

Nealkoholové ztučnění jater v klinické praxi (NAFL)

prof. MUDr. Petr Hůlek, CSc.¹, MUDr. Irma Dresslerová²

¹II. interní gastroenterologická klinika LF UK Hradec Králové

²I. interní kardiologická klinika FN Hradec Králové

Metabolický syndrom (MS) je jedním z nejrozšířenějších onemocnění v tzv. vyspělých zemích, které úzce souvisí s výskytem kardiovaskulárních, ale i jiných onemocnění. Jeho hlavním znakem je abdominální typ obezity se zmnožením viscerálního tuku a s ním související inzulinová rezistence. K dalším hlavním rysům patří porucha glukózového metabolismu, dyslipidemie a arteriální hypertenze. S metabolickým syndromem úzce souvisí i jaterní steatóza, která je ve většině případů benigním a reverzibilním poškozením jater. Za určitých okolností se však k prosté steatóze může přidat zánětlivá složka a nemoc může přes obraz NASH (nealkoholové steatohepatitidy) a jaterní fibrózy vyústit až v jaterní cirhózu a hepatocelulární karcinom. V anglosaské literatuře se tyto jednotlivé stupně jaterní choroby (prostá jaterní steatóza, steatohepatitida, fibróza i cirhóza) nazývají souhrnně NAFLD (non alcoholic fatty liver disease). Zatímco prostá steatóza není pro svého nositele nebezpečná, NASH je začátkem rozvoje cirhózy. Etiopatogeneze NASH má shodné rysy s etiopatogenezí inzulinové rezistence a metabolického syndromu. Ačkoliv zlatým standardem diagnostiky zůstává jaterní biopsie, zdá se, že se rýsují i nové diagnostické postupy, které by mohly neinvazivně odlišit prostou steatózu od NASH. V terapii se zkoušejí režimová opatření, léky, které snižují inzulinovou rezistenci, a uplatňují se tak současně v terapii diabetu 2. typu, ale testuje se i řada dalších léků. Zatím však chybí dostatek randomizovaných, dvojité slepých placebem kontrolovaných studií, kde by výsledek léčby byl ověřen i histologicky. Stále zůstává řada neobjasněných problémů jak v etiopatogenezi NAFLD a NASH, tak v jejich diagnostice a léčbě.

Klíčová slova: metabolický syndrom, steatóza, NAFL, NAFLD, NASH, inzulinová rezistence.

Non-alcoholic fatty liver in clinical practice

Metabolic syndrome (MS) is one of the most widely spread diseases in so-called developed countries that is closely linked to the occurrence of cardiovascular as well as other diseases. Abdominal obesity with excess visceral fat and the associated insulin resistance is the main feature. Other main features include impaired glucose metabolism, dyslipidaemia, and arterial hypertension. Metabolic syndrome is closely related to hepatic steatosis that, in the majority of cases, is a benign and reversible liver injury. Under certain circumstances, however, simple steatosis can be accompanied by an inflammatory component and the condition may progress to NASH (non-alcoholic steatohepatitis) and liver fibrosis, ultimately resulting in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. In the English literature, these particular stages of liver disease (simple hepatic steatosis, steatohepatitis, fibrosis, and cirrhosis) are collectively referred to as NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease). While simple steatosis is not dangerous to the sufferer, NASH is the beginning of the development of cirrhosis. The aetiopathogenesis of NASH shares common features with that of insulin resistance and metabolic syndrome. Although liver biopsy remains the gold standard of diagnosis, novel diagnostic procedures seem to be emerging that could distinguish simple steatosis from NASH in a non-invasive manner. The treatment involves lifestyle measures and drugs reducing insulin resistance, thus also used in the treatment of type 2 diabetes; in addition, a number of other drugs are also being tested. So far, however, there is a lack of randomized, double-blind, placebo-controlled studies wherein the treatment outcome would be confirmed by histology. A number of issues still remain to be elucidated in both the aetiopathogenesis of NAFLD and NASH and in their diagnosis and treatment.

Key words: metabolic syndrome, steatosis, NAFL, NAFLD, NASH, insulin resistance.

