

# Patologiniu nutukimu sergančių pacientų kepenų histologinių pokyčių vertinimas

## The histological liver evaluation in morbidly obese subjects

Karolis Čekas<sup>1</sup>, Gintautas Brimas<sup>1</sup>, Arvydas Laurinavičius<sup>2</sup>, Aušrinė Barakauskienė<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius

<sup>2</sup> Valstybinis patologijos centras, P. Baublio g. 5, LT-08406 Vilnius

<sup>3</sup> UAB „Patologijos diagnostika“, P. Baublio g. 4, LT-08406 Vilnius

<sup>1</sup> Vilnius University Faculty of Medicine, M. K. Čiurlionio str. 21, LT-03101 Vilnius, Lithuania

<sup>2</sup> National Centre of Pathology, P. Baublio str. 5, LT-08406 Vilnius, Lithuania

<sup>3</sup> JSC „Patologijos Diagnostika“, P. Baublio str. 4, LT-08406 Vilnius, Lithuania

### Tyrimo tikslas

Ivertinti patologiniu nutukimu sergančių pacientų kepenų histologinius pokyčius ir nustatyti galimus ryšius su demografiniais, kūno masės, laboratoriniais rodikliais bei gretutinėmis ligomis.

### Ligoniai ir metodai

Perspektyviajame tyrime dalyvavo 103 pacientai, kuriems buvo atlikta laparoskopinė skrandžio apjuosimo reguliuojama juosta operacija kūno masei mažinti. Jos metu 98 (95,1 proc.) pacientams buvo atlikta kepenų stulpelinė biopsija.

### Rezultatai

Statistiškai patikimas ryšys siejo histologinius kepenų rodiklius: 1) steatozę – su vyriška lytimi ( $p = 0,012$ ), aspartatamino-transferaze (AST) ( $p = 0,003$ ), alaninamino-transferaze (ALT) ( $p = 0,003$ ); 2) balioninę degeneraciją – su AST ( $p = 0,036$ ), gama-glutamiltansferaze (GGT) ( $p = 0,018$ ); 3) skiltinį uždegimą – su cukriniu diabetu (CD) ( $p = 0,006$ ); 4) portinį uždegimą – su trigliceridais ( $p = 0,011$ ), hipertenzija ( $p = 0,01$ ), miego apnėja ( $p = 0,028$ ), hipertenzija su miego apnėja ( $p = 0,033$ ); 5) fibrozę – su AST ( $p = 0,016$ ), GGT ( $p = 0,013$ ), trigliceridais ( $p = 0,011$ ), CD ( $p = 0,006$ ), hipertenzija ( $p = 0,04$ ); 5) nealkoholinės kepenų suriebėjimo ligos aktyvumo indeksą – su kūno masės indeksu ( $p = 0,032$ ), AST ( $p = 0,001$ ), ALT ( $p = 0,012$ ), GGT ( $p = 0,038$ ), CD ( $p = 0,029$ ); 6) fibrozės ir uždegimo indeksą – su AST ( $p = 0,048$ ), hipertenzija ( $p = 0,007$ ), CD ( $p = 0,007$ ).

### Išvados

Didesnio laipsnio steatozė koreliuoja su padidėjusiais aspartatamino-transferazės, alaninamino-transferazės, gama-glutamiltansferazės kiekiais. Didesnio laipsnio kepenų steatozė būdingesnė vyrams. Fibrozinių ir uždegiminių kepenų pokyčių sunkumą geriausiai atspindėjo aspartatamino-transferazė ir trigliceridai. Patikimas ryšys siejo cukrinį diabetą, miego apnėją bei hipertenziją su nealkoholiniu steatohepatitu.

**Reikšminiai žodžiai:** patologinis nutukimas, bariatrinė chirurgija, nealkoholinė kepenų suriebėjimo liga, nealkoholinis steatohepatitas

## Objective

To evaluate histological liver changes in morbidly obese patients and to look for possible correlations with demographic, body mass, laboratory parameters, comorbidities.

## Material and methods

103 patients included in our prospective study had been referred for the obesity surgery and 98 (95.1%) of them had liver biopsies.

## Results

Our study assessed significant relations of these parameters: 1) steatosis and male gender ( $p = 0.012$ ), aspartate transaminase (AST) ( $p = 0.003$ ), alanine transaminase (ALT) ( $p = 0.003$ ); 2) hepatocellular ballooning – AST ( $p = 0.036$ ), gamma-glutamyltransferase (GGT) ( $p = 0.018$ ); 3) lobular inflammation – diabetes mellitus ( $p = 0.006$ ); 4) portal inflammation – triglycerides ( $p = 0.011$ ), hypertension ( $p = 0.01$ ), obstructive sleep apnea ( $p = 0.028$ ), hypertension with obstructive sleep apnea ( $p = 0.033$ ); 5) fibrosis – AST ( $p = 0.016$ ), GGT ( $p = 0.013$ ), triglycerides ( $p = 0.011$ ), diabetes mellitus ( $p = 0.006$ ), hypertension ( $p = 0.04$ ); 6) non-alcoholic fatty liver disease activity score – body mass index ( $p = 0.032$ ), AST ( $p = 0.001$ ), ALT ( $p = 0.012$ ), GGT ( $p = 0.038$ ), diabetes mellitus ( $p = 0.029$ ); 7) fibro-inflammation index – AST ( $p = 0.048$ ), hypertension ( $p = 0.007$ ), diabetes mellitus ( $p = 0.007$ ).

