

Nealkoholová steatóza a steatohepatitida – editorial

R. Brůha

IV. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.

Koller T et al. Prevalencia markerov poškodenia pečene u pacientov s metabolickými rizikovými faktormi. Vnitř Lék 2010; 56(3): 183–189.

Nealkoholová steatohepatitida (NASH) je onemocnění jater charakterizované makrovezikulární steatózou, lobulární hepatitidou a fibrózou. Širší označení NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) v sobě zahrnuje jak prostou steatózu, tak zánětlivé poškození či pokročilejší fáze jaterního poškození [1]. Rozlišení mezi prostou steatózou a steatohepatitidou je zcela zásadní: steatóza je považována za benigní onemocnění, naproti tomu steatohepatitida přechází až u 20 % nemocných do stadia jaterní cirhózy a je spojena s významně vyšší mortalitou ve srovnání se zdravou populací [2]. NAFLD je v dnešní době nejčastější příčinou zvýšených jaterních testů a následně chronických jaterních onemocnění v západních zemích. Incidence vzrůstá nejen mezi dospělými, ale i mezi dětmi [3] vzhledem k současné epidemii obezity (a s ní spjatým DM 2. typu). V současnosti už není sporu o tom, že NAFLD je součástí metabolického syndromu [4]. Lze předpokládat, že v následujících letech bude počet pacientů s NAFLD dále narůstat i u nás. Alarmujícím faktem je absence léčebného postupu (snad s výjimkou redukce hmotnosti), který by prokazatelně vedl ke zlepšení prognózy pacientů s NAFLD/NASH.

Nejčastější příčinou NAFLD je metabolický syndrom, charakterizovaný přítomností akumulace viscerálního tuku, resp. centrální obezity, dyslipidemie, arteriální hypertenze a diabetu

2. typu. Základním patofyziologickým podkladem tohoto syndromu je inzulínová rezistence tukové tkáně. K jaternímu poškození u NASH vede několik mechanismů od samotného procesu zvýšené peroxidace lipidů přes snížení obranných mechanismů organismu (především antioxidačních systémů) až k abnormální reakci na prozánětlivé stimuly. Klasická teorie předpokládala, že obezita a inzulínová rezistence vedou ke zvýšenému uvolňování volných mastných kyselin (VMK) z adipocytů [5]. VMK jsou v játrech metabolizovány reakcemi, které ve svých důsledcích vedou k jaterní steatóze a steatohepatitidě. Vznik NASH je popisován jako tzv. „dvoustupňový“ proces [6] spočívající v předpokladu, že steatotická játra (první stupeň) predisponují k poškození, které je např. způsobeno oxidačním stresem (druhý „úder“). U pacientů s NASH je typicky nacházena nadprodukce volných kyslíkových radikálů a řady prozánětlivých cytokinů (TNF α apod.) [7]. Podle největších poznatků je však možné, že hepatocyty při NASH prodělávají adipogenezu podobnou vývoji adipocytů a poškození hepatocytů vznikne při trvalém přísunu mastných kyselin díky jejich toxickému působení poté, co je překročena kapacita buněk k ukládání tuku. Adiponectin je adipocytokin podporující transport mastných kyselin do mitochondrií (k beta-oxidaci) a potlačující tvorbu mastných kyselin

v játrech. Některé práce popisují nízkou hladinu adiponectinu jako faktor odlišující NASH od méně závažných forem NAFLD [8].

Při hodnocení pacientů s nealkoholovým jaterním postižením se objevuje několik otázek:

1. Jaká je skutečná prevalence NAFLD?

Prevalence NAFLD není přesně známa, neboť většina studií založených na hodnocení jaterních biopsií je ovlivněna výběrem pacientů. Na základě populačních studií se předpokládá, že NAFLD je přítomno u 16–20 % jedinců, kteří nejsou obézní, a u 19–76 % obézních. Lze tak předpokládat, že prevalence NAFLD v běžné populaci se pohybuje mezi 17 a 33 %. K podobným číslům vedou i pitevní nálezy u obětí automobilových či leteckých nehod nebo vyšetření dárců orgánů. Poměr NASH/NAFLD se v populačních studiích pohybuje kolem 1/3. Samotná prevalence NASH v běžné populaci by tak mohla dosahovat 5 % i více. Střízlivější odhady uvádění prevalence NASH jen mezi 1 a 2 % [9]. Pacienti s jaterní cirhózou na podkladě NAFLD mají přitom horší prognózu než pacienti s cirhózou jiné etiologie (pravděpodobně vzhledem ke komorbiditám) [10]. Prevalence NAFLD/NASH v České republice není známa.

