

Prevalencia markerov poškodenia pečene u pacientov s metabolickými rizikovými faktormi

T. Koller, J. Kollerová, T. Hlavatý, M. Huorka, J. Payer

V. interná klinika Lekárskej fakulty UK a FNŠP Bratislava, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Juraj Payer, CSc.

Súhrn: *Úvod:* Nealkoholová tuková choroba patrí medzi najčastejšie choroby pečene. Jej prevalencia u pacientov s metabolickými rizikovými faktormi (obezitou, diabetes 2. typu, hypertenziou, hypolipidémiou) bez doposiaľ poznanej choroby pečene nie je u nás úplne známa. Cieľom našej práce bolo preto stanoviť prevalenciu markerov poškodenia pečene (elevácia alanínaminotransferázy – ALT – alebo gamaglutamyltransferázy – GGT – nad normu a ultrasonografických znakov steatózy pečene) v sledovanej skupine pacientov s minimálne jedným metabolickým rizikovým faktorom, porovnať ju s kontrolnou skupinou pacientov bez rizikového faktora, preskúmať jej závislosť od počtu rizikových faktorov a identifikovať najsilnejšie asociované nezávislé prediktory. *Metódy:* Pacienti s ostatnými poznanými chorobami pečene boli vylúčení. Z 482 pacientov bolo 429 v sledovanej skupine a 53 v kontrolnej skupine. *Výsledky:* V sledovanej skupine sme zistili eleváciu ALT, GGT a znaky steatózy u 12,1, 29,9, 38,3% pacientov v porovnaní s 5,7, 11,9 a 5,7% v kontrolnej skupine. Rozdiely boli štatisticky signifikantne odlišné. So stúpajúcim počtom rizikových faktorov sme pozorovali aj stúpajúcu prevalenciu elevácie GGT a znakov steatózy pečene, ale nie ALT. V logistickej regresii bola jediným nezávislým prediktorom elevácie ALT obezita, prediktormi elevácie GGT boli diabetes 2. typu a ultrazvukové znaky steatózy pečene, znaky steatózy pečene boli nezávisle asociované s nadváhou a obezitou, diabetes 2. typu a hypertriglyceridemiou. *Záver:* Markery poškodenia pečene majú klinický aj prognostický význam na hepatálne a kardiometabolické riziko, a preto navrhujeme ich v tejto skupine pacientov aktívne vyhľadávať.

Kľúčové slová: prevalencia – ALT – GGT – skrining – steatóza – obezita – hypertenzia – diabetes mellitus

Prevalence of liver disease markers among patients with metabolic risk factors

Summary: *Introduction:* Non-alcoholic fatty liver disease is one of the most common liver diseases. It's prevalence among patients with metabolic risk factors (obesity, type 2 diabetes, hypertension, lipid disorders) without previously recognized liver disease is not completely known. Aims of our study were to determine the prevalence of liver lesions (elevated alanin aminotransferase (ALT), gamma glutamyl transpeptidase (GGT) above normal range and ultrasound signs of liver steatosis) among the study group of patients with at least one metabolic risk factor, to compare it with the control group with no risk factor, to investigate it's association with the number of metabolic risk factors and to identify it's closest independent predictors. *Methods:* Patients with other known liver diseases were excluded. Among 482 patients 429 were in the study group and 53 in the control group. *Results:* In the study group the prevalence of ALT, GGT elevation and signs of steatosis was 12.1, 29.9, 38.3%, comparing to 5.7, 11.9 and 5.7% in the control group respectively. The differences were statistically significant. With the increasing number of risk factors we found growing prevalence of GGT elevation and signs of steatosis, but ALT elevation was equally prevalent. In multiple logistic regression the only independent predictor of ALT elevation was obesity, predictors of GGT elevation were type 2. diabetes and signs of steatosis, signs of steatosis were independently associated with overweight, obesity, type 2 diabetes and hypertriglyceridemia. *Conclusions:* Markers of liver disease do have a clinical and prognostic impact on the liver and cardiometabolic risk and therefore we suggest they should be actively screened in this group of patients.

