

TRENDY V HEPATOLOGII

ROČNÍK 7

ČÍSLO 1/2015

TIRÁŽ

7. ročník, číslo 1/2015
REGISTRÁCIA MK SR
pod číslom EV3591/09
ISSN: 1337-9836
Skratka časopisu: Trendy Hepatol

Šéfredaktor:

prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.

Redakčná rada:

prof. MUDr. Viera Kupčová, CSc.,
zástupca šéfredaktora

prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.
prof. MUDr. Štefan Hrušovský, CSc., Dr.SVS.
prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.
MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.
MUDr. Marian Oltman, PhD.
Doc. MUDr. Pavol Kristian, PhD.

Vydavateľ:

PHARMEDCONS, s.r.o.
Jurigovo nám. 5
841 04 BRATISLAVA
IČO 35 905 115
tel: +421 905 617 988
fax: +421 905 677 988
e-mail: pharmedcons@pharmedcons.sk

Redaktor:

MUDr. Branislav Obšitník, PhD.

Tlačiareň:

Bittner print s.r.o.
Ivanská cesta 2C
821 04 Bratislava
tel.: +421 (02) 5810 37 00
+421 (02) 5810 37 45
fax: +421 (02) 5810 37 37
www.bittner-print.com

Vychádza 4x ročne, 250 kusov
e-verzia: na www.hepatologia.sk

Časopis vychádza
za podpory:



Vydané: 11.5.2015

Všetky články sú dvojnásobne recenzované.
Vydavateľ nezodpovedá za údaje a názory
publikované v jednotlivých článkoch.

OBSAH

Editoriál	3
prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.	
Nealkoholová tuková choroba pečene	4
MUDr. Gabriela Senajová prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD. MUDr. Petříková Jana, PhD. MUDr. Martin Janičko, PhD.	
Elevácia gama-glutamyltransferázy a jej vzťah k metabolickému syndrómu	11
MUDr. Gabriela Senajová prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD. MUDr. Petříková Jana, PhD. MUDr. Martin Janičko, PhD. HepaMeta Study group HepaMeta team: Peter Jarčuška Andrea Madarasová Gecková Mária Mareková Daniel Pella Leonard Siegfried Pavol Jarčuška Lýdia Pastvová Ján Fedáčko Jana Kollárová Peter Kolarčík Daniela Bobáková Zuzana Veselská Ingrid Babinská Sylvia Dražilová Jaroslav Rosenberger Ivan Schréter Pavol Kristián Eduard Veseliny Martin Janičko Ladislav Virág Anna Birková Marta Kmeťová Monika Halánová Darina Petrášová Katarína Cáríková Viera Lovayová Lucia Merkovská Lucia Jedličková Ivana Valková	

Abstrakty - 43. májové hepatologické dni 18
Grandhotel Permon Podbanské
14.-16. 5. 2015

Vážení priatelia,

dostávate do rúk nové číslo časopisu Trendy v hepatológii, prvé číslo siedmeho ročníka. Prvých šesť rokov, teda predškolský vek má už časopis za sebou, teraz ho čakajú roky vyzrievania a zlepšovania odbornej úrovne. Našou snahou musí byť registrácia Trendov v hepatológii v zahraničných databázach. Časopis má na to všetky predpoklady, keď rozšírime kolektív autorov, zachováme periodicitu vychádzania časopisu a urobíme niektoré formálne úpravy publikovaných článkov, nemali by sme mať s dosiahnutím tohto cieľa zásadné problémy.

Nedávno sa uskutočnil výročný kongres Európskej asociácie pre štúdium pečene (EASL), na ktorom sa zúčastnilo vyše desaťtisíc účastníkov. Aj slovenská hepatológia prispieva svojim dielom k zvyšujúcej sa úrovni európskej hepatológie. V tomto čísle si dovoľujeme prezentovať abstrakty zo 43. májových hepatologických dní .

Hepatológia v našich končinách má v súčasnosti niekoľko nosných tém. Jednou z nich je nealkoholová steatóza pečene, ktorá má v civilizovaných krajinách až endemický charakter. V tomto čísle nájdete dve práce venované tejto problematike. Ďalšou nosnou témou súčasnosti je chronická hepatitída C. Vo svete neexistuje v súčasnosti žiadna iná choroba, pri ktorej by bol progres v terapii taký rýchly. Počet vyliečených pacientov stúpol v priebehu necelých 25 rokov zo skromných 6 percent na vynikajúcich takmer 100%. Pokrokom v liečbe chronickej hepatitídy C bude venované ďalšie číslo.

Teším sa na ďalšiu spoluprácu nielen s aktívnymi prispievateľmi do Trendov v hepatológii, ale aj s tými, ktorí nám prejavujú priazeň tým, že nás pravidelne čítajú.

S úctou, Peter Jarčuška

NEALKOHOLOVÁ TUKOVÁ CHOROBA PEČENE

Gabriela Senajová¹, Peter Jarčuška¹, Petříková Jana¹, Martin Janičko¹

¹I. Interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Pavla Jozefa Šafárika a Univerzitnej nemocnice Louisa Pasteura, Košice

Súhrn

Spojenie nealkoholovej steatózy pečene (NASH) s rizikovými faktormi ako sú ateroskleróza, diabetes mellitus typu 2, obezita, hypertenzia je dobre známe a preto je nealkoholová steatóza chápaná ako hepatálna komponenta metabolického syndrómu (syndrómu inzulínovej rezistencie). Tento fakt poukazuje na podobné etiopatogenetické faktory. Biopsia pečene predstavuje zlatý štandard v diagnostike. Kľúčovým faktorom v liečbe je redukcia hmotnosti a ovplyvnenie pridružených ochorení. V článku ponúkame prehľad jednotlivých terapeutických modalít.

Kľúčové slová

nealkoholová steatóza pečene, steatohepatitída, metabolický syndróm, inzulínová rezistencia, obezita, dyslipidémia.

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Gabriela Senajová, Peter Jarčuška, Jana Petříková, Martin Janičko

¹I. Interná klinika UNLP, Košice, University Hospital of Louis Pasteur and Medical Faculty of P. J. Šafárik University, Košice, Slovakia

Abstract

Non – alcoholic steatohepatitis is a well-known condition connected to risk factor such as atherosclerosis, typ 2 diabetes mellitus, obesity and hypertension. It can also represent a hepatic component of metabolic syndrome (insulin resistance syndrome) due to its similar ethiopathogenetic factors. Liver biopsy is the gold standard for diagnos. A key factor in treatment directed toward weight loss and comorbidity management. This article provides various therapeutic modalities.

Key words

Nonalcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, metabolic syndrom, insulin resistance, obesity, hyperlipoproteinemia

Úvod

Na základe výskytu chorých s nevysvetliteľnou eleváciou ALT v tretej národnej štúdii zdravia a nutricie v USA (NHANES III) sa dá odhadnúť prevalencia nealkoholovej steatózy pečene v neselektovanej severoamerickej populácii až na 23%. V súčasnosti ide o najčastejší dôvod návštevy hepatológa v Spojených štátoch amerických a na Novom Zélande. Vo vyspelých západných krajinách je jej výskyt 7- 9%, ale v Japonsku len 1,2%. Štúdie z ostatného desaťročia svedčia o možnom progresívnom trende výskytu pečenej fibrózy a cirhózy. Môže sa vyskytnúť až u 20-40 % rizikových pacientov.

Definícia

Definícia nealkoholovej tukovej choroby pečene (NAFLD) vyžaduje splnenie nasledovných kritérií: i) dôkaz steatózy pečene a to či už zobrazovacími metódami alebo histologicky a ii) absencia iných kauzálnych príčin akumulácie tuku v pečene ako napr. nadmerná konzumácia alkoholu, užívanie steatogénnych liekov alebo dedičné poruchy. Termín nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD) zahŕňa široké spektrum stavov spojených s nadmernou akumuláciou tuku v pečeni, varíruje od nealkoholovej tukovej pečene (NAFL) alebo jednoduchej steatózy až po nealkoholovú steatohepatitídu (NASH),

definovanú prítomnosťou nekroticko-zápalových zmien a/alebo fibrózou) a cirhózy (1).

U väčšiny pacientov je NAFLD asociovaná s metabolickými rizikovými faktormi ako obezita, diabetes mellitus a dyslipidémia. Z patofyziologického hľadiska je NAFLD definovaná ako hepatálna manifestácia metabolického syndrómu, nakoľko s ním zdieľa mnohé spoločné znaky a patogénne mechanizmy reprezentované najmä inzulínovou rezistenciou (2). NAFLD je histologicky ďalej klasifikovaná ako nealkoholová tuková pečeň (NAFL) a nealkoholová steatohepatitída (NASH). NAFL je definovaná prítomnosťou steatózy pečene bez dôkazu hepatocelulárneho poškodenia. NASH možno charakterizovať ako hepatálnu steatózu a inflamáciu s poškodením hepatocytov, s tvorbou tukových vezikúl v hepatocyte, s alebo bez prítomnosti fibrózy. Nealkoholová steatohepatitída predstavuje prognosticky najzávažnejšiu formu tukovej choroby pečene (3).

Patogenéza NAFLD a NASH

NAFLD sa vyvíja v kontexte mnohých iných patologických stavov, napr. DM typ 2, obezita, DLP, proteínová malnutrícia, totálna parenterálna výživa, hladovanie, užívanie rôznych liekov a pod. Častá asociácia obezity, DM 2. typu a dyslipoproteínémie s pečeňovými ochoreniami vedie k úvahám o úlohe inzulínovej rezistencie (IR), ktorú možno definovať ako subnormálnu biologickú odpoveď na dané množstvo inzulínu. IR je podmienkou pre vznik metabolického syndrómu (MS), patofyziologického mechanizmu, ktorý sa podieľa na vzniku a progresii NAFLD do NASH. V súčasnosti sa NASH považuje za pečeňovú manifestáciu MS (4). V patogenéze NAFLD a NASH sa uplatňuje celá paleta cytokínov, ktoré vo všeobecnosti označujeme ako adipokíny. Z nich je dokumentovaný účinok resistínu, adipsínu, adiponektínu, TNF α a PAI -1. Osobitnú úlohu zohráva leptín a leptínová rezistencia. Leptín považujeme za významný homeostatický humorálny signál vychádzajúci z tukového tkaniva. Vzájomné metabolické vzťahy medzi inzulínom a leptínom sa prekrývajú, pretože existuje adipopankreatická regulačná os. Ak je β -bunka pankreasu rezistentná na inhibičný efekt leptínu, pokračuje hypersekrécia inzulínu napriek obezite ako aj hyperlipidémii. Adipocyty produkujú rôznych

faktorov aktívne zasahujú do procesov IR a teda aj do patogenézy NAFLD a NASH. Zdá sa, že práve adiponektín zohráva v týchto procesoch kľúčovú úlohu. Vylučovanie adiponektínu je regulované abdominálnym tukovým tkanivom. Medzi vzostupom abdominálnej obezity a plazmatickou koncentráciou adiponektínu je inverzný vzťah. V patogenéze NAFLD a NASH zohráva dôležitú úlohu metabolizmus voľných mastných kyselín (VMK). Tieto sa môžu v pečeni metabolizovať esterifikáciou na triacylglyceroly alebo oxidáciou so vznikom energetického substrátu. O tom, ktorá metabolická dráha sa aktuálne uplatní, rozhoduje súčasný metabolický stav organizmu. V dôsledku IR dochádza k akumulácii VMK v pečeni, čo predisponuje k rozvoju oxidačného stresu stimuláciou mikrozomálnej lipoperoxidácie. Zároveň sa uplatňuje aj mechanizmus zvýšenej inzulínémie s následným poklesom mitochondriálnej β -oxidácie, čo má za následok vzostup koncentrácie VMK v pečeňovej bunke. Priamy anatomický a funkčný vzťah medzi centrálnym tukovým tkanivom a pečeňou zároveň vysvetľuje aj skutočnosť, že VMK sú oveľa rýchlejšie mobilizované z centrálnych, teda viscerálnych, ako z periférnych (subkutánnych) zásob, pretože portálnou cirkuláciou sa dostávajú priamo do pečene (5). Diskutuje sa aj o úlohe oxidačného stresu, úlohe endotoxínu, cytochrómu P 450 (CYP 2E1), centrilobulárnej hypoxie, železa, o úlohe mitochondrií. Oxidačný stres a jeho produkty aktivujú uvoľňovanie TNF α z pečeňových buniek, Kupferových buniek a buniek tukového tkaniva. TNF α narušuje funkciu mitochondrií, v dôsledku čoho sa znižuje syntéza ATP. Sunyal a spol. zistili pri elektrónovom mikroskopickom vyšetrení závažné morfologické zmeny na mitochondriách. Boli zväčšené (tzv. megamitochondrie), obsahovali kryštalické inklúzie. Tieto zmeny pozoroval len u pacientov s NASH, neboli u pacientov s NAFLD alebo u zdravých dobrovoľníkov. Endotoxín a ním sprostredkovaná cytokínová odpoveď (interleukín 1, interferón γ , TNF α) zohráva dôležitú úlohu v patogenéze NASH. TNF α je zodpovedný za uvoľňovanie a produkciu ďalších cytokínov, ktoré sa podieľajú na rozvoji zápalovej reakcie a reparačných procesov. Pri progresii NAFLD do NASH sa diskutovalo o dvoch metabolických úderoch, experimentálne práce z ostatného obdobia pripúšťajú aj možnosť

tretieho úderu. Prvým úderom je vznik steatózy pečene v dôsledku inzulínovej rezistencie. Tento patologický stav za určitých okolností môže mať dlhodobý stacionárny priebeh, bez ďalších následkov pre organizmus jedinca. Avšak v prípade, že v organizme sú prítomné iné negatívne sa uplatňujúce metabolické pochody (oxidačný stres s lipoperoxidáciou, nadmerná tvorba endotoxínu s cytokínovou odpoveďou), môže sa vo forme druhého úderu rozvíjať nekroinflamačná odpoveď, ktorá je sprevádzaná aktiváciou procesu fibrogenézy. Štádium iniciácie fibrogenézy kontinuálne prechádza do fázy perpetuácie s jej závažnými dôsledkami pre pečeň. Výsledným efektom týchto procesov je NASH. V súčasnosti sa uvažuje o možnosti tretieho úderu, ktorý by mohol byť reprezentovaný niektorými cytokínmi, skúma sa úloha leptínu, viď obrázok 1.



Obr. 1: Patogéneza NASH

NAFLD a metabolický syndróm

Nedávne štúdie potvrdzujú, že vyššie sérové hodnoty pečeňových enzýmov, ktoré sa bežne používajú ako marker NAFLD sú asociované s prítomnosťou viacerých znakov a jednotlivých zložiek MS. V Japonskej štúdii na 4401 zamestnancov bez známeho pečeňového ochorenia bolo riziko vzniku MS (na základe ATP III kritérií) počas sledovania 4-násobne vyššie u mužov a až 11-násobne vyššie u žien po

adjustácii k veku, zmien v telesnej hmotnosti a príjmu alkoholu (6). V inej longitudinálnej štúdii na bežnej populácii počas 20 ročného sledovania bolo riziko vzniku MS vyššie o 20% na každú SD vzostupu hodnôt logaritmovaného ALT oproti norme (7). Navyše už v renomovanej Framingham Heart Study bolo množstvo tuku v pečeni schopné predpovedať prítomnosť typických glukózových a lipidových metabolických porúch, zložiek MS (8). Výsledky nedávnej štúdie na 356 subjektoch potvrdzujú, že množstvo viscerálneho tukového tkanivo rovnako ako podiel tuku v pečeni vysvetľujú variácie v sérových triglyceridoch, HDL cholesterole a koncentráciách inzulínu nezávislé na sebe, ale práve množstvo tuku v pečeni bolo jediným prediktorom glykémie nalačno (9).

NAFLD a DM 2.typ

Pacienti s 2.typom DM majú priemerne o 80% tuku v pečeni viac ako starostlivo vybrané nediabetické, rovnako obézne kontroly rovnakého veku a pohlavia. Prospektívne kohortové štúdie napovedajú, že znaky NAFLD vrátane ALT (10) a GMT (11) sú spojené s rizikom budúceho rozvoja 2.typu DM nezávisle na dobre známych rizikových faktoroch ako sú BMI, rodinná anamnéza, diabetes mellitus, konzumácia alkoholu a fyzická aktivita. V najnovšej štúdii WOSCOP neustále zvyšovanie sérovej ALT predpovedalo zvýšené riziko diabetu nezávisle na zmenách telesnej hmotnosti (12). Systematický prehľad literatúry a meta-analýza 21 prospektívnych populačných štúdií na rôznych etnických skupinách priniesla závery, že USG diagnostikovaná NAFLD a zvýšené pečeňové enzýmy ALT a GMT boli spojené so zvýšením rizika prípadov DM (13). Tieto dáta napovedajú, že akumulácia tuku v pečeni je súčasťou patogenézy 2.typu DM. Vo vybraných nediabetických populáciách s biopticky potvrdenou NAFLD však takýto progres do 2.typu DM nikdy nebol popísaný.

NAFLD a kardiovaskulárne ochorenia

NAFLD je tiež asociovaná s kardiovaskulárnymi ochoreniami. Zvýšené hodnoty GMT predpovedajú incidenciu koronárnej choroby, CMP a ľubovoľnej kardiovaskulárnej príhody a to nezávisle na etnickom pôvode skúmanej skupiny (14). Hodnoty ALT sú menej výpovedné z hľa-

diska predikcie, ale aj táto asociácia je posilnená výsledkami nedávnych výskumov (15). Tiež steatóza samotná je asociovaná so zvýšenou prevalenciou kardiovaskulárnych ochorení (16) rovnako ako s incidenciou nefatálnych kardiovaskulárnych príhod (17) a celkovej mortality z kardiovaskulárnych príčin (18). Vo väčšine prípadov bola asociácia nezávislá od klasických rizikových faktorov KV chorôb a v ojedinelých prípadoch dokonca aj od diagnózy samotného MS (15,19). U biopticky potvrdenej NAFLD je prítomnosť hepatálnej akumulácie tuku asociovaná so zvýšenou hrúbkou média karotických artérií, prítomnosťou aterosklerotických plakov v karotídach (19), pričom štatisticky signifikantná ateroskleróza v karotídach u jedincov s NAFLD sa objavuje priemerne o 5-10 rokov skôr (20) a to nezávisle na 2.type DM a endoteliálnej dysfunkcii (21). U pacientov s 2.typom DM prítomnosť NAFLD ďalej zvyšuje riziko diabetických komplikácií a kardiovaskulárnych ochorení. Zaujímavé je, že hepatálna steatóza je tiež asociovaná s myokardiálnou inzulínovou rezistenciou (22) a zníženým pomerom fosfokreatínu/adenosín trifosfátu, ktorý je uznávaným in vivo ukazovateľom energetického metabolizmu myokardu (23). Lautamaki et al. publikovali zistenie, že pečenný tuk u pacientov s 2.typom DM je najsilnejším prediktorom inzulínom stimulovaného vychytávania glukózy myokardom a to aj v porovnaní s viscerálnou tukovou hmotou a celotelovým vychytávaním glukózy. Na druhej strane negatívne koreloval s myokardiálnou perfúziou, čo je samozrejme dôsledok porušenej funkcie koronárnych artérií (22). Stále nie je objasnené, či pečenný tuk indukuje myokardiálnu IR cez humorálne mechanizmy a/alebo primárne odráža myokardiálnu steatózu a abnormálny metabolizmus srdca (24). Najnovšie výsledky echokardiografických meraní skorej dysfunkcie ľavej komory srdca a poškodeného energetického metabolizmu (meraného pomocou srdcovej ^{31}P -MR spektroskopie) (23) boli publikované na pacientoch s NAFLD bez prítomnosti obezity, hypertenzie a 2.typu DM. Navyše, súčasný stav poznatkov silne podporuje teóriu, že NAFLD je pravdepodobne asociovaná so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom a vyvstáva z neho možnosť, že NAFLD nemusí byť iba markerom ale aj skorým mediátorom aterosklerózy.

Manažment pacientov s NAFLD

Manažment pacientov s NAFLD pozostáva z liečenia pečenného ochorenia rovnako ako aj pridružených metabolických komorbidít ako sú obezita, hyperlipidémia, inzulínová rezistencia a 2.typ DM. Nakoľko majú pacienti s NAFLD bez steatohepatitídy excelentnú prognózu z hľadiska vývoja pečene, liečebné zásahy by mali byť obmedzené na jedincov s NASH.

Zmena životného štýlu

Mnoho štúdií ukázalo, že už zmeny životného štýlu môžu viesť k poklesu aminotransferáz a zlepšiť pečennú steatózu, hodnotenú či už pomocou USG (25) alebo MR spektroskopie (26; 27).

Medikamentózne možnosti ovplyvnenia

Inzulínové senzitizerý

Metformín

Niekoľko štúdií sa zaoberalo vplyvom metformínu na aminotransferázy a histologické zmeny u pacientov s NASH. Menšie a skoršie dáta ukazujú redukcii inzulínovej rezistencie a pokles aminotransferáz (28,29) ale žiadne zlepšenia v histologickom obraze. V otvorenej štúdii bolo zaradených 110 pacientov s NASH, ktorí dostávali buď metformín 2g/denne (55 pacientov) alebo vitamín E 800 IU/denne (28 pacientov) alebo u nich došlo k poklesu hmotnosti diétnymi opatreniami (27 pacientov) počas 12 mesiacov (30). Pokles aminotransferáz bol výraznejší pri metformínovej skupine v porovnaní s ostatnými dvoma. Naproti tomu však pri kontrolnej biopsii u 17 pacientov, zo skupiny užívajúcich metformín, nastalo len mierne zlepšenie steatózy. V inej štúdii na 26 pacientoch užívajúcich metformín počas 48 týždňov došlo k zlepšeniu NASH aktivity len u 30% pacientov, hoci výsledky boli skreslené výrazným poklesom telesnej hmotnosti u responderov (19% stratilo viac ako 10 kg) (31). Haukeland et al., preukázali podobnú nedostatočnú účinnosť vo väčšej, randomizovanej štúdii metformín vs placebo. Aj ďalšie výsledky podporujú tieto zistenia, že metformín nemá väčší efekt na hepatálnu inzulínovú rezistenciu, aminotransferázy (32) alebo histologické zmeny. Nedávna meta-analýza zisťuje, že 6-12 mesačné užívanie metformínu a úprava životného štýlu nevedli k úprave aminotransferáz alebo pečennej histológie v porovnaní so samotnou úpravou životného štýlu a to ne-

závisle od dávky metformínu a prítomnosti diabetu (33). Metformín teda nie je odporúčaným liekom u dospelých jedincov s NASH, nakoľko nemá signifikantný efekt (34).

Vitamín E

Oxidačný stres je považovaný za jeden z kľúčových mechanizmov hepatocelulárneho poškodenia a progresie ochorenia u jedincov s NASH. Vitamín E je silný anti-oxidant a preto je logické, že bol skúmaný aj z hľadiska potenciálu liečby NASH (35). Porovnanie medzi jednotlivými štúdiami je obtiažne pre rozličnosť použitých vstupných kritérií, odlišné dávkovanie a nejednoznačné stanovenie samotného vitamínu E, čo ovplyvní jeho biologickú dostupnosť. V niektorých štúdiách boli použité aj ďalšie anti-oxidanty alebo iné lieky, limitujúcou je aj obmedzenosť histologických údajov pre porovnanie. Napriek tomu možno zhrnúť, že: a) použitie vitamínu E je spojené s poklesom aminotransferáz u jedincov s NASH b) štúdie hodnotiace histologické ukazovatele potvrdzujú, že vitamín E zlepšuje steatózu, zápal a tvorbu vezikúl a u dospelých s NASH vedie k zlepšeniu steatohepatitídy c) vitamín E nemá efekt na hepatálnu fibrózu. V najväčšej doterajšej klinickej štúdii PIVENS (36) sa pacientom podávala čistá forma α -tokoferol v dávke 800 IU/denne počas 96 týždňov. Primárny endpoint zlepšenia histologických zmien sa dosiahol vo významne vyššom percente účastníkov v porovnaní s placebom (42% vs 19%). Znepokojujúcim údajom o vitamíne E je jeho kontroverzná stránka, či zvyšuje celkovú mortalitu. Niektoré meta-analýzy potvrdili zvýšenie celkovej mortality zo všetkých príčin pri podávaní vysokých dávok vitamínu E (37), iné toto pozorovanie nepotvrdili (38). Nedávna randomizovaná štúdia ukázala, že podávanie vitamínu E v dávke 400 IU/denne zvyšuje riziko rakoviny prostaty u inak relatívne zdravých mužov (absolútne riziko 1,6 na 1000 ľudí-rokov užívania vitamínu E) (39). Vitamín E (α -tokoferol) podávaný v denných dávkach 800 IU zlepšuje histologický obraz u nediabetických dospelých pacientov s biopticky potvrdenou NASH a mal by byť preto považovaný za prvo-líniovú farmakoterapiu v tejto skupine pacientov. Kým nebudú dostupné ďalšie dáta potvrdzujúce jeho účinnosť, vitamín E nie je

odporúčaný na liečbu NASH u diabetikov, NAFLD bez bioptického potvrdenia, NASH cirhózy alebo kryptogénnej cirhózy (34).

Kyselina ursodeoxycholová

Niekoľko štúdií skúmalo kyselinu ursodeoxycholovú (v bežných a vysokých dávkach) z hľadiska možnosti poklesu aminotransferáz a steatózy u pacientov s NAFLD a histologického obrazu pečene u pacientov s NASH (40). Veľka multicentrická randomizovaná kontrolovaná štúdia presvedčivo ukázala, že kyselina urso333deoxycholová nemá žiaden histologický benefit v porovnaní s placebom u pacientov s NASH (41).

Použitie statínov u pacientov s NAFLD a NASH

Statíny sú dôležitými látkami v liečbe dyslipidémie, napriek tomu pokračuje neochota používať statíny u pacientov s podozrením alebo s už diagnostikovaným chronickým ochorením pečene, vrátane NAFLD a NASH. Hoci vyššie hodnoty aminotransferáz nie sú zriedkavým nálezom u pacientov užívajúcich statíny, vážne poškodenie pečene z užívania statínov sa v klinickej praxi vyskytuje zriedka. Za poslednú dekádu bola publikovaná jedna randomizovaná kontrolovaná štúdia a viaceré retrospektívne a prospektívne štúdie, ktoré ustanovujú, že statíny sú bezpečné lieky u pacientov s ochorením pečene a neexistuje dôkaz, že pacienti s chronickým ochorením pečene majú vyššie riziko vážneho poškodenia pečene z užívania statínov v porovnaní s tými, ktorých pečeň je zdravá (42).

Záver

Pacienti s NAFLD a NASH majú zvýšené riziko kardiovaskulárnych ochorení a niekoľko štúdií stanovuje kardiovaskulárne choroby ako najčastejšiu príčinu smrti v tejto skupine (43). Pacienti s NAFLD by mali byť stratifikovaní podľa rizika vzniku kardiovaskulárneho ochorenia a tieto rizikové faktory by mali byť včas podchytené a liečené (42). Nealkoholová choroba pečene je ochorenie závažne a potenciálne až letálne. U približne 9-25 % pacientov s nealkoholovou steatózou sa vyvinie cirhóza pečene. Asi 30-40 % pacientov s vyvinutou NASH zomrie na komplikácie pečeneového ochorenia do 10 rokov (44).

