

Nealkoholová tuková choroba pečene – závažná komorbidita diabetu

Mária Belovičová^{1,2,3}, Valéria Mašterová^{4,5}

¹ Bardejovské Kúpele a. s.

² Interná ambulancia so zameraním na diagnostiku a liečbu chorôb pečene, Remedium s.r.o.

³ VŠ zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety Bratislava, pracovisko Bardejov a Michalovce

⁴ VŠ zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety Bratislava

⁵ Fakulta zdravotníckych odborov, Prešovská univerzita

Abstrakt

Nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD) predstavuje široké spektrum klinicko-patologických stavov (jednoduchá steatóza – steatohepatitída – cirhóza pečene s jej komplikáciami). Rizikovými faktormi pre rozvoj NAFLD sú obezita, diabetes mellitus 2. typu (DM2T), hypertriglyceridémia. NAFLD spojená predovšetkým s DM2T a metabolickým syndrómom je celosvetovo najčastejšie chronické ochorenie, ktoré postihuje 15–40 % svetovej populácie. Tranzientná elastografia (TE) je neinvazívna nebolestivá metodika, ktorá meria tuhosť tkaniva pečene (liver stiffness). Dá sa použiť v rámci monitorovania stavu pacienta ako aj na skrýning chronických chorôb pečene. Vzhľadom na vysokú prevalenciu NAFLD u pacientov s DM2T by títo pacienti mohli profitovať zo skrýningu chorôb pečene prostredníctvom TE. Je potrebná interdisciplinárna spolupráca viacerých odborníkov za účelom včasnej diagnostiky NAFLD a zabránenia jej neskorých komplikácií. Autori v článku stručne uvádzajú klinický obraz, diagnostiku a liečbu NAFLD.

Kľúčové slová: diabetes mellitus 2. typu – NAFLD – nealkoholová tuková choroba pečene – obezita – tranzientná elastografia

Nonalcoholic fatty liver disease – a serious comorbidity of diabetes

Abstract

NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease – represent a wide spectrum of clinical and pathological conditions (simple steatosis – steatohepatitis – hepatic cirrhosis and its complications). Risk factors for the development of NAFLD include: obesity, diabetes mellitus (DM) type 2, hypertriglyceridemia. NAFLD mainly associated with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is the most common chronic diseases worldwide which affects 15–40 % of the world population. Transient elastography (TE) is a painless non –invasive methodology, which measures the stiffness of the liver tissue. It can be used in monitoring of the patient and also such a screening of chronic liver diseases. Given the high prevalence of NAFLD in patients with type 2 diabetes, these patients may benefit from screening of liver disease through TE. Interdisciplinary cooperation is needed for early diagnosis and prevention of NAFLD and its late complications. The authors briefly review the clinical picture, diagnosis and treatment of NAFLD.

Key words: NAFLD – Nonalcoholic fatty liver disease – transient elastography – diabetes mellitus – obesity

Úvod

Obezita je definovaná ako zvýšená telesná hmotnosť zapríčinená nadmerným hromadením tuku. Zvyčajne sa definuje podľa indexu telesnej hmotnosti (BMI – body mass index – hmotnosť v kg/výška v m²) [1,2]. Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) hovorí o celosvetovej epidémii obezity. WHO konštatovala, že v roku 1995 bolo na svete 200 miliónov obéznych osôb, v roku 2000 tento počet stúpol na 300 miliónov a v roku 2015 sa predpokladá 700 miliónov obéznych

ľudí vo veku nad 15 rokov [2,3]. Podľa údajov IASO (International Association for the Study of Obesity) bolo v roku 2002 na Slovensku 45 % žien a takmer 60 % mužov s nadhmotnosťou a obezitou, reálne obéznych bolo 14 % žien a 16 % mužov. V roku 2009 sa v krajinách OECD, kam patrí aj Slovensko, pohyboval priemer výskytu obéznych jedincov okolo 16,9 %, ktorý dosahuje aj naša krajina [3].

