



Nem-alkoholos zsírmáj – új kritérium a metabolikus szindróma kórisméjéhez?

Török Imola

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, 1. sz. Belgyógyászati Klinika, Gasztroenterológia osztály.

Steatoza hepatică nonalcoolică- un nou criteriu pentru diagnosticul sindromului metabolic?

Ficatul gras este o condiție patologică care poate să se manifeste- în funcție de evoluție- ca steatoză simplă, steatohepatită și ulterior ciroză hepatică. Steatoza hepatică nonalcoolică are o multitudine de factori favorizanți cunoscuți, care sunt și criteriile de diagnostic ale sindromului metabolic. Privind patogeniza steatozei hepatice și a sindromului metabolic, acestea au multe aspecte în comun, respectiv rezistența la insulină, stresul oxidativ, ambele având rol important în apariția acestor afecțiuni. Steatoza hepatică este considerată ca o manifestare hepatică a sindromului metabolic. Diagnosticul încărcării grase a ficatului are la bază aspectul histologic, obținut prin punctia biopsie hepatică, care fiind o examinare invazivă, se înlocuiește frecvent cu aspectul ecografic al steatozei hepatice. Ultrasonografia are o specificitate și o sensibilitate ridicată în evidențierea ficatului gras. Pentru sindromul metabolic sunt cunoscute mai multe sisteme de clasificare și până în prezent nu este un consens internațional unanim acceptat pentru diagnosticul acestuia. Pornind de la aceste considerente, steatoza hepatică nonalcoolică evidențiată prin ecografie, în absența consumului de alcool, ar putea fi considerată ca un nou criteriu în diagnosticul sindromului metabolic evoluat.

Cuvinte cheie: sindrom metabolic, stenoza hepatică

A nem-alkoholos zsírmáj fogalmát Dr. Ludwig Jurgen patológus és munkatársai közölték először 1980-ban, mint az obezitással kapcsolatos, cryptogen cirrhosis kialakulásához vezető kórt.

Dr. Török Imola

540103 Marosvásárhely - Tirgu Mures,

Aleea Cornisa 16/20

E- mail: timola@rdslink.ro

Non-alcoholic fatty liver disease- a new criterion to define metabolic syndrome?

Fatty liver is a pathological condition, which could have development from steatosis to steatohepatitis and finally liver cirrhosis. Non- alcoholic steatosis has a lot of predisposing factors, which are also criterions to define metabolic syndrome. Non-alcoholic liver steatosis and metabolic syndrome have many common aspects in their pathophysiology, respectively the insulin resistance and the oxidative stress. Non- alcoholic fatty liver disease is recognized as the hepatic manifestation of metabolic syndrome. The diagnosis of steatosis is based on histological aspects, obtained by liver biopsy, which is an invasive intervention, why is frequently replaced by abdominal ultrasound. Ultrasonography has a high specificity and sensibility to detect fatty liver. The metabolic syndrome has many definitions and until now, is not a generally accepted consensus for an unified definition. Based on these considerations, the ultrasonographic detection of non-alcoholic fatty liver disease in absence of chronic alcohol consumption may be considered as a new criterion to define metabolic syndrome in a developed (advanced ?) phase.

Keywords: metabolic syndrome, fatty liver disease

A zsírmáj (steatosis hepatis) jelentése kóros zsírfelhalmozódás a májban, amely a progressziótól függően 3 szövettani formában lehet jelen: steatosis, steatohepatitis (gyulladás) és fibrózis-cirrhózis.

A máj normális zsírtartalma kevesebb mint összsúlyának az 5% - a. Steatosisban 5-10%, vagy akár e felett található lipidek a májban, főleg neutrális zsír (triglycerid) [3]. Előző mondat magyarosabban átalakítva: Steatosisban a máj lipidtartalma eléri, vagy meghaladja az 5-10%-ot,

főleg neutrális zsír (triglycerid) formájában [3].

A fokozott zsírfelhalmozódás oka lehet:

- Nagyobb zsírmennyiség jut a májba.
- A zsírsav oxidációja és felhasználás a májban csökkent vagy gátolt.
- Fokozódik a zsírsavszintézis a májban.
- Csökken a VLDL (very low- density lipoprotein) kiválasztása.

