

STYČNÉ BODY JATERNÍCH NEMOCÍ A DIABETES MELLITUS

doc. MUDr. Milan Kvapil, CSc.

Interní klinika FN v Motole a II. LF UK, Praha

Vztah diabetes mellitus k jaterním nemocem je těsný. Diabetes je nezávislý rizikový faktor hepatitidy C, je také rizikovým faktorem pro vznik hepatocelulárního karcinomu. Diabetes 2. typu je pravidelně doprovázen jaterní steatózou, která při působení dalších nox může přejít v závažnější steatofibrózu. Tito nemocní jsou ohroženi vznikem jaterní cirhózy. Některé léky, které jsou užívány v léčbě diabetu, mohou působit hepatotoxicky.

Každý lékař ošetřující nemocné s diabetem by měl v rámci komplexního vyšetření zvažovat i přítomnost závažné jaterní nemoci.

Klíčová slova: diabetes mellitus, jaterní choroby, steatóza.

LIVER DISEASES AND DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus is an independent risk factor for the virus hepatitis C type, as well as for the development of the hepatocellular cancer. The patients with diabetes type 2. have usually fatty liver – steatosis, that is known in some cases like a steatohepatitis with possibility of progression to the liver cirrhosis. Some of the antidiabetic drugs can act like liver toxins, that means treatment of the diabetes may be complicated with symptoms hepatocellular damage.

All of physicians must think about of possibility of liver disease in each of diabetic patients.

Key words: diabetes mellitus, liver diseases, fatty liver.

Úvod

Jaterní buňka zaujímá centrální místo v metabolismu lidského těla. Nutně musí být tím či oním způsobem ovlivněna tak závažnou poruchou metabolismu, jako je ta, která provází diabetes mellitus. Je pouze s podivem, že tomuto vztahu je věnována pozornost až v posledních letech (1).

Prevalence diabetu v západních zemích překračuje 5 %, v naší zemi je podle posledních údajů více než 6 % osob trpících diabetem, kvalifikované odhady však předpokládají skutečnou prevalenci podstatně vyšší. Tato skutečnost je způsobena tím, že obvyklá doba mezi prvním patologickým zvýšením glykémie a obdobím, kdy je nemoc klinicky symptomatická, je okolo 10 let. Není-li diabetes diagnostikován v rámci preventivních prohlídek popřípadě při předoperačním vyšetření, přítomná neléčená porucha metabolismu významně zatěžuje jaterní buňky po relativně velmi dlouhou dobu. Na druhé straně, při vysoké prevalenci diabetu a nemalé prevalenci všech jaterních nemocí je nasnadě, že u řady nemocných dojde k prosté koincidenci onemocnění. Důkazy snášené v poslední době však jednoznačně potvrzují, že v řadě případů nejde pouze o prostou koincidenci, nýbrž o kauzální vztah. Dlužno podotknouti, že nejčastěji je studován vztah mezi diabetem 2. typu a jaterními chorobami. I v dalším textu, pokud není výslovně uvedeno jinak, se hovoří o diabetu 2. typu.

Hepatitida C

Podle statistických údajů ze západních zemí se hepatitida C řadí k nejčastějším příčinám poškození jater. Protilátky proti viru hepatitidy C jsou prokazatelné v běžné populaci (podle různých studií) v 0,8–1,5 %, u nemocných s diabetem je to však okolo 4–8 %. U nemocných s chronickou formou hepatitidy C vzniká diabetes ve více než 20 %, diabetes se rozvine u nemocných po transplantaci jater pro chronickou hepatitidu C téměř u 2/3 osob. U pacientů, kteří podstoupili transplantaci z jiné základní příčiny, je to

u méně než 1/10 osob. Podle posledních údajů, které jsou k dispozici, lze tedy hepatitidu C považovat za nezávislý predikční faktor pro vznik diabetu. Analýzy vzorků zemřelých ukazují, že lze prokázat genom viru hepatitidy C i v buňkách pankreatu. Nakolik tyto nálezy mohou být v příčinné souvislosti se vznikem diabetu nelze v současnosti jednoznačně říci (2, 3).

