

Metabolický syndrom a játra (NAFLD/NASH)

P. Hůlek¹, I. Dresslerová²

¹ II. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

² I. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jan Vojáček, CSc.

Souhrn: Metabolický syndrom (MS) je jedním z nejrozšířenějších onemocnění v tzv. vyspělých zemích, které úzce souvisí s výskytem kardiovaskulárních, ale i jiných onemocnění. Jeho hlavním znakem je abdominální typ obezity se zmnožením viscerálního tuku a s ním související inzulínová rezistence. K dalším hlavním rysům patří porucha glukózového metabolismu, dyslipidemie a arteriální hypertenze. S metabolickým syndromem úzce souvisí i jaterní steatóza, která je ve většině případů benigním a reverzibilním poškozením jater. Za určitých okolností se však k prosté steatóze může přidat zánětlivá složka a nemoc může přes obraz NASH (nealkoholové steatohepatitidy) a jaterní fibrózy vyústit až v jaterní cirhózu a hepatocelulární karcinom. V anglosaské literatuře se tyto jednotlivé stupně jaterní choroby (prostá jaterní steatóza, steatohepatitida, fibróza i cirhóza) nazývají souhrnně NAFLD (non alcoholic fatty liver disease). Zatímco prostá steatóza není pro svého nositele nebezpečná, NASH je začátkem rozvoje cirhózy. Etiopatogeneza NASH má shodné rysy s etiopatogenezou inzulínové rezistence a metabolického syndromu. Ačkoliv zlatým standardem diagnostiky zůstává jaterní biopsie, zdá se, že se rysují i nové diagnostické postupy, které by mohly neinvazivně odlišit prostou steatózu od NASH. V terapii se zkoušejí režimová opatření, léky, které snižují inzulínovou rezistenci, a uplatňují se tak současně v terapii diabetu 2. typu, ale testuje se i řada dalších léků. Zatím však chybí dostatek randomizovaných, dvojité slepých placebem kontrolovaných studií, kde by výsledek léčby byl ověřen i histologicky. Stále zůstává řada neobjasněných problémů jak v etiopatogenezi NAFLD a NASH, tak v jejich diagnostice a léčbě.

Klíčová slova: metabolický syndrom – nealkoholová steatohepatitida – NAFLD – inzulínová rezistence

Metabolic syndrome and the liver (NAFLD/NASH)

Summary: Metabolic syndrome (MS) is one of the most prevalent disease states in the so-called developed countries and is closely associated with the incidence of cardiovascular as well as other diseases. Predominant sign is the abdominal type of obesity with increased visceral fat mass and the associated insulin resistance. Glucose metabolism disorder, dyslipidemia and arterial hypertension are other important attributes. Metabolic syndrome is also closely associated with the liver steatosis, mostly benign and reversible liver disease. Nevertheless, uncomplicated steatosis may, under certain conditions, progress to inflammation and the disease may, through the stage of NASH (non-alcoholic steatohepatitis) and liver fibrosis, result in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Anglo-Saxon literature uses the term NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) to refer to these various stages of the liver disease (uncomplicated liver steatosis, steatohepatitis, fibrosis and cirrhosis). While simple steatosis is not dangerous for the patient, NASH is the sign of developing cirrhosis. Etiopathogenesis of NASH features identical characteristics as etiopathogenesis of insulin resistance and metabolic syndrome. Even though liver biopsy remains the gold standard in the diagnosis, new diagnostic approaches are emerging that could be useful in distinguishing simple steatosis from NASH. Therapy includes lifestyle changes, insulin resistance-reducing medication (also useful in the treatment of type 2 diabetes) with a range of other agents under development. In the meantime, randomized double-blind placebo-controlled studies with histological proof of the results are still lacking. A range of unresolved issues remains with regards to etiopathogenesis as well as diagnosis and treatment of NAFLD and NASH.

