

**Epidémia chorôb pečene na
Slovensku
správna diagnostika vedie k
efektívnej liečbe**

Peter Jarčuška

1. interná klinika UPJŠ LF a UNLP

Košice

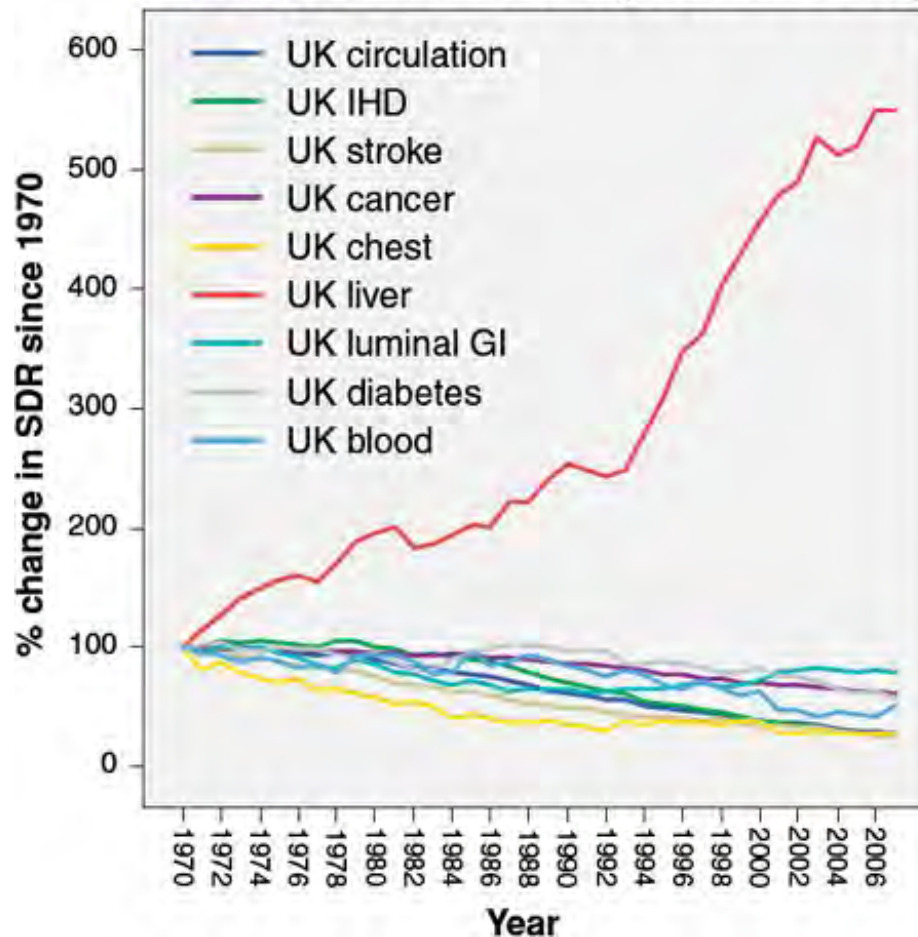
Zvýšené hepatálne testy

- **AŽ u 20% dospeljej populácie v SR**
- **Najčastejšie príčiny:**
 - **NAFLD, NASH**
 - **alkoholová choroba pečene**
 - **chronické hepatitídy**
 - **autoimunitné ochorenia**
 - **metablické ochorenia**

