

Katarzyna Nabrdalik<sup>1</sup>, Patrycja Pokrzywnicka<sup>2</sup>, Diana Nabrdalik-Leśniak<sup>3</sup>,  
Jakub Gumprecht<sup>1</sup>, Hanna Kwiendacz<sup>1</sup>, Janusz Gumprecht<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>2</sup>Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital Miejski w Zabrzu

<sup>3</sup>Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Medycznej, Szpital Miejski w Zabrzu

# Poprawa w zakresie czynności wątroby i kontroli glikemii po zastosowaniu pioglitazonu u chorego na cukrzycę typu 2 i niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby

Amelioration of liver enzyme abnormalities and improvement in glucose control with pioglitazone in a patient with diabetes mellitus type 2 and nonalcoholic fatty liver disease

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Nabrdalik K, Pokrzywnicka P, Nabrdalik-Leśniak D et al. Amelioration of liver enzyme abnormalities and improvement in glucose control with pioglitazone in a patient with diabetes mellitus type 2 and nonalcoholic fatty liver disease. Clin Diabetol 2016; 5, 6: 199–202.

DOI: 10.5603/DK.2016.0034.

Należy cytować wersję pierwotną.

## STRESZCZENIE

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD) jest najczęstszą przyczyną stłuszczenia wątroby i podwyższonej aktywności transaminaz w populacji ogólnej. Jest to łagodne schorzenie, jednak u części pacjentów postępuje do niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (NASH) i marskości narządu. Najbardziej efektywną, ale najtrudniejszą metodą leczenia jest redukcja masy ciała poprzez interwencje behawioralne. W leczeniu NAFLD poddawano ocenie możliwość zastosowania różnych leków, ale efekt nie był zadowalający, wobec czego obecnie nie ma typowego, przyczynowego leczenia farmakologicznego ukierunkowanego na NAFLD. Etiologia NAFLD nie jest do końca

poznana, ale uważa się, że istotną rolę patogenetyczną odgrywa insulinooporność. Dane dotyczące możliwości zastosowania doustnych leków przeciw cukrzycowych w leczeniu NAFLD są ograniczone. Wśród leków uwrażliwiających na insulinę lekiem pierwszego rzutu w leczeniu cukrzycy typu 2 jest metformina, ale u części chorych występują żołądkowo-jelitowe działania niepożądane uniemożliwiające jej stosowanie lub niepozwalające na osiągnięcie optymalnej dawki. U części chorych natomiast istnieją przeciwwskazania do jej stosowania. W niniejszym opracowaniu zaprezentowano przypadek chorego na cukrzycę typu 2, leczonego pochodną sulfonilomocznika i inhibitorem dipeptydylopeptydazy 4, z nieprawidłową kontrolą glikemii oraz podwyższoną aktywnością transaminaz w przebiegu NAFLD, u którego zastosowano pioglitazon w skojarzeniu z insuliną bazalną, uzyskując istotną poprawę zarówno w zakresie redukcji aktywności enzymów wątrobowych, jak i kontroli glikemii.

**Słowa kluczowe:** cukrzyca typu 2, NAFLD, NASH, pioglitazon

Adres do korespondencji:

dr n. med. Katarzyna Nabrdalik

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii  
Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrzu,  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

