

NEALKOHOLICKÁ STEATOHEPATITIDA – SOUČÁST METABOLICKÉHO SYNDROMU

MUDr. Veronika Příbramská, MUDr. Helena Trumpešová

Interní hepatogastroenterologická klinika FN a LF MU Brno

Metabolický syndrom představuje v současné době často diskutovanou jednotku v interní medicíně. Jeho součástí je vedle obezity, hyperlipidémie a inzulinové rezistence nealkoholické ztukovatění jater (NAFLD – nonalcoholic fatty liver disease). Tato jednotka zahrnuje několik podjednotek – prostou steatózu, steatohepatitidu (NASH) a cirhózu. Nealkoholická steatohepatitida je charakterizována steatózou jater s elevací sérových transamináz, neprokážíme však předchozí abúzus alkoholu. Je nebezpečná možným rozvojem ve fulminantní jaterní selhání nebo v jaterní cirhózu. Proto je nutno na tuto jednotku myslet již při preventivních prohlídkách zejména u obézních nemocných v ambulancích praktického lékaře. V tomto přehledovém článku autoři poukazují na základní poznatky o etiopatogenezi, diagnostice a léčbě nealkoholické steatohepatitidy.

Klíčová slova: nealkoholická steatohepatitida (NASH), nealkoholické ztukovatění jater (NAFLD), inzulinová rezistence, metabolický syndrom.

Med. Pro Praxi 2008; 5(5): 193–195

Úvod

V roce 1980 popsal Ludwig lézi podobající se alkoholické steatohepatitidě u pacientů bez významné konzumace alkoholu. Definice NAFLD a NASH není přesně vymezená ani všeobecně přijatá, podle konference AASLD věnované NASH, pořádané v Atlantě v USA roku 2002, je za **NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease, nealkoholické ztukovatění jater)** považována akumulace tuků v jaterních buňkách přesahující 5–10% hmotnosti jater a to u pacientů bez významné konzumace alkoholu (< 20 g ethanolu/den). NAFLD tedy zahrnuje jak prostou steatózu jater, tak steatohepatitidu (**NASH – nonalcoholic steatohepatitis, nealkoholická steatohepatitida**). V současnosti je považována za nejčastější chronické a progresivní jaterní onemocnění se vztahem k jaterní cirhóze, jaternímu selhání i k hepatocelulárnímu karcinomu. V literatuře je uváděna prevalence v severoamerické populaci až 7,3% (2, 6, 9, 10, 11, 12).

Uvádí se, že NAFLD/NASH patří mezi nejčastější důvod návštěvy hepatologa ve Spojených státech, Austrálii a na Novém Zélandu, četná je i v asijských zemích a Evropě. Prevalence NASH v populaci se uvádí 3%, v České Republice není známa. Avšak změny životního stylu, které vedou k nadměrnému kalorickému příjmu i k nevhodnému složení stravy a zároveň k poklesu fyzické aktivity, jsou považovány za klíčový faktor rostoucí incidence NASH (4, 12).

Vzhledem ke vztahu mezi NAFLD a rizikovými faktory aterosklerózy, jakými jsou DM 2. typu, obezita centrálního typu a hypertenze, je NAFLD často chápána jako jaterní komponenta metabolického syndromu (syndromu inzulinové rezistence) a tato těsná asociace ukazuje na podobné etiopatogenetické faktory (7, 8, 12).

Onemocnění je potenciálně závažné a může být i letální, u 9–25% nemocných s NASH se vyví-

je jaterní cirhóza a až 30–40% pacientů s NASH zemře na komplikace jaterního onemocnění do deseti let (6, 12).

