

Fitulifur –

Úlfur Agnarsson

NAFLD- non alcholic fatty liver
disease

NASH- non alcholic steato hepatitis

- NAFLD – algengasti lifarsjúkdómur í börnum og fullorðnum
- tilkominn vegna offitu faraldurs í þróuðum þjóðfélögum
- sést nú einnig í Asíu, S-Ameríku og Mið-austurlöndum

NAFLD og NASH

- er klínískt / meinvaldandi ástand sem vefjafræðilega er svipar til alkhól lifrarsjd.
- fitu lifur fita í meira en 5% lifrarfrumna (hepatocytá)
- lifrar fitusöfnun án bólgú eða fibrósu NAFLD breytist í fitusöfnun með bólgú NASH og merki um skemmdir eins og „ ballooning “ á hepatocytum

NAFLD

- getur fundist í grönnum einstaklingum sem eru með aukna líffæra fitu eða insulin mótstöðu
- 25% af sjúkl. með NAFLD fá NASH
- 20% af NASH fá skorpulifur
- NASH er sennilega algengasta orsök cryptogenic skorpulifrar
- algengasta orsök lifrar ígræðslu ?

meinsemdarferill

- Insulin mótstaða
- lítil Beta oxidasjón fosforylasjón á FFA í mitochondria
- járn aukið magn í lifur-> frjáls radiköl myndast þegar Fe^{+++} í Fe^{++}
- anti oxidants myndun vegna fitu peroxidasjónar og vantar B5, Vitamin E, beta carotene og vitamin C

Insulin mótstaða og NAFLD/NASH

- í offitu og Diabedes 2 og í NAFLD
- líka í NASH einstaklingum sem eru ekki obese
- ekki Insulin mótstaða hjá öllum með NASH
- er NASH margþætta sjúkdómur ?

NAFLD of fitu metabolismi

- meinsemdarferill óljós í offitu / ofþyngdar sjúklingum
- TG FFA Ceramide Cholesterol
- of mikið af TG og FFA sett inn í lifur eða of lítill útflutningur af FFA úr lifur
 - vegna lágs VLDL eða minnkaðrar beta oxidasjónar á FFA ?
- aukin insúlín mótstaða

Lifrarfrumu skemmd - mitochondria

- mitochondrial skaði er í NASH en sést ekki í NAFLD
- FFA -> inducerar p 450 microsomal lipoxigenasa -> frjáls radiköl myndast - > fibrosis
- ef engin mitochondrial skaði til staðar þá getur insulin mótstaða ein sér ekki breytt NAFLD í NASH
- veldur genetik mitochondrial truflun ?

NAFLD og erfðir

- gen sem eru mikilvæg f. mitochondria eru undir örðuð í NASH
- tvíbura rannsóknir - 50% samræmi í lifrarfitu söfnun og í lifrabandvefs myndun
- 4 gena breytingar finnast á 4 genum sem kóða fyrir lifrarfitu stjórnunar próteini í NAFLD
- vel heppnuð offitu skurðaðgerð veldur minnkaðri methylation á insulin signalling genum – sem hefur hlutverk í NAFLD

- - en svo getur verið að allar mitochondrial skemmdir séu tilkomnar vegna einungis aukinnar fitu peroxidasjónar því úrgangsefni úr slíkum bruna skemma bæði mitochondrial DNA og mitochondrial önduarkeðjuna
- - og hafi ekkert með erfðir að gera !

