

# Nealkoholová tuková choroba pečene a kardiovaskulárne riziko – prehľad

L. Michalko, V. Gottweisová, L. Ergangová

## Súhrn

So stúpaním podielu tučných ľudí v populácii rastie aj výskyt komplikácií tučnosti. Medzi najdôležitejšie z nich patrí vznik inzulínovej rezistencie a s ním prostredníctvom vzniku cukrovky 2. typu aj stukovatenie pečene s jeho možnými dôsledkami, vrátane zvýšeného kardiovaskulárneho rizika. Ukazuje sa, že nealkoholová tuková choroba pečene (NTCHP) súvisí s koronárnym ochorením pravdepodobne nezávisle na prítomnosti zložiek metabolického syndrómu. Mechanizmy, akými NTCHP prispieva k zvýšenému kardiovaskulárnemu riziku, sú pravdepodobne urýchľovanie progresie dyslipidémie, inzulínovej rezistencie, aterosklerózy, endotelálnej dysfunkcie, inflamácie, oxidačného stresu a rozvoj protrombotického stavu.

## Kľúčové slová

nealkoholová tuková choroba pečene – kardiovaskulárne riziko

## Summary

**Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk – summary.** The incidence of obesity-associated complications increases proportionally to the proportion of obese people in the population. Development of insulin resistance and, consequently, type 2 diabetes and fatty liver disease with its various consequences, including increased cardiovascular risk, are among the most important of these complications. It appears that nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is related to coronary disease irrespective of the presence of metabolic syndrome components. The most likely mechanisms by which NAFLD contributes to cardiovascular risk include acceleration of dyslipidemia progression, insulin resistance, atherosclerosis, endothelial dysfunction, inflammation and oxidative stress and development of prothrombin state.

## Keywords

nonalcoholic fatty liver disease – cardiovascular risk

Vzhľadom na to, že v krajinách západnej civilizácie neúmerne stúpa podiel tučných ľudí, je prirodzené, že dochádza i k vzostupu výskytu komplikácií tučnosti. Medzi najdôležitejšie z nich patrí vznik inzulínovej rezistencie a s ním prostredníctvom vzniku cukrovky 2. typu aj vznik stukovatenia pečene s jej možnými dôsledkami.

## NEALKOHOLOVÁ TUKOVÁ CHOROBA PEČENE

NTCHP zahŕňa tieto ochorenia pečene: steatózu, nealkoholovú steatohepatitídu a cirhózu pečene. U dospelých je najčastejšiu príčinou zvýšenia tzv. hepatálnych testov a hlavnou príčinou vzniku kryptogénnej cirhózy pečene, ktorá môže byť komplikovaná hepatocelulárnym karcinómom a zlyhaním pečene [1]. Kryptogénna cirhóza je pritom definovaná ako cirhóza, ktorá nevznikla na podklade vírusovej hepatitídy, abúzu

alkoholu, expozície toxínom, autoimúnneho ochorenia, vrodeného ochorenia pečene a ochorenia žlčových ciest [2]. NTCHP sa vyskytuje vo všetkých vekových skupinách a postihuje 14 – 30 % populácie. Prevalencia NTCHP stúpa s nárastom telesnej hmotnosti [3].

## METABOLICKÝ SYNDRÓM

Metabolický syndróm je definovaný ako stav s centrálnou obezitou (obvod pásu u mužov 94 a viac cm, u žien 80 a viac cm) a s prítomnosťou dvoch z nasledujúcich ukazovateľov:

1. TAG 1,7 alebo viac mM/l alebo liečba hypertriacylglycerolémie
2. HDL u mužov pod 1,03 u žien pod 1,29 mM/l alebo liečba tejto dyslipidémie
3. TK 130/85 a vyšší alebo liečba hypertenzie
4. S-glukóza 5,6 mM/l a viac alebo cukrovka 2. typu.

Metabolický syndróm zvyšuje riziko vzniku NTCHP [4]. Kým metabolický syndróm sa považuje za rizikový kardiovaskulárny faktor, hľadá sa odpoveď na otázku, či rizikovým kardiovaskulárnym faktorom môže byť aj NTCHP samotná.

