

NEALKOHOLICKÁ STEATÓZA A STEATOHEPATITIDA

doc. MUDr. Radan Brůha, CSc., MUDr. Karel Dvořák

IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Nealkoholická steatohepatitida (NASH) je charakterizována poškozením jater, které je morfoloicky podobné poškození při abúzu alkoholu. Nejčastější příčinou NASH je metabolický syndrom s obezitou, inzulinovou rezistencí a hyperlipidemií. NASH může vést i k rozvoji jaterní cirhózy se všemi jejími komplikacemi. NASH se většinou objeví při náhodném zjištění vyšších transamináz. Diagnóza spočívá ve vyloučení jiných možných příčin steatotického poškození. Jaterní biopsie posoudí stupeň fibrózy i zánětlivého poškození, k odlišení od alkoholického původu většinou nevede. Léčba je empirická a zaměřuje se většinou na léčbu přítomného metabolického syndromu. Základem je redukce váhy, zvýšená fyzická aktivita a změna stravovacích návyků. Dále je třeba důsledně léčit hyperlipidemii (fibráty či statiny). Zkoušejí se též léky zvyšující citlivost k inzulinu (metformin, glitazony). U mnoha dalších léků, které mají působit protektivně přímo na jaterní buňky, nebyl jejich účinek dosud přesvědčivě prokázán (silymarin, esenciální fosfolipidy, ursodeoxycholová kyselina apod.).

Klíčová slova: nealkoholická steatohepatitida, NASH, metabolický syndrom, cirhóza.

NONALCOHOLIC STEATOSIS AND STEATOHEPATITIS

Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is characterized by liver impairment, which is morphologically similar to alcoholic liver disease. The most frequent cause of NASH is metabolic syndrome with obesity, insulin resistance and hyperlipidemia. NASH can lead to liver cirrhosis with its serious complications. The diagnosis of NASH is usually based on elevated liver enzymes and exclusion of other causes of liver disease. Liver biopsy is important for evaluation of fibrosis and inflammation but the differentiation from alcoholic aetiology is usually based on clinical data. The treatment is empiric and is directed to the treatment of metabolic syndrome. The basic intervention is weight reduction with physical activity and diet. Important is the treatment of hyperlipidemia (fibrates, statines). Clinical studies evaluating the effect of insulin-sensitizing medicaments (metformine, glitazones) are promising. The effect of many other medicaments protecting hepatocytes was not sufficiently proved (silymarin, essentielle phospholipids, ursodeoxycholic acid).

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, NASH, metabolic syndrome, cirrhosis.

Interní Med. 2007; 5: 210–212

Nealkoholická steatohepatitida (NASH) je charakterizována steatotickým poškozením jater (většinou makrovezikulární steatózou), které není způsobeno alkoholem (19). Podmínkou diagnózy není absolutní abstinence, NASH lze připustit i u pacientů požívajících alkohol v množství, které samo o sobě nezpůsobí jaterní poškození. Za „bezpečné“ množství alkoholu se většinou považuje 20 g/den u žen a o něco více u mužů (20–40 g/den) (22).

Morfoloicky nacházíme v játrech řadu změn od prosté steatózy až po steatohepatitidu (včetně Malloryho hyalínu a pericelulární fibrózy) nebo cirhózu, a proto je přesnější používat označení NAFLD (z angličtiny: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease), které zahrnuje jak steatózu, tak zánětlivé poškození či pokročilejší fáze jaterního poškození. Histologicky nelze NAFLD odlišit od poškození při abúzu alkoholu, rozlišení musí být založeno na klinickém vyšetření a anamnéze (24). Rozlišení mezi prostou steatózou a steatohepatitidou je zcela zásadní: steatóza je benigní onemocnění, naproti tomu steatohepatitida přechází až u 20 % nemocných do stadia jaterní cirhózy, a je tak asi nejčastější příčinou tzv. kryptogenní cirhózy (8).