Key words: prevalence – ALT – GGT – screening – steatosis – obesity – hypertension – diabetes mellitus

Úvod

Metabolické rizikové faktory ako obezita, artériová hypertenzia, diabetes 2. typu a poruchy metabolizmu tukov postihujú 20–40% našej populácie [1]. V súčasnosti vieme, že tieto rizikové faktory vo vyššej miere ohrozujú pacientov kardiovaskulárnou morbiditou a mortalitou. Identifikovať ich prítomnosť je dnes základom pravidelných preventívnych opatrení. Už menej diskutovaná je skutočnosť, že metabolické rizikové faktory sú často spojené

s eleváciou koncentrácie alanínaminotransferázy (ALT), gamaglutamyltransferázy (GGT) alebo s ultrazvukovými (USG) znakmi steatózy pečene, teda s celým spektrom nealkoholovej tukovej choroby pečene, ktoré siaha v histologickom obraze od čistej steatózy až po progredujúcu steatohepatitídu. Väčšina doposiaľ publikovaných prác udáva zvýšenú prevalenciu metabolických rizikových faktorov u pacientov so zistenou nealkoholovou tukovou chorobou pečene, teda už so

zistenou léziou pečene [2]. Opačná situácia, aká je prevalencia doposiaľ nepoznanej asymptomatickej hepatálnej lézie u pacientov s metabolickými rizikovými faktormi, je u nás menej preskúmaná. Naším zámerom bolo zistiť, ako často môžeme u tejto skupiny pacientov očakávať markery hepatálneho poškodenia.

Ciele práce

1. Na súbore pacientov s minimálne jedným metabolickým rizikovým fak-

Tab. 1. Kritériá výberu pacientov do sledovaného a kontrolného súboru.**Vstupné kritériá do sledovaného súboru pacientov**

- vek od 18 do 80 rokov
- prítomnosť aspoň jedného z nasledujúcich metabolických rizikových faktorov:
- liečená alebo novozistená artériová hypertenzia (TK opakovane nad 130/85 mm Hg)
- porucha glukózovej tolerancie alebo diabetes mellitus 2. typu
- BMI > 25
- hypertriglyceridémia (> 1,7 mmol/l)
- HDL-C muži < 1,04, ženy < 1,29 mmol/l

Vstupné kritériá do kontrolného súboru pacientov

- vek od 18 do 80 rokov
- neprítomnosť žiadneho z metabolických rizikových faktorov uvedených vyššie
- neprítomnosť žiadneho vylučovacieho kritéria uvedeného nižšie

Vylučovacie kritériá

- evidentný abúzus etanolu v súčasnosti alebo v minulosti
- poškodenie pečene známej etiológie (alkohol, vírusy hepatitídy B a C)
- závažné terminálne stavy akejkoľvek etiológie (napr. chronické zlyhávanie srdca)
- akútny infarkt myokardu alebo hemodynamicky významná porucha rytmu srdca
- chronické zlyhávanie obličiek s kreatinínom nad 300 µmol/l
- malignita
- choledocholitída, medikamentózna hepatitída, tyreotoxikóza
- akákoľvek iná známa etiológia elevácie hepatálnych testov

torom, t.j. nadváhou/obezitou, diabetom 2. typu, artériovou hypertenziou, hypertriglyceridemiou alebo nízkou koncentráciou cholesterolu v lipoproteínoch s vysokou denzitou (HDL cholesterolu) zistiť prevalenciu elevácie ALT a GGT nad normu ako aj ultrazvukových znakov steatózy pečene.

2. Porovnať prevalenciu markerov poškodenia pečene s kontrolnou skupinou pacientov bez metabolického rizikového faktora.

3. Zistiť, či so stúpajúcim počtom rizikových faktorov stúpa aj prevalencia markerov poškodenia pečene.

4. Zistiť, ktoré metabolické rizikové faktory, klinické a biochemické parametre sú najsilnejšie a nezávisle asociované s markermi poškodenia pečene

Pacienti a metódy

Súbor sme selektovali z populácie 680 hospitalizovaných alebo ambulantne vyšetrených pacientov počas jedného kalendárneho roka. V sledovanom súbore sa jednalo o pacientov odoslaných na internú kliniku a jej ambulanciu, ktorá sa zaoberá metabolickými rizikovými faktormi, liečbou

hypertenziou, diabetu 2. typu alebo porúch metabolizmu tukov ako aj liečbou obezity. Údaje boli prospektívne zaznamenávané. Vstupným kritériom do sledovaného súboru bola prítomnosť jedného alebo viacerých metabolických rizikových faktorov (tab. 1) a vek od 18 do 80 rokov. Vylúčili sme tých pacientov, ktorí mali už známu chorobu pečene, ako napr. cirhózu, abúzus alkoholu, znaky infekcie vírusom hepatitídy B alebo hepatitídy C (pozitívny HBs antigén, alebo pozitívne anti HCV protilátky), pri podozrení na autoimunitné poškodenie pečene (najmä podľa klinického obrazu a známej chronickej elevácie aminotransferáz a positivity autoprotílátok), vylúčili sme pacientov so známymi metabolickými chorobami pečene ako hemaokromatóza alebo Wilsonova choroba, pacientov so závažnými chorobami srdca, obličiek, malignitami, podozreniami na medikamentózne navodenú hepatopatiu, manifestnými poruchami funkcie štítnej žľazy alebo choledocholitídou. Pacientov s abúzom alkoholu sme vylúčili na základe údajov od pacienta a z dostupných objektívnych údajov

z dokumentácie alebo od príbuzných. V kontrolnej skupine boli najmä pacienti prichádzajúci na interné vyšetrenia pred plánovanými operáciami. Pacienti boli do nej zaradení vtedy, ak nemali žiadne metabolický rizikový faktor ani žiadne vylučovacie kritériá (tab. 1).