Interní Med. 2015; 17(5): 224–226

Definice

Nealkoholové (nesprávně nealkoholické) ztučnění jater je prostou steatózou. Nejčastěji je prvním stupněm (často jen jediným) poškozením jater, kdy se v hepatocytech akumuluje tuk v podobě kapének. Obrovský počet kapének tak vytváří množství rozhraní konzistencí mezi tukem a cytoplazmou buněk, která jsou snadno prokazatelná ultrazvukem.

To, že je jaterní steatóza prvním stupněm poškození jater při nadměrném pití alkoholu, je už dlouho známé.

Že ale jaterní steatózu mívají lidé, kteří alkohol buď vůbec nepijí či jej pijí málo, se ví jen několik desítek let. Problém je v tom, že takových nemocných výrazně přibývá. Steatózu

mají lidé s nadváhou, arteriální hypertenzí, hyperlipoproteinemií a diabetem 2. typu, tedy lidé trpící metabolickým syndromem.

Metabolický syndrom je definován jako přítomnost nejméně 3 abnormalit z následujících 5.

- Obvod pasu u mužů více než 94 cm či 80 cm u žen
- Hladina sérových triglyceridů více než 1,7 mmol/l
- Hladina sérového HDL pod 1,0 mmol/l či u žen pod 1,3
- Krevní tlak vyšší než 130 mmHg v systole či 85 mm Hg v diastole
- Hladina glukózy nalačno vyšší než 5,6 mmol/l nebo přítomnost už rozvinutého DM 2. typu

Oficiálně mezi uvedené abnormality jaterní steatóza nepatří, přestože řada autorů ji do metabolického syndromu zařazuje.

Steatóza znamená poškození více než 5 % hepatocytů tukem.

Pokud je poškozeno do 33 % hepatocytů, mluvíme o lehké steatóze, středně těžká má mezi 33 a 66 % a těžká steatóza nad 66 % hepatocytů poškozených akumulovaným tukem.

Nealkoholové ztučnění jater (NAFL – nonalcoholic fatty liver) je prvním stupněm NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease – nealkoholové jaterní choroby), která kromě prosté steatózy (NAFL) zahrnuje další stadium, kterým je NASH (non alcoholic steatohepatitis – nealkoholová steatohepatitida),

kteřá dále může přejít do fibrózy, cirhózy a často též hepatocelulárního karcinomu.

NAFLD je tedy zkratkou anglického názvu pro komplex na sebe navazujících poškození jater. Co rozhoduje o progresi ze steatózy (NAFL) do zánětu (NASH), zatím není jasné.

Přibývání nemocných s metabolickým syndromem ale jednoznačně vede k nárůstu počtu nemocných s jaterní cirhózou vyvinutou na podkladě NASH, kterou jsme dříve často označovali za kryptogenní jaterní cirhózu.

Nealkoholová znamená, že nemocný alkohol nepije vůbec nebo velmi málo (pro muže maximálně do 40 g čistého alkoholu za den). Zde je nutné si uvědomit, že řada nemocných množství vypitého alkoholu správně nepřiznává, a také, že díky individuálním rozdílům vůči toxickému vlivu alkoholu může dávka 40 g/den už být pro řadu lidí dávkou játra poškozující.

AASLD – Americká asociace pro studium jater – definuje jako nadměrný příjem alkoholu takový, který za týden převyší 210 g u mužů a 140 g u žen v posledních dvou letech.

Prevalence

Údaje o prevalenci NAFL či NAFLD z ČR nemáme. Z USA jsou dostupné údaje pro NAFL v rozmezí od 16 do 87 % podle toho, která skupina nemocných je sledována (nejnižší výskyt steatózy je u „zdravé“ populace, nejvyšší u obézních osob s diabetem 2. typu). NASH lze prokázat u 3–5 % nemocných s NAFL.

Diagnostika

Pro diagnózu nealkoholového ztučnění, tedy steatózy (NAFL), stačí ultrazvukové vyšetření.

Pro diagnózu NASH je nutná jaterní biopsie. Patolog ve vzorku jaterní tkáně hodnotí stupeň steatózy, aktivitu zánětu a fibrózu, tedy S.A.F. skóre.