Nejčastější příčinou NAFLD je metabolický syndrom (tabulka 1), charakterizovaný přítomností obezity, diabetu, hypertenze a hypertriglyceridemie (9). Základním patofyziologickým podkladem tohoto

Tabulka 1. Nejčastější příčiny NAFLD

metabolický syndrom
léky: kortikoidy, tamoxifen, amiodaron, diltiazem, inhibitory proteáz
kompletní parenterální výživa
syndrom krátkého střeva či bakteriální přerůstání
vzácné stavy: lipodystrofie, hypo- či abetalipoproteinemie, Weber-Christianův sy.

syndromu je inzulinová rezistence. Tu nalezneme u 98 % pacientů s NAFLD a samotný metabolický syndrom u 80 % pacientů s NAFLD. Naopak platí, že NAFLD se vyskytuje až u 1/3 nemocných s metabolickým syndromem a z nich až u 1/3 má charakter steatohepatitidy. Pacienti s jaterní cirhózou na podkladě NAFLD mají přitom horší prognózu než pacienti s cirhózou jiné etiologie (pravděpodobně vzhledem ke komorbiditám) (8).

Prevalence NAFLD není přesně známa, neboť většina studií založených na hodnocení jaterních biopsií je ovlivněna výběrem pacientů. Na základě populačních studií se předpokládá, že NAFLD je přítomno u 16–23 % populace (5) a samotný NASH u 1–2 % populace (13).

Diagnóza

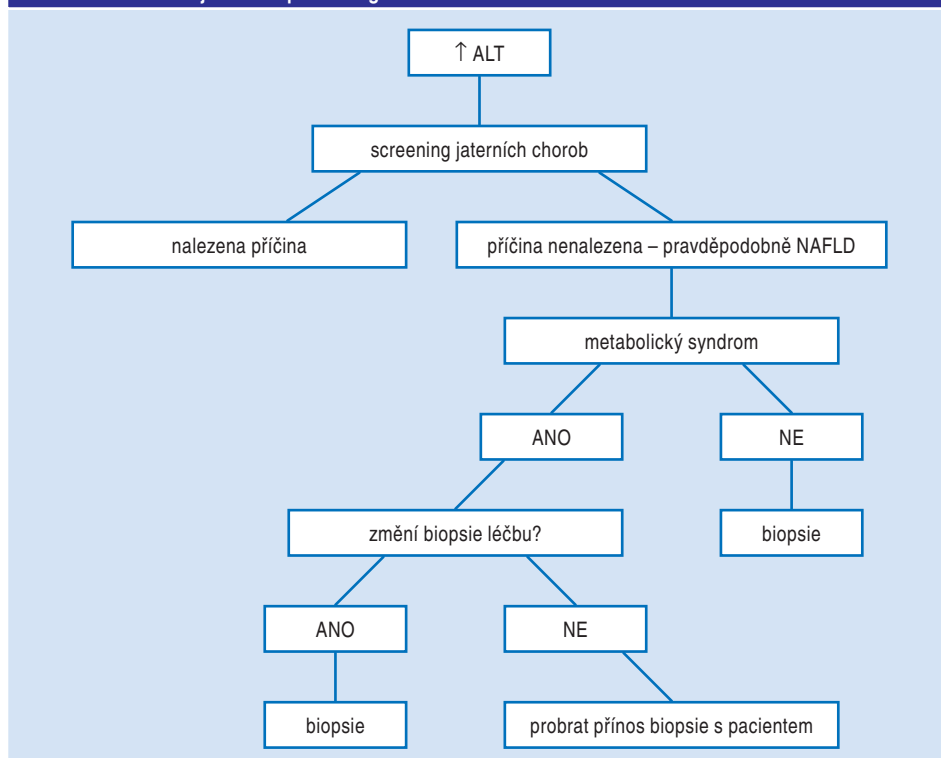
Klinicky se NAFLD může projevit únavou, malátností, břišním dyskomfortem a vzácně i známkami ja-

terní insuficience nebo portální hypertenze při cirhóze. Většinou je však klinicky němý a diagnostikuje se na základě náhodně zjištěné elevace transamináz (20). Po přítomnosti NAFLD bychom měli cíleně pátrat u pacientů s rizikovými faktory, jako jsou obezita, diabetes nebo hyperlipidemie. Při fyzikálním vyšetření je nezbytné posoudit základní antropometrii, t.j. alespoň stanovit BMI a změřit obvod pasu. U poloviny pacientů s NAFLD nalezneme hepatomegalii, naopak projevy jaterní insuficience jsou vzácné.

