

# Nealkoholová steatóza pečene

M. Boča, M. Vyskočil

## Súhrn:

Nealkoholová steatóza pečene je chronická choroba pečene s rastúcim výskytom v populácii. Autori zhrňujú poznatky o hlavnej príčine choroby - metabolickom syndróme, venujú sa epidemiológii, klinickému obrazu, diagnóze, prognóze a liečbe. Klinická závažnosť choroby spočíva v jej možnej progresii do cirhózy pečene.

## Kľúčové slová:

nealkoholová steatóza pečene – steatohepatitída – metabolický syndróm – cirhóza pečene

## Summary:

Non-alcoholic fatty liver disease is an impairment of the liver that affects the general population with an increasing prevalence. The authors summarize knowledge about the main cause of disease - metabolic syndrome, epidemiology, clinical features, diagnosis, prognosis and therapy. The clinical importance of the disease is underlined by its progression to liver cirrhosis.

## Key words:

non-alcoholic liver disease – steatohepatitis – metabolic syndrome – liver cirrhosis

## ÚVOD

Nealkoholová steatóza pečene (NASP), v zahraničí známa pod označením non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) je chronická choroba pečene s častým výskytom v populácii, s histologickým obrazom podobným alkoholovému poškodeniu pečene, ale bez účasti alkoholu, s potenciálnou možnosťou progresie do steatohepatitídy a následným cirhogénnym účinkom až do „end stage“ chorôb pečene. NASP tak predstavuje široké spektrum patologických stavov od nekomplikovanej steatózy pečene, steatohepatitídy, fibrózy až po cirhózu pečene [1]. Nealkoholová steatohepatitída, (NASH) opísaná v roku 1980 Ludwigom a spol. [2], reprezentuje vývojové štádium NASP. Histologicky je definovaná súčasným nálezom makrovezikulárnej steatózy, zápalovej bunkovej infiltrácie, lobulárnej nekrózy, fibrózy a Malloryho hyalínom. Klinický význam NASP spočíva jednak v častom výskyt v populácii, a jednak v potenciálnej tendencii progresie do cirhózy, zlyhania pečene, prípadne do hepatocelulárneho karcinómu.

## EPIDEMIOLOGIA

Výskyt nekomplikovanej NASP v populácii má rastúci trend so značnými regionálnymi rozdielmi, ktoré sú pravdepodobne

odrazom rozdielnych sociálnych a ekonomických podmienok, s výskytom do 3 % (Japonsko) až do 58 % (Taliano), s priemerným výskytom v populácii 23 % [3]. V severotaliankej štúdií Dionysos sa prevalencia steatózy pečene pohybovala u kontrol od 16 % do 20 %, u alkoholikov v 46 %, pri obezite v 76 % a u obéznych alkoholikov až v 95 % [4]. Štúdia je potvrdením asociácie obezity so steatózou pečene, resp. s DM 2. typu a hyperlipoproteínemiou. NASP sa vyskytuje v každej vekovej skupine, u mužov i u žien, v 16,4 % bez udávaných rizikových faktorov [3]. Nárast prevalencie obezity v USA a v rozvinutých krajinách a odhad, že až 20–30 % populácie v týchto krajinách má NASP a z nich 19 % NASH, je presvedčivým dôkazom, že NASP predstavuje závažný celospoločenský medicínsky problém. Je to aj dôkaz, že NASP sa stáva jednou z najčastejších chronických chorôb pečene v populácii USA a rozvinutých krajín [5].

NASH je vývojové štádium NASP, ktoré má tendenciu vývoja do cirhózy pečene v 20–30 % [6]. V biopsii pečene robenej pre nevysvetlenú príčinu zvýšenia hodnôt aminotransferáz sa histologický nález NASH zistil v 10 %, v prípade obezity až v 19 %, ale u pacientov s normálnou hmotnosťou iba v 2,7 % vyšetrených biopsií [7].

Tendenciu vývoja NASH do cirhózy naznačujú nálezy, že u pacientov v čase stanovenia diagnózy NASH boli v biopsii pečene prítomné cirhotické zmeny až u 10–25 %. Výskyt NASH v spektre chronických chorôb pečene je približne rovnaký ako výskyt chronickej vírusovej hepatitídy B. Predpokladá sa, že až u 70 % pacientov prezentovaných ako kryptogénna cirhóza je príčinou NASH. V tom prípade by sa výskyt NASH už takmer rovnal výskytu chronickej vírusovej hepatitídy C [8]. NASP tak patrí medzi tri najčastejšie choroby pečene, spolu s chronickou vírusovou hepatitídou C a alkoholovou chorobou.