U sledovaných pacientov sme zaznamenali antropometrické parametre (pohlavie, vek, telesnú výšku, hmotnosť), prítomnosť metabolických rizikových faktorov (diabetes mellitus 2. typu, resp. poruchy glukózovej tolerancie, prítomnosť artériovej hypertenzie, hladinu cholesterolu, HDL-cholesterolu, triacylglycerolov – TAG, index telesnej masy – BMI) ako aj laboratórne parametre, ako počet trombocytov, stredný objem erytrocytu, glykémiu nalačno, bilirubín, aspartátamino-transferázu (AST), ALT, GGT, kreatinín, albumín. Ultrazvukovým (USG) vyšetrením brucha sme zaznamenali prítomnosť/neprítomnosť znakov steatózy pečene. Za markery poškodenia pečene sme považovali: 1. prítomnosť USG znakov steatózy pečene, 2. eleváciu ALT nad normu, 3. eleváciu GGT nad normu. Biochemické parametre boli stanovené štandardnou ISCC metódou biochemickými analyzátormi, normy pre príslušné parametre sú uvedené v tabuľkách. Za ultrazvukové znaky steatózy pečene sme považovali hyperechogénny charakter pečene (svetlá pečeň), zvýšenú echogenicitu pečene v porovnaní s obličkami, rozmazaný, neostrý obraz ciev a hlboké zoslabenie signálu. Vyšetrenia boli vykonávané certifikovanými ultrasonografistami. Zber dát bol schválený lokálnou etickou komisiou.

Na štatistické spracovanie sme použili štatistický program MedCalc, pre každú priemernú hodnotu sme vypočítali priemer, štandardnú odchýlku a 95% interval spoľahlivosti (IS), pre porovnávanie kategorických premených (prítomnosť alebo neprítomnosť faktora) sme použili χ^2 test, pre porovnávanie skupín spojitéch premených sme použili dvojsmerný nepárový

Tab. 2. Prehľadná štatistika kontrolného a sledovaného súboru pacientov a ich porovnanie. Normálne intervaly sú uvedené v zátvorkách.

	Kontrolná skupina			Sledovaná skupina			p
	N	priemer	95% IS	N	priemer	95% IS	
vek	53	41,264	36,716–45,812	429	63,182	61,934–64,430	0,001
% žien	53	71,70%	0,592–0,842	429	59,20%	0,545–0,639	NS
fajčenie	53	32,10%	0,191–0,451	429	18,20%	0,145–0,218	0,03
BMI	50	21,283	20,621–21,944	407	28,85	28,305–29,394	
obezita a nadváha	53	0		429	73,70%	0,695–0,778	
obezita	53	0		407	34,90%	0,302–0,395	
normálna hmotnosť	53	100%		407	25,60%	0,213–0,298	
obvod pásu	16	73,031	69,84–76,22	213	104,404	102,4–106,3	
hypertenzia	51	0		427	87,60%	0,844–0,907	
diabetes 2. typu	53	0		424	49,50%	0,448–0,543	
triacylglyceroly (0,45–1,7 mmol/l)	41	0,923	0,822–1,023	379	1,783	1,676–1,890	
hypertriglyceridémia	41	0		379	43,50%	0,385–0,485	
nízke HDL	41	0		163	46,60%	0,389–0,544	
HDL-cholesterol (ženy 1,4–2,7, muži 1–2,7 mmol/l)	41	1,752	1,056–2,449	163	1,261	1,207–1,315	NS
ALT (ženy 0,1–0,6, muži 0,1–0,85 µkat/l)	53	0,313	0,260–0,367	429	0,448	0,418–0,478	0,002
elevácia ALT nad normu	53	5,70%	–0,008–0,121	429	12,10%	0,090–0,152	0,05
AST (ženy 0,1–0,6, muži 0,1–0,75 µkat/l)	53	0,375	0,344–0,405	429	0,453	0,434–0,471	0,005
elevácia AST nad normu	53	1,90%	–0,019–0,057	429	9,60%	0,068–0,124	NS
GMT (ženy 0,08–0,65, muži 0,13–1,0 µkat/l)	42	0,406	0,249–0,562	324	0,769	0,657–0,881	0,024
elevácia GMT nad normu	42	11,90%	0,017–0,221	324	29,90%	0,249–0,350	0,023
cholesterol celkový (3,5–5 mmol/l)	41	4,368	4,026–4,710	383	5,157	5,031–5,284	0,001
USG znaky steatózy	53	5,70%	–0,024–0,138	316	38,30%	0,329–0,437	0,0003
kreatinín (ženy 44–80, muži 62–106 µmol/l)	53	65,628	61,508–69,749	426	86,891	82,844–90,938	0,001
bilirubín (0–25 µmol/l)	51	12,823	10,930–14,715	420	12,567	12,044–13,090	NS
albumin (35–50 g/l)	37	41,145	38,275–44,016	289	41,52	40,899–42,141	NS
trombocyty (150–400 × 10 ⁹ /l)	53	258,396	233,31–283,47	426	224,725	215,79–233,66	0,014
stredný objem erytrocytu – MCV (82–96 fl)	53	89,912	88,47–91,15	426	91,83	88,69–94,97	NS