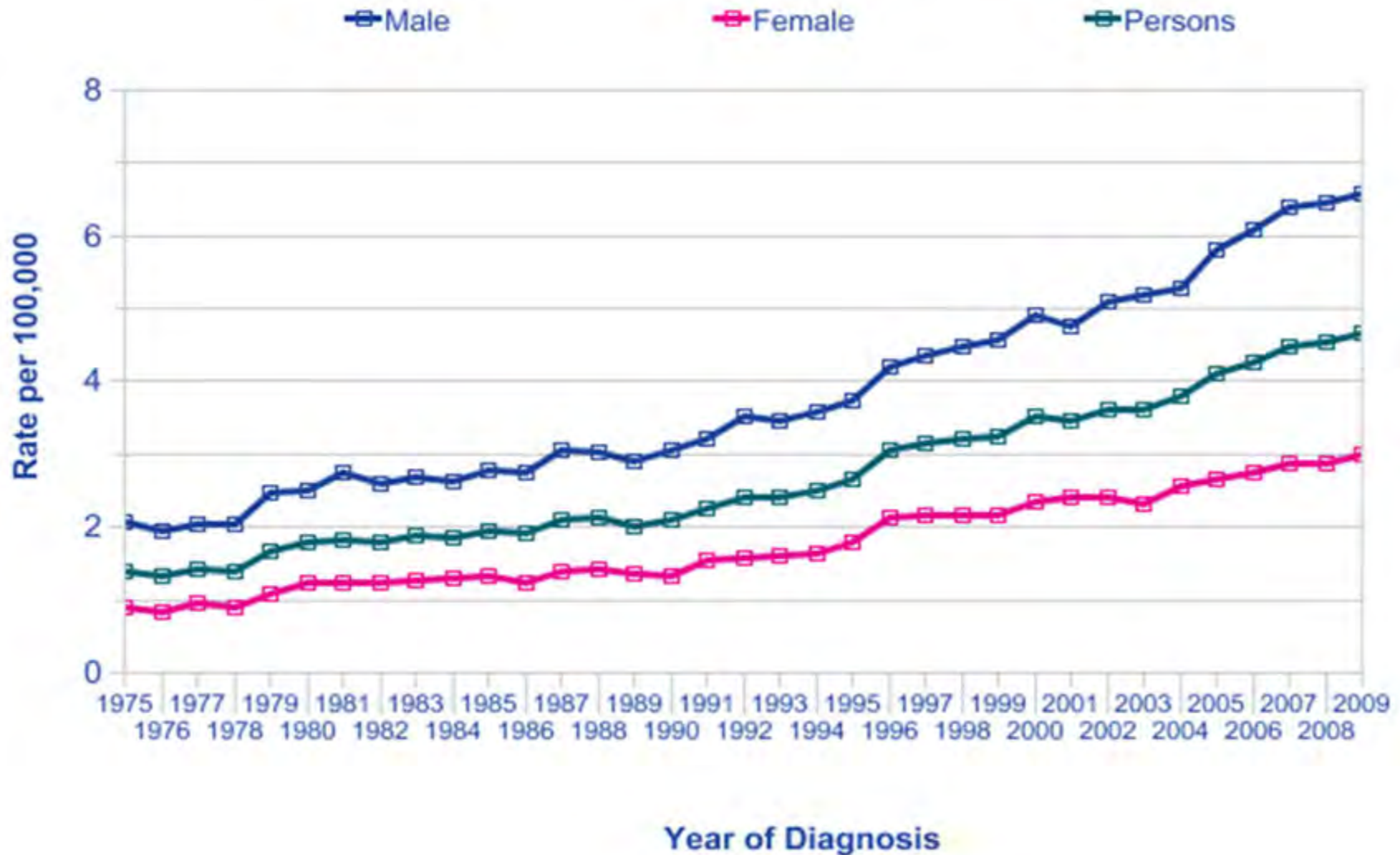
 - **hepatocelulárny karcinóm**

Mortalita na choroby pečene stúpa údaje z Veľkej Británie

**UK under 65 standard death rate
for various diseases (1970 = 100%)**



Prevalencia hepatocelulárneho karcinómu stúpa údaje z Veľkej Británie



Nealkoholová steatóza pečene (NAFLD)

- je zvýšená akumulácia tuku v hepatocytoch (nonalcoholic fatty liver disease), ak pacient nepije alkohol a nemá iné závažnejšie ochorenie pečene

Priebeh ochorenia

Steatóza



Steatohepatitída (fibróza)



Cirhóza

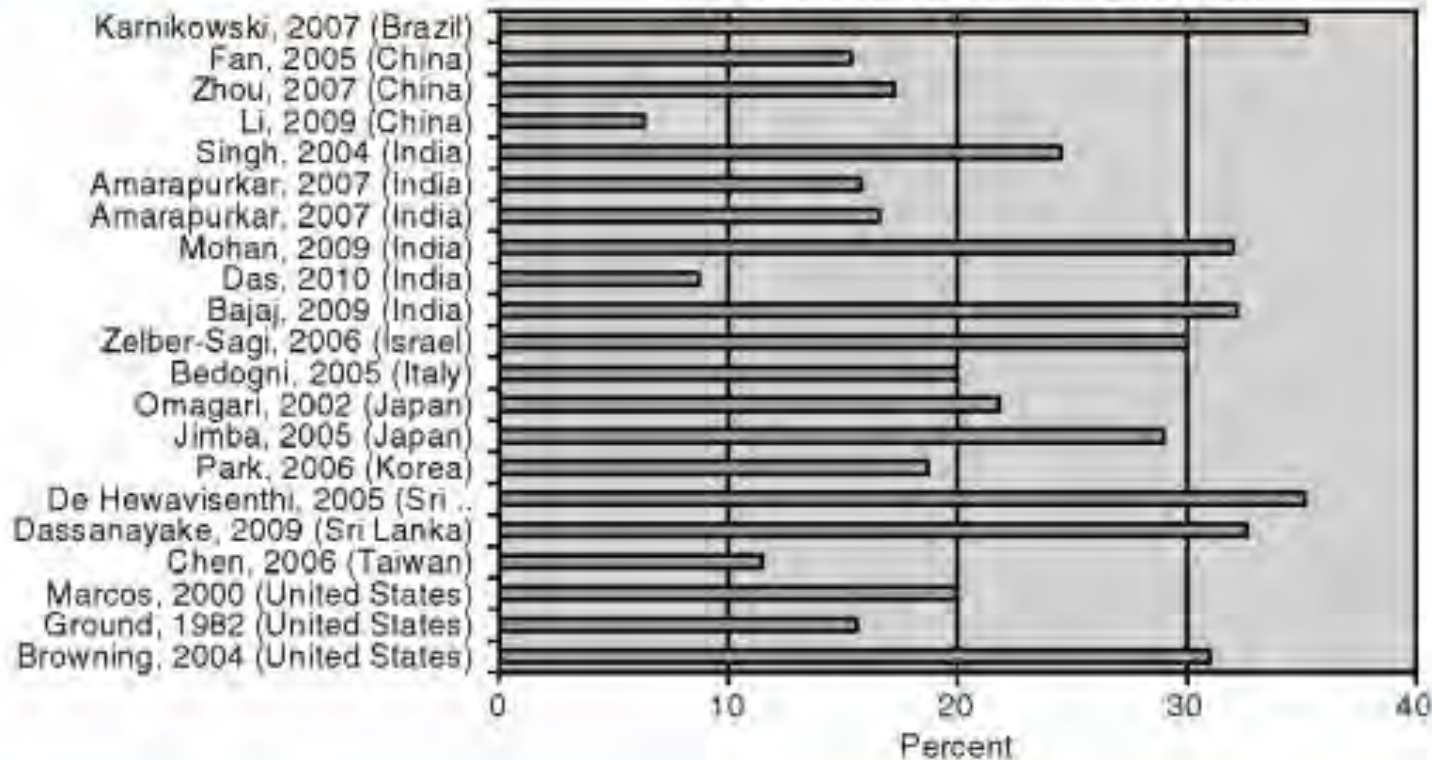


Hepatocelulárny karcinóm

Nealkoholová stetoza pečene endemická choroba

Medscape

NAFLD prevalence: worldwide population



Histológia, terminológia

- Štádium 1: steatóza pečene
- Štádium 2: steatóza a zápal
- Štádium 3: steatóza a balónová degenerácia hepatocytov
- Štádium 4: steatóza a fibróza a/alebo Malloryho telieska

Štádia 3 a 4 sú označované ako
nealkoholová steatohepatitída (NASH)

Prevalencia

- NAFLD 16-23% populácie v Európe
- NASH 2-3% populácie
- Progresia NASH do cirhózy pečene približne u 20-25% populácie
- Približne 40% pacientov s cirhózou pečene na podklade NASH zomiera

Prevalencia - SR

- NAFLD približne 1 000 000 obyvateľov
- NASH približne 100 000 obyvateľov
- Cirhóza približne 25 000 obyvateľov
- Úmrtie približne 10 000 obyvateľov

Klinický obraz

- Obezita ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) - NAFLD 90%, NASH 25%, cirhóza pečene 5%
- Diabetes mellitus II. typu - NAFLD 75%
- Hyperlipoproteinémia – NAFLD 28-92%, pričom NAFLD sa vyskytuje hlavne pri hypertriglyceridémii