Diagnóza NAFLD vyžaduje vyloučení všech jiných příčin jaterního poškození – především požívání nadměrného množství alkoholu, chronických virových hepatitid B a C, autoimunního poškození, polékové poškození a některých metabolických chorob (Wilsonova choroba, hemochromatóza, porfyrie).

Typické je jen lehké – 2–3násobné zvýšení transamináz a poměr AST/ALT menší než 1. Naopak poměr AST/ALT vyšší než 2 ukazuje s velkou pravděpodobností na poškození alkoholem. Je vždy složité vyloučit nadměrné požívání alkoholu, neboť GMT bývá při NAFLD zvýšena téměř konstantně (10). Musíme proto vzít v úvahu řadu laboratorních parametrů, z nichž nejspolehlivější je přítomnost makrocytózy a vyššího CDT u alkoholiků (12). Dále je nezbytná podrobná anamnéza pacienta, zhodno-

Obrázek 1. Postavení jaterní biopsie v diagnostice NAFLD



cení údajů od rodiny a eventuálně psychologické vyšetření.

Často nalezneme vyšší hodnotu ferritinu, který souvisí spíše se zánětlivým poškozením jaterního parenchymu než se zvýšeným obsahem železa v játrech (7). Až u 1/4 pacientů s NAFLD můžeme v séru nalézt různé autoprotilátky (ANA, SMA, případně AMA), pro které jsou typické nízké a kolísající hladiny (18). Součástí vyšetření pacienta s podezřením na NAFLD by mělo být posouzení inzulínové rezistence. Standardní vyšetření euglykemického clampu je příliš složité pro běžnou praxi, a proto byly vyvinuty některé alternativní modely – např. HOMA index posuzující citlivost k inzulínu pomocí hodnoty glykémie nalačno a hladiny inzulínu v séru (21). Praktické využití tohoto i dalších modelů je však také problematické, a proto se většinou spokojíme s běžným vyšetřením glukózového metabolismu pomocí glukózového tolerančního testu, C-peptidu a dalších.

Sonograficky většinou nalezneme typická „steatotická“ játra, v pokročilejší fázi pak známky fibrózy či cirhotické přestavby. Další zobrazovací metody (např. CT či MR) většinou nejsou potřebné.

Jaterní biopsie není nutnou podmínkou diagnózy NAFLD (obrázek 1), poslouží však k odlišení prosté steatózy od steatohepatitidy, fibrózy a cirhózy. V současnosti neexistuje neinvazivní vyšetření, které by jaterní biopsii v posouzení zánětlivých změn a stupně fibrózy spolehlivě nahradilo. Těžké zánětlivé změny mohou být přítomny i u pacientů s jen minimálně vyššími transaminázami (6). Biopsie by měla být provedena za těchto situací:

- Pokud si nejsme diagnózou jisti.
- U pacientů, kteří nemají metabolický syndrom, a diagnózu NAFLD přesto zvažujeme.
- U pacientů, u kterých nález těžké steatohepatitidy změni léčebný postup – například agresivní léčba obezity (bandáž žaludku apod.).
- Pokud máme podezření na těžkou steatohepatitidu nebo počínající cirhózu.

V každém případě je nezbytné s pacientem probrat přínos a eventuální rizika jaterní biopsie. Biopsii lze například odložit o 6 měsíců, domluvit se s pacientem na změně životního stylu – tj. zvýšení fyzické námahy (cvičení), dietních opatřeních a absolutním vyloučením alkoholu. Pokud i potom bude mít pacient vyšší transaminázy, je vhodné biopsii provést (11). Na provedení biopsie bychom měli dále naléhat u pacientů s podezřením na NAFLD starších než 45 let, kteří jsou obézní nebo mají diabetes – až u 2/3 takových pacientů můžeme nalézt pokročilou fibrózu (3).

Léčba

Léčba NAFLD je založena spíše na empirických zkušenostech než na výsledcích klinických studií. Spočívá v důsledné léčbě přítomných rizikových faktorů – tj. diabetu, hyperlipidemie a především obezity.