V roku 2012 bol výskyt obezity na Slovensku 25,6 %, výskyt diabetes mellitus (DM) 6,3 %. V roku 2013 evi-

dovali na Slovensku 340 445 diabetikov, z toho DM 2. typu malo 327 290 pacientov. Výskyt DM narastá jednak s indexom telesnej hmotnosti (BMI) ako aj so samotným obvodom pásu. Výskyt diabetu a obezity kumulatívne celosvetovo rastie, naberá až rozmery celosvetovej pandémie, a preto sa zvykne užívať aj výraz **diabezita**. Celá naša populácia žije v diabetogénnom prostredí. Je známe, že až 9 z 10 novo diagnostikovaných diabetikov 2. typu má nadmernú telesnú hmotnosť. **Je preto namieste zamyslieť sa nad celoplošnou prevenciou vzniku DM najmä u pacientov s nadmernou telesnou hmotnosťou a prediabetom [4].**

Obezita so svojimi komplikáciami významne zvyšuje chorobnosť a úmrtnosť, zhoršuje kvalitu života a prináša závažné socioekonomické problémy. WHO zaraďuje obezitu na 6. miesto medzi choroby, ktoré najviac ohrozujú svet [5].

NAFLD – nealkoholová tuková choroba pečene a diabetes mellitus 2. typu

Často na verejnosti (vrátane zdravotníckej) opomíňanou resp. až ignorovanou významnou komplikáciou obezity je **nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD)**. Predstavuje široké spektrum klinicko-patologických stavov, ktoré sa postupne rozvíjajú od jednoduchej steatózy pečene – nahromadenia tuku v hepatocytoch cez steatohepatitídu (NASH) až do štádia cirhózy pečene s jej komplikáciami a zlyhaním.

Rizikovými faktormi pre rozvoj NAFLD sú napr. obezita, diabetes mellitus 2. typu (DM2T), hypertriglyceridémia [6].

Steatóza pečene a NASH sú z minulosti stále vnímané ako benígne stavy, ktorých závažnosť sa často spochybňuje. Asi 25–30 % pacientov s NASH má pokročilú fibrózu pečene už v čase stanovenia diagnózy, 10–15 % z nich má už dokonca cirhózu pečene. Riziko úmrtia na choroby pečene je u pacientov s NASH zvýšené 10 až 20-násobne. Posledné štúdie poukázali na to, že pacienti vo všetkých štádiách NASH vrátane pokročilej fibrózy a cirhózy môžu mať hodnoty tzv. pečenných testov v referenčnom rozmedzí. Aktivita aminotransferáz pri NAFLD nie je indikátorom aktivity ochorenia. Určitú prediktívnu hodnotu môže mať zvýšenie aktivity GGT (gamma-glutamyltransferázy), ktoré je u pacientov s NAFLD typické [7,8,9].

Podľa literárnych údajov, ktoré sú v poslednom čase dostupné, asi 70–80 % pacientov s DM2T má pravdepodobne NAFLD [10]. Ak by sme to preniesli na Slovensko, znamená to, že cca 229 103 pacientov s diabetom má NAFLD a takmer 35 000 pacientov má pokročilú fibrózu pečene a riziko vzniku cirhózy!!!

Predpokladá sa, že NAFLD spojená predovšetkým s DM2T a metabolickým syndrómom, je celosvetovo najčastejšie chronické ochorenie, ktoré postihuje 15–40 % svetovej populácie. Cirhóza pri NAFLD sa kedysi označovala ako kryptogénna. Dnes tvorí 3. najčastejšiu indikáciu (po alkoholovej cirhóze a cirhóze na podklade chronickej hepatitídy C) na transplantáciu pečene. Predpokladá

sa, že bude v indikáciach na transplantáciu pečene dominovať [10,11].

Epidemiologické štúdie poukázali na to, že pacienti s NAFLD majú vyššiu celkovú mortalitu než bežná populácia. Je to ovplyvnené nielen samotnou cirhózou, ale predovšetkým kardiovaskulárnymi chorobami a extrahepatálnymi malignitami. U pacienta so známym metabolickým syndrómom je potrebné preto cielene pátrať po pečennom ochorení v rovnakej miere ako sa dnes pátra po ostatných komplikáciách diabetu [12].

Zistenie pokročilej fibrózy alebo cirhózy má pre osud pacienta s DM2T podstatný význam – prinajmenšom v tom, že pacient môže byť zaradený do programu skríningu hepatocelulárneho karcinómu (HCC) a prítomnosti rizikových pažerákových varixov. Diabetici so steatózou pečene majú signifikantne častejší výskyt ischemickej choroby srdca, náhlejšieho cievného mozgovej príhody, periférnych cievnych ochorení v porovnaní s diabetikmi bez steatózy. Pacienti s DM2T majú zhruba 4-násobnú prevalenciu HCC v porovnaní s kontrolnou populáciou [13]. Choroby pečene sú 4. najčastejšou príčinou mortality u pacientov s diabetom [11].