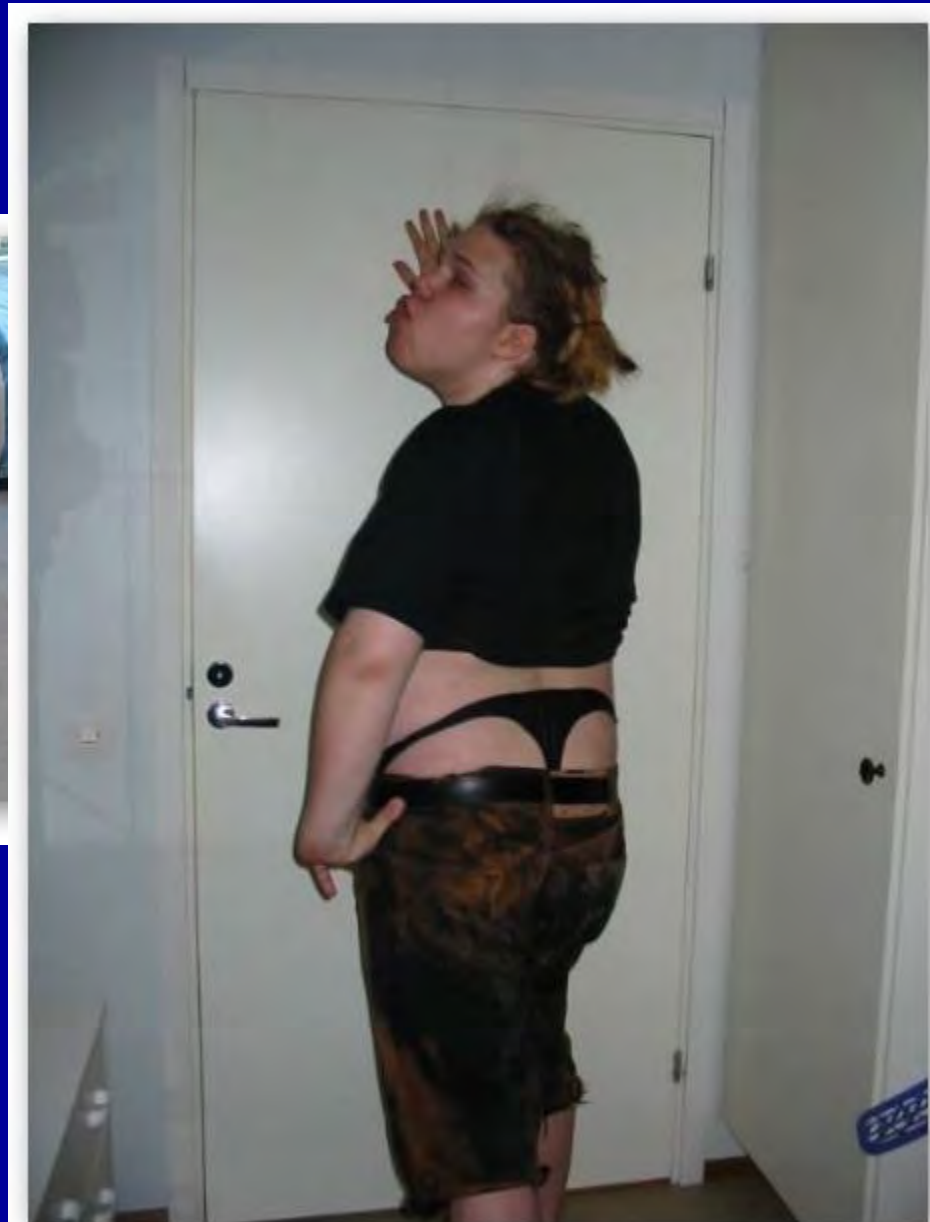
Diagnostika

- Anamnéza a fyzikálne vyšetrenie
- Zobrazovacie metódy
- Laboratórne metódy
- Biopsia pečene a histologické vyšetrenie