## ETIOLÓGIA

Hlavná príčina asociovaná so vznikom NASP a NASH, podľa dnešných poznatkov, je metabolický syndróm - obezita centrálného typu, hypertenzia, hypertriglyceridémia, nízka hladina HDL-cholesterolu, hyperglykémia a inzulínová rezistencia [9]. Na inzulínovej rezistencii sa podľa genetikých štúdií podieľa znížená citlivosť na inzulín následkom zmeny expresie viacerých génov v tkanive pečene pacientov v cirhotickom štádiu NASH [10]. Zmeny expresivity génov sa podieľajú aj na udržiavaní porušenej funkcie mitochondrií pri NASH [11]. Všetko nasvedčuje tomu,

že NASP sa stáva súčasťou ďalších, chronicky prebiehajúcich systémových chorôb vrátane chorôb kardiovaskulárneho systému.

K ďalším príčinám NASP patrí hladovanie, rýchla strata hmotnosti, z chirurgických príčin rozsiahle resekcie tenkého čreva, jejunoileálny bypass pre extrémnu obezitu, spoluúčast chronickej hepatitídy C, z metabolických chorôb pečene najmä Wilsonova choroba a užívanie niektorých liekov, z nich najmä amiodaronu, ktorý môže spôsobiť NASH s ťažkým priebehom s vysokou mortalitou.

### PATOGENÉZA

Patogenéza vývoja NASP a progresie do NASH nie je presne známa. V súčasnosti sa akceptuje „teória 2 úderov“, ktorá predstavuje časové a vývojové súvislosti vývoja steatózy a progresie nekomplikovanej steatózy do steatohepatitídy a fibrózy [12]. „Prvý úder“ vedie k vzniku steatózy pečene retenciou lipidov, predovšetkým triglyceridov v hepatocytoch, napr. pri obezite a alebo vysokokalorickom stravovaní. Primárne metabolické zmeny vedúce k akumulácii lipidov nie sú presne známe, pravdepodobne sú výsledkom zmien inzulínovej rezistencie s následnou poruchou vychytávania, syntézy, degradácie a sekrécie lipidov v pečeni [10]. Steatotická pečeň je vulnerabilná na ďalšiu záťaž, tzv. „druhý úder“, ktorý predstavuje napr. vznik DM 2. typu, lieky. Záťaž s náhlym influxom voľných mastných kyselín vedie k zvýšeniu citlivosti na oxidatívny stres, endotoxíny a tvorbe reaktívnych kyslíkových radikálov v pečeni s následnou aktiváciou lipoperoxidácie. Oxidatívny stres a peroxidácia lipidov sú kľúčovými faktormi progresie NASP do NASH a ďalších štádií poškodenia pečene.

### KLINICKÝ A LABORATÓRNY OBRAZ

Klinický obraz NASP nie je charakteristický. Väčšina pacientov s NASP nemá v čase diagnózy žiadne špecifické symptómy alebo príznaky. Býva slabosť, plynatosť, občas tlaková bolesť v hornej časti abdomenu, zväčšená, citlivá, hladká pečeň. Nerozpoznaná NASP po prechode do NASH môže viesť k vzniku fibrózy až cirhózy s portálnou hypertenziou a zodpovedajúcim klinickým obrazom, pritom sa nezriedka hodnotí ako kryptogénna cirhóza pečene.

V laboratórnom obraze býva izolované alebo kombinované mierne zvýšenie

pečeneých enzýmov, aminotransferáz viac ALT ako AST, do 3-násobku referenčnej hodnoty s pomerom AST/ALT častejšie < 1 na rozdiel od alkoholického poškodenia pečene, kde býva pomer opačný, GMT a ALP do 4-násobku referenčných hodnôt. Zvýšenie hodnôt bilirubínu v sére, hypalbuminémia a predĺženie Quickovho času sa objavuje až v rozvinutých štádiách choroby pečene. Môže byť hyperglykémia, zvýšenie triglyceridov a v 30 % i cholesterolu. U 10 – 60 % pacientov je prítomné zvýšenie hladiny feritínu a saturácie transferínu v sére bez klinických, histologických a genetických známk hemochromatózy. Tieto zmeny sa vysvetľujú účasťou železa na priebehu zápalového procesu.