Literatúra

1. Brunt, E. Tiniakos. Pathological features of NASH. *Front Biosci.* 2005; 0: 1475-84.
2. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2001;50 : 1844-50.
3. Holomaň J. Non-alcoholic steatohepatitis: A new old diseases. In: Holoman J, Glasa J. Non-alcoholic steatohepatitis. *Progress in Hepato-Pharmacology.* 2001;6:5-12
4. Sanyal, J. . Insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis: Fat or fiction? *The American Journal of Gastroenterology.* 2001b; 96: 274-276.
5. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR. et al. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology.* 2003; 38: 1008-17.
6. Hamaguchi, M., Kojima T, Takeda N et al. The metabolic syndrome as a predictor of non-alcoholic fatty liver disease. *Annals of Internal Medicine.* 2005; 143: 722-728.
7. Goessling, W., Massaro JM, Vasan RS, D'Agostino RB Sr, Ellison RC, Fox CS. Aminotransferase levels and 20-year risk of metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease. *Gastroenterology.* 2008; 135:1935-44
8. Speliotes EK, Massaro JM, Hoffmann U. et al. Fatty liver is associated with dyslipidemia and dysglycemia independent of visceral fat: the Framingham heart study. *Hepatology.* 2010; 51: 1979-87.
9. Kotronen A, Yki-Järvinen H, Sevastianova K. et al. Comparison of the relative contributions of intra-abdominal and liver fat to components of the metabolic syndrome. 2011; 19: 23-8.
10. Vozarova B, Stefan N, Lindsay RS. et al. High alanine aminotransferase is associated with decreased hepatic insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002; 51: 1889-95.
11. Perry IJ, Wannamethee SG, Shaper AG.. Wannamethee, Shaper. Prospective study of serum gamma-glutamyltransferase and risk of NIDDM. *Diabetes Care.* 1998; 21: 732-7.
12. Sattar N, McConnachie A, Ford I. et al. Serial metabolic measurements and conversion to type 2 diabetes in the west of Scotland coronary prevention study: specific elevations in alanine aminotransferase and triglycerides suggest hepatic fat accumulation as a potential contributing factor. *Diabetes.* 2007; 56:984-91.
13. Fraser A, Harris R, Sattar N. et al. Alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, and incident diabetes: the British Women's Heart and Health Study and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2009;32: 741-50.
14. Fraser et al. Gamma-glutamyltransferase is associated with incident vascular events independently of alcohol intake: analysis of the British Women's Heart and Health Study and Meta-Analysis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2007; 27:2729-35.
15. Schindhelm et al. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: A 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Atherosclerosis.* 2007; 191:391-6
16. Lin, C., Lo, H., Chen J. et al.. Sonographic fatty liver, overweight and ischemic heart disease. *World J Gastroenterol.* 2005; 11: 4838-42.
17. Hamaguchi, M., Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med.* 2005;143: 722-8.
18. Jepsen P, Vilstrup H, Mellekjær L et al. Prognosis of patients with a diagnosis of fatty liver - a registry-based cohort study. *Hepatogastroenterology.* 2003; 50: 2101-4.
19. Targher, G., Marra, Marchesini. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia.* 2008; 51: 1947-53.
20. Fracanzani AL, Burdick L, Raselli S. et al. Carotid artery intima-media thickness in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Med.* 2008; 121: 72-8.
21. Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S. et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;42:473-80.
22. Lautamaki R, Borra R, Iozzo P et al. Liver steatosis coexists with myocardial insulin resistance and coronary dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006; 291:282-90
23. Perseghin et al. Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver. *Hepatology.* 2008;47: 51-8
24. Bugianesi, E. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiac lipotoxicity: Another piece of the puzzle. *Hepatology.* 2008; 47: 2-4
25. 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.
26. Kirk E, Reeds DN, Finck BN. et al. Dietary fat and carbohydrates differentially alter insulin sensitivity during caloric restriction. *Gastroenterology.* 2009; 136:1552-1560.
27. Lazo M, Solga SF, Horska A., et al. Fatty Liver Subgroup of the Look Ahead Research Group. Effect of a 12- month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010; 33:2156-2163.
28. Uygün et al. Metformin in the treatment of patients

- with non-alcoholic steatohepatitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2004; 19: 537-44
29. Nair S, Diehl AM, Wiseman M. et al. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2004; 20: 23-8.
 30. Bugianesi, E, Gentilcore E, Manini R et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 2005; 100: 1082-90.
 31. Loomba, R., Lutchman, G., Kleiner, D.E. et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2009; 29:172-182.
 32. Omer Z, Cetinkalp S, Akyildiz M. et al. U. Efficacy of insulin-sensitizing agents in nonalcoholic fatty liver disease. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2010; 22:18-23.
 33. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. et al.. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Alimentary of Pharmacology and Therapeutic*. 2011; 34: 274–285.
 34. Chalasani, N. Younossi Z, Lavine JE. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012 ;6:. 2005-23.
 35. Yakaryilamz, F. Chalasani N., Lavine J et al. Effects of vitamin E treatment on peroxisome proliferator-activated receptor-alpha expression and insulin resistance in patients with non-alcoholic steatohepatitis, results of a pilot study. *Internal Medicine Journal*. 2007;37: 229-235.
 36. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV. et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *The New England Journal of Medicine*. 2010; 362: 1675-1685
 37. Bjelakovic, G., Nikolova D, Gluud LL et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements of primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis *JAMA*. 2007; 7: 765-766
 38. Berry, D., Wathen JK, Newell M. et al. Bayesian model averaging in metaanalysis: vitamin E supplementation and mortality. *Clinical Trials*. 2009; 6: 28-41.
 39. Klein EA, Thompson IM, Tangen CM. et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer. The selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *JAMA*. 2011; 306: 1549-1556
 40. Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F. et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of Hepatology*. 2011;54: 1011-1019.
 41. 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.
 42. Lewis et al. Pravastatin in Chronic Liver Disease Study Investigators. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Hepatology*. 2007; 46:1453-63.
 43. Targher, Marra, Marchesini. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia*. 2008;51:1947-53.
 44. Lewis JH, Mortensen ME, Zweig S. et al. Pravastatin in Chronic Liver Disease Study Investigators. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Hepatology*. ISSN 1527-3350, 2007; 46:1453-63.

ELEVÁCIA GAMA-GLUTAMYLTRANSFERÁZY A JEJ VZŤAH K METABOLICKÉMU SYNDRÓMU

Gabriela Senajová¹, Peter Jarčuška¹, Petříková Jana¹, Martin Janičko¹, HepaMeta Study group
HepaMeta team: Peter Jarčuška, Andrea Madarasová Gecková, Mária Mareková, Daniel Pella, Leonard Siegfried, Pavol Jarčuška, Lýdia Pastvová, Ján Fedačko, Jana Kollárová, Peter Kolarčík, Daniela Bobáková, Zuzana Veselská, Ingrid Babinská, Sylvia Dražilová, Jaroslav Rosenberger, Ivan Schréter, Pavol Kristián, Eduard Veseliny, Martin Janičko, Ladislav Virág, Anna Birková, Marta Kmeťová, Monika Halánová, Darina Petrášová, Katarína Cáríková, Viera Lovayová, Lucia Merkovská, Lucia Jedličková, Ivana Valková

¹I. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Pavla Jozefa Šafárika a Univerzitnej nemocnice Louisa Pasteura, Košice

Súhrn

Úvod

Metabolický syndróm zvyšuje riziko úmrtia. Zvýšené hodnoty GGT sú prítomné približne u polovice pacientov s nealkoholovou tukovou chorobou pečene (NAFLD). Táto je považovaná za hepatálnu komponentu metabolického syndrómu. V tejto práci sa preto zaoberáme asociáciou medzi sérovou hladinou gama-glutamyltransferázy a metabolickým syndrómom.

Metódy

687 respondentov bolo vyšetrených v rámci prierezovej HepaMeta štúdie. Boli zaznamenané sociodemografické údaje, realizované fyzikálne vyšetrenie a odber venóznej krvi za účelom analýzy vnútorného prostredia. MS bol stanovený na základe IDF kritérií (International Diabetes Federation) a to: prítomnosť centrálnej obezity, artériovej hypertenzie, hladín LDL (low density lipoproteins) a HDL (high density lipoproteins), TAG (triacylglycerides), porucha glukózovej tolerancie alebo diagnóza diabetes mellitus 2. typu. V sledovanej populácii sme stanovili body mass index, pomer obvodu bokov a pásu a biochemické parametre lipidového metabolizmu (celkový cholesterol, HDL, LDL, TAG, apoB1, apoA), hepatálne enzýmy (AST, ALT, ALP, GGT) a zápalové parametre (hs CRP – vysoko senzitívny C reaktívny proteín).

Výsledky

Priemerná hodnota gama-glutamyl transferázy je signifikantne vyššia u probandov s prítomnosťou metabolického syndrómu a to aj po korekcii na vek a pohlavie. Vzostup GGT už o 1 jednotku zvyšuje riziko MS viac ako trojnásobne. Rovnako elevácia GGT štatisticky významne koreluje s jednotlivými komponentami MS (menovite TAG, obvod pásu/BMI, artériová hypertenzia).

Záver

Gama-glutamyl transferáza sa podľa našich výsledkov javí ako vhodný parameter sledovania výskytu MS aj jednotlivých jeho zložiek.

Kľúčové slová

gama-glutamyl transferáza, metabolický syndróm, lipoproteinový metabolizmus

GAMA-GLUTAMYL TRANSPEPTIDASE LEVELS AND ITS ASSOCIATION WITH A RISK OF METABOLIC SYNDROME

Gabriela Senajová, Peter Jarčuška, Jana Petříková, Martin Janičko

¹I. Interná klinika UNLP, Košice, University Hospital of Louis Pasteur and Medical Faculty of P. J. Šafárik University, Košice, Slovakia

Abstract

Background: Elevated gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) is present approximately in half of all patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). NAFLD is the liver manifestation of metabolic syndrome (MS). This study aimed to explore the relationship between GGT and MS.

Methods: Data from the cross-sectional HepaMeta study included 687 participants. MS was diagnosed

according to the International Diabetes Federation criteria; presence of central obesity and low density lipoproteins (LDL) or high density lipoproteins (HDL), high triglycerides, hypertension, glucose intolerance or type 2 diabetes. Participants were tested for the presence of MS and its components, body mass index and waist to hip ratio was calculated and biochemical tests for lipid levels (total cholesterol, HDL, LDL, TG, apoB1, apoA), hepatic enzymes (AST, ALT, ALP, GGT) and inflammatory parameters (hs CRP – high sensitivity C-reactive protein) were performed.

Results: We found a significant association of GGT and the individual components of metabolic syndrome (TG, arterial hypertension, BMI/waist circumference). Patients with MS have significantly elevated levels of GGT regardless of age and sex.

Conclusion: GGT levels monitoring might be useful in patients with MS.

Key words

Gama-glutamyl transferase, metabolic syndrome, lipoproteins

Úvod

Gamaglutamyl transferáza (GGT) predstavuje enzým prítomný v membránach tkanív obličiek, pankreasu, pečene, sleziny, srdca a mozgu. Vyskytuje sa taktiež v prostate a semenníkoch, čo je zodpovedné za vyššiu aktivitu GGT u mužov. Sérova hladina GGT narastá pri množstve ochorení, avšak najčastejšou etiologickou príčinou je alkoholová choroba pečene, nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD) a chronické hepatitídy (1,2). Nealkoholová tuková choroba pečene sa z patofyziologického hľadiska už všeobecne považuje za manifestáciu metabolického syndrómu, nakoľko spolu zdieľajú početné stigmy a patogenetické mechanizmy (3). Elevácia GGT má relatívne vysokú senzitivitu, no nízku špecifitu pri diagnostickej verifikácii NAFLD (4).

V roku 2005 bola uverejnená nová definícia metabolického syndrómu navrhnutá spoločne Svetovou diabetologickou spoločnosťou (International Diabetes Federation, IDF) a jej európskou obdobou (European Association for the Study of Diabetes, EASD). Vo väčšine ukazovateľov stanovuje prísnejšie kritéria ako definícia NCEP ATP-III. Základnou podmienkou je prítomnosť abdominálnej obezity. Obvod pásu musí presahovať nižšie uvedenú hranicu, ktorá je pritom pre niektoré etnika odlišná. V Európe a Spojených štátoch amerických je to u mužov > 94 cm a u žien > 80 cm. Ďalej musia byť prítomné aspoň dve zo štyroch nasledujúcich zložiek:

- 1 triglyceridémia $\geq 1,7$ mmol/l;
- 2 hypertenzia, hodnota krvného tlaku $\geq 130/85$ mm Hg;
- 3 glykémia $\geq 5,6$ mmol/l alebo hodnota glykémie v druhej hodine oGTT 7,8–11 mmol/l;

4 koncentrácia HDL cholesterolu < 1,03 mmol/l pre ženy a < 1,29 mmol/l pre mužov.
(5)

Súbor a metódy

Táto práca analyzuje dáta z prierezovej Hepa-Meta štúdie uskutočnenej v roku 2011 v rámci východoslovenského regiónu, ktorej primárnym cieľom bolo zmapovať a porovnať zdravotný stav v rómskej a vo väčšinovej populácii s ohľadom na vybrané a ochranné faktory zdravotných ukazovateľov, vrátane ochorenia pečene a metabolického syndrómu.

Celková kohorta pozostávala z 855 respondentov. Zaraďovacím kritériom bolo podpísanie informovaného súhlasu s participáciou na výskume. Vzhľadom na preukázanie štatisticky významnej korelácie medzi vírusovou hepatitídou typu B/C (VHB/VHC), aktívnou konzumáciou alkoholu a cholestatickými enzýmami (6) sme z tejto analýzy vylúčili respondentov, u ktorých bola v zdravotnej dokumentácii potvrdená VHB/VHC a/alebo konzumácia alkoholu viac ako 20g/denne, čo predstavovalo 168 probandov (19,6%). Očistený súbor teda pozostával z 251 mužov a 436 žien väčšinovej a Rómskej populácie.

Školený zdravotnícky personál pod odborným dohľadom lekárov špecialistov, vykonával antropometrické merania a zhromažďoval vzorky krvi. Výskum bol schválený etickou komisiou Lekárskej fakulty Univerzity Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach. Účasť v štúdiu bola dobrovoľná a anonymná. Všetci respondenti boli podrobne a v plnom rozsahu poučení o výskume a jeho postupoch. Do štúdie boli zaradení len tí pacienti, ktorí podpísali informovaný súhlas získaný ešte pred vykonaním lekárskeho vyšetrenia.

Merania

Antropometrické údaje pozostávali z výšky a váhy, ktoré sme určili pomocou kalibrovaných váh a štandardného merania výšky. Obvod pásu bol stanovený plastikovou páskou preloženou medzi najnižším rebrom a lopatou bedrovej kosti po miernom výdychu. Body mass index (BMI) bol vypočítaný pomocou pomeru telesnej hmotnosti (v kilogramoch) a druhou mocninou výšky (v metroch štvorcových). BMI je jednoduchý index, ktorý sa bežne používa pre klasifikáciu podváhy, nadváhy a obezity u dospelých (Tabuľka 1). Pre kritérium obezity bolo stanovené $BMI \geq 30$. (7)

Tlak krvi sme monitorovali digitálnym automatickým monitorom krvného tlaku Omron M3 po 5 minútach pokoja v sediacej polohe. Pre analýzy sme použili strednú hodnotu troch po sebe nasledujúcich meraniach. Limit pre normálnu hodnotu systolického krvného tlaku bol <130 mmHg a pre normálny diastolický krvný tlak <85 mm Hg. (8).

Odber venóznej krvi sa vykonával z periférnej žily v lakťovej jamke za štandardných sterilných podmienok, po dodržaní diétnych opatrení a v sede respondenta. Vzorky boli odobraté a spracované (centrifugované, mrazené) v biochemickom laboratóriu Ústavu lekárskej a klinickej biochémie a Labmed, UPJŠ LF. Vzorky boli odobraté a prepravované v súlade so štandardnými operačnými postupmi pre odber vzoriek a prepravu biologického materiálu do laboratória LABMED, ktorý je držiteľom osvedčenia o riadení kvality v súlade s medzinárodnými normami. Všetky koncové body boli stanovené selektívne biochemickým analyzátorom ADVIA 2400, Siemens - Bayer.

Analyzovali sme nasledovné parametre vnútorného prostredia: glukóza, CRP ako rizikový faktor), enzýmy (alanínaminotransferáza - ALT, aspartátaminotransferáza - AST, gama-glutamyl

transferáza - GGT, alkalická fosfatáza - ALP) a lipidové parametre (LP: triacylglyceroly - TAG, celkový cholesterol - chol, HDL cholesterolu - HDL-cholesterolu, LDL cholesterolu - LDL-cholesterolu, apolipoproteín A - apoA a apolipoproteín B100 - apoB100). Vzorky krvi boli sérologicky testované na vírusovú hepatitídu typu B a typu C (HBsAg, anti HBcIgG protilátky, anti HCV protilátky), ako aj na HBV DNA aktivitu. HBV DNA bola vyšetrovaná len u HBsAg pozitívnych účastníkov. HBsAg, antiHBcIgG a anti HCV testy boli vykonané Enzygnost (Siemens, Nemecko); HBV DNA sa merala pomocou HBV Cobas TaqMan AMPL Prep / Cobas v 2.0 (Roche, Švajčiarsko), s detekčným limitom 20 IU/ml a hornou medzou 17×10^7 IU/ml.

Diagnóza metabolického syndrómu (MS) bola stanovená na základe splnenia kritérií centrálnej obezity (obvodu pásu ≥ 94 cm u mužov a ≥ 80 cm pre ženy alebo $BMI > 30$ kg/m²) a prítomnosti akýchkoľvek dvoch zo štyroch nasledujúcich faktorov: (1) zvýšené TAG $\geq 1,7$ mmol/l a/alebo jej špecifická liečba, (2) znížená sérová hladina HDL-C $<1,03$ mmol/l u mužov a $<1,29$ mmol/l u žien a/alebo jej špecifická liečba, (3) zvýšený systolický krvný tlak ≥ 130 mm Hg a/alebo zvýšený diastolický krvný tlak ≥ 85 mmHg a/alebo liečba hypertenzie, (4) zvýšená hladina glukózy nalačno v sére $\geq 5,6$ mmol/l a/alebo skôr diagnostikovaný diabetes typu 2 (8). Za eleváciu cholestatického enzýmu GGT boli považované hodnoty $\geq 0,98$ μ kat/l u mužov a $0,66$ μ kat/l u žien.

Štatistická analýza

Pre výpočet frekvencie, minima, maxima, štandardnej a smerodajnej odchýlky sme použili deskriptívnu štatistiku. Korelácie boli overené bivariačnou analýzou. Asociácia medzi hepatálnymi enzýmami (konkrétne GMT) a metabolickým syndrómom bola hodnotená lo-

Tab. 1: BMI klasifikácia podváhy, nadváhy a obezity u dospelých

Lineárne			Riziko ochorenia s ohľadom na váhu a obvod pásu	
	BMI (kg/m ²)	Stupne obezity	Muži ≤ 102 cm Ženy ≤ 88 cm	Muži > 102 cm Ženy > 88 cm
Podvýživa	<18.5			
Normálna výživa	18.5-24.9			
Nadváha	25.0-29.9		Zvýšené	Vysoké
Obezita	30.0-34.9	I	Vysoké	Veľmi vysoké
	35.0-39.9	II	Veľmi vysoké	Veľmi vysoké
Extrémna obezita	≥ 40.0	III	Extrémne vysoké	Extrémne vysoké

gisticou regresiou a kontrolovaná demografickými premennými (vek a pohlavie). Použili sme štatistický program SPSS (IBM SPSS Inc. Chicago, IL, USA), verzia 20. Za hodnoty štatistickej významnosti bolo považované $p \leq 0,05$.

Výsledky

Priemerný vek kohorty ($N=687$) bol 34 ± 8 rokov. V súbore bolo zastúpených 251 mužov (36,5%) a z nich 108 (15,7%) bolo minoritnej populácie. Tabuľka 2 zobrazuje podrobnejšie sociodemografické údaje o vzorke. Priemerný obvod pásu u muža bol 93 ± 14 cm a u ženy 84 ± 13 cm, BMI mužskej populácie $26,47 \pm 5,17$ a ženskej populácie $25,45 \pm 5,55$. Priemerný systolický tlak krvi bol u muža 125 mmHg a u ženy 119 mmHg. Priemerná hodnota GGT bola u mužov $0,52 \mu\text{kat/l}$ a u žien $0,33 \mu\text{kat/l}$. Celkové biochemické charakteristiky sú taktiež uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 3 zaznamenáva diagnostiku metabolického syndrómu kohorty so splnením/nespĺnením jeho kritéria. Najčastejšie splnenou podmienkou MS bola hladina HDL cholesterolu (53,9%) a obezita (53,4%) pričom najmenej často splneným kritériom bola hodnota glykémie (8,6%)

a hodnota TG (20,6%) svedčiace pre MS. V sledovanej populácii splnilo všetkých 5 kritérií MS 2,9% probandov. Priemerná hodnota GGT u pacientov s MS (splňajúcich aspoň 3 kritériá) bola $0,575 \mu\text{kat/l}$ nezávisle na veku a pohlaví v porovnaní s priemerným GGT $0,337 \mu\text{kat/l}$ u probandov bez MS ($p < 0,001$). Po korekcii na vek a pohlavie trvá štatisticky významný vzťah medzi GGT a MS, pričom vzostup GMT o 1 jednotku predstavoval zvýšenie rizika MS 3,278 násobne. Rovnako štatisticky významná je korelácia medzi GGT a počtom splnených kritérií MS (viď graf 1). Z jednotlivých kritérií MS a priemernou hodnotou GGT sa v našej štúdii štatisticky významný vzťah potvrdil medzi artériovou hypertenziou, BMI a hodnotou TAG (graf 2).

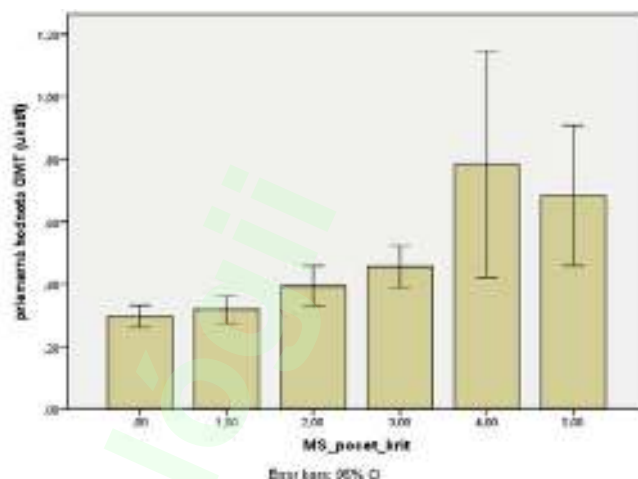
Korelácie medzi jednotlivými podskupinami lipidového metabolizmu (cholesterolu, TAG, HDL, LDL, ApoA a ApoB100) a GGT zobrazuje tabuľka 4. Potvrdili sme štatisticky významný pozitívny lineárny vzťah medzi hodnotami GGT a viacerými vyšetrovanými zložkami lipidového metabolizmu ($p < 0,000$ a $r = 0,044$ pre cholesterol a ApoB100, $p < 0,000$ a $r = 0,072$ pre TAG; $p < 0,000$ a $r = 0,030$ pre LDL). Výnimkou z tohto vzťahu GGT boli hladiny ApoA a HDL.

Tab. 2: BMI klasifikácia podváhy, nadváhy a obezity u dospelých

		Pohlavie							
		Muž				Žena			
		Počet (n)	Percentuálne zastúpenie (%)	Priemer	Štandardná odchýlka	Počet (n)	Percentuálne zastúpenie (%)	Priemer	Štandardná odchýlka
Pohlavie	Muž	251	100,0			0	0,0		
	Žena	0	0,0			436	100,0		
Vek dosiahnutý v čase výskumu (rok 2011)				33,25	8,55			34,81	8,46
Roma vs. Non-Roma	Roma	108	43,0			245	56,2		
	Non-Roma	143	20,82			191	27,80		
Obvod pásu				93	14			84	13
BMI index				26,47	5,17			25,45	5,55
Systolický tlak krvi				125	15			119	17
Diastolický tlak krvi				77	11			74	11
AST				0,34	0,15			0,27	0,16
ALT				0,30	0,21			0,18	0,12
GMT				0,52	0,43			0,33	0,52
LP cholesterol				4,92	1,00			4,95	0,95
LP TAG				1,46	1,16			1,20	0,73
LP HDL				1,07	0,27			1,26	0,34
LP LDL				2,64	0,68			2,55	0,66
LP ApoA				1,52	0,29			1,71	0,41
LP ApoB100				0,79	0,24			0,76	0,21
LP hc CRP				2,59	3,74			2,60	3,57

Tab. 3: Diagnostika metabolického syndrómu podľa jednotlivých kritérií

Kritérium metabolického syndrómu		Počet (n)	Percentuálne zastúpenie (%)
TAG	nesplňa kritérium	543	79,4
	splňa kritérium	141	20,6
HDL-cholesterol	nesplňa kritérium	315	46,1
	splňa kritérium	369	53,9
Obezita	nesplňa kritérium	314	46,6
	splňa kritérium	360	53,4
Tlak krvi	nesplňa kritérium	461	68,7
	splňa kritérium	210	31,3
Sérová hodnota glukózy	nesplňa kritérium	625	91,4
	splňa kritérium	59	8,6
Počet (n) kritérií metabolického syndrómu	0	144	21,9
	1	184	27,9
	2	159	24,1
	3	100	15,2
	4	53	8,0
	5	19	2,9



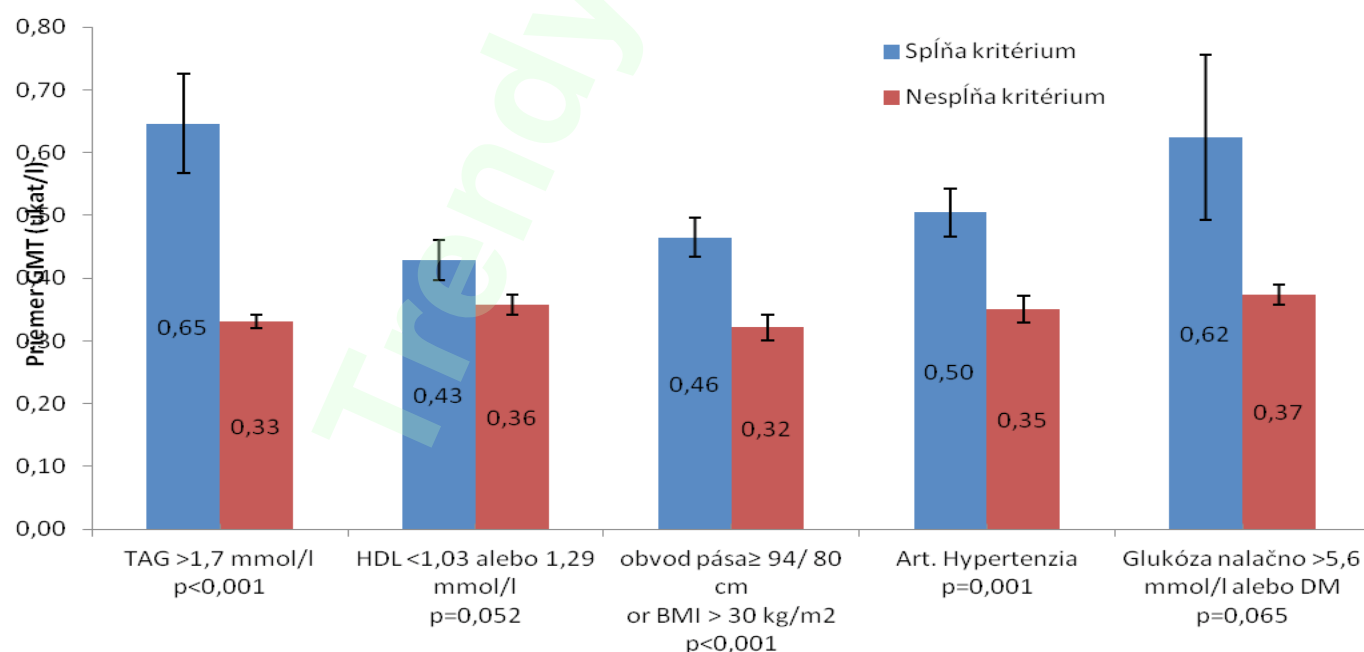
Graf 1: Vzťah medzi priemernou hodnotou GMT a počtom kritérií metabolického syndrómu

Tab. 5: Finálny model logistickej regresie pre metabolický syndróm

	B	S.E.	Wald	Sig	Exp (B)	95% CI pre EXP (B)
GMT	1,190	0,352	11,442	0,001	3,287	1,65; 6,55
Vek (v rokoch)	0,102	0,013	62,723	0,000	1,107	1,08; 1,14
Pohlavie	0,294	0,225	1,709	0,191	1,342	0,86; 2,09
Konštanta	-5,723	0,623	84,389	0,000	0,003	

Tab. 4: GMT a lipoproteínový metabolizmus

		LP cholesterol	LP TAG	LP HDL	LP LDL	LP ApoA	LP ApoB100
GMT	Korelácia podľa Pearsona/signifikancia	0,209***	0,269***	-0,091*	0,173***	-0,009 ^{ns}	0,210***
	N	684	684	684	684	684	684



Graf 2: Vzťah medzi GGT a jednotlivými kritériami metabolického syndrómu

Vo finálnom regresnom modeli sme potvrdili štatisticky významnú asociáciu medzi priemernou hodnotou GMT a metabolickým syndrómom, pričom druhým signifikantným faktorom bol vek respondentov. Zvýšenie GMT o $0,0133 \mu\text{kat/l}$ zvyšovalo pomer šancí metabolického syndrómu 3,29-krát (95% konfidenčný interval bol od 65% až 6,6-krát) a každým rokom života sa pomer šancí metabolického syndrómu zvyšoval 1,11-krát (95% konfidenčný interval bol medzi 8% a 14%). Detailnejšie informácie sú v tabuľke 5.