Lifrar frumu skaði

- aktivasjón á pro inflammatory cyto kines geta valdið lifrar bólgu TNF alfa, myeloperoxidase, C3, N Killer cells, - í NASH.
- estrogen virðist verndandi í NAFLD og minnkar líkur á bandvefs myndun

Járn og fitulifur – óbeinar vísbendingar

- Insulin mótstaða algengari hjá þeim með hærri járn birgðir í lifur
- ef járn birgðir í serum og lifur lækka þá batnar blóðsykurs stjórnun
- hetrozygosity fyrir hemochromatosis gena stökkbreytingu er algengari í NASH þar sem aukið járn magn er í lifur - en homozygosity f. hemochromatosis viðist ekki valda NAFLD

Járn í NASH

- aukið lifrar járn í NASH - því meira sem fibrosis er meiri
- aukið járn í reticulo endothelial kerfi -> algengara að sjá portal bólgu, ballooning, steato hepatitis og bandvefs myndun í lifur

Hormón/ peptíð

- Leptin- peptíð er myndast í fitu vef - skortur veldur fitusöfnun
- gjöf á leptini í CNS lækna lifarfibrósu í músum
- Adiponectin – skortur veldur lifrarfitu söfnun
- Resistin prótein í fituvef - veldur eðlilegri insulin mótstöðu
- Incretins - GIT hormón er ? minnkar fitu í lifur

Parma flóra - vísbendingar

- grunuð um að valda lifrartoxísku „oxidative stress”
- breyting á mataræði - mikill frúktósi og mettaðar fitur veldur vítahring með auknu gegndræpi, bakt. translocation
- ristil bakt. og sveppir hafa mikla getu til að framleiða edikaldehíð og etanól – oxidera aldehíð í etanól
- endogenous alkóhól og edikaldehíð fer í porta kerfið

Víbendingar um áhrif þarmaflóru

- bakterial umfram vöxtur finnst í NASH
- aukið þarma gegndræpi finnst í NAFLD
- Bacteroides aukning sést í NASH
- Ruminococcus aukning sést í þeim með lifrar fibrosis (stig 2 eða meir)
- bakteriel metabolite 3-(4-hydroxyphenyl) laktate samræmist Firmicutes, Bacteroidetes Proteobacteria og lifrar fibrosis

Þarma flóra og NAFLFD

- þarma flóru endotoxín framleiðsla veldur lifrarskemmdum
- meðferð með polymixin B minnkar lifrar steatósu og metronidasól minnkar steatósu í lifur eftir fráveitu skurðaðgerðir

NAFLD - antioxidants

- vegna fitu peroxidasjónar og radikala myndunar
verður antioxidant hvata skortur –
- vitamin E, vitamin C, glutathione - skortur sem veldur lifrar skemmdum

- NAFLD sést í polycystic ovary syndrome og í kæfisvefni

kæfisvefnog NAFLD

- talið hafa hlutverk í bólgumyndun í NAFLD
- mikil svefn apnoea tengist vaxandi lifrarskemmdum via hypoxíu
- langvinn intermittent hypoxía í feitum músum veldur vaxandi lifrarskemmdum
- verri apnoea - hypoxíu index samrýmist meiri vefjaskemmd í NAFLD í mönnum

Metabolic syndrome

- hækkaður fastandi blóðsykur, TG, kviðarummál, hár blóðþrýstingur og offita er hið svokallaða metabolic syndrome
- af þessu var aukið kviðarummál besti mælikvarði fyrir tilkomna lifrar fibrosu staðfesta með lifrarsýni í 3-19 ára ítölskum börnum
- obese börn með metabolic syndrome er x5 líklegri að hafa NALFD heldur en obese börn án metabolic syndrome

Metabolic syndrome

- metabolic syndrome eykur líkur á lifrarfibrosu um x3,5
- 37% af fullorðnum með NASH fá vaxandi fibrosu á 1-21 árum
- prevalence offitu og mikill NAFLD í obese svörtum börnum virðist fara minnkandi? þó að obesity þar fari vaxandi

- þarf að skoða börn með NALFD með metabolic syndrome í huga
- mortalitet út frá hjarta – æðakerfis sjúkdómum eru algengast í fullorðins NAFLD

NAFLD

- prevalence 7% hjá börnum og unglingum
34% hjá obese börnum
- algengast eftir 9 ára aldur
- best greint með lifrasýni