t-test. Pre porovnávanie spojitých premenných rozdelených podľa prítomnosti diskriminačného faktora sme použili jednosmerný ANOVA test. Na určenie relatívneho rizika sme použili multivariantnú logistickú regresiu. Za signifikantný rozdiel sme považovali pravdepodobnosť nulovej hypotézy menšiu ako 5% ($p < 0,05$).

Výsledky

Z celkového počtu 680 vyšetrených pacientov sme pre prítomnosť vylučo-

vacích kritérií vylúčili 198 pacientov a hodnotili sme 482 pacientov. Z nich bolo v sledovanej skupine 429 a v kontrolnej skupine 53 pacientov. Základnú charakteristiku oboch súborov uvádza tab. 2.

Výsledky porovnania prevalence markerov poškodenia pečene medzi kontrolnou skupinou (bez metabolického rizikového faktora) a sledovanou skupinou (aspoň jeden metabolický rizikový faktor) sú v tab. 2 hrubšie vyznačené. Pacienti v sledovanej skupine

mali signifikantne častejšiu eleváciu ALT (12,1 vs 5,7%, $p = 0,05$), eleváciu GGT (29,9 vs 11,9%, $p = 0,023$) a častejšie znaky steatózy pečene (38,3 vs 5,7%, $p = 0,0003$).

Prevalenciu markerov hepatálneho poškodenia pre jednotlivé metabolické rizikové faktory zvlášť uvádza tab. 3.

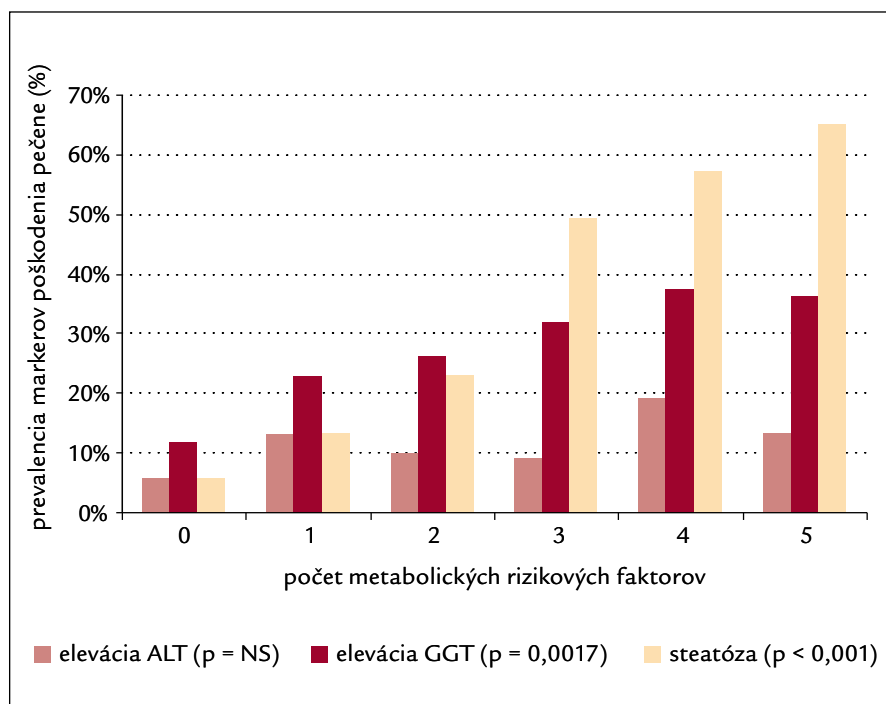
Sledovaný súbor sme ďalej rozdelili do 2 skupín podľa kompletnosti obrazu metabolického syndrómu podľa starších definícií (1 a 2 rizikové faktory ako tzv. inkompletný metabolický

Tab. 3. Prevalencia markerov poškodenia pečene podľa prítomnosti/neprítomnosti jednotlivých metabolických rizikových faktorov v súbore 482 pacientov.