Diskusia

NAFLD je považovaná za hepatálnu manifestáciu metabolického syndrómu, pričom v patogenéze jej vzniku zohráva kľúčovú úlohu inzulínová rezistencia a následná abnormálna akumulácia tuku v pečenej parenchýme. NAFLD je prítomná približne u $\frac{1}{4}$ populácie ale vyskytovať sa môže už v detstve (9). U časti pacientov progreduje NAFLD cez proces inflamácie do fibrózy, pričom histologicky je možné rozlíšiť 4 štádia: jednoduchá steatóza, steatóza so zápalovými zmenami na lobulárnej úrovni, tzv balónovanie hepatocytov a prítomnosť Malloryho hyalínu alebo fibrózy v hepatocytoch. Práve lobulárny zápal s balónovaním hepatocytov je poznávacím znamením nealkoholovej steatohepatitídy (10, 11). NASH môže až v 25% progredovať do cirhózy pečene (12).

GGT má relatívne vysokú senzitivitu pre diagnostiku NAFLD, zvýšenie hodnoty GGT je asociované so zvýšením rizika metabolického syndrómu. Na stanovenie diagnózy NAFLD je potrebné vykonať ďalšie testy. Navyše je vždy potrebné vylúčiť iné pečenné ochorenia a to najmä alkoholovú tukovú chorobu pečene a vírusové hepatitídy. Prítomnosť inzulínovej rezistencie a diabetes mellitus podporuje diagnózu NAFLD. Ultrasonografické vyšetrenie pečene pri NAFLD ukáže difúzne zvýšenú echogenitu, na stanovenie prítomnosti stupňa fibrózy sú však potrebné biopsia pečenného tkaniva alebo neinvazívne metódy ako napr. tranzientná elastografia a komerčné testy stanovujúce markery fibrogenézy (13).

GGT je zvýšené iba približne u polovice pacientov s NAFLD (4). V štúdii Dionysos, do ktorej bolo zaradených 3345 pacientov vo veku 18-75 rokov, bola NAFLD nájdená u 25% pacien-

tov so suspektnou chorobou pečene a u 20% pacientov bez suspektnéj choroby pečene ($p=0,203$, NS). Pacienti bez suspektnéj choroby pečene mali MS. Je potrebné poznamenať, že prevalencia NAFLD sa zvyšuje s vekom, pričom najvyšší výskyt NAFLD (14). Výskyt NAFLD je podmienený etnicitou. V USA je prevalencia NAFLD 45% v hispánskej populácii, 33% u belochov a 24% u černochoch (15).

Hladina GGT korelovala s niektorými kritériami metabolického syndrómu: s prítomnosťou zvýšeného tlaku alebo hypertenzie, s obvodom pása a s hladinou triglyceridov. Navyše GGT koreloval s hladinou cholesterolu a LDL cholesterolu, ako aj s hladinou ApoB100. NAFLD je nezávisle asociovaná nielen s hypertenziou bez ohľadu na vek, ale aj s vyššími normálnymi hodnotami systolického tlaku krvi (16). So stupňom obezity sa zvyšuje nielen prevalencia NAFLD, ale aj prevalencia fibrózy (17). NAFLD sa vyskytuje u obeznych ľudí v 75%, u ľudí s normálnou hmotnosťou iba v 16% (18). Pacienti s obvodom pása mali častejší výskyt NAFLD. Obvod pása je jed dobrým prediktorom pre NAFLD (19). Obvod pása koreluje so stupňom fibrózy u detí s NASH (20). Nielen pacienti s cukrovkou, ale aj pacienti s poruchou glukózovej tolerancie majú častejšie elevované GGT (21). Hyperglykémia je spolu s vekom, BMI, hladinou albumínu, počtom trombocytov a pomerom AST/ALT nezávislým prediktorom stupňa fibrózy u pacientov s NAFLD (22). V našej štúdii sme však nepotvrdili vzťah medzi hodnotou GGT a hyperglykémiou, resp. diabetom. Janzon et al. našli pozitívnu korelaciu medzi GMT na jednej strane a hodnotami cholesterolu, HDL-C, TAG a apolipoproteínu A1 na strane druhej (23). Vo vyššie citovanej nórskej štúdii bola by multiple regression analysis korelovala hladina GMT s hodnotami cholesterolu, HDL-C a TAG (24).

Záver

NAFLD je hepatálnym prejavom metabolického syndrómu. Pacienti s NAFLD majú približne v polovici prípadov zvýšené hodnoty GGT. V našej štúdii sme ukázali, že GGT dobre koreluje s výskytom metabolického syndrómu a niektorých jeho komponentov (atreriová hypertenzia, hyperglykémia resp. diabetes mellitus, hypertriglycerolémia).

Literatúra

1. Irie M, Sohda T, Iwata K, Kunimoto H, Fukunaga A, Kuno S, et al. Levels of the oxidative stress marker γ -glutamyltranspeptidase at different stages of nonalcoholic fatty liver disease. *J Int Med Res*. 2012;40(3):924-33.
2. Whitfield JB. Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2001;38(4):263-355.
3. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2001;50:1844-50.
4. Tahan V, Canbakan B, Balci H, Dane F, Akin H, Can G, et al. Serum gamma-glutamyltranspeptidase distinguishes non-alcoholic fatty liver disease at high risk. *Hepatogastroenterology*. 2008;55(85):1433-8.
5. Alberti, Zimmet, Shaw . Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. ISSN 0742-3071 2006, Vol. 5, p. 469-80.
6. Demir T, Kocdemir E, Milletli Sezgin F. The Association Between Hepatitis B Virus (HBV)-DNA Levels and Biochemical Markers. *Viral Hepatitis Journal* 2014;20(1):4-7.
7. Catapano AL, Reiner Ž, De Backer G, Graham I, Taskinen M, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011;217(1):3-46.
8. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome: a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23(5):469-480.
9. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002 May;122(6):1649-57.
10. Kupčová V, Fedelešová M. Metabolic disorders, metabolic diseases and fatty liver. *Trendy Hepatol*. 2011;3(1):4-12.
11. Zima M. Nonalcoholic fatty liver disease - NAFLD-NASH. *Trendy Hepatol*. 2011;3(1):13-21.
12. McCullogh A. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis. In: Arroyo V, Fornis X, Garcia-Pagán J, Rodés J, editors. *Progress in the treatment of liver diseases*. Barcelona: *Ars medica*; 2003. p. 219-25
13. Jarčuška P, Janičko M, Veseliny E, Jarčuška P, Skladaný L. Circulating markers of liver fibrosis progression. *Clin Chim Acta*. 2010;411(15-16):1009-1017.
14. Paschos P, Paletas K. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hipokratia*. 2009;13(1):9-19.
15. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40:1387-1395.
16. López-Suárez A, Guerrero JM, Elvira-González J, Beltrán-Robles M, Cañas-Hormigo F, Bascuñana-Quirell A. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with blood pressure in hypertensive and nonhypertensive individuals from the general population with normal levels of alanine aminotransferase. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(11):1011-7.
17. Angulo P, Lindor K. Non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17 Suppl 1: S186-S190.
18. Bellentani S, Marino M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Hepatol*. 2009;8 Suppl 1:S4-S8.
19. Zheng RD, Chen ZR, Chen JN, Lu YH, Chen J. Role of Body Mass Index, Waist-to-Height and Waist-to-Hip Ratio in Prediction of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:362147.
20. Manco M, Bedogni G, Marcellini M, Devito R, Ciampalini P, Sartorelli MR, Comparcola D, Piemonte F, Nobili V. Waist circumference correlates with liver fibrosis in children with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2008;57(9):1283-7.
21. Umeki S, Hisamoto N, Hara Y. Study on background factors associated with impaired glucose tolerance and/or diabetes mellitus. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1989;120(6):729-34.
22. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JP, Lindor K, Sanderson SO, Lenzi M, Adams LA, Kench J, Therneau TM, Day CP. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846-54.
23. Janzon L, Franzén J, Lindell SE, Trell E. Blood lipid variability in relation to relative weight and biochemical markers of tobacco and alcohol consumption. *Postgrad Med J*. 1985;61(716):505-8.
24. Nilssen O, Førde OH, Brenn T. The Tromsø Study. Distribution and population determinants of gamma-glutamyltransferase. *Am J Epidemiol*. 1990;132(2):318-26.

MUDr. Gabriela Senajová

I.Interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity P.J. Šafárika a Univerzitnej nemocnice Louisa Pasteura

Trieda SNP 1, 040 11 Košice

e-mail: gabrielasenajova@gmail.com

SARKOPÉNIA U PACIENTOV S CIRHÓZOU A ASCITOM - DIAGNOSTIKA1:MYOSTATÍN A SILA STISKU - PRVÉ VÝSLEDKY ŠTÚDIE HEGITO 7

Lubomír Skladaný, Janka Vnenčáková, Martin Janičko, Svetlana Adamcová - Selčanová, Dáša Albertyová

HEGITO (Hepatologické, gastroenterologické a transplantčné oddelenie) II. Internej kliniky SZU FNsP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Interná klinika, FNsP L.Pasteura, Košice, Oddelenie Klinickej biochémie, FNsP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Úvod: Malnutrícia pri cirhóze je častá, koreluje s pokročilosťou a má devastujúce následky. Jej odhaľovanie a kategorizácia sú sťažené inými následkami zlyhávania pečene a portálnej hypertenzie (napr. vplyvom retencie vody na hmotnosť a rozmery tela), preto sa v klinickej praxi používa zriedkavo. Ukazuje sa, že hlavným – pre prognózu najvýznamnejším – cieľovým orgánom malnutrície je sval; vyvíjajú sa preto nové diagnostické modalita, zamerané práve na zisťovanie úbytku kostrového svalstva – sarkopénii. Jednými z nich, sú sila stisku (HGS) a hladina sérového myostatínu.

Cieľ práce: HEGITO 7 je prospektívna multicentrická štúdia. Tu sa prezentujú výsledky prvej analýzy v subkohorte pacientov s cirhotickým ascitom v jednom z centier, aby mohli byť vystavené vonkajšej validizácii (vstupné charakteristiky, HGS a myostatín).

Metodika: Prospektívna randomizovaná kontrolovaná multicentrická otvorená štúdia, porovnávajúca dva liečebné prístupy: písomne a graficky2 podporené poradenstvo vo výžive a pohybe pri cirhóze (J.V.), plus 1) dodatočné popíjanie polymérneho nutričného prípravku (ONS-Poly) aj v noci, alebo 2) dodatočné popíjanie oligopeptidového nutričného prípravku (ONS-Oligo) aj v noci. 1. Vstupné kritériá: Hospitalizácia na HEGITO, cirhóza, ascites. 2. Vylučovacie kritériá: nesúhlas pacienta, nedostatok údajov pre hodnotenie, malignita okrem HCC v Milánskych kritériách, stratenie zo sledovania. 3. Sledované premenné: Vek, rod, etiológia Ci, MELD, CTPS, HGS, hladina myostatínu. Za normu pre HGS bola prevzatá hodnota < 20 kg pre ženy a < 30 kg pre mužov (M.J.). Referenčné rozmedzie myostatínu u pacientov s Ci nie je ustálené.

Výsledky: Do štúdie bolo od 09/2014 do 02/2015 zaradených spolu 85 pacientov; v skupine ONS-Poly 39, ONS-Oligo 46. 1. Vstupné charakteristiky: ženy 45(53%), vek 54 rokov (od 25-do 71), etiológia cirhózy alkoholová 60(70%), vírusová 5(6%), iná 20(24%), MELD 16(6-36), CTPS 10(A6-C17); rozdiely medzi podskupinami: p=n.s., okrem albuminémie ONS-Oligo 24 vs ONS-poly 26, p=0,024. 2. Sila stisku (HGS): Spolu 23, 4 kg (5, 8-64, 2); ONS-Poly: 23, 5(6, 7-64, 2), ONS-Oligo: 23, 3(od 5, 8-do 55, 2) p=ns. HGS muži 31, 14(6, 7-64, 2), ženy 18, 1(5, 8-28, 5); HGS vs CTPS p=n.s., HGS vs myostatín = priama závislosť p=0,08 3. Hladina myostatínu. Spolu 2888(145->8000). ONS-Poly: 3140(663->8000), ONS-Oligo: 3677(145->8000). Ženy 3200(564->8000), muži 1909(145->8000), p=0,57; Myostatín vs CTPS = ns, vs MELD = ns:

Diskusia: Vstupné premenné v dvoch ramenách štúdie javia signifikantnú odchýlku v hladine albumínu (p=0,024); predpokladá sa chyba prvého typu a korekcia rozšírením súboru. HGS pri použití referenčných hodnôt z tabuliek nekoreluje významne so stupňom poškodenia pečene podľa CTPS a MELD; hladina myostatínu nekoreluje významne so stupňom poškodenia pečene podľa CTPS a MELD.

Záver: Prvá multicentrická štúdia o malnutrícii/sarkopénii pri cirhóze pečene úspešne začala nábor pacientov. Vstupné charakteristiky kohort umožnia porovnanie intervencií; v ďalšom náboře a pri interpretácii ďalších výsledkov bude potrebné zamerať sa na signifikantne rozdielnu premennú. Význam jednorazového merania HGS a hladiny myostatínu sa pre potreby každodennej praxe v prvej analýze neukázal.

Detaily vstupných kritérií, vylučovacích kritérií, sledovaných premenných, flow-chart a dotazníky pozri www.nspbb.sk/kliniky/HEGITO/

TUKOVÁ CHOROBA V TRANSPLANTOVANEJ PEČENI (NAFLD): PRVÁ ANALÝZA KOHORTY (BBFLD 1).

Jana Badinková, Lubomír Skladaný, Svetlana Adamcová - Selčanová, Beáta Bachová

HEGITO, II.Interná klinika SZU FNŠP F.D.Roosevelta Banská Bystrica

Úvod: V tzv. civilizovaných častiach sveta je čoraz častejšou príčinou chronického ochorenia pečene nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD). Jej výskyt sa zvyšuje spolu s obezitou. V 20-55% prípadov má formu progredujúcej hepatitídy s tendenciou k fibróze a cirhóze (NASH)¹. O podiele NAFLD/NASH na progresii iných chorôb pečene je málo informácií, hoci z epidemiologického hľadiska sa jedná o častú komorbiditu. Zlatým štandardom v diagnostike NAFLD/NASH je biopsia pečene, pre invazivitu a rizikovosť sa však hľadajú neinvazívne spôsoby. Spomedzi nich potreba retrospektívnej štúdie najlepšie vyhovoval fatty liver index (FLI); je voľne dostupný online, má senzitivitu 87% a špecificitu 86%². Tu sa predkladá prvá analýza, zameraná na túto otázku: v kohorte po transplantácii pečene (LTx) sa sledoval vývoj antropometrických ukazovateľov.

Hypotéza: 1)Vývoj antropometrických charakteristík po LTx (napr. hmotnosti) smeruje k obrazu - somatotypu pacientov - pred LTx; špecificky k somatotypu, na ktorom sa ešte neuplatnil vplyv dekompenzovanej cirhózy pečene. 2)Tento somatotyp mohol vykazovať znaky, pomocou ktorých sa určuje zvýšené riziko tukovej choroby pečene. 3)Ich aplikáciou v post-LTx období je možné odhaliť spolupodiel NA-FLD/SH na progresii iných ochorení pečene, vedúcich k LTx.

Cieľ práce: Zistiť, aká časť pacientov dospela po transplantácii pečene do štádia nadváhy, obezity a rizika NA-FLD/SH.

Metodika: Retrospektívna štúdia (JB). Zber údajov: 1)prezretie zdravotnej dokumentácie pacientov po LTx 2011-14 na ambulancii HEGITO; 2)prezretie databázy nemocničného informačného systému (NIS) Care centrum; a 3)telefonický kontakt s pacientmi (sms alebo telefonický hovor) pre doplnenie aktuálnych hodnôt obvodu pásu (JB, BB). Vstupné kritériá: 1.LTx v TC BB3 2.Záznam o hmotnosti: v čase LTx, po 3 mesiacoch (m), 6 m a 1 roku (r). 3.Záznam o hodnotách laboratórnych parametrov (TAG, GMT)⁴ 4.Záznam aktuálnej hodnoty obvodu pásu. Sledované premenné: 1.Rod 2.Vek 3.Etiológia 4.BMI⁵ v uvedených intervaloch: nadváha-BMI $\geq$ 25; obezita $\geq$ 30. 5.FLI po transplantácii pečene (www.medal.org). Hodnoty svedčiace pre NAFLD=FLI $\geq$ 60. Vylučovacie kritériá: 1.Úmrtie po transplantácii pečene 2.Nemožnosť získať sledované premenné.

Výsledky: V rr 2011-14 bolo v TCBB vykonaných 72 LTx; z nich 49 spĺňalo kritériá. Ženy: 24; vek 50r (22-65), BMI pri LTx:27. Etiológia cirhózy: NAFLD:5 pac (10%), iná:44(90%) - ALD:18(41%), PSC:6 (14%), HCV:4 (9%), PBC:4(9%), HBV:3(7%), AIH: 3(7%), PBC/AIH:3(7%), PSC/AIH:2(4%), M. Byler: 1 (2%). Non-NAFLD indikácie: BMI v čase LTx: nadváha (NV) 18(41%), obezita(OB) 10(23%). Po LTx: 3.m NV:16(33%), OB:4(8%); 6.m NV:20(41%), OB:5(10%); 12.m NV:13(27%), OB 7(14%). Ku dňu 15.4.2015 má FLI $\geq$ 60 23 pacientov (45%) (3-36m).

Záver: U pacientov po LTx pre ne-NAFLD/SH

- BMI bolo v 6.m v pásme nadváhy u 41% pacientov, v pásme obezity v 10%;
- Pri prierezovej analýze 26m (4-48m) od LTx malo FLI svedčiaci pre NAFLD 45% pacientov
- Výsledky tejto retrospektívnej analýzy poskytujú opodstatnenie skúmať spolupodiel NA-FLD/SH na progresii iných chronických chorôb pečene do štádia cirhózy a LTx v prospektívnej štúdii.

1 NAFLD: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease; NASH: Non-Alcoholic Steato-Hepatitis.

2 Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. J Hepatol 2013;58:1007-19.

3 TC BB: Transplantačné centrum Banská Bystrica

4 TAG: triacylglyceroly, GMT: gamaglutamyltransferáza

5 BMI: Body Mass Index – index telesnej hmotnosti v kg/m²

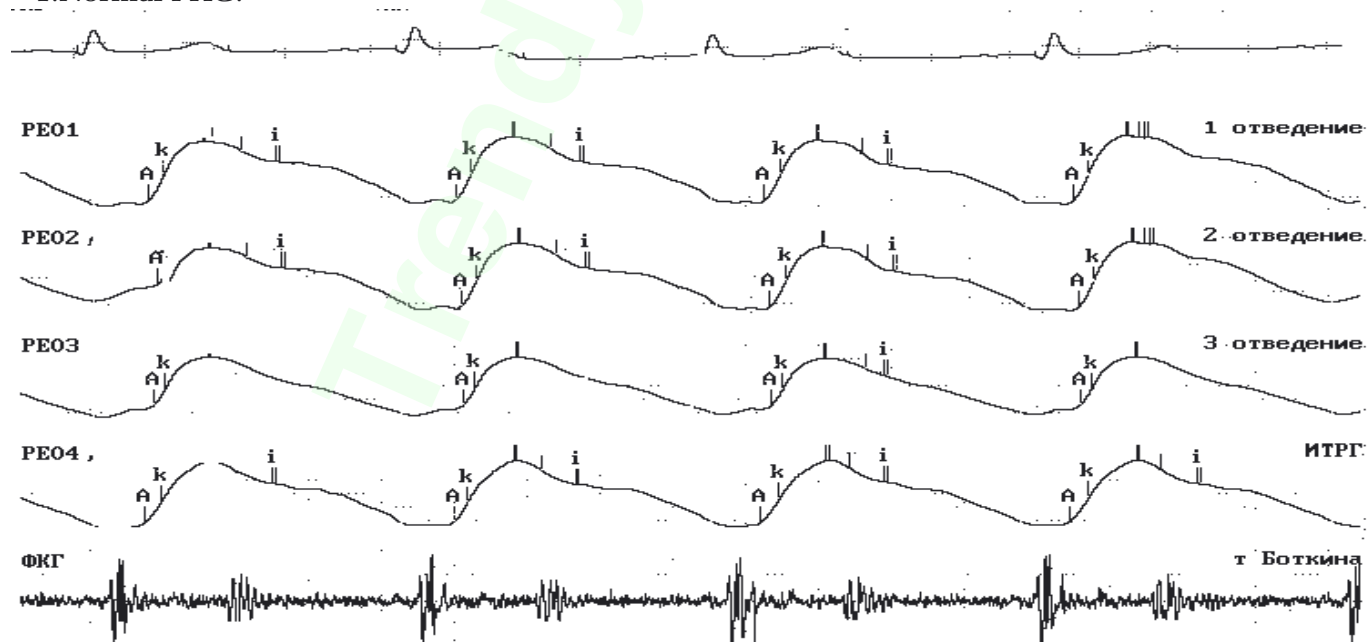
CASE PRESENTATION „THE PATIENT WITH VIRAL HEPATITIS B AND NASH: NON-INVASIVE ESTIMATION OF LIVER FIBROSIS AND LOCALIZATION OF INTRAHEPATIC HEMODYNAMIC DISORDERS“.

Ermolova T., Ermolov S.

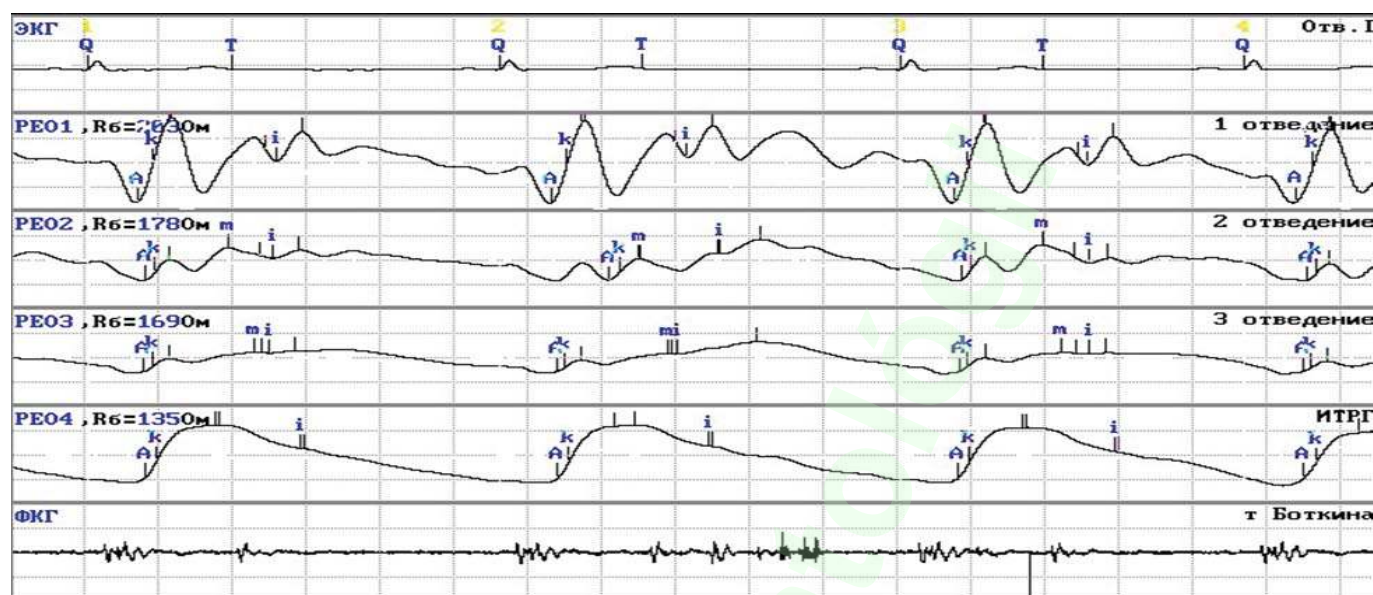
Institute Pasteur, Northwest State Medical University, named after I.I.Mechnikov, St.-Petersburg, Russia

Background: In recent times more common comorbid pathology of the liver, which introduces difficulties in the diagnosis and treatment of chronic liver disease. Patient A., female, 55yrs. Complaints: weakness, periodical heartburn, discomfort in epigastrium after meals. Anamnesis: Chronic gastritis in during many years, GERD. HBsAg+ was detected in 2005, HBeAg-, PCR -, biochemical tests were normal. Diagnosis: HBV infection, nonactive carrier. Diabetes mellitus 2 type, compensation. Arterial hypertension, take perindopril 4 mgs. Status: obesity (BMI 32), moderate hepatomegaly, BP -130/80 mm. Labs: ALT-2N, AST-1.5N, Bilir.total-normal, albumin -45/3 g/l, INR- normal, Chol.-8.58 mmol/l, TG-1.75 mmol/l, GGT -2N, Gluc.-6.66 mmol/l. HBsAg+, HBeAg-, HBeAb+, PCR HBV-2.5x10³ ME/ml, Genotype -D, HDVAb -, HIVAb-. US-hepatomegaly, liver steatosis, VP 12mms. EGDS-distal nonerosial esophagitis, gastritis, Hp -neg. EL(elastometry)-F2-3 METAVIR. Patient refused liver biopsy. Diagnosis: Chronic viral hepatitis B, active, replicative stage, low viral load, genotype D, F2-3. Metabolic syndrome, NASH? Problematic questions: accuracy of fibrosis stage estimation by fibroscan at the patient with obesity? Biochemical activity and fibrosis 2-3 – result of viral hepatitis or NASH? To treat or not a hepatitis B? IFN or NAs? We did the patient polyhepatography (PHG) – modified impedansography for estimation portohepatic hemodynamics (localization of hemodynamic block) and estimation of fibrosis stage. (Fig.1, 2). PHG revealed: minimal hemodynamic in-flow disorders in presinusoidal zone, which corresponds to periportal fibrosis 1 METAVIR with considerable hemodynamic out-flow disorders in sinusoidal zone with formation of fibrosis (central), functional test with deep respiration was negative. We recommended first of all a treatment of NASH (weight loss, diet, metformin, URSA). In 6 months - decrease of body weight, cholesterol to 6, 6 mmol/l, normalization of ALT, AST, GGT, glucose. Elastography – fibrosis 1-2 METAVIR. We can discuss an administration of antiviral treatment –NAs (Entecavir, Tenofovir) now. Conclusion: PHG is informative non-invasive method for determination of portohepatic blood flow disorders, localization of this disorders (presinusoidal, sinusoidal, postsinusoidal), stage of fibrosis at the patients with different chronic liver diseases.