## Conclusions

The severity of liver steatosis preferably reflected aspartate transaminase, alanine transaminase, gamma-glutamyltransferase. The severe liver steatosis was more common among men. The severity of liver fibrosis and inflammation preferably reflected aspartate transaminase, triglycerides. Diabetes mellitus, obstructive sleep apnea and hypertension significantly correlated with non-alcoholic steatohepatitis.

**Key words:** morbid obesity, bariatric surgery, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis.

## Įvadas

Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, šiuo metu apie 1,1 milijardo žmonių turi antsvorio, beveik 500 milijonų žmonių (9,8 proc.) yra nutukę, apie 20 milijonų žmonių yra labai nutukę (kūno masės indeksas (KMI)  $> 50 \text{ kg/m}^2$ ) [1]. Su nutukimu susijusios daugiau kaip 30 įvairių ligų (hipertenzija, cukrinis diabetas ir kt.), kurių atsiradimo ir klinikinės eigos priklausomybė nuo padidėjusios kūno masės aiškiai įrodyta moksliniais tyrimais [2–6]. Taip pat patologinis nutukimas yra dažnai susijęs su lengvu sisteminiu uždegimu, nealkoholine kepenų suriebėjimo liga (NKSL) [7]. NKSL diagnozė priklauso nuo histologinių radinių ir apima didelę įvairovę pažeidimų (nealkoholinę steatozę (NAS), steatohepatitą (NASH) ir fibrozę, potencialiai pereinančią į cirozę), galinčių išsivystyti į kepenų vėžį [8]. NKSL paplitimas bendroje populiacijoje įvairuoja nuo 3 proc. iki 24 proc. NKSL ypač būdinga pacientams, kurie pasirenka bariatrinę chirurgiją svoriui mažinti: jiems NKSL nustatoma nuo 84 proc. iki 96 proc., iš jų 25–55 proc. turi NASH, 34–47 proc. – fibrozę ir 2–12 proc. – susisiekiančią fibrozę arba cirozę [9].

Darbo tikslas – įvertinti patologiiniu nutukimu sergančių pacientų kepenų histologinius pokyčius ir

nustatyti galimus ryšius su demografiniais, kūno masės, laboratoriniais rodikliais, gretutinėmis ligomis.

## Ligoniai ir metodai

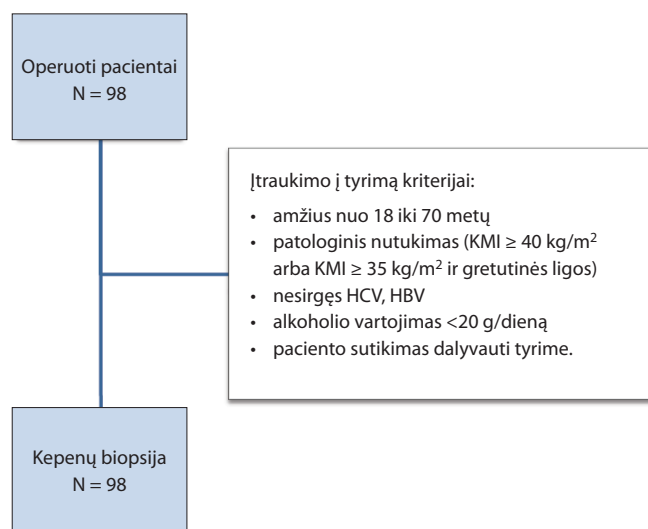
Leidimą atlikti perspektyvųjį vieno centro klinikinį tyrimą suteikė Lietuvos bioetikos komitetas 2008 metais lapkričio 6 dieną (protokolas Nr. 62).

Į tyrimą buvo įtraukti 103 pacientai, kuriems Vilniaus universitetinės ligoninės Santariškių klinikų (VUL SK) Pilvo chirurgijos centre nuo 2009 metų sausio 1 dienos iki 2010 metų sausio 31 dienos vienas chirurgas atliko laparoskopines skrandžio apjuosimo reguliuojama juosta operacijas kūno masei mažinti. Jų metu 98 (95,1 proc.) pacientams iš kepenų parenchimos buvo paimti du stipeliai audinio, naudojant biopsinę adatą ir automatinį bioptatorių (Pro-Mag 2.2). Į tyrimą įtraukti ne jaunesni kaip 18 metų ir ne vyresni kaip 70 metų pacientai, sergantys patologiiniu nutukimu (KMI  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  arba KMI  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ , kai yra su nutukimu susijusių gretutinių ligų). Neįtraukimo kriterijai: buvusi HCV, HBV infekcija, alkoholio vartojimas ( $> 20 \text{ g/dieną}$ ), kontraindikacijos atlikti laparoskopinę operaciją, anksčiau nutukimo gydymo operacija, nėštumas ir paciento

atsisakymas dalyvauti tyrime (žr. 1 pav.). Informacinį sutikimą operuoti pasirašė visi pacientai.