	ALT nad normu		GMT nad normu		Steatóza pečene (USG)	
BMI nad 25	13,61 %		31,74 %		45,69 %	
BMI pod 25	7,23 %	p = 0,036	21,32 %	p = 0,032	14,29 %	p = 0,001
DM 2. typu	10,95 %		37,42 %		50,31 %	
bez DM 2. typu	11,95 %	NS	21,05 %	p = 0,001	22,58 %	p = 0,001
hypertenzia	11,23 %		29,60 %		42,72 %	
bez hypertenzie	11,54 %	NS	21,64 %	NS	21,79 %	p = 0,001
hypertriglyceridémia	15,76 %		33,33 %		52,00 %	
bez hypertriglyceridémie	7,80 %	p = 0,001	24,52 %	NS	26,18 %	p = 0,001
nízky HDL cholesterol	15,79 %		31,67 %		52,54 %	
HDL cholesterol v norme	7,69 %	NS	29,29 %	NS	36,76 %	NS

Tab. 4. Rozdelenie sledovaného súboru podľa počtu metabolických rizikových faktorov (1 až 2 vs 3 až 5).

	1 až 2			3 až 5			p
	N	priemer	95% IS	N	priemer	95% IS	
vek	207	61,478	59,479–63,478	222	64,77	63,255–66,286	NS
% žien	207	58,50 %	0,517–0,652	222	59,90 %	0,534–0,664	NS
ALT (ženy 0,1–0,6, muži 0,1–0,85 μ kat/l)	207	0,429	0,393–0,466	222	0,466	0,419–0,512	NS
elevácia ALT nad normu	207	11,10 %	0,068–0,154	222	13,10 %	0,086–0,175	NS
GMT (ženy 0,08–0,65, muži 0,13–1,0 μ kat/l)	160	0,608	0,513–0,703	164	0,926	0,727–1,124	0,005
elevácia GMT nad normu	160	25 %	0,182–0,318	164	34,80 %	0,274–0,421	0,055
USG znaky steatózy	147	19,70 %	0,132–0,262	169	54,40 %	0,469–0,620	0,0001

Graf 1. Prevalencia markerov poškodenia pečene v závislosti od počtu metabolických rizikových faktorov (χ^2 test pre trend).

syndróm a 3–5 rizikových faktorov ako tzv. kompletný metabolický syndróm). Zistili sme, že pacienti s kompletným obrazom metabolického syndrómu (3 a viac rizikových faktorov) mali rovnakú prevalenciu elevácie ALT, zvýšenú prevalenciu elevácie GGT na hranici štatistickej signifikancie (25 vs 34,8%, $p = 0,055$) a výrazne vyššiu prevalenciu znakov steatózy pečene (19,7 vs 54,4%, $p = 0,0001$), bližšie viď tab. 4. Graf 1 zobrazuje prevalencie markerov poškodenia pečene v závislosti od rastúceho počtu metabolických rizikových faktorov. Zistili sme podobne, že prevalencia elevácie ALT sa s pribúdajúcim počtom rizikových faktorov nezvyšuje. Naopak, prevalencia elevácie GGT a znakov steatózy pečene štatisticky signifikantne narastá (test χ^2 pre trend $p = 0,0017$ pre GGT a $p = 0,001$ pre steatózu pečene).

Nakoniec sme identifikovali rizikové faktory, ktoré boli v našom súbore najsilnejšie asociované s markermi poškodenia pečene. Pacienti s eleváciou ALT mali signifikantne vyššie BMI, ako aj vyššiu prevalenciu hypertriacylglycerolémie (koncentrácia triacylglycerolov – TAG > 1,7 mmol/l) a znakov steatózy v porovnaní s pacientmi bez elevácie ALT. Pacienti s eleváciou GGT mali v porovnaní s pacientmi s normálnym GGT signifikantne vyššie BMI, prevalenciu diabetes 2. typu a znakov steatózy pečene ako aj vyššiu koncentráciu triacylglycerolov. Pacienti so znakmi steatózy pečene na USG mali signifikantne vyššiu prevalenciu všetkých rizikových faktorov (obezita, hypertenzia, diabetes, hypertriglyceridémia) s výnimkou nízkeho HDL-cholesterolu. Po dosadení týchto kategorických premenných (prítomný alebo neprítomný) do multivariantnej logistickej regresnej analýzy sme zistili nasledovné: 1. elevácia ALT bola nezávisle a signifikantne asociovaná len s prítomnosťou BMI > 30 (odds ratio = 2,58, 95% IS 1,91–5,59, $p = 0,0162$) 2. elevácia GGT bola nezávisle asociovaná s prítomnosťou diabetes 2. typu (odds ratio = 1,84, 95% IS 1,05–3,23, $p = 0,03$) a znakmi steatózy pečene (odds ratio = 2,19, 95% IS 1,25–3,87, $p = 0,0064$). Znak steatózy pečene boli nezávisle asociované s prítomnosťou BMI nad 25 (odds ratio = 3,5393, 95% IS 1,84–6,8), diabetom 2. typu (odds ratio = 2,3158, 95% IS 1,35–3,96) a hypertriacylglycerolémiou (odds ratio = 2,1902, 95% IS 1,31–3,65). Vek, pohlavie, fajčenie, sérový kreatinín ani ostatné sledované parametre neboli signifikantne asociované so žiadnym markerom poškodenia pečene.