1.Normal PHG.



2.PHG at the patient.



AKTUÁLNE TRENDY V LIEČBE NAFLD

Helena Glasová - 1

Jozef Glasa - 1, 2

1 - Ústav farmakológie, klinickej a experimentálnej farmakológie, Lekárska fakulta, Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave

2 - Ústav zdravotníckej etiky, Fakulta ošetrovatelstva a zdravotníckych odborných štúdií, Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave

Cieľom včasnej diagnostiky a manažmentu nealkoholovej tukovej choroby pečene (NAFLD) a nealkoholovej steatohepatitídy (NASH) je zabrániť progresii do cirhózy pečene a znížiť riziko vzniku život ohrozujúcich komplikácií (hepatocelulárny karcinóm; kardiovaskulárne). Nefarmakologické terapeutické postupy sú zamerané na režimové opatrenia – úpravu životosprávy, stravovania, primeranú pohybovú aktivitu a postupné znižovanie telesnej hmotnosti. Štandardizovaná farmakologická liečba NAFLD/NASH zatiaľ nie je k dispozícii, medzinárodné regulačné authority dosiaľ pre tieto indikácie neschválili žiadne liečivo. Experimentálne farmakoterapeutické postupy zahŕňajú použitie hepatík – silymarínu, kyseliny ursodeoxycholovej, antioxidačnú liečbu (vitamín E). Nevyhnutná je dôsledná liečba pridružených rizikových faktorov metabolického syndrómu (hypertenzie, cukrovky, dyslipidémie) a vylúčenie hepatotoxických liečiv. Viaceré nové molekuly sú v klinickom skúšaní, napríklad: kyselina obeticholová; remoglyflozín – inhibítor nátrium-dependentného kotransportéra glukózy T2; simtuzumab - humanizovaná monoklonálna protilátka proti enzýmu podobnému lysozoidáze 2; LUM002 - orálny inhibítor apikálneho nátrium-dependentného transportéru žľachových kyselín; emricasan - orálne aktívny inhibítor kaspázovej proteázy; aramchol - arachidylamidocholanoická kyselina - konjugát mastnej a žľachovej kyseliny; GFT505 - duálny agonista PPAR- α/δ receptora (angl. peroxisome proliferator-activated receptor α/δ), GR-MD-02, inhibítor galektínu 3.

CHIRURGICKÉ RIEŠENIE UMBILIKÁLNEJ HERNIE U PACIENTA S CIRHÓZOU A ASCITOM

Slobodník I.1, Kothaj P.1, Skladaný L.2, Badinková J.2, Selčanová-Adamcová S.2

1II.Chir.klinika SZU FNsP F.D.Roosevelta Banská Bystrica

2Hepatogastroenterologické oddelenie FNsP F.D.Roosevelta Banská Bystrica

U pacientov s cirhotickým ascitom sa umbilikálna hernia vyskytuje v 20%. Komplikácie ako inkarcerácia a perforácia, vedúce často ku bakteriálnej peritonitíde, sú príčinou vysokej mortality u týchto pacientov – v prípade konzervatívneho postupu až 60-88%.

Chirurgické riešenie umbilikálnej hernie, spočívajúce v radikálnej operácii a plastike brušnej steny, ostáva ešte stále problematické z dôvodu neexistujúceho konsenzu o indikáciách, načasovaní a technike operácie, takisto otáznou je stále modalita na kontrolu refrakterného ascitu v pooperačnom priebehu. Na pracovisku autora sa využíva na kontrolu ascitu konkomitantná implantácia katétra na peritoneálnu dialýzu za účelom frekventnej maloobjemovej drenáže ascitu. Od roku 2007 bolo danou technikou odoperovaných a do štúdie zaradených viac ako 40 pacientov. Daná metóda sa na základe doterajších výsledkov javí ako efektívna, avšak potrebné je ešte potvrdenie hypotézy v pokračovaní štúdie.

TRANSPLANTÁCIE PEČENE U DETÍ NA SLOVENSKU

Kosnáčová Jana

1. detská klinika DFNSP a LF UK Bratislava

Cieľ práce: Zhodnotenie situácie na Slovensku u detí pred a po transplantácii pečene

Úvod: Transplantácia pečene (LTx) je komplexnou liečebnou metódou, ktorej základom je zložitý chirurgický výkon, ktorý si vyžaduje multidisciplinárnu spoluprácu a je určená pacientom s hepatálnym zlyhaním. Cieľom transplantácie pečene je predĺženie a skvalitnenie života pacientov s ochorením pečene. LTx u detí majú rovnako dlhú históriu ako transplantácie pečene u dospelých. Indikácie na transplantáciu pečene u detí sú podobné ako u dospelých, na prvom mieste u detí je atrezia žlčových ciest. Transplantácia pečene pri tejto diagnóze je posunutá do najnižšej vekovej i hmotnostnej kategórie. Ďalším limitujúcim faktorom pri transplantáciách orgánov je nedostatok orgánov. Postupne so zdokonalením operačnej techniky sa objavili nové operačné možnosti LTx, ktoré znamenajú rozšírenie možností pre transplantáciu pečene najmä u najmenších detí.

Súbor pacientov: V roku 2002 DFNSP v Bratislave získala štatút Transplantačného centra. V roku 2003 a 2004 boli v DFNSP v Bratislave vykonané 2 transplantácie pečene. Prvé dieťa dostalo štep od mŕtveho darcu a žilo ešte 6 rokov, druhé dieťa dostalo štep od žijúceho darcu a zomrelo 1 mesiac po LTx pre respiračné zlyhanie. Pred rokom 2003 a aj po roku 2004 sa LTx u detských pacientov vykonávali a vykonávajú v zahraničí. Na 1. detskej klinike DFNSP sa staráme o deti pred aj po transplantácii pečene. V súčasnosti je v našej starostlivosti 17 detí po transplantácii pečene. Na čakacej listine je toho času 7 detí. Potreba je v priemere 2-3 transplantácie pečene u detských pacientov ročne. V rokoch 2002 -2014 bolo u 26 detí vykonaných 31 transplantácií pečene, z toho bolo 5 retransplantácií, LTx boli vykonané v rôznych transplantačných centrách, najčastejšie v Essene v Spolkovej republike Nemecko. Najčastejšou diagnózou, ktorá viedla ku transplantácii pečene u našich najmenších pacientov bola atrezia žlčových ciest – 16-krát. V ďalších prípadoch boli deti indikované na LTx pre cystické ochorenie pečene, akútne zlyhanie pri Wilsonovej chorobe, hepatoblastóm, hepatocelulárny karcinóm, Bylerovu chorobu, neonatálnu sklerotizujúcu cholangitídu. 16 krát bola vykonaná transplantácia od žijúceho darcu. V jednom prípade išlo o transplantáciu štepu pečene od AB0 inkompatibilnej matky. Po LTx sú tieto deti v sledovaní 1. detskej kliniky DFNSP podľa protokolu transplantačného centra.

Záver: Na Slovensku sa toho času transplantácie pečene u detí nevykonávajú, pacientov odosie-

lame na samotný operačný výkon do zahraničia. O detských pacientov sa staráme pred aj po transplantácii pečene. Po transplantácii pečene postupujeme podľa protokolu transplantáčného centra. Kvalita poskytovanej starostlivosti je porovnateľná so starostlivosťou v Transplantačnom centre v zahraničí. Najviac slovenských detí bolo transplantovaných v Essene. Vďaka výbornej spolupráci s transplantáčnym tímom v Essene prežívajú slovenské deti so závažnými diagnózami, ktoré by bez transplantácie pečene inak nemali šancu prežiť.

CRIGLEROV-NAJJAROV SYNDRÓM: ŽIVOT POD LAMPAMI ALEBO TRANSPLANTÁCIA PEČENE (KAZUISTIKA)

Kosnáčová J., Kádaši L., Haviar D.

1. detská klinika DFNSP a LF UK

Ústav molekulárnej fyziológie a genetiky SAV, Bratislava

Criglerov–Najjarov syndróm je zriedkavé dedičné ochorenie s autozomálne recesívnym typom dedičnosti. Jeho podstatou je deficit enzýmu uridindifosfát glukuronyltransferázy. V klinickom obraze sa manifestuje ikterom, v laboratórnom obraze tomu zodpovedá nekonjugovaná hyperbilirubinémia.

Opis prípadu: V našej kazuistike predstavujeme pacienta, u ktorého sme potvrdili Criglerov–Najjarov syndróm 1. typu vo včasnom dojčenskom veku. Criglerov – Najjarov syndróm 1. typu je terapeuticky ťažko ovplyvniteľný. U pacienta, ktorý má toho času 8 rokov, využívame v liečbe fototerapiu, ktorá mu poskytla zatiaľ plnohodnotný život.

Záver: Criglerov–Najjarov syndróm 1. typu je veľmi zriedkavé, ale závažné ochorenie. Terapeutické možnosti sú obmedzené. Fototerapia má svoje uplatnenie najmä v novorodeneckom veku. V modifikovanej forme sme využili fototerapiu aj v neskoršom detskom veku, zatiaľ s dobrým efektom. Transplantácia pečene je pre neho približujúcou sa realitou.

OKULTNÁ HBV INFEKCIA

Kupčová V., Fedelešová M., Turecký L.

III. Interná kl. LFUK a UNB, Univerzitná nemocnica Bratislava, Nemocnica akad. L. Dérera, Ústav chémie, biochémie a klinickej biochémie, LFUK Bratislava

Okultná HBV infekcia (OBI) je charakterizovaná perzistenciou HBV DNA v pečeni pri absencii HBsAg. V sére je pre OBI charakteristická prítomnosť HBV DNA (nízke, až nedetekovateľné hladiny), bez detekovateľného HBsAg. OBI môže byť spôsobená a) mutáciami S-génu, ktoré nie sú detekované v súčasnosti dostupnými testami HBsAg, b) silnou supresiou replikácie vírusu hepatitídy B a génovej expresie. Pri OBI môžu byť u jednotlivých prípadov prítomné: cirkulujúce protilátky proti HBsAg (anti HBs), cirkulujúce protilátky proti core antigénu (anti HBc), avšak môžu byť aj negatívne všetky sérové markery, ojedinele sa zistili aj pozitívne nálezy (napr. pozit. HBeAg). Význam OBI spočíva v perzistencii HBV genómov v tkanive pečene (resp. aj v sére) u HBsAg negatívnych ľudí.

Aspekty OBI pri rôznych klinických stavoch: a/ prenos krvnou transfúziou a orgánovou transplantáciou (prevažne pečennou) s vývojom typickej hepatitídy B u novo infikovaného individua, b/ vývoj imunosupresívneho stavu (napr. imunologickou liečbou) ktorý môže indukovať OBI reaktiváciu a vývoj akútnej, niekedy až fulminantnej hepatitídy, c/ OBI sa môže podieľať na progresii chronických ochorení pečene do cirhózy, predovšetkým u HCV infikovaných pacientov, d/ OBI sa môže podieľať na vývoji hepatocelulárneho karcinómu.

Záver: Z klinického hľadiska je potrebné poukázať na možnosť reaktivácie OBI - až fulminantnej

hepatitídy, riziko vývoja kryptogénnej cirhózy, prípadne až hepatocelulárneho karcinómu. Klinický význam OBI sa zdôrazňuje v oblasti darcovstva krvi, u transplantovaných pacientov, hemodialyzovaných pacientov, multi-transfundovaných pacientov, pacientov s HIV a imunosuprimovaných pacientov.

AKTIVITA BIOTRANSFORMAČNÉHO SYSTÉMU PEČENE PO INTOXIKÁCII CCL₄ A VPLYV POLYFENOLOVÉHO EXTRAKTU PYCNOGENOL®

Ščigulinský P., Otrubová O., Muchová J., Kupčová V., Turecký L.

Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie LFUK, Klinika pracovného lekárstva a toxicológie LFUK a III.interná klinika LFUK v Bratislave

Poznámka: Prednáška v sekcii experimentálnej hepatológie

Biotransformačný systém pečene predstavuje metabolickú dráhu dôležitú pre spracovanie rôznych xenobiôtík aj endogénnych produktov metabolizmu. V procese biotransformácie dochádza často aj k aktivácii a zvýšeniu toxicity pôvodne neaktívnych látok. V patogenéze hepatotoxického poškodenia sa často uplatňujú reaktívne radikály. Takýmto je aj poškodenie pečene CCl₄, pri ktorom vznikajú pôsobením monooxygenázového systému z CCl₄ reaktívne radikály ako trichlóretýlový radikál CCl₃ a trichlórpéroxylový radikál CCl₃O₃. Flavonoidy sú prírodné látky, medzi ktoré patria napr. oligomérne proantokyandíny, polyfenolové kyseliny, katechíny a ďalšie flavonoly. V mechanizme ich biologickej aktivity sa uplatňujú ich antioxidačné schopnosti, schopnosť chelátovo viazať redoxne aktívne prechodné prvky a iné biomodulačné účinky. Pycnogenol® je štandardizovaný extrakt izolovaný z kôry borovice Pinus pinaster. Jeho hlavnou zložkou sú prokyandíny a fenolové kyseliny.

Cieľ práce: V našej práci sme chceli vyskúšať vplyv podávania Pycnogenolu® na rozvoj tetrachlórového poškodenia pečene a aktivitu monooxygenázového systému cytochrómu P-450 v pečeni experimentálnych zvierat.

Metodika: V pokuse boli použité potkany kmeňa Wistar-samce. Tetrachlórmétán sa podával v dávke 1 ml/kg telesnej hmotnosti i.p. 2x týždenne. Pycnogenol® sme podávali v dávke 50 mg/kg denne sondou do žalúdka. Kontrolná skupina (K) dostávala len štandardnú potravu, cirhotická skupina (C) dostávala počas 10 týždňov CCl₄, kontrolná pycnogenolová skupina (KP) dostávala Pycnogenol® denne počas 10 týždňov a cirhotická skupina s Pycnogenolom® (CP) dostávala počas 10 týždňov obidve látky. V sére experimentálnych zvierat sme vyšetrili aktivity ALT a AST. V pečeni sme vyšetrovali aktivity etoxykumarín O-deetylázy (ECOD), p-nitroanisol O-demetylázy (pNAD) a anilínhydroxylázy.

Výsledky: Ako ukázali výsledky vyšetrovania sérových parametrov, aktivita ALT aj AST sa v skupine zvierat s CCl₄ signifikantne zvýšila oproti kontrolám (ALT: 7, 33 vs. 0, 4 μ kat/l, AST: 11, 13 vs. 1, 12 μ kat/l). Kontrolná pycnogenolová skupina (KP) sa prakticky neodlišovala od kontrol. U zvierat s CCl₄ a pycnogenolom boli hodnoty vyšetrovaných enzýmov vyššie ako u zvierat dostávajúcich len CCl₄ (ALT: 12, 71 vs. 7, 33 μ kat/l, AST: 13, 88 vs. 11, 13 μ kat/l). Vyšetrenie aktivity monooxygenázového systému ukázalo výrazný pokles ECOD aj pNAD u zvierat s CCl₄ oproti kontrolám (ECOD: 22, 8% vs. 100%, pNAD: 28, 7% vs. 100%). U zvierat po podaní Pycnogenolu a CCl₄ bolo toto zníženie ešte výraznejšie (ECOD: 16, 3% vs. 100%, pNAD: 17, 1% vs. 100%). Samotný Pycnogenol® spôsobil zvýšenie aktivity cytochrómu P-450 (ECOD: 114% vs. 100%, pNAD: 129% vs. 100%).

Záver: Výsledky pokusu ukázali, že podávanie Pycnogenolu® neochránilo zvieratá pred poškodením CCl₄, ale výsledky hovoria skôr o ťažšom poškodení pečene ako v prípade samotného CCl₄. Jedným z možných vysvetlení by mohla byť indukcia cytochrómu P-450 Pycnogenolom®, čo naznačujú aj výsledky experimentu. Indukovaný cytochróm P-450 potom môže rýchlejšie metabolizovať CCl₄, čím by dochádzalo k vyššej tvorbe reaktívnych radikálov ako po podaní len samotného CCl₄.

NADPH A GLUTATION V PEČENI POTKANOV S EXPERIMENTÁLNYM DIABETES MELLITUS 2.TYPU

Turecký L., Kupčová V., Ščigulinský P., Uhlíková E.

Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie LFUK a III.interná klinika LFUK v BA

Forma prezentácie: POSTER

NADPH predstavuje v bunke dôležitý koenzým zúčastňujúci sa na celom rade významných reakcií. Na rozdiel od ostatných oxidačno-redukčných koenzýmov, ktoré sa zúčastňujú reakcií potrebných pre tvorbu energie, NADPH je koenzýmom redukčných syntetických reakcií (napr. syntéza vyšších mastných kyselín, deoxynukleotidov a katecholamínov). NADPH je aj dôležitým koenzýmom v biotransformačných a detoxikačných reakciách (monooxygenázový systém, redukcia glutationu). Zdrojom NADPH v hepatocytoch je hlavne pentózový cyklus (glukóza-6-fosfát dehydrogenáza, G6PDH), NADP-dependentná izocitrátdehydrogenáza (ICDH) a jablčný enzým (malic enzyme, ME).

Cieľ práce: Vyšetriť aktivitu NADPH-produkujúcich enzýmov v pečeni zvierat s experimentálnym diabetom 2.typu a zhodnotiť ich aktivitu vo vzťahu k redukovanému glutationu.

Metodika: Ako model diabetu 2.typu sme použili streptozotocínový diabetes vyvolaný u novorodených potkanov i.p. podaním STZ v dávke 45 mg/kg na 2. a 9.deň života. Zvieratá boli zabíjané po 12 týždňoch od vyvolania diabetu. Aktivity G6PDH, ICDH a ME boli stanovované spektrofotometrickými metódami, hladinu redukovaného glutationu sme stanovovali spektrofotometricky. Aktivitu lipoperoxidácie sme sledovali na základe stanovenia malondialdehydu.

Výsledky: Vyšetrenie aktivity NADPH-generujúcich enzýmov (G6PDH, ICDH a ME) ukázalo vo všetkých troch prípadoch štatisticky významné zníženie aktivity v pečeni zvierat s experimentálnym diabetom 2.typu, pričom najvýraznejší pokles bol v prípade G6PDH. Hladina redukovaného glutationu bola štatisticky významne znížená v pečeni diabetických zvierat. Hladina redukovaného glutationu v pečeni signifikantne korelovala s aktivitou procesu lipoperoxidácie.

Záver: Zistili sme zníženie aktivity všetkých troch NADPH-generujúcich enzýmov. Zníženie ich aktivity môže byť jednou z príčin zníženého množstva redukovaného glutationu v dôsledku nižšej regenerácie oxidovaného glutationu na redukovanú formu.

VPLYV POLYFENOLOVÉHO EXTRAKTU PYCNOGENOL® NA PEČEŇ PO POŠKODENÍ TETRACHLÓRMETÁNOM SO ZAMERANÍM NA LIPIDY

Turecký L., Janega P., Otrubová O., Muchová J

Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie LFUK, Ústav patologickej anatómie LFUK a Klinika pracovného lekárstva a toxikológie LFUK v Bratislave

Forma prezentácie: POSTER

Jednou zo zmien, s ktorými sa stretávame pri toxickom poškodení pečene je zvýšený obsah triacylglycerolov a vznik steatózy v tkanive pečene. Typickým modelovým poškodením pečene je poškodenie vyvolané podávaním tetrachlórmetánu experimentálnym zvieratám. V mechanizme poškodenia hepatocytov pri tomto modeli sa uplatňujú reaktívne radikály vznikajúce pôsobením biotransformačného systému pečene na CCl₄.

Flavonoidy sú prírodné látky, medzi ktoré patria napr. oligomérne proantokyandíny, polyfenolové kyseliny, katechíny a ďalšie flavonoly. V mechanizme ich biologickej aktivity sa uplatňujú ich antioxidačné schopnosti, schopnosť chelátovo viazať redoxne aktívne prechodné prvky a iné biomodulačné účinky. Pycnogenol® je štandardizovaný extrakt izolovaný z kôry borovice Pinus pinaster. Je to zmes vo vode rozpustných flavonoidov a ďalších polyfenolov.

Cieľ práce: V našej práci sme chceli vyskúšať vplyv podávania Pycnogenolu® na rozvoj tetrachlórového poškodenia pečene a vznik steatózy, pričom sme porovnávali výsledok histologického vyšetrenia a stanovenie obsahu triacylglycerolov v tkanive pečene experimentálnych zvierat.

Metodika: V pokuse boli použité potkany kmeňa Wistar-samce. CCl₄ sa podával v dávke 1 ml/kg telesnej hmotnosti i.p. 2x týždenne. Pycnogenol® sme podávali v dávke 50 mg/kg denne sondou do žalúdka. Kontrolná skupina (K) dostávala len štandardnú potravu, cirhotická skupina (C) dostávala počas 10 týždňov CCl₄, kontrolná pycnogenolová skupina (KP) dostávala Pycnogenol® denne počas 10 týždňov a cirhotická skupina s Pycnogenolom® (CP) dostávala počas 10 týždňov obidve látky. V sére experimentálnych zvierat sme vyšetřili hladinu triacylglycerolov a cholesterolu. V tkanive pečene sme stanovili obsah triacylglycerolov (TGL). Histologické vyšetřenie steatózy sa robilo po ofarbení hematoxylín-eozínom, pričom bola hodnotená plocha zodpovedajúca steatóze (výsledky vyjadrujeme v arbitrárnych jednotkách AU).

Výsledky: Vyšetřenie TGL po podaní Pycnogenolu (KP) neukázalo štatisticky významné zmeny v porovnaní s kontrolami (K) – 11, 24 $\mu\text{mol/g}$ vs. 14, 28 $\mu\text{mol/g}$. Histologický nález bol obdobný (0, 30 AU vs. 0, 74 AU). Poškodenie pečene CCl₄ bolo sprevádzané výrazným zvýšením TGL v pečeni (59, 77 $\mu\text{mol/g}$ vs. 14, 28 $\mu\text{mol/g}$, histologia: 3, 41 AU vs. 0, 74 AU). V skupine zvierat, ktorým bol podávaný CCl₄ aj Pycnogenol (CP) boli hodnoty ešte vyššie ako v skupine len s CCl₄ (66, 32 $\mu\text{mol/g}$ vs. 59, 77 $\mu\text{mol/g}$, histologia: 3, 93 AU vs. 3, 41 AU). Korelácia medzi histologickým vyhodnotením steatózy a obsahom TGL bola v skupine C a CP signifikantne pozitívna (C: korel.koef. 0, 871, $P < 0, 001$, CP: korel.koef. 0, 852, $P < 0, 03$). V kontrolných skupinách nebola korelácia signifikantná.

Záver: Poškodenie pečene CCl₄ bolo sprevádzané výrazným nárastom obsahu lipidov v pečeni. Podávanie Pycnogenolu situáciu ešte zhoršilo. Jedným z možných vysvetlení horších výsledkov v skupine CP by mohla byť indukcia cytochrómu P-450 Pycnogenolom, ktorá by mohla zvýšiť tvorbu reaktívnych radikálov z tetrachlórmétanu a tým vyvolať závažnejšie poškodenie pečene.

PROTEKTIVNÍ VLIV MÍRNÉ HYPERBILIRUBINÉMIE V PROCESU STÁRNUTÍ

Jaroslav Zelenka¹, Aleš Dvořák^{1, 2}, Lukáš Alán¹, Marie Zadinová³, Martin Haluzík⁴, and Libor Vítek^{2, 5}

FgÚ AV ČR (1); ULBLD 1. LF UK v Praze (2); Ústav biofyziky 1. LF UK (3); 3. Interní klinika 1. LF UK v Praze (4); 4. Interní klinika 1. LF UK v Praze (5).

POZNÁMKA: prednáška v sekcii Experimentálna hepatológia

Úvod: Mírná nekonjugovaná hyperbilirubinémia pôsobí antioxidantne a protizánětlivě, a je asociovaná s nižším výskytom kardiovaskulárních nemocí, cukrovkou i nemocmi nádorovými. Cílem naší studie bylo posoudit, zdali hyperbilirubinémie ovlivňuje zánětlivé a metabolické aspekty stárnutí.

Metodika: In vivo studie byly provedené na hyperbilirubinemických potkanech kmene Gunn a normobilirubinemických potkanech kmene Wistar ve věku 12-18 měsíců. Studovány byly parametry metabolismu glukózy, lipidů, zánětu, senescence a mitochondriálního metabolismu. Pro in vitro studie byly použity lidské ledvinné buňky a buňky lidského adenokarcinomu pankreatu, u kterých byl zkoumán účinek bilirubinu (24 hod expozice; 0, 10, 30, a 100 $\mu\text{mol/L}$) na mitochondriální produkci ROS.

Výsledky: Ve srovnání s potkany Wistar měli staří potkani kmene Gunn vyšší sérové koncentrace bilirubinu (1, 5 ± 0.4 vs. 75 ± 18 $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.001$), menší množství viscerálního tuku (0, 5x; $p = 0, 007$), významně vyšší glukózovou toleranci ($p = 0, 02$), a snížené koncentrace prozánětlivých cytokinů TNF α (0, 7x; $p = 0, 01$), IL-1 β (0, 6x $p = 0, 02$), a IL-18 (0, 6x; $p = 0, 003$). Současně byla v játrech hyperbilirubinemických potkanů zjištěna snížená exprese markerů senescence p21 (0, 13x; $p = 0, 03$) a p16 (0, 3x $p = 0, 007$). Mitochondrie z jater těchto potkanů vykazovaly vyšší respiraci a nižší produkci H₂O₂ ($p < 0, 05$). V lidských buňkách bylo se zvyšujícími se koncentracemi bilirubinu zjištěno snížení poměru oxidovaného a redukovaného glutathionu, intracelulární koncentrace H₂O₂ a mitochondriální produkce ROS.

Záver: Mírně zvýšené koncentrace bilirubinu jsou u stárnoucích zvířat asociované s lepšími antropometrickými parametry, snížením zánětu, zlepšením glukózové tolerance, s nižší buněčnou senescencí a zlepšenou mitochondriální funkcí. Tyto účinky jsou pravděpodobně způsobeny změnami v buněčném redox stavu v důsledku snížené mitochondriální produkce ROS.