Tyrimą vertino daugiadisciplinė komanda, kurią sudarė endokrinologas, gastroenterologas, dietologas, kardiologas, patologas ir abdominalinis chirurgas. Visiems pagal tyrimo protokolą įtrauktiems pacientams buvo atlikta fizinis ištyrimas, antropometriniai, kraujo spaudimo matavimai, kraujo tyrimas, 12 derivacijų

*liver disease activity score*) – steatozės (0 – 3), skiltinio uždegimo (0 – 3) ir hepatocitų balioninės degeneracijos (0 – 3) balų suma. Pagal NAI NKSL gali būti lengva ( $\leq 2$  balų), vidutinio sunkumo (3 – 4 balai) ir sunki ( $\geq 5$  balai). Portinis uždegimas: 0 (nėra), 1 (yra). Fibrozė: 0 (nėra), 1 (nedidelė perisinusoidinė arba portinė), 2 (didelė nesusisiekiančioji perisinusoidinė arba periportinė), 3 (susisiekiančioji), 4 (kepenų cirozė). Lėtiniam



1 pav. Įtraukimo į tyrimą kriterijai. HCV, HBV – hepatito C, B virusai

elektrokardiograma, viršutinės virškinimo trakto dalies endoskopija, pilvo sonoskopija. Taip pat buvo pamačiuota kūno masė, riebalinei kūno masei (RKN) įvertinti atlikta kūno sudėties (plaštakos ir pėdos bioelektrinio impedanso) analizė.

Viršnorminė kūno masė (VKM) apskaičiuota naudojant formulę:  $VKM = \text{kūno masė (kg)} - \text{normali kūno masė (kg)}$ . Normali kūno masė buvo nustatoma pagal formulę:  $(\text{ūgis metrais})^2 \times 25$ .

Kepenų patologinis tyrimas atliktas Valstybiniame patologijos centre. Kepenų morfologiniai pokyčiai vertinti balais: steatozė – 0 (išplitusi  $< 5$  proc.), 1 (5 – 33 proc.), 2 (34 – 66 proc.), 3 ( $> 66$  proc.); hepatocitų balioninė degeneracija – 0 (balioninių ląstelių nėra), 1 (kelios), 2 (daug); skiltinis uždegimas – 0 (židinių nėra), 1 ( $\leq 2$ ), 2 (3 – 4), 3 ( $> 4$ ). NKSL sunkumas buvo vertinamas naudojant nealkoholinės kepenų suriebėjimo ligos aktyvumo indeksą NAI (angl. *nonalcoholic fatty*

*liver disease activity score*) – steatozės įvertinti naudotas fibrozės ir uždegimo indeksas (fibrozės, portinio ir skiltinio uždegimų balų suma). Naudojant šį metodą kepenų pažeidimo nėra, kai balų suma lygi 0, nedidelį pažeidimą rodo 1 arba 2 balai, didelį –  $> 2$  balai [7].

Laboratorinei analizei kiekvienam tiriamajam po 12 val. nakties badavimo buvo paimtas veninio kraujo mėginys. VUL SK Laboratorinės diagnostikos centre standartiniais laboratorijos metodais vertinta pagrindinė lipidų apykaitos programa (bendrasis cholesterolis (Chol), trigliceridai (TG), didelio tankio lipoproteinų cholesterolis (DTL-chol), mažo tankio lipoproteinų cholesterolis (MTL-chol)), kepenų biocheminiai rodikliai (AST, ALT, ŠF, GGT).

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant šias kompiuterines programas SPSS (Socialinių mokslų statistikos paketas programai „Windows“, Čikaga, Ilinojus, JAV) ir „Microsoft Excel 2007“ (programai „Win-

dows“). Apskaičiuoti kiekybinių rodiklių vidurkiai, standartinio nuokrypio reikšmės (SDS). Kokybiniai rodikliai pateikti absoliučiaisiais skaičiais ir procentine išraiška. Dviejų nepriklausomų grupių kiekybinių rodiklių vidurkiams palyginti taikytas neporinis abipusis Stjudento t testas, esant trimis ir daugiau nepriklausomų imčių – ANOVA. Nominalūs duomenys vertinti pagal  $\chi^2$  kriterijų. Duomenų skirtumai buvo statistiškai patikimi, jeigu paklaidos tikimybės reikšmė  $p < 0,05$ .

## Tyrimo rezultatai

103 pacientų amžiaus vidurkis buvo  $45,9 \pm 11,7$  (21 – 70) metų, vidutinė kūno masė  $137,6 \pm 24,4$  (87,4 – 199,3) kg, KMI  $47,5 \pm 7,3$  (35 – 68,3)  $\text{kg/m}^2$ , RKN  $60,4 \pm 12,9$  (33,4 – 95,5) kg. Iš 103 pacientų 69 buvo moterys (67 proc.) ir 34 vyrai (33 proc.).