2. Jak NAFLD diagnostikovat a jak poznat abúzus alkoholu?

Diagnóza NAFLD vyžaduje vyloučení všech jiných příčin jaterního poškození –

především požívání nadměrného množství alkoholu, chronických virových hepatitid B a C, autoimunitního poškození, polékového poškození a některých metabolických chorob (Wilsonova choroba, hemochromatóza, porfyrie).

Podmínkou diagnózy není absolutní abstinence, NAFLD lze připustit i u pacientů požívajících alkohol v množství, které samo o sobě nezpůsobí jaterní poškození. Za „bezpečné“ množství alkoholu se většinou považuje 20 g/den u žen a o něco více u mužů (20–40 g/den). Někdy nelze vliv alkoholu jednoduše posoudit. U jedinců s rizikovými faktory (jako např. obezita a DM) může i menší množství alkoholu vést k jaternímu poškození. Bylo např. popsáno, že příjem „jednoho či více drinků“ alkoholu denně vedl ke zvýšení ALT u obézních jedinců, ale ne u jedinců s normální hmotností [11].

Typické je jen lehké – 2–3násobné zvýšení transamináz a poměr AST/ALT menší než 1. Naopak poměr AST/ALT vyšší než 2 ukazuje s velkou pravděpodobností na poškození alkoholem. GGT bývá při NAFLD zvýšena téměř konstantně [12], a nelze se tedy spolehnout na tento enzym jako na parametr abúzu alkoholu. Musíme proto vzít v úvahu řadu laboratorních parametrů, z nichž nejspolehlivější je přítomnost makrocytózy a vyššího CDT u alkoholiků [13]. Dále je nezbytná podrobná anamnéza pacienta, pohovor s rodinou a případně psychologické vyšetření. V rozhodování o etiologii jaterní choroby může též pomoci tzv. index ALD/NAFLD používaný na Mayo klinice (<http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel10html>), zahrnující běžné vyšetřované parametry: MCV, AST, ALT, výšku, váhu a pohlaví [14].

Klinicky se NAFLD může projevit únavou, malátností, břišním dyskomfortem a vzácně i známkami jaterní insuficience nebo portální hypertenze při cirhóze. Většinou je však klinicky němý a diagnostikuje se na základně náhodně zjištěné elevace transamináz [15].

Často nalezneme vyšší hodnotu feritinu, který souvisí spíše se zánětlivým

poškozením jaterního parenchymu než se zvýšeným obsahem železa v játrech [16]. Až u 1/4 pacientů s NAFLD můžeme v séru nalézt různé autoprotilátky (ANA, SMA, případně AMA), pro které jsou typické kolísající hladiny [17]. Součástí vyšetření pacienta s podezřením na NAFLD by mělo být posouzení inzulinové rezistence. Standardní vyšetření euglykemického clampu je příliš složité pro běžnou praxi, a proto byly vyvinuty některé alternativní modely – např. HOMA index posuzující citlivost k inzulinu pomocí hodnoty glykemie nalačno a hladiny inzulinu v séru [18]. Praktické využití tohoto i dalších modelů je však také problematické, a proto se většinou spokojíme s běžným vyšetřením glukózového metabolismu.

Sonograficky většinou nalezneme typickou „steatotickou“ játra, v pokročilejší fázi pak známky fibrózy či cirhotické přestavby. Další zobrazovací metody (např. CT či MR) většinou nejsou třeba.

