

Διαβητικό λιπώδες ήπαρ

Περίληψη

Σ. Μπακατσέλος

Ο όρος λιπώδες ήπαρ υποδηλώνει την συσσώρευση λίπους στο ήπαρ με τη μορφή τριγλυκεριδίων σε αναλογία που υπερβαίνει το 5% του βάρους του. Η ισορροπία μεταξύ αποθήκευσης τριγλυκεριδίων στο ήπαρ και στο λιπώδη ιστό είναι πολύ ευαίσθητη και διαταράσσεται εύκολα υπέρ της μεταφοράς των τριγλυκεριδίων προς το ήπαρ. Είναι δύσκολο να εκτιμήσουμε επακριβώς την συχνότητα του λιπώδους ήπατος στο διαβητικό πληθυσμό μια και χρειάζεται διαδερμική βιοψία για τον ακριβή προσδιορισμό της. Αναφέρεται συχνότητα με μεγάλη απόκλιση και συγκεκριμένα στον IDDM (τύπος 1) είναι χαμηλή (4 έως 7%) και στον NIDDM (τύπος 2) είναι υψηλή (21-78%). Η διαβητική ηπατική στεάτωση γενικά είναι αντιστρέψιμη (εύκολα στον IDDM και δυσκολότερη στον NIDDM), ασυμπτωματική και γίνεται είτε υπό την μορφή των μικροσταγονιδίων είτε των μεγαλοσταγονιδίων. Η ηπατοκυτταρική βλάβη ή νέκρωση συνήθως είναι ήπια και δεν συνοδεύεται από διήθηση με φλεγμονώδη κύτταρα. Τα εργαστηριακά ευρήματα της ηπατικής λειτουργίας και βλάβης τείνουν να είναι φυσιολογικά. Μικρή αύξηση των τρανσαμινασών ανέρχεται στο 18% μη επιλεγμένων ασθενών. Η φυσική ιστορία του διαβητικού λιπώδους ήπατος είναι αμφιλεγόμενη. Γενικά είναι καλοήθης και δεν εμφανίζει την τάση να εξελίσσεται σε σοβαρότερη ηπατική βλάβη. Η διαβητική στεατονέκρωση είναι πιο σοβαρή από το λιπώδες ήπαρ και εμφανίζει ιστολογικές βλάβες ίδιες με την αλκοολική ηπατίτιδα, αλλά το διαφοροδιαγνωστικό σημείο απ' αυτήν είναι ότι δεν εμφανίζει διήθηση των πυλαίων διασθημάτων με πολυμορφοπύρηννα.

Ο όρος λιπώδες ήπαρ υποδηλώνει τη συσσώρευση λίπους στο ήπαρ με τη μορφή τριγλυκεριδίων, σε αναλογία που υπερβαίνει το 5% του βάρους του ήπατος. Η ανάπτυξη σύγχρονων απεικονιστικών μεθόδων (υπέρηχοι, αξονική τομογραφία) στην κλινική πράξη είχε ως αποτέλεσμα την ανεύρεση του λιπώδους ήπατος σε μεγάλο αριθμό ασθενών, ενώ σε δείγματα ηπατικών βιοψιών το λιπώδες ήπαρ αποτελεί συχνό εύρημα.

Παθοφυσιολογία

Για να κατανοήσουμε την παθοφυσιολογία του λιπώδους ήπατος θα πρέπει να δούμε τις βασικές αρχές μεταβολισμού των

λιπαρών οξέων (Λ.Ο.) στο ήπαρ. Είναι γνωστό ότι υπάρχει μία συνεχής κυκλοφορία Λ.Ο μεταξύ ήπατος και λιπώδους ιστού. Η ισορροπία μεταξύ αποθήκευσης τριγλυκεριδίων στο ήπαρ και στο λιπώδη ιστό είναι πολύ ευαίσθητη και διαταράσσεται εύκολα υπέρ της μεταφοράς των τριγλυκεριδίων προς το ήπαρ. Υπάρχουν τρεις αλληλοσυσχετιζόμενοι λόγοι που συμβαίνει αυτό. 1) Η πρόσληψη των Λ.Ο της κυκλοφορίας από το ήπαρ εξαρτάται μόνο από την συγκέντρωσή τους στο πλάσμα και συσχετίζεται θετικά δηλαδή όσο πιο μεγαλύτερη είναι η συγκέντρωσή τους στο πλάσμα τόσο μεγαλύτερη είναι η πρόσληψή τους από τα ηπατικά κύτταρα.