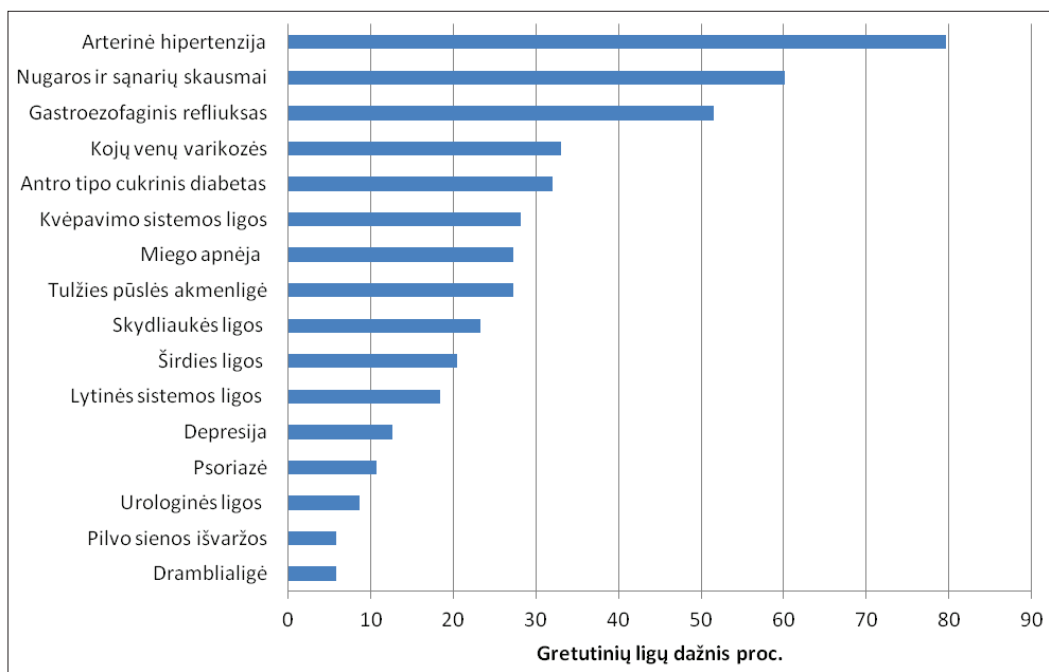
Nustatytų gretutinių ligų paplitimas pateikiamas 2 paveiksle. Iš 103 pacientų 33 (32 proc.) diagnozuotas antro tipo cukrinis diabetas, 53 (51,5 proc.) – gastroezofaginis refliuksas, 82 (79,6 proc.) – arterinė hipertenzija, 29 (28,2 proc.) – kvėpavimo sistemos ligos (lėtinė obstrukcinė plaučių liga, bronchinė astma), 28 (27,2 proc.) – miego apnėja (diagnozuota tik pagal klinikinius simptomus), 21 (20,4 proc.) – širdies ligos

(aritmija, išeminė širdies liga, širdies nepakankamumas), 19 (18,4 proc.) – lytinės sistemos ligos (policistinių kiaušidžių sindromas, nevaisingumas, mėnesinių ciklo sutrikimai, disfunkciniai kraujavimai), 28 (27,2 proc.) – tulžies pūslės akmenligė, 62 (60,2 proc.) – sąnarių ir nugaros skausmai, 34 (33 proc.) – kojų venų varikozė, 6 (5,8 proc.) – drambliagalvė, 11 (10,7 proc.) – psoriazė, 24 (23,3 proc.) – skydliaukės ligos (difuzinė mazginė struma), 9 (8,7 proc.) – urologinės ligos (šlapimo nelaikymas, inkstų funkcijos nepakankamumas), 13 (12,6 proc.) – depresija ir 6 (5,8 proc.) – pilvo sienos išvarža.

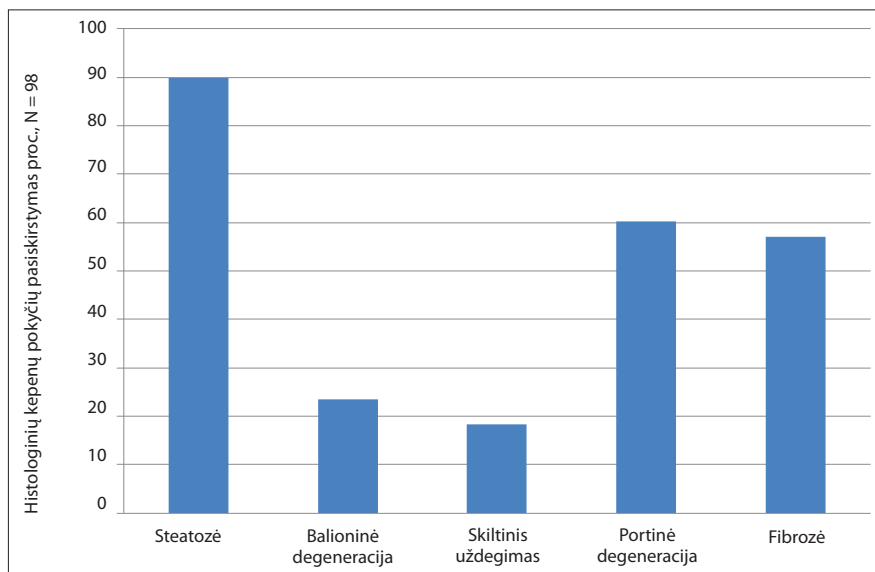
Histologinio tyrimo metu kepenų steatozė nustatyta 88 (89,8 proc.) pacientams, hepatocitų balioninė degeneracija – 23 (23,4 proc.), skiltinis uždegimas – 18 (18,3 proc.), portinis uždegimas – 59 (60,2 proc.), fibrozė – 56 (57,1%) (žr. 3 pav.).

Vertinant pagal lytį ženklėsnė steatozė nustatyta vyrams ( $p = 0,012$ ). Matoma tendencija, kad portinis uždegimas būdingesnis vyresnio amžiaus pacientams ( $p = 0,067$ ).

Statistiškai patikimai didesnės KMI reikšmės nustatytos esant didesnėms NAI reikšmėms ( $p = 0,032$ ). Taip pat matoma tendencija, kad svorio, KMI, VKM



2 pav. Gretutinių ligų paplitimas tarp patologiškai nutukusių pacientų



3 pav. Histologiniai kepenų pokyčiai

reikšmės būna didesnės esant portiniam uždegimui, labiau išplitusiai fibrozei. Tačiau suskirsčius pacientus į dvi grupes (fibrozė yra (n = 42), nėra (n = 56)), svorio, KMI rodiklius su fibrozės buvimu susiejo statistiškai patikimas ryšys (p < 0,05).