e-mail: knabrdalik@yahoo.com

Nadesłano: 12.01.2017

Przyjęto do druku: 09.03.2017

**ABSTRACT**

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common cause of hepatic steatosis and elevated aminotransferases in the general population. It is a benign disease; however, in a portion of patients it progresses to nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and cirrhosis. The most effective but the most difficult treatment for it is body mass reduction by behavior interventions. Different drugs have been tested in the treatment of NAFLD but their effect was not satisfactory; therefore, there is no regular, causal and pharmacological treatment for NAFLD at the moment. The etiology of NAFLD is unclear but insulin resistance is believed to play a significant pathogenic role. Data concerning the possibilities of using oral antidiabetic drugs in the treatment of NAFLD are limited. Among insulin sensitizers, metformin is a first-line drug in the treatment of diabetes type 2; however, due to its gastro-intestinal adverse reactions, some patients cannot use it or cannot achieve an optimal treatment dose. On the other hand, the drug is contraindicated for some patients. In this case study, we present a patient with diabetes mellitus type 2 with elevated aminotransferases levels related to NAFLD and inadequate glucose control, who has been treated with a sulphonylurea derivative and dipeptidyl peptidase IV inhibitor. Replacement of previously used drugs by basal insulin and pioglitazone resulted in both the reduction of the activity of liver enzymes and the improvement in glucose control.

**Key words:** diabetes type 2, NAFLD, NASH, pioglitazone

**Wstęp**

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD, *non-alcoholic fatty liver disease*), definiowana jako stłuszczenie wątroby przy braku obecności wtórnych przyczyn stłuszczenia (czynniki genetyczne, alkohol, leki), jest obecnie najczęstszą przyczyną przewlekłej choroby wątroby w wielu krajach uprzemysłowionych, a częstość jej występowania na całym świecie stale wzrasta. W celu oceny nasilenia choroby i ryzyka progresji do marskości NAFLD dzieli się na dwie kategorie: proste stłuszczenie wątroby (NAFL, *non-alcoholic fatty liver*) i niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH, *nonalcoholic steatohepatitis*). Różnica między tymi dwoma stanami chorobowymi ma charakter histologiczny [1]. Jedna trzecia populacji świata wykazuje cechy stłuszczenia wątroby w badaniach obrazowych, a większość tych osób (70–90%) cechuje się NAFLD. U około 10–30% osób obciążonych NAFLD współistnieje NASH, które ma charakter postępujący. Z kolei nawet

u jednej trzeciej osób obciążonych NASH może wystąpić marskość wątroby wraz ze związanym z nią ryzykiem rozwoju raka wątrobowokomórkowego. Obecnie NASH jest drugą co do częstości przyczyną wskazań do transplantacji wątroby, a przewiduje się, że do roku 2020 stanie się przyczyną wiodącą [2].

U większości pacjentów przebieg NAFLD jest bezobjawowy, a diagnoza zostaje postawiona przypadkowo — typowo, gdy ujawnione zostaną nieprawidłowe wyniki laboratoryjne dotyczące aktywności enzymów wątrobowych, zwłaszcza transaminaz, lub cechy stłuszczenia wątroby w badaniu obrazowym. Należy zauważyć, że nie we wszystkich przypadkach NAFLD aktywność enzymów wątrobowych jest podwyższona, a stopień nasilenia ich aktywności wcale nie odzwierciedla stopnia zapalenia czy włóknienia narządu [3].

Rozpoznanie NAFLD wymaga potwierdzenia obecności cech stłuszczenia wątroby w badaniu obrazowym i/lub w badaniu histologicznym oraz wykluczenia innych przyczyn stłuszczenia. Metodą referencyjną diagnostyki NAFLD jest biopsja wątroby, ale jej wykonanie powinno być zarezerwowane dla przypadków wątpliwych diagnostycznie [4].

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby występuje u blisko 70% chorych na cukrzycę typu 2, a cukrzyca *per se* jest uznawana za czynnik ryzyka wystąpienia NAFLD i jej progresji do bardziej zaawansowanych stadiów chorobowych, w tym marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego [5]. Ponadto, co niezwykle istotne, pacjenci obciążeni NAFLD są także obarczeni zwiększonym ryzykiem chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [6].