Diagnostika NAFLD

Klinicky sa NAFLD môže prejavíť únavou, malátnosťou, abdominálnym diskomfortom. Zriedkavo sa prejaví znakmi hepatálnej insuficiencie alebo portálnej hypertenzie (pri už vzniknutej cirhóze pečene). Väčšinou je klinicky asymptomatická, náhodne sa zistí zvýšená aktivita aminotransferáz alebo steatóza pečene pri USG vyšetrení pečene [12].

Najbežnejším spôsobom diagnostiky steatózy pečene je **ultrasonografické vyšetrenie** dutiny brušnej. Nález steatózy pečene sa popisuje vtedy, pokiaľ parenchým pečene je hyperechogénnejší v porovnaní s parenchýmom pravej obličky [14].

Štandardom pre potvrdenie diagnózy a prognózy NASH bola doteraz **pečennová biopsia**. V súčasnosti je však dostupná aj neinvazívna metodika – **tranzientná elastografia** (prístroj FibroScan).

Tranzientná elastografia (TE) je neinvazívna nebolešlivá metodika, ktorá meria tuhosť tkaniva pečene (liver stiffness). Hodnotí rýchlosť šírenia nárazovej vlny v pečeni. Používa sa pri posudzovaní stupňa fibrózy pečene (podľa klasifikácie Metavir) pri chronickej hepatitíde B a C, chronických cholestatických chorobách, alkoholovej chorobe pečene, nealkoholovej tukovej chorobe pečene. S vysokou presnosťou potvrdí, resp. vylúči cirhózu pečene. Bola prijatá a štandardizovaná na výročnom európskom hepatologickom kongrese v Kodani v roku 2009 a odporúčená EASL (European association for the study of the liver) ako štandardná a bezpečná metóda na stanovenie stupňa fibrózy pri vybraných chorobách pečene.

Vyšetrenie TE je technicky jednoducho realizovateľné, rýchle, pacientom dobre tolerované (pacient nemusí byť pred vyšetrením nalačno). Pacient počas vyšetrenia leží na lôžku, vyšetrujeme ho cez medzirebrový priestor

v oblasti pravého laloka pečene. Medián z 10 validných meraní s mierou úspešnosti minimálne 60 % reprezentuje výslednú hodnotu tuhosti pečene. Limitáciou používania TE je nemožnosť dosiahnuť adekvátne meranie u pacientov s ascitom. Neodporúča sa vykonávať vyšetrenie u tehotných žien a u pacientov s kardiostimulátorom (aj napriek tomu, že neboli popísané žiadne nežiadúce účinky).

Veľmi pozitívnu vlastnosťou tranzientnej elastografie je jej vysoká negatívna prediktívna hodnota. FibroScan s veľkou presnosťou určí pacientov, ktorí pokročilú fibrózu určite nemajú. Zároveň spoľahlivo detekuje pokročilú fibrózu [15,16]. Prístroj FibroScan 502 touch máme k dispozícii v Bardejovských Kúpeľoch a. s. od 12/2011 (boli sme druhým pracoviskom na Slovensku, ktoré zakúpilo prístroj Fibroscan). Pri vyšetrení pacientov s obezitou používame XL sondu, ktorá používa nižšiu frekvenciu ultrazvuku a hodnotí hlbšiu časť pečeneového parenchýmu. Zvyšuje to úspešnosť a presnosť merania. Výhodou tranzientnej elastografie je možnosť jej opakovania a sledovanie pacienta v čase.

Ďalšími neinvazívnymi vyšetreniami pri diagnostike NAFLD sú napr. metóda **ARFI** (acoustic radiation force imaging) a **SWE** (shear wave elastography). Meranie elasticity tkaniva je zabudované do ultrazvukového prístroja. Nevýhodou metódy **MR elastografie** sú vysoké náklady, malá dostupnosť a nízke počty v publikovaných prácach.