Jaterní biopsie není nutnou podmínkou diagnózy NAFLD, poslouží však k odlišení prosté steatózy od steatohepatitidy, fibrózy a cirhózy. V současnosti je snaha nalézt neinvazivní vyšetření, která by nahradila jaterní biopsii, jejich interpretace však není vždy jednoznačná a komplexní posouzení zánětlivých změn a stupně fibrózy bez biopsie je problematické. Klinicky se využívá buď neinvazivní zobrazovací vyšetření (elastografie či ARFI), nebo laboratorní parametry (ELF, OEF, komerčně dostupný Fibrotest a jiné). K hodnocení stupně zánětu se používá např. hodnocení hladiny cytokeratinu 18. Navíc těžké zánětlivé změny mohou být přítomny i u pacientů s jen minimálně vyššími transaminázami [19]. Biopsie by měla být provedena za těchto situací:

- pokud si nejsme diagnózou jisti,
- u pacientů, kteří nemají metabolický syndrom a diagnózu NAFLD zvažujeme,
- u pacientů, u kterých nález těžké steatohepatitidy změnil léčebný postup – např. agresivní léčba obezity (bandáž žaludku apod.),

- pokud máme podezření na těžkou steatohepatitidu nebo počínající cirhózu.

3. Jaká je prognóza pacientů s NASH?

Hodnocení prognózy pacientů s NAFLD naráží na podobné problémy jako určení samotné incidence – tj. nedostatek informací o biopsicky ověřených nemocných z dlouhodobého sledování velkých skupin.

Studie srovnávající mortalitu a morbiditu NAFLD pacientů s běžnou populací pochází ze Švédska [20]. 129 pacientů s histologicky ověřeným NAFLD (55 % NASH, 3 % z nich cirhóza; 9 % steatóza s nespecifickým zánětem, 36 % prostá steatóza) bylo sledováno v průměru téměř 14 let. U pacientů s NASH bylo popsáno horší přežití (70 % vs 80 % u kontrolní populace); přežití pacientů s prostou steatózou se od kontrol nelišilo.

V tomto roce byly publikovány výsledky studie [21], v které byla skupina pacientů s histologicky ověřeným NAFLD sledována 28 let (!). V této skupině byla překvapivě popsána vyšší mortalita nejen u pacientů s NASH, ale i u jedinců s prostou steatózou (riziko úmrtí 1,86, resp. 1,55 ve srovnání s běžnou populací). Nelze vyloučit, že tento odlišný závěr souvisí s délkou sledování. Zajímavý je též rozbor příčin úmrtí u NAFLD: 30 % kardiovaskulární onemocnění, 28 % mimojaterní malignity, 19 % „jaterní“ příčiny.

Kardiovaskulární mortalita je jedním z nejdůležitějších aspektů NAFLD. Zdá se, že pacienti s NAFLD mají podstatně vyšší riziko kardiovaskulárních chorob než jedinci se samotným metabolickým syndromem bez NAFLD [2]. U pacientů s NAFLD bychom tedy měli po kardiovaskulárních chorobách cíleně pátrat.

4. Lze NASH účinně léčit a ovlivní léčba prognózu?

Léčba NAFLD je dosud založena spíše na empirických zkušenostech než na výsledcích velkých klinických studií. Spočívá především v léčbě přítomných rizikových faktorů – tj. diabetu, hyperlipidemie a obezity [22].

Nejdůležitějším opatřením je změna životního stylu vedoucí k redukci hmotnosti [23]. Je známo, že snížení hmotnosti o 10 % v průběhu 6–12 měsíců vede u jedinců s NASH ke zlepšení inzulínové rezistence i ke zlepšení histologického nálezu v játrech. Ideální je snížení energetického příjmu změnou složení a množství stravy a zařazení 5–7 cyklů aerobního cvičení týdně v délce 30–45 min. K úvodní redukci hmotnosti lze využít i některé léky používané v obezitologii. Je též známo, že chirurgické řešení obezity (bandáž žaludku či střevní bypass) zlepšuje laboratorní i histologické nálezy pacientů s NASH.

Z pohledu farmakoterapie NASH jsou nejdůležitější léky zvyšující citlivost k inzulinu. Nejvíce informací je o metforminu, který u pacientů s NASH zlepšuje jaterní testy i histologický nálezy ve srovnání se samotnými dietními opatřeními [24]. Toto pozorování se týká i pacientů bez doprovázejícího diabetu (!). Podobný účinek je popsán i u „glitazonů“, u kterých však nejsou zatím dostatečně známé dlouhodobé účinky v této indikaci. Dalším preparátem, který zvyšuje citlivost k inzulinu, jsou n-3 polynenasycené mastné kyseliny (PUFA) [25].