TRANSJUGULÁRNÝ INTRAHEPATÁLNÝ PORTOSYSTÉMOVÝ SKRAT – TIPS: SKÚSENOSTI JEDNÉHO CENTRA

L. Skladaný, S. Okapec*, Z. Mesárošová, J. Baláž, S. Adamcová-Selčanová

HEGITO (Hepatologické, gastroenterologické a transplantačné oddelenie) II. Internej kliniky SZU,

*Oddelenie rádiodiagnostiky a intervenčnej rádiológie, FNsP F.D.Roosevelta, Banská Bystrica

Úvod: Zavedenie TIPS zasahuje znížením portálneho tlaku do patogenézy komplikácií cirhózy pečene - najúčinnšie spomedzi všetkých dnes známych liečebných modalít okrem transplantácie pečene. Najčastejšími indikáciami TIPS sú:

1. KRVÁCANIE PRI PORTÁLNEJ HYPERTENZII (KPH):
 - a. zlyhanie kontroly nad akútnym krvácaním;
 - b. primárna liečba akútneho krvácania pri Child-Pugh triede C a B+ (tzv. včasný TIPS – do 72 hodín od začiatku krvácania);
 - c. sekundárna prevencia krvácania pri vysokom portálnom tlaku (vyjadrenom ako HVPG) a u non-responderov na liečbu karvedilolom;
2. REZISTENTNÝ ASCITES (RCiA), HEPATORENÁLNY SYNDRÓM, HEPATÁLNÝ FLUIDOT-HORAX
3. BUDD-CHIARIHO SYNDRÓM (BCS)
4. INÉ

Cieľ práce: Zistiť v súbore za sebou nasledujúcich pacientov HEGITO s indikáciou TIPS: 1) indikácie; 2) podiel zavedených k indikovaným TIPSom; 3) komplikácie; 4) klinický výsledok.

Metodika: Retrospektívna štúdia (Z.M., J.B.) z elektronickej a tlačenej dokumentácie pacientov HEGITO a z databázy S.O.

Výsledky: Prvý výkon bol uskutočnený S.O. v roku 2001; odvtedy do novembra 2013 bolo indikovaných 126 a vykonaných 118 TIPSov (94%). Vstupné charakteristiky: muži 71 (56%), ženy 55 (44%), vek 51, 5 rokov (21-79), cirhóza pečene 124 (98%), etiológia cirhózy alkoholová 65 (51, 5%), vírusová 20 (16 %), iná 41 (32, 5 %). Indikácie: KPH 76 (60 %), z toho včasný TIPS 9 (12 %); RCiA 28 (22 %); BCS 2 (1, 5 %); iné 20 (16, 5%). Kontraindikácie: nezistené. Komplikácie výkonu včasné: veľké – sepsa, krvácanie 7 (6%), malé – kardiálna dekompenzácia, hepatálna insuficiencia, encefalopathia 30 (25%), bez fatálnej komplikácií v súvislosti s inštaláciou TIPSu. Komplikácie s odstupom času: hepatálna encefalopatia 14 (15%), z toho nutnosť zúženia 3 (3%); obštrukcia 4 (4%), z toho rekanalizovateľná 2 (2%), kardiálna dekompenzácia 2 (2%). Účinnosť. Klinická odpoveď bola hodnotiteľná u 94 pacientov, z toho úplná remisia KPH bola dosiahnutá u 57 pacientov (100%); RCiA u 13 pacientov (62%). 12-mesačné prežívanie bolo v sledovanom súbore 74, 5%.

Diskusia: Profil súboru je referenčný. Nemožnosť inštalácie a s procedúrou spojené komplikácie sú v ľavej časti referenčného rozmedzia. Pri starostlivom výbere pacientov a včasnej indikácii v prípade KPH je TIPS spojený s významným klinickým prínosom (morbidity, mortalita) vo všetkých indikáciách.

Záver: TIPS sa v uvedenom kontexte javí byť štandardnou metódou liečby portálnej hypertenzie.

AKÚTNE POŠKODENIE OBLIČIEK PRI CIRHÓZE

Lubomír Skladaný 1, 2

Juraj Šváč 2

Lukáš Lipták 2

HEGITO (Hepatologické, gastroenterologické a transplantčné oddelenie) II. Internej kliniky SZU FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Úvod: Dlhú dobu panovalo presvedčenie, že hepatorenálny syndróm a normálna funkcia obličiek pri cirhóze (Ci) sú iba hranicami spektra; v nimi vymedzenej šedej zóne sa predpokladali rôzne stupne poškodenia obličiek s rôznymi klinickými dôsledkami, vrátane prognózy quad vitam. V ostatných 5 rokoch došlo v tejto otázke ku konsenzu medzi AKIN a Medzinárodným klubom ascitu; modifikované kritériá AKIN boli aplikované u pacientov s Ci. Následne sa potvrdili predpoklady, že i)prevalencia akútneho poškodenia obličiek (AKI) pri cirhóze je vysoká; ii)má rôzne stupne závažnosti (AKI 1-3); a iii) so stupňom AKI rastie úmrtnosť. Nastala etapa, v ktorej sa žiada externá validácia nových diagnostických kritérií AKI pri Ci.

Cieľ práce: Zistiť v súbore za sebou nasledujúcich pacientov hospitalizovaných na HEGITO a INT JIS: 1.výskyt AKI podľa nových diagnostických kritérií; 2.súvislosť AKI s klinickými výsledkami.

Metodika: Retrospektívna štúdia (L.L.) z elektronickej /1/ dokumentácie pacientov HEGITO a INT JIS. Interval štúdie: 1.1.2013 - 30.9.2013. 1.Vstupné kritérium: pacient s cirhózou pečene prijatý v uvedenom časovom intervale; 2.Vylučovacie kritérium: malignita iná ako HCC; 3.Sledované premenné /2/ : demografické, antropometrické, dĺžka hospitalizácie, klinické, laboratórne. 4.Štatistické metódy: deskriptívna štatistická analýza; dvojstranný Studentov t-test, Chi kvadrát test.

Výsledky: Definitívny súbor tvorilo 326 epizód (u 217 rôznych pacientov). 1.Vstupné charakteristiky: počet žien 123 (37, 7%), priemerný vek pacientov 53 rokov (19-85), etiológia cirhózy: alkoholová 179 prípadov (55, 9%), vírusová 24 (7, 4%), iná 123 (37, 7%). Priemerné MELD 16, 5 (6, 6-46, 7), CTPS 8, 6 (5-14). 2.AKI: celkovo 84 prípadov (25, 8%); AKI1 45 (13, 8%), AKI2 19 (5, 8%), AKI3 20 (6, 1%). 3.Klinické **Výsledky:** a)Komplikácie počas hospitalizácie: u pacientov s AKI zaznamenané v 38 prípadoch (45, 2%), bez AKI v 21 (8, 7%); $p=0,000...$; b)Priemerná dĺžka hospitalizácie: pacienti s AKI 16, 3 dní, bez AKI 7, 2 dní; $p=0,000...$; c)Úmrtnosť počas hospitalizácie: pacienti s AKI 20 prípadov (23, 8%), bez AKI 5 (2%), $p=0,000...$; pacienti s AKI1: 11, 1%, AKI2: 21, 1%, AKI3: 55%.

Diskusia: 1.Výskyt AKI je porovnateľný s referenčnou štúdiou /3/. 2.Prítomnosť AKI má klinicky významný a odstupňovaný dopad na prognózu hospitalizovaných pacientov s Ci, vrátane úmrtnosti.

Záver: Nové diagnostické kritériá AKI by mali byť aplikované u každého hospitalizovaného pacienta s Ci.

Poznámky pod čiarou: 1/Databáza CareCenter 3.10.1, 2/ <http://www.nspbb.sk/index.php/nemocnica/kliniky/49-interna-klinika/322-hegito.html>, 3/ Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. Hepatology 2008;48:2064-77

TUKOVÁ CHOROBA PEČENE AKO PRÍČINA HEPATOCELULÁRNEHO KARCINÓNU - ANALÝZA NITRIANSKEJ KOHORTY

Marek Rác¹, Mária Fikselová¹, Klaudia Pecháčová²

1. Interná klinika, FN Nitra

2. Oddelenie klinickej onkológie, ŠN sv.Svorada Zobor

Hepatocelulárny karcinóm (HCC) je dnes pomerne častou a smrteľnou malignitou s rastúcou incidenciou. Tuková choroba pečene (NAFLD) predstavuje najčastejšie ochorenie pečene vo všetkých svojich podobách. Epidemiológia tukovej choroby pečene kopíruje epidemiologický vývoj obezity,

DM a metabolického syndrómu. V súčasnosti je viac ako polovica dospeljej európskej populácie obézna alebo má nadváhu. Preto sa prevalencia NAFLD vrátane jej najagresívnejšej formy (NASH) neustále zvyšuje. Významná proporcia cirhóz je v etiologickej väzbe s metabolickým syndrómom a jeho pečevnou prezentáciou (NAFLD). DM a obezita sú nezávislým rizikovým faktorom vzniku HCC. Inzulínová rezistencia sa spája nielen s rozvojom NASH, ale aj so vznikom hepatocelulárneho karcinómu. HCC môže vzniknúť jednak v teréne cirhózy na etiologickom podklade NAFLD. Vtedy vznik HCC predstavuje postupný proces v sekvencii dejov od hyperplázie, dysplázie až po karcinóm. HCC však môže vzniknúť aj v necirhotickom teréne. Aj keď sa literárne údaje rôznia, cca. tretina z počtu HCC v teréne tukovej chorobe pečene vzniká v pečeni bez rozvinutej cirhózy.

HCC diagnostikovaný v necirhotickej pečeni má rozdielne patologické atribúty. Od HCC v teréne cirhózy sa obvyčajne odlišuje väčším rozmerom, dobrou diferenciáciou a enkapsuláciou. Pacienti s HCC na etiologickom podklade NASH majú v porovnaní s ostatnými etiologickými faktormi v čase diagnostiky tumoru menej závažnú a menej pokročilú chorobu pečene, zvyšuje sa proporcia žien, sú vo vyššom veku, majú vyššie BMI a majú vyjadrených viacej komponentov metabolického syndrómu vrátane jeho neskorých kardiovaskulárnych komplikácií. Obrovská časť populácie pacientov s metabolickým syndrómom, tukovou chorobou pečene žije s potenciálnym rizikom rozvoja HCC. Je preto potrebné skúmať a poznať epidemiológiu, patogenézu a prirodzený priebeh malígnej transformácie v teréne tukovej choroby pečene.

V práci predkladáme analýzu nitrianskej kohorty. Súbor tvoria pacienti s HCC diagnostikovaným na základe EASL odporúčaní cestou hepatologickej ambulancie FN Nitra od roku 2012. Cieľom bolo zistiť proporciu HCC na podklade NAFLD a rozdielnosti tejto skupiny v porovnaní s non_NAFLD etiológiou.

OPTIMÁLNY DIAGNOSTICKÝ POSTUP NAFLD

Mária Szántová, Michaela Fedelešová, Juraj Sedlačko, Zuzana Jakabovičová

III. Interná klinika LFUK a UNB, Bratislava

NAFLD je dnes najčastejším ochorením pečene. Postihuje 1/3 dospeljej populácie. Až v polovici prípadov môže progredovať do NASH, u 1/5 do cirhózy. Skrining NAFLD je potrebné vykonať u každého pacienta s metabolickým syndrómom (MS) (obvod pásu nad 80 cm u žien; nad 94 cm u mužov) plus dve z kritérií: * triacylglyceroly (TG) nad 1,7 mmol/l; * HDL-C < 1,3 mmol u žien a < 1 mmol/l u mužov; * sTK > 130 mmHg alebo dTK > 80 mmHg; * glykémia nalačno > 5,6 mmol/l alebo DM.

Veľkoplošný neinvazívny skrining umožňuje FLI test, dostupný pomocou online-kalkulátora (BMI, obvod pásu, TG a GMT). Je vhodnejší na použitie v porovnaní s USG. Ultrasonografia odhalí steatózu až pri obsahu tuku nad 33% parenchýmu pečene. Pomer AST/ALT je pri NAFLD zvyčajne menší ako 1 na rozdiel od alkoholovej hepatitídy. Zvýšená hodnota feritínu pri normálnej saturácii transferínu železom by mala byť indikátorom k podozreniu na NASH. Výpočet inzulínovej rezistencie umožňuje HOMA index (inzulín, glukóza). Kvantifikáciu steatózy umožňujú viaceré neinvazívne indexy pomocou online-kalkulátora, napr. NAFLD skóre (vek, BMI, DM/PGT, ALT, AST, Tr, albumín), Fibrosis-4 skóre (vek, AST, ALT, Tr), APRI index (AST, Tr) a ďalšie (HAIR, VAI, BARD, HRI i komerčne náročné – FibroMeter, SteatoTest, ELF). Zdá sa, že na určenie závažnej fibrózy je Fibrosis-4 skóre najpresnejším a najlacnejším indexom. Pri hodnote 60 a viac je spojená so zvýšeným rizikom včasnej aterosklerózy (AS), manifestácie DM aj kardiovaskulárnej mortality. GMT je spojovacím členom medzi steatózou a včasnou AS. Biopsia, hodnotená špecializovaným hepatopatológom zostáva stále definitívnou metódou k potvrdeniu diagnózy a určeniu štádia NASH. Indikovaná je vtedy, ak jej výsledok zmení terapeutickú stratégiu a prognostické výhliadky pacienta. Podľa AASLD má význam u pacientov so zvýšeným rizikom steatohepatitídy a pokročilou fibrózou (obezita a vek nad 45 rokov) alebo z dôvodu vylúčenia inej etiológie. Uvádzame algoritmus diagnostiky, manažmentu a ďalšieho

sledovania pacientov s NAFLD/NASH (podľa WGO, EASL) i návrh algoritmu skríningu pre poznanie epidemiologickej situácie v SR.

Skríning: FL I test > 60 (BMI, obvod pásu, TG, GMT)



IR: HOMA index (inzulín, glukóza)



Kvantifikácia Fibrosis-4 (vek, AST, ALT, Tr)



Fibroscan (TE / SWE / ARFI)

Návrh algoritmu skríningu NAFLD/NASH pre epidemiologický rozbor v SR.

-(TE: tranzientná elastografia, SWE- sheare wave elastografia, ARFI- acoustic radiation force impulse).

ALKOHOLOVÁ CHOROBA PEČENE - EPIDEMIOLOGICKÉ ASPEKTY A ČO ĎALEJ

Mária Szántová

III. Interná klinika LFUK a UNB, Bratislava

Svetová spotreba alkoholu (A.) predstavuje 6, 2 l čistého alkoholu/osobu (č.a.) nad 15 rokov, kým v SR je to 13 l č.a./osobu a 20, 5 l č.a./muža. Každý 7. muž a každá 13. žena v Európe zomiera následkom alkoholu. Na SR je cirhóza na 6. mieste v úmrtiach, so stúpajúcim trendom v posledných rokoch. Najvyššia spotreba sa týka ľudí v produktívnom veku. Najvyššie riziko vzniku závislosti je u mladých a adolescentov. SR patrí ku krajinám so stabilnou spotrebou za posledné roky. Podľa druhu konzumovaných nápojov 46% podiel predstavujú liehoviny, 30% pivo, 18% víno. Ťažké epizodické pitie je prítomné až u 28, 6 % populácie, podľa pohlavia u 41% mužov a u 17% žien. Mortalita na cirhózu predstavuje na SR 39 úmrtí/100 000 mužov a 15 úmrtí/100 000 žien. Prevalencia alkoholom podmienených ochorení v SR je 19%, podiel alkoholovej závislosti 10%, predchádzajúcich pijanov 18%, abstinujúcich v poslednom roku 34%, celoživotných abstinentov 16%. WHO zaznamenala pri analýze príjmu A. podľa hrubého národného dôchodku (HND) najvyššiu prevalenciu pijanov v krajinách s vysokým a stredne vysokým HND (69, 5%; 45%). Podobne tomu bolo s prevalenciou ťažkého epizodického pitia. Naopak, krajiny s nízkym HND majú najvyšší podiel nezaznamenananej spotreby (až 44%). V krajinách s vysokým HND, kam patrí aj SR je až 3x vyššia spotreba A. v porovnaní s krajinami s nízkym HND (9, 6 vs. 3, 1).

Nástrojov k zlepšeniu situácie je veľa. Problémom je, ako sa využívajú. Starým princípom je abstinencia. Novou metódou je redukcia príjmu alkoholu s využitím podpornej medikácie (Nalmefen). Tento nový princíp liečby ponúka pacientovi lepšiu compliance. Redukcia vysokej spotreby zo 14 na 11 štandardných jednotiek (šj; 1 šj= 10 g A) A. dokáže zachrániť 10x viac životov ako pri redukcii z 3 š.j. na 0. Na dosiahnutie optimálnych výsledkov je nevyhnutné rozšíriť skríning do praktických ambulancií minimálne 3. otázkou z AUDIT C dotazníka: Ako často si dáte 6 š.j. (600 ml vína/ 1800 ml piva/ 180ml destilátu?). Akákoľvek pozitívna odpoveď je indikátorom k vykonaniu celého AUDIT testu a odporúčeniu ďalšieho postupu (psychológ, psychiater, liečba). Nevyhnutné je pokúsiť sa zlepšiť mechanizmy kontroly pacienta, zainteresovať zdravotné poisťovne na zabezpečenie skríningu a včasnej liečby. Žiaduca je užšia interdisciplinárna medziodborová kooperácia praktických lekárov, internistov, hepatológov, psychiatrov a psychológov a určenie funkčnej odbornej reťaze pre účinnejší benefit a včasnú liečbu pacienta. Včasné opatrenia predstavujú zároveň farmakoekonomický benefit nielen pre pacienta, ale i spoločnosť a zdravotné poisťovne.

PREVALENCIA, PRÍČINY A MORTALITA PACIENTOV S CIRHÓZOU PEČENE

Janičko M, Jarčuška P

1. Interná klinika LF UPJŠ Košice

Cieľ práce: Sumarizovať hospitalizácie pre cirhózu pečene, analyzovať jej etiológiu a mortalitu v rokoch 2002 až 2007 na prvej internej klinike v košiciach.

Metodika: Retrospektívna kohortová observačná štúdia zahŕňajúca všetkých pacientov hospitalizovaných pre potvrdenú cirhózu pečene v rokoch 2002 až 2007 na našom pracovisku.

Výsledky: V uvedenom období bolo pre cirhózu pečene hospitalizovaných 333 pacientov, z toho 213 mužov (64%) a 120 žien (36%). Z celkového počtu hospitalizácií tvorili hospitalizácie pre cirhózu pečene 6,6 %. Cirhóza pečene bola vo veľkej väčšine zapríčinená alkoholovou chorobou pečene (82%), nasledovaná hepatitídou B (7%), hepatitídou C (5%), autoimunitným ochorením pečene (2%). Iná alebo nezistená bola príčina cirhózy v 5 percentách. V skupine Child-Pugh A bolo 18 pacientov (8%), Child-Pugh B 110 pacientov (48%) a Child-Pugh C 101 pacientov (44%). Najviac (62 pacientov) bolo v rozsahu 15-18 bodov, priemerné MELD skóre hospitalizovaných pacientov bolo 17,35 $\pm$ 7,06 SD. V priebehu hospitalizácie a následného 2-mesačného sledovania zomrelo 48 pacientov (21%), z toho 11 žien a 37 mužov, najčastejšia bezprostredná príčina smrti bolo zlyhanie pečene v 58%.

Záver: Priemerný pomer pacientov hospitalizovaných pre cirhózu pečene je asi dvojnásobný oproti celoslovenskému priemeru. Etyltoxická etiológia je prítomná o necelých 10% častejšie ako údaje hlásené z oblasti strednej európy. Mortalita pacientov je na približne rovnakej úrovni ako prezentujú slovenské aj európske práce.

VÝZNAM ZOBRAZOVACÍCH VYŠETROVACÍCH METÓD V NEINVAZÍVNEJ DIAGNOSTIKE NEALKOHOLOVEJ TUKOVEJ CHOROBY PEČENE.

Michaela Fedelešová, Viera Kupčová, Mária Szántová, Katarína Gáfríková

III. interná klinika LFUK, UN Bratislava

Rádiodiagnostické oddelenie, NOU Klenova, Bratislava

Nealkoholová tuková choroba pečene (NATChP) je stále častejšou príčinou chronických hepatopatií, zahŕňa jednoduchú steatózu pečene, nealkoholovú steatohepatitídu až cirhózu pečene. V diagnostike NATChP stále zostáva zlatým štandardom biopsia pečene, avšak rastie potreba neinvazívnych a výpovedných zobrazovacích vyšetrovacích metód. Ultrasonografia je ľahko dostupná, lacná zobrazovacia modalita, vhodná najmä na skrining populácie ohrozenej NATChP a na zachytenie pečenevého stuhnutia väčšieho ako 20-30%. Počítačová tomografia nemá významné postavenie v diagnostike NATChP, pretože senzitivita detekcie ľahkej steatózy pečene je nízka a jej radiačná záťaž je závažná. Magnetická rezonancia je v dnešnej dobe najpresnejšou zobrazovacou metódou, ktorou možno určiť množstvo tuku v pečeni a je tiež vhodná na dlhodobé sledovanie priebehu NATChP. Tranzientná elastografia má stále častejšie použitie v určení jednotlivých štádií fibrózy pečene aj u pacientov s NATChP a dokáže odlíšiť steatohepatitídu od jednoduchej steatózy pečene. Vzhľadom na nešpecifickosť klinických symptómov NATChP a laboratórnych parametrov pečenevého poškodenia, majú spomínané zobrazovacie modalitty dôležité miesto v neinvazívnej diagnostike NATChP.

AKÚTNÁ ALKOHOLOVÁ HEPATITÍDA. SKÚSENOSTI Z B.BYSTRICE

Brunčák M, Skladaný L, Strachan J, Adamcová-Selčanová S,
HEGITO (Hepatologicko-gastroenterologicko-transplantačné oddelenie)
FNsP F.D.Roosevelta, Banská Bystrica

Alkoholová hepatitída(AH) je klinický syndróm u pacientov s dlhodobým abúзом alkoholu, pri ťažkom stupni ochorenia s mortalitou do jedného mesiaca 30 až 40%. Kortikoidy alebo pentoxifylín sú v súčasnosti liekmi prvej voľby. Tieto lieky sa odporúčajú u pacientov s Maddrey skóre (MDF) ≥ 32 , alebo MELD skóre ≥ 21 . Lille skóre sa používa na určenie odpovede na liečbu kortikoidmi. U mnohých pacientov je táto liečba neúčinná a je potreba hľadania nových liečebných metód. V prípade zlyhania farmakoterapie (Lille skóre $\geq 0, 45$) je v súčasnosti jedinou kuratívnu liečbou transplantácia pečene. Avšak splniť zaužívané pravidlo 6 mesačnej abstinencie, je pre pacientov pri tak vysokej mortalite väčšinou nemožné. Preto je v súčasnosti AH horúcou témou hepatológie. Cieľom prebiehajúcich prospektívnych štúdií, je okrem snahy objaviť nové účinné farmaká, aj presne zadefinovať prísne selekčné kritériá k urgentnej transplantácii pečene u non-responderov na liečbu kortikoidmi. Autori prezentujú vlastné skúsenosti s liečbou alkoholovej hepatitídy na základe retrospektívnej analýzy dát pacientov hospitalizovaných na oddelení HEGITO.

ROLE OF ADIPOKINES IN CHRONIC HEPATITIS

Michał Kukla

Department of Gastroenterology and Hepatology
Medical University of Silesia in Katowice, Poland

Chronic hepatitis C (CHC) and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) are generally slowly progressive liver diseases. However, some factors related to faster disease progression have been identified. Steatosis, independently of its metabolic or viral origin, leads to liver injury and fibrosis. Chronic hepatitis C should be considered not only as a viral, but also as a metabolic disease with a wide spectrum of metabolic disturbances—namely, steatosis, insulin resistance, increased prevalence of impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus and lipid metabolism abnormalities. NAFLD encompasses liver tissue alterations ranging from simple steatosis, through nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and cirrhosis, to hepatocellular carcinoma (HCC), is strictly related to obesity and insulin resistance. Adipokines, which are produced mainly by adipose tissue, may influence the inflammatory response and insulin sensitivity and contribute to development and exacerbation of metabolic abnormalities in CHC and NAFLD. They are also suggested to be important regulators of liver fibrogenesis and angiogenesis.

The best known adipokine is leptin. Leptin protects against liver steatosis, but accelerates fibrosis progression and exacerbates the inflammatory process. It potentiates development of neoangiogenesis and therefore increases risk of carcinogenesis. In contrast, adiponectin exerts a hepatoprotective effect manifested by enhancement of insulin sensitivity, decrease of steatosis and inflammatory activity, inhibition of fibrogenesis, angiogenesis and carcinogenesis.

More and more evidence suggests novel adipokines to pivotal players in pathogenesis of CHC and NAFLD. Visfatin was described as an adipokine with immunomodulating and proinflammatory properties, which promotes B-cell maturation and enhances activation of leukocytes, synthesis of adhesion molecules and production of proinflammatory cytokines. Visfatin exerts insulin-mimetic effects, decreases plasma glucose levels and regulates cell energy balance. Chemerin stimulates chemotaxis of dendritic cells, macrophages and natural killer (NK) cells towards the site of inflammation. On the other hand it inhibits synthesis of proinflammatory mediators and enhances adiponectin production, influences adipocyte differentiation and maturation and regulates glucose uptake in

adipocytes. Vaspin expression in human adipose tissue seems to be a compensatory mechanism associated with obesity and insulin resistance. Vaspin suppresses leptin, tumor necrosis factor α and resistin expression.

Further investigations involving a larger number of patients are required to better determine the exact role of novel adipokines in CHC and NAFLD. Precise evaluation of the role of adipokines in chronic hepatitis would facilitate management and new therapeutic approaches.

VISFATIN SERUM CONCENTRATION AND HEPATIC EXPRESSION IN CHRONIC HEPATITIS C

Michał Kukla

*Department of Gastroenterology and Hepatology
Medical University of Silesia in Katowice, Poland*

Chronic hepatitis C (CHC) is associated with increased prevalence of steatosis, carbohydrates and lipid metabolism abnormalities. Adipokines may influence inflammatory response and insulin sensitivity, contribute to development of metabolic abnormalities, regulate fibrogenesis, angiogenesis and carcinogenesis in chronic hepatitis. A novel adipokine – visfatin - shows immunomodulatory properties, promotes B-cell maturation and enhances activation of leukocytes, synthesis of adhesion molecules and production of proinflammatory cytokines, and exerts insulin-mimetic effects.

In a group of 63 non-obese CHC patients (29M/34F) infected with hepatitis C virus (HCV) genotype 1b, aged 46.6 ± 14.6 years, BMI 24.8 ± 3.0 kg/m², serum visfatin levels and its hepatic gene expression were examined and the subsequent association with metabolic and histopathological features were assessed.

Serum visfatin levels were significantly higher in CHC patients compared to controls (22.7 ± 5.7 vs. 17.8 ± 1.5 ng/ml; $p < 0.001$). Hepatic expression of visfatin was similar in males and females ($p > 0.05$). There was no difference in serum visfatin and its gene hepatic expression regardless of sex, body mass index (BMI), insulin sensitivity and lipids concentrations. There was no mutual correlation between serum visfatin and visfatin hepatic expression.

Visfatin hepatic expression but not visfatin serum levels were higher in patients with steatosis (1.4 ± 0.7 vs 1.0 ± 0.3 ; $p = 0.009$ and 21.9 ± 5.3 vs. 24.0 ± 6.0 ; $p > 0.05$, respectively). There was no difference in serum visfatin and visfatin expression in patients with various fibrosis stage and inflammatory grade.

Serum visfatin levels may reflect its contribution in immunological processes accompanying HCV infection.

Visfatin hepatic expression seems to be a concomitant phenomenon/accelerating factor of liver steatosis in CHC patients.