Patogeneza NAFLD nie została dokładnie poznana, ale jest najpewniej wieloczynnikowa i obejmuje czynniki genetyczne, metaboliczne, zapalne, nieprawidłową dietę oraz zaburzenia dotyczące flory bakteryjnej jelit [7–9]. Jednak za główny czynnik sprawczy uważa się insulinoooporność, która zapoczątkowuje wątrobowe odkładanie tłuszczu, stres oksydacyjny i lipotoksyczność [10]. Warto zauważyć, że insulinoooporność stanowi czynnik leżący u podłoża otyłości, cukrzycy typu 2 i NAFLD również u osób z prawidłowym wskaźnikiem masy ciała, co zaobserwowano w badaniach przy użyciu kłamy euglikemicznej [11].

Wytyczne dotyczące leczenia NAFLD, a odnoszące się do populacji ogólnej, mają także zastosowanie u chorych na cukrzycę typu 2. Pojedynczym, najważniejszym, ale też najtrudniejszym w realizacji zaleceniem terapeutycznym w NAFLD jest uzyskanie i utrzymanie prawidłowej, należynej masy ciała. Dotychczasowe próby ustalenia celowanego leczenia farmakologicznego zakończyły się niepowodzeniem [12]. Obiecującym lekiem w NAFLD wydaje się przedstawiciel klasy tiazoli-

dynedionów — pioglitazon, który poprzez agonistyczny wpływ na receptory aktywowane proliferatorami peroksyksomów (PPAR gamma) wywiera korzystny wpływ na metabolizm glukozy i lipidów. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań wskazują, że terapia pioglitazonem prowadzi do zmniejszenia cech stłuszczenia i włóknienia wątroby [13, 14]. Dotychczas przeprowadzone analizy dotyczące efektywności zastosowania pioglitazonu w leczeniu NAFLD dotyczyły jedynie oceny stłuszczenia i włóknienia wątroby, bez jednoczesnej oceny poprawy kontroli glikemii. W niniejszym opracowaniu zaprezentowano przypadek chorego na cukrzycę typu 2 i NAFLD, u którego w następstwie zastosowania pioglitazonu uzyskano istotną poprawę zarówno w zakresie kontroli glikemii, jak i podwyższonej aktywności transaminaz.

### Opis przypadku

Pięćdziesięcioczeroletni pacjent chorujący od 10 lat na cukrzycę typu 2, nadciśnienie tętnicze i dyslipidemię, został przyjęty na Oddział Diabetologii Kliniki Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii w Zabrze w czerwcu 2016 roku z powodu niewyrównania metabolicznego cukrzycy (średnie glikemie w pomiarach ambulatoryjnych około 220 mg/dl na czczo i 250 mg/dl 2 godziny po posiłku). W 2014 roku, na podstawie badania biopsyjnego wątroby, u chorego rozpoznano NAFLD. Leki stosowane w terapii cukrzycy obejmowały pochodną sulfonilomocznika (glimepiryd 4 mg/d.) i inhibitor dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4; linagliptyna 5 mg/d.). Ponadto z powodu współistniejącego nadciśnienia tętniczego chory stosował inhibitor konwertazy angiotensyny (ramipryl 10 mg wieczorem) z dobrym efektem hipotensyjnym. Pacjent nie przyjmował statyny, pomimo towarzyszącej dyslipidemii, ze względu na podwyższoną ponad 3-krotnie powyżej wartości referencyjnych aktywność transaminaz, starał się jedynie przestrzegać diety z ograniczeniem tłuszczów zwierzęcych. W terapii nie stosowano metforminy, ponieważ w przeszłości po zastosowaniu leku z tej grupy odnotowano występowanie działań niepożądanych. Wywiad rodzinny chorego był obciążony występowaniem cukrzycy typu 2 oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Od około 3 lat obserwowano cechy stłuszczenia wątroby w USG jamy brzusznej oraz podwyższoną — 4–5-krotnie ponad wartość referencyjną — aktywność transaminaz — z tego powodu chory zgłosił się do poradni hepatologicznej i wykonano u niego biopsję wątroby, na podstawie której rozpoznano NAFLD. Przy przyjęciu na oddział nie stwierdzono odchyień w badaniu przedmiotowym; wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) wynosił