Tabulka 1.

Steatóza (0–3)
1 = 5–33 %
2 = 34–66 %
3 = nad 66 %
Aktivita (0–4)
balónování (0–2) + lobulární zánět (0–2)
Fibróza: (0–4)
1 = perisinusoidální fibróza
2 = perisinusoidální + periportální
3 = přemostující
4 = cirhóza

Jaterní biopsie je indikována u nemocných s opakovaně vyššími jaterními testy. Biopsii jater řada nemocných odmítá, a proto se (i vzhledem k velkému počtu nemocných) řada lékařů uchyluje jednak k sérovým markerům

jaterního zánětu a fibrózy, jednak k metodě zvané elastografie. Sérových markerů je celá řada, jsou omezeně dostupné a interpretace jejich výsledků není jednoduchá. Proto až zavedení měření elasticity jaterní tkáně (jaterní elastografie) pomocí poněkud se lišících fyzikálních principů, vzbudilo mezi hepatology značný zájem. Je neinvazivní a poměrně přesné, což prokázala řada studií porovnávajících elastografii s jaterní biopsií. Snížená elasticita jater je obrazem tvorby vaziva v játrech, tedy finálním produktem zánětu. Dobře koreluje s výškou portálního tlaku.

Terapie

Prostou jaterní steatózu neléčíme. Stačí správně léčit jednotlivé složky metabolického syndromu, protože nemocní nejsou ohroženi jaterním selháním, ale kardiovaskulárními komplikacemi. Z výše uvedeného ale platí, že je velmi důležité identifikovat a léčit nemocné s NASH a dalšími stadii NAFLD.

Informací o efektivní terapii NASH je zatím málo, i když přibývají. Základní je redukce váhy a zvýšení fyzické aktivity, které spolehlivě účinkují. Dále pak správná terapie komponent metabolického syndromu, tedy správná terapie diabetu, arteriální hypertenze, lipidového metabolismu. Mezi všeobecná doporučení patří užívání vitaminu E (ne však u diabetiků), či užívání ursodeoxycholové kyseliny.

Příkladem ve studiích prokázané účinné terapie NASH u diabetiků je léčba liraglutidem a remogliflozinem. V obou studiích však při užívání těchto léků došlo ke snížení hmotnosti nemocných, a proto je otázkou, zda zlepšení jaterních nálezů nebylo vlastně více důsledkem snížení hmotnosti než samotných léků.

Liraglutid (analog GLP-1, glukagon like peptidu) používaný v terapii DM 2. typu je látka podobná GLP1, který je produkován střevem. Vede ke zpomalení vyprazdňování žaludku, snížení produkce glukózy játry, zvýšení sekrece inzulínu a snížení chuti k jídlu. Liraglutid prokazatelně vedl ke zlepšení histologických nálezů u nemocných s NASH společně se snížením BMI a zlepšením kompenzace diabetu (poklesu hodnot glykovaného hemoglobinu).

Ve studii LEAN podávání liraglutidu (Victozy) po dobu 48 týdnů v porovnání s placebem vedlo ke zlepšení histologického nálezu u 9 ze 23 nemocných s metabolickým syndromem.

Remogliflozin, lék ze skupiny gliflozinů, které brání zpětnému vychytávání glukózy v ledvinách a způsobují glykosurii, vedl v průběhu 12 týdnů užívání u 42 %

nemocných z celkového počtu 336 ke zlepšení ALT včetně zlepšení inzulínové senzitivity a poklesu BMI.

Velmi slibnou látkou je dále elafibronor (GFT505) firmy Genfit, která postoupila do fáze 3. klinického zkoušení. To je duální PPAR alfa/delta agonista, který zatím prokazuje až „záračný“ vliv na hospodaření s energií, snižuje inzulínovou rezistenci, působí protizánětlivě a antifibroticky atd.

Pro každodenní praxi je podstatné snažit se každý UZ nález jaterní steatózy po určitou dobu sledovat pomocí jaterních testů (ALT, AST, ALP, GGT). Pokud jsou jaterní testy normální nebo do dvojnásobku normy a nemocný má metabolický syndrom, pak je nutná správná terapie komponent metabolického syndromu. Nejméně 1× za rok je vhodné jaterní testy zopakovat.

