

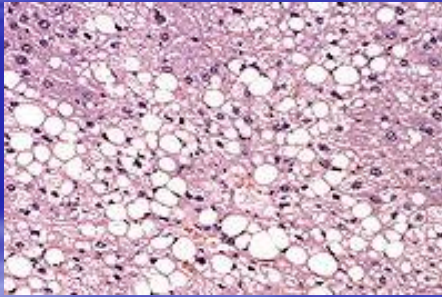
Leverpåverkan vid obesitas

Charlotte Söderman
GE-sekt, Medicinkliniken
Capio St Görans sjukhus

Steathos



Steathos



NAFLD

- Begreppet "Non Alcoholic Fatty Liver Disease" (NAFLD) inbegriper ett brett spektrum av leverskada, från steatos till steatohepatit med fibros och cirrosutveckling.

Riskfaktorer

- Komponenter i det metabola syndromet, framför allt obesitas
- Beträffande steatohepatit även ålder.
- Prevalensen av leversteatos i den allmänna populationen har beräknats till 10-25% men är hela 75% hos överviktiga individer.
- Associationen till övervikt är således starkare än till alkoholöverkonsumtion.

NASH

- Ej alkoholutlöst steatotisk hepatit, Non Alcoholic Steatohepatitis (NASH) uppskattas förekomma hos 3% av den normalviktiga populationen, men hos så många som 20% av gravt överviktiga.
- NASH kan således vara en minst lika vanlig orsak till allvarlig leverskada som kronisk hepatit C-infektion.

NASH forts

- Naturalförloppet är otillräckligt känt men många studier talar för en 20%-ig progress av NASH till cirros under 15 års uppföljning.
- Däremot verkar ren steatos vara oskyldigt.
- I en nyligen publicerad svensk biopsistudie hade 55% av NAFLD patienterna NASH. Andra studier anger frekvenssiffror på 10-65%.

Orsaker till NASH

- Fettöverbelastning av levern pga ökat inflöde av fria fettsyror vid samtidig insulinresistens; det stora flertalet av patienter med NASH är insulinresistenta.
- Fettupplagringen i levern tilltar när fettväven inte förmår ta hand om ett ökat inflöde av fettsyror.
- Steatosen betingas av ökat upptag och ökad syntes av fria fettsyror i kombination med minskad oxidation och export.
- Det ökade inflödet av fria fettsyror efterföljs av oxidation via andra vägar än de normala samt ackumulering av triglycerider.

Orsak till NASH forts

- Oxidativ stress genom överbelastning av den normala mitokondriella betaoxidationen av fettsyror. Detta leder till oxidation via alternativa vägar efter induktion av cytokrom P450-systemet med efterföljande ökad produktion av fria syreradikaler och fettperoxidation.
- Reaktiva syreradikaler inducerar i sin tur syntes av flera cytokiner, bl a TNF- α och TGF- β vilka förorsakar aktivering av kaspaser, apoptos och celledöd.

NASH forts

- Denna oxidativa stress kan ytterligare accentueras av läkemedel, främst beskrivet för amiodaron, bakteriell överväxt i tunntarmen med endotoxinproduktion, snabb viktförlust, total parental nutrition, hepatit C-infektion eller kirurgiska åtgärder som extensiv tunntarmsresektion eller annan kirurgi.
- En sådan "second hit" mot en lever som redan är vulnerabel pga steatos svarar sannolikt för en del av NASH-fallen.

Symptom och kliniska fynd

- Vanligaste fynd är en accidentell upptäckt av transaminas- (ASAT < ALAT) och GT-stegring.
- Leverförstoring förekommer oftast.
- Trötthet och övre gastrointestinala besvär kan förekomma.

Differentialdiagnoser

- Sedvanlig leverutredning för uteslutande av annan orsak till **inflammatorisk leversjukdom** måste göras.

Kliniskt/histologiskt är de viktigaste differentialdiagnoserna:

- **alkoholisk steatohepatit (ASH)**
- **kronisk hepatit C-infektion**
- **Autoimmun hepatit**
- NASH kan vara en viktig bakomliggande orsak vid kryptogen levercirros.

Utredning

- **Leverlabstatus**
 - ASAT vanligen < ALAT
 - bilirubin vanligen normalt
 - Transferrinmättnad, ferritin. Ofta stegrade vid inflammationsrelaterad celldöd i levern. Det finns inga belägg för koppling mellan hemokromatos och NASH.
 - Serologiska markörer för hepatit B och C
 - Serologiska markörer för autoimmun leversjukdom (ANA, SMA, AMA, IgG, IgM)
 - Uteslutande av alkoholöverkonsumtion - S-CDT
 - Leverbiopsi

Leverbiopsi

- NASH-diagnosen förutsätter **leverbiopsi**. Indikationen för leverbiopsi avgörs av betydelsen av karakterisering av leversjukdomen i förhållande till patientens övriga manifestationer av det metabola syndromet.
- Fibros och cirrhos förekommer emellertid sällan hos patienter under 45 år, varför leverbiopsi vanligen kan begränsas till patienter över denna ålder.

Histologiskt ses vid NASH

- fettupplagring
- Portal / lobulär inflammation
- fokal cellnekros
- Mallorykroppar
- apoptos
- periportala inflammatoriska infiltrat
- fibros
- eventuellt cirrhosbild

Behandling

- *Den viktigaste åtgärden är långsiktig och kontrollerad viktnedgång. Det finns en misstanke om att snabb viktnedgång kan istället öka risken för inflammation och portal fibros.*
- Bariatrisk kirurgi har i vissa studier visat lovande effekt med regress av NASH medan andra studier talar för progress av leverpåverkan.
- Åtgärder riktade mot de andra komponenterna i det metabola syndromet är också angelägna.

Uppföljning

- Det är angeläget att vid leversteatos histologiskt fastslå huruvida NASH föreligger eller ej. Om NASH diagnostiseras måste åtgärder för att reglera den metabola dysfunktionen vidtagas.

Några andra riktlinjer kan för närvarande ej ges, då dokumenterat effektiv behandling utöver reglering av metabol dysfunktion saknas.

- Data angående resultat av levertransplantation vid levercirrhos pga NASH saknas, men för kryptogen leversjukdom är resultaten jämförbara med andra etiologiska grupper av kronisk leversjukdom. Det är därför sannolikt att levertransplantation vid NASH är lika framgångsrik som vid andra kroniska leversjukdomar. NASH kan således vara en framtida viktig indikation för levertransplantation.