## PATOGENÉZA

Patogenéza NTCHP nie je celkom jasná. Pozorovania, že nie u všetkých osôb so steatózou vznikne steatohepatitída a poškodenie pečenevej bunky, viedli k hypotéze tzv. dvojfázového modelu vzniku NTCHP [5]. Akumulovanie tuku v pečeni je tesne späté s inzulínovou rezistenciou. Inzulínová rezistencia vedie k aktivácii lipolýzy v periférnom tukovom tkanive, čím dochádza k zvýšenej dodávke voľných mastných kyselín do pečene. Inzulínová rezistencia navyše vedie aj k vzostupu novej syntézy triacylglycerolov a má aj negatívny regulačný efekt na oxidáciu

v pečeni, čo v prvej patogenetickej etape vedie k akumulovaniu triacylglycerolov. V druhej fáze sa uplatňujú mechanizmy, ktoré vedú k vzostupu zápalovej aktivity a k vzniku fibrózy [6]. Za túto fázu sú zodpovedné rôzne faktory, ako je oxidačný stres, mitochondriálne abnormality a hormonálne poruchy [7]. Zvlášť dôležitá úloha sa pripisuje tzv. adipocytokínom (leptín, adiponektín apod.), resp. nepomeru medzi proinflačnými a antiinflačnými cytokínmi [8]. V priebehu času však dochádza k objavovaniu ďalších procesov vedúcich k poškodzovaniu pečenej bunky.

## DIAGNÓZA

Vzhľadom na to, že vznik NTCHP súvisí s inzulínovou rezistenciou, predchádzajú ochoreniu často prejavy poruchy metabolizmu – nadmerná hmotnosť, cukrovka a dyslipidémie. Okrem týchto metabolických zmien môže byť príčinou vzniku NTCHP aj hladovanie, náhly úbytok telesnej hmotnosti a iné [4]. Väčšina pacientov s NTCHP býva bez klinických prejavov. Niektorí sa sťažujú na únavnosť a tlakovú bolesť pod pravým rebrovým oblúkom. Asi u polovice býva prítomná hepatomegália. Laboratórne ukazovatele sú často jediným prejavom NTCHP. Pri čistej steatóze pečene býva najčastejšie prítomné zvýšenie aktivity GMT, pri nealkoholovej steatohepatitíde zvýšenie aktivity AST, ALT. Dosahujú najviac štvornásobok normálnych referenčných hodnôt. Pomer AST/ALT býva nižší ako 1, ale pri pokročilom ochorení sa môže zvyšovať. Aj ALP môže byť zvýšená (asi dvojnásobne v porovnaní s normálnymi hodnotami) [9]. Diagnóza si vyžaduje dôkaz steatózy pečene buď zobrazovacími metódami (sonografia, CT, MR), alebo biopsiicky. Aj keď biopsia pečene poskytuje presný obraz o aktuálnom stave pečene, používa sa predovšetkým pri diagnostických pochybnostiach alebo pri posudzovaní prognózy NTCHP a jej indikovanie musí byť vždy individuálne a do rozhodovacieho procesu musí byť zapojený aj pacient [4]. Biopsia by sa mala indikovať

u pacientov vo veku nad 45 rokov, pacientov s dokázanou cukrovkou a/alebo BMI nad 39 kg/m<sup>2</sup>, pacientov s pomerom AST/ALT nad 1, u ktorých napriek úprave životosprávy zostávajú tzv. pečenej testy zvýšené [10]. Zároveň musia byť klinicky a laboratórne vylúčené vírusová hepatitída a iné choroby pečene a chronické konzumovanie alkoholu [1]. Pri neinvazívnom stanovovaní stupňa fibrózy v tkanive pečene sa používa aj kombinácia stanovovania biochemických parametrov a hodnotenia niektorých antropometrických meraní [8,11–13].

## VZŤAH NTCHP KÚ KARDIOVASKULÁRNEMU RIZIKU

Súčasná práca ukazuje, že NTCHP zvyšuje kardiovaskulárne riziko u pacientov s diabetes mellitus 2. typu. Použitím tradičného algoritmu na stanovenie kardiovaskulárneho rizika sa prehľadne asi tretina pacientov s kardiovaskulárnym rizikom [14]. Riziko úmrtia na koronárne ochorenie je 4-násobne vyššie, ak má pacient všetkých päť zložiek metabolického syndrómu (centrálne obezita, vysoká koncentrácia triacylglycerolov, nízka koncentrácia HDL-cholesterolu, vysoký tlak krvi a prítomnosť inzulínovej rezistencie) v porovnaní s pacientmi, ktorí majú prítomný len jednu zo zložiek metabolického syndrómu [15]. Prospektívne štúdie uvádzajú spojitost medzi zvýšenou aktivitou pečenej enzýmov (predovšetkým GMT) ako markerov NTCHP a výskytom kardiovaskulárneho ochorenia u nediabetikov i diabetikov 2. typu [16]. Ukázalo sa, že ALT je prediktorom kardiovaskulárnych príhod nezávisle na rizikových faktoroch a komponentoch metabolického syndrómu [17], čo môže znamenať, že NTCHP súvisí s koronárnym ochorením nezávisle na prítomnosti zložiek metabolického syndrómu. Pri logistickej regresnej analýze je NTCHP nezávislá na klasických rizikových faktoroch, optimálnej kontrole glykémie, liečbe a prejavoch metabolického syndrómu vo vzťahu k prevalentnému kar-

diovaskulárnemu ochoreniu. NTCHP zvyšuje riziko kardiovaskulárnych príhod u pacientov s cukrovkou 2. typu a táto súvislosť nie je závislá na klasických rizikových faktoroch, pečenej enzýmoch a metabolickom syndróme [18–20].