Key words: metabolic syndrome – non-alcoholic steatohepatitis – NAFLD – insulin resistance

Úvod

V poslední době přibývá nových poznatků o jaterní steatóze, která u části nemocných přechází do stadia nealkoholové steatohepatitidy, popřípadě může progredovat až v jaterní cirhózu a hepatocelulární karcinom. V anglosaské literatuře se toto poškození jater nazývá souhrnně NAFLD (non alcoholic fatty liver disease). Tento termín by se dal do češtiny přeložit nejspíše jako nealkoholová jaterní choroba – „metabolická játra“. Tato nemoc úzce souvisí s metabolickým syndromem, i když se může objevit i za jiných okolností, např.

po bariatrické operaci (jejunoileální bypassu) či při déle trvající totální parenterální výživě.

Centrální obezita je jednou z hlavních složek metabolického syndromu. K dalším hlavním znakům onemocnění patří porucha glukózového metabolismu (diabetes mellitus 2. typu, vyšší glykemie nalačno nebo porušená glukózová tolerance), dyslipidemie (typicky s nízkým HDL-cholesterolem a vysokými triglyceridy) a arteriální hypertenze. Dalšími symptomy metabolického syndromu jsou prozánětlivý a prokoagulační stav. Za jaterní pro-

jev metabolického syndromu je považována právě jaterní steatóza.

Dobře známá je souvislost metabolického syndromu s kardiovaskulárními chorobami, některými nádory či depresí. Ačkoliv prostá jaterní steatóza je dosud považována za benigní onemocnění, může progredovat do výše uvedených vyšších stupňů, které člověka mohou ohrozit na životě. Poslední výzkum dává do přímé souvislosti výskyt prosté jaterní steatózy a zvýšeného rizika kardiovaskulárních onemocnění.

Jaterní steatóza se stala ve vyspělých zemích nejčastějším chronickým jater-

ním onemocněním (30%), jímž se lékaři musí denně zabývat.

Charakteristika jaterního postižení

Jaterní steatóza je heterogenní skupinou jaterního postižení. Histologicky je charakterizováno makrovezikulární steatózou více než 5% jaterní tkáně. Někteří nemocní mají steatózou postižených až 80% hepatocytů. U některých nemocných se v důsledku přidružené zánětlivé reakce vyvíjí z prosté steatózy nealkoholová steatohepatitida (NASH). Její histologický obraz (balónová degenerace a Malloryho hyalin) je totožný s obrazem alkoholové steatohepatitidy, ale u nemocného chybí anamnéza abúzu alkoholu. V terénu steatohepatitidy vzniká fibróza. Finálním stadiem je pak jaterní cirhóza, která je známou prekancerózou (HCC – hepatocelulární karcinom).

K laboratorním a klinickým známám patří hlavně mírná elevace transamináz, popřípadě alkalické fosfatázy a gamaglutamyltransferázy, hepatomegalie a žádné nebo neurčité obtíže nemocného, např. únavnost nebo neurčitá bolestivost pod pravým žeberním obloukem.

Etiopatogeneze

Naše chápání vývoje a vzniku NAFLD/NASH se stále vyvíjí. Stále platí teorie 2 stupňů (two hits). Prvním stupněm je inzulinová rezistence, která vede k vyšší nabídce volných mastných kyselin (VMK) do jater, a tím k podpoře jaterní lipogeneze. Je zvýšená oxidace VMK a snížený výdej jaterních triglyceridů ve formě VLDL z jater. Druhým stupněm (zřejmě probíhajícím souběžně s prvním stupněm) je oxidační stres, který podporuje peroxidaci lipidů a produkci prozánětlivých cytokinů. Tento proces postupně vede k zánětu a fibróze (NASH). Proces vedoucí k rozvoji steatózy a steatohepatitidy je však multifaktoriální a dosud neobjasněný. Jistě je ovlivněný jak dědičností, tak životním stylem.

Oxidační stres, který je zřejmě vždy přítomný, vyvolává uvolnění lysozomálního katepsinu, mitochondriální dysfunkci, stres endoplazmatického retikula a buněčnou apoptózu.

Následkem těchto dějů je zánět a aktivace hvězdovitých buněk s tvorbou vaziva v sinusoidách jater. Celkový výsledek závisí na reparační a obranné schopnosti jater, která je u různých lidí různá.

Diagnostika

Doposud, kromě jaterní biopsie, neexistují žádné spolehlivé postupy pro diagnostiku NASH. Proto jsou používány různé metody v různých kombinacích.

