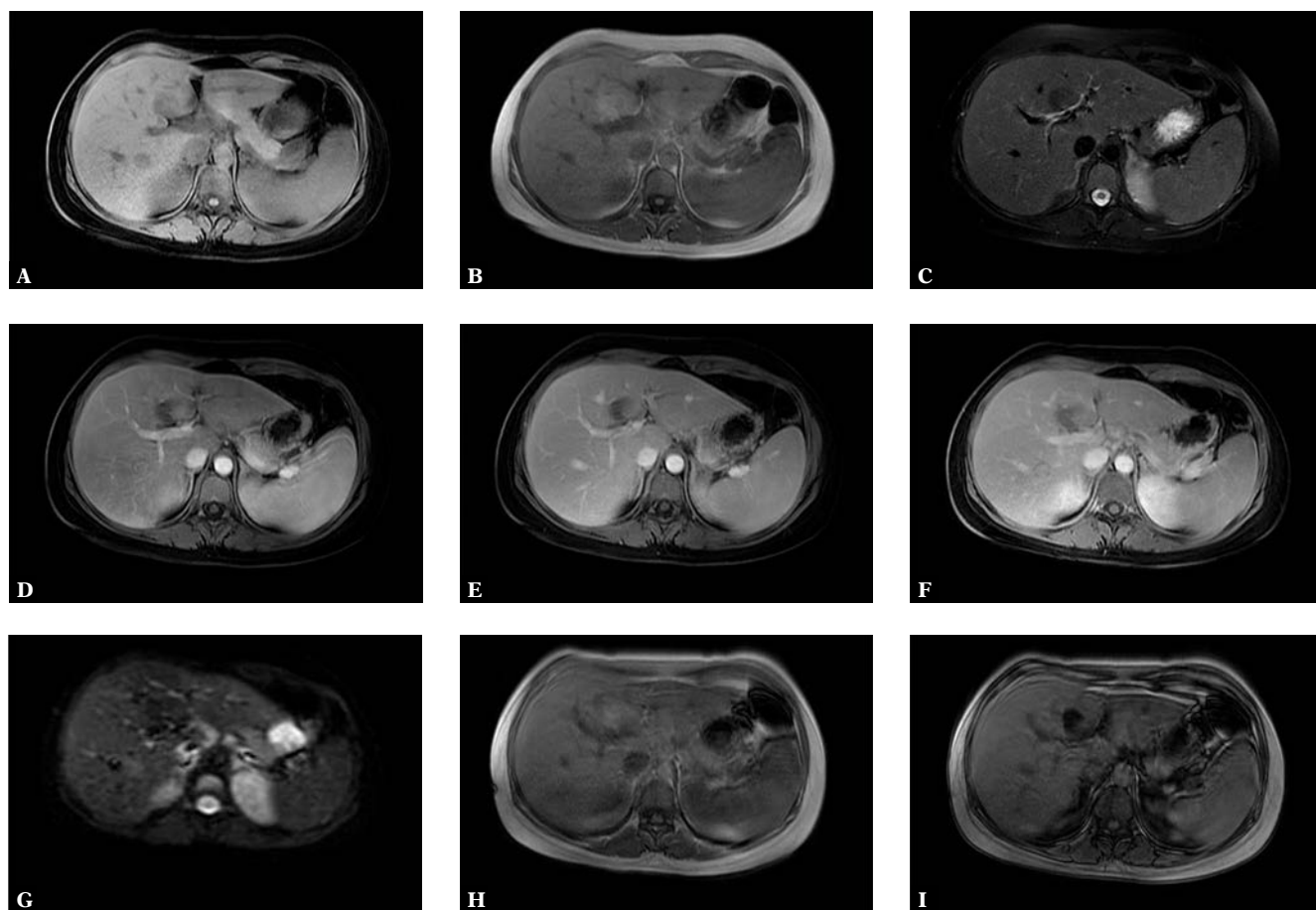
leki przeciwpsychotyczne, takie jak klozapina i risperidon), używanie alkoholu, ciąża i palenie papierosów.

Badanie zatwierdziła komisja bioetyczna Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu w Zagazig w kwietniu 2012 roku (numer zatwierdzenia: 3778/2012). Od każdego pacjenta uzyskano pisemną zgodę przed włączeniem do badania. Protokół badania jest zgodny z wytycznymi Deklaracji helsińskiej z roku 1975 i jej późniejszych poprawek.

Analiza laboratoryjna

Oceniono morfologię krwi w celu określenia wskaźnika neutrofilowo-limfocytowego (*neutrophil lymphocyte ratio*, NLR) oraz enzymów wątrobowych: ALT, AST i GGT, z przyjętymi wartościami odcięcia na poziomie 30, 26 i 29 U/l, ponieważ wiążą się one ze zwiększonym ryzykiem uszkodzenia hepatocytów w mechanizmie tłuszczaczenia⁽¹⁴⁾.

Wysoko czułe białko C-reaktywne (*high sensitivity C-reactive protein*, hsCRP) mierzono z zastosowaniem wysoce czulej metody nefelometrycznej. Ryzyko względne zdarzeń



Ryc. 2. Mnogie zmiany ogniskowe w wątrobie; największa, mierząca 34×28 mm w segmencie IV. Brak wzmocnienia we wszystkich fazach badania; wysoka intensywność w obrazach T1-zależnych, niska intensywność w sekwencjach z tłumieniem tkanki tłuszczowej oraz wysoka intensywność w fazie ze spadkiem intensywności w przeciwfazie: **A.** przed podaniem kontrastu; **B.** obraz T1-zależny; **C.** supresja tkanki tłuszczowej; **D.** faza tętnicza; **E.** faza żylna; **F.** faza późna; **G.** obrazowanie dyfuzyjne (*diffusion-weighted images*, DWI); **H.** w fazie (*in-phase*); **I.** w przeciwfazie (*out-of-phase*)

sercowo-naczyniowych oceniano na podstawie hsCRP jako: niskie – CRP <1,0 mg/l, średnie – CRP 1,0–3,0 mg/l lub wysokie – CRP >3,0 mg/l⁽¹⁵⁾.

Poziom insuliny w surowicy mierzono ilościowo za pomocą elektrochemiluminescencji (ECLIA) z punktem odcięcia na poziomie 8,64 μ IU. Insulinooporność oceniono na podstawie homeostatycznego modelu oceny insulinooporności (*homeostatic model assessment of insulin resistance*, HOMA-IR), stosując następujący wzór: glikemia na czczo (mg/dl) \times insulina na czczo (μ U/ml) / 405. Wartość >2 wskazywała na insulinooporność⁽¹⁶⁾. Określono też glikemię na czczo oraz poziom HbA_{1c}⁽¹⁷⁾.

Stężenie trójglicerydów (TG), cholesterolu całkowitego oraz HDL-C w surowicy określono z zastosowaniem metody spektrofotometrycznej u chorych pozostających na czczo przez 12 godzin w nocy. Stężenie LDL-C oceniono za pomocą formuły Friedewalda: LDL-C (mg/dl) = TC (mg/dl) – HDL-C (mg/dl) – TG (mg/dl)/5⁽¹⁸⁾. Wartości VLDL oparto na poziomie TG, dzieląc wartość TG przez 5⁽¹⁹⁾. Określono także stosunek cholesterolu całkowitego do frakcji HDL oraz stosunek frakcji LDL do HDL⁽²⁰⁾.

Biomarkerami korelującymi ze stłuszczeniem wątroby były stężenie kwasu moczowego w surowicy oceniane na czczo oraz poziom ferrytyny w surowicy, które określono ilościowo metodą ECLIA za pomocą analizatora Cobas e411^(21,22).

Badanie ultrasonograficzne

W badaniu ultrasonograficznym można trafnie rozpoznać stłuszczenie z czułością na poziomie 94% i swoistością sięgającą 84%, kiedy obejmuje ono ponad 20% wątroby⁽²³⁾. Badanie przeprowadzał jeden radiolog, nieznający danych klinicznych pacjentów, stosując aparat Toshiba 770 25A z głowicą konweksową o częstotliwości 3,5 MHz. Stłuszczenie wątroby definiowano jako rozlane zwiększenie echa w miąższu wątroby w porównaniu z miąższem nerki na podstawie standardowych kryteriów⁽²⁴⁾. Ogniskową chorobę stłuszczeniową wątroby oceniano, biorąc pod uwagę obszar, rozmiar i liczbę stłuszczeniowych zmian ogniskowych. Zmiany te różnicowano z mnogimi hiperechogenicznymi przerzutami do wątroby lub mnogimi naczyniakami w trójfazowym dynamicznym badaniu rezonansem magnetycznym za pomocą aparatu Tesla 1.5.

Pomiar sprężystości wątroby

Sprężystość wątroby oceniał jeden lekarz, nieznający danych klinicznych pacjentów, za pomocą urządzenia FibroScan® (Echosens, Paryż, Francja). Liczba pomiarów wyniosła 10, wskaźnik powodzenia \geq 60%, przedział międzykwartylowy \leq 25%. W badaniu ocenia się sprężystość wątroby w objętości prawie 100 razy większej niż w przypadku biopsji. Sztywność na poziomie 2,5–7 kPa oznaczała F0–1, na poziomie 7–9,5 kPa – F2, na poziomie 9,5–12,5 kPa – F3 oraz na poziomie >12,5 kPa – marskość. Stosowano głowicę XL⁽²⁵⁾.

Grubość błony wewnętrzno-środkowej tętnic wieńcowych

Tętnice wieńcowe oceniał dwustronnie ten sam doświadczony radiolog, nieznający danych klinicznych i laboratoryjnych uczestników badania. W tym celu wykonano badania B-mode duplex, stosując głowicę liniową o częstotliwości 7,5 MHz oraz aparat Siemens G60®. Grubość błony wewnętrzno-środkowej (*intima-media thickness*, IMT) tętnic wieńcowych definiowano jako odległość od styku światła tętnicy i błony wewnętrznej do styku błony środkowej i błony zewnętrznej. Wartość >0,9 mm uznawano za nieprawidłową⁽²⁶⁾.

Biopsja wątroby

U chorych z poziomem transaminazy dwukrotnie przekraczającym normę, sztywnością wątroby wynoszącą \geq 10 kPa i zwiększonym IMT tętnic wieńcowych, którzy zgodzili się na zabieg, wykonano biopsję największej zmiany w wątrobie pod kontrolą USG. W analizie histologicznej wykorzystano barwienie hematoksyliną i eozyną, a w celu wykrycia zwłóknienia wykorzystano barwienie trójbarwne według Massona.

Analiza statystyczna

Dane analizowano w programie SPSS Statistics, wersja 20 dla systemu Windows (SPSS Inc., Chicago, USA). Zmienne ciągle opisano jako średnie \pm odchylenie standardowe oraz, w stosownych przypadkach, błąd standardowy. Test chi-kwadrat zastosowano dla zmiennych skategoryzowanych jako częstość i odsetek. Analizę wariancji przeprowadzono z zastosowaniem testów *post hoc*. Do oceny związku między zmiennymi ryzyka o normalnym i nienormalnym rozkładzie stosowano odpowiednio współczynnik korelacji Pearsona oraz współczynnik korelacji rang Spearmana. Analiza regresji logistycznej służyła wyjaśnieniu niezależnych związków między insulinoopornością, IMT tętnic wieńcowych oraz ogniskowym stłuszczeniem wątroby. Iloraz szans obliczono na podstawie rozkładu wykładniczego z parametrem beta.

Wyniki

Do badania włączono 96 chorych z wieloogniskowym stłuszczeniem wątroby – grupa FFL (Ryc. 1). Ich wyjściowe cechy demograficzne oraz wyniki badań laboratoryjnych i radiologicznych porównano z danymi dwóch grup kontrolnych, składających się ze 100 zdrowych osób: 83 mężczyzn i 17 kobiet oraz 100 chorych z rozlanym stłuszczeniem wątroby (grupa DFL): 80 mężczyzn i 20 kobiet (Tab. 1).

Rozpoznanie wieloogniskowej postaci choroby stłuszczeniowej wątroby oparto na badaniu USG jamy brzusznej, które wykazało dobrze odgraniczone zmiany hiperechogeniczne na obszarze całej wątroby w liczbie $12,7 \pm 4,3$. W celu różnicowania tych zmian od mnogich hiperechogenicznych przerzutów do wątroby lub też mnogich naczyniaków wy-

konano trójfazowe badanie rezonansem magnetycznym z wykorzystaniem aparatu 1.5 Tesla. Na niewzmocnionych obrazach T1-zależnych w fazie (*in-phase*) zmiany nie były widoczne ze względu na izointensywność mięszu wątroby. Jednak na obrazach T1-zależnych w przeciwfazie (*out-of-phase*) zmiany przedstawiały się jako obszary hipointensywne, co jest wysoce spójne z obecnością komponentu tłuszczowego. Ponadto w późnej fazie wątrobowo-żółciowej zmiany te nadal uwidoczniały się jako dobrze odgraniczone, hipointensywne ogniska kontrastujące z otaczającą tkanką wątroby, która cechowała się bardziej intensywnym sygnałem z uwagi na prawidłowy wychwyt gadolinu (Ryc. 2).

Stwierdzono statystycznie znamienne różnicę w zakresie BMI, które było wyższe w grupach DFL i FFL w porównaniu z grupą osób zdrowych, oraz nieistotną statystycznie różnicę między grupą DFF i FFL ($p = 0,19$). Wartości AST, ALT i GGT były istotnie wyższe w grupie FFL w porównaniu z grupą DFL i osób zdrowych ($p = 0,036; 0,003; 0,03$), bez istotnych różnic pomiędzy grupą DFL a grupą kontrolną ($p = 0,062; 0,2; 0,12$).

Wartości markerów uogólnionego stanu zapalnego, takich jak hsCRP i NLR, były istotnie wyższe w grupie FFL ($p = 0,001; 0,04$) w porównaniu z grupą DFL i osób zdrowych, bez istotnych różnic pomiędzy grupą osób zdrowych a grupą DFL w zakresie NLR ($p = 0,34$) (Tab. 1).

Znamienne wyższe wartości sztywności wątroby w badaniu z użyciem FibroScanu zaobserwowano w grupach FFL i DFL w porównaniu z grupą osób zdrowych (badanie to wykonano u 10 osób) ($p = 0,001$), bez istotnej różnicy między grupami FFL i DFL ($p = 0,19$). Grubość błony wewnętrzno-środkowej (IMT) tętnic wieńcowych była istotnie wyższa w grupach FFL i DFL w porównaniu z osobami zdrowymi ($p = 0,023$), ale była też wyższa w grupie FFL niż w grupie DFL, choć różnica ta nie była istotna statystycznie ($p = 0,21$) (Tab. 1).

W Tab. 2 przedstawiono średnie wartości parametrów metabolicznych w badanych grupach; wartości FBS i insuliny były znamienne wyższe w grupie FFL (odpowiednio $p = 0,034; 0,001$), bez istotnych różnic między grupami DFL i osobami zdrowymi ($p = 0,068; 0,16$). Zaobserwowano znamienne wyższe wyniki HbA_{1c} i HOMA-IR w grupie FFL ($p = 0,03; 0,04$), bez istotnych różnic między grupą DFL a osobami zdrowymi ($p = 0,15; 0,21$). Wartości ferrytyny i kwasu moczowego w surowicy były istotnie wyższe w grupie FFL ($p = 0,005; 0,04$), bez istotnych różnic między grupą FFL a DFL (odpowiednio $p = 0,53; 0,67$).

Wartości TG, cholesterolu całkowitego oraz LDL-C w surowicy były istotnie wyższe w grupach FFL i DFL w porównaniu z osobami zdrowymi, a wyniki były wyższe w grupie FFL niż w grupie DFL ($p = 0,02; 0,042; 0,003$). Wartości VLDL-C były istotnie wyższe w grupie FFL niż DFL i u osób zdrowych ($p = 0,02$), bez istotnych różnic między osobami zdrowymi a grupą DFL ($p = 0,13$). Stosunek cholesterolu całkowitego do frakcji HDL oraz stosunek frakcji LDL do HDL był znamienne wyższy w grupie FFL niż w grupie DFL i u osób zdrowych ($p = 0,001; 0,02$). Warto-

ści te były także istotnie wyższe w grupie DFL niż u osób zdrowych ($p = 0,002; 0,001$).

U chorych z wartościami transaminaz przekraczającymi normy ponad dwukrotnie i ze sztywnością wątroby ≥ 10 kPa, którzy wyrazili zgodę ($n = 10$) na badanie, przeprowadzono biopsję przezskórną wątroby. Wykazano brak cech neoplazji, mieszane stłuszczeniowe zmiany mikro- i makropęcherzykowe z naciekiem limfocytarnym ($n = 10$), zwyrodnienie balonowate ($n = 4$) i przegrody włókniste ($n = 6$).

Wartość odcięcia dla sprężystości wątroby w badaniu z wykorzystaniem FibroScanu, związana z nasileniem zmian stłuszczeniowych w badaniu histologicznym, wynosiła 8 kPa z czułością 94%, swoistością 95%, AUC 0,845; 95% CI 0,93–0,97. Wartość odcięcia dla sztywności wątroby w grupie FFL związana z insulinoopornością wynosiła 9,3 kPa z czułością 93,1%, swoistością 97,9%, AUC 0,93; 95% CI 0,96–0,99. Dane przedstawiono na Ryc. 3.

Zmiennymi korelującymi ze stopniem sztywności wątroby w badaniu aparatem FibroScan i zarazem wykazującymi potencjał fibrogenny były: GGT ($r = 0,454; p = 0,001$), AST ($r = 0,335; p = 0,002$), ferrytyna ($r = 0,553; p = 0,000$), stosunek cholesterolu całkowitego do frakcji HDL ($r = 0,346; p = 0,001$) i VLDL-C ($r = 0,256; p = 0,004$).

Występowanie insulinooporności i przedwczesnej miażdżycy tętnic wieńcowych w grupie FFL było istotnie skorelowane z: GGT ($r = 0,654; p = 0,000$), hsCRP ($r = 0,635; p = 0,000$), NLR ($r = 0,439; p = 0,001$), kwasem moczowym ($r = 0,548; p = 0,000$), ferrytyną ($r = 0,453; p = 0,000$), trójglicerydami ($r = 0,321; p = 0,000$), LDL ($r = 0,534; p = 0,000$), stosunkiem cholesterolu całkowitego do frakcji HDL ($r = 0,546; p = 0,001$), stosunkiem frakcji LDL do HDL ($r = 0,501; p = 0,001$), VLDL-C ($r = 0,456; p = 0,000$) i sprężystością w badaniu aparatem FibroScan ($r = 0,645; p = 0,000$).

Niezależnymi predyktorami insulinooporności i przedwczesnej miażdżycy tętnic wieńcowych u chorych z grupy FFL były: GGT ($\beta = 0,402, p = 0,000, OR [odds ratio - iloraz szans] 1,69$), hsCRP ($\beta = 0,390, p = 0,000, OR 1,62$), kwas moczowy ($\beta = 0,323, p = 0,000, OR 1,55$), VLDL-C ($\beta = 0,424, p = 0,000, OR 1,74$), stosunek cholesterolu do frakcji HDL ($\beta = 0,389, p = 0,000, OR 1,58$) i stopień sztywności wątroby w badaniu aparatem FibroScan ($\beta = 0,490, p = 0,000, OR 1,9$).

Omówienie

Ogniskową postać stłuszczenia wątroby można pomylić ze zmianami przerzutowymi lub naciekającymi złoгами. Niemniej rozpoznaje się ją na podstawie typowej dystrybucji zmian oraz braku inwazji okolicznych naczyń krwionośnych^(27,28).

Wielogniskowe stłuszczenie wątroby wiąże się z brakiem równowagi metabolicznej, szczególnie insulinoopornością lub cukrzycą typu 2 z podkreśloną odpowiedzią zapalną. Potwierdza to fakt, że charakter ogniskowy inicjują dys-

funkcja śródbłonka oraz miejscowy stan niedokrwienia wywołany przez hiperinsulinemię, co jeszcze bardziej nasila stłuszczenie wątroby poprzez zakłócenie szlaku zależnego od kinazy 3-fosfatydiloinozytolu, prowadząc do zaburzenia równowagi między tlenkiem azotu a endotheliną-1⁽²⁹⁾. W przypadku insulinooporności procesy glukoneogenezy i lipogenezy są wzmożone ze względu na bezpośrednią aktywację czynnika transkrypcyjnego białka wiążącego sterolowy element regulatorowy 1 (*sterol regulatory element-binding protein 1*, SREBP-1)⁽³⁰⁾.

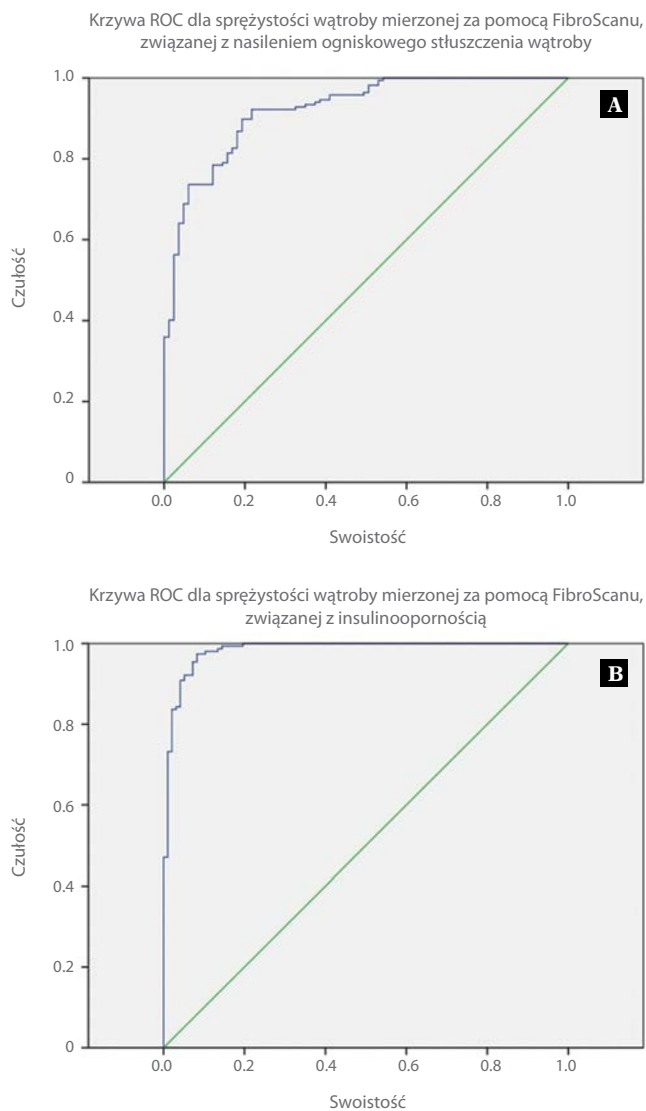
Dysfunkcja śródbłonka jest ważną zmienną w występowaniu miażdżycy. Grubość błony wewnętrzno-środkowej tętnic wieńcowych to istotny objaw radiologiczny subklinicznej miażdżycy, dzięki któremu możliwe jest przewidzenie wystąpienia choroby niedokrwiennej serca i wylewu w przyszłości⁽³¹⁾. Korelacja między stłuszczeniowymi zmianami ogniskowymi a miażdżycą tętnic wieńcowych nie została dotąd zbadana. Ogólnie niealkoholową chorobę stłuszczeniową wątroby (*nonalcoholic fatty liver disease*, NAFLD) łączy się z przewlekłym stanem zapalnym ze zwiększonym ryzykiem występowania subklinicznej postaci miażdżycy⁽³²⁾, a progresja NAFLD w badaniu histologicznym jest w sposób niezależny związana ze zwiększeniem wartości IMT tętnic wieńcowych⁽³³⁾.

Do opisanego badania włączono 96 chorych z wieloogniskowym stłuszczeniem wątroby jako podtypem NAFLD, rozpoznanym w badaniu USG i potwierdzonym w dynamicznym trójfazowym badaniu rezonansem magnetycznym.

Istotność tego objawu radiologicznego oceniono w odniesieniu do grupy chorych z rozlaną postacią stłuszczenia wątroby oraz do osób zdrowych. Ogniskowe stłuszczenie wątroby może stanowić wczesną fazę agresywnej postaci NAFLD. Wskazuje na to występowanie statystycznie istotnych wyższych wartości AST, ALT, GGT i sztywności w badaniu aparatem FibroScan ($9,8 \pm 1,2$ kPa), reprezentującej stopnie F2–3, co sugeruje charakter fibrogenny zmian. Potwierdzają to wyniki biopsji, pomimo że wartości transaminaz w surowicy mogą być prawidłowe u niektórych chorych z rozpoznaniem niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (*nonalcoholic steatohepatitis*, NASH)⁽³⁴⁾.

Markery insulinooporności, takie jak poziom insuliny w surowicy i wskaźnik HOMA-IR, a także markery subklinicznego stanu zapalnego, takie jak hsCRP i NLR, były znacząco wyższe w grupie FFL niż w innych podgrupach. Hs-CRP może stanowić nieinwazyjny marker odpowiedzi zapalnej w NAFLD oraz służyć jako predyktor występowania tej choroby w przyszłości u zdrowych osób dorosłych z wartościami w górnej granicy normy^(35,36). NLR jest skutecznym i niedrogim markerem, który w korelacji z progresją w badaniu histologicznym w NASH jest lepszy od białka C-reaktywnego⁽³⁷⁾.

Biomarkery metaboliczne, takie jak ferrytyna w surowicy i kwas moczowy, były znacząco wyższe w grupie FFL, co dowodzi, że ferrytyna i kwas moczowy cechują się obecnością wzajemnie powiązanego szlaku patogenetycznego i wią-



Ryc. 3. Krzywa ROC wartości odcięcia dla sztywności wątroby, związana z nasileniem zmian stłuszczeniowych (A) i insulinoopornością (B)

żą się z dysfunkcją śródbłonka, co sprzyja rozwojowi stłuszczenia wątroby u chorych z zespołem metabolicznym⁽³⁸⁾.

Stężenie TG, VLDL, stosunek cholesterolu całkowitego do frakcji HDL i stosunek frakcji LDL do HDL były znacząco wyższe w grupie FFL. Wyższe stężenie frakcji LDL wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia NAFLD, nawet u nieotyłych pacjentów⁽³⁹⁾ i u chorych z wysokim stosunkiem cholesterolu całkowitego do frakcji HDL lub TG do HDL^(40–42).

Według naszej wiedzy nie przeprowadzono dotąd badań oceniających występowanie aterogennej dyslipidemii w przebiegu wieloogniskowej choroby stłuszczeniowej wątroby bądź też oceniających związane z nią potencjalne zagrożenia lub ryzyko metaboliczne.

Podsumowując, niniejsze badanie dostarcza ważnych informacji na temat zaniedbanego podtypu NAFLD, ce-

Zmienna	Rozlane stłuszczenie wątroby	Ogniskowe stłuszczenie wątroby	Osoby zdrowe	P
N	100	96	100	0,6*
Płeć (M/K)	80/20	70/26	83/17	0,23*
Wiek	36,7 ± 1,8	37,6 ± 2,7	36 ± 0,2	0,17
BMI (kg/m ²)	28,3 ± 1,4	28,9 ± 2,6	24,3 ± 1,1	0,03
AST (IU/l)	32,7 ± 4,6	77,5 ± 28,4	26 ± 3	0,036
ALT (IU/l)	37,3 ± 4	88,2 ± 33,7	27 ± 5	0,003
GGT (IU/l)	30,2 ± 4,6	57,8 ± 20	23 ± 5	0,03
Albuminy (g/dl)	4,3 ± 0,5	4,4 ± 0,2	4,5 ± 0,4	0,1
Bilirubina całkowita (mg/dl)	1 ± 0,1	1,12 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,2
HsCRP (mg/l)	2,3 ± 0,85	4,8 ± 1,1	0,66 ± 0,35	0,001
NLR	1,6 ± 0,1	2,7 ± 0,7	1,56 ± 0,4	0,04
FibroScan (kPa)	9,6 ± 0,9	9,8 ± 1,2	3,6 ± 1,2 (10 pacjentów)	0,01
IMT tętnic wieńcowych (mm)	1,02 ± 0,1	1,16 ± 0,2	0,88 ± 0,05	0,023

* Wartość p w teście chi-kwadrat, inne wartości z jednoczynnikowej analizy ANOVA; p < 0,05 przyjęto jako poziom istotności statystycznej.

Tab. 1. Wychłociowe dane laboratoryjne, metaboliczne i z badania aparatem FibroScan uzyskane w ocenianych grupach

Zmienna	Rozlane stłuszczenie wątroby (n = 100)	Ogniskowe stłuszczenie wątroby (n = 96)	Osoby zdrowe (n = 100)	P
FBS (mg/dl)	93,5 ± 5,3	105 ± 20	82 ± 6	0,034
Insulina	6,1 ± 0,7	9,3 ± 1,8	5,1 ± 0,3	0,001
HbA _{1c} %	5,2 ± 0,37	6,7 ± 0,9	4,4 ± 0,37	0,03
HOMA-IR	1,4 ± 0,2	2,64 ± 0,6	1,3 ± 0,3	0,04
Ferrytyna (ng/dl)	326 ± 18,7	352,3 ± 81,1	183 ± 13	0,005
Kwas moczowy (mg/dl)	6,5 ± 0,4	6,8 ± 1,6	4,2 ± 0,6	0,04
TG (mg/dl)	143,7 ± 21,3	173 ± 10,8	122 ± 9	0,02
LDL (mg/dl)	157 ± 12,1	220,3 ± 13,3	99,2 ± 8,9	0,003
HDL (mg/dl)	37,3 ± 4,9	35,7 ± 3,2	44,3 ± 6,2	0,3
VLDL (mg/dl)	27,8 ± 6,9	34,7 ± 4,3	23,7 ± 5,6	0,02
Cholesterol całkowity	220,4 ± 18,5	292,6 ± 12,4	173,6 ± 11,5	0,032
Stosunek cholesterol całkowity/HDL	5,72 ± 1,9	7,8 ± 1,4	3,7 ± 0,9	0,001
Stosunek LDL/HDL	4,33 ± 2,6	5,9 ± 2,4	2,39 ± 0,7	0,02

* Wartość p w jednoczynnikowej analizie ANOVA; p < 0,05 przyjęto jako poziom istotności statystycznej.

Tab. 2. Średnie wartości zmiennych metabolicznych w ocenianych grupach

chującego się wieloogniskowym odkładaniem tłuszczu w wątrobie i mogącego wskazywać na występowanie bardziej agresywnych cech histologicznych lub zwiastować ich rozwój. Chorobę tę powinno się więc traktować jako agresywną postać NASH. Wykazano, że wiąże się ona również z wyższym ryzykiem występowania przedwczesnej miażdżycy tętnic. Ogniskowe stłuszczenie wątroby należy uznać za radiologiczny objaw insulinooporności, wymagający szczególnej uwagi i postępowania.

Podziękowania

Pragnę podziękować pracownikom Oddziałów Patologii Klinicznej i Radiologii Diagnostycznej uniwersytetów w Zagazig i Tancie za ich pomoc w niniejszym badaniu.

Piśmiennictwo

- Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi ZM: Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in the United States and the rest of the world. *Clin Liver Dis* 2016; 20: 205–214.
- Calzadilla Bertot L, Adams LA: The natural course of non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci* 2016; 17: pii: E774.
- Kawano Y, Cohen DE: Mechanisms of hepatic triglyceride accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2013; 48: 434–441.
- Hamer OW, Aguirre DA, Casola G, Lavine JE, Woenckhaus M, Sirlin CB: Fatty liver: imaging patterns and pitfalls. *Radiographics* 2006; 26: 1637–1653.
- Tom WW, Yeh BM, Cheng JC, Qayyum A, Joe B, Coakley FV: Hepatic pseudotumor due to nodular fatty sparing: The diagnostic role of opposed-phase MRI. *Am J Roentgenol* 2004; 183: 721–724.
- el-Hassan AY, Ibrahim EM, al-Mulhim FA, Nabhan AA, Chammas MY: Fatty infiltration of the liver: analysis of prevalence, radiological and clinical features and influence on patient management. *Br J Radiol* 1992; 65: 774–778.
- Yoshimitsu K, Honda H, Kuroiwa T, Irie H, Aibe H, Shinozaki K *et al.*: Unusual hemodynamics and pseudolesions of the noncirrhotic liver at CT. *Radiographics* 2001; 21: S81–S96.
- Couinaud C: The parabiliary venous system. *Surg Radiol Anat* 1988; 10: 311–316.
- Khalili K, Lan FP, Hanbidge AE, Muradali D, Oreopoulos DG, Wanless IR: Hepatic subcapsular steatosis in response to intraperitoneal insulin delivery: CT findings and prevalence. *Am J Roentgenol* 2003; 180: 1601–1604.
- Sonmez A, Nikolic D, Dogru T, Ercin CN, Genc H, Cesur M *et al.*: Low- and high-density lipoprotein subclasses in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Lipidol* 2015; 9: 576–582.
- Jiang ZG, Tapper EB, Connelly MA, Pimentel CF, Feldbrugge L, Kim M *et al.*: Steatohepatitis and liver fibrosis are predicted by the characteristics of very low density lipoprotein in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2016; 36: 1213–1220.
- Arner P: Insulin resistance in type 2 diabetes: role of fatty acids. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18 (Suppl. 2): S5–S9.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA *et al.*: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735–2752.
- Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E *et al.*: Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 1–10.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M *et al.*: Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice: A statement for health-care professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499–511.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–419.
- American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33: S62–S69.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść niniejszej publikacji oraz rościć sobie do niej prawo.

Dr Amr Hanafy jest gwarantem pracy i sprawując tę funkcję, miał pełen dostęp do wszystkich danych wykorzystanych w badaniu, jak też bierze odpowiedzialność za rzetelność danych i dokładność ich analizy.