Epidemiológia

A nem-alkoholos zsírmáj jelenleg világviszonylatban az egyik legelterjedtebb májbetegség, leggyakrabban 50-60 éves kor között fordul elő, de 10 éves kor alatti gyerekeknél is kimutatták. A nyugat-európai országokban a steatosis prevalenciája 20-30% között van, míg a steatohepatitis prevalenciája 3-5%. Egyes tanulmányok szerint a májbiopszián átesett betegek 74-90%-ánál kóros triglycerid felhalmozódás található. Obesitasban 88,7%-ban (jobb lenne: 88% körüli gyakorisággal) fordulhat elő zsírmáj és 15-20% között steatohepatitis. Különböző tanulmányokat összefoglalva a zsírmáj a 2-es típusú diabétesz mellitus esetén 35-90%, hypertonia arterialis esetén 30-56%, dyslipidaemiában 26-58% volt. Májtranszplantáció esetén a donormájak 20-50%-a lehet kórosan zsíros [2, 8].

Hajlamosító tényezők

- Metabolikus szindróma / inzulinrezisztencia
- Elhízás (emelkedett TTI, haskőrfogat)
- Diabétesz mellitus (2-es típus)
- Dyslipidaemia (hypertriglyceridaemia)
- Gyors testsúly csökkenés
- Genetikai hajlam (családon belül gyakori előfordulás)
- Életkor: 40-65 év
- Szedentarizmus
- Egyéb anyagcsere-betegségek: Wilson-kór, galactosaemia, glycogenosis, abetalipoproteinaemia, tyrosinaemia, fruktózintolerancia stb.
- Endokrinológiai betegségek: polycystás ovarium syndroma, hypothyreosis, hypogonadismus stb.
- Teljes parenterális táplálás, fehérje-, energiamalnutritio
- Jejunoilealis by-pass
- Toxikus ártalmak: kortikoszteroidok, ösztrogének,

tamoxifen, amiodaron, valproinsav, tetraciklin, methotrexat, direkt-hepatotoxinok (foszfor, szén-tetraklorid stb.)

- Krónikus C-vírus hepatitis
- Pancreasbetegségek, gyulladásos bélbetegségek
- Terhességi akut zsírmáj

Patogenezis

Nem teljesen tisztázott, multifaktoriális [7]:

- Inzulinrezisztencia és hyperinsulinaemia, amely fokozza a szabad zsírsavak szintézisét, csökken ezek lebontása, oxidációja, csökken a triglyceridkiáramlás a májból és mindezek következtében lipid felszaporodás lesz a májsejtekben. A folyamat előrehaladása során megtörténik a Kupffer-féle csillagsejtek aktiválása is amely fibrózis megjelenéséhez vezet.
- Oxidatív stressz, gyulladáskeltő cytokinek felszabadulása (interleukinek –IL6, IL8; TNF α - tumor necrosis factor- α ; interferon, TGF β - transforming growth factor- β) következménye a gyulladás, necrosis vagyis steatohepatitis.
- Adipokinek (adipocytokinek) felszabadulása a túlzottan felszaporodott zsírszövetből és adiponektin termelődés csökkenése centrális obezitásban, steatohepatitishez vezet.
- Apoptosis (programált, „rendezett” sejthalál) jelenik meg steatohepatitisben. A szabad zsírsavak és az oxidatív stressz következtében hidrogén-peroxid, superoxid felszaporodás jelentkezik, fokozott a mitokondriális toxicitás és ennek következtében necrosis jön létre.
- A bél - baktériumflóra, az általa termelt endotoxinok és lipopoliszacharidok, valamint a „toll like” receptorok aktiválásán keresztül elősegítik a steatosis, steatohepatitis és a hepatocarcinoma megjelenését.

Patológia

A többlet zsír a hepatocytákban és a zsírtároló (Ito) sejtekben halmozódik fel. A steatosis általában nagy-cseppes (macrovesicularis), ritkábban kis-cseppes (microvesicularis). Gyakrabban diffúz, de lehet focalis steatosis is [3].

Panaszok, tünetek

Gyakran tünetmentes. Ha van tünet, ezek nem-jellemző panaszok: fáradtság, gyengeség, levertség, teltségérzet, jobb bordaív alatti fájdalom (májtok feszülés miatt).

Fizikális vizsgálattal esetleg nagy, puha, lekerekített szélű májat tapinthatunk, amely érzékeny is lehet steatohepatitisben.