DRESS SYNDRÓM, KAZUISTIKA

Adamcová Monika, Payer Juraj

5. interná klinika Univerzity Komenského a UN Bratislava, Ružinovská 6

DRESS syndróm (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic symptoms) je zriedkavá, nežiaduca reakcia alergického typu na niektoré lieky, ktorá môže vyústiť do život ohrozujúceho stavu. Príčinou je podávanie lieku u predisponovaného jedinca. Doba užívania lieku pred objavením symptómov je obvykle niekoľko týždňov. Prejavuje sa kožnou vyrážkou, lymfadenopatiou, hematologickými abnormalitami a postihnutím vnútorných orgánov. Vysadenie liečby zvyčajne vedie k postupnému zlepšeniu stavu. Pri ťažkých reakciách pristupujeme k podávaniu kortikoidov. Medzi lieky, ktoré najčastejšie spôsobujú DRESS syndróm, patria antiepileptiká, alopurinol, vankomycín, sulfasalazín, trimethoprim- sulfamethoxazol.

Na V. internú kliniku LFUK a UNB sme prijali 56 ročnú pacientku s celkovou slabosťou, s febriliatami, so zhoršenými hepatálnymi parametrami, so svrbivou kožnou vyrážkou na hrudníku a končatinách. Na základe realizovaných vyšetrení, s prihliadnutím na nedávnu expozíciu alopurinolu, nález kožného exantému, laboratórne eozinofíliu, lymfocytopéniu a pozitivitu pečeneých testov, sme stav záverovali ako akútnu poliekovú hepatitídu pri DRESS syndróme. Po ukončení liečby alopurinolom došlo k zlepšeniu klinického stavu aj laboratórneho nálezu.

U našej pacientky bol priebeh ochorenia ľahší a nedošlo k trvalému poškodeniu orgánov. Vzhľadom na možné fatálne následky je nutné, v rámci diferenciálnej diagnostiky, myslieť na DRESS syndróm u pacientov, u ktorých pozorujeme výskyt vyššie uvedených príznakov pri užívaní nového lieku s potencionálom.

HEPATOCELULÁRNY KARCINÓM: ANALÝZA SÚBORU.

Svetlana Adamcová-Selčanová 1, Ľubomír Skladaný 1, Jana Badinková 1, Eva Pritzová 2, Stanislav Okapec 3

1.II. Interná klinika SZU – HEGITO (Hepatologické, gastroenterologické a transplantčné oddelenie)

2. Onkologická klinika SZU, 3. Rádiologické oddelenie FNsP F.D.Roosevelta B.Bystrica

Úvod: Demografické a klinické charakteristiky pacientov s hepatocelulárnym karcinómom (HCC) sú charakteristické signifikantnými geografickým rozdielmi. Analýzou súboru pacientov s HCC, sme sa pokúsili čo najspoľahlivejšie vyhodnotiť lokálne dostupné dáta v nemocnici tretieho stupňa.

Metodika: Súbor za sebou nasledujúcich pacientov s diagnózou HCC hospitalizovaných v Rooseveltovej nemocnici v Banskej Bystrici (počet obyvateľov v regióne 662 121). Vstupné kritériá: Diagnóza (Dg) HCC stanovená podľa dostupných EASL kritérií. Vylučovacie kritériá: Nedostatok dostupných dát pre kompletnú analýzu. Na stratifikáciu pacientov a alokáciu terapie bola použitá BCLC klasifikácia. Sledované obdobie zahŕňalo pacientov od júla 2007 do februára 2015.

Sledované premenné : 1.pohlavie, 2.vek, 3. etiológia cirhózy, 4. diagnostika HCC v rámci surveillance a/alebo non-surveillance, 5. BCLC klasifikácia, 6. terapia, 7.prežívanie

Výsledky: 1. Kohorta: údaje boli získané u 161 pacientov (pac) (77 % mužov); 2. Vek: priemerný vek 61, 2 rokov (21-86); Muži: 61 (41-81), Ženy 62 (21-86); 3. Cirhóza bola diagnostikovaná v 95 % pacientov. Etiológia cirhózy : ALD- 72 pac (45%); HCV-27(17%); HBV-21(13%); NASH-16(10%); kryptogénna Ci-13(8%); pacienti bez Ci-8(5%); HCV+HBV-2(1%); hereditárna hemochromatóza-1(0, 5%); PBC-1(0, 5%). 4. Surveillance - v rámci surveillance bolo diagnostikovaných 36 pacientov (23%), priemerná veľkosť tumoru v tejto podskupine bola 46 mm. 5. Rozdelenie podľa BCLC klasifikácie a) celá kohorta: A-25pac(16%); B-40(25%); C-65(40%); D-31(19%). b) podľa Dg modality (Dg: surveillance vs. non-surveillance): A-14/36(37%) vs. 11/110(10%); B-15/36 (39%) vs.25/110 (23%); C-6/36(16%) vs. 48/110(43%); D-3/36(8%) vs.26/110(24%). 6. Terapia: Chirurgická resekcia 13 pac (7%); transplantácia pečene (LTx) 12 (6%); RFA- 15(8%); DEB-TACE- 39(21%); sorafenib- 76(40%); suportívna terapia- 35(18%). Prežívanie bolo hodnotené v celej kohorte 161 pacientov. 7. Priemerné prežívanie v kohorte bolo 15, 9 mesiacov(m)(0, 25–92, 5); v jednotlivých BCLC triedach: A-29, 5m; B-18, 7m; C-14, 8m; D-3, 33m.

Záver:

1. Vek, pohlavie a etiológia pacientov z HCC je podobný ako v krajinách západného sveta. 2. 95 % pacientov v sledovanej skupine malo cirhózu pečene, dominujúcou etiológiou bola ALD a HCV. 3. Minoritnú skupinu tvorili pacienti z programu surveillance, čo koreluje aj so štádiom ochorenia v čase záchytu, čo zohľadňuje BCLC klasifikácia v čase stanovenia diagnózy, terapia a medián prežívania pacientov.

4. Sorafenib predlžuje prežívanie aj u pacientov v neresekabilnom, intermediárnom štádiu ochorenia – BCLC C.

TRANSPLANTÁCIA PEČENE (LTx) V TRANSPLANTAČNOM CENTRE BANSKÁ BYSTRICA (TCBB) – AKTUALIZÁCIA 2015

Svetlana Adamcová-Selčanová, Jana Badinková, Jozef Baláž, Michal Brunčák, Andrea Dropčová, Ľubomír Skladaný

HEGITO¹ (Hepatologické, gastroenterologické a transplantačné oddelenie) II. Internej kliniky SZU, FNŠPF.D.Roosevelta, Banská Bystrica

Úvod: Na Slovensku sa LTx vykonáva v dvoch centrách od roku 2008.

Cieľ práce: Vyhodnotenie parametrov, odzrkadľujúcich vlastnosti programu LTx v TCBB od mája 2008 do marca 2015.

Metodika: Prierezová analýza prospektívne zhromažďovaných údajov v databáze TCBB (A.D.). Vstupné kritériá: 1) indikácia na LTx potvrdená Indikačným seminárom TCBB; 2) LTx. Vylučovacie kritérium: LTx vykonaná inde, ako v TCBB. Sledované premenné: vek; rod; etiológia choroby pečene; štádium pečenej nedostatočnosti podľa Child-Pugh a MELD (Model for End Stage Liver Disease); dĺžka hospitalizácie; úmrtnosť v dobe čakania na LTx, úmrtnosť po LTx.

Výsledky: V sledovanom intervale bolo: i) 193 pacientov zaradených do zoznamu čakaťelov (ZČ); ii) vykonaných 116 LTx u 115 pacientov (jedna retransplantácia). Interval sledovania bol 81 mesiacov (27.5.2008 – 30.3.2015). Priemerný počet čakaťelov v ZČ bol 21, priemerná doba čakania na LTx bola 24, 3 týždňov (od 0 do 257 týždňov), úmrtnosť pacientov v ZČ bola 37/193 (19%); ďalších 22 pacientov umrelo prv, než sa stihli ukončiť predtransplantačné vyšetrenia, t.j. v intervale medzi odoslaním na zváženie LTx a zaradením do ZČ. Všetci pacienti transplantovaní pre hepatocelulárny karcinóm (HCC), mali rozsah ochorenia, ktorý spĺňal tzv. Milánske kritériá. Vek pacientov s LTx, bol 50, 7 roka (r) (22, 1-67), 59% tvorili muži. Indikácie na LTx: Alkoholová choroba pečene (ALD)² – 54(47%), autoimunitné ochorenia²⁵(22%)(AIH, PSC, PBC a overlap syndrómy)³, nealkoholová steatohepatitída (NASH) 9(8%), hepatitída C 8(7%). 12 pacientov (10%) malo HCC. Priemerné skóre MELD v momente transplantácie bolo 17, 4 (7 – 43), Child-Pugh skóre bolo 9, 5 (5-13). Priemerná dĺžka hospitalizácie po transplantácii pečene bola 31 dní. Mortalita v kohorte bola 11/115 (10%).

Diskusia: Doba čakania na LTx je porovnateľná s viacerými inými Programami. Úmrtnosť na ZČ je vyššia, ako v krajinách Eurotransplantu (rovnaká ako napr. v Kanade) a odráža pravdepodobne suboptimálnu ponuku darcov pečenejších štepov. Hlavnou indikáciou na LTx je alkoholová choroba pečene. Vysoký podiel na indikáciách má HCC. Stupeň pečenej nedostatočnosti v čase LTx zodpovedá požiadavke na tzv. transplant benefit. Prežívanie pacientov po LTx je v tejto fáze Programu v referenčnom rozmedzí.

Záver: Transplantačný program pečene na Slovensku je funkčný 7 rokov. Úmrtnosť pacientov v ZČ je dôvodom na pokračujúcu analýzu; opatrenia v réžii STS a NCT⁴ sa robia. Etiológie hlavných príčin LTx v TCBB nie súv Európe ojedinelé a nabádajú k preventívnym akciám: boju proti alkoholizmu a surveillance HCC. Hlavný výsledok programu LTx – prežívanie pacientov – svedčí pre štandardnú úroveň kvality.

1. MUDr. Svetlana Adamcová-Selčanová, MUDr. Jana Badinková, MUDr. Jozef Baláž, MUDr. Michal Brunčák, Ing. Andrea Dropčová, MUDr. Ľubomír Skladaný PhD.
2. ALD: Alcoholic liver disease
3. AIH: Autoimunitná hepatitída, PSC: Primárna sklerotizujúca cholangitída, PBC: Primárna biliárna cirhóza, Overlap syndrómy: prekryté syndrómy (AIH/PBC, AIH/PSC...)
4. STS: Slovenská transplantologická spoločnosť, NCT: Národné centrum transplantácií, www.sedemzivotov.sk

FREKVENTNÁ MALOOBJEMOVÁ DRENÁŽ ASCITU (FMODA) - VYUŽITIE TECHNIKY PERITONEÁLNEJ DIALÝZY(PD) PRI REZISTENTNOM ASCITE. RETROSPEKTÍVNA ANALÝZA 106 PRÍPADOV.**Adamcová-Selčanová S. 1, Skladaný L. 1, Slobodník I. 2, Badinková J. 1, Baláž J. 1***1. Hepatologické, gastroenterologické a transplantčné oddelenie II. Internej kliniky SZU**2. II. Chirurgická klinika SZU, FNsP F.D. Roosevelta, B. Bystrica*

Cieľ práce: Retrospektívna analýza skupiny pacientov s cirhotickým rezistentným (problémovým) ascitom, u ktorých nie je možné využiť dostupné primárne ani sekundárne modality liečby ascitu, ktorí boli následne liečení využitím techniky metódy peritoneálnej dialýzy (PD)- frekventnou maloobjemovou drenážou ascitu (FMODA).

Metóda: Podkladom pre FMODA je sofistikovaná metodika peritoneálnej dialýzy : peritoneálny katéter, ktorý je spojený s uzavretým „Y systémom“ s vakmi na drenáž ascitu a prepáchnutie liniek.

Metodika: A. Peiroténálny katéter je zavedený do dutiny brušnej za pomoci miniinvazívnej chirurgie. B. Po zavedení katétra je ascites kontinuálne evakuovaný počas prvých 48 hodín na tzv „suché brucho“, s cieľom zabrániť leak, za náhrady adekvátnou volumexpanziou ľudským albumínom. C. Následne po prihojení peritoneálneho katétra je max. objem evakuovaného ascitu 3L bez potreby náhrady ľudským albumínom, okrem prípadov s HRS 1 typu alebo peritonitídy. Frekvencia potreby evakuácie ascitu je prispôbená potrebám pacienta (tenzie ascitu). Pacienti a ich najbližší príbuzní sú zaškolení o zásadách manipulácie s „Y systémom“ v domácom prostredí.

Výsledky: Medzi januárom 2007 a februárom 2015 bola FMODA metodika použitá u 106 pacientov s problémovým ascitom (74% mužov; 26% žien), priemerný vek bol 57, 4 rokov (28-84). Najčastejšou etiológiou cirhózy pečene bola ALD v 80%, do Child-Pugh C triedy patrilo 61, 5 % pacientov. Za celé obdobie sa nevyskytla ani raz chirurgická komplikácia ani úmrtie s ňou viazané. Najčastejšou komplikáciou v súbore bola bakteriálna peritonitída – celkovo u 57% pacientov, malfunkcia katétra (30%), s non-compliance sme sa stretli v 13 % prípadov. Dôvodom na ukončenie FMODA bola smrť, dobrý stav pacienta, LTx, alebo závažná komplikácia. Medián prežívania pacientov, u ktorých bola aplikovaná metóda FMODA bol 25, 9 mesiacov (0, 25-162 mes). U všetkých pacientov bola FMODA využitá ako ambulantná metodika na evakuáciu ascitu.

Záver: Metóda FMODA sa zdá byť dobrou alternatívnou na liečbu rezistentného problémového ascitu. Výhody metodiky sú: dlhšie obdobie s mäkkým bruchom, ambulantná (samoobslužná) starostlivosť, bez potreby náhrady strát albumínom. Nevýhody metodiky: spolupráca s tímom vysoko špecializovaným pracoviskom PD, s metodikou spojené komplikácie, najčastejšie infekcia.

NECIELENÁ BIOPSIA PEČENE – JEJ MIESTO V SÚČASNEJ MEDICÍNE.**Adamcová-Selčanová S., Okapec S.***II. Interná klinika SZU - HEGITO (hepatologické, gastroenterologické a transplantčné oddelenie), Rádiologické oddelenie, FNsP F.D. Roosevelta Banská Bystrica*

Úvod: Biopsia pečene (Liver Biopsy - LB) je zlatým štandardom diagnostiky v klinickej praxi hepatológa. Počas posledných desaťročí, zavedením nových neinvazívnych zobrazovacích metodík a sérových biomarkerov došlo k vývoju jej indikácií.

Cieľ práce: Zistiť v súbore za sebou nasledujúcich pacientov hospitalizovaných na HEGITO aktuálny počet biopsií pečene, ich indikácie, malé a veľké komplikácie spojené so zákrokom, so zameraním na perkutánne a transjugulárne techniky; ich zastúpenie v klinickej praxi v súčasnosti.

Metodika: retrospektívna analýza súboru hospitalizovaných pacientov na II. Internej klinike-HEGITO za účelom realizácie necielenej biopsie pečene z dostupnej databázy patologického a rádiologického pracoviska.

Sledované obdobie: 1.1.2010 – 10.4.2015

Sledované premenné: celkový počet necielených biopsií pečene, z nich počet transjugulárnych biopsií pečene (TJB) a perkutánných LB, frekvencia LB a TJB medziročne, indikácie a komplikácie LB.

Výsledky: V sledovanom období bolo na pracovisku HEGITO sumárne vykonaných 140 biopsií. Z toho 74 TJB (53%) a 66 perkutánných LB (47%). Počet TJB medziročne bol r.2010 N=4 (5%), r. 2011 N= 7(9%), r.2012 N= 11(15%), r.2013 N= 22(30%), r.2014 N= 28(38%), r. 2015 N= 2(3%). Počet perkutánných LB medziročne: r.2010 N= 8 (12%); r.2011 N= 7 (11%); r.2012 N= 30 (45%); r.2013 N= 9 (14%); r.2014 N= 11 (17%); r.2015 N=1 (1%);

Indikáciami TJB boli dominantne prípady diferenciálnej diagnostiky hepatálnych ochorení (diagnostickej neistoty) 68 pacientov (pac) (92%) a 6 pac (8%) absolvovalo TJB po ortotopickej transplantácii pečene (OLTx).

Indikáciami perkutánných LB boli stavy po OLTx: 35 (53%); vírusové hepatitídy (VH): 27 (41%); iné: 4 (5%).

V súbore nebolo možné zistiť frekvenciu malých komplikácií; u 2 pac (1%) bola zaznamenaná veľká komplikácia, ktorá si vyžiadala intervenciu, konkrétne embolizáciu miesta krvácania Seldingerovou metódou (S.O); úmrtie v spojitosti s procedúrou sme nezaznamenali.

Záver:

1. Najčastejšou indikáciou na LB v sledovanom súbore bola diferenciálna diagnostika ochorení pečene a stavy po OLTx; menej frekventnou indikáciou LB boli vírusové hepatitídy, čo sú indikácie porovnateľné s dostupnou literatúrou.
2. Frekvencia veľkých komplikácií v spojitosti s procedúrou je rovnako porovnateľná s literárnymi dátami.
3. V porovnaní s údajmi publikovanými skupinou slovenských hepatológov (L.S, P.J., M.O. a Š.H.) v r.2003, došlo v sledovanom súbore k poklesu LB, čo koreluje zároveň s celosvetovo dostupnými štatistikami.

Diskusia: Ešte pred niekoľkými rokmi bola LB jediným nástrojom na diagnostiku ochorení pečene. V poslednom desaťročí prešli indikácie LB veľkými zmenami. Táto zmena súvisí s vývojom nových jednoduchších, neinvazívnych metód – dominantne sérových biomarkerov a nových zobrazovacích techník, ako je tranzientná elastografia (Fibroscan) a Real-Time-Elastografia (ARFI – Siemens 3000), ktoré slúžia na posúdenie pokročilosti ochorenia – fibrózy. Ich zavedenie do klinickej praxe znížilo počet LB realizovaných pre potreby klasifikácie stupňa fibrózy o 50% -80%. Vyššie popísané metódy sú vhodné pre sledovanie jednotlivých podskupín pacientov (napr. s chronickými hepatitídami B a C). LB má ale napriek týmto skutočnostiam svoje nezastupiteľné miesto využitia; konkrétne v tých prípadoch, keď sú neinvazívne metódy nepostačujúce pre stratifikáciu a diferenciálnu diagnostiku parenchýmových hepatálnych ochorení (v čase diagnostickej neistoty) a zároveň v transplantačnej hepatológii, čo sme pozorovali aj v retrospektívnej analýze v našom súbore.

SPONTÁNNA BAKTÉRIOVÁ PERITONITÍDA (SBP) – ANALÝZA SÚBORU.

Kásová S.1, Skladaný L.1, Purgelová A.2, Adamcová-Selčanová S.1, Petková Z.1

1.II. Interná klinika SZU - HEGITO (hepatologické, gastroenterologické a transplantačné oddelenie),
2. Mikrobiologické oddelenie časť Centrálného laboratórneho komplexu, FNŠP F.D.Roosevelta Banská Bystrica

Úvod: Pri retrospektívnej štúdii realizovanej na našej klinike v rokoch 2009 – 2011 (MUDr. Skladaný, MUDr. Petková, 2013) bolo v priebehu 14 mesiacov dokumentovaných 185 epizód SBP u 122 pacientov (Skladaný, 2013). Odpoveď na štandardnú iniciálnu empirickú antibiotickú liečbu cefotaximom bola 40%, mortalita bola 22%.

Na základe týchto výsledkov sme na našej klinike prospektívne sledovali pacientov s cirhózou pečene a ascitom počas 10 mesiacov v časovom rozmezí od novembra 2012 do augusta 2013 s cieľom

zistiť mortalitu a terapeutickú odpoveď na empirickú antibiotickú liečbu zohľadňujúcu epidemiologickú situáciu a citlivosť na antibiotiká v našom regióne. V prípade nozokomiálnej SBP (vznik po viac ako 48 hod. od prijatia do nemocnice, pacient je už osídlený nemocničnou flórou) sme použili kombináciu piperacilín+tazobaktám a v prípade komunitnej SBP (vznik do 48 hod. od prijmu do nemocnice, bez kontaktu so zdravotnou starostlivosťou za posledných 30 dní, bez hospitalizácie za posledné 3 mesiace) sme použili ertapenem. Cieľom bolo tiež posúdiť význam odlišného terapeutického prístupu k týmto dvom subtypom SBP.

Vstupné kritériá: pacienti s cirhózou pečene a ascitom

Vylučovacie kritériá: malígny tumor, sekundárna baktériová peritonitída, nemožnosť získať úplné údaje

Sledované premenné: vek, rod, etiológia cirhózy pečene, štádium cirhózy podľa klasifikácie Child-Pugh, MELD skóre, časový odstup vzniku SBP od prijatia do nemocnice, prítomnosť terapeutickej odpovede s časovým odtupom 48 hodín od stanovenia diagnózy a začatia liečby, výsledky kultivácie ascitu a citlivosť na antibiotiká, dĺžka hospitalizácie, náklady na liečbu, mortalita.

Protokol: U každého pacienta s klinicky zistiteľným ascitom bola realizovaná paracentéza do 24 hodín od prijmu do nemocnice. Materiál bol odoslaný na vyšetrenie počtu neutrofilov prietokovou cytometriou, ako aj na kultiváciu do kultivačného média používaného pri odbere hemokultúr.

- 1a) V prípade pozitívneho nálezu (komunitná SBP alebo SBP súvisiaca so zdravotnou starostlivosťou) bola bezodkladne započatá empirická antibiotická liečba ertapenemom. Kontrolná paracentéza na zhodnotenie terapeutickej odpovede bola realizovaná s časovým odstupom 48-72 hodín (vyšetrenie prietokovou cytometriou je v našej nemocnici k dispozícii 5 dní v týždni, od pondelka do piatku od 7.00 do 12.00). V prípade nedostatočnej odpovede na liečbu bola empirická antibiotická liečba nahradená inou – empiricky alebo podľa citlivosti. Súčasťou liečby bolo podávanie 20% ľudského albumínu.
- 1b) V prípade nálezu bacterascitu, bola realizovaná kontrolná paracentéza a vyšetrenie neutrofilov v ascite s časovým odstupom 48-72 hodín s cieľom zistiť prípadný rozvoj SBP.
- 2a) V prípade negativity prvej vzorky bolo vyšetrenie počtu neutrofilov v ascite a jeho kultivácia opakovane realizované len pri objavení sa klinických znakov SBP, resp. infekcie ako takej a tiež pri inak nevysvetliteľnej progresii zlyhávania pečene alebo iných vitálne dôležitých orgánov.
- 2b) V prípade pozitivity tejto opakovanej vzorky (nozokomiálna SBP) bola bezodkladne započatá empirická antibiotická liečba piperacilínom+tazobaktámom. Kontrolná paracentéza na zhodnotenie terapeutickej odpovede bola realizovaná s časovým odstupom 48-72 hodín. V prípade nedostatočnej odpovede na liečbu bola empirická antibiotická liečba nahradená inou, empiricky alebo podľa citlivosti. Súčasťou liečby bolo podávanie 20% ľudského albumínu.

Výsledky: Hodnotený súbor tvorilo 99 epizód (65 pacientov), z toho 9 epizód (9 pacientov) malo SBP, incidencia SBP bola 9, 10%. Z hľadiska subtypov SBP sa vyskytli 2 epizódy komunitnej SBP (22, 22%), 1 epizóda SBP spojená so zdravotnou starostlivosťou (11, 11%), 6 epizód nozokomiálnej SBP (66, 67%). V sledovanom súbore pacientov s SBP dosiahlo odpoveď na antibiotickú liečbu 7 epizód (77, 78%). Mortalita pacientov s SBP bola (11, 11%).

Záver: Modifikácia stratégie antibiotickej liečby podľa epidemiologickej situácie a citlivosti mikrobiálnych pôvodcov v konkrétnom regióne, ako aj odlišný terapeutický prístup k pacientom s komunitnou a nozokomiálnou SBP, a tiež použitie 20% ľudského albumínu v liečbe SBP zlepšuje odpoveď na antibiotickú liečbu a má vplyv na redukciu mortality.

ACLF – NOVÝ SYNDRÓM V HEPATOLÓGII: VIEME HO DIAGNOSTIKOVAŤ?

Michal Brunčák, Lubomír Skladaný, Svetlana Adamcová - Selčanová, Jozef Baláž, Jana Badinková
II. Interná klinika SZU - HEGITO (Hepatologické, gastroenterologické a transplantčné oddelenie), BB

Ascites, hepatálna encefalopatia, gastrointestinálne krvácanie alebo bakteriálna infekcia sú najčastejšími akútnymi komplikáciami pacienti s cirhózou. Väčšina týchto pacientov má v čase prijatia do nemocnice „čistú“ dekompenzáciu cirhózy, avšak u niektorých sa navyše rozvinie hepatálne a/alebo extrahepatálne orgánové zlyhávajúce. U týchto pacientov je prítomný syndróm ACLF (Acute on chronic liver failure) s niekoľkonásobne vyššou krátkodobou mortalitou (28 dní). Presná definícia ACLF, ktorá by sa zakladala na medicínske dôkazov doteraz chýbala. Vďaka veľkej prospektívnej štúdii CANONIC, zahŕňajúcej 1343 pacientov hospitalizovaných pre akútnu dekompenzáciu cirhózy, boli prvýkrát stanovené pevné diagnostické kritériá pre ACLF. Ich základom je CLIF- SOFA skóre (Chronic liver failure – Sequential Organ Failure Assessment) vytvorené špecificky pre pacientov s cirhózou, ktoré definuje zlyhávajúce šiestich orgánových systémov. 1) hepatálne zlyhanie ako hodnota bilirubínu $\geq 205 \mu\text{mol/l}$ 2) renálne zlyhanie ako hodnota kreatinínu $\geq 176 \mu\text{mol/l}$ alebo potreba hemodialýzy 3) zlyhanie CNS definuje prítomnosť hepatálnej encefalopatie III. alebo IV. stupňa podľa West Haven klasifikácie 4) zlyhanie koagulácie je hodnota INR > 2.5 a/alebo trombocyty $\leq 20 \times 10^9$ 5) zlyhanie cirkulácie ako potreba liečby dopamínom, dobutamínom alebo terlipressínom a 6) respiračné zlyhanie ako hodnota $(\text{PaO}_2)/(\text{FiO}_2) \leq 200$ alebo $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$. Podľa typu a počtu zlyhávajúcich systémov, pacient spadá do jednej zo 4 nasledovných skupín. Prvá skupina- NO ACLF sú pacienti s čistou dekompenzáciou cirhózy bez ACLF s nízkou krátkodobou mortalitou (4, 7%). Patria sem: 1) pacienti bez orgánového zlyhávania alebo 2) pacienti so zlyhaním len jedného z nasledovných orgánov (pečeň, koagulácia, cirkulácia alebo respirácia) a bez hepatálnej encefalopatie (HE) a hodnotou kreatinínu $< 133 \mu\text{mol/l}$ alebo 3) pacienti s HE III-IV stupňa s hodnotou kreatinínu $< 133 \mu\text{mol/l}$. Ostatné tri skupiny sú 3 stupne závažnosti ACLF. ACLF 1, s krátkodobou mortalitou 22, 1% sú: 1) pacienti s renálnym zlyhaním alebo 2) pacienti s jedným orgánovým zlyhaním (pečeň, koagulácia, cirkulácia alebo respirácia) s hodnotou kreatinínu $133 - 176 \mu\text{mol/l}$ a/alebo HE I-II stupňa alebo 3) pacienti s HE III-IV stupňa a hodnotou kreatinínu $133 - 176 \mu\text{mol/l}$. ACLF 2, s krátkodobou mortalitou 32%, zahŕňa pacientov so zlyháváním 2 zo šiestich hodnotených systémov a ACLF 3 tvoria pacienti s 3 a viac zlyhanými orgánovými systémami s krátkodobou mortalitou 76, 7%. Medzi rizikové faktory pre vznik ACLF patria mladý vek, abúzus alkoholu, pridružená bakteriálna infekcia, leukocytóza, zvýšená hodnota CRP. Odlíšenie ACLF od čistej dekompenzácie cirhózy napomáha identifikovať pacientov s vysokým rizikom smrti vyžadujúcich špecifickú liečbu a potrebu intenzívnej starostlivosti

VYUŽITIE ELIMINAČNEJ METÓDY MARS U PACIENTOV PRED TRANSPLANTÁCIOU PEČENE

Topol'ský I.(1), Skladaný L.(2), Adamcová – Selčanová S.(2), Kapusta D.(2).