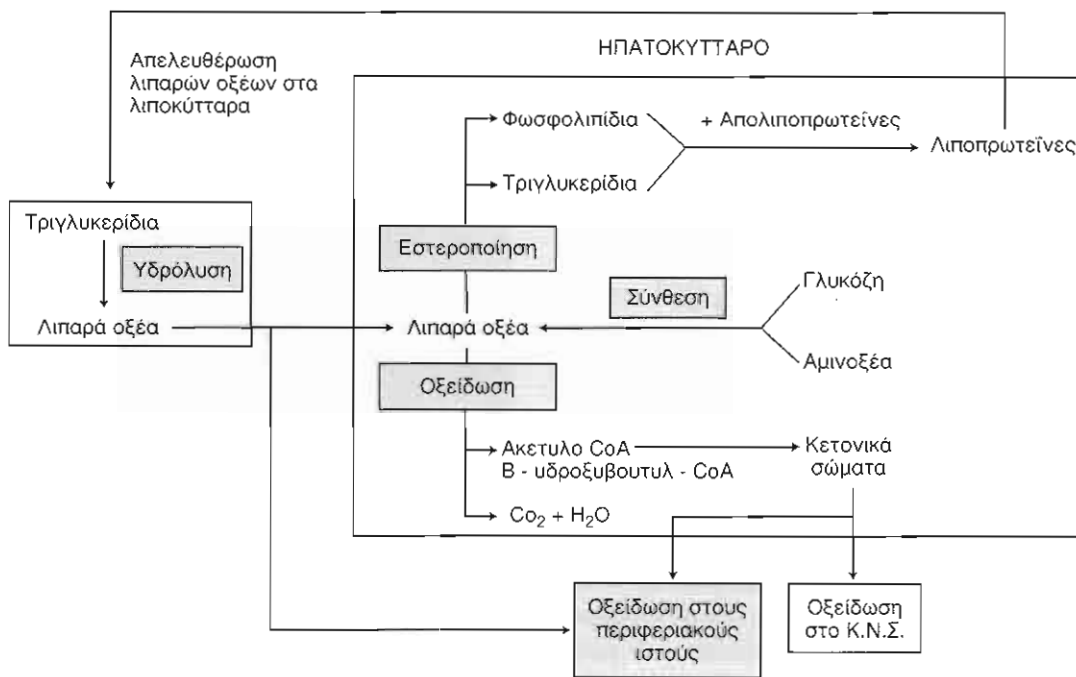
2) Η δυνατότητα του ήπατος να μεταβολίζει και να απεκκρίνει τα Λ.Ο είναι περιορισμένη. Τα Λ.Ο μέσα στο ηπατικό κύτταρο μπορούν ή να οξειδωθούν ή να εστεροποιηθούν. Η οξείδωση γίνεται στα μιτοχόνδρια με το μηχανισμό της β-οξειδωσης από την οποία παράγονται τελικά CO_2 , H_2O , ATP και κετονοσώματα. Η εστεροποίηση γίνεται στο λείο ενδοπλασματικό δίκτυο με τη φωσφορική γλυκερόλη και παράγονται τριγλυκερίδια. Η δυνατότητα για β-οξείδωση είναι περιορισμένη ενώ η εστεροποίηση είναι μάλλον απεριόριστη.

3) Το ήπαρ έχει περιορισμένη δυνατότητα να εκκρίνει τα τριγλυκερίδια υπό την μορφή του μι-