Etiopatogeneze

NAFLD a NASH představují součást **metabolického syndromu** (syndromu inzulinové rezistence), který je dle WHO definován jako porucha metabolismu glukózy (tedy diabetes nebo hyperglykémie nalačno nebo patologický glukózový toleranční test nebo průkaz inzulinové rezistence clampovou studií) při současné přítomnosti alespoň dvou následujících faktorů:

- poměr obvodu pasu a boků u ženy > 0,85, u muže > 0,9
- hladina sérových triglyceridů > 1,75 mmol/l nebo sérový HDL-cholesterol < 0,09 mmol/l u muže a < 1,0 mmol/l u ženy
- krevní tlak > 140/90 mm Hg
- albuminurie > 20 µg/min nebo poměr albumin/kreatinin > 30 mg/g.

Nemocní s metabolickým syndromem mají asi dvakrát vyšší pravděpodobnost zvýšené hladiny ALT nevysvětlitelnou průkazem virové hepatitidy, hemochromatózy či zvýšenou konzumací alkoholu.

V literatuře je uváděno, že právě inzulinová rezistence je jako faktor metabolického syndromu nejtěsněji spjata s nevysvětlitelnou elevací ALT. U pacientů s metabolickým syndromem prokážíme při sonografickém vyšetření steatózu častěji než u zdravých osob a přibližně 40% mužů a 26% žen s metabolickým syndromem má sonograficky patrnou steatózu jater.

Metabolické studie na zvířatech i v humánní medicíně spojují viscerální typ obezity s jaterní steatózou. Vznik NASH však na počátku nemusí provázet viscerální obezita, ale jsou přítomny někte-

ré rysy inzulinové rezistence (zvýšená tvorba VLDL a vysoký obrát triacylglycerolů v játrech). Dochází k nedostatečné β -oxidaci volných mastných kyselin v jaterních mitochondriích, což přispívá k lipoperoxidaci, mitochondriální dysfunkci a zvýšené tvorbě cytokinů. Je zvýšen leptin, TNF- α a rezistin, ale snížen adiponektin. Nealkoholická steatohepatitida představuje kombinaci steatózy, zánětu a nekrózy. Jedna z hypotéz předpokládá působení dvou mechanismů: 1. akumulace tuku v játrech, 2. zvýšená tvorba reaktivních forem kyslíku a z toho resultující zvýšená peroxidace lipidů v játrech (snížená antioxidační obrana) s následným poškozením hepatocytů (zánět, apoptóza, nekróza). Prozápětlivé mediátory z jater a tukové tkáně spolupůsobí v patogenezi NASH. Chronický zápalivý proces navodí tvorbu cytokinů, chemokinů a dalších signálních molekul, což vede k aktivaci hvězdčovitých buněk bohatých na tuk (Itoovy buňky) a k jejich transformaci na myofibroblasty, které jsou zodpovědné za nadměrnou produkci extracelulární matrix, fibrogeny a fibrózu. Rozdíly mezi skupinou pacientů postižených těžkou formou steatohepatitidy a skupinou s rozvíjející se fibrózou spočívá pravděpodobně v rozdílné nadměrné genové expresi. U steatohepatitidy jsou to prozápětlivé a proapoptózní geny, kdežto u fibrózy se uplatňují geny podporující tvorbu kolagenu (4, 6, 7, 12).

V současnosti někteří autoři považují mitochondriální lézi za primární příčinu porušené oxidace mastných kyselin s následkem akumulace triglyceridů v jaterním parenchymu, která vede ke vzniku centrální inzulinové rezistence. Podíl periferní inzulinové rezistence na vzniku NASH však zpochybňen není. Obnovení citlivosti tkáně k inzulinu tak zůstává klíčovým faktorem v léčbě NAFLD. Oxidační stres představuje velmi významný faktor vedoucí k progresi NAFLD v NASH (4, 12).

Nealkoholická steatóza jater může za určitých, v současnosti ne zcela jasných, okolností vyústit v ireverzibilní poškození jater. Rychlost progresu těchto procesů je u každého nemocného pravděpodobně různá. Z patogenetických poznatků vyplývá, že mechanismy vedoucí ke smrti buněk a k zánětlivé odpovědi a fibrotizaci značně závisí na faktorech zevního prostředí, jako je kvalita a kvantita stravy, stejně tak na geneticky podmíněných vlastnostech, polymorfismu enzymů a regulačních molekul (6, 12).