Hepatocelulární karcinom

Vztah tohoto nádorového onemocnění k jaterní cirhóze je dlouhou dobu znám. Epidemiologické analýzy ukazují, že také diabetes významným způsobem zvyšuje relativní riziko pro vznik karcinomu jater (relativní riziko pro jaterní karcinom u osob s diabetem je 2,8–3,0). Přítomnost diabetu významně zhoršuje prognózu nemocných po resekci jater právě pro karcinom. Jaké jsou etiopatogenetické vztahy, jaké jsou souvislosti s jinými typy poškození jater u diabetiků a karcinomem zatím podrobně analyzováno nebylo (4).

Toxické poškození jater

Je nepochybné, že jaterní buňka zatížená nároky patologicky změněného metabolismu při diabetu se bude hůře vyrovnávat s toxickými vlivy, neboť nutně musí mít sníženou funkční rezervu. Klinické zkušenosti učí, že velká většina léků může poškodit jaterní buňky. Není tomu jinak i v případě léků užívaných v léčbě diabetu.

Glitazony – v současnosti snad nejznámější hepatotoxický lék, troglitazon, byl po úmrtí několika desítek osob na akutní jaterní selhání stažen z trhu. I ještě v současnosti se diskutuje o tom, zdali tato komplikace je efektem celé skupiny chemickou strukturou příbuzných léků, či zda podávání nových derivátů nebude tímto nežádoucím účinkem zatíženo. Pioglitazon i rosiglitazon mají jinou strukturu postranního řetězce molekuly, zdá se, že se tím minimalizuje riziko hepatotoxicity, i když se sporadicky popisuje poškození jater v důsledku užívání těchto látek. Základní efekt – zlepšení inzulinové senzitivity by však měl naopak

prospěť jaterní buňce, neboť je provázen vedle jiných změn i snížením plazmatické koncentrace volných mastných kyselin a tím i snížením metabolické nálože jaterní buňky.

Deriváty sulfonylurey – relativně typickým projevem může být intrahepatální cholestáza (i s fatálním průběhem, glibenklamid), vzácnějším projevem jaterního poškození je granulomatózní hepatitida (glibenklamid), forma akutní hepatitidy (gliklazid).

Biguanidy – z hlediska potenciálního vzniku jaterního poškození se jeví být v současnosti jediný používaný představitel této skupiny bezpečný. Význam vztahu k poruchám jater však tkví v tom, že právě u osob se sníženou funkční rezervou jaterního parenchymu při jaterních nemocech může dojít v důsledku podání metforminu k rozvoji často fatální laktátové acidózy.

Inzulín – spíše jako kuriozitu můžeme vzít jedno sdělení, které popisuje rozvoj akutního poškození jater po podání inzulínu. Naopak, je velmi pravděpodobné, že při závažném poškození jaterního parenchymu v důsledku neléčeného nebo špatně léčeného diabetu je inzulín lékem volby. Po kompenzaci dochází k normalizaci hluboce narušených metabolických cest s následným zlepšením poškození jaterní buňky, jehož korelátem je snížení aktivity transamináz v séru.

