

Alkoholové poškození jater

doc. MUDr. Radan Brůha, CSc., MUDr. Karel Dvořák,
MUDr. Jaromír Petrtyl, CSc., MUDr. Tomislav Švestka, CSc.

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, IV. interní klinika, Praha

Chronická konzumace nadměrného množství alkoholu vede k poškození mnoha orgánů; jedním z nejčastěji postižených orgánů jsou játra. Mortalita na jaterní choroby je ve vyspělých zemích přímo spjata se spotřebou alkoholu. Za „bezpečné“ množství alkoholu se považuje spotřeba 30 g čistého alkoholu/den. Alkoholové poškození jater se může projevit chronickým onemocněním (steatózou, stetohepatitidou, fibrózou a jaterní cirhózou) nebo akutním poškozením (akutní alkoholová hepatitida). Zatímco steatóza je relativně benigní onemocnění, přítomnost jaterní cirhózy znamená výrazné zkrácení života. Pokročilost jaterní cirhózy je dána přítomností komplikací – portální hypertenzí s krvácením z jícnových varixů, ascitem či jaterní encefalopatií. Medián přežití pacienta s pokročilou jaterní cirhózou je 1–2 roky. Těžká akutní alkoholová hepatitida je zatížena až 50% mortalitou. Zásadní podmínkou léčby alkoholového poškození jater je absolutní abstinence, ostatní léčebné postupy mají pouze podpůrný a sporný význam. V léčbě těžké akutní alkoholové hepatitidy lze použít kortikoidy. Léčba ve stadiu jaterní cirhózy se neliší od léčby cirhózy jiného původu. U pacientů s pokročilou cirhózou, kteří prokazatelně abstingují, lze zvážit transplantaci jater, která vede k výraznému prodloužení života.

Klíčová slova: alkohol, fibróza, jaterní cirhóza, steatohepatitida, steatóza.

Alcoholic liver disease

Chronic alcohol abuse leads to impairment of many organs – most frequent organ involved in chronic alcoholism is liver. Liver disease mortality in western countries is directly connected with alcohol abuse. The risk of alcoholic liver disease (ALD) increases in individuals consuming more than 30 g of alcohol per day. ALD could manifested as chronic disease (steatosis, steatohepatitis, fibrosis, cirrhosis) or acute disorder (acute alcoholic hepatitis). While steatosis is benign disease, cirrhosis is linked with shortened survival. The severity of cirrhosis depends on complications – portal hypertension with variceal bleeding, ascites or encephalopathy. Survival of patients with advanced cirrhosis is 1–2 years. Severe alcoholic hepatitis has 50% mortality. Basic treatment manipulation at ALD is abstinence. No medicament was proved to improve the course of chronic disease. In the treatment of severe acute alcoholic hepatitis corticosteroids could be used. The treatment of cirrhosis is the same as for cirrhosis of different etiology. In patients with advanced cirrhosis liver transplantation should be considered if abstinence is confirmed.

Key words: alcohol, cirrhosis, fibrosis, steatohepatitis, steatosis.

Med. Pro Praxi 2009; 6(3): 144–146

Epidemiologie alkoholové jaterní choroby

Alkohol je jednou z nejčastějších příčin jaterních chorob ve vyspělých zemích (1). Úmrtnost na jaterní cirhózu je v těchto zemích přímo úměrná spotřebě čistého alkoholu na jednoho obyvatele – nejvyšší je ve Francii a Španělsku (přes 30 úmrtí na 100 000 obyvatel), nejnižší v severských zemích (do 5 úmrtí na 100 000 obyvatel). V Čechách je to 15 úmrtí na jaterní cirhózu na 100 000 obyvatel. Nejvyšší mortalita je u mužů ve věku 35–64 let, nižší u žen (obrázek 1) (2). V uplynulých 2–3 desetiletích došlo ke stabilizaci či dokonce ke snížení příjmu alkoholu v západních zemích, velmi nepříznivý trend je však pozorován ve východní Evropě a rozvojových zemích (3).