Vzhľadom na skutočnosť, že dostupnosť metodiky tranzientnej elastografie na Slovensku je ešte zatiaľ obmedzená (Bratislava, Banská Bystrica, Bardejovské Kúpele, Košice), v dennej praxi by sme mohli používať na hodnotenie stupňa fibrózy pečene najmä u obéznych pacientov s DM2T skórovací systém **NAFLD Fibrosis Score** [17]. Po zadaní údajov na webovej stránke www.naflscore.com (vek, BMI, prítomnosť alebo neprítomnosť diabetu, resp. poruchy glukózovej tolerancie, počet trombocytov, albumín, pomer AST : ALT v medzinárodných jednotkách – nie $\mu\text{kat/l}$) je vyhodnotená skóre fibrózy. Vykazuje výbornú presnosť pri diagnostike pokročilej fibrózy, približne štvrtina pacientov však spadá do šedej zóny medzi miernu a pokročilú fibrózu.

Liečba NAFLD

Doposiaľ jedinými dokázateľne účinnými postupmi v liečbe NAFLD sú **redukcia hmotnosti a zvýšenie fyzickej aktivity**. Pre morbidne obéznych pacientov je vhodnou alternatívou **bariatrická chirurgia**. **Potrebná je dôsledná liečba prítomných rizikových faktorov** (napr. diabetes, hypertriglyceridémia, obezita).

Príjem potravy predstavuje spoločne s výdajom energie dve základné zložky, ktoré tvoria stav energetickej rovnováhy organizmu. Z hľadiska liečby obezity je spočiatku cieľom dosiahnutie negatívnej energetickej bilancie, ktoré vedie k poklesu nadmernej hmotnosti. V druhej, dlhodobej fáze liečby, je cieľom navodiť novú energetickú rovnováhu a udržať dosiahnutý

pokles hmotnosti [18]. Zníženie hmotnosti o 10 % počas 6–12 mesiacov vedie u pacientov s NASH k zlepšeniu inzulínovej rezistencie a histologického nálezu v pečeni.

Pohybová aktivita má význam nielen v liečbe obezity, ale aj v jej primárnej prevencii [16]. U obéznych diabetikov 2. typu vedie pohybová aktivita ku zlepšeniu glykemického profilu. Pohybová aktivita taktiež znižuje incidenciu novovzniknutého DM2T pri komplexnej intervencii životného štýlu u jedincov s poruchou glukózovej tolerancie. V americkej štúdií Diabetes Prevention Program (2002) a fínskej štúdií Finish Diabetes Prevention Study viedla intenzívna intervencia zahŕňajúca diétu a pohybovú aktivitu k redukcii hmotnosti a k zníženiu incidencie novo vzniknutého DM2T o 58 % v porovnaní s kontrolnou skupinou [18].

V liečbe NAFLD zohráva taktiež veľmi dôležitú úlohu **odstránenie faktorov, ktoré sa môžu spolupodieľať na poškodení pečene** (napr. alkohol, hepatotoxické lieky). Skúšajú sa antioxidanty (vitamín E), ursodeoxycholová kyselina, látky pôsobiace proti TNF (tumor necrosis factor) – pentoxifylín.

Záver

DM2T sa podieľa na vzniku chronických pečeneových ochorení vrátane rizika vzniku hepatocelulárneho karcinómu. Všetci pacienti s diabetes mellitus by mali podstúpiť ultrasonografické vyšetrenie dutiny brušnej a mali by sa u nich kontrolovať tzv. pečeneové testy minimálne 1krát ročne. **U všetkých pacientov s DM2T sa už raz zistenými zvýšenými tzv. pečeneovými testami by mala byť stanovená príčina poškodenia pečene a pacienti by mali byť dispenzarizovaní** [10].

NAFLD je celosvetovo najrozšírenejšia forma poškodenia pečene u dospelých aj detí. Je integrálnou súčasťou metabolického syndrómu. NAFLD je v Európskej únii považovaná za pandémiu s významným ohrozením verejného zdravia. Predstavuje nielen významnú medicínsku problematiku, ale aj celospoločenskú a ekonomickú záťaž [19].

TE dosahuje vysoký stupeň presnosti pri detekcii fibrózy pečene u pacientov s chronickými chorobami pečene, má vysokú negatívnu prediktívnu hodnotu. TE sa dá použiť v rámci monitorovania stavu pacienta ako aj na skrining chronických chorôb pečene.