### DIAGNÓZA A KLASIFIKÁCIA

Diagnóza NASP je diagnózou per exclusionem u pacientov s nevysvetlenou hepatomegáliou, asymptomatickým zvýšením aminotransferáz a nálezom steatózy v ultrasonografickom obraze (USG). USG je schopná zistiť steatózu pečene s vysokou senzitivitou až v 95 %, nedokáže však odlišiť NASP od NASH navzájom, či od iných stavov s podobným USG obrazom. CT vyšetrenie, príp. MRI, nie je citlivejšou metódou.

Vyšetrujeme vždy sérologické markery vírusových hepatitíd B, C, autoprotilátky, 1-antitrypsín, metabolizmus medi a železa, v prípade podozrenia genetickej vyšetrenie hemochromatózy vyšetrením mutácie HFE. Hľadáme diabetes mellitus, robíme liekovú anamnézu.

V každom prípade sa v anamnéze dôsledne venujeme otázke abúzy etanolu, na ktorý sa v našich podmienkach pri známkach poškodenia pečene myslí predovšetkým. V prípade potreby jeho objektivizácie využívame údaje od rodinných príslušníkov. Robíme dôslednú analýzu dávky etanolu s vedomím, že už denná dávka 20 g etanolu u žien a 30 g u mužov je hepatotoxická.

Zlatý štandard v diagnóze NASP a NASH predstavuje biopsia pečene s jej histomorfologickým vyšetrením, ktoré má význam nielen pre ich stanovenie, ale má význam aj z hľadiska kontroly účinnosti liečby a určenia prognózy. Biopsia pečene umožňuje dôkaz zápalových, nekrotických alebo fibrotických zmien v steatotickej pečeni, ale neumožňuje etiologickú diagnózu. Typický histologický nález je identický so zmenami spôsobenými alko-

holom. Nachádza sa prevažne veľkokvapkovaná steatóza, zmiešaná zápalová bunková infiltrácia, balónová degenerácia a nekróza hepatocytov. Tieto zmeny s Malloryho hyalínom a fibrózou sú typicky koncentrované v acinárnej zóne 3.

Klasifikácia NASP na podklade uvedených histologických zmien [13].

- a) NASP bez aktivity
- b) chronická NASP s pomalou progresiou
- c) subakútna (subfulminantná), zriedkavá, potenciálne fatálna forma, ktorá sa môže rozvinúť napr. pri rýchlom chudnutí, chirurgických operáciách pre morbidnú obezitu alebo pri aplikácii liekov

Určitú orientáciu pri hodnotení závažnosti stavu pacientov s NASP umožňuje klinické hodnotenie podľa zoskupenia niektorých príznakov. Uvádza sa totiž, že u pacientov s NASP starších ako 45 rokov prítomnosť obezity alebo DM 2. typu a AST/ALT v pomere väčšom ako 1 sú tieto príznaky už indikátorom pokročilej fibrózy pečene [14]. U podskupiny pacientov s NASH zasa nadhmotnosť alebo obezita, starší vek, zvýšené hodnoty ALT a triglyceridov je zoskupenie parametrov tiež indikujúce rozvinutú fibrózu [15].

### LIEČBA

Súčasná terapeutická možnosť sú zamerané na opatrenia spočívajúce v úprave a odstránení vyvolávajúcich príčin NASP a v medikamentóznej liečbe. Pri DM 2. typu a hyperlipoproteinémii ide o anti-diabetickú liečbu s úpravou glukózy a triacylglycerolov v krvi a edukáciu pacienta. Pri obezite odporúčame pomalú redukciu hmotnosti režimovými a stravovacími opatreniami s dostatkom telesnej aktivity [16]. Rýchla strata hmotnosti urýchľuje poškodenie pečene a tvorbu fibrózy [17]. Uvedené opatrenia znižujú hodnoty aminotransferáz v krvi a tuku v pečeni, nie sú však schopné spôsobiť ústup NASP.