Poškození jater nesouvisí příliš s druhem alkoholického nápoje, záleží především na množství „čistého alkoholu“ v něm obsaženém. Zvýšené riziko jaterního poškození existuje při konzumaci více než 30 g čistého alkoholu za den bez ohledu na pohlaví (4). Při

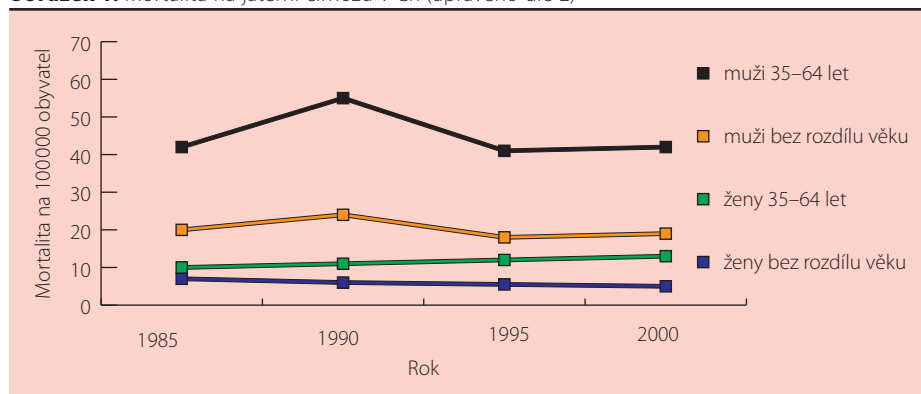
dlouhodobé a pravidelné konzumaci více než 80 g alkoholu/den vznikne jaterní poškození téměř jistě.

Z praktického hlediska hodnotíme příjem alkoholu množstvím zkonsumovaných „drinků“, což je množství nápoje obsahující 12 g alkoholu (přibližně **1/3 l piva, 1 dcl vína, 0,4 dcl destilátu**). „Bezpečný“ denní příjem alkoholu by tak neměl přesáhnout 2 „drinky“.

Vznik jaterní choroby též závisí na způsobu pití alkoholu – nárazové pití s přestávkami je pro játra šetrnější než trvalý přísun alkoholu (5), pití alkoholu k jídlu je příznivější než konzumace mimo hlavní jídla.

Každý organizmus může však být individuálně vnímavý, navíc jakékoli jiné jaterní postižení jako např. virová hepatitida (6) či metabolická onemocnění znásobují riziko postižení alkoholem.

Obrázek 1. Mortalita na jaterní cirhózu v ČR (upraveno dle 2)



lem. Dalším vysoce rizikovým faktorem je obezita (7). V poslední době se objevuje mnoho informací o vztahu mezi genetickými polymorfizmy enzymů metabolizujících alkohol a vznikem alkoholového poškození jater (8). Bylo popsáno, že i samotná závislost na alkoholu je spjata s některými genetickými polymorfizmy genů pro GABA receptor či některé neuropeptidy (9). Zatím však neumíme tyto poznatky využít v běžné praxi.

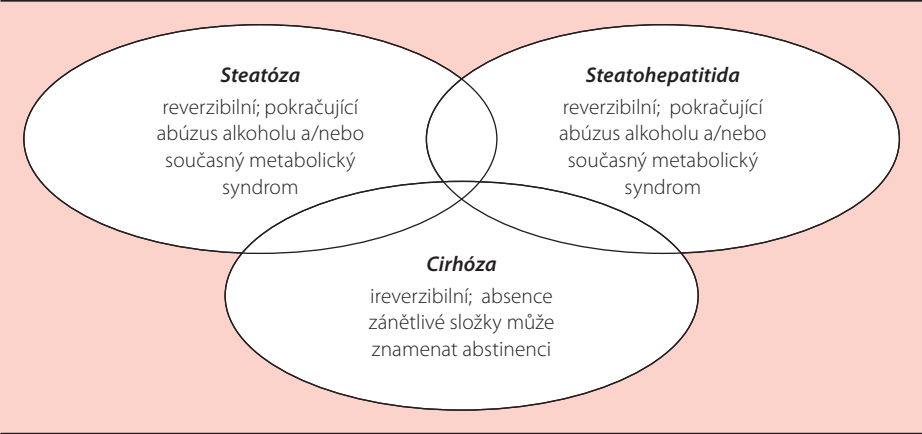
Etiologie, přirozený vývoj a prognóza alkoholového poškození jater