Steatóza, steatofibróza

Jaterní steatóza je velmi frekventním nálezem nejen u diabetiků, ale i u osob s obezitou a s hyperlipoproteinémií. Prosté zmnožení tuku v jaterní buňce sice snižuje její funkční rezervu a tedy odolnost proti jinému poškození, ale pravděpodobně samo o sobě není nálezem, který by zásadním způsobem ovlivnil prognózu nemocného. Nicméně část pacientů se steatózou má významně zmnožené vazivo v mezibuněčném prostoru a přítomnou patologickou celulizaci v portálních prostorech. V anglosaské literatuře je pro tento patologicko-anatomický obraz používán název nealkoholová steatohepatitida (NASH, Ludwig, 1980). Do popředí zájmu se tato jednotka dostala právě v souvislosti s diabetem. Prevalence tohoto nálezu je velmi vysoká právě u obezních a u diabetiků. To by ještě nebylo tak závažné jako zjištění, že právě u osob, které mají steatózu provázenou významnou zánětlivou celulizací periportálních prostorů se současným zmnožením vaziva lze až u 1/3 nemocných očekávat přechod do jaterní cirhózy během 10 let. Jestliže na jedné straně pomyslné škály stojí v podstatě benigní prostá steatóza, na druhé straně je právě steatofibróza s významnou zánětlivou celulizací, jejíž prognóza je poměrně vážná. Etiologicky se pojí k diabetu přítomností inzulínové rezistence s následným zvýšením plazmatické koncentrace volných mastných kyselin a jejím zvýšeným přísunem do jaterních buněk. K přechodu prosté benigní steatózy do prognosticky závažnější steatofibrózy bude patrně zapotřebí dalšího inzultu, o jehož povaze se zatím mnoho neví. Poměrně slibná se jeví teorie, která vysvětluje tento přechod působením oxidačního stresu, zvýšené lipoperoxidaci v souvislosti se zvýšením ukládání triacylglycerolů. Významnou úlohu v těchto procesech patrně hraje TNF-alfa (5, 6).

Spolu se zvyšující se prevalencí obezity, hyperlipoproteinemii a diabetu se logicky zvyšuje prevalence steatózy v populaci. Můžeme tedy předpokládat, že dojde k postupnému zvyšování prevalence i závažnější formy – steatofibrózy (nealkoholové steatohepatitidy), na což může v brzké době navázat zvýšení prevalence jaterní cirhózy. Závažné patologické nálezy jsou nyní zachycovány i u poměrně mladých jedinců v USA, což je kladeno právě do souvislosti s tzv. epidemií obezity (postihující i mladé jedince).

I přes poměrně obsáhlé práce, které byly věnovány tomuto problému, nelze t. č. jednoznačně říci, že NASH v pojetí anglosaských autorů je diagnóza, která „má právo“ na samostatnou existenci, nicméně nelze pochybovat o tom, že se komplikovaná forma steatózy související s diabetem resp. obezitou stává závažným zdravotnickým problémem. Nutno však zdůraznit, že nemáme v současnosti spolehlivý neinvazivní diagnostický algoritmus, který by umožnil jasně definovat jedince ohrožené přechodem prosté steatózy do jaterní cirhózy. Jistým vodítkem by snad mohlo být významné patologické zvýšení sérových transamináz přetrvávající i po důsledné kompenzaci diabetu s vyloučením podílu toxického působení medikamentů a alkoholu.

Cirhóza

U nemocných, kteří trpí jaterní cirhózou, je podstatně vyšší prevalence poruch glukózové tolerance než v běžné populaci. Přítomnost diabetu u nemocných s cirhózou je rizikovým faktorem z hlediska jejich prognózy (7).

Závěrem

Vztahy poruch metabolismu, v tomto případě diabetu, a jater jsou nutně těsné. Na základě současných znalostí můžeme říci, že v řadě případů je vztah mezi jaterní chorobou a diabetem podmíněn etiopatogeneticky. Přestože je nejčastější formou poškození jater u diabetiků prostá jaterní steatóza, reagující alespoň zčásti na komplexní intervenci základní metabolické poruchy, jsou tyto nemocní ne vzácně ohroženi agresivnější formou („steatohepatitida“), která vyžaduje speciální péči a sledování. Stejně jako nelze na jedné straně každé lehké zvýšení aminotransferáz u diabetika považovat za závažný nález a léčit je hepatoprotektiv, nelze je ani podceňovat. Jednoduše řečeno, posouzení stavu jaterního parenchymu u diabetika a jeho sledování bude zřejmě patřit do základního celkového vyšetření diabetologa či jiného odborníka, který se o tohoto pacienta stará (8).