- **Fyzická aktivita.** Základem režimové léčby musí být pravidelné fyzické cvičení (rotoped, kolo alespoň 3–4x v týdnu, nejméně po 30 minutách) a změna stravovacích návyků. Při snížení

energetického příjmu spolu se zvýšením energetického výdeje dojde k významnému poklesu transamináz i zlepšení histologického nálezu u původně obézních pacientů (2, 25).

- **Hypolipidemická léčba.** Účinek fibrátů v léčbě NASH je otázný, i když je popsán pokles transamináz u pacientů při léčbě gemfibrozilem (4). Překvapivě málo je známo o účinnosti statinů – byl například popsán pokles transamináz u nevelké skupiny pacientů s NASH léčených atorvastatinem (14).
- **Látky zvyšující citlivost k inzulínu.** Vzhledem k jasnému vztahu mezi NAFLD a inzulínovou rezistencí je použití těchto preparátů logickým krokem. Bylo prokázáno, že při podávání metforminu dojde až u 60 % pacientů s NASH k poklesu transamináz; histologické zlepšení však není průkazné (26). Slibnější se zdá použití gli-tazonů – při 12měsíční léčbě rosiglitazonem ve skupině 30 pacientů s NASH došlo k významnému zlepšení histologického nálezu a k poklesu transamináz (23).
- **Odstranění faktorů,** které se mohou spolupodílet na poškození jater – tj. především minimalizace příjmu alkoholu a odstranění hepatotoxických léků.

Dále se s rozporuplnými výsledky zkouší anti-oxidanty (vitamin E (15), C, silymarin), hepatoprotektiva (ursodeoxycholová kyselina (16, 17), S – adenosyl methionin, betain (1), esenciální fosfolipidy), látky působící proti TNF (pentoxifylin, adiponectin). Účinek těchto léků podávaných s cílem přímého působení na játra nebyl dosud uspokojivě prokázán žádnou klinickou studií.

Závěr

NAFLD je častější onemocnění, než se dosud předpokládalo, můžeme ho diagnostikovat i u konzumentů malého množství alkoholu. Prognóza se liší dle stupně zánětlivého poškození a přítomnosti fibrózy, je častou příčinou tzv. kryptogenní jaterní cirhózy. Léčba je empirická a většinou je zaměřena na přítomný metabolický syndrom. Dále se používá mnoho léků působících přímo na játra, jejich účinek zatím nebyl přesvědčivě prokázán.

doc. MUDr. Radan Brůha, CSc.
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
e-mail: bruha@cesnet.cz

Literatura

1. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, et al. Betaine, a promising new agent for patients with non-alcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2711–2717.
2. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P: Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991; 12: 224–229.
3. Angulo P, Keach JC, Bažte KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356–1362.
4. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 384.
5. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000; 132: 112–117.
6. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2467–2474.
7. Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2004; 39: 179–187.
8. Caldwell SH, Oelsner DH, Lezzoni JC, et al. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999; 29: 664–669.
9. Cleeman JI. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
10. Cortez-Pinto H, Baptista A, Camil E, et al. Nonalcoholic steatohepatitis clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 172–179.
11. Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH): diagnosis and clinical course. *Best Practise Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 1089–1104.
12. Dousa M, Zima T, Bruha R, Svestka T, Petryl J. Sensitivity and specificity of CDT in the evaluation of alcohol abuse in cirrhotic patients. *Gut* 2006; 55 (Suppl. NO V): A 307.
13. Ground KE. Liver pathology in aircrew. *Aviat Space Environ Med* 1982; 53: 14–18.
14. Kiyici M, Gulten M, Gurel S, et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 713–718.
15. Kugelmas M, Hill DB, Vivian B, et al. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology* 2003; 38: 413–419.
16. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996; 23: 1464–1467.
17. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39: 770–778.
18. Loria P, Lonardo A, Leonardi F, et al. Non-organ-specific autoantibodies in nonalcoholic fatty liver disease: prevalence and correlates. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 2173–2181.
19. Ludwig J, Viggiano RT, McGill DB, Ott BJ. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experience with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434–438.
20. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413–1419.
21. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–419.
22. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202–1219.
23. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeider KR, Oliver D, Bacon B. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR- ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003; 38: 1008–1017.
24. Teli M, James OF, Burt AD, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995; 22: 1714–1719.
25. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997; 27: 103–107.
26. Uygur A, Kadayifci A, Isik AT, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 537–544.