Statistiškai patikimai didesnės AST reikšmės nustatytos esant didesnio laipsnio steatozei (p = 0,003), hepatocitų balioninei degeneracijai (p = 0,036), fibrozei (p = 0,016), aukštesnėms NAI (p = 0,001), fibrozės ir uždegimo indekso reikšmėms (p = 0,048).

Didesnės ALT reikšmės nustatytos esant labiau išplitusiai steatozei (p = 0,003), fibrozei (matoma tik tendencija, p = 0,078), aukštesnėms NAI reikšmėms (p = 0,012).

Reikšmingai didesnės GGT reikšmės nustatytos esant gausnei hepatocitų balioninei degeneracijai (p = 0,018), aukštesnėms NAI reikšmėms (p = 0,038), didesnio laipsnio fibrozei (p = 0,013), steatozei (matoma tik tendencija, p = 0,059). Tačiau suskirsčius steatozės grupes į dvi (< 34 proc. (N = 60), ≥ 34 proc. (N = 38)) GGT parodė statistiškai patikimą ryšį (p = 0,031).

1 lentelė. Steatozės išplitimas pagal 4 laipsnius

Rodikliai	< 5 proc. (N = 15) Vidurkis ± SD/ abs. sk. (proc.)	5–33 proc. (N = 45) vidurkis ± SD/ abs. sk. (proc.)	34–66 proc. (N = 24) vidurkis ± SD/ abs. sk. (proc.)	> 66 proc. (N = 14) vidurkis ± SD/ abs. sk. (proc.)	P
AST (U/L)	24,2 ± 13,5	27,2 ± 13,2	33,4 ± 14,5	42,0 ± 19,6	0,003
ALT (U/L)	28,2 ± 19,4	38,5 ± 28,5	57,3 ± 34,9	60,6 ± 29,7	0,003
GGT (U/L)	28,2 ± 17,9	38,6 ± 31,1	86,4 ± 134,2	78,43 ± 123,8	0,059
Vyrai	3 (9,1)	10 (30,3)	14 (42,4)	6 (18,2)	0,012
Moterys	12 (18,5)	35 (53,8)	10 (15,4)	8 (12,3)	
Hipertenzija (nėra)	7 (18,0)	8 (38,9)	3 (44,4)	0 (16,7)	0,008
Hipertenzija (yra)	8 (10,0)	37 (46,3)	21 (26,2)	14 (17,5)	
CD (nėra)	12 (18,5)	33 (50,8)	11 (16,9)	9 (13,8)	0,079
CD (yra)	3 (9,0)	12 (36,4)	13 (39,4)	5 (15,2)	

AST – aspartatamino transferazė, ALT – alaninamino transferazė, GGT – gama-glutamilo transferazė, CD – cukrinis diabetas.

Statistiškai reikšmingai padidėję TG nustatyti esant portiniam uždegimui ( $p = 0,011$ ) ir labiau išplitusiai fibrozei ( $p = 0,011$ ).

Cukrinis diabetas statistiškai reikšmingai dažniau nustatomas pacientams, kuriems yra skiltinis uždegimas

( $p = 0,006$ ), didesnio laipsnio fibrozė ( $p = 0,006$ ), steatozė (matoma tik tendencija,  $p = 0,079$ ), didesnės NAI ( $p = 0,029$ ), fibrozės ir uždegimo indekso ( $p = 0,007$ ) reikšmės. Suskirsčius pacientus pagal steatozinius kepenų pokyčius į dvi grupes ( $< 34$  proc. ( $N = 60$ ),  $\geq 34$  proc. ( $N =$

2 lentelė. Hepatocitų balioninė degeneracija

Rodikliai	Balioninių ląstelių preparate nėra (N = 75) Vidurkis $\pm$ SD/ abs. sk. (proc.)	Kelios (N = 16) Vidurkis $\pm$ SD/ abs. sk. (proc.)	Daug (N = 7) Vidurkis $\pm$ SD/ abs. sk. (proc.)	P
AST (U/l)	28,5 $\pm$ 14,1	33,4 $\pm$ 18,1	43,3 $\pm$ 18,0	0,036
GGT (U/L)	47,9 $\pm$ 61,6	46,8 $\pm$ 29,0	142,0 $\pm$ 246,0	0,018
CD (nėra)	53 (81,5)	10 (15,4)	2 (3,1)	0,074
CD (yra)	22 (66,7)	6 (18,2)	5 (15,1)	

3 lentelė. Skiltinis uždegimas

Rodikliai	Nėra (N = 80) Vidurkis $\pm$ SD/ abs. sk. (proc.)	Yra (N = 18) Vidurkis $\pm$ SD/ abs. sk. (proc.)	P
AST (U/L)	29,1 $\pm$ 14,9	36,1 $\pm$ 16,9	0,082
CD (nėra)	58 (89,2)	7 (10,8)	0,006
CD (yra)	22 (66,7)	11 (33,3)	