Medikamentózna liečba zameraná na vlastné poškodenie pečene je indikovaná pri aktivite a progresii NASP. Podávaním niektorých liekov sa dosiahli povzbudzujúce výsledky, ktoré zatiaľ nie sú overené kontrolovanými klinickými skúškami [18]. **Gemfibrozil** 600 mg denne, 4 týždne, znižuje aminotransferázy a mobilizuje voľné mastné kyseliny, **ursodeoxycholvá kyselina** 10 – 15 mg/kg hmotnosti vedie

k ústupu biochemickej aktivity, znižuje obsah tuku v pečeni a má možný antifibrotický účinok. Nemá žiadne vedľajšie účinky. K podobným výsledkom dospel u nás v pilotnej štúdií Holomáň a spol. v r. 2001 [19]. Podávajú sa aj látky s priamym a nepriamym antioxidačným účinkom, **S-adenylmetionín** s komplexným účinkom, **E vitamín, glukoronát betaínu**. Transplantácia pečene pri NASH má tendenciu k rýchlej rekurencii NASH v transplantovanej pečeni [20].

### PROGNÓZA

Prirodzený vývoj NASP nie je presne známy. Predpokladá sa, že NASP v štádiu steatózy je relatívne benígne ochorenie [21]. V prípade vývoja do NASH (v 19 %) je prognóza horšia. V 30 % až v 60 % NASH progreduje do fibrózy alebo cirhózy v priebehu 5–10 rokov, s ťažším priebehom pri diabetes mellitus. Existuje tu možnosť prechodu do hepatocelulárneho karcinómu.

### ZÁVER

Nealkoholová steatóza pečene a jej vývojové štádiá predstavujú závažnú klinickú

entitu v oblasti chronických chorôb pečene. Rastúci výskyt vedie k zvýšenému úsiliu poznania jej prirodzeného vývoja, etiopatogenézy, prognózy a efektívnej liečby.

### Literatúra

1. Angulo P, Lindor KD. Non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2000; 17(Suppl): S186-S190.
2. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB et al. Non-alcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-438.
3. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. *Ann Intern Med* 2000; 132: 112-7.
4. Bellentani S, Tiribelli C. Epidemiology of Fatty Liver NASH and ASH. In: *Steatohepatitis (NASH and ASH)*, Den Haag, Oct. 14-15 2000; Book of Abstracts: 11.
5. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003; 38: 683-691.
6. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG et al. Non-alcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103.
7. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12: 1106-1010.
8. Caldwell SH. In: *Steatohepatitis (NASH and ASH)*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers 2001: 151-158.
9. Maerchesini G, Bugianesi E, Forlani G et al. Nonalcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37: 917-953.
10. Sreekumar R, Rosado B, Rasmussen D et al. Hepatic gene expression in histologically progressive nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003; 38: 244-251.

11. Angulo P, Lindor KD. Insulin resistance and mitochondrial abnormalities in NASH. A cool look into a burning issue. *Gastroenterology* 2001; 120: 1281-5.
12. Day CP, James OFW. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-5.
13. Ludwig J. The pathology and classification of NASH. In: *Steatohepatitis (NASH and ASH)*, Den Haag, Oct. 14-15, 2000; Book of Abstracts: 12-13.
14. Angulo P, Keach JC, Batts Kpet et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-1362.
15. Ratziu V, Giral P, Charlotte F et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000; 118: 1117-1123.
16. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K et al. Therapeutic effect of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997; 27: 103-107.
17. Palmer M, Shaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology* 1990; 99: 1408-1413.
18. Angulo P, Lindor KD. Treatment of non-alcoholic fatty liver: present and emerging therapies. *Sem liver Dis* 2001; 21: 81-88.
19. Holomáň J, Glosa J, Bednárová A et al. Effect of Therapy with Ursodeoxycholic Acid in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis. A pilot study. *Progress in Hepato Pharmacology* 2001; 6: 51-61.
20. Kim WR, Poferucha JJ, Porayko MK et al. Recurrence of nonalcoholic steatohepatitis following liver transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 1802.
21. Teli MR, James OFW, Burt AD. The natural history of non-alcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995; 22: 1714-19.

**doc. MUDr. Milan Boča, CSc.**

I. interná klinika LF UK a FN, Bratislava