Fyzikálne vyšetrenie – výška, hmotnosť



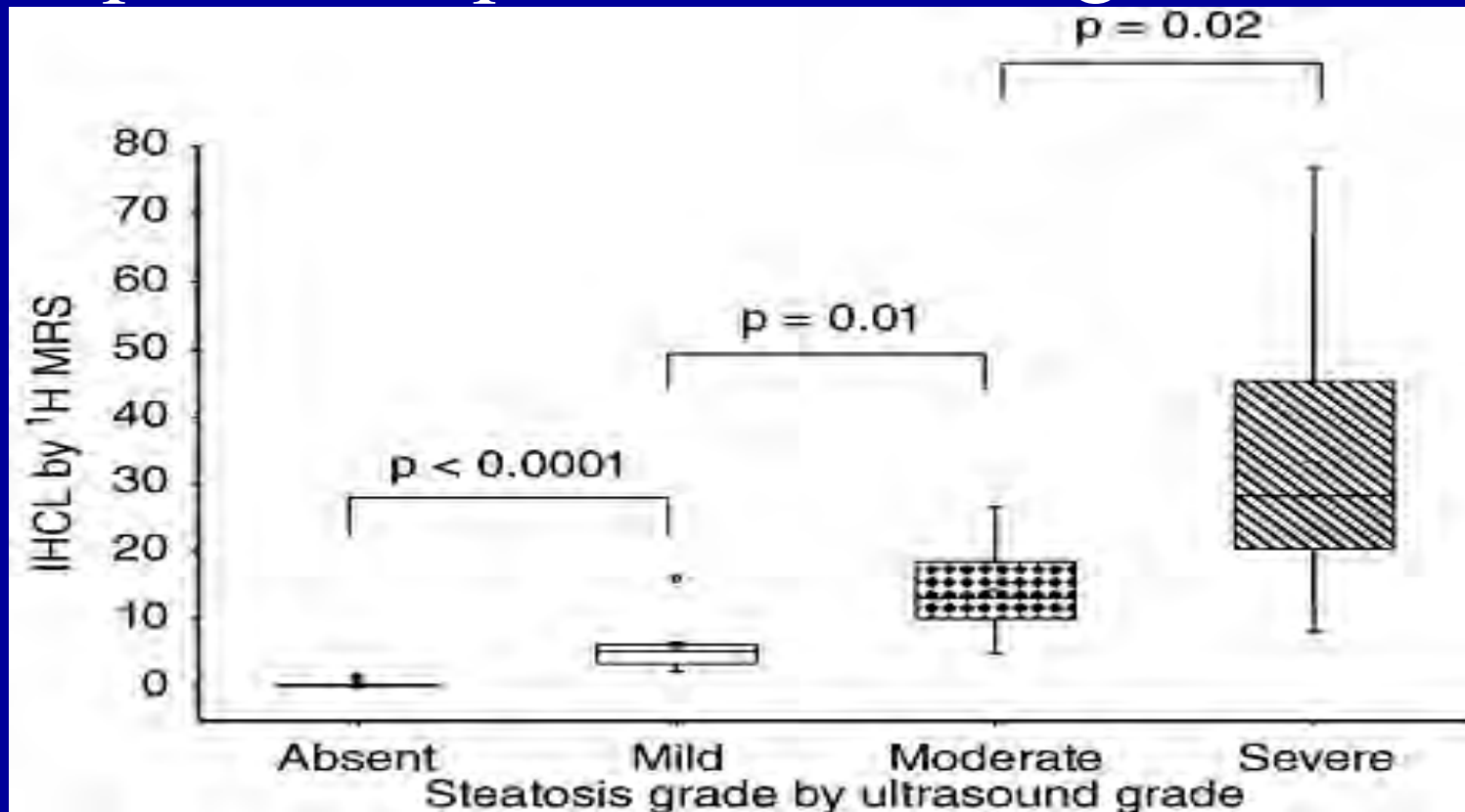
Fyzikálne vyšetrenie – obvod pása



Laboratórny nález pri NAFLD

- ALT vyššie ako AST, otočenie pri prechode do cirhózy
- Elevácia GMT mierneho až stredného stupňa
- Hypertriacylglycerolémia
- Zvýšené hodnoty cholesterolu a LDL cholesterolu
- Znížená hladina HDL cholesterolu
- Porucha glukózovej tolerancie/DM častá

Protónová rezonančná magenická spektroskopia ^1H MRS v dg. NAFLD



Assessment of ultrasound against proton magnetic resonance spectroscopy (^1H MRS) in the detection and quantification of hepatic fat content. Intrahepatocellular lipid (IHCL) content is shown for each steatosis grade (absent, mild, moderate or severe) by ultrasound. Horizontal lines denote median values, boxes denote the interquartile range and the whiskers denote the range.

Diagnostika fibrózy pri NAFLD

- Laboratórna diagnostika (Fibrotest...)
- Elastografia (Fibroscan)
- Zvýšenie akumulácie ferritínu
- BAAT (BMI, ALT, vek, TG) = 4

(Ratziu a spol., Gastroenterology 2000)

A central image of the FibroScan 603 device. It is a white and blue handheld device with a screen displaying a liver scan. Four circular callouts highlight specific features: 1. Top right: A hand using a printer integrated into the device. 2. Bottom right: A person using the device's touch screen. 3. Bottom center: A close-up of the device's base, showing it is compact and light. 4. Left: A close-up of the ergonomic probe handle.

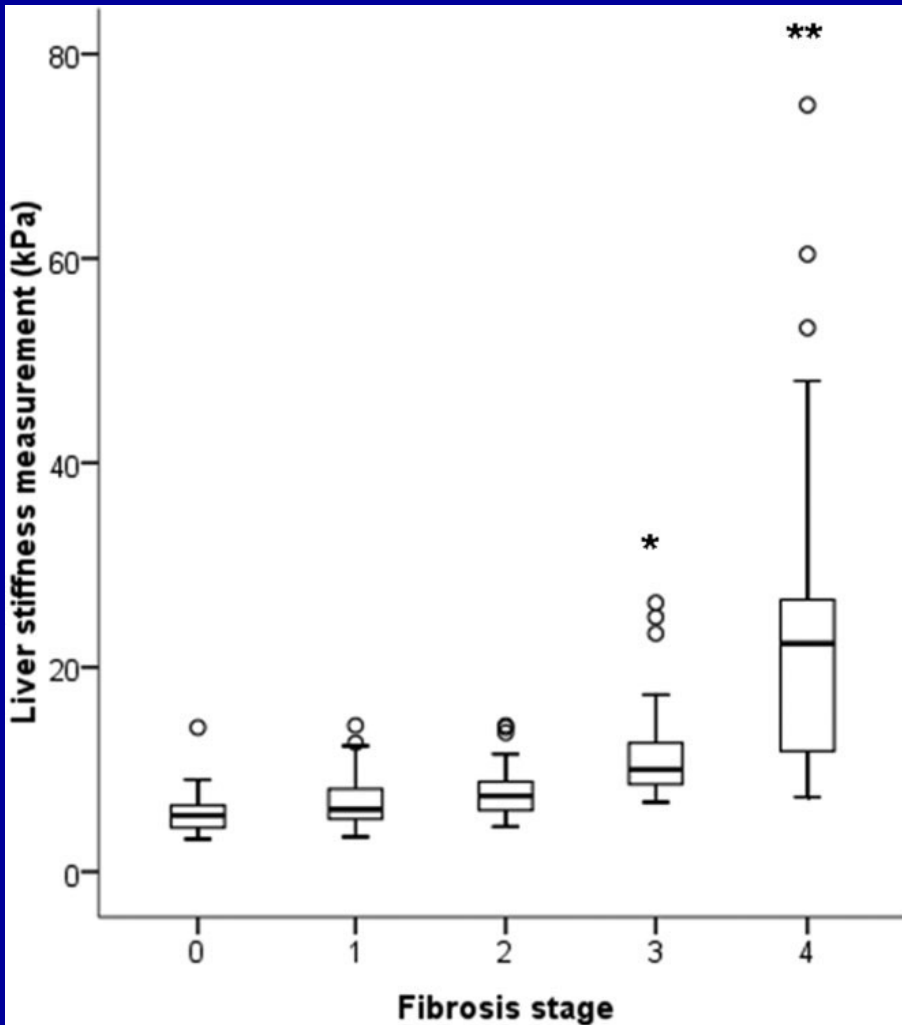
INTEGRATED printer

ERGONOMIC m probe

User-friendly TACTILE INTERFACE

LIGHT & EASY to handle device

Elastografia v dg.fibrózy pri NAFLD



Diagnosis	AUROC (95% CI)
Brunt F \geq 2	0.84 (0.79-0.90)
Brunt F \geq 3	0.93 (0.89-0.96)
Brunt F = 4	0.95 (0.91-0.99)

Ciele liečby NAFLD

Zníženie
biochemickej
aktivity

Zníženie
akumulácie
tuku v pečeni

Ovplyvnenie
fibrogenézy
(regresia resp.
zastavenie alebo
spomalenie
progresie)