Diskusia

Nealkoholová tuková choroba pečene je v súčasnosti najčastejšou príčinou elevácie ALT a GGT vo vyspelých krajinách [3,4]. Niektoré predpovede očakávajú, že steatohepatitída, ako jej súčasť, by mohla byť aj jednou z naj-

častejších príčin chronického zlyhávania pečene a hepatocelulárneho karcinómu [5]. V našej práci sme zistili, že markery nealkoholovej tukovej choroby pečene boli prítomné u signifikantného počtu pacientov s minimálne jedným metabolickým rizikovým faktorom. Eleváciu ALT sme pozorovali u 12,1 % pacientov, eleváciu GGT u 29,9 % pacientov a znaky steatózy pečene na USG vyšetrení u 38,3 % pacientov. Prevalencia elevácie ALT, GGT a znakov steatózy pečene bola signifikantne vyššia v skupine s metabolickými rizikovými faktormi v porovnaní s kontrolnou skupinou. So stúpajúcim počtom rizikových faktorov sme pozorovali aj stúpajúcu prevalenciu elevácie GGT a znakov steatózy pečene, ale nie ALT. Jediným nezávislým prediktorom elevácie ALT v našom súbore pacientov bola obezita, prediktormi elevácie GGT boli diabetes 2. typu a USG znaky steatózy pečene a znaky steatózy pečene boli nezávisle asociované s prítomnosťou obezity, nadváhy, diabetom 2. typu a s hypertriacylglycerolémiou.

V širokej populácii sa udáva výskyt elevácie ALT podľa databázy NHANES III (> 15 000 pacientov) po vylúčení pacientov s diabetes mellitus a konzumentov alkoholu na 2,8 %. Po započítaní pacientov s diabetom 2. typu a sprísnení prahu patologickej hodnoty ALT sa prevalencia elevácie ALT zvýšila na 5,5 %. Dve tretiny pacientov (65 %) s eleváciou ALT mali obezitu alebo nadváhu. Prítomnosť viacerých metabolických rizikových faktorov zvýšila pravdepodobnosť elevácie ALT asi päťnásobne [6]. V našej kontrolnej skupine pacientov sme zistili podobnú prevalenciu elevácie ALT (5,7 %), v sledovanej skupine však bola až 12,1 %, čo si vysvetľujeme práve vyššou prevalenciou metabolických rizikových faktorov. Pri analýze vplyvu jednotlivých rizikových faktorov je vidieť, že eleváciu ALT pozorujeme u približne 10–15 % pacientov. So stúpajúcim počtom metabolických rizikových faktorov sa však jej prevalencia nezvyšuje. Elevácia ALT koreluje so zápalovými zmenami v pe-

čení (najmä s balonizáciou hepatocytov) a dala by sa považovať aj za určitý marker steatohepatitídy. Takmer rovnaká prevalencia elevácie ALT napriek stúpajúcemu počtu rizikových faktorov by sa dala vysvetliť tak, že vznik steatohepatitídy je akoby daný už od prvých štádií tukovej choroby pečene, teda u menšiny pacientov pravdepodobne vzniká steatohepatitída od počiatku. To môže byť dané okrem inzulínovej rezistencie najmä vznikom oxidatívneho stresu, genetickou variabilitou a inými doposiaľ neznámymi faktormi. U väčšiny pacientov však tzv. čistá steatóza pečene zostane jedinou hepatálnou léziou a jej prevalencia sa zvyšuje s úplnosťou obrazu metabolického syndrómu. V počiatočných štádiách však nemusí byť na USG vyšetrení zistiteľná, preto jej skutočná prevalencia v našom súbore mohla byť podhodnotená. Treba však tiež pripomenúť, že elevácia ALT nemusí vždy znamenať prítomnosť steatohepatitídy v pečeni. Mohla by byť tiež vnímaná ako možný skorý marker inzulínovej rezistencie, čo dokazujú aj výsledky francúzskej kohorty DESIR na 1 656 mužov a 1 889 žien počas 3 rokov. Koncentrácia ALT pri vstupe bola signifikantne asociovaná s objavením sa metabolického syndrómu do 3 rokov. U žien bola táto asociácia zistená aj s koncentráciou GGT [7]. Dokonca aj vyššie hodnoty ALT ešte v rámci normálnych hodnôt (porovnaním extrémnych kvartýlov) znamenajú pre pacientov 2,72násobné riziko vzniku diabetu 2. typu podľa 5ročnej prospektívnej štúdie u 3 500 starších mužov z Veľkej Británie [8]. Prevalencia steatohepatitídy však pochopiteľne nebola predmetom sledovania týchto štúdií a táto otázka zostáva zatiaľ otvorená.