Steatóza je považována za benigní lézi, riziko progresu je minimální, téměř nikdy neprogreduje do stadia fibrózy. Na druhé straně však **steatohepatitida progreduje poměrně rychle**, jak je tomu např. u jiných progresivních onemocnění jater (chronická hepatitida C, alkoholická nemoc jater), tedy **minimálně u jedné třetiny pacientů dojde po čtyřech letech ke zhoršení stupně fibrózy** (6).

V současnosti je známo několik faktorů, které jsou významně spojeny s vyšším stupněm fibrózy:

- věk nad padesát let
- obezita
- diabetes mellitus 2. typu
- ALT > 2 µkat/l
- index inzulinové rezistence – hyperinzulinémie, hypertenze, hypertriglyceridémie, metabolický syndrom.

K **histopatologické** diagnostice patří steatóza, lobulární zánět, perivenulární a portální fibróza.

Klasifikace NAFLD (dle konference AASLD v Atlantě USA r. 2002):

1. prostá steatóza
2. steatóza s lobulárním zánětem
3. regresivní (balónovitě) změny hepatocytů
4. přítomnost Malloryho hyalinu nebo fibrózy.

Fibrózu při nálezu NAFLD klasifikujeme do 4 stadií:

1. v zóně 3 perivenulární, perisinusoidální nebo pericelulární fibróza, fokální nebo difúzní
2. v zóně 3 perivenulární, perisinusoidální nebo pericelulární fibróza, fokální nebo difúzní + ložisková nebo difúzní portální fibróza
3. přemosťující fibróza ložisková nebo difúzní
4. cirhóza s reziduální perisinusoidální fibrózou nebo bez ní.

NASH představuje tedy pokročilou fázi NAFLD. Symptomatická steatóza či steatohepatitida je přítomna nejen u alkoholické jaterní choroby, ale také u Wilsonovy choroby, chronické hepatitidy C při infekci genotypem 3, u lékového poškození či celiakie. Symptomatická steatohepatitida při těchto chorobách do kategorie NAFLD nespádá (3, 12).

Diagnostika

- klinický obraz
 - asymptomatický průběh
 - pocity plnosti, tlaky v pravém podžebří
 - hepatomegalie (tuhá, kulovitá játra)
 - celková únava a slabost
 - obezita spíše androidního typu (ukládání tuku hlavně na trupu a břiše)
 - většinou střední věk
 - současně často hypertenze
 - obraz jaterní cirhózy a portální hypertenze
 - jaterní selhání (poměrně vzácné)
- elevace transamináz (ALT – alaninaminotransferáza, AST – aspartátaminotransferáza; více zvýšena hodnota ALT, poměr AST: ALT je spíše < 1)
- laboratorní vyšetření
 - elevace transamináz
 - elevace sérových lipidů – zejména triacylglycerolů
 - vyšší glykémie nalačno
 - často i hyperurikémie
 - dle některých studií i zvýšená hladina ferritinu a sérového železa
- základní antropometrické měření – BMI, obvod pasu a boků
- ultrasonografie jater
- CT či MR jater (v případě ložiskových lézí, prokáže fokální steatózu)
- jaterní biopsie – umožní staging a grading (indikována zejména u nemocných středního věku s ultrasonograficky verifikovanou jaterní steatózou při vyloučení abúzu alkoholu, pokud zavedení režimových opatření a léčby nevede ke zlepšení stavu)
- kvantifikace obsahu tuku v jaterní tkáni pomocí CT, MR, protonová spektrometrie, DEXA – nestanoví však stupeň fibrózy jaterní tkáně ani zánětlivé změny
- průkaz vaziva – pro diagnostiku komplikované NAFLD zásadní význam
 - FibroScan
 - biochemické markery fibrózy – sérový hyaluronan, aminoterminální propeptid kolagenu III a 7S doména kolagenu VI.