U morbidně obézních nemocných se používají skórovací systémy, které identifikují kandidáty pro jaterní biopsii.

Zobrazovací metody

Přítomnost tuku v játrech lze určit několika zobrazovacími metodami. U nemocných s metabolickým syndromem a vyšší hodnotou ALT bylo prokázáno, že steatóza diagnostikovaná pomocí UZ a CT dobře koreluje s biopsickými nálezy.

Ultrazvuk má dobrou negativní prediktivní hodnotu (92%) pro jakýkoliv stupeň steatózy. U nemocných, kteří mají steatózou postiženo více než 50% hepatocytů, se specifická zlepšila na 96%. UZ je tedy vhodný pro poznání prosté jaterní steatózy, ale nedokáže odlišit NASH.

Do praxe se zavádějí 2 nové modifikace magnetické rezonance, které umožňují neinvazivně diagnostikovat NASH. Jsou to D-MR (difúzní magnetická rezonance) a MRS (MR spektroskopie).

D-MR zobrazuje tkáň pomocí měření příslušného koeficientu difuze. Specifické D-MR změny (např. změny ve fosfomonoesterech) korelují se závažností fibrózy. Příslušné koeficienty difuze se snižují se stoupajícím stupněm steatózy, zánětu a fibrózy a jsou významně odlišné u pacientů s NASH v porovnání se zdravými dobrovolníky.

MRS zobrazuje metabolické procesy účastnící se buněčné regenerace, a tím může posoudit metabolickou aktivitu jater a tíži NASH. U nemocných s NASH je v porovnání s kontrolami vyšší poměr metabolitů k fosfátům. Konkrétně mají vyšší poměr fosfomonoenstery/fosfáty a nižší poměr ATP/fosfáty. Toto ukazuje na zvýšený membránový obrat a spotřebu ATP a svědčí pro zvýšené metabolické nároky. Situace se mění s rozvojem fibrózy, kdy nemocní postupně mají v játrech nižší metabolický obrat a menší spotřebu ATP. Zvýšený poměr ATP/fosfáty u nemocných s NASH může tudíž upozornit na snižující se metabolickou aktivitu jater a progresi fibrózy.

Využití biomarkerů a jiných neinvazivních diagnostických přístupů

Mezi několika studovanými biomarkery si zaslouží pozornost stanovení produktů štěpení apoptotické kaspázy v séru, které přesně rozlišilo NASH od prosté jaterní steatózy. Aktivita kaspázy 3 jako ukazatele apoptózy hepatocytů je hlavní patologickou známkou NASH a koreluje se stupněm její závažnosti. Aktivita sérové kaspázy 3 je významně zvýšená u pacientů s NASH v porovnání s pacienty s prostou steatózou a zdravými kontrolami.

Dechové testy

Pro rozlišení steatózy od ostatních forem jaterních onemocnění lze použít ¹³C acetátový dechový test. Je však zapotřebí dalších studií, než bude možné využívat dechové testy jako alternativu jaterní biopsie.

Transientní elastografie

Přístroj pro transientní elastografii se nazývá Fibroscan (Echosens, Paříž) (obr. 1 a 2). Je založen na principu vibrátoru umístěného v ose ultrazvukové sondy, který rozkmitá jaterní tkáň z mezižebřího přístupu do vzdálenosti zhruba 6 cm. Dokáže určit tvrdost jaterní tkáň, tedy množství vaziva. Důkazů o využitelnosti fibroscanu

v diagnostice NASH přibývá. Současně ale přibývá informací o nemožnosti použití fibroscanu u výrazně obézních jedinců.

Jaterní biopsie

Je jasné, že neinvazivní metody zatím nemohou jednoznačně rozlišit jaterní steatózu od NASH. Jaterní biopsie tak zůstává zlatým standardem pro rozpoznání stupně zánětu, resp. pokročilosti fibrózy („grading a staging“). Základní otázkou zůstává, komu jaterní biopsii provádět, kdy a hlavně proč.

Hlavním úkolem jaterní biopsie je zachytit progredující formu NASH.