Játra jsou hlavním orgánem přeměny alkoholu. Ten je v játrech z větší části metabolizován enzymem alkoholdehydrogenázou (ADH) a z menší části pak mikrosomálním oxidačním systémem (MEOS) na acetaldehyd, který může být odpovědný za vlastní toxické poškození hepatocytů. Proces vzniku jaterního poškození je však mnohem složitější – vzniká následkem biochemických, genetických, buněčných, imunologických u humorálních poruch souvisejících s přeměnou nadměrného množství alkoholu (10). Velkou roli hraje oxidační stres daný především indukcí CYP2E1 alkoholem a současný nedostatek antioxidantů v hepatocytech, dále poškození samotným acetaldehydem a změny rovnováhy mnoha cytokinů – především TNF-α. K oxidačnímu stresu dále přispívají změny metabolismu lipidů a změny v tukové tkáni (11). Důsledkem je pak poškození buněčných membrán a organel (především mitochondrií). Zdá se, že mechanismus poškození jaterních buněk následkem nadměrného přísunu alkoholu se podobá změnám při nealkoholické steatohepatitidě, s tím rozdílem, že prvotní inzult je odlišný (12).

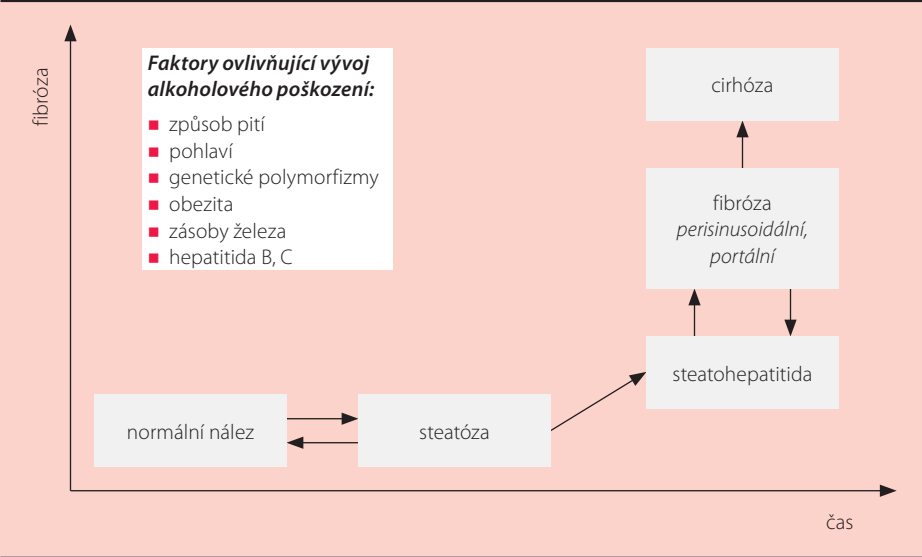
Při chronickém abúzu alkoholu je nejčastější prvotní změnou steatóza jaterních buněk. Výše popsané změny mohou následně vést k zánětlivé reakci, která může vyústit v akutní alkoholovou hepatitidu či chronické jaterní poškození (obrázek 2).

Těžká akutní alkoholová hepatitida je zatížena až 50% úmrtností, je však poměrně vzácná. Častěji se poškození projevuje chronickými změnami (steatohepatitidou a fibrózou), které vedou po mnoha letech k rozvoji jaterní cirhózy. Toto spektrum histologických nálezů lze popsat jako dynamický proces (obrázek 3). Prostá steatóza je reverzibilní v průběhu několika týdnů abstinence; steatohepatitida, která se vyvíjí jen u menší části alkoholiků, je fibrogenní proces, který může indukovat změny vedoucí k jaterní cirhóze. Steatohepatitida je též reverzibilní, nicméně určitý stupeň fibrózy může přetrvávat.

Obrázek 2. Spektrum alkoholového poškození jater



Obrázek 3. Dynamický proces vývoje alkoholového poškození jater



U těžkých alkoholiků se objevuje jaterní poškození téměř ve 100%. V podrobné studii týkající se alkoholiků přijatých do nemocnice pro jinou než jaterní problematiku byla v jaterní biopsii nalezena steatóza ve 45%, steatohepatitida ve 34%, steatohepatitida s cirhózou v 10% a samotná cirhóza také v 10% (13). Právě steatohepatitida často koinciduje s jaterní cirhózou u aktivních alkoholiků a je častou příčinou dekompenzace cirhózy.

Prostá steatóza je považována za benigní onemocnění; je však známo, že i tento stav může při pokračujícím abúzu indukovat fibrogenезu (14) a až u 20% pacientů s prostou steatózou se v průběhu 10 let vyvine fibróza či cirhóza (15). Prognóza pacienta s etylickou jaterní cirhózou závisí především na přítomnosti komplikací portální hypertenze a případném pokračujícím abúzu alkoholu. Abstinující pacienti s dekompenzovanou jaterní cirhózou mají 5leté přežití 60% oproti 30% u těch, kteří pokračují v abúzu (16).