Diferenciální diagnostika

Nejdříve je nutné vyloučit pravidelnou konzumaci alkoholu, tedy > 20 g/den u žen, > 30 g/den u mužů, napomůže MCV (střední objem erytrocytů), GMT (gamaglutamyltransferáza), stanovení CDT (poměr bezsacharidového transferinu k celkovému transferinu, při hodnotách nad 1,3 jednoznačně svědčí pro nedávnou konzumaci alkoholu, do cca jednoho týdne), avšak při konzumaci do 40–60 gramů denně není ani tento parametr zcela spolehlivý, přínosná

může být i informace rodiny, a je nutné podotknout, že alkoholici často nepovažují za nebezpečný alkohol pivo.

Dále musíme vyloučit ostatní možné příčiny jaterního poškození (3, 6, 12):

- chronickou virovou hepatitidu C (HCV)
 - chronickou virovou hepatitidu B (HBV)
 - metabolické choroby:
 - hemochromatóza (významné genetické vyšetření mutace genu HFE)
 - Wilsonova choroba, zejména u mladších věkových skupin
 - autoimunní hepatitida
 - defici alfa1-antitrypsinu
- a samozřejmě vyloučit sekundární příčiny steatózy jater:
- léky (steroidy, amiodaron, estrogeny, tamoxifen)
 - parenterální výživa
 - chirurgické výkony (resekce tenkého střeva, léčba obezity)
 - těžké kovy

Léčba

Základem léčby jsou dietní a režimová opatření – ovlivnění inzulinové rezistence redukcí váhy, zvýšením tělesné aktivity, farmakoterapií obezity a podáváním hepatoprotektivních látek, zejména antioxidantů.

Změna životního stylu – pozvolná redukce váhy, zvýšení pohybové aktivity, což vede ke snížení obsahu tělesného tuku, zmenšení steatózy a snížení inzulinové rezistence. Redukce váhy vede k poklesu aktivity aminotransferáz, k úbytku obsahu tuku v jaterní tkáni, ústupu zánětlivých a nekrotických změn a v konečném důsledku snad i k ústupu fibrózy. **Žádná další léčba NASH není srovnatelně účinná s redukcí váhy a úpravou životního stylu.** Z klinické praxe je však známo, že dosáhnout těchto cílů je nesnadné, adherence k restriktivnímu způsobu života je omezená a dosud jedinou léčbou obezity s prokazatelným dlouhodobým efektem představuje bariatrická chirurgie. Nejsou vhodné diety s velmi významným omezením energetického příjmu, při jejich dodržování byla prokázána vyšší zánětlivá odpověď jater a nárůst fibrózy. Rozumné se zdá omezení energetického příjmu na 30–35 kcal/kg/den s cílem zredukovat váhu o 10 % v průběhu šesti měsíců. Přesné složení diety nebylo blíže zkoumáno, obecně je doporučováno snížení příjmu sacharidů a zvýšený podíl mono- a polynenasycených mastných kyselin. Velkým problémem dietních opatření je velmi nízká a časově omezená compliance nemocných (1, 6, 10, 12).

Doporučování **medikamentózní léčby obezity** je zatím stále rozporuplné, vždy musíme myslet na

její možné nežádoucí účinky. Dle pilotní šestiměsíční studie s orlistatem dochází ke zlepšení steatózy i fibrózy jater. V jiné studii bylo dokumentováno snížení nadváhy a aktivity aminotransferáz při léčbě orlistatem, studie však zahrnovala malé množství nemocných s NASH. Sibutramin rovněž vedl k poklesu sérových transamináz. Problémem těchto studií je jednak malý počet zařazených nemocných a jednak chybí histologický průkaz stupně jaterního poškození. Ani hypolipidemika nepřinesla významný obrát k léčebnému přístupu. Roku 2003 a 2004 byly publikovány dvě práce, kdy byl nemocným podáván atorvastatin, došlo k poklesu transamináz. Fibráty nepřinesly žádný terapeutický efekt (5, 12).