Laboratóriumi vizsgálatok

Sok esetben — főként steatosisban — normális laboratóriumi értékek lehetnek. Steatohepatitis esetén emelkedett lehet az alanin aminosztransferáz (ALT vagy SGPT) 30U/l felett, aszpartát aminosztransferáz (AST vagy SGOT), alkalikus foszfatáz, gamma-glutamyltranszpeptidáz, triglycerid stb. A cytokeratin-18 szint a májsejt-apoptosis esetén megnövekedett, ez steatohepatitisre utal.

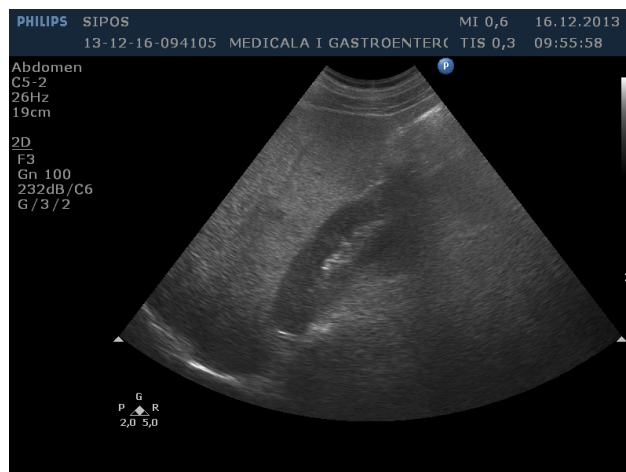
Egyre gyakrabban használt vizsgálat a Fibrotest, amely magába foglal 6 laboratóriumi vizsgálatot (alfa-2 macroglobulin, haptoglobin, gamma-glutamyltranszpeptidáz, összbilirubin, apolipoprotein A1, alanintranszamináz), valamint a páciens nemét és korát. Ezen algoritmus alapján kiszámítható egy eredmény amely mutatja a fibrózis, a gyulladásos aktivitás és a steatosis fokát. A májbiopszia során nyert szövettani vizsgálatot helyettesíti [2].

Képalkotó vizsgálatok

A leggyakrabban használt vizsgálati módszer az ultrahangvizsgálat.

Zsírmáj esetén hepatomegália, fokozott echogenitás van jelen, ez utóbira jellemző az úgynevezett „csillogás” és előrehaladott steatosisban megjelenik az „attenuáció” is. A zsírmáj ultrahangos képére jellemző még, hogy fokozott a máj és a vese ultrahangos szerkezete közötti kontraszt (**1. ábra**) és kifejezettebbé válik a májvénák ultrahangos képe. Az hasi ultrahangvizsgálatnak zsírmáj esetén 91,7%-os a szenzibilitása és 100%-os a specificitása. Hátrányok, hogy vizsgáló személy és ultrahangos gép-függő vizsgálat; nem jelzi a steatohepatitist vagy a fibrózist; enyhe zsírosodás esetén, valamint súlyos elhízásban a szenzibilitás csökkent (<40%) [1,8].

A hasi ultrahangvizsgálat segítségével gyakran a steatosis fokát is meg lehet állapítani:



1. ábra. A zsírmáj ultrahangos képe

- Az I-es fokú steatosis esetén a máj nem kifejezetten nagyobb, inkább a csillogás dominál;
- II-es fokú zsírmáj esetén már hepatomegalia is jelen van, megjelenik az attenuáció;
- a III-as fokúnál az attenuáció dominál a fibrózis miatt;
- néha a zsírosodás egyenetlen, amely a focalis steatosis képét adja.

Kontrasztanyaggal végzett ultrahangvizsgálat esetén, a csökkent kontrasztanyag-felvétel jelezheti a fibrózis jelenlétét [1,8].

A Fibroscan vagy tranziens elasztográfia, a fibrózis meghatározásának noninvazív módszere, amely az ultrahang lökeshullám terjedési sebességét méri és ennek alapján határozza meg a máj rugalmasságát (a rugalmatlan, fibrótikus szövetben a hullám terjedési sebessége gyorsabb).

A computertomographia (CT), valamint az MR elastographia ritkán használt vizsgálati módszerek a zsírmáj kimutatására, hisz költségesek és a CT nagy adag besugárzással is jár.

Mikor kell májbiopsziát végezni?