κρού μοριακού βάρους λιποπρωτεϊνών (VLDL)^{1,2,3} (Σχ. 1). Δηλαδή σύμφωνα με τα ανωτέρω το ήπαρ έχει τη δυνατότητα να προσλαμβάνει Λ.Ο από την κυκλοφορία και να τα επαναστεροποιεί με ρυθμό που υπερβαίνει την ικανότητά του να συνθέτει και να εκκρίνει VLDL. Αυτό σημαίνει ότι η άθροιση τριγλυκεριδίων στο ήπαρ μπορεί να είναι συχνό εύρημα. Θα πρέπει όμως να γίνει σαφές ότι το εύρημα αυτό καθ' αυτό δεν σημαίνει ηπατική νόσο όπως π.χ. στα παχύσαρκα άτομα ο ρυθμός λιπόλυσης είναι μεγαλύτερος απ' ότι στα μη παχύσαρκα και αυτό ευθύνεται για το πολύ συχνό εύρημα του λιπώδους ήπατος στα παχύσαρκα αλλά κατά τα άλλα υγιή άτομα. Πράγματι με βιοψίες ήπατος περίπου το 50% των παχύσαρκων και το 94% των σοβαρά παχύσαρκων ατόμων παρουσιάζουν λιπώδες ήπαρ. Αυτό το εύρημα είναι μια φυσιολογική συνέπεια της παχυσαρκίας και δεν σημαίνει τίποτα για την κατάσταση λειτουργίας του ήπατος. Στο σακχαρώδη διαβήτη (Σ.Δ.) και στον τύπο I (όταν είναι αρρυθμιστός) και στον τύπο II παρατηρείται αυξημένος ρυθμός λιπόλυσης με αποτέλεσμα να εμφανίζονται συχνά λιπώδες ήπαρ.

Συχνότητα

Είναι δύσκολο να εκτιμήσουμε επακριβώς την συχνότητα του λιπώδους ήπατος στο διαβητι-

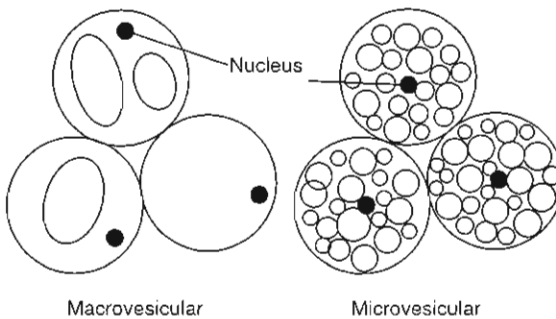


Σχ. 1. Φαίνεται σχηματικά ο κύκλος μεταξύ ήπατος και λιπώδους ιστού για την αποθήκευση και μεταβολισμό των λιπαρών οξέων.

κό πληθυσμό μια και διαδερμική βιοψία χρειάζεται για τον ακριβή προσδιορισμό. Η βιβλιογραφία αναφέρει συχνότητα με μεγάλη απόκλιση, γεγονός που πιθανόν οφείλεται στη μεγάλη απόκλιση του βάρους σώματος των ασθενών με Σ.Δ καθώς επίσης και στον τύπο του Σ.Δ. Στο Σ.Δ τύπου Ι η συχνότητα είναι μικρή, 4-17%, ενώ στον ΣΔ τύπου ΙΙ είναι υψηλή 21-78% και συσχετίζεται κυρίως με τη συνύπαρξη παχυσαρκίας παρά με τη διάρκεια ή τη ρύθμιση του διαβήτη. Είναι δύσκολο να ξεχωρίσουμε τη συμμετοχή του διαβήτη από εκείνη της παχυσαρκίας στην παθογένεια του λιπώδους ήπατος. Στον Σ.Δ τύπο ΙΙ η παθογένεια του λιπώδους ήπατος είναι παλυπαραγοντική. Τα αυξημένα επίπεδα Λ.Ο στο πλάσμα και στο ήπαρ που βρίσκονται σ' αυτούς τους ασθενείς έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένο ρυθμό σύνθεσης τριγλυκεριδίων που υπερβαίνει τη φυσιολογική ικανότητα έκκρισης των VLDL με αποτέλεσμα τη συσσώρευση τους στο ήπαρ όπως αναφέρθηκε⁵.

Ιστολογικά ευρήματα

Η εναπόθεση των τριγλυκεριδίων στα ηπατικά κύτταρα γίνεται είτε υπό την μορφή των μικροσταγόνων είτε των μεγαλοσταγόνων (Σχ. 2). Η συσσώρευση μεγαλοσταγόνων απωθεί τους πυρήνες των κυττάρων προς την περιφέρεια ενώ στην περίπτωση των μικροσταγόνων παραμένουν στη θέση τους. Γενικά όμως η σημαντική λιπώδης διήθηση γίνεται υπό την μορφή των μεγαλοσταγόνων και απαντάται σε οποιαδήποτε ζώνη του ηπατικού λοβίου αλλά κυρίως στη ζώνη Ι. Η ηπατοκυτταρική βλάβη ή νέκρωση συνήθως είναι ήπια και δεν παρατηρείται διήθηση με φλεγμονώδη κύτταρα⁶.