Vzhledem k tomu, že klíčovou roli v patogenezi hraje porucha inzulínové rezistence a centrální obezita, byla vkládána očekávání do používání látek zvyšujících citlivost tkání na inzulín. Zkoumán byl **metformin a rosiglitazon**. Ve studii na zvířatech byl prokázán příznivý vliv metforminu na aktivitu jaterních enzymů (4, 7, 8).

Metformin zvyšuje senzitivitu na inzulín tím, že aktivuje pyruvátkinázu v mitochondriích a následně redukuje steatózu jater a svaloviny. Signifikanční zlepšení histologického nálezu však prokázáno nebylo. V současnosti probíhají randomizované studie s metforminem (PIVENS a TONIC). U pacientů bez diabetu se léčba metforminem nedoporučuje. Naopak u diabetiků jej preferujeme. Slibnou skupinou léků se stávají tiazolidindiony – rosiglitazon, což jsou agonisté PPAR- γ receptorů, zlepšují senzitivitu na inzulín, mají protizánětlivé a antifibrotické účinky. Dalším novým preparátem je pioglitazon, který v kombinaci s vitamínem E zlepšuje steatózu jater (ubývá balonovitých buněk a Malloryho tělísek). Nesmíme však zapomenout na možné nežádoucí

účinky těchto preparátů, a to zejména na jejich potenciální hepatotoxicitu. Proto i při této léčbě nutno sledovat aktivitu jaterních testů a event. léčbu včas ukončit. V posledních letech je navíc diskutován také nežádoucí účinky tiazolidindionů na kardiovaskulární systém a nedoporučují se u nemocných bez diabetu (3, 5, 6, 7, 12).

V **léčbě dyslipidémie** jsou doporučovány zejména fibráty, neboť jsou agonisty PPAR- α receptorů, které zvyšují expresi genů kódujících enzymy oxidace vanilmandlové kyseliny v mitochondriích, peroxizomech a mikrozomech. Ve zvířecím modelu nebyl bohužel příznivý efekt v histologickém nálezu potvrzen. Jednoleté podávání klofibrátu nemocným s NAFLD neovlivnilo biochemickou ani histologickou aktivitu. U pacientů s metabolickým syndromem a neobjasněnou hepatopatií vzhledem k předpokládané hepatotoxicitě léčbu statiny často ukončujeme. Dle dostupných studií však nejsou pacienti s NAFLD ve zvýšené míře náchylnější k idiosynkratickým reakcím při léčbě statinem. Jejich užívání nezvyšuje ani riziko vzniku steatózy jater nebo elevace jaterních transamináz. Proto u pacientů, u nichž je indikována léčba statinem, kteří mají vysokou koncentraci cholesterolu a triglyceridů a je zvýšená pravděpodobnost vzniku steatózy jater vzhledem k poruše metabolismu lipidů, by podávání statinů nemělo být přerušeno (1, 5, 6).

Neméně významná je **léčba hypertenze** u nemocných s metabolickým syndromem. ACEI dokáží ovlivněním inzulínové senzitivity omezit incidenci diabetu. Blokátory receptoru pro angiotenzin II (AT II) zvyšují diferenciaci adipocytů, tak snižují ektopické ukládání tuku do svalové tkáně a zvyšují citlivost na inzulín. Angiotenzin má lokálně profibrotické účinky na hvězdčité buňky ve zvířecím modelu cirhózy (6).

V léčbě se dále stále zkouší efekt **kyseliny ursodeoxycholové**, která by měla snížit aktivitu transamináz, zlepšit histologický obraz steatózy a snížit serologické markery fibrogeny. V randomizované studii publikované roku 2004 však po dvou letech podávání nebyl příznivý efekt léčby na histologický obraz steatózy prokázán. Otázkou je však množství podávané kyseliny ursodeoxycholové, proto v současnosti probíhá řada dalších podobných studií snažících se nalézt právě optimální dávkovací schéma (6, 12).