A zsírmáj kimutatására kifejlesztett, újabb noninvazív vizsgálati módszerek megjelenése ellenére, az „arany standard” a szövettani vizsgálat marad, amelyhez min-tát biopszia során nyerünk. Minden olyan esetben, amikor szükségesnek találjuk a szövettani vizsgálatot, el kell végezni a májbiopsziát de figyelembe kell venni, hogy invazív vizsgálat. Egy tanulmány kimutatta, hogy a biopszia során nyert szövettani vizsgálat 56%-ról 86%-ra emelte a zsírmáj kórisméjét, májbetegkeknél [2].

A nem-alkoholos zsírmáj kórisméjének megállapítása [4]:

- Alkoholfogyasztás hiánya.

- Az anamnézisben keresni az okot, a hajlamosító tényezőt.
- A differenciál diagnózis miatt, egyéb laborvizsgálatok szükségessége: vírusmarkerek, autoantitestek, vas- és réz-anyagcsere-zavar vizsgálata stb.
- Hasi ultrahangvizsgálat, esetleg CT vagy MR.
- Biopszia, szövettan minden esetben, amikor szükségesnek találjuk.

Kezelés

Fontos a kiváltó ok kezelése.

Testsúlycsökkentés (csökken az inzulinrezisztencia) és kiegyensúlyozott, egészséges táplálkozás, *fizikai aktivitás*, főleg gyógyszerfogyasztás elkerülése.

Nincs bizonyítottan hatékony kezelés:

- Antioxidánsok: E vitamin (800 UI/nap)- nem diabéteszes steatohepatitisben;
- Antidiabetikumok: metformin, tiazolidindion (rozigitazon, pioglitazon) – csak cukorbetegségben, steatohepatitis esetén. Nem meghatározott a pioglitazon hosszú távú mellékhatása, nem diabéteszes steatohepatitis betegeknek;
- Ursodeoxicholsav – nem ajánlott, nincs kimutatott hatékonysága;
- omega 3- a választandó szer a hypertriglyceridaemia kezelésére;

- statinok- a társuló dyslipidaemia kezelésére;
- pentoxifillin – anti tumornecrosis-faktor alfa (antiTNF α);
- anti-TNF α – még csak kísérleti stádiumban;
- probiotikumok – annak alapján, hogy a bélbaktériumflóra endotoxinjai is befolyásolják a steatohepatitis megjelenését. Ez a kezelés még csak kísérleti stádiumban van.

A bariatrikus sebészeti megoldások szóba jöhetnek morbid obezitás esetén.

Evolúció, prognózis

A zsírmáj prognózisa általában jó. A steatohepatitis esetek felében megjelenhet progresszív fibrózis és ezek 1/6-ából lehet cirrhosis, különösen ha cukorbetegség vagy obezitás is társul.

A metabolikus szindróma

Patológiás állapotok (tünetek) együttes előfordulását jelenti, amelyek önmagukban egy betegségre nem mindig jellemzőek, azonban közös csoportosulásuk az adott betegség tekintetében az átlagnál jóval gyakoribb (csökkent glükóz-tolerancia, magas vérnyomás, centrális obezitás, emelkedett triglycerid és/vagy csökkent HDL-koleszterinszint).

1.táblázat. A metabolikus szindróma meghatározása a WHO, az ATP III és az IDF kritériumrendszere alapján.

Kritériumok	WHO(1999)	ATP III (2001)	IDF (2005)
Csökkent glükóz- tolerancia	Szénhidrátanyagcsere zavar és/ vagy inzulinrezisztencia	Éhgyomri vércukor $\geq 6,1$ mmol/l	Éhgyomri vércukor $\geq 5,6$ mmol/l vagy korábban kórismézett diabétesz mellitus
Hypertonia	Vérnyomás $\geq 160/90$ Hgmm	Vérnyomás $\geq 130/\geq 85$ Hgmm	Vérnyomás $\geq 130/\geq 85$ mmHg vagy HTA kezelés alatt
Centrális obesitas	Derék- csípő arány $>0,90$ férfi, $>0,85$ nő, és/vagy BMI > 30 Kg/m ²	Haskőrfogat > 102 cm férfi, > 88 cm nő	Haskőrfogat ≥ 94 cm férfi, ≥ 80 cm nő (europid)
Emelkedett triglycerid	$\geq 1,7$ mmol/l	$\geq 1,69$ mmol/l	$\geq 1,7$ mmol/l vagy hipertriglyceridaemia miatt kezelés
Csökkent HDL-koleszterinszint	$< 0,9$ mmol/l férfi, $< 1,0$ mmol/l nő	$< 1,04$ mmol/l férfi, $< 1,29$ mmol/l nő	$< 1,03$ mmol/l férfi, $< 1,29$ mmol/l nő, vagy csökkent HDL-koleszterin miatt kezelés
Microalbuminuria	Albuminürítés $\geq 20\mu$ g/min., vagy albumin/kreatinin ≥ 30 mg/g	Nem szerepel a kritériumrendszerben	Nem szerepel a kritériumrendszerben
Metabolikus szindróma diagnosztikus feltétele	Glükóz-intolerancia és/vagy inzulinrezisztencia + további két kritérium	Bármely három kritérium együttes jelenléte	Centrális obesitas + további két kritérium