S nárastom stupňa závažnosti obezity narastá aj stupeň poškodenia pečene. Vzhľadom na vysokú prevalenciu NAFLD u pacientov s DM2T by títo pacienti mohli profitovať zo skriningu fibrózy pečene prostredníctvom tranzientnej elastografie [20]. Pokiaľ TE nie je dostupná v mieste bydliska pacienta, je veľmi vhodné vypočítať NAFLD Fibrosis score a pri jeho pozitívite odoslať pacienta na vyšetrenie tranzientnou elastografiou.

Je potrebná interdisciplinárna spolupráca diabetológov, hepatológov, internistov, pediaterov, všeobecných lekárov, kardiológov, gastroenterológov a ďalších odborníkov za účelom včasnej diagnostiky NAFLD a zábránenia jej neskorých komplikácií.

Literatúra

1. Ginter E, Šimko V, Kajaba I. 21. storočie. Pandémia abdominálnej obezity. MM 2011; 1–2: 15–18.
2. Avdičová M et al. Monitorovanie rizikových faktorov chronických chorôb v SR. Slovenská spoločnosť praktickej obezitológie: Svidník 2013. ISBN 978–80–971460–0–9.
3. Krahulec B, Fábryová L, Holéczy P et al. Klinická obezitológia. Facta Medica: Brno 2013. ISBN 978–80–904731–7–1.
4. Krahulec B. Obezita a diabetes mellitus. Dni praktickej obezitológie 2014. Zborník abstraktov konferencie. Slovenská spoločnosť praktickej obezitológie: Bardejov 2014: 49–50. ISBN 978–80–971460–1–6.
5. James WP. The epidemiology of obesity: the size of the problem. J Intern Med 2008; 263(4): 336–352.
6. Dvořák K. Nealkoholická steatohepatitida (NASH) – týká sa nás všetkých. Gastroent Hepatol 2012; 66(5): 377–383.
7. Dvořák K. Nealkoholové poškodenie jater při steatóze. Medicína po promoci 2013; 14(Suppl 2): 23–27.
8. Belovičová M, Gracová A, Švirková H. Poškodenie pečene u obéznych detí. Vědecká konference Metabolický syndrom – mezioborový problém. Med Sport Boh Slov 2014; 23(3): 112–114.
9. Dvořák K. Možnosti neinvazivní diagnostiky u NAFLD. Gastroent Hepatol 2015; 69(2): 110–115.
10. Brůha R. Screening jaterního poškození u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Gastroent Hepatol 2015; 69(4): 365–367.
11. Brůha R, Dvořák K, Petřtýl J. Onemocnění jater u diabetiků. Vnitř Lék 2013; 59(7): 546–550.
12. Brůha R. Přístup k pacientům s jaterními chorobami. Vnitř Lék 2015; 61(Suppl 4): 456–4512.
13. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A et al. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patient with diabetes and liver disease. Diabetes Care 2007; 30(3): 734–743.
14. Delorme S, Debus J. Sonographie. 2nd ed. Thieme: Stuttgart 2004. ISBN 3–13–136952–3.
15. Belovičová M, Belovičová L, Švirková H. Transient elastography in diagnostic of NAFLD in obese patients – our experience. Clin Exp Hepatology 2015; 1(2): 75.
16. Belovičová M, Belovičová L. Nefarmakologická liečba obezity. Interná Med 2015; 15(9): 405–408.
17. Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. Hepatology 2007; 45(4): 846–854.
18. Hainer V et al. Základy klinické obezitologie. 2. ed. Grada: Praha 2011. ISBN 978–80–247–3252–7.
19. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M et al. The Burden of liver disease in Europe 2013. A review of available epidemiological data. J Hepatol 2013; 58(3): 593–608.
20. Belovičová M. Nealkoholová tuková choroba pečene ako závažná komorbidita pri obezite a diabete mellite 2. typu. XIII. Slovenské obezitologické dni s medzinárodnou účasťou. Trnava 13.-14. 11. 2015. Zborník abstraktov: 16.

doc. MUDr. Mária Belovičová, PhD.

✉ [mbelovicova@kupele-bj.sk](mailto:mbelievicova@kupele-bj.sk)

Bardejovské Kúpele a.s.

www.kupele-bj.sk

*Doručené do redakcie 31. 1. 2016
Prijaté po recenzii 19. 2. 2016*