Stratégia liečby

Zvýšenie inzulínovej senzitivity

Diéta
Cvičenie
Bariatrická chirurgia
Inzulínové senzitivizéry

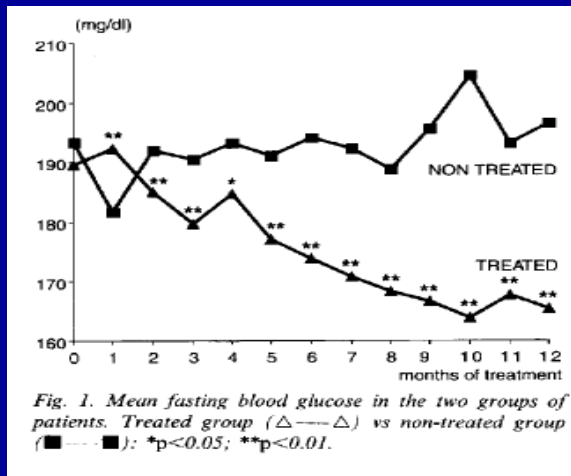
Ovplyvnenie oxidačného stresu

Hepatiká
UDCA

Ovplyvnenie tukového metabolizmu

Hypolipidemiká
Omega – 3- mastné kyseliny

Silymarín a inzulínorezistencia 1.

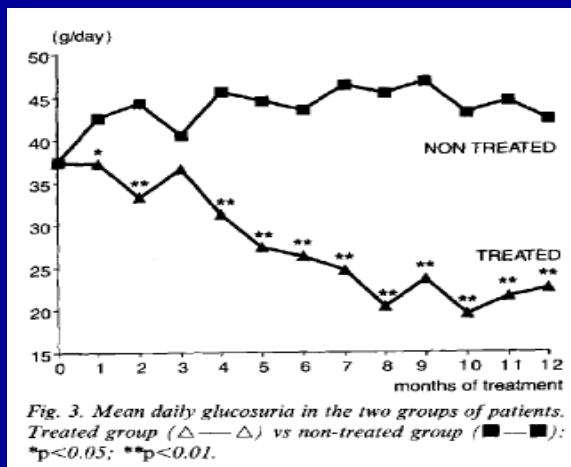


SIL 600mg denne 12 mes

- **15,4%** pokles glykémie nalačno

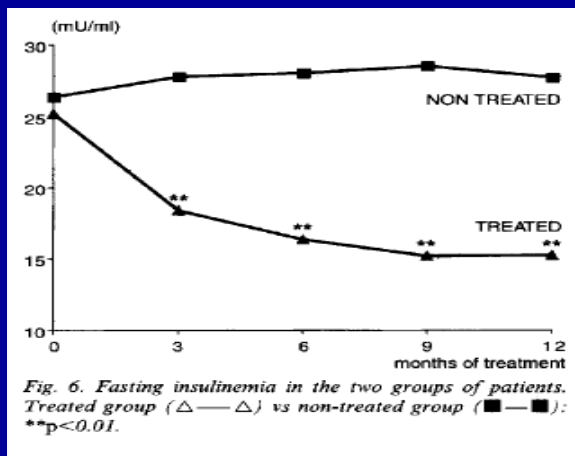
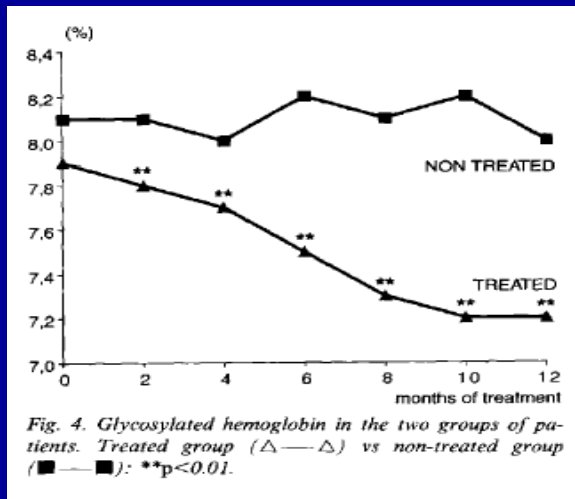
- **14,6%** pokles priemernej dennej glykémie

- **40%** pokles glykozúrie



Velussi M et al, Journal of Hepatology 1997


Silymarín a inzulínorezistencia 2.



- **0,6%** absolútny pokles HbA1c
- **23%** pokles dennej spotreby inzulínu
- **40%** pokles inulinémie nalačno
- **14,7%** pokles C-peptidu

Velussi M et al, Journal of Hepatology 1997

Silymarín a inzulínorezistencia 3

Group	Silymarin (mean ± SD)			p value	Placebo (mean ± SD)		
	Beginning	After 4 months			Beginning	After 4 months	p value
FBS (mg/dL)	156 ± 46	133 ± 39		0.001	167 ± 47	188 ± 48	0.0001
HbA _{1c} (%)	7.8 ± 2.0	6.8 ± 1.1		0.001	8.3 ± 1.9	9.5 ± 2.2	0.0001
Insulin (ng/mL)	0.4 ± 0.3	0.3 ± 0.2		0.123	0.3 ± 0.2	0.3 ± 0.2	0.396
Total cholesterol (mg/dL)	225 ± 64	198 ± 41		0.0001	211 ± 46	215 ± 50	0.565
LDL cholesterol (mg/dL)	140 ± 47	123 ± 30		0.005	130 ± 47	130 ± 44	0.933
HDL cholesterol (mg/dL)	70 ± 33	61 ± 19		0.027	94 ± 60	85 ± 91	0.392
Triglyceride (mg/dL)	284 ± 206	211 ± 136		0.004	185 ± 78	207 ± 93	0.127
SGOT (U/L)	22 ± 5	17 ± 3	0.008	22 ± 5	20 ± 5	0.039	
SGPT (U/L)	19 ± 9	12 ± 6	0.0001	17 ± 9	18 ± 9	0.283	

SIL 600mg 4 mes:

- Pokles HbA_{1c}
- Pokles celk. cholesterolu, LDL cholesterolu, TAG

Response	Yes		No		p value
	Median	Min-Max	Median	Min-Max	
PIVENS					
<i>NASH Resolution*</i>					
α -toco at week 48	1.33	0.57–2.21	1.31	0.50–3.29	-
α -toco at week 96	0.98	0.49–1.89	1.31	0.50–2.48	0.006
Week 48/baseline	2.29	0.97–5.74	2.05	1.42–4.9	-
Week 96/baseline	1.8	0.53–3.13	2.03	0.85–4.54	0.006
<i>Overall Improvement*</i>					
α -toco at week 48	1.28	0.57–2.69	1.37	0.50–3.29	-
α -toco at week 96	1.03	0.49–1.89	1.32	0.50–2.48	0.021
Week 48/baseline	2.22	0.97–5.74	2.09	1.42–3.83	-
Week 96/baseline	1.88	0.84–3.24	1.99	0.85–4.42	-
TONIC					
<i>NASH Resolution</i>					
α -toco at week 48	1.29	0.57–5.06	0.99	0.43–1.85	-
α -toco at week 96	1.09	0.50–3.39	0.82	0.47–1.63	0.05
Week 48/baseline	2.18	0.64–5.01	2.15	1.14–3.48	-
Week 96/baseline	2.22	0.48–3.35	1.55	1.18–4.91	-
<i>Overall Improvement</i>					
α -toco at week 48	1.11	0.43–1.91	1.07	0.48–5.06	-
α -toco at week 96	1.08	0.47–1.99	1.12	0.52–3.39	-
Week 48/baseline	2.25	0.64–4.29	2.10	1.08–5.01	-
Week 96/baseline	2.05	0.48–3.34	2.13	1.02–4.91	-

*See text for definitions

Athinarayanan et al. 2013

Antidiabetiká

PAD	Počet štúdií	Trvanie	Biochem. zlepšenie	Histolog. zlepšenie	Inz. rezist.
metformin	8 <i>/5+3/</i>	4 - 12	8+	1+ S,I	8+
pioglitazón	4	3 - 12	4+	4+ S,I	2+
rosiglitazón *	3	4 - 6	3+	2+ S,I	

*potenciálne kardiotoxický

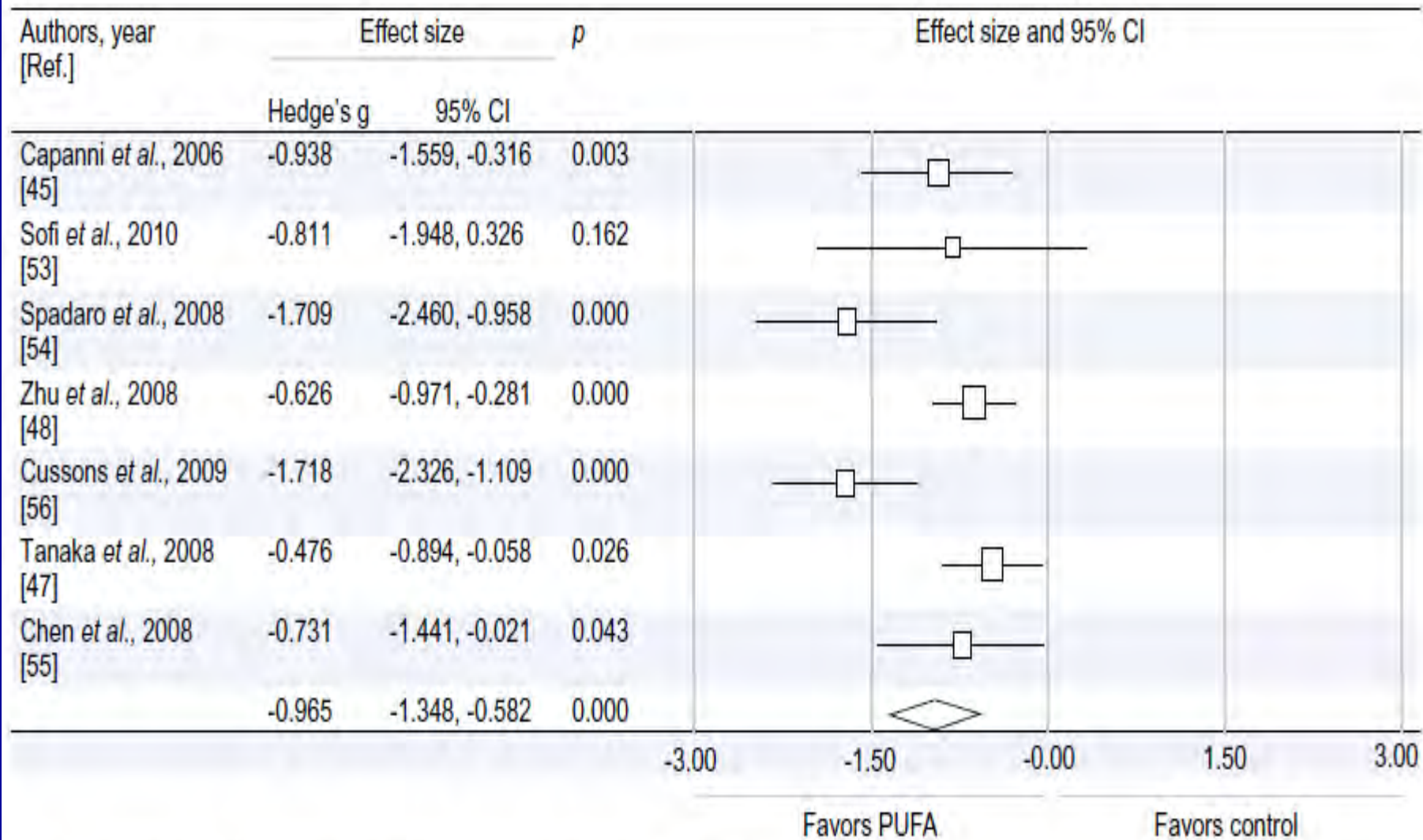
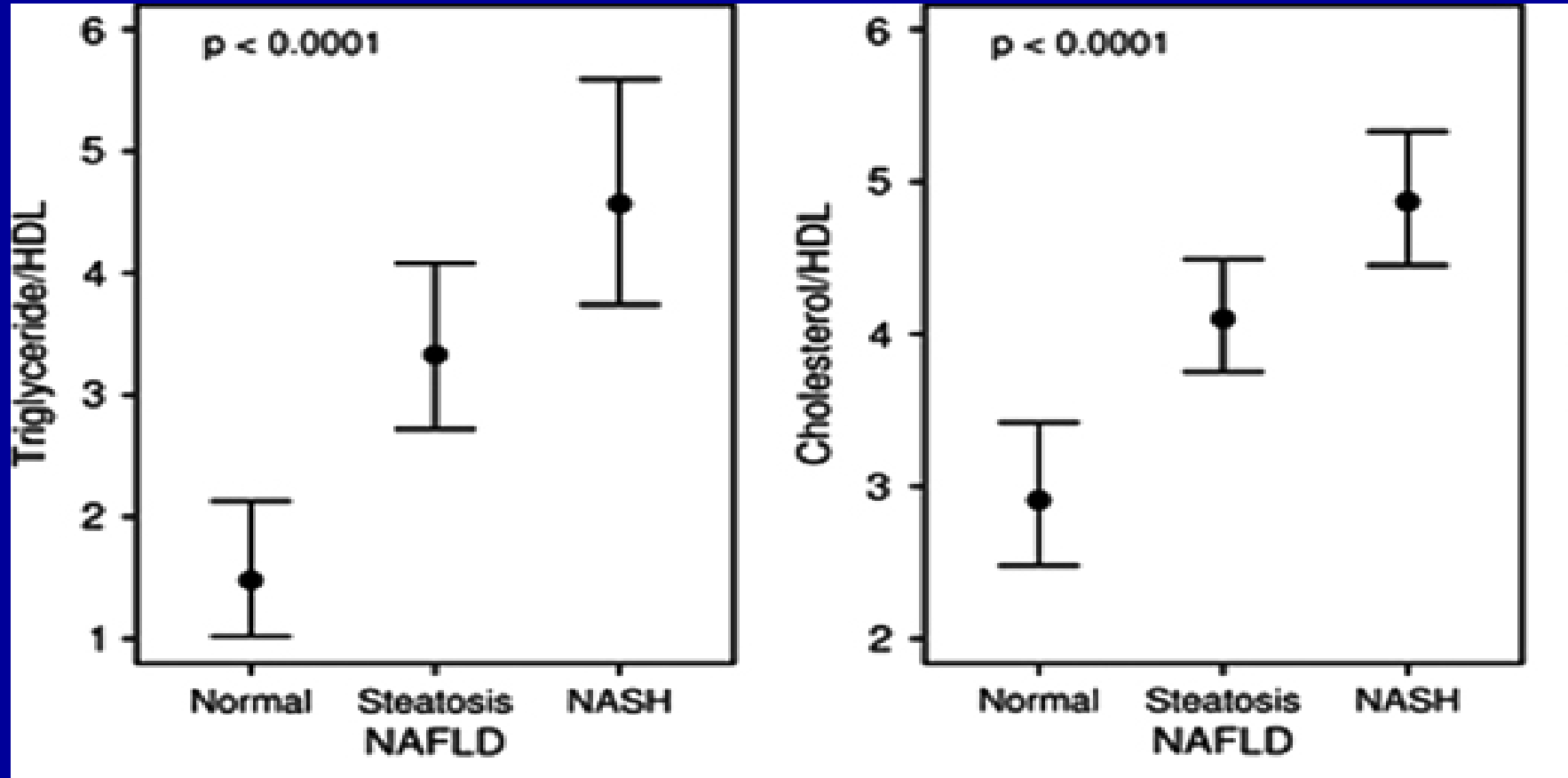