Aj údaje z Framinghamskej štúdie na 3 451 sledovaných osôb počas 19 rokov potvrdzujú, že vyššia hodnota GGT (horný kvartil) pri vstupe do štúdie bola signifikantným prediktorom vzniku metabolického syndrómu a zvyšovala riziko kardiovaskulárnych chorôb o 67 % a aj smrti [9]. Podobne

ako aj hladina ALT, aj vyššia hladina GGT v rámci normálnych hodnôt je asociovaná s vyšším rizikom vzniku diabetu 2. typu, odds ratio = 3,68 aj po korekcii na inzulínovú rezistenciu [10]. Hladina GGT je teda asociovaná s objavením sa metabolického syndrómu a diabetu 2. typu. Čiastočne je vysvetliteľná a asociovaná s prítomnosťou inzulínovej rezistencie, ale nezávislá od ostatných pôsobiacich faktorov. Toto poznanie je dôležité v praxi. Izolovane zvýšené GGT sa často interpretuje ako poliekové alebo spôsobené konzumáciou alkoholu, čo nie je správne. Je často príčinou vysadenia indikovanej liečby hypolipidemikami alebo antihypertenzívami z obavy z možnej hepatotoxicity. Elevácia GGT asociovaná s metabolickými rizikovými faktormi však poukazuje na pravý opak, teda nutnosť intenzívnejšej liečby prítomných rizikových faktorov vrátane liečby medikamentózne. V súčasnosti máme dostatok údajov aj o bezpečnosti liečby v tomto kontexte [11]. Samozrejmosťou je však dôkladné klinické zhodnotenie a vylúčenie ostatných možných príčin elevácie GGT.

USG vyšetrenie je jednoduchým, klinicky dostupným a relatívne spoľahlivým testom na zistenie steatózy pečene, ak sa jedná o steatózu pečene postihujúcu viac ako 30% hepatocytov. Vyšetrenie však neodlíši čistú steatózu pečene od steatohepatitídy [12]. Prevalencia takto zistenej steatózy pečene sa v inak zdravej populácii pohybuje od 16 do 20% [12], u pacientov s diabetom 2. typu až na úrovni 50% [13]. Podobnú prevalenciu sme dokázali aj v našom súbore pacientov. V literatúre existuje množstvo dôkazov o tom, že pacienti so steatózou pečene zistenou neinvazívnymi vyšetreniami majú kompletnejší obraz metabolického syndrómu a vyššie hladiny vysoko senzitivného C reaktívneho proteínu, citlivého markera kardiovaskulárneho rizika [14]. Diabetici so steatózou pečene majú signifikantne častejší výskyt ischemickej choroby srdca, náhleho cievneho mozgovej príhody a periférnych

cievnych ochorení v porovnaní s diabetikmi bez steatózy [15]. V práci sledujúcej 1 637 japonských mužov bolo kardiovaskulárne riziko dokonca ešte tesnejšie asociované so steatózou pečene nad rámec metabolických rizikových faktorov [16].

V sledovanom súbore pacientov sme nevedeli rozlíšiť prítomnosť steatohepatitídy od čistej steatózy pečene, preto používame terminológiu nealkoholovej tukovej choroby pečene (anglicky nonalcoholic fatty liver disease – NAFLD), ktorá obe tieto patologické lézie zastrešuje a naše zistenia sa týkajú súčtu prevalence steatózy a steatohepatitídy. Údaje o počte pacientov z nášho súboru, ktorí následne absolvovali biopsiu pečene nemáme v súčasnosti k dispozícii.

Naše pozorovania sme uskutočnili na súbore pacientov s minimálne jedným metabolickým rizikovým faktorom. Jedná sa o súbor pacientov, v ktorom je prevalencia týchto rizikových faktorov vyššia ako v zdravej populácii, a preto naše pozorovania nemôžeme extrapolovať ako epidemiologické. Na druhej strane, čo do veku a morbiditu sa jedná o reprezentatívnu skupinu pacientov na interných ambulanciách a oddeleniach v bežnej praxi, ku ktorých manažmentu denne zaujímame stanoviská. Limitáciou našej práce je skutočnosť, že množstvo pacientov nemalo zaznamenaný obvod pásu. Z týchto dôvodov nepoužívame terminológiu metabolického syndrómu s výnimkou tab. 4, kde je použitá schéma starého rozdelenia metabolického syndrómu podľa počtu komponentov na 1 až 2 a 3 a viac. Taktiež neboli úplné údaje o koncentrácii HDL-cholesterolu, preto sú závery týkajúce sa tohto rizikového faktora rezervované. Napriek uvedenému sa jedná o viac menej podobnú populáciu pacientov, keďže ostatné nami sledované rizikové faktory sú totožné s komponentami metabolického syndrómu.