(1)Klinika pre deti a dorast A. Getlíka SZU a UNB, Bratislava,

(2)II. Interná klinika SZU, FNsP FDR Banská Bystrica

Poznámka: POSTER

Metódy: Chceme ukázať údaje od 42 pacientov liečených albumínovou dialýzou na II. internej klinike SZU, resp. OAIM FNsP FDR Banská Bystrica v období od 6/ 2009 – do 12/ 2013. Pacienti boli indikovaní na liečbu podľa metodického usmernenia: 22921/2004 – OZS. Ako prístrojová technika bol použitý MARS monitor v spojení s klasickým hemodialyzačným prístrojom Gambro AK – 200 Ultra. Antikoagulácia : štandardný heparín intermitentne, resp. v prípade potreby bezheparínová albumínová dialýza. Cievný prístup: klasický dvoj (troj) lumenový dialyzačný centrálny žilný katéter.

Výsledky: Celkovo bolo v danom období liečených 42 pacientov (23 žien, 19 mužov). Priemerný vek bol 45, 66 roka (20 – 66 rokov). Bolo vykonaných celkovo 345 sedení s priemerom 8, 21 na pacienta (1 – 50). Z uvedeného počtu bolo zaradených na čakaciu listinu 27 pacientov, 2 boli liečení pre dysfunkciu štepu po transplantácii, u 13 pacientov sa s OLTx nepočítalo (nespĺňali kritériá na zaradenie do čakacej listiny). Z 27 pacientov liečených MARS-om a súčasne indikovaných na OLTx bolo 14 žien a 13 mužov. Priemerný vek bol 42, 7 roka (26 – 63). Celkový počet vykonaných procedúr v tejto skupine pacientov bol 295, priemer na pacienta 10, 9 (1 – 50). 10 pacientov sa dočkalo transplantácie pečene, z toho jedna bola vykonaná vo Viedni po príprave v Tx centre Banská Bystrica. 1 pacient bol počas liečby MARS-om a čakania na transplantáciu vyradený z čakacej listiny. 16 pacientov exitovalo. Najčastejšou diagnózou a indikáciou na MARS bolo AoCLF na podklade ALD (9 pacientov, 33, 33 %).

Záver: Výsledný súbor nepredstavuje vopred designovanú štúdiu, je to vlastne mapovanie reálnej situácie v jednom transplantačnom centre, počet a štruktúra pacientov, akí sa v praxi vyskytli počas 5 rokov. Údaje sú zbierané retrospektívne, bez použitia jednotného protokolu. Začína sa však ukazovať, že v našich podmienkach (priemerná doba čakania na OLTx = 25 týždňov) by mohlo byť cenné nazbieranie relevantných údajov o vplyve metódy na prežitie pacientov a na možnosti strednodobého premostovania pacientov indikovaných k transplantácii pečene. Vzhľadom k významne kratšej dobe strávenej na čakacej listine v iných európskych krajinách, údaje o dlhšie trvajúcej premostovacej liečbe sú ojedinelé case reporty.

ANALÝZA KOHORTY PACIENTOV S CHRONICKOU HEPATITÍDOU C V BANSKOBYSSTRICKOM REGIÓNE, U KTORÝCH BOLA REALIZOVANÁ BIOPSIA PEČENE

J. Zachar, E. Skladaný, B. Bachová, S. Adamcová-Selčanová

Oddelenie vnútorného lekárstva VŠNsP Lučenec,

II. Interná klinika SZU FNsP FDR Banská Bystrica

Chronická hepatitída C je chronické zápalové ochorenie pečene, spôsobené vírusom hepatitídy C. Incidencia a prevalencia tohto ochorenia sa podľa rôznych zdrojov udáva, či už celosvetovo, alebo v jednotlivých regiónoch, štátoch a rizikových skupinách, rôzne, navyše, podliehajú vývoju v čase. Incidencia HCV v USA klesá, komplikácií stúpa. Epidemiologické a klinické charakteristiky infekcie HCV sú v Európe a zvlášť na Slovensku známe len čiastočne.

Potreba štúdia regionálnej epidemiologickej situácie pri odhadovanom počte 35 000 infikovaných osôb v Slovenskej Republike je zvlášť naliehavá. Cieľom práce bolo zistiť demografické a základné klinické charakteristiky v subkohorte histologizovaných pacientov, stupeň stupeň pokročilosti pečeneového ochorenia podľa histologického nálezu získaného biopsiou pečene u týchto pacientov a porovnať našu kohortu histologizovaných pacientov s pivotnými a eventuálne inými regionálnymi kohortami.

Hodnotili sme celkový počet 280 pacientov. Priemerný vek všetkých pacientov bol 47 rokov.

Pacientov, u ktorých sa realizovala biopsia pečene bolo 198 (71%) pacientov, u ktorých sa nerealizovala biopsia pečene bolo 82 (29%).

V skupine pacientov, u ktorých sa realizovala biopsia pečene, bol priemerný vek 44 rokov. Rozloženie pacientov v tejto skupine podľa veku bolo nasledovné: vek od 12 do 21 rokov: 3 (1%) pacienti, vek od 22 do 31 rokov: 48 (24%) pacientov, vek od 32 do 41 rokov: 54 (27%) pacientov, vek od 52 do 61 rokov: 33 (17%) pacientov, vek od 52 do 61 rokov: 37 (19%) pacientov, vek od 62 do 71 rokov: 19 (10%) pacientov, vek od 72 do 81 rokov: 4 (2%) pacienti.

V skupine pacientov, u ktorých sa realizovala biopsia pečene bolo zastúpenie genotypu G1 92 (46%), G2 3 (2%), G3 65 (32%), neznámy 40 (16%).

V skupine pacientov, u ktorých sa realizovala biopsia pečene, bolo zastúpenie rizikových faktorov nasledovné: IVDU 111 (55 %), HD 0 (0 %), transfúzia pred r. 1992 15 (7 %), tetovanie 2 (1 %), iné 28 (15 %), neznámy rizikový faktor 47 (25 %).

V našej kohorte pacientov, u ktorých sa vykonala biopsia pečene, sme stupeň fibrózy určili u 187 pacientov. Ako mierny stupeň fibrózy sme hodnotili histologické nálezy s F0 a F1 stupňom fibrózy podľa modifikovaného HAI. Ako stredný stupeň fibrózy sme hodnotili histologické nálezy s F2 až F4 stupňom fibrózy podľa modifikovaného HAI. Ako pokročilý stupeň fibrózy sme hodnotili histologické nálezy s F5 a F6 stupňom fibrózy podľa modifikovaného HAI.

Mierny stupeň fibrózy bol prítomný u 103 (55 %) hodnotených pacientov, stredný stupeň fibrózy bol prítomný u 71 (38 %) hodnotených pacientov, pokročilý stupeň fibrózy bol prítomný u 13 (7 %) hodnotených pacientov.

V skupine všetkých pacientov s hodnoteným stupňom fibrózy bol priemerný vek pacientov 45 rokov.

V skupine pacientov s miernym stupňom fibrózy bol priemerný vek 41 rokov. V skupine pacientov so stredným stupňom fibrózy bol priemerný vek pacientov 47 rokov. V skupine pacientov s pokročilým stupňom fibrózy bol priemerný vek pacientov 52 rokov.

V skupine pacientov s miernym stupňom fibrózy bolo 75 (73 %) mužov a 28 (27 %) žien. V skupine pacientov so stredným stupňom fibrózy bolo 40 (56 %) mužov a 31 (44 %) žien. V skupine pacientov s pokročilým stupňom fibrózy bolo 10 (78 %) mužov a 3 (22 %) žien.

V skupine pacientov s miernym stupňom fibrózy bolo zastúpenie genotypov nasledovné: G1 40 (39 %) pacientov, G2 0 pacientov, G3 34 (33 %) pacientov, neznámy genotyp 29 (28 %) pacientov. V skupine pacientov so stredným stupňom fibrózy bolo zastúpenie genotypov nasledovné: G1 38 (54 %) pacientov, G2 3 (4 %) pacientov, G3 23 (32 %) pacientov, neznámy genotyp 10 (14 %) pacientov. V skupine pacientov s pokročilým stupňom fibrózy bolo zastúpenie genotypov nasledovné: G1 12 (92 %) pacientov, G2 0 pacientov, G3 1 (8 %) pacientov, neznámy genotyp 0 pacientov.

V skupine pacientov s miernym stupňom fibrózy bolo zastúpenie rizikových faktorov nasledovné: IVDU: 64 (62 %) pacientov, transfúzia pred r. 1992: 8 (8 %) pacientov, tetovanie: 0 (0 %) pacientov, iné: 15 (16 %) pacientov, neznáme: 18 (17 %) pacientov. V skupine pacientov so stredným stupňom fibrózy bolo zastúpenie rizikových faktorov nasledovné: IVDU: 34 (48 %) pacientov, transfúzia pred r. 1992: 7 (10%) pacientov, tetovanie: 0 (0 %) pacientov, iné: 10(14 %) pacientov, neznáme: 21 (30 %) pacientov. V skupine pacientov s pokročilým stupňom fibrózy bolo zastúpenie rizikových faktorov nasledovné: IVDU: 2 (15 %) pacientov, transfúzia pred r. 1992: 2 (15%) pacientov, tetovanie: 0 (0 %) pacientov, iné: 4 (31 %) pacientov, neznáme: 6 (53 %) pacientov.

Priemerný vek bol najnižší v skupine s miernym stupňom fibrózy (41 rokov), najvyšší s pokročilým stupňom fibrózy (52 rokov), pričom tento rozdiel dosiahol hladinu štatistickej významnosti ($p < 0,01$).

Rozdiely v zastúpení pohlaví v jednotlivých skupinách stupňov fibrózy nedosiahli hladinu štatistickej významnosti.

Genotyp G1 sa štatisticky významne líšil- bol početnejší- v skupine pacientov s ťažkým stupňom fibrózy ako oproti strednému ($p < 0,001$) tak aj miernemu stupňu fibrózy ($p > 0,0001$). Zastúpenie G3 bolo štatisticky významne nižšie v skupine s ťažkým stupňom fibrózy či už v porovnaní so stredným alebo miernym stupňom fibrózy. Neznámy genotyp bol najpočetnejší v skupine s miernym stupňom fibrózy, menej početný v skupine so stredným stupňom fibrózy a najmenej početný v skupine s pokročilým stupňom fibrózy.

Rizikový faktor IVDU bol štatisticky významne menej početný v skupine pacientov s vysokým stupňom fibrózy oproti skupinám s miernym ($p < 0,001$) a stredným ($p = 0,013$) stupňom fibrózy- v týchto skupinách to bol najpočetnejší rizikový faktor a štatisticky nebol signifikantný rozdiel v jeho zastúpení.

ANALÝZA KOHORTY PACIENTOV S CHRONICKOU HEPATITÍDOU C V BANSKOBYTRICKOM REGIÓNE**J. Zachar, L. Skladaný,****B. Bachová, S. Adamcová-Selčanová***Oddelenie vnútorného lekárstva VŠNsP Lučenec,**II. Interná klinika SZU FNsP FDR Banská Bystrica*

Chronická hepatitída C je chronické zápalové ochorenie pečene, spôsobené vírusom hepatitídy C. Incidencia a prevalencia tohto ochorenia sa podľa rôznych zdrojov udáva, či už celosvetovo, alebo v jednotlivých regiónoch, štátoch a rizikových skupinách, rôzne, navyše, podliehajú vývoju v čase. Incidencia HCV v USA klesá, komplikácií stúpa. Epidemiologické a klinické charakteristiky infekcie HCV sú v Európe a zvlášť na Slovensku známe len čiastočne.

Potreba štúdia regionálnej epidemiologickej situácie pri odhadovanom počte 35 000 infikovaných osôb v Slovenskej Republike je zvlášť naliehavá. Cieľom práce bolo zistiť demografické a základné klinické charakteristiky v kohorte pacientov s CHC banskobytrickom regióne.

Hodnotili sme celkový počet 280 pacientov. Priemerný vek všetkých pacientov bol 47 rokov, v skupine bolo 173 (62 %) mužov a 107 (38 %) žien.

V skupine pacientov bolo zastúpenie genotypu G1 157 (56 %) pacientov, G2 3 (1%) pacienti, G3 69 (25%) pacientov, neznámy genotyp bol prítomný u 53 (19%) pacientov.

Zastúpenie rizikových faktorov: IVDU 118 (42 %), HD 10 (5 %), transfúzia pred r. 1992 29 (10 %), tetovanie 2 (1 %), iné 49 (17 %), neznámy rizikový faktor 47 (25 %).

Pacientov, u ktorých sa realizovala biopsia pečene bolo 198 (71%) pacientov. Mierny stupeň fibrózy bol prítomný u 103 (55 %) hodnotených pacientov, stredný stupeň fibrózy bol prítomný u 71 (38 %) hodnotených pacientov, pokročilý stupeň fibrózy bol prítomný u 13 (7 %) hodnotených pacientov.

Priemerný vek bol najnižší v skupine s miernym stupňom fibrózy (41 rokov), najvyšší s pokročilým stupňom fibrózy (52 rokov), pričom tento rozdiel dosiahol hladinu štatistickej významnosti ($p < 0,01$).

Rozdiely v zastúpení pohlaví v jednotlivých skupinách stupňov fibrózy nedosiahli hladinu štatistickej významnosti.

Genotyp G1 sa štatisticky významne líšil - bol početnejší - v skupine pacientov s ťažkým stupňom fibrózy ako oproti strednému ($p < 0,001$) tak aj miernemu stupňu fibrózy ($p > 0,0001$). Zastúpenie G3 bolo štatisticky významne nižšie v skupine s ťažkým stupňom fibrózy či už v porovnaní so stredným alebo miernym stupňom fibrózy. Neznámy genotyp bol najpočetnejší v skupine s miernym stupňom fibrózy, menej početný v skupine so stredným stupňom fibrózy a najmenej početný v skupine s pokročilým stupňom fibrózy.

Rizikový faktor IVDU bol štatisticky významne menej početný v skupine pacientov s vysokým stupňom fibrózy oproti skupinám s miernym ($p < 0,001$) a stredným ($p = 0,013$) stupňom fibrózy - v týchto skupinách to bol najpočetnejší rizikový faktor a štatisticky nebol signifikantný rozdiel v jeho zastúpení.

HODNOTENIE KVALITY ŽIVOTA U PACIENTOV S CHRONICKOU HEPATITÍDOU C**Klaudia Pecháčová, Mária Szántová, Marek Rác.****Klaudia Pecháčová, Odd. klinickej onkológie ŠN sv. Svorada Zobor n.o.,****Mária Szántová, III. Interná klinika LFUK a UN Bratislava,****Marek Rác, Interná klinika FN Nitra.**

Kvalita života je často používaný pojem, pre ktorý neexistuje jednotný koncept definície. Hodnotenie je pomerne zložité a využíva všeobecné a špecifické dotazníky. Práca hodnotí kvalitu života u 20 pacientov s chronickou hepatitídou C pred zahájením antivírusovej liečby, bezprostredne po ukončení a 12 týždňov po liečbe prostredníctvom generického a medzinárodne validizovaného dotazníka SF-36, ktorý obsahuje 36 položiek rozdelených do 8 dimenzií. Dotazník zahŕňal men-

tálnu, sociálnu a fyzickú zložku pozitívnych i negatívnych sociálnych aspektov. Pacienti boli liečení dvojkombináciou – pegylovaný interferón alfa-2a s ribavirínom po dobu 24 alebo 48 týždňov v závislosti od genotypu. Široká škála nežiaducich účinkov liečby spravidla znižovala kvalitu života počas liečby, čo viedlo k zhoršeniu compliance pacienta a bolo jednou z hlavných príčin predčasného ukončenia terapie. Avšak 12 týždňov po liečbe bola kvalita života pacientov vyššia ako pred zahájením liečby vo všetkých aspektoch, a teda úspešná liečba, vedúca k trvalej virologickej odpovedi vedie v konečnom dôsledku k zlepšeniu kvality života a k pozitívnemu ovplyvneniu dlhodobej prognózy pacienta.

PRÍSTUPY A VÝSLEDKY LIEČBY ALKOHOLOVEJ ZÁVISLOSTI - SKÚSENOSTI Z PREDNEJ HORY

Vladimír Stanislav, Oleg Martinove

Odborný liečebný ústav psychiatrický, no. o., Predná Hora

Poznámka: POSTER

Úvod: Liečba závislosti na Slovensku má svoju dlhodobú históriu, kde každá z etáp zahrňovala zvláštnosti a skúsenosti z rôznych pracovísk, či iné špecifiká. Prednohorský model liečby závislých, ktorý sa roky tvaroval a modifikoval, nabral „na obrátkach“ najmä od r.2002, kedy pracovisko obhájilo a udržiava si certifikát kvality. Ešte stále hľadáme a obmieňame také aktivity, ktoré by počas krátkej dvoj – trojmesačnej liečby nielen oslovili pacientov, ale ich aj začali posúvať na protipól závislosti – do abstinencie.

Cieľ práce: Cieľom práce je oboznámiť účastníkov konferencie o liečebných aktivitách OLÚP, n. o., podeliť sa o skúsenosti, vyzdvihnúť špecifiká zariadenia a kvalitou našej práce motivovať k spolupráci aj ambulantných psychiatrov.

Metodika: Jedná sa o názorné predvedenie a oboznámenie záujemcov s terapeutickými aktivitami v režimovej liečbe závislých na jednotlivých – štyroch – oddeleniach ústavu.

Záver a diskusia: Jednou z charakteristických črt závislých je prežívanie (s návykovou látkou), ktoré potiera akékoľvek pravidlá, vnáša do života závislého a jeho blízkych chaos a beznádej. Režimová liečba kladie dôraz na „tu a teraz“, ponúka návrat do obdobia pred vznikom závislosti, ponúka závislému skvalitnenie a zvládanie života v triezvej realite. Oboznamuje ho a jemu blízkych, že aké mechanizmy sa podieľajú na vzniku závislosti, čo musí a má mať pod kontrolou, čo je schopný zmeniť. Poukazuje tiež na to, aké sú špecifiká a dôsledky závislosti. Otvára možnosti doliečovania, usmerňuje. Odvykacia liečba je neraz prvým krokom k zmene životného štýlu závislého. Musí mať nekompromisné pravidlá, musí byť dôsledná a ľudská. Pretože za každým závislým sú ďalší ľudia, ktorí s ním neraz zdieľajú osud.

EFEKTIVITA HEMOKOAGULAČNEJ PRÍPRAVY NA INVAZÍVNY VÝKON U PACIENTOV S CIRHÓZOU PEČENE

Skladaný L., Šváč J., Molčan P., Čellárová E.

II.Interná klinika SZU - HEGITO, Banská Bystrica

Úvod: Jedným z hlavných problémov u pacientov s cirhózou pečene v terminálnom štádiu (ESLD) zvažovaných pre transplantáciu (LTx), je krvácanie; aby sa mu predišlo v súvislosti s invazívnym výkonom (PRB), častým v príprave na LTx, používal sa na pracovisku autorov štandardný prístup (ŠP): 1)hematologické vyšetrenie pred výkonom; 2)štandardný panel in vitro vyšetrení hemokoagulačnej kaskády („vyšetrenia“); 3)na výsledkoch „vyšetrení“ založená príprava, spočívajúca predovšetkým v suplementácii chýbajúcich faktorov.

V ostatnom období sa pohľad na hemokoagulačnú rovnováhu u pacientov s ESLD mení: spochybňuje sa výpovedná hodnota „vyšetrení“ v prevencii PRB, viac sa prihliada na riziko trombotických komplikácií ESLD a ekonomickú efektivitu ŠP.

Hypotéza: U pacientov s ESLD, potenciálnych kandidátov na LTx, bez zjavnej tendencii ku krvácanosti, je možné pred plánovanou intervenciou vynechať podanie hemokoagulačnej prípravy bez navýšenia rizika PRB.

Cieľ práce: Porovnať výskyt PRB a mortalitu pri Štandardnom prístupe (ŠP) a pri novom prístupe (NP). V NP sa od ŠP odlišuje krok 3): príprava sa nepodá preventívne, ale iba v prípade krvácania. Príprava pacientov s cirhózou heparu podľa ŠP trvala do 31.8.2012, od 1.9.2012 bol aplikovaný NP

Súbor pacientov: Transplantačný program bol spustený v máji 2008 so štandardným prístupom (ŠP) v hematologickej príprave do augusta 2012 (vrátane) (retrospektívna časť štúdie. Od septembra 2012 sú pacienti pripravovaní modifikovaným protokolom (MP). Za sebou nasledujúci pacienti, zvažovaní na LTx; N=104 pacientov (pt)(muži 72), priemerný vek 50, 8 roka (r) (21-66). Etiológia ESLD: alkoholová choroba 50p, nealkoholová ch.11pt, vírusová hepatitída B a C 12 pt, ostatné 31pt. V skupine so ŠP bolo zaradených 61 pt, v skupine NP 43 pt; medzi skupinami neboli zaznamenané rozdiely vo vstupných charakteristikách (Child-Pugh, MELD, „vyšetrenia“).

Výsledky: V skupine so ŠP bol výskyt PRB 23%, v skupine s NP 21% (ns). Spotreba liekov na prípravu: skupina so ŠP v porovnaní s NP (balenia/pt): ČMP 3.6 vs. 5, vitamín K 1.6 vs. 1.8, PAMBA 0.4 vs 0.8, etamsylát 0.7 vs 1.9, protrombínový komplex 0.81 vs 0.21, antitrombín III 0.11 vs 0. Úmrtie na PRB sa nezaznamenalo.

Záver: Nový prístup sa v porovnaní so štandardným javí ako rovnako účinný a menej nákladný.

AKÚTNA HEPATITÍDA E – KAZUISTIKY

Mihaličová L., Bališová Z., Dražilová S., Špiláková N.

Oddelenie vnútorného lekárstva, Nemocnica Poprad a.s.

Oddelenie infektológie, FN J.A.Reimana Prešov

Vírusová hepatitída E (HEV) je prenosné, infekčné ochorenie pečene, pôvodcom je neobalený RNA vírus patriaci do čeľade Hepeviridae, rodu Hepevirus. Vyskytuje sa v 4 genotypoch. Infekcia je u nás najčastejšie importovaná z endemických oblastí vzhľadom k nárastu turistiky. Prenos je najčastejšie fekálne-orálnou cestou (tzv. choroba špinavých rúk), prostredníctvom mäsa a produktov infikovaných zvierat (charakter zoonózy), fekálne kontaminovanou vodou a potravinami, transfúziou infikovaných krvných produktov, a aj vertikálnou cestou z matky na plod. U gravidnej ženy je priebeh HEV nepriaznivý, často fulminantný s úmrtnosťou 20%, spojený s komplikáciami v zmysle potratu, pôrodom mŕtveho plodu, možným úmrtím matky v 3. trimestri gravidity. U imunokompetentných osôb infekcia neprechádza do chronicity. Liečba je symptomatická.

V našej práci predstavujeme dvoch pacientov, hospitalizovaných s akútnym cytolytickým poškodením pečene. V rámci diferenciálnej diagnostiky bola zistená vírusová hepatitída E. Touto prácou chceme zdôrazniť zvyšujúcu sa incidenciu HEV aj mimo rozvojových krajín.

SKÚSENOSTI S VYŠETRENÍM MARKEROV ALKOHOLIZMU Z PREDNEJ HORY

Mária Martinove ml.

Odborný liečebný ústav psychiatrický, n. o. Predná Hora

Poznámka: POSTER

Metodika: zaviedli sme do našej laboratórnej praxe nové metódy na vyšetrenie markerov závislosti od alkoholu - karbohydrát deficientný transferín (CDT) a etylglukuronid (EtG). Vyšetrenia vyko-

návame u pacientov so závislosťou od alkoholu v ústavnej liečbe a u vodičov, ktorým bol zadržaný vodičský preukaz pre vedenie motorového vozidla pod vplyvom alkoholu v ambulantnej liečbe.

Cieľ práce: poukázať na význam komplexnej diagnostiky závislosti od alkoholu s využitím kvantitatívneho vyšetrenia nepriameho markeru, ktorým je CDT a kvalitatívneho vyšetrenia priameho markeru - EtG, ktoré podávajú objektívny obraz o závislosti od alkoholu, resp. o abstinencii a sú podporným faktorom pri klinickej psychiatrickej diagnostike závislosti.

Výsledky: pozitívne očakávania terapeutov na prínos CDT a EtG pri rozhodovaní o vrátení vodičského oprávnenia, odobratého v dôsledku vedenia motorového vozidla pod vplyvom alkoholu boli potvrdené. Ukázal sa tiež významný prínos vyšetrenia CDT a EtG pri diagnostike a monitorovaní účinnosti terapie závislosti od alkoholu u ambulantne liečených pacientov.

Diskusia: podmienkou znovuzískania vodičského preukazu u človeka so závislosťou v anamnéze je minimálne dvojročné obdobie preukázateľnej abstinencie. Monitorovanie abstinencie pacienta v ambulantnej liečbe závislosti od alkoholu je náročné bez možnosti vyšetrenia špecifických markerov závislosti. Bez nich je prakticky nemožné dokázať, že v období medzi ambulantnými kontrolami pacient porušil abstinenciu. Diagnóza F 10.2 znamená pre vodičov veľké obmedzenia v zmysle pravidelných návštev psychiatrickej ambulancie v období dvoch rokov a nemalé finančné náklady pri znovuzískaní vodičského preukazu, preto sa vodiči tejto diagnóze všemožne bránia. Úlohou psychiatra a jeho veľkou zodpovednosťou pred spoločnosťou je zabrániť človeku s aktívnou závislosťou sadnúť si za volant, pretože opitý vodič je rovnakým nebezpečenstvom pre svoje okolie ako samovražedný atentátnik.

Záver: výsledky vyšetrenia markerov závislosti od alkoholu s vysokou senzitivitou a špecificitou, medzi ktoré patrí aj CDT a EtG, sú dôležitou súčasťou dokumentácie pacienta v ambulantnej liečbe závislosti, ale aj v terapii iných ochorení, ktorých priebeh zhoršuje konzumácia alkoholu. Práca by mala byť podnetom k rozšíreniu využívania laboratórnych markerov závislosti pri objektivizovaní závislosti od alkoholu a pri kontrole dodržiavania abstinencie.

DAA A ICH NEŽIADUCE ÚČINKY A LIEKOVÉ INTERAKCIE V PRAXI

Jozef Glasa, Helena Glasová

Ústav farmakológie, klinickej a experimentálnej farmakológie LF SZU, Hepatologická ambulancia Polikliniky SZU, Bratislava

Poznámka: Abstrakt vyžiadanej prednášky - sekcia VH.