Σχ. 2. Φαίνεται σχηματικά η συσσώρευση των τριγλυκεριδίων στα ηπατικά κύτταρα. Αριστερά υπό την μορφή μεγαλοσταγόνων (*macrovesicular*) με απόθεση των πυρήνων στην περιφέρεια και δεξιά υπό την μορφή των μικροσταγόνων (*Microvesicular*) χωρίς αλλαγές στην αρχιτεκτονική του κυττάρου.

Κλινική εικόνα

Το λιπώδες ήπαρ προκαλεί ασυμπτωματική ηπατομεγαλία με ομαλό και ανώδυνο χείλος στη ψηλάφηση. Η οξεία αύξηση του μεγέθους του ήπατος που παρατηρείται στη διαβητική κετοξέωση μπορεί να συμβάλει στο κοιλιακό άλγος, στη ναυτία και στον εμετό που συχνά παρατηρούνται.

Μερικοί ασθενείς μπορεί να παραπονούνται για ένα ακαθόριστο βάρος στο δεξιό άνω τεταρτημόριο της κοιλίας και δυσφορία η οποία επιδεινώνεται με την κίνηση⁷.

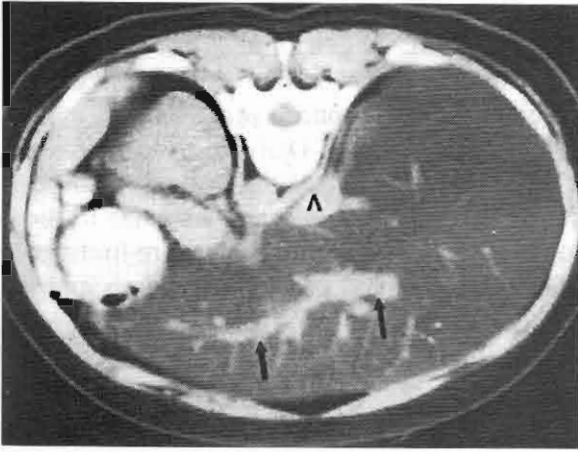
Εργαστηριακά ευρήματα

Τα εργαστηριακά ευρήματα έχουν φτωχή συσχέτιση με τα ιστολογικά. Οι τιμές του ηπατικού βιοχημικού ελέγχου τείνουν να είναι φυσιολογικές. Μικρή αύξηση των τιμών βρέθηκε στο 18% μη επιλεγμένων ασθενών με Σ.Δ είτε τύπου Ι είτε τύπου ΙΙ. Ενώ στον Σ.Δ τύπου ΙΙ αυξημένες τιμές βρέθηκαν μέχρι και στο 80%. Αυξημένες τιμές πιο συχνά εμφανίζουν στα επίπεδα της γ-γλουταμινικής τρανσπεπτιδάσης (γGT) και της αλκαλικής φωσφατάσης ενώ οι υπόλοιπες τρανσαμινάσες εμφανίζουν πιο ήπιες αυξήσεις. Τα επίπεδα της χολερυθρίνης και της αλβουμίνης πλάσματος συνήθως είναι φυσιολογικά. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι γενικά το λιπώδες ήπαρ είναι μια από τις συχνότερες αιτίες αυξημένων τρανσαμινασών στο πλάσμα «υγιών» δοτών αίματος⁸.

Διάγνωση

Το λιπώδες ήπαρ όπως αναφέρθηκε μπορεί να εμφανίζει μια διάχυτο και ομαλή ηπατομεγαλία σε καταστάσεις όπως η παχυσαρκία, ο Σ.Δ. ή ο αλκοολισμός.