Účinek fibrátů v léčbě NASH je otázný stejně jako účinek statinů. Dále se s rozporuplnými výsledky zkouší antioxidanty (vitaminy E, C, silymarin), hepatoprotektiva (ursodeoxycholová kyselina, S-adenosyl methionin, betain, esenciální fosfolipidy). V experimentu se zkoušejí látky působící proti TNF (pentoxifylin, adiponectin, infliximab). Účinek těchto léků podávaných s cílem přímého působení na játra nebyl dosud uspokojivě prokázán žádnou klinickou studií.

Není zcela zřejmé, zda léčba NAFLD ovlivní prognózu pacientů.

Závěr

Závěrem lze říci, že NAFLD je jednou ze součástí metabolického syndromu a významně zvyšuje morbiditu i mortalitu pacientů. Po přítomnosti NAFLD musíme cíleně pátrat u pacientů s rizikovými faktory, jako jsou obezita,

diabetes nebo hyperlipidemie. Naopak u pacientů s podezřením na NAFLD musíme pátrat po ostatních součastech metabolického syndromu. V léčbě NAFLD se uplatňuje především redukce hmotnosti a podávání léků zvyšujících citlivost k inzulinu.

Podpořeno IGA MZ ČR 9406/3.

Literatura

1. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202–1219.
2. Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology* 2009; 49: 306–317.
3. Fraser A, Longnecker MP, Lawlor DA. Prevalence of elevated alanine aminotransferase among US adolescents and associated factors: NHANES 1999–2004. *Gastroenterology* 2007; 133: 1814–1820.
4. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; 50: 1844–1850.
5. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K et al. Disordered fat storage and mobilisation in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002; 23: 201–229.
6. Day C, James O. Steatohepatitis: a tale of two „hits“? *Gastroenterology* 1998; 114: 842–845.
7. Diehl AM, Li ZP, Lin HZ. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2005; 54: 303–306.
8. Hui J, Hodge A, Farrell GC et al. Beyond insulin resistance in NASH: TNF- α or adiponectin? *Hepatology* 2004; 40: 19–22.
9. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000; 132: 112–117.
10. Caldwell SH, Oelsner DH, Lezzoni JC et al. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999; 29: 664–669.
11. Ruhl CE, Everhart JE. Joint effects of body weight and alcohol on elevated serum alanine aminotransferase in the United States population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1260–1268.
12. Cortez-Pinto H, Baptista A, Camil E et al. Nonalcoholic steatohepatitis clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 172–179.
13. Dousa M, Zima T, Bruha R et al. Sensitivity and specificity of CDT in the evaluation of alcohol abuse in cirrhotic patients. *Gut* 2006; 55 (Suppl. No V): A 307.

14. Dunn W, Angulo P, Sanderson S et al. Utility of a new model to diagnose an alcohol basis for steatohepatitis. *Gastroenterology* 2006; 131: 1057–1063.
15. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413–1419.
16. Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2004; 39: 179–187.
17. Loria P, Leonardo A, Leonardi F et al. Non-organ-specific autoantibodies in nonalcoholic fatty liver disease: prevalence and correlates. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 2173–2181.
18. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–419.
19. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2467–2474.
20. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44: 865–873.
21. Soderberg C, Stal P, Askling J et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010; 51: 595–602.
22. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997; 27: 103–107.
23. Bellentani S, Dalle Grave R, Suppini A et al. Behavior therapy for nonalcoholic fatty liver disease: the need for a multidisciplinary approach. *Hepatology* 2008; 47: 746–754.
24. Angelico F, Burattin M, Alessandri C et al. Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD005166.
25. Capanni M, Calella F, Biagini MR et al. Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1143–1151.

doc. MUDr. Radan Brůha, CSc.

www.lf1.cuni.cz

e-mail: bruha@cesnet.cz

Doručeno do redakce: 3. 3. 2010