24 kg/m<sup>2</sup>. Średnie ciśnienie tętnicze z pomiaru trzykrotnego w pozycji siedzącej wynosiło 140/80 mm Hg. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono następujące wartości: HbA<sub>1c</sub> = 9% (75 mmol/mol), ALAT = 164 j./l, ASPAT = 137 j./l, GGTP zawierało się w zakresie wartości referencyjnych, antygen HbS był ujemny, podobnie jak przeciwciała anty-HCV; stężenie kreatyniny i wartość wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular fraction rate*) oraz wynik badania składników morfotycznych krwi i badania ogólnego moczu znajdowały się w zakresie wartości referencyjnych. Stężenie cholesterolu całkowitego wynosiło 220 mg/dl, cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low density lipoprotein*) — 148 mg/dl, cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL, *high density lipoprotein*) — 42 mg/dl, stężenie triglicerydów — 152 mg/dl. W USG jamy brzusznej potwierdzono obecność cech stłuszczenia wątroby. W badaniu okulistycznym dna oka nie stwierdzono zmian cukrzycowych. Ze względu na nieadekwatną kontrolę glikemii przy zastosowaniu dotychczasowego schematu terapii skojarzonej odstawiono pochodną sulfonilomocznika oraz inhibitor DPP-4 i rozpoczęto leczenie insuliną bazalną (12 jednostek insuliny NPH) przed snem w skojarzeniu z pioglitazonem w dawce 30 mg/d. Już w trakcie hospitalizacji uzyskano spektakularną poprawę zarówno w zakresie glikemii na czczo (średnie glikemie 130 mg/dl), jak i poposiłkowej (140 mg/dl). Chorego wypisano do domu z zaleceniem dalszego leczenia w warunkach ambulatoryjnych pod kontrolą poradni diabetologicznej i poradni hepatologicznej. Pacjent zgłosił się do poradni diabetologicznej po miesiącu od wypisu. W samokontroli obserwowano dalszą, istotną poprawę kontroli glikemii. Średnie glikemie na czczo wynosiły 110 mg/dl, po posiłkach 120 mg/dl, bez epizodów hipoglikemii. W badaniach laboratoryjnych odnotowano redukcję wartości enzymów wątrobowych ALAT = 92 j./l i ASPAT = 75 j./l. Ze względu na dyslipidemię i duże ryzyko sercowo-naczyniowe zdecydowano — przy obserwowanej tendencji do normalizacji stężeń enzymów wątrobowych — o dołączeniu do leczenia atorwastatyny w dawce 20 mg/d. oraz zalecono kontynuację terapii pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną bazalną w dotychczasowych dawkach. Chory zgłosił się na kolejną wizytę do poradni diabetologicznej po 3 miesiącach. Wartość HbA<sub>1c</sub> wynosiła 7%, stwierdzono dalszą redukcję aktywności enzymów wątrobowych (ALAT = 64 j./l i ASPAT = 40 j./l) oraz poprawę w zakresie lipidogramu (cholesterol całkowity — 165 mg/dl, cholesterol frakcji LDL — 97 mg/dl; cholesterol frakcji HDL — 40 mg/dl, triglicerydy — 140 mg/dl). Zalecono kontynuację dotychczasowego leczenia.