V léčbě se také zkouší probiotika, zejména bifidobakterie a laktobacily (12).

U nemocných s NASH je také doporučováno očkování proti virové hepatitidě B i A (2).

Závěr

Vzhledem k tomu, že nealkoholická steatohepatitida je považována za nejčastější příčinu náhodné elevace jaterních enzymů v Evropě i v USA, a je součástí metabolického syndromu, bude se pravděpodobně v ambulanci praktického lékaře vyskytovat stále častěji. Proto je nutné na tuto jednotku myslet, u obézních pacientů monitorovat pravidelně hladiny jaterních testů, dbát na primární prevenci v rozvoji metabolického syndromu, připomínat pacientům nutnost dodržovat pravidelnou životosprávu, omezovat příjem živočišných tuků, zvýšit příjem vlákniny, zeleniny a ovoce a samozřejmě pohybovou aktivitu (vhodné je plavání, rychlejší chůze, jízda na kole). Dále je nutná časná diagnostika a léčba diabetu, stejně tak pravidelné kontroly krevního tlaku a lipidového souboru, medikamentózní léčba obezity a nutno podotknout, že v posledních letech se stále častěji uplatňuje bariatrická chirurgie. Jiná, jasně definovaná doporučení než režimová a dietní opatření však v současnosti neexistují. Farmakologická léčba přidružených komplikací syndromu inzulínové rezistence musí být prováděna s ohledem na pokročilost případné přidružené jaterní poruchy.

Doporučený postup pro praktické lékaře

- motivace pacienta (jakéhokoli věku) ke zdravému životnímu stylu, redukci váhy, pohybové aktivitě a abstinenci alkoholu
- pravidelné kontroly TK, glykémie, BMI
- u obézních nemocných s diabetem myslet na steatózu jater
- sledovat jaterní testy cca 1x ročně, v případě jejich elevace vyloučení chronické virové hepatitidy, pravidelného abúzu alkoholu a doplnění sonografie jater
- spolupráce s internistou, gastroenterologem, diabetologem, dietní sestrou, psychologem a rodinou nemocného

Literatura

- Adams LA, Angulo P. Treatment of non-alcoholic liver disease. *Postgrad Med J* 2006; 82: 315–322.
- Alaska Native Tribal Health Consortium. Diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH), recommendations 2005.
- Anděl M, Štich V, Duška F, et al. Metabolický syndrom a inzulínová rezistence. *Zdravotnické noviny* 2004; 6.
- Brodanová M. Nealkoholová steatohepatitida. *Interní Med* 2007; 6: 277–283.
- Brůha R, Dvořák K. Nealkoholická steatóza a steatohepatitida. *Interní Med* 2007; 5: 210–212.
- Koller T. Diagnostika a management pacientů s nealkoholovou tukovou chorobou pečene. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2007; 61(2): 96–102.
- Lazúrová I, Fraenkel E, Dravecká I. Nealkoholová steatóza pečene (NAFLD) a inzulínová senzitivita. *Čes a Slov gastroent a Hepatol* 2007; 61(4): 229–232.
- Masopust J. Metabolický syndrom 3. *Labor Aktuell* 2006; 2: 6–7.
- Nonalcoholic steatohepatitis. Internetové stránky: <http://digestive.niddk.nih.gov/diseases/pubs/nash>.
- Steatohepatitis (fatty liver). Internetové stránky: <http://www.patient.co.uk>.
- Steatohepatitis. Internetové stránky: <http://en.wikipedia.org/wiki/Steatohepatitis>.
- Trunečka P. Nealkoholická steatohepatitida a možnosti její léčby. *Remedia* 2007; 17: 367–371.

MUDr. Veronika Příbramská

Interní hepatogastroenterologická klinika FNB a LF MU
Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: veruprbr@email.cz