4 lentelė. Portinis uždegimas

Rodikliai	Nėra (N = 39) Vidurkis $\pm$ SD/ abs. sk. (proc.)	Yra (N = 59) Vidurkis $\pm$ SD/ abs. sk. (proc.)	P
Amžius (metais)	43,5 $\pm$ 11,1	47,8 $\pm$ 11,5	0,067
Svoris (kg)	133,0 $\pm$ 24,0	141,5 $\pm$ 25,0	0,097
KMI (kg/m <sup>2</sup> )	45,9 $\pm$ 6,6	48,7 $\pm$ 7,9	0,074
VKM (kg)	60,9 $\pm$ 19,8	68,2 $\pm$ 22,5	0,104
AST (U/L)	27,8 $\pm$ 17,1	32,1 $\pm$ 14,1	0,184
TG (mmol/l)	1,8 $\pm$ 0,7	2,6 $\pm$ 2,2	0,011
Hipertenzija (nėra)	12 (66,7)	6 (33,3)	0,010
Hipertenzija (yra)	27 (33,8)	53 (66,2)	
Miego apnėja (nėra)	33 (46,5)	38 (53,5)	0,028
Miego apnėja (yra)	6 (22,2)	21 (77,8)	
Hipertenzija ir miego apnėja (nėra)	34 (45,9)	40 (54,1)	0,033
Hipertenzija ir miego apnėja (yra)	5 (20,8)	19 (79,2)	

KMI – kūno masės indeksas, VKM – viršnorminė kūno masė, TG – trigliceridai

**5 lentelė.** Fibrozės išplitimas pagal tris grupes

Rodikliai	0 (N = 42) vidurkis±SD/ abs. sk. (proc.)	1 (N = 22) vidurkis±SD/ abs. sk. (proc.)	≥2 (N = 34) vidurkis±SD/ abs. sk. (proc.)	p
Svoris (kg)	132,3 ± 25,4	146,1 ± 28,8	140,1 ± 19,7	0,089
KMI (kg/m <sup>2</sup> )	45,6 ± 6,6	49,4 ± 7,9	48,8 ± 8,0	0,079
VKM (kg)	60,6 ± 21,6	73,5 ± 27,2	65,9 ± 16,0	0,074
AST (U/L)	26,2 ± 13,8	29,1 ± 12,8	36,3 ± 17,4	0,016
ALT (U/L)	39,0 ± 35,8	40,7 ± 27,3	54,4 ± 24,9	0,078
GGT (U/L)	29,7 ± 22,1	50,6 ± 36,9	87,4 ± 135,2	0,013
TG (mmol/l)	1,7 ± 0,6	3,0 ± 2,7	2,5 ± 1,8	0,011
Hipertenzija (nėra)	12 (66,7)	4 (22,2)	2 (11,1)	0,040
Hipertenzija (yra)	30 (37,5)	18 (22,5)	32 (40,0)	
CD (nėra)	30 (46,2)	19 (29,2)	16 (24,6)	0,006
CD (yra)	12 (36,4)	3 (9,1)	18 (54,5)	

**6 lentelė.** NAI grupių rodiklių palyginimas

Rodikliai	≤ 2 (N = 67) Vidurkis ± SD/ abs. sk. (proc.)	3 – 4 (N = 23) Vidurkis ± SD/ abs. sk. (proc.)	≥ 5 (N = 8) Vidurkis ± SD/ abs. sk. (proc.)	p
KMI (kg/m <sup>2</sup> )	46,4 ± 6,7	51,1 ± 9,2	46,8 ± 6,2	0,032
AST (U/L)	26,8 ± 13,1	35,4 ± 16,4	45,9 ± 19,5	0,001
ALT (U/L)	39,9 ± 32,7	48,9 ± 21,3	73 ± 25,6	0,012
GGT (U/L)	41,1 ± 32,4	93,8 ± 164,3	52,9 ± 23,3	0,038
CD (nėra)	50 (76,9)	12 (18,5)	3 (4,6)	0,029
CD (yra)	17 (51,5)	11 (33,3)	5 (15,2)	

**7 lentelė.** Fibrozės ir uždegimo indekso grupių rodiklių palyginimas

Rodikliai	Kepenų pažeidimo nėra (N = 34) Vidurkis ± SD/ abs. sk. (proc.)	Nedidelis (N = 30) Vidurkis ± SD/ abs. sk. (proc.)	Didelis (N = 34) Vidurkis ± SD/ abs. sk. (proc.)	p
AST (U/L)	25,8 ± 15,0	30,3 ± 14,4	35,0 ± 16,0	0,048
Hipertenzija (nėra)	12 (66,7)	3 (16,7)	3 (16,7)	0,007
Hipertenzija (yra)	22 (27,5)	27 (33,8)	31 (38,8)	
CD (nėra)	24 (36,9)	25 (38,5)	16 (24,6)	0,007
CD (yra)	10 (30,3)	5 (15,2)	18 (54,5)	

38)), CD parodė statistiškai patikimą ryšį ( $p = 0,022$ ). Taip pat matoma tendencija ( $p = 0,074$ ), kad CD dažniau nustatomas esant hepatocitų balioninei degeneracijai.

Hipertenzija yra statistiškai dažnesnė esant portiniam uždegimui ( $p = 0,01$ ), labiau išplitusiai steatozei ( $p = 0,008$ ), fibrozei ( $p = 0,04$ ), aukštesniam fibrozės ir uždegimo indeksui ( $p = 0,007$ ).

Portinis uždegimas statistiškai patikimai dažniau buvo nustatomas esant miego apnėjai ( $p = 0,028$ ) ir miego apnėjai kartu su hipertenzija ( $p = 0,033$ ).

Visi kiti rodikliai (RKM, Chol, DTL-chol, MTL-chol, ŠF) ir kitos gretutinės ligos neturėjo statistiškai patikimo ryšio su kepenų histologiniais pokyčiais.