Faraldursfræði byggð á vefjaskoðun

- besta rannsókn um NAFLD frá San Diego – krufnings material - prevalence í USA
- 1993-2003 742 börn er létust slysaða
- 9.6% með NAFLD og 38% offeitra barna (obese)
- spænsk 11.8%, Asíubörn 10.2%, hvít 8.6%, svört 1.5%
- 17.3% 15-19 ára

Fullorðnir

- Dallas Heart Study
- 31% af 2287 með fitulifur
- spænskar ættir 45%, hvítir 33%, svartir 24%

Einkenni

- oft þögult
- kviðverkir, slappleiki, þreyta
- obsitas, kviðummál aukið, hepatomegalia, stórt milta, acanthosis nigricans
- NAFLD með insulin mótstöðu v. lipodystrophy eða central obesity en eðl. BMI

Transaminasar

- nota ALAT og ómun sem rannsóknar tól
- þá er prevalence 2.8-8%
- ALAT mest notað – ath. gildis mörk
- ALAT getur verið eðl. þó að um töluverða NAFLD að ræða
- 25% barna með NAFLD á lifrasýni eru með eðl. ALAT - og 60% þessara með fibrosu !

ALAT í NAFLD

- ALAT ekki gott mælitæki fyrir NAFLD eitt sér
- börn með NAFLD á lifrarsýni geta haft eðl. ALAT
- ALAT getur fluktuerað á milli mælinga óháð NAFLD
- ALAT er ekki gott mælitæki til að meta árangur

Hvað er eðl. ALAT ?

- í fullorðnum er > 95% frá grönnum ítölskum körlum og konum 30 u/l og 19 u/l.
- 95% efri mörk hjá metabolískt eðlilegum 982 12-19 ára drengjum og stúlkum : 25.8 22.1
- vel undir mörkum normal gilda á LSH
- eðl. mörk á ALAT á rannsóknarstofum er oftast 30-40 u/l en það gæti valdið því að greining er ekki gerð (er skimað f. hepatitis ?)

- í fullorðnum konum - ef notuð eru lægri transaminasa gildi sem efri normal mörk - >19 u/l frekar en > 30 u/l - þá eykst sensitifitet úr 42% í 78% en specificitet minnkar úr 80 % í 42%.

- hátt ALAT sést í 10-25% obese barna
- hærri tíðni 40-50% fékkst með ómskoðun hjá mjög obese börnum (>99% centile)
- einungis 17% mjög obese barna í miðEvrópu voru með hækkað ALAT/ASAT > 50 u/l
- hjá 34 af 41 (83%) mjög obese unglíngum sem undirgengust bariatric aðgerð var að sjá histologískt NAFLD og 71% voru með ALAT > 45 u/l

- Dæmigerðir transaminasar í NAFLD eru á bilinu x2-3 normal gildi –
- eða a.m.k. oftast undir 150 -200 iu /l

Rannsóknir

- útiloka aðra sjd. skjaldkirtl., sykursýki, coeliac,
- hepatitia, Wilson, hemochromatosis, autoimmun hepatitis,
- GSD abetalipoproteinemia, hypobetalipoproteinemia, CF, Lipodystrophy, Urea Cycle sjd., FA transport
- carnitin skortur, Reys syndrome, oxidative phosphorylase deficiency, - lyf, næringar sjd.

- HCC (carcinoma) getur orðið í NASH fibrosu án cirrosu
- HCC í NASH óalgengari en í Hepatitis C fibrosu
- í börnum getur umbreyting úr fibrosu í cirrosu gest á 2 árum
- mortalitet fullorðinna með NAFLD er hærra en hjá samanburðarhópi (1.34 mortality ratio)



The nurse says I'm morbidly obese...So what are you going to do about it!

meðferð

- Koma í veg fyrir að NAFLD myndist
- Koma í veg fyrir að NAFLD breytist í NASH
- ef NAFLD : mataræði, hreyfing, lífstíll,
- ef NASH : ditto + ????