Fig. 2. Meta-analysis of effect of omega-3 supplementation on liver fat using a random effects model.

NAFLD je asociovaná s poruchou metabolismu lipidov

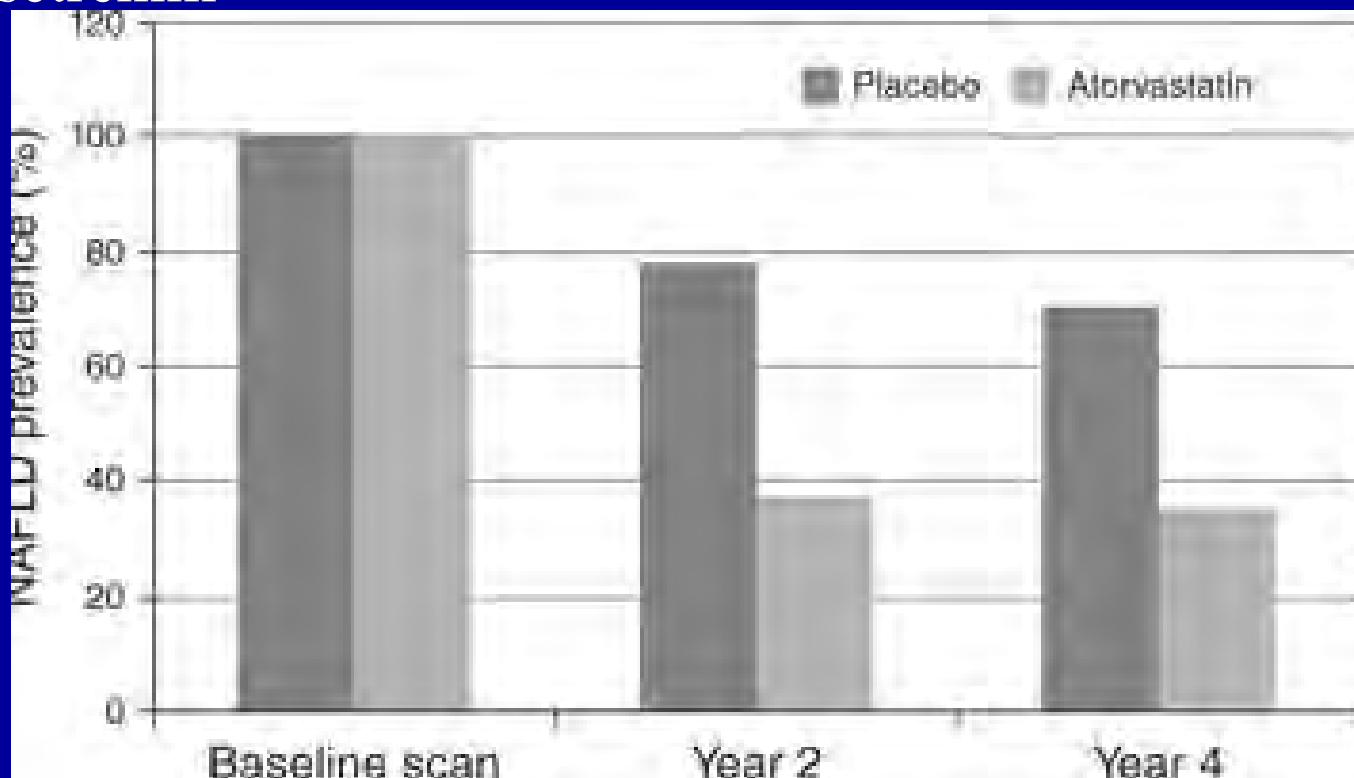


Bhagat V et al. Am j Gastroenterol 2009;104:S117-60.