Pokud jsou testy opakovaně vyšší s několikaměsíčním odstupem, pak je nutné nemocného odeslat k podrobnějšímu hepatologickému vyšetření. Při něm bude zvažována kromě elastografie také jaterní biopsie. V případě průkazu NASH bude nemocný nadále sledován stran rozvoje jaterní cirhózy, portální hypertenze a hepatocelulárního karcinomu. Tedy bude podstupovat pravidelné kontroly endoskopické, ultrazvukové, biochemické, bude mu podáván betablokátor.

Přestože doposud nemáme účinnou terapii NASH, „pouhé“ sledování nemocných snižuje výskyt epizod krvácení z jícnových varixů a daří se zachytávat hepatocelulární karcinom v časnějších, tedy kurabilních stadiích.

Je nutné ale uvést, že existují případy rozvoje hepatocelulárního karcinomu „pouze“ v terénu NASH.

Je nutné vědět, že občas se prostá steatóza objeví u nemocných štíhlých a bez diabetu, i když nepijí alkohol.

Vzhledem k tomu, že doposud není dostupná efektivní terapie NASH, je zřejmé, že je velmi důležitá prevence rozvoje metabolického syndromu a tím i NASH. Nejlepší prevencí je rozumný příjem energie, pohyb a zřejmě i pití kávy.

Závěr

Nemocní s prostou jaterní steatózou při metabolickém syndromu jsou daleko více ohroženi smrtí z kardiovaskulárních příčin. Nemocní s nealkoholovou steatohepatitidou umírají na jaterní důsledky.

Dnes hepatologové vědí, že játra lze nejen propít, ale také „projít“.

Poslouchají a čtou stejná témata jako diabetologové, kardiologové, výživoví poradci a další specialisté.

Protože léčba společných nemocných není lehká, je logické, že se pozornost všech obrací k prevenci a k záchytu prvních známek metabolického syndromu a v případě jater k zachycení prosté steatózy, kdy je ještě čas pro vhodnou terapii.

Lidé tloustnou a v důsledku nadměrného kalorického příjmu a snížením fyzické aktivity trpí řadou nemocí. Dokud ale nedokážeme „léčit“ nadměrný kalorický příjem (stejně jako nadměrné pití alkoholu), budeme jen hasit požár, ke kterému nemuselo dojít.

Literatura

1. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. *J Hepatol* 2012; 57: 309–420.
2. AASLD PRACTICE GUIDELINE, The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Hepatology 4/2012 https://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/NonalcoholicFattyLiverDisease2012.pdf.
3. <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/nonalcoholic-fatty-liver-disease/basics/alternative-medicine/con-20027761>.
4. Metabolický syndrom a játra (NAFLD/NASH) Hůlek P, Dresslerová I. *Vnitř Lék* 2009; 55(7–8): 646–649.
5. Jaterní steatóza nevyvolaná alkoholem: diagnostika a léčba J. Horák *Medicína po promoci* 1/2014 <http://www.tribune.cz/clanek/32279-jaterni-steatoza-nevyvolana-alkoholem-diagnostika-a-lecba>.
6. Nealkoholická steatohepatitida P. Trunečka. <http://www.remedia.cz/Okruhy-temat/Hepatologie/Nealkoholicka-steatohepatitida-a-moznosti-jeji-lecby/8-16-ia.magarticle>.

aspx

7. Svačina Š, et al. Metabolický syndrom, 80-7254-782-8, 2006.

8. Two Diabetes Drugs May Ease Fatty Liver Diseases M. E. Tucker April 2015 <http://www.medscape.com/viewarticle/843636-print>.

Článek přijat redakcí: 31. 8. 2015

Článek přijat k publikaci: 26. 10. 2015

prof. MUDr. Petr Hůlek, CSc.

II. interní gastroenterologická klinika

LF UK Hradec Králové

Šimkova 870, 500 36 Hradec Králové

hulek@fnhk.cz