## Podsumowanie

Prezentowany opis przypadku chorego na cukrzycę typu 2 i NAFLD potwierdza możliwość skutecznego zastosowania terapii pioglitazonem w przypadku pacjenta nieuzyskującego docelowych wartości HbA<sub>1c</sub>, cechującego się istotnie podwyższoną aktywnością transaminaz. Leczenie pioglitazonem jest szczególnie skuteczne, gdy dominującą przyczynę niewyrównania glikemii stanowi insulinooporność. Warto pamiętać, że prawidłowa wartość BMI nie wyklucza obecności nadmiernej ilości trzewnej tkanki tłuszczowej, a zatem zarówno NAFLD, jak i insulinooporność mogą dotyczyć także osób bez współistniejącej nadwagi czy otyłości. Ze względu na to, że NAFLD jest najczęstszą przyczyną nieprawidłowości w laboratoryjnych i obrazowych badaniach wątroby, bardzo istotna jest popularyzacja wiedzy na temat tej choroby i możliwości jej leczenia. Ponadto należy pamiętać, że chociaż stłuszczenie wątroby ma charakter bezobjawowy, to dane epidemiologiczne wskazują na częstsze występowanie marskości i raka wątroby oraz powikłań sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych. Przeprowadzone badania oceniające wpływ leczenia farmakologicznego NAFLD są bardzo zróżnicowane, w zależności od kryteriów kwalifikacji do danego badania (proste stłuszczenie wątroby wskutek NASH i marskości wątroby), jak również pierwszorzędnym punktów końcowych. Obecnie nadal nie ma leków zarejestrowanych do leczenia przyczynowego NAFLD. Najważniejszym zaleceniem terapeutycznym jest interwencja behawioralna, obejmująca stosowanie prawidłowej diety i regularną aktywność fizyczną, które przynoszą korzystny efekt w NAFLD i jednocześnie wpływają pozytywnie na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego [15, 16]. Ponadto warto pamiętać, że chory obciążony NAFLD, cukrzycą i dyslipidemią jest pacjentem wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego i należy u takiego chorego rozważyć także leczenie statyną, zwłaszcza że zgodnie ze stanowiskiem ekspertów zajmujących się leczeniem chorób wątroby (*Liver Expert Panel*) z 2006 roku podkreślano, że terapia taka jest bezpieczna, a postępowanie ukierunkowane na redukcję ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych jest ważniejsze niż ryzyko potencjalnej hepatotoksyczności związane ze stosowaniem statyny [17].

## PIŚMIENNICTWO

1. Milic S., Stimac D. Nonalcoholic fatty liver disease/steatohepatitis: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and treatment. *Dig. Dis.* 2012; 30: 158–162.
2. Wree A., Broderick L., Canbay A. i wsp. From NAFLD to NASH to cirrhosis — new insights into disease mechanisms. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 10: 627–636.
3. Mofrad P., Contos M.J., Haque M. i wsp. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003; 37: 1286–1292.
4. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. i wsp. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 2005–2023.
5. El-Serag H.B., Tran T., Everhart J.E. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 126: 460–468.
6. Targher G., Bertolini L., Padovani R. i wsp. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30: 1212–1218.
7. Kozlitina J., Smagris E., Stender S. i wsp. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat. Genet.* 2014; 46: 352–356.
8. Vos M.B., Lavine J.E. Dietary fructose in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2013; 57: 2525–2531.
9. Mehal W.Z. The Gordian Knot of dysbiosis, obesity and NAFLD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 10: 637–644.
10. Birkenfeld A.L., Shulman G.I. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology* 2014; 59: 713–723.
11. Bugianesi E., Gastaldelli A., Vanni E. i wsp. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia* 2005; 48: 634–642.
12. Malinowski S.S., Byrd J.S., Bell A.M. i wsp. Pharmacologic therapy for nonalcoholic fatty liver disease in adults. *Pharmacotherapy* 2013; 33: 223–242.
13. Cusi K. Treatment of patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: current approaches and future directions. *Diabetologia* 2016; 59: 1112–1120.
14. Rakoski M.O., Singal A.G., Rogers M.A., Conjeevaram H. Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 32: 1211–1221.
15. Choudhary N.S., Saraf N., Saigal S. i wsp. Rapid reversal of liver steatosis with life style modification in highly motivated liver donors. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2015; 5: 123–126.
16. Hallsworth K., Thoma C., Hollingsworth K.G. i wsp. Modified high-intensity interval training reduces liver fat and improves cardiac function in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Clin. Sci.* 2015; 129: 1097–1105.
17. Cohen D.E., Anania F.A., Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 77c–81c.