Statíny v liečbe NAFLD, čo hovorí EBM?

The St Francis Heart Study, RCT, 455 pacientov

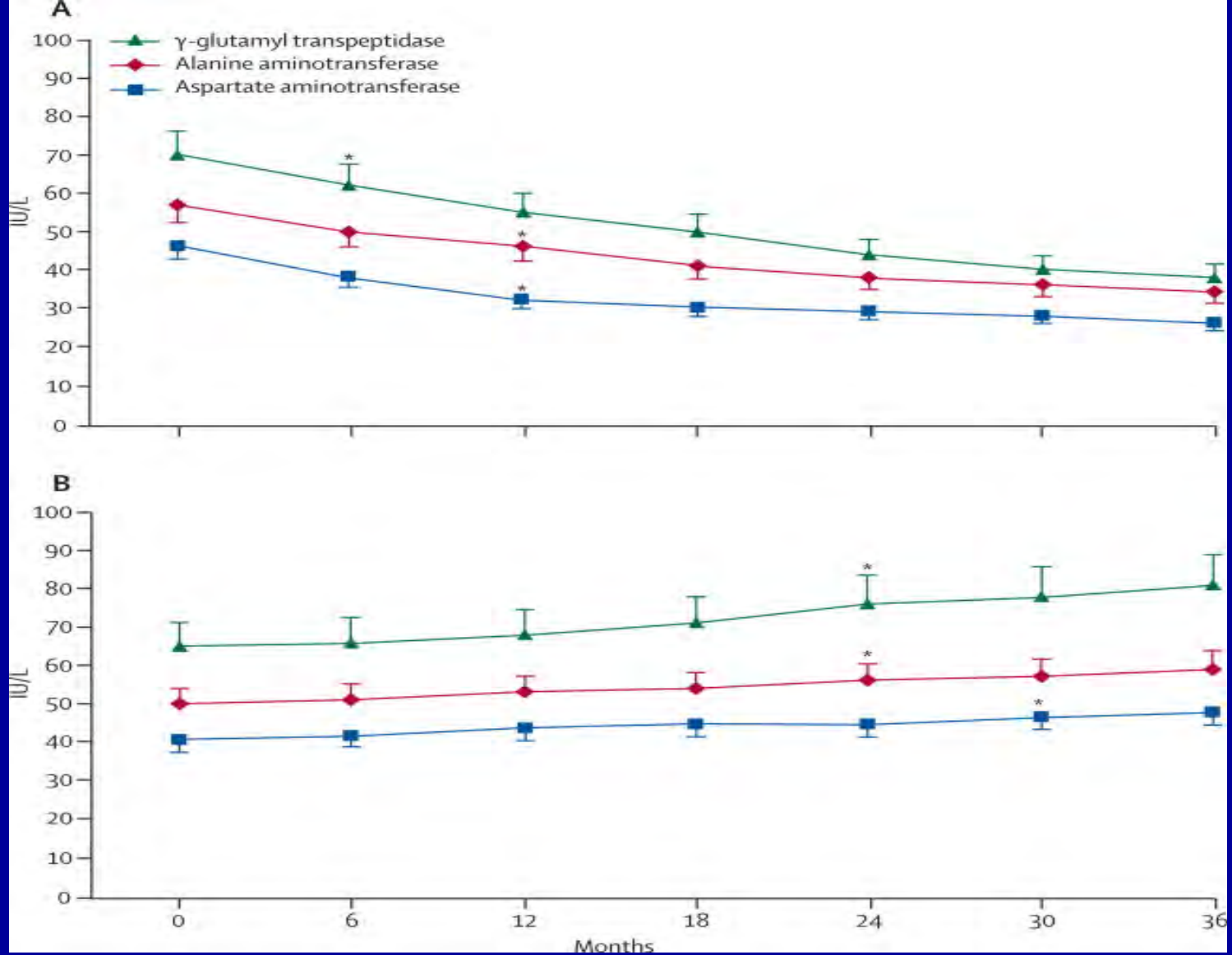
Primárny výsledok – pokles množstva tuku v pečeni stanovený CT vyšetrením



Foster T et al. Am J Gastroenterol 2011;106(1):71-7.

NAFLD a KVS choroby

- Častejší výskyt endotelovej dysfunkcie
- Zväčšenie hrúbky intima-media v karotídach, častejší výskyt plakov v karotídach
- Častejší výskyt ICHS
- Častejší výskyt CMP
- Častejší výskyt nefatálnych aj fatálnych AMI
- Častejší výskyt kardiálnej smrti



(A) Patients on statin treatment (n=227). (B) Patients not on statin treatment (n=210). ALT=alanine aminotransferase. AST=aspartate aminotransferase. GGT= γ -glutamyl transpeptidase. *Time when differences became significant ($p < 0.05$) compared with baseline. By the end of the study, all differences were $p < 0.0001$ in patients on statins. In patients not on statin treatment, differences compared with baseline were 0.001, 0.003, and 0.01 for GGT, ALT, and AST, respectively.

NAFLD, statíny a KVS morbidita

- Pacienti s NAFLD, liečení atorvastatínom: 3,2 KVS príhod / 100 pacientov za rok, pacienti s NAFLD neliečení atorvastatínom: 10 KVS príhod / 100 pacientov za rok, 68% redukcia u NAFLD liečenej atorvastatínom , $p < 0,0001$
- Pacienti bez NAFLD, liečení atorvastatínom: 4,6 KVS príhod / 100 pacientov za rok, pacienti bez NAFLD neliečení atorvastatínom: 7,6 KVS prího /100 pacientov za rok, 39% redukcia vzniku KVS príhod pri liečbe atorvastatínom, $p < 0,0001$

NAFLD, statíny a KVS morbidita

- Pacienti s NAFLD majú pri liečbe atorvastatínom vyšší KVS benefit v porovnaní s pacientami bez NAFLD, $p=0,0074$
- 7 z 880 pacientov (<1%) predčasne ukončilo liečbu statínom pre > trojnásobné zvýšenie hepatálnych testov

What women see



+



=



fat pig



rouming.cz

+



=



sweet teddy bear