## Rezultatų aptarimas

Supratimas apie NASH patogenezę vis dar yra diskutotinas. Jau praėjo dešimtmetis, kai buvo pasiūlyta „dviejų smūgių“ (angl. “two-hit”) hipotezė, paaiškinanti kepenų pokyčių progresavimo stadijas sergant NKSL. „Pirmas smūgis“ yra trigliceridų kaupimasis hepatocituose daugiausia dėl metabolinio balanso sutrikimo (nutukimo, atsparumo insulinui ir diabeto). „Antras smūgis“ siejamas su tuo, kad lipidų prisipildę hepatocitai tampa labiau pažeidžiami kitiems faktoriams (citokinams ir oksidaciniam stresui), lemiantiems NAS perėjimą į NASH [10–13]. Neseniai pateikta alternatyvi teorija apie lipotoksinę riebalų rūgščių reikšmę kepenų pažeidimui, pereinančiam į NASH ir vykstančiam lygia greta su trigliceridų lašelių kaupimusi (steatozės progresavimu) [14].

Keletas studijų pasiūlė neinvazinius metodus, kuriais būtų galima pagrįsti NKSL diagnozę ir pakeisti ligai nustatyti įprastai naudojamą kepenų biopsiją. Į šiuos algoritmus yra įtraukiami demografiniai rodikliai (amžius, lytis), įvairūs kraujo tyrimo rezultatai bei gretutinės ligos (hipertenzija, cukrinis diabetas) [15]. Vis dėlto šie žymenys nėra pakankamai specifiški ir jautrūs, kad būtų galima atskirti paprastą steatozę nuo NASH ir nustatyti fibrozę bei jos stadiją [16]. Tad kepenų biopsija vis dar lieka geriausias metodas NKSL diagnozei nustatyti ir ligos sunkumui vertinti.

Mūsų tyrimo duomenimis, didesnio laipsnio steatozė statistiškai patikimai būdingesnė vyrams. Tačiau matoma tik tendencija, kad portinis uždegimas dažniau nustatomas vyresnio amžiaus pacientams. Panašiuose straipsniuose vyriškoji lytis yra priskiriama prie NKSL rizikos veiksnių [17], o su vyresniu amžiumi NKSL paplitimas didėja [18].

Kūno masės rodikliai statistiškai patikimai koreliavo tik su sunkesniu kepenų pažeidimu: KMI didesnės reikšmės nustatytos esant aukštesniam NAI, o didesnis svoris ir KMI – esant fibrozei. Taip pat pastebėta tendencija, kad didesnis KMI yra būdingesnis portiniam uždegimui. Tokius rezultatus galime paaiškinti tuo, kad pacientai pagal kūno masės rodiklius nebuvo lyginami su sveikąja populiacija.

Esant sunkesniam kepenų pažeidimui AST reikšmės buvo didesnės beveik su visais histologiniais kepenų rodikliais, NAI bei fibrozės ir uždegimo indeksais. Tik esant portiniam ir skiltiniam uždegimui statistinio pa-

tikimumo nebuvo, nors ir tais atvejais AST kiekio kraujyje vidurkis buvo didesnis. Straipsniuose teigiama, kad šiek tiek padidėję serumo aminotransferazių kiekiai yra pirmiausiai nustatomas pakitimas sergant NKSL. Vis dėlto kiti autoriai teigia, jog kepenų fermentų reikšmės tokiais atvejais gali būti normos ribose net iki 78 proc. pacientų [19, 20].

Kalbant apie ALT statistiškai patikimas ryšys nustatytas su didesniu kepenų steatozės laipsniu ir NAI indeksu reikšmėmis. Literatūroje rašoma, kad ištisas histologinių pokyčių spektras gali būti randamas pacientams, kurių ALT reikšmės yra normalios [21, 22], o tiek ALT, tiek AST kiekio padidėjimas paprastai būna nedidelis, kaip ir mūsų tiriamiesiems – mažiau kaip 4 kartus nei viršutinė normos riba [20, 23].

Mūsų tyrimo duomenimis, GGT kiekio statistiškai reikšmingas padidėjimas nustatytas esant gausnei hepatocitų balioninei degeneracijai, aukštesnėms NAI reikšmėms, labiau išplitusiai steatozei ir fibrozei. Straipsniuose rašoma, kad GGT kiekis serume dažnai būna padidėjęs NKSL sergantiems pacientams ir yra susijęs su didesniu mirtingumu [24, 25]. Taip pat nurodoma, kad padidėjusios serumo GGT reikšmės yra susijusios su pažengusia fibroze – ištirtų 50 pacientų duomenys parodė, kad prognozuojant pažengusią fibrozę pagal GGT plotas po AUROC kreivę lygus 0,74, o jei GGT yra 96,5 U/L, šio rodiklio jautrumas prognozuojant pažengusią fibrozę yra 83 %, o specifiskumas 69 % [26].

Statistiškai reikšmingai padidėję TG kiekiai nustatyti esant portiniam uždegimui ir labiau išplitusiai fibrozei. Straipsniuose šis rodiklis pateikiamas kaip vienas iš žymenų, įeinančių į neinvazyvius NAS diagnostikos modelius [16].

Šarminės fosfatazės kiekis kartais randamas padidėjęs, bet retai būna vienintelis pakitęs kepenų funkcijos rodiklis [27]. Mūsų tyrimo duomenimis, šarminės fosfatazės nesiejo patikimas ryšys nė su vienu rodikliu.

Cukrinis diabetas turėjo patikimą ryšį su daugeliu kepenų histologinių pokyčių rodiklių: skiltiniu uždegimu, fibroze, steatoze, aukštesnėmis NAI, fibrozės ir uždegimo indekso reikšmėmis. Straipsniuose teigiama, kad cukrinis diabetas yra vienas iš veiksnių, lemiančių metabolinio balanso sutrikimą organizme, dėl kurio hepatocituose kaupiasi trigliceridai ir susergama NKSL [12].