Stávající informace o vztahu chorob jater a diabetu nejsou zajisté zcela úplné, komplexní, vše vysvětlující. Z pohledu diabetologa není řada prací, které byly otištěny i v renomovaných gastroenterologických časopisech zcela bez chyby z hlediska metodického (například v řadě ranějších prací není rozlišováno mezi diabetem 1. a 2. typu, definice diabetu je poměrně vágní apod.). Nicméně, jak už to bývá, jedná se o problematiku na pomezí dvou základních oborů vnitřního lékařství, spojenými silami lze

odkrýt mnohé nové souvislosti a skutečnosti a z nich vyvodit nová metodická doporučení, která mohou být ku prospěchu nemocných. Současně tyto nově se vynořivší souvislosti, stejně jako relativně nově objevené vztahy

mezi diabetem a kardiovaskulárními nemocemi, podporují ty hlasy, které horují za zachování jednotného základního oboru vnitřního lékařství.

Literatura

1. Brodanová, M. (2001): Diabetes mellitus a játra. Vnitř. Lék, 47, 238–244.
2. Knobler, H. (2000): Increased risk of type 2 diabetes in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. MayoClin. Proc., 75, 355–359.
3. Bigam, DL. Et al. (2000): Hepatitis C-related cirrhosis: a predictor of diabetes after liver transplantation. Hepatology, 32, 87–90.
4. La Vecchia, C. et al. (1997): Diabetes mellitus and the risk of primary liver cancer. Int. J. Canc., 73, 204–207.
5. Fong, GD. Et al. (2000): Metabolic and nutritional considerations in nonalcoholic fatty liver. Hepatology, 32, 3–10.
6. Cortez-pinto, H et al. (1999): Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome? Clin. Nutr., 18, 353–358.
7. Středa, M. (1986): Diabetes mellitus a onemocnění jater. Thomayerova sbírka 505, Avicenum, s. 84.
8. Chlup, R., Ehrmann, J. (2001): Zvláštnosti diagnostiky a léčby diabetu u jaterních onemocnění. Vnitř. Lék., 47, 320–323.

INFORMACE



Získejte 5 bodů do velké znalostní soutěže s Unasynem! Zúčastněte se semináře na téma „Betaktamová antibiotika v ordinaci praktického lékaře“ a získejte 5 bodů do slosování o 350 hodnotných cen!

Betaktamová antibiotika v ordinaci praktického lékaře

Polodenní seminář s občerstvením formou rautu

1. **Problematika rezistence komunitních bakteriálních patogenů k antibiotikům v regionu.**
Lokální situace citlivosti nejběžnějších patogenů k antibiotikům, účinnost antimikrobních léčiv na tyto patogeny.
2. **Betaktamová antibiotika, betaktamázy, inhibitory betaktamáz.**
Přehled nejčastěji používaných betaktamových antibiotik, vysvětlení nejčastějších příčin bakteriální rezistence, inhibitory betaktamáz – prostředek k překonání rezistence.
3. **Konzervativní a chirurgická léčba infekcí horních dýchacích cest.**
Multimediální prezentace operací v oblasti horních cest dýchacích, obsahuje atraktivní záběry natočené endoskopem. Přehled možností konzervativní léčby infekcí horních dýchacích cest.
4. **Unasyn v ordinaci praktického lékaře**
Unasyn – moderní širokospektré betaktamové antibiotikum chráněné inhibitorem betaktamáz.

Přednášejí prof. MUDr. Jiří Havlík, DrSc., prim. MUDr. Jiřina Hobstová, CSc., prim. MUDr. Martin Eber a další...

Akce bude certifikována českou lékařskou komorou.

Těšíme se na Vaši účast

29. 9. 2001	Hradec Králové	Konferenční centrum ALDIS
6. 10. 2001	Ústí nad Labem	Interhotel Bohemia
13. 10. 2001	Plzeň	Měšťanská beseda
20. 10. 2001	Ostrava	Hotel Polský dům
27. 10. 2001	České Budějovice	Konferenční centrum Gerbera
3. 11. 2001	Praha	Hotel Jalta
10. 11. 2001	Olomouc	Hotel Sigma
24. 11. 2001	Brno	Hotel Holliday Inn

Příhlášky na seminář zasílejte na adresu
MediServis Praha, P. O. Box 5
Sportovní 22, 101 00 Praha 10
tel. 0724/005674, 0603/256234
mediservispraha@seznam.cz