V súčasnosti nie je jasné, ako NTCHP zvyšuje riziko kardiovaskulárnych ochorení. Jedným vysvetlením môže byť skutočnosť, že NTCHP má spojitost so všetkými metabolickými rizikovými faktormi, ktoré sú prejavmi metabolického syndrómu. Okrem toho NTCHP môže urýchľovať progresiu dyslipidémie, inzulínovej rezistencie, aterosklerózy, endotelálnej dysfunkcie, inflamácie a oxidačného stresu [18]. U asi 43 % pacientov s NTCHP je prítomné zvýšenie koncentrácie hypersenzitívneho CRP [18], o ktorom je známe, že predstavuje zvýšené kardiovaskulárne riziko [19]. Aj meranie hrúbky intimy a médié karotických artérií používané ako marker rozsahu aterosklerózy vykazuje pozitívitu u pacientov s NTCHP [21]. Protrombotický stav podmienený NTCHP je ďalším pravdepodobným príčinným faktorom zvýšeného kardiovaskulárneho rizika [22].

## MOŽNOSTI LIEČBY NTCHP

V súčasnosti ešte nie je jednoznačne stanovený postup pri liečbe NTCHP. Vzhľadom na túto skutočnosť sa liečba NTCHP zameriava na ovplyvnenie faktorov, ktoré majú vzťah k inzulínovej rezistencii – tučnoty, cukrovky, hypertenzie, dyslipoproteinémie.

## Literatúra

1. Raszeja-Wyszomirska J, Lawniczak M, Marlicz W et al. Non-alcoholic fatty liver disease-new view. *Pol Merk Lekarski* 2008; 24(144): 568–571.
2. Clark JM, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease: an underrecognized cause of cryptogenic cirrhosis. *JAMA* 2003; 289(22): 3000–3004.
3. Zima M. Nealkoholová tuková choroba pečene. *Via Pract* 2008; 5(4/5): 166–169.
4. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37(4): 919–923.
5. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114(4): 842–845.

6. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* 2004; 114(2): 147–152.
7. Li Z, Yang S, Lin H et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003; 37(2): 343–350.
8. Satapathy SK, Garg S, Chauhan R et al. Beneficial effects of tumor necrosis factor-alpha inhibition by pentoxifylline on clinical, biochemical, and metabolic parameters of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(10): 1946–1952.
9. Sanyal AJ. American Gastroenterological Association. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123(5): 1705–1725.
10. Collantes R, Ong JP, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease and the epidemic of obesity. *Cleve Clin J Med* 2004; 71(8): 657–664.
11. Koller T. Diagnostika a manažment pacientov s nealkoholovou tukovou chorobou pečene. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2007; 61(2): 96–102.
12. Guha IN, Parkers J, Roderick PR et al. Non-invasive markers associated with liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2006; 55: 1650–1660.
13. Wong VW, Vergniol J, Wong GL et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51(2): 454–462.
14. Guzder RN, Gatling W, Mullee MA et al. Prognostic value of the Framingham cardiovascular risk equation and the UKPDS risk engine for coronary heart disease in newly diagnosed Type 2 diabetes: results from a United Kingdom study. *Diabetic Med* 2005; 22(5): 554–562.
15. Guzder RN, Gatling W, Mullee MA. Impact of metabolic syndrome criteria on cardiovascular disease risk in people with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49(1): 49–55.
16. McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004; 8(3): 521–533.
17. Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G et al. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Atherosclerosis* 2007; 191(2): 391–396.
18. Byrne CD, Olufadi R, Brucke KD. Metabolic disturbances in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci* 2009; 116(7): 539–564.
19. Lu H, Zeng L, Liang B. High prevalence of coronary heart disease in type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Arch Med Res* 2009; 40(7): 571–575.
20. Brea A, Mosquera D, Martín E et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(5): 1045–1050.
21. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107(3): 363–369.
22. Hvizdáková A, Vyskočil M, Kekeňák L et al. Protrombotický stav pri NAFLD a jeho dôsledky. *Vnitř Lék* 2009; 55 (Suppl 1): S94–S96.

doc. MUDr. Ľubomír Michalko, CSc.  
MUDr. Viera Gottweisová  
Bc. Lucia Ergangová

Gastroenterologická ambulancia  
Preventa, s.r.o.,  
Bratislava  
michalko1@stonline.sk