Naša práca napriek svojim obmedzeniam upozorňuje na skutočnosť, že pacienti s metabolickými rizikovými

faktormi majú často nepoznanú asymptomatickú chorobu pečene. Tá nie je len ďalším ukazovateľom inak ľahko zistiteľných metabolických rizikových faktorov, ale v súčasnosti existuje veľké množstvo dôkazov o tom, že jej rozpoznanie má klinický a prognostický význam. Znamená pre pacientov dve možné pridané riziká. Prvým je riziko progresívneho ochorenia pečene, teda riziko steatohepatitídy a signifikantnej fibrózy až hepatocelulárneho karcinómu [17]. Toto riziko je však možné odhaliť len ďalšími vyšetreniami, ako je biopsia pečene, čo je vyšetrenie invazívne a v širokej populácii nerealizovateľné. Sľubne sa však v tejto indikácii vyvíjajú tzv. neinvazívne markery steatohepatitídy a fibrózy pečene ako napr. stanovenie cytokeratínov, elastografia, fibrotest, nashtest a mnoho ďalších [18]. Druhým rizikom prítomnosti markerov poškodenia pečene je zvýšené riziko progresie samotných metabolických odchýliek do vývoja pokročilejšieho obrazu metabolického syndrómu, k vývoju diabetes 2. typu a kardiovaskulárnych komplikácií [19]. Z týchto dôvodov preto navrhujeme, že je namieste vyhľadávať markery poškodenia pečene aj u pacientov s metabolickými rizikovými faktormi a ich prítomnosť správne interpretovať, čo by malo vyústiť do adaptovaného manažmentu tejto skupiny pacientov.

Literatúra

1. Mokáč M, Galajda P, Prídavková D et al. Prevalence of diabetes mellitus and metabolic syndrome in Slovakia. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81: 238–242.
2. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37: 917–923.
3. Húlek P, Dresslerová I. Metabolický syndrom a jatra (NAFLD/NASH). *Vnitř Lék* 2009; 55: 646–649.
4. Koller T. Diagnostika a manažment pacientov s nealkoholovou tukovou chorobou pečene. *Čes Slov Gastroenterol Hepatol* 2007; 61: 96–102.
5. Argo CK, Caldwell SH. Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 511–531.

6. Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2003; 124: 71–79.
7. André P, Balkau B, Vol S et al. DESIR Study Group. Gamma-glutamyltransferase activity and development of the metabolic syndrome. (International Diabetes Federation Definition) in middle-aged men and women: Data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) cohort. *Diabetes Care* 2007; 30: 2355–2361.
8. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L et al. Hepatic enzymes, the metabolic syndrome, and the risk of type 2 diabetes in older men. *Diabetes Care* 2005; 12: 2913–2918.
9. Lee DS, Evans JC, Robins SJ et al. Gamma glutamyl transferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 127–133.
10. Kang YH, Min HK, Son SM et al. The association of serum gamma glutamyltransferase with components of the metabolic syndrome in the Korean adults. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77: 306–313.
11. Browning JD. Statins and hepatic steatosis: perspectives from the Dallas Heart Study. *Hepatology* 2006; 44: 466–471.
12. Sanyal AJ. American Gastroenterological Association. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 1705–1725.
13. Gupte P, Amarapurkar D, Agal S et al. Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 854–858.
14. Kogiso T, Moriyoshi Y, Nagahara H. Clinical significance of fatty liver associated with metabolic syndrome. *Hepatol Res* 2007; 37: 711–721.
15. Targher G, Bertolini L, Rodella S et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30: 2119–2121.
16. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1579–1584.
17. Siegel AB, Zhu AX. Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: two growing epidemics with a potential link. *Cancer* 2009; 115: 5651–5661.
18. Angulo P. Noninvasive assessment of fibrosis and steatosis in NASH and ASH. *Gastroenterol Clin Biol* 2009; 33: 940–948.
19. Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology* 2009; 49: 306–317.

MUDr. Tomáš Koller, PhD.

www.nspr.sk

e-mail: koller.tomas@gmail.com

Doručeno do redakcie: 26. 10. 2009

Prijato po recenzi: 28. 12. 2009

www.vnitrnilekarstvi.cz