V roku 2014 boli v Európskej únii registrované 3 nové priamo účinkujúce antivirotiká (DAA) na liečbu chronickej hepatitídy C (CHC): sofosbuvir – pan-genotypový nukleotidový analóg, inhibítor HCV RNA-dependentnej RNA-polymerázy (Január 2014); simeprevir – inhibítor NS3-4A proteázy druhej vlny prvej generácie, účinný voči HCV genotypom 1 a 4 (Máj 2014) a daclatasvir – pan-genotypový NS5A inhibítor (August 2014). Každý z nich sa môže použiť na liečbu CHC v rámci trojkombinácie (3K) s pegylovaným interferónom alfa (Peg-IFN) a ribavirínom (RIBA). Hoci takáto liečba sa javí ako lepšie tolerovaná v porovnaní s 3K obsahujúcou telaprevir alebo boceprevir, ostáva spojená s nežiaducimi účinkami Peg-IFN a RIBA. Nové schémy kombinovanej liečby bez použitia Peg-IFN využívajú kombinácie nových DAA s/bez RIBA: sofosbuvir + RIBA, sofosbuvir + simeprevir +/- RIBA, sofosbuvir + daclatasvir +/- RIBA. V klinických štúdiách sa javili tieto kombinácie liečiv ako veľmi dobre tolerované, závažné nežiaduce účinky liekov (NÚL) boli pomerne zriedkavé. Očakávajú sa však údaje o možných závažných NÚL pri použití nových DAA u väčšieho počtu pacientov v reálnej praxi. Potenciálne závažnou príčinou NÚL nových DAA však môžu byť ich klinicky významné interakcie s inými, súbežne podávanými liečivami. Podľa klinickej závažnosti môžu znamenať kontraindikáciu podania konkrétneho liečiva/lieku alebo nutnosť osobitného klinického a laboratórneho sledovania pacienta s individualizáciou dávkovania jedného alebo viacerých podávaných liečiv, prípadne so zámennou daného lieku za

liek bez/alebo s nižším interakčným potenciálom. Vzhľadom na novosť problematiky sa potrebné údaje naďalej intenzívne zbierajú. V súčasnosti sa už musia brať do úvahy interakcie s niektorými liečivami z nasledovných skupín: a) antivirotiká na liečbu HIV infekcie, b) látky zneužívané ako drogy, c) hypolipidemiká, d) liečivá centrálneho nervového systému, e) liečivá kardiovaskulárneho systému, f) imunosupresíva. Pri indikácii a monitorovaní liečby je nevyhnutné sa riadiť informáciami uvedenými v aktualizovanej oficiálnej informácii o danom lieku (SPC), ktorá sa nachádza v dostupných internetových databázach (www.sukl.sk, www.ema.eu, www.adcc.sk). Ďalším významným zdrojom informácií pre predpisujúceho lekára je voľne dostupná, priebežne aktualizovaná databáza www.hep-druginteractions.org, tvorená a spravovaná Univerzitou v Liverpoole, ktorá obsahuje aj odporúčania na úpravu dávkovania príslušných liečiv. Vzhľadom na komplexný charakter problematiky je aj v našich podmienkach v zložitejších prípadoch potrebná úzka spolupráca s lekárom – klinickým farmakológom, najlepšie v rámci oddelenia klinickej farmakológie v príslušnej spádovej nemocnici alebo poliklinike (nutnosť terapeutického monitorovania hladín niektorých súbežne podávaných liečiv, úpravy/individualizácia dávkovacích režimov s využitím metód klinickej farmakokinetiky atď.).

Ref.: (1) European Association for the Study of the Liver (EASL) (Panel members: J.-M. Pawlotsky (coordinator), A. Aghemo, D. Back, G. Dusheiko, X. Forns, M. Puoti, Ch. Sarrazin): EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J. Hepatol. (2015, in press), dostupné na <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2015>.

NEINVAZÍVNE HODNOTENIE ŠTÁDIA A PROGNOZY CHORÔB PEČENE 2015 – NOVÉ ODBORNÉ ODPORÚČANIA EASL-ALEH

Jozef Glasa, Helena Glasová

Ústav farmakológie, klinickej a experimentálnej farmakológie LF SZU, Hepatologická ambulancia Polikliniky SZU, Bratislava

Poznámka:

Abstrakt prednášky alebo do a) Novinky v hepatológii, alebo b) Varia.

Biopsia pečene predstavuje „nedokonalý zlatý štandard“ na hodnotenie štádia chronických chorôb pečene ako súčasti posúdenia ich prognózy u konkrétneho pacienta a informovania medicínskych rozhodnutí o indikovaných postupoch racionálnej zdravotnej starostlivosti, vrátane potrebnej medikamentózne liečby. Vzhľadom na invazivitu samotného výkonu a s ním spojené riziká a záťaž pre konkrétneho pacienta, narastá medzinárodné úsilie o zavedenie spoľahlivejších neinvazívnych postupov, ktoré by mohli v indikovaných prípadoch postačovať na posúdenie štádia, závažnosti a prognózy danej choroby pečene a znížiť tak potrebu a počet biopsií pečene v klinickej praxi. Významným krokom v tomto medzinárodnom úsilí je aktuálne publikovanie dlho očakávaných medzinárodných odborných odporúčaní (angl. guidelines), ktoré boli zverejnené pri príležitosti konania jubilejného 50. medzinárodného hepatologického kongresu 2015 (50th International Liver Congress – ILC 2015) vo Viedni (22. – 26. apríla 2015). Odporúčania boli vypracované na pôde Európskej asociácie pre štúdium pečene (EASL) a Latinskoamerickej asociácie pre štúdium pečene (ALEH) a uverejnené v oficiálnych informačných prostriedkoch EASL (Journal of Hepatology, web-stránka www.easl.eu). Predstavujú komplexný, pomerne rozsiahly a kriticky koncipovaný materiál, ktorý sa prednostne zameriava na využitie neinvazívnych diagnostických metód v klinickej hepatologickej praxi, pričom ich využitie v klinickom výskume v hepatológii si všima len okrajovo (a na neho na príslušných miestach odkazuje). Odporúčania upozorňujú, že neinvazívne metódy sa vo všeobecnosti zakladajú na dvoch odlišných prístupoch: a) „biologickom“, ktorý spočíva na kvantifikovaní definovaných biomarkerov v plazme/sére pacienta, b) „fyzikálnom“, t.j. na meraní tuhosti pečene (TP; angl. liver stiffness – LS). Hoci tieto

dva základné prístupy možno považovať za navzájom komplementárne, sú založené na celkom odlišných predpokladoch. Používané sérové biomarkery zahŕňajú viaceré sérové a klinické parametre, ktoré nie sú vždy špecifické pre pečeň a boli asociované s určitými štádiami fibrózy pečene na základe porovnania s výsledkami pečenej biopsie, kým parameter tuhosť pečene (TP/LS) je priamo spojený s prítomnou vnútornou vlastnosťou parenchýmu pečene u daného vyšetrovaného pacienta. Odporúčania bližšie charakterizujú význam a klinické použitie najvýznamnejších patentovo chránených (FibroTest™, Biopredictive, Paris, France; FibroMeter™, Echosens, Paris, France; FibroSpectII™, Prometheus Laboratory Inc. San Diego, CA, USA; ELF™ (Enhanced Liver Fibrosis Test), Siemens Healthcare, Erlangen, Germany; HepaScore™, PathWest, University of Western Australia, Australia) aj patentovo nechránených testov, založených na hodnotení vybraných biomarkerov v sére, ako aj aktuálnych metód merania tuhosti pečene (TP/LS) (tranzientná elastografia pečene (TELP), FibroScan™ Echosens, Paris, France; point shear wave elastography (pSWE), známa aj pod menom acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) (Virtual touch tissue quantification™, Siemens; elastography point quantification, ElastPQ™, Philips); 2D-shear wave elastography (2D-SWE) (Aixplorer™ Supersonic Imagine, France); 3-D magnetic resonance (MR) elastography). EASL – ALEH odporúčania sú dôležitým medzinárodným medzníkom vo vývoji problematiky, ktorú svojím usporiadaním a závermi („odporúčania“) významne približujú k štandardnej klinickej praxi. Imperatívom je včasná a primeraná implementácia týchto medzinárodných štandardov v rámci odborných diagnostických a liečebných postupov v slovenskej hepatológii, vrátane urýchleného vydania národných odborných odporúčaní (angl. guidelines), spracovaných v potrebnej širšej interdisciplinárnej spolupráci z iniciatívy a pod expertným vedením Slovenskej hepatologickej spoločnosti.

Ref.: (1) EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J. Hepatol (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.006>

PREZENTÁCIA SLOVENSKEJ HEPATOLOGICKEJ SPOLOČNOSTI NA ILC 2015 VO VIEDNI

Jozef Glasa, Ľubomír Skladaný a Výbor Slovenskej hepatologickej spoločnosti

Slovenská hepatologická spoločnosť, www.hepatology.sk

Poznámka:

Abstrakt prednášky alebo do a) Novinky v hepatológii, alebo b) Varia.

Slovenská hepatologická spoločnosť (SHS), o.z. Slovenskej lekárskej spoločnosti (SLS), sa v rámci konania jubilejného 50. medzinárodného hepatologického kongresu 2015 (50th International Liver Congress – ILC 2015) vo Viedni (22. – 26. apríla 2015) po prvý raz oficiálne zúčastnila na prezentáciách v rámci sekcie národných hepatologických spoločností/asociácií (angl. National Associations Village). Prezentácia sa realizovala podľa požiadaviek organizátorov zo strany Európskej asociácie pre štúdium pečene (EASL) formou veľkoplošného (formát A0) informačného posteru a účasťou na osobitnom kontaktovej stretnutí zástupcov národných asociácií. Obsahom prezentovaného posteru boli informácie o poslaní a náplni činnosti SHS, jej doterajšej histórii, vrátane prehľadu postupného budovania hepatológie na Slovensku ako samostatného interdisciplinárneho medicínskeho odboru, s vytváraním siete špecializovaných hepatologických pracovísk (ambulantných a lôžkových), vytvorením systému špecializačného štúdia a špecializačnej prípravy v hepatológii a systému kontinuálneho vzdelávania špecialistov – hepatológov (vrátane založenia Subkatedry, neskôr Katedry hepatológie na Slovenskej zdravotníckej univerzite v Bratislave s celoslovenskou pôsobnosťou), a súbežnou tvorbou a implementáciou aktualizovaných diagnostických a liečebných štandardov a odborných odporúčaní (angl. guidelines) pre poskytovanie špecializovanej zdravotnej starostlivosti u pacientov s chorobami pečene. Ďalej boli prezentované informácie o pravidelných kongresových a konferenčných aktivitách SHS (výročný kongres – t.j. už 43. májové hepatologické dni, monotematické pracovné dni, klinické a výskumné sympóziá v

Banskej Štiavnici, letná škola hepatológie), o aktuálnom stave konkrétnej implementácie odboru v systéme zdravotnej starostlivosti na Slovensku, o aktuálnom vedení odboru (funkcionári výboru SHS, hlavný odborník MZ SR pre odbor hepatológia) a základné kontaktné údaje. Kópia prezentovaného posteru v anglickom jazyku bude súčasťou posterovej sekcie 43. májových hepatologických dní, 14. – 16. mája 2015.

NAPOMÁHA POLYFENOLOVÝ EXTRAKT PYCNOGENOL® REGENERÁCII PEČENE PO INTOXIKÁCII S TETRACHLÓRMETÁNOM?

1 Otrubová O., 2 Turecký L., 3 Uličná O., 4 Janega P. a 2 Muchová J.

1 Klinika pracovného lekárstva a toxikológie LF UK a Národné toxikologické informačné centrum UN Bratislava

2 Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie LF UK Bratislava

3 Farmakobiochemické laboratórium III. internej kliniky LFUK a UN Bratislava

4 Ústav patologickej anatómie LFUK a UN Bratislava

POZNÁMKA: sekcia: Experimentálna hepatológia

Úvod: Stúpajúca tendencia výskytu poškodení pečene je podnetom k skúmaniu možného hepatoprotektívneho účinku niektorých prírodných látok. Medzi takéto látky patrí aj štandardný prírodný extrakt z kôry borovice prímorskej (*Pinus pinaster*) – Pycnogenol® (Pyc). Vďaka prítomnosti flavonoidov má antioxidantné, protizápalové a antikarcinogénne účinky (1).

Keďže častým faktorom podieľajúcim sa na iniciácii a propagácii poškodenia pečene je oxidačný stres(2), vhodným štandardným modelom na jeho sledovanie, ako aj na vývoj steatózy a cirhózy sú zmeny indukované podávaním CCl₄. Účinkom biotransformačného systému pečene dochádza po podaní CCl₄ k nadmernej tvorbe voľných radikálov a reaktívnych metabolitov, ktoré následne poškodzujú významné biomolekuly ako sú nenasýtené mastné kyseliny v lipidoch, proteíny a DNA. Dôsledkom je rozrušenie bunkových membrán, zmeny aktivity enzýmov, mutácie. Organizmus má proti oxidačnému poškodeniu vybudovaný systém antioxidantov – vysokomolekulové antioxidantné enzýmy (superoxiddismutáza (SOD), glutatiónpoxidáza (GPx), kataláza (KAT)) a nízkomolekulové látky (glutatión, kyselina močová, vitamíny C a E a ďalšie)(2, 3).

Cieľ práce: Zistiť vplyv podávania Pyc na: a) biochemické parametre (TAG, cholesterol, ALT, AST, celkový bilirubín); b) morfológický obraz pečene a c) aktivitu pečenej antioxidantných enzýmov (SOD, GPx, KAT) počas regeneračnej fázy po intoxikácii s CCl₄.

Metódy: Potkany kmeňa Wistar (samce; 330-380 g) boli randomizovane rozdelené do štyroch skupín: kontrolná skupina (K, bez intervencie), a skupiny, u ktorých bola indukovaná cirhóza pečene po dobu 5 týždňov intraperitoneálnym podávaním roztoku CCl₄ (1 ml/kg hmotnosti; 50% roztok CCl₄ v olivovom oleji, dvakrát týždenne). Potkany intoxikované tetrachlórmetánom sa ďalej delili: skupina C5 - potkany boli po 5 týždňoch intoxikácie usmrtené; skupina C5P5 – potkany boli po 5 týždňovej intoxikácii počas ďalších 5 týždňov suplementované Pyc (50 mg/kg hmotnosti na deň) a skupina C5H5 - potkany po 5 týždňovej intoxikácii boli počas ďalších 5 týždňov suplementované vodou. Pyc aj voda boli podávané sondou do žalúdka. Na záver experimentu boli zvieratá v celkovej anestéze i. p. aplikáciou pentobarbitalu (60 mg/kg, 2, 5% roztok) usmrtené. Následne sa odobrala krv a pečeň. V plazme boli stanovené základné biochemické parametre a v 10 % homogénatoch pečene boli stanovené aktivity SOD, GPx, KAT a koncentrácia TAG a cholesterolu. V rezoch pečene bola stanovená miera fibrózy.

Výsledky: V skupine C5, teda po záťaži s CCl₄, boli pozorované zvýšené aktivity ALT, AST a hladina celkového bilirubínu v plazme v porovnaní so skupinou K. V pečeni bol pozorovaný zvýšený pečenej index (pomer hmotnosti pečene ku hmotnosti tela), zvýšené koncentrácie cholesterolu a TAG a zvýšená miera fibróza, ako aj znížené aktivity SOD, GPx, KAT v porovnaní so skupinou K.

V regeneračnej fáze bol po 5 týždňovom podávaní Pyc (C5P5) pozorovaný návrat všetkých sledovaných parametrov smerom k hodnotám kontrolnej skupiny, avšak také isté zmeny boli pozorované aj po podávaní vody.

Záver a diskusia: Na základe našich výsledkov možno povedať, že podávanie Pycnogenolu v danej dávke v regeneračnej fáze pečene po jej intoxikácii s CCl₄ má na sledované parametre účinkov porovnateľný s účinkom vody. Naše pozorovania zároveň ukazujú významnú úlohu usporiadania experimentu v interpretácii výsledkov. V nami dostupnej literatúre sme sa nestretli s prácou s obdobným usporiadaním. Vďaka našim výsledkom sa vytvára priestor na diskusiu s inými publikáciami o záveroch hepatoprotektívneho účinku Pyc (4, 5), pri intoxikácii s CCl₄ (6).

- [1] Maimoona A., Naeem I., Saddiqe Z., Jameel K. (2011) J. Ethnopharmacol 133(2), p. 261
- [2] Ha H.L., Shine H.J., Feitelson M.A., Yu D.Y. (2010) World J Gastroenterol 16(48), p. 6035
- [3] Rice-Evans C.A., Miller N.J., Paganga G. (1996) Free Radical Biology and Medicine 20(7), p. 933
- [4] Mei L., Mochizuki M., Hasegawa N. (2012) Phytotherapy Research 26 p. 1572
- [5] Je-Won Ko et al. (2014) Laboratory Animal Research 30(4), p.174
- [6] Yang Y.S. et al. (2008) Food and Chemical Toxicology 46 p. 380

POSTAVENIE DANIŠOVHO STENTU V LIEČBE VARIKÓZNEHO KRVÁCANIA

Ružena Slavkovská, Gabriela Mlynárová

Hepatologická ambulancia, Oddelenie vnútorného lekárstva, Nemocnica Poprad a.s

Krvácanie z pažerákových varixov je život ohrozujúcou komplikáciou portálnej hypertenzie. V liečbe varikózneho krvácania sa uplatňuje kombinácia efektívnych farmakologických a nefarmakologických postupov, ktoré vedú k zastaveniu krvácania, avšak u časti pacientov dochádza k zlyhaniu kontroly nad krvácaním s potrebou zavedenia Sangstakenovej- Blakemorovej sondy alebo TIPSu.

Danišov stent predstavuje novú metódu mechanickej kompresie krvácajúcich pažerákových varixov. Ide o samoexpandibilný nikel titánový stent. V práci rozvážame techniku zavádzania stentu pod RTG kontrolou, endoskopickej kontroly polohy stentu a extrakcie stentu. Uvádzame hlavné výhody použitia Danišovho stentu v porovnaní so Sangstakenovou sondou, poukazujeme aj na možné nevýhody a riziká komplikácií. Dokumentujeme naše vlastné skúsenosti s použitím Danišovho stentu v liečbe varikózneho krvácania.

VÍRUSOVÁ HEPATITÍDA E V SR

Schréter I, Paraličová Z, Mikas J*

Klinika infektológie a cestovnej medicíny, LF UPJŠ a FN LP Košice

**Úrad verejného zdravotníctva SR, Bratislava.*

Vírusová hepatitída E je ochorením známym najmä výskytom vodných epidémií alebo sporadických prípadov fekálno-orálne prenosných akútnych hepatitíd v krajinách s nižším hygienickým štandardom, najmä v Ázii a Afrike. Nateraz sú známe 4 genotypy vírusu schopné vyvolať ochorenie u ľudí. V Európe bol výskyt hepatitídy E zriedkavý, väčšinou išlo o importované prípady z endemických oblastí. Od konca 90-tych rokov pribúdajú prípady autochtónne získanej hepatitídy E v rôznych krajinách Európy vyvolaných genotypom 3. Tento genotyp je menej virulentný ako endemický genotyp 1 a jeho prítomnosť bola zistená v mäse a fekáliách viacerých druhov zvierat, hlavne ošpaných, diviakov a jeleňov. K humánnej infekcii dochádza konzumáciou nedostatočne

tepelne upraveného mäsa a mäsových výrobkov. Infekcia je často subklinická a bola zistená prevapivo vysoká prevalencia protilátok proti hepatitíde E u ľudí vo viacerých krajinách Európy. Od dostupnosti diagnostiky hepatitíd A, B, C a D vyskytovali sa každoročne viaceré prípady akútnych hepatitíd, ktoré neboli etiologicky objasnené. V posledných rokoch vzhľadom na informácie z okolitých krajín a na lepšiu dostupnosť diagnostiky infekcie vírusom hepatitídy E, aj na Slovensku pribúdajú prípady diagnostikovaných nielen importovaných akútnych hepatitíd E, ale aj prípady u osôb bez pozitívnej cestovateľskej anamnézy. Od roku 2008 keď bol diagnostikovaný prvý prípad hepatitídy E v SR bolo celkovo potvrdených 30 prípadov akútnej hepatitídy E (v r. 2014 – 9 prípadov, v r. 2015 – 16 prípadov). Z tohto počtu pozitívna cestovateľská anamnéza bola zistená len u 7 pacientov. Ostatné prípady nemali súvislosť s pobytom v endemických oblastiach.

Uvedené údaje svedčia pre skutočnosť, že hepatitída E sa šíri aj na území Slovenska a je potrebné na ňu myslieť v rámci diferenciálnej diagnostiky vírusových hepatitíd neobjasnenej etiológie.

POROVNANIE ELASTOGRAFIE A OBEHOVÝCH ČASOV PEČENE V PREDPOVEDI DEKOMPENZÁCIE A ÚMRTIA U PACIENTOV S CIRHÓZOU

Koller Tomáš, Kollerová Jana, Hlavatý Tibor, Payer Juraj

5. interná klinika LF Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Bratislava, Ružinovská 6, 82606 Bratislava

Cieľ práce: Je známe, že tuhosť pečene (TP) a čas príchodu kontrastnej látky do hepatálnej vény (HVAT) úzko korelujú so štádiom fibrózy pečene a z hepatálnym venóznym tlakovým gradientom. Preto môžu mať potenciál predpovedať prirodzený priebeh cirhózy pečene. Cieľom tejto štúdie bolo porovnať potenciálne využitie TP a HVAT na predpovedanie dekompenzácie cirhózy a úmrtia.

Metodika: Skupina pacientov zahŕňala 40 po sebe idúcich pacientov s kompenzovanou cirhózou. TP bola hodnotená pomocou Fibroscanu a merania HVAT pomocou ultrazvukového vyšetrenia s použitím kontrastnej látky Sonovue meraním časového intervalu medzi jeho intravenóznou aplikáciou a príchodom kontrastného signálu do pečenej žily v sekundách (s). Obe vyšetrenia boli vykonané pri vstupe do sledovania a pacienti boli následne sledovaní každé tri mesiace minimálne jeden rok. Primárnym cieľom bolo objavenie sa ascitu, hospitalizácie z hepatálnej príčiny alebo úmrtia.

Výsledky: Priemerný vek bol $60, 2 \pm 8, 6$ roka, pomer muži ženy bol 19/21, medián MELD = 9, 36 (IQR 7, 8-12, 4) a pacienti boli sledovaní priemerne 347 ± 76 dní. Primárny cieľ bol pozorovaný počas sledovania u 9 pacientov (2 úmrtia, 7 dekompenzácií) s priemernými hodnotami TP $49 \pm 22, 4$ kPa a HVAT $21, 7 \pm 4, 3$ s. V prípadoch, ktoré nedosiahli primárny cieľ bola TP $26, 6 \pm 21, 1$ kPa a HVAT $23, 9 \pm 6, 2$ s ($p = 0.028$ a $p = 0.316$). $TP > 35.3$ kPa mala senzitivitu a špecificitu 83, 3% a 76, 9%. $HVAT \leq 25$ mal senzitivitu a špecificitu 88, 9% a 32, 3%. Pacienti s $LS > 35, 3$ kPa dosiahli primárny cieľ v 45% vs. 4, 7% s $LS \leq 35.3$, $p = 0, 004$.

Záver: Tuhosť pečene s cut-off $> 35, 3$ kPa je presnejšia ako HVAT v predikcii dekompenzácie cirhózy a úmrtia. Podporené grantom VEGA V-13-004-00

ÚLOHA SESTRY V ŠTÚDIU

Janka Vnenčáková

HEGITO, II. Interná klinika SZU, FNŠP F.D. Roosevelta Banská Bystrica

Úvod: Štandardné kritériá na a možnosti pre vzdelanie sestry dneška, spolu s opomenutím akademizmu v minimálnom normatíve pre lekárov, sú hlavnými prerekvizitami pre možnosť uskutočnenia klinického výskumu práve za pomoci sestry. Nepriamym dopadom tohto zväčša filantropického usporiadania by mohol byť aj návrat sestry od papierov späť k pacientovi.

Metodika: prospektívna randomizovaná otvorená štúdia (1:1).

Vstupné kritéria: pacienti hospitalizovaní na HEGITO s diagnózou cirhóza pečene a ascitom 2 a 3 stupňa. Vylučovacie kritéria: malignita okrem HCC v Milánskych kritériách, nesúhlas pacienta. Úkony, ktoré vykonáva sestra: druhá (rozšírená) informácia pacienta o štúdiu; získanie informovaného súhlasu; randomizácia; poučenie o štúdiovej medikácii, vydanie dotazníkov kvality života a užívania medikácie; vykonanie diagnostických procedúr: antropometria MAC ; TSF; HGS; Stroop test; NCT; zaznamenanie vedľajších účinkov intervencie.

Výsledky: V období 07/2014 – 02/2015 bolo do štúdie zaradených spolu 85 pacientov, 53 % žien, vo veku 54 rokov (25 - 71); etiológia cirhózy bola ALD 71 %; MELD bol 16 (6 - 36) Child-Pugh 10 (A6 – C17).

- A. Malnutrícia/Sarkopénia (MS). S podozrením na malnutríciu/sarkopéniu, vpísaným do záveru prijímacej správy lekárom, vstupovalo do štúdie 0 pacientov. Výsledná HGS bola u mužov 31, 14 (6, 7 – 64, 2), u žien 18, 1 (5, 8 – 28, 5); norma pre ženy v tabuľke je < 20kg, pre mužov < 30kg; podľa tohto kritéria malo pri vstupe do štúdie sarkopéniu/malnutríciu 38 pacientov (45%).
- B. Hepatálna encefalopatia (HE). S podozrením na HE vpísaným do záveru prijímacej správy lekárom vstupovalo do štúdie 21 pacientov (24%). Výsledný test spájania čísel (NCT) svedčil pre HE u 36 pacientov (42%); Stroop test bol ukončený do hodnotiteľnej podoby u 71 pacientov (84%); pre HE svedčil u 18 pacientov (25% rer protocol, 21% podľa zámeru liečiť).

Záver:

1. Sestra môže byť hlavným činiteľom v najmenej troch z nevyhnutných podmienok zdarného priebehu klinickej štúdie.
2. Sestra môže byť sprostredkovateľom výsledkov štúdie:
 - 2A. Sestrou meraná sila stisku (HGS) - viedla k zisteniu hodnôt svedčiacich pre sarkopéniu/malnutríciu u významne vyššieho % pacientov, ako okulometrické vyšetrenie (naked eye) (45% vs 0%).
 - 2B. Sestrou vedená diagnostika HE ju odhalila u 40 pacientov, čo je takmer dvojnásobok v porovnaní s klinickým vyšetrením (21 pac). Stroop test sa javí byť u 16% pacientov (jedinci bez skúsenosti s dotykovým displejom a smartphónom) ako nezvládnuteľný; diagnostickým prínosom nad rámec NCT bol u 4 pacientov (5%).

Výhľady do budúcnosti: Meranie času s pacientom a odozvy toho na jeho strane (spokojnosť kvôli intenzívnejšiemu kontaktu/komunikácii/informovanosti).

TSF: hrúbka riasy nad tricepsom; MAC: obvod nedominantného ramena; HGS: zistenie sily stisku dynamometrom; Stroop test: na diagnostiku hepatálnej encefalopatie pomocou zariadenia s dotykovým displejom; NCT: test spájania čísel

Trendy v hepatológii

TRENDY
V HEPATOLÓGII

ISSN 1337-9836