Klinický obraz a vyšetření

Ve stadiu steatózy nemají pacienti většinou žádné příznaky, mohou mít lehce zvýšený ja-

terní testy a zvětšená játra (oboje se často zjistí náhodně při vyšetření z jiných důvodů).

Ve stadiu alkoholové hepatitidy mohou mít pacienti nevolnost, nechutenství, hubnutí, objeví se ikterus. Jsou přítomny vyšší jaterní testy včetně GMT, vyšší gamaglobuliny a většinou zvětšená játra. Základním zobrazovacím vyšetřením jater je sonografie. Jaterní biopsie není vždy nutná, může však odlišit prostou steatózu od steatohepatitidy, fibrózy či počínající cirhózy. Alternativou jaterní biopsie může být neinvazivní vyšetření pomocí „fibroscanu“.

Stadium alkoholické jaterní cirhózy se neliší od cirhózy jiné etiologie.

Hodnocení aktivního abúzu alkoholu

Posouzení pokračujícího abúzu alkoholu u pacientů s alkoholovým jaterním poškozením má zásadní význam pro léčbu i prognózu pacienta. Trvalá abstinence výrazně zlepšuje prognózu pacienta v jakékoli fázi jaterní choroby. Pacienti s alkoholovou jaterní cirhózou též tvoří významnou část nemocných indikovaných k transplan-

taci jater (30–50%), přičemž základní podmínkou úvahy o jaterní transplantaci je abstinence.

Pokračující abúzus alkoholu se posuzuje na základě anamnestických údajů, psychologických vyšetření a laboratorních parametrů. Z laboratorních vyšetření ukazuje na pokračující abúzus vyšší hodnota GGT, zvýšený poměr AST/ALT či větší objem červených krvinek (MCV). U pokročilé jaterní cirhózy však nemají hodnoty jaterních enzymů dostatečnou senzitivitu ani specifitu. Více informací o aktuálním abúzu alkoholu přinese stanovení karboxy-deficientního transferinu (% CDT). Při hodnotě CDT větší než 2,8 % je senzitivita a specifita této metody v posouzení aktivního abúzu alkoholu 79 %, resp. 92 % (17).

Léčba

Zásadní podmínkou léčby alkoholového poškození jater je absolutní abstinence. Je známo, že i těžké změny včetně cirhotické přestavby mohou při plné abstinenci částečně ustoupit. Bylo popsáno, že při abstinenci může dojít k poklesu portální hypertenze a dokonce k regresi jícnových varixů. Je to však spíše dáno ústupem zánětlivých změn a steatózy než ústupem již přítomné fibrózy či cirhózy.

Léky mají pouze podpůrný a velmi sporný význam. Dříve bylo velmi populární podávání silymarinu, esenciálních fosfolipidů či vitamínových přípravků. Neexistují však data, která by prokazovala účinnost těchto preparátů na prodloužení přežití či zlepšení klinického stavu a většinou se tak jedná o poměrně drahé placebo. Též nebyl prokázán efekt různých antioxidantů. Velký význam má naopak úprava diety ve smyslu dostatečného kalorického příjmu a dostatku bílkovin, neboť malnutrice je velmi nepříznivým prognostickým faktorem. Tzv. „jaterní dieta“ znamenající zvýšený přívod sacharidů na úkor bílkovin a tuků nemá opodstatnění.

Při těžké akutní alkoholové hepatitidě lze použít kortikoidy u pacientů s jaterní encefalopatií či Maddreyho skóre > 32 (18); biologická léčba pomocí anti-TNF- α nesplnila očekávání a v současné době ji nelze v léčbě alkoholové hepatitidy doporučit. Naproti tomu u pentoxifylinu, hemoreologika s experimentálně prokázanými inhibičními účinky na TNF- α , byl popsán