Terapie

V posledních letech proběhla řada studií, které zkoušejí různou léčbu od změny životního stylu, redukce hmotnosti přes inzulínové senzitivizéry (léky snižující inzulínovou rezistenci), hepatoprotektiva, antioxidanty až po chirurgické řešení obezity. Společně mají tyto práce to, že nejsou prospektivní, dvojité slepé, randomizované, placebem kontrolované, mají nízký počet pacientů a zdaleka ne všechny používají jaterní biopsii ke sledování výsledků léčby. Zatím neexistuje jednoznačný způsob, který by se dal spolehlivě využít v léčbě NAFLD/NASH.

Význam redukce hmotnosti a typu diety

Redukce hmotnosti je spojena s fyziologickými změnami, které vedou ke zvýšení inzulínové senzitivity, snížení známek zánětu a hladiny VMK. Předpokládá se, že již snížení hmotnosti o 5 až 10% má výše uvedený efekt.

Existují jednotlivé práce, které prokazují snížení sérových aminotransferáz, ale pouze jedna práce prokazuje na souboru 14 nemocných zlepšení histologického nálezu.

Dobré výsledky má i redukce hmotnosti pomocí bandáže žaludku či žaludeční bypass, na rozdíl od jejunioileálního bypassu, po němž se může naopak NASH manifestovat.



Obr. 1. Fibroscan.

- Je založena na principu vibrátoru umístěného v ose ultrazvukové sondy.
- Vibrace indukují elastické vlny, které procházejí jaterní tkání.
- Rychlost vln je závislá na tvrdosti jaterní tkáně, tedy na množství vaziva.
- Tvrdost se vyjadřuje v kilopascálech: 2,5–75 kPa.



Obr. 2. Princip transientní elastografie. Podle [8].

Farmakoterapie

Význam mají léky snižující inzulínovou rezistenci. **Metformin**, který zlepšuje citlivost buňky na inzulín, byl a stále je považován za velmi slibný. Jednoznačné výsledky z experimentů na obézních myších se ale nedaří potvrdit v humanálních studiích. Byl potvrzen pokles aminotransferáz, zlepšení UZ nálezu, zatím není dostatek důkazů potvrze-

ných histologicky. V některých studiích má redukce hmotnosti stejný efekt jako metformin.

Thiazolidindiony (PPAR- γ agonisté) u nemocných s diabetem 2. typu snižují inzulínovou rezistenci a snižují zásoby tuku v játrech. Mechanismus účinku zahrnuje i snížení exprese genů, resp. cytokinů spojených se zánětem, jako je TNF- α nebo zvýšení exprese adipo-

nektinu, který snižuje inzulinovou rezistenci. Tato skupina léků je nejvíce studovanou a nejvíce nadějnou skupinou v terapii AFL/NASH. Byla provedena řada studií jak s rosiglitazonem, tak s pioglitazonem. Některé výsledky jsou velmi nadějně včetně histologického průkazu. Existuje studie s pioglitazonem proti placebo, která prokázala významné zlepšení histologického nálezu. Nedostatkem studie je malý počet nemocných (78) a krátká doba sledování (48 týdnů). Podle jiných studií se zdá, že existují 2 skupiny nemocných („respondéři a nonrespondéři“), kteří se liší podle reakce na thiazolidindiony. Nežádoucími účinky jsou nárůst hmotnosti o 2–5 kg, který je podmíněn nejen retencí tekutin, která je nebezpečná pro nemocné se srdečním selháním. Na zvýšení hmotnosti se podílí i zmnožení tukové tkáně, nikoliv však viscerální, která souvisí s inzulinovou rezistencí. Byl prokázán i zvýšený výskyt zlomenin kostí u postmenopauzálních žen.

Inkretinová analoga, která suplují fyziologický účinek GLP-1 (glukagon like peptid-1) kompenzují diabetes mellitus snížením sekrece glukagonu a zvýšením sekrece inzulinu. Snižují rychlost vyprazdňování žaludku a vedou k poklesu hmotnosti. U nemocných s vyššími aminotransferázami vedou ke snížení jejich aktivity a snižují i GMT. Chybí však histologické průkazy dopadů na NASH.

Význam použití **statinů** v terapii NASH byl sledován v několika studiích. Jejich účinek na NASH je stále nejasný. Nemocní léčení statiny (což jsou často nemocní s metabolickým syndromem) musí mít pravidelně sledované aminotrasferázy. Pozitivní vliv na prostou jaterní steatózu (jako první stupeň NAFLD) je prokazatelný.

