

Nealkoholová tuková choroba a jej vzťah k fibrilácii predsiení

Jozef Rusnák^{1,2}, Ivan Schréter³

¹Gastroenterologická ambulancia, Železničná nemocnica s poliklinikou, Košice

²Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety v Bratislave, externý doktorand v odbore Verejné zdravotníctvo

³Klinika infektológie a cestovnej medicíny, UPJŠ a UNLP Košice

Recenzent/Review: MUDr. Martin Novotný, PhD.

Klinika infektológie a cestovnej medicíny UNLP a UPJŠ LF v Košiciach

Submitted/Odoslané: 27. 04. 2023

Accepted/Prijaté: 12. 05. 2023

Abstrakt: Nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD) je najčastejším chronickým ochorením pečene v rozvinutých krajinách. Pre svoj blízky vzťah k obezite a diabetu predstavuje tzv. pečeňovú manifestáciu metabolického syndrómu. Postihuje asi 30 % dospelaj populácie.

Cieľ: Cieľom práce je poukázať na asociáciu NAFLD a fibrilácie predsiení.

Súbor pacientov: Práca prezentuje súbor 271 pacientov, 133 mužov a 138 žien hospitalizovaných na Internom oddelení Železničnej nemocnice s poliklinikou v Košiciach od 1.10.2018 do 31.12.2018.

Záver: V nami sledovanom súbore pacientov malo nealkoholovú tukovú chorobu pečene diagnostikovaných 86 pacientov, čo predstavuje 32,3%. Z tohto počtu 32 pacientov malo na EKG krivke prítomnú fibriláciu predsiení, čo predstavuje významný štatistický vzťah.

Kľúčové slová: pečeň, nealkoholová tuková choroba pečene, fibrilácia predsiení

Abstract: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic liver disease in developed countries. Due to its close relationship to obesity and diabetes, it represents the so-called hepatic manifestation of metabolic syndrome. It affects about 30% of the adult population.

Aim: The aim of the work is to point out the association of NAFLD and atrial fibrillation

Patients: The work presents a group of 271 patients, 133 men and 138 women hospitalized in the Internal Department of the Railway Hospital with a policlinic in Košice from October 1, 2018 to December 31, 2018.

Conclusion: In our group of patients, 86 patients were diagnosed with non-alcoholic fatty liver disease, which represents 32.3%. Of these, 32 patients had atrial fibrillation on the ECG curve, a significant statistical relationship.

Key words: liver, non - alcoholic fatty liver disease, atrial fibrillation

Úvod

Nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD) je charakterizovaná zvýšenou akumuláciou tuku v pečeni, prevažne triacylglycerolov (1), čo predstavuje základný patologický proces tohto ochorenia. Klinický priebeh ochorenia dovoľuje delenie choroby na dva fenotypy. Nealkoholová steatóza sprevádzaná steatózou pečene bez zápalového postihnutia a fibrózy. Druhým subtypom je nealkoholová steatohepatitída (NASH). NASH je sprevádzaná steatózou, ku ktorej sa pridáva poškodenie pečenevej bunky, ich balónovanie, inflamácia a fibrogénza (1). V závislosti od štádia môže byť fibróza minimálna až pokročilá. NASH prechádza procesom fibrogénzy až do štádia cirhózy pečene a jej komplikácii (2). Ochorenie postihuje až tretinu

dospelej populácie (3). Predstavuje závažný medicínsky problém nielen pre vysokú prevalenciu, ale aj riziko progresie do cirhózy pečene, jej komplikácii vrátane hepatocelulárneho karcinómu (4). Nealkoholová tuková choroba predstavuje asymptomatické ochorenie, pacienti môžu mať aj normálnu aktivitu pečeňových transamináz (5). NAFLD sa spája s obezitou. Diabetes mellitus 2. typu, obezita a dyslipidémia predstavujú principiálne faktory asociované s NAFLD, ktorá sa považuje za hepatálnu manifestáciu metabolického syndrómu (6). Kľúčovým patofyziologickým mechanizmom je inzulínová rezistencia (7). Akumulácia tuku v parenchýme pečene je hlavným patologickým procesom vedúcim k vzniku NAFLD. Patogenéza je multifaktoriálna, pozostáva z environmentálnych, genetických a behaviorálnych faktorov. Hlavným faktorom prispievajúcim k rozvoju NAFLD sú vysokokalorická diéta, inaktivita, genetické faktory a mikrobiota tráviaceho traktu (8). Do patofyziologických a genetických mechanizmov metabolického syndrómu sa podarilo preniknúť, no aj napriek tomu nepoznáme účinný spôsob jeho prevencie a terapie. Možnosti jeho ovplyvnenia naznačujú tzv. tri údery: sedavý spôsob života, fyzická inaktivita a diéta.

Dysfunkcia srdca pri NAFLD

NAFLD predstavuje rizikový faktor pre kardiovaskulárne ochorenia. Mnohé patofyziologické mechanizmy zasahujú do vzťahu pečeň – srdce. NAFLD sa spája s inzulínovou rezistenciou. NAFLD koreluje so štrukturálnymi zmenami ľavej komory napr. s jej hypertrofiou. Na správne fungovanie myokardu sa využíva energia z glukózy a mastných kyselín. Za podmienok inzulínovej rezistencie je alterovaná utilizácia glukózy a mastných kyselín v myokarde. Pacienti s NAFLD majú zvýšenú akumuláciu tuku epikardiálne, u týchto pacientov možno preukázať poruchu metabolizmu myokardu (9). Hepatokíny produkované pečeňou pri NAFLD