Az utóbbi egy-két évtizedben a fejlett és fejlődő országok egyik komoly egészségügyi problémája. Járványszerűen nő az elhízás, a 2-es típusú cukorbetegség, amely fokozott kardiovaszkuláris morbiditással és mortalitással jár. Az Amerikai Egyesült Államokban előrejelezhetően a felnőtt lakosság 40%-ánál, Európában és Latin-Amerikában a lakosság ¼-énél megjelenik 60 éves korig a metabolikus szindróma. A fejlődő ázsiai országokban is 2-18% körüli a metabolikus szindróma előfordulása [8].

A *metabolikus* szindróma több diagnosztikai kritériumrendszere is ismert, amelyet különböző nemzetközi szervezetek, vagy tudományos társaságok állítottak fel. Az ismertebbek a WHO (World Health Organization)-Egészségügyi Világszervezet 1999-es kritériumrendszere; a National Cholesterol Education Programme (NCEP)-Amerikai Nemzeti Koleszterin Nevelési Program által felállított, Adult Treatment Panel III- 2001 (ATP III) kritériumrendszere; és a leggyakrabban használt az IDF (International Diabetes Federation)- Nemzetközi Diabétesz Szövetség 2006-os kritériumrendszere (**1. táblázat**) és hiányzik a legfontosabb, a 2009-es konszenzus kritérium-rendszer [6].

Patogenezis

Nem teljesen tisztázott, multifaktoriális [6,8]:

- Inzulínrezisztencia a metabolikus szindróma 80%-ában jelen van. Szabad zsírsavak, citokinek (gyulladás mediátorai), hormonok okozzák.
- Obezitásban, különösen a centrális típusúban a zsírszövet működési zavara következménye az adipokinek (adipocytokinek) felszabadulása, amely elősegíti a gyulladást.
- Ugyanakkor az *adiponektin* termelődése csökken. Az adiponektin elősegíti a glukózfelvételt, a zsírsavoxidációt, gátolja a glukoneogenezist és a glikogenolizist a májban, antitrombotikus, gyulladáscsökkentő hatása van. A metabolikus szindróma biomarkere is lehet, hisz mérhető a szintje és ha alacsony, ez kardiovaszkuláris betegség magas rizikóját jelentheti.
- A diszlipidémia az inzulínrezisztencia miatt jelenik meg: fokozott a triglycerid-katabolizmus és a szabadzsírsav-szintézis, amely fokozza a májban a triglycerid-szintézist, a low density lipoprotein (LDL) képződését és a high density lipoprotein (HDL) eliminációját.
- A hypertonia fokozza az érfalrigiditást, vazokonstrikció van jelen.

- Genetikai hajlam: csökkent inzulín-elválasztás, csökkent glukóztolerancia és HDL-termelés.
- D-vitaminhiány is elősegíti, különösen a kamaszkori kardiovaszkuláris betegségek megjelenését.

A metabolikus szindróma kezelése

Életmódváltoztatás, testsúlycsökkenés (inzulínrezisztencia csökkenés), fizikai aktivitás, csökkent kalóriabevitel. A hosszútávú fizikai aktivitás még testsúlycsökkenés nélkül is elősegíti a metabolikus szindróma kialakulásának a megelőzését. Fontos a diagnosztikai kritériumokban előforduló megbetegedések kezelése: a cukorbetegség kezelése (metformin, tiazolidindion), a kardiovaszkuláris betegségek gyógyszeres kezelése, a dyslipidaemia kezelése, az obezitás kezelése (morbid obezitásban testsúlycsökkentő gyógyszerek, bariatrikus sebészet).