Mūsų tyrimo duomenimis, arterinė hipertenzija statistiškai patikimai dažniau nustatyta esant didesniems



steatoziniais ir fibroziniams kepenų pokyčiams, esant portiniam uždegimui bei aukštesniam fibrozės ir uždegimo indeksui. Kiti tyrėjai teigia, kad arterinė hipertenzija yra vienas iš NASH rizikos veiksnių, priklausančių metaboliniam sindromui [9], taip pat vienas iš žymenų, įeinančių į NASH diagnostikos metodus [16].

Mes nustatėme, kad esant miego apnėjai bei miego apnėjai kartu su hipertenzija statistiškai patikimai dažnesnis buvo portinis uždegimas. Lėtinę intermituojančią hipoksiją, pasireiškiančią patologiniu nutukimu sergantiems pacientams, aprašančiuose straipsniuose teigiama, kad ši būklė, be sisteminio uždegimo, gali skatinti ir pokyčius kepenyse, būti nepriklausomas paprastos steatozės perėjimo į NASH veiksnys [7].

## Išvados

Esant didesnio laipsnio steatozei nustatyti statistiškai reikšmingai padidėję aspartataminotransferazės,alani-

naminotransferazės, gama-glutamilttransferazės kiekiai. Didesnio laipsnio kepenų steatozė būdingesnė patologiniu nutukimu sergantiems vyrams. Fibrozinių ir uždegiminių kepenų pokyčių sunkumą geriausiai atspindėjo aspartataminotransferazė ir trigliceridai.

Cukrinis diabetas turėjo patikimą ryšį su daugeliu kepenų histologinių rodiklių: didesnio laipsnio skiltiniu uždegimu, fibroze, steatoze, aukštesnėmis nealkoholinės kepenų suriebėjimo ligos aktyvumo, fibrozės ir uždegimo indeksų reikšmėmis.

Hipertenzija tarp patologiniu nutukimu sergančių pacientų buvo labiausiai paplitusi gretutinė liga. Jai esant statistiškai patikimai dažniau rasti didesni steatoziniai ir fibroziniai kepenų pokyčiai, taip pat portinis uždegimas, didesnis fibrozės ir uždegimo indeksas.

Mūsų tyrimo duomenimis, esant miego apnėjai, hipertenzijai ir cukriniam diabetui statistiškai patikimai dažniau buvo nustatomas nealkoholinis steatohepatitas.

## LITERATŪRA

1. Obesity and overweight. WHO media centre [internet, fact sheet No. 311, updated March 2011, cited March 2011]. Available from: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>>
2. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005 Oct 1; 366(9492): 1197–1209.
3. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun; 89(6): 2595–600.
4. Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, Dietz WH, Rimm E, Colditz GA. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med* 2001 Jul 9; 161(13): 1581–1586.
5. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999 Oct 27; 282(16): 1523–1529.
6. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006 May; 23(5): 469–480.
7. Aron-Wisnewsky J, Minville C, Tordjman J, Lévy P, Bouillot JL, Basdevant A, Bedossa P, Clément K, Pépin JL. Chronic intermittent hypoxia is a major trigger for non-alcoholic fatty liver disease in morbid obese. *Hepatology* 2012; 56: 225–233.
8. Fassio E, Alvarez E, Dominguez N, Landeira G, Longo C. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology* 2004; 40 (4): 820–826.
9. Clark JM: The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(Suppl 1): S5–10.
10. Utzschneider KM, Kahn SE. Review: the role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (12): 4753–4761.
11. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43: S99–S112.
12. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? *Gastroenterology* 1998; 114 (4): 842–845.
13. Guturu P, Duchini A. Etiopathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: Role of Obesity, Insulin Resistance and Mechanisms of Hepatotoxicity. *Int J Hepatol* 2012; 2012: 212865.
14. Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology* 2010; 52 (2): 774–788.
15. Dowman JK, Tomlinson JW, and Newsome PN. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2011; 33 (5): 525–540.
16. Wieckowska A, and Feldstein AE. Diagnosis of nonal-

coholic fatty liver disease: invasive versus noninvasive. *Seminars in Liver Disease* 2008; 28 (4): 386–395.

17. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274–285.

18. Frith J, Day CP, Henderson E, Burt AD, Newton JL. Non-alcoholic fatty liver disease in older people. *Gerontology* 2009; 55(6): 607–613.

19. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40 (6): 1387–1395.

20. Torres DM, and Harrison SA. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008; 134 (6): 1682–1698.

21. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003; 37 (6): 1286–1292.

22. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal

aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology* 2008; 48 (3): 792–798.

23. Pratt DS, and Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *The New England Journal of Medicine* 2000; 342 (17): 1266–1271.

24. Haring R, Wallaschofski H, Nauck M, Dörr M, Baumeister SE, and Völzke H. Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl-transpeptidase levels. *Hepatology* 2009; 50 (5): 1403–1411.

25. Ruhl CE, and Everhart JE. Elevated serum alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase and mortality in the United States population. *Gastroenterology* 2009; 136 (2): 477–485.

26. Tahan V, Canbakan B, Balci H, et al. Serum gamma-glutamyltranspeptidase distinguishes non-alcoholic fatty liver disease at high risk. *Hepato-Gastroenterology* 2008; 55 (85): 1433–1438.

27. Pantzari MW, and Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease presenting with an isolated elevated alkaline phosphatase. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40 (7): 633–635.