Hepatoprotektiva a antioxidanty jsou další nadějí v terapii. Nejvíce in-

formací přichází o použití kyseliny ursodeoxycholové. Přestože v jedné studii jednorozhodně podávání nízké dávky kyseliny ursodeoxycholové v dávce 15 mg/kg nevedlo k histologickému zlepšení, v jiné studii kombinace kyseliny ursodeoxycholové s vitaminem E mělo prokazatelný příznivý dopad na NASH, který byl potvrzen histologicky. Stejně příznivě působilo podávání samotné kyseliny ursodeoxycholové, ale v dávce 28–35 mg/kg po dobu 2 let u 150 nemocných.

Probucol, N-acetylcystein a epimorphin mohou být u NASH účinnými terapeutickými prostředky. Pentoxifyllin snižuje produkci TNF- α stimulovanou lipopolysacharidy. To podporuje domněnku, že by mohl být nadějným lékem v terapii NASH. Podobně nadějný je i aktivátor lipoproteinové lipázy.

Závěr

Informace o NAFLD/NASH umožňují nahlédnutí do zajímavé problematiky. Nutno přiznat, že stále zůstává řada neobjasněných problémů jak v etiopatogenezi, tak v diagnostice a léčbě. Je jasné, že velmi častá jaterní steatóza ohrožuje své nositele kardiovaskulárními komplikacemi a je jen jedním z projevů metabolického syndromu. Jen malá část nemocných je postižena NASH, která ale vede k rozvoji fibrózy a cirhózy se všemi důsledky.

Musíme si zvyknout na skutečnost, že NAFLD představuje často se vyskytující onemocnění v hepatologických ordinacích, které se může vyskytovat v různém stupni vývoje od prosté steatózy přes NASH až po cirhózu. V budoucnosti bychom místo termínu nealkoholická nemoc jater měli používat termín nealkoholová nemoc.

Výzkum v budoucnosti by měl pokračovat v pátrání po neinvazivních biomarkerech steatózy, které by byly vhodné pro její detekci a pomocí kte-

rých by se jednoduše dala oddělit jaterní steatóza od NASH. Je nutné pokračovat v získávání poznatků na molekulární a genetické úrovni, stejně jako je nutné pochopit vztah mezi obezitou a zánětem. Kromě velmi důležité prevence je důležitým cílem vyvinout bezpečnou a efektivní strategii léčby.

Podpořeno VZ MZO 000179906.

Literatura

1. Kashi M, Torres D, Harrison S. Current and Emerging Therapies in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Available from <http://www.medscape.com/viewarticle/584227?src=top10>.
2. Sundaram V, Northup G, Nadkarni M et al. Metabolic syndrome is a major risk factor for NAFLD among patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2006; 130: A-824.
3. Younossi Z, Baranova A, Ad N et al. Serum adiponectin and resistin in NAFLD and arteriosclerosis. *Gastroenterology* 2006; 130: A-828.
4. Wieckowska A, Zein N, Yerian L et al. Detection of caspase activity in the blood of patients NAFLD as a novel biomarker of disease severity. *Gastroenterology* 2006; 130: A-749.
5. Shirin H, Aeed V, Sorin M et al. Utility of ¹³C-methacetin breath test in the evaluation of the extent of hepatic injury in an animal model. *Gastroenterology* 2006; 130: A-828.
6. Urita Y, Ishihara S, Arai K et al. [¹³C] – acetate breath test reveals impaired acetate metabolism in patients with fatty liver diseases. *Gastroenterology* 2006; 130: A-594.
7. Fukuzawa Y, Ohashi T, Matsumati E et al. Efficacy of non-invasive hepatic fibrosis quantification by liver elasticity measurement in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) – comparison of ultrasonic transient elastography and histopathological diagnosis. *Gastroenterology* 2006; 130: A-79.
8. <http://www.echosens.com/Expertise/FibroScan.html>.

prof. MUDr. Petr Hůlek, CSc.
www.fnhk.cz
e-mail: hulek@fnhk.cz

Doručeno do redakce: 26. 5. 2009