Összefoglaló [5,8]

- A nem-alkoholos zsírmáj és steatohepatitis globális közegészségügyi probléma, függetlenül az ország gazdasági helyzetétől.
- Nincs még elég bizonyíték ahhoz, hogy szűrést végezzenek a nem-alkoholos zsírmáj kimutatására a lakosság körében, de ha ismert rizikófaktor van jelen, akkor keresni kell.
- Minden betegnek javasolt az étrendi változtatás és a mozgás, de nem minden eset igényel egyéb kezelést (E-vitamin, pentoxiphyllin).
- A májbiopszia csak egyes esetekben szükséges, amikor egyéb etiológiájú májbetegség együttes jelenlétét, vagy előrehaladott fibrózist gyanítunk.
- A nem-alkoholos zsírmáj kórisméje kizárásos alapon állapítható meg. Sem a klinikus, sem a patológus nem tudja egyszerűen elkülöníteni az alkoholos és nem-alkoholos zsírmájat.
- A bariatrikus sebészet, indokolt esetben, meggondolandó kezelési lehetőség (a cirrhosis megelőzésére).
- A májtranszplantáció indokolt esetekben szükséges lehet, de a steatosis kiújulhat. Morbid obezitás esetén nem javasolt a transzplantáció.
- A gyermekgyógyászatban is komoly probléma (10 éves kor alatt is) a nem-alkoholos zsírmáj és steatohepatitis megjelenése.

- A nem-alkoholos zsírmáj nem diagnosztikai kritériuma a metabolikus szindrómának, de a kialakulási mechanizmusuk közös: elsősorban az inzulinrezisztencia.
- A zsírmáj a metabolikus szindróma hepatikus manifesztációja.
- Ultrahang segítségével kimutatható a zsírmáj (és a kialakult zsírmáj képe csak nagyon lassan változik, vagy állandó marad).
- Az ultrahang-vizsgálattal felismert zsírmáj feltételezi az inzulinrezisztencia jelenlétét, és ezt a májelváltozást sok esetben hamarabb kimutatják, mint a metabolikus szindróma ismert és elfogadott kritériumait.
- Mai napig állandó vita tárgya egy egységes, mindenki által elfogadott, nemzetközi kritériumrendszer kidolgozása a metabolikus szindróma kórismézéséhez, noha létezik egy 2009-ben elfogadott konszenzus. Hiányoznak az életmód- és táplálkozásbeli változtatások egységes irányelvei. Ami egységes nézet, hogy minél korábban testsúlykontroll szükséges.
- Az említett érvek alapján felmerül, hogy a zsírmáj ultrahangos kimutatása egy adott ideje már fennálló metabolikus szindróma meghatározásának újabb kritériuma lehetne, amint ezt már mások is felvetették [8].

Irodalom

1. Badea R., Dudea S., Mircea P. et al - Tratat de ultrasonografie clinică, volum I, Editura Medicală, București, 2000, 129-130.
2. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al.- The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guidelines by the American Gastroenterological Association, American Association for the study of liver diseases, and American College of Gastroenterology, Gastroenterology, 2012, 142:1592-1609.
3. Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium - Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja. Zsírmáj és nem alkoholos steatohepatitis (NASH). Érvényes 2008 december 31.
4. Istrate E.B.- Steato-hepatita nonalcoholică. <http://www.romedic.ro>, Érvényes 02.06.2013.
5. LaBrecque D. et al.- Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, 2012, 1-29.
6. Nádas J.- A metabolikus szindróma néhány klinikai vonatkozása a hazai lakosság körében végzett vizsgálatok alapján. Doktori tézisek., Semmelweis Egyetem, Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola, Budapest, 2009, 5-17.
7. Takaki A., Kawai D., Yamamoto K.- Multiple hits, including oxidative stress as pathogenesis and treatment target in non-alcoholic steatohepatitis (NASH), Int.J.Mol.Sci., 2013, 14: 20704-20728.
8. Tarantino G., Finelli C.- What about non-alcoholic fatty liver disease as a new criterion to define metabolic syndrome?, World J Gastroenterol., 2013,19(22):3375-3384.