Praktický postup

- Zvýšené riziko alkoholového poškození jater vzniká při dlouhodobém požívání více než 30 g alkoholu denně; při dlouhodobé konzumaci nad 80 g alkoholu/den je jaterní poškození téměř jisté
- Jaterní poškození se může projevit steatózou, steatohepatitidou, fibrózou či jaterní cirhózou. Steatóza je plně reverzibilní, u ostatních stavů to již neplatí a s jaterní cirhózou je spojeno výrazné zkrácení života.
- Typickým laboratorním nálezem při alkoholovém poškození jater je vyšší hodnota GGT, poměr AST/ALT vyšší než 2, vyšší hodnota MCV. Sonograficky nalezneme zvětšená játra a známky steatózy.
- Zásadním léčebným opatřením je absolutní abstinence, žádná farmaka nezlepší průběh chronického onemocnění. Stejně tak neexistuje lék, který by játra prokazatelně „chránil“ před účinky alkoholu.
- U pacientů s pokročilou jaterní cirhózou, kteří prokazatelně abstinují by měla být zvážena jaterní transplantace.

příznivý efekt v léčbě pacientů s těžkou akutní alkoholovou hepatitidou a hepatorenálním syndromem (19).

Léčba ve stadiu jaterní cirhózy se neliší od léčby cirhóz jiného původu. Jedná se především o dostatečnou výživu, prevenci kostní choroby a prevenci či léčbu komplikací jaterní cirhózy (jako je krvácení z jícnových varixů, ascites, spontánní bakteriální peritonitida, jaterní encefalopatie). U pacientů s pokročilou cirhózou, kteří prokazatelně abstinují, lze zvážit transplantaci jater. Pětileté přežití po transplantaci jater v tomto případě dosahuje až 85 % (20).

Podpořeno grantem IGA MZČR NR 9406–3.

Literatura

1. Sherlock S, Dooley J. Nemoci jater a žlučových cest. České vydání, Nadační fond ČHS, 2004, 703 stran.
2. Bosetti C, Levi F, Lucchini F, Zatonski WA, Negri E, La Vecchia C. Worldwide mortality from cirrhosis: An update to 2002. *J Hepatol* 2007; 46: 827–839.
3. Caballeria J. Epidemiological aspects of alcoholic liver disease. In: Rodes J, et al. *Textbook of Hepatology*, Blackwell Publishing, 2007: 1129–1134 s.
4. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut* 1997; 41: 845–850.
5. Marugame T, Yamamoto S, Yoshimi I, et al. Patterns of alcohol drinking and all-cause mortality: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 1039–1046.
6. Bhattacharya R, Shuhart MC. Hepatitis C and alcohol. Interactions, outcomes and implications. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 242–252.
7. Naveau S, Giraud V, Borotto E, et al. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997; 25: 108–111.
8. Wilfred de Alwis NM, Day CP. Genetics of alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 44–54.
9. Edenberg HJ, Dick DM, Xuei X, et al. Variations in GABRA2, encoding the alpha 2 subunit of the GABA (A) receptor, are

associated with alcohol dependence and with brain oscillations. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 705–714.

10. Tsukamoto H. Conceptual importance of identifying alcoholic liver disease as a lifestyle disease. *J Gastroenterol* 2007; 42: 603–609.

11. Donohue TM Jr. Alcohol-induced steatosis in liver cells. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4974–4978.

12. Song Z, Zhou Z, Deaciuc I, et al. Inhibition of adiponectin production by homocysteine: a potential mechanism for alcoholic liver disease. *Hepatology* 2008; 47: 867–879.

13. Barrio E, Tome S, Rodriguez I, et al. Liver disease in heavy drinkers with and without alcohol withdrawal syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 131–136.

14. Reeves HL, Burt AD, Wood S, et al. Hepatic stellate cell activation occurs in the absence of hepatitis in alcoholic liver disease and correlates with the severity of steatosis. *J Hepatol* 1996; 25: 677.

15. Teli MR, Day CP, Burt AD, et al. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet* 1995; 346: 987.

16. Diehl AM. Liver disease in alcohol abusers: clinical perspective. *Alcohol* 2002; 27: 7–11.

17. Dousa M, Zima T, Bruha R, Svestka T, Petrtyl J. Sensitivity and specificity of CDT in the evaluation of alcohol abuse in cirrhotic patients. *Gut* 2006; 55(suppl. 5): A307.

18. Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, Thorlund K, Wetterslev J, Gluud C. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis – a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1167–1178.

19. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 1637–1648.

20. Ryska M, Trunecka P. Liver transplantation – present status worldwide and in the Czech Republic. *Cas Lek Ces.* 2003; 142: 717–726.

doc. MUDr. Radan Brůha, CSc.

IV. interní klinika, 1. LF UK v Praze
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
bruha@cesnet.cz