Το υπερηχογράφημα ήπατος μπορεί να δείχνει ένα ήπαρ με αυξημένη ηχοανάκλαση – «γυαλιστερό ήπαρ» (*bright ECHO pattern*) αλλά μπορεί να είναι και φυσιολογικό. Σε μια σειρά μη επιλεγμένων ασθενών εικόνα στο υπερηχογράφημα συμβατή με λιπώδες ήπαρ βρέθηκε στο 23%. Παρόμοιες εικόνες δίνουν η ίνωση του ήπατος, όπως και η κίρρωση και είναι δύσκολο πολλές φορές να διαφοροδιαγνωσθούν. Η αξονική τομογραφία δείχνει μειωμένη πυκνότητα του ήπατος η οποία προκαλείται από τη διήθηση του ήπατος και σε συνδυασμό με το υπερηχογράφημα βοηθάει σημαντικά στη διάγνωση (Εικ. 1)^{7,9}. Η μαγνητική τομογραφία (MRI) μπορεί επίσης να προσδιορίσει τη λιπώδη διήθηση. Πολλές φορές διαγνωστικά προβλήματα δημιουργούνται όταν η λι-

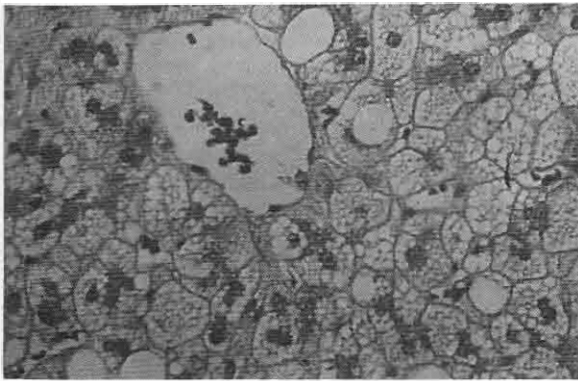


Εικ. 1. Φίλμ αξονικής τομογραφίας άνω κοιλίας στο οποίο απεικονίζεται το ήπαρ αριστερά και ο σπλήνας δεξιά. Φαίνεται η αύξηση του μεγέθους του ήπατος και η διάχυτη χαμηλή πυκνότητα, συγκριτικά με εκείνη του σπληνός, λόγω λιπώδους διήθησης.

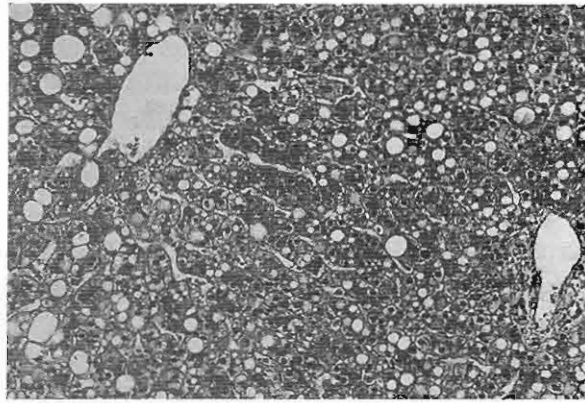
πώδης διήθηση δεν είναι διάχυτη αλλά εστιακή οπότε σ' αυτές τις περιπτώσεις η διάγνωση μπαίνει με την κατευθυνόμενη διαδερμική βιοψία¹⁰. Γενικά η διαδερμική ηπατική βιοψία είναι η καλύτερη μέθοδος για τη διάγνωση του λιπώδους ήπατος αλλά δεν μπορεί να διαγνώσει την αιτία που προκάλεσε τη λιπώδη διήθηση⁶ (Εικ. 2 και 3).

Πρόγνωση

Η φυσική ιστορία του διαβητικού λιπώδους ήπατος είναι αμφιλεγόμενη. Γενικά η λιπώδης διήθηση είναι καλοήθης και δεν εμφανίζει την τάση να εξαλισσεται σε σοβαρότερη ηπατική βλάβη.



Εικ. 2. Ιστολογικό παρασκεύασμα ήπατος με χρώση αιματοξυλίνης και εωσίνης στο οποίο φαίνεται η λιπώδης μετατροπή του ήπατος. Η εναπόθεση του λίπους είναι με την μορφή μικροσταγόνων. Η εικόνα αυτή παρατηρείται κυρίως στο οξύ λιπώδες ήπαρ της εγκυμοσύνης, στο σύνδρομο Reye's και στους αλκοολικούς ασθενείς.



Εικ. 3. Ιστολογικό παρασκεύασμα ήπατος με χρώση αιματοξυλίνης και εωσίνης. Η εναπόθεση του λίπους είναι με την μορφή των μεγαλοσταγόνων και κυρίως στη ζώνη I (περί το πυλαίο διάστημα), αλλά και στη ζώνη II και III (περικεντρική). Η εικόνα αυτή παρατηρείται κυρίως στο Σακχαρώδη διαβήτη, στην παχυσαρκία αλλά και μετά λήψη αλκοόλης.

βη. Πράγματι είναι σπάνιο να αποδειχθεί κίρρωση ως αποτέλεσμα λιπώδους ήπατος.

Θεραπεία

Στο Σ.Δ τύπου I το λιπώδες ήπαρ βελτιώνεται και υποστρέφεται εύκολα με την κατάλληλη ινσουλινοθεραπεία. Αυτός είναι ο λόγος που η συχνότητα του λιπώδους ήπατος είναι μικρή στους ασθενείς με Σ.Δ. τύπου I. Στο Σ.Δ τύπου II το λιπώδες ήπαρ υποστρέφεται πιο δύσκολα, και έχουμε καλύτερα αποτελέσματα με την εφαρμογή διαίτας χαμηλών θερμίδων για απώλεια βάρους και διαίτας με λίγους υδατάνθρακες για να επιτύχουμε λιγότερη σύνθεση λιπών στο ήπαρ από γλυκόζη.

Διαβητική στεατοηπατίτιδα ή μη αλκοολική διαβητική στεατοηπατίτιδα ή διαβητική στεατονέκρωση

Η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα είναι μια πιο σοβαρή ιστολογική βλάβη απ' ότι το λιπώδες ήπαρ και έχει παρατηρηθεί σ' ένα μικρό αριθμό ασθενών με Σ.Δ τύπου II και ιδίως μεσήλικες γυναίκες¹¹. Εμφανίζει τις ίδιες ιστολογικές βλάβες με την αλκοολική ηπατίτιδα αλλά το διαφοροδιαγνωστικό σημείο απ' αυτήν είναι ότι δεν εμφανίζει διήθηση με πολυμορφοπύρρινα, ενώ μπορεί να υπάρχει διήθηση με άλλα κύτταρα χρόνιας φλεγμονής στα πυλαία διαστήματα. Η εναπόθεση του λίπους είναι υπό την μορφή μεγαλοσταγόνων και επί πλέον υπάρχει περιπυλαία και περικεντρική ίνωση. Ηπατοκυτταρική νέκρωση και αναγέννηση

ση μπορεί να υπάρχει καθώς επίσης και ενδοκυτάρια σωματίδια υαλίνης παρόμοια με τα σωματίδια του Mallory⁵. Σε μερικούς ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα μπορεί να υπάρχουν γέφυρες από ινώδη ιστό μεταξύ πυλαίων διαστημάτων και κεντρικής ηπατικής φλέβας. Η κλινική εικόνα και τα εργαστηριακά ευρήματα είναι ίδια με εκείνα του λιπώδους ήπατος, αλλά σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί οι ασθενείς να παραπονούνται για εύκολη κόπωση και να εμφανίζουν ασκίτη. Η εξέλιξη της νόσου σε πιο σοβαρή ηπατική βλάβη και τελικά κίρρωση αρχικά θεωρήθηκε πολύ πιθανή. Όμως αργότερα με προοπτικές μελέτες βρέθηκε ότι η εξέλιξη της μη αλκοολικής ηπατίτιδας σε σοβαρότερη βλάβη είναι αρκετά ασυνήθης. Σε μια μελέτη 35 ασθενών με μη αλκοολική ηπατίτιδα η ιστολογική εικόνα παρέμεινε σταθερή ή επιδεινώθηκε ελάχιστα με πολύ αργό ρυθμό στο 91% των ασθενών για χρόνο παρακολούθησης 20 χρόνια. Μόνο το 9% των ασθενών έδειξε επιδείνωση της ιστολογικής εικόνας και κίρρωση βρέθηκε μόνο σε δυο ασθενείς¹². Επί απουσίας μάλιστα ινώσεως κατά την έναρξη της παρακολούθησης η πρόγνωση είναι πολύ καλύτερη¹³.

Summary

Bakatselos S. Diabetic fatty liver. Hellen Diabetol Chron 2000; 2: 124-128.

Hepatic steatosis is defined as the accumulation of lipid by the liver, usually in the form of triglyceride, such that the weight of lipid exceeds 5% of the total weight of the liver. The balance between storage of triglycerides in the liver and in adipose tissue is sensitive and distorts easily, in favor of net transfer from the latter to the former. It is difficult to estimate accurately the incidence of hepatic steatosis in diabetes since a percutaneous liver biopsy is necessary for proper identification. The literature reports a wide range in incidence: in IDDM (type I) is low (4 to 17%), in N.I.D.D.M. (type II) is high (21 to 78%). The diabetic hepatic steatosis in general is reversible (readily in I.D.D.M. and less readily in N.I.D.D.M.), asymptomatic and can produce either microvesicular or macrovesicular deposition of fat. Hepatocyte necrosis is usually mild and is not associated with an inflammatory infiltrate. The laboratory results of hepatic function and injury tend to be normal. Mild elevation of these test values have been documented in up to

18% of inselected patients with either I.D.D.M. or N.I.D.D.M. The natural history of hepatic steatosis of diabetes is controversial and general is benign and not prone to progression to a more severe hepatic injury. Diabetic steatonecrosis is a more severe histologic lesion than the hepatic steatosis and produces changes similar to those seen in alcoholic hepatitis. There are findings of both periportal and pericentral fibrosis and hepatocellular necrosis and degeneration can occur. Although chronic inflammatory cells may infiltrate the portal areas, there is no infiltration by polymorphonuclear cells, a finding that distinguishes this lesion from that of alcoholic hepatitis.

Βιβλιογραφία

1. Fritz IB. Factors influencing the rates of long chain fatty acid oxidation and synthesis in mammalian systems. *Physiol. Rev.* 1961; 41: 52-59.
2. McCarry JD, Leatherman GF, Foster DW. Carnitine palmitoyltransferase I. The site of inhibition of hepatic fatty acid oxidation by malonyl-CoA. *J. Biol. Chem.* 1978; 253: 4128-34.
3. Foster DW. From glycogen to ketones and back. *Diabetes* 1984; 33: 1188-94.
4. Marrubio AT Jr, Buchwald H, Schwartz ME, et al. Hepatic lesions of pericellular fibrosis in morbid obesity and after jejunoileal bypass. *Am. J. Clin. Pathol* 1976; 66: 684-91.
5. Stone BG, Van Thiel DH. Diabetes mellitus and the liver. *Semin. Liver Dis.* 1985; 5: 8-28.
6. Schaffner F, Thaler H. Nonalcoholic fatty liver disease. *Prog. Liver Dis.* 1986; 8: 283-98.
7. Foster KJ, Griffith AH, Dewbury K, et al. Liver disease in patients with diabetes mellitus. *Postgrad Med. J.* 1980; 56: 767-72.
8. Silverman JF, Pories WJ, Caro JF. Liver pathology in diabetes mellitus and morbid obesity. Clinical, pathological and biochemical considerations. *Pathol Annual* 1989; 24: (part 1) 275-302.
9. Pamilo M, Sotaniemi EA, Suramo I, et al. Evaluation of liver steatotic and fibrous content by computerized tomography and ultrasound. *Scand. J. Gastroenterol.* 1983; 18: 743-7.
10. Vasiladis T, Katsinelos P, Patsioura K, et al. Focal fatty infiltration of the liver mimicking a tumor. A diagnostic dilemma. *Hellenic J. of Gastroenter.* 1995; 8: 145-149.
11. Falchuk KR, Fiske SG, Haggitt RC, et al. Pericentral hepatic fibrosis and intracellular hyalin in diabetes mellitus. *Gastroenter.* 1980; 78: 533-41.
12. Powell EE, Hanson R, Searle J, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis (N.A.S.H.) an analysis of 35 patients followed for up to 20 years. *Hepatology* 1988; 8: 1410.
13. Teli RM, James WF, Burt DA, Bennett KM, Day PC. The natural history of Nonalcoholic fatty liver: A follow-up study. *Hepatology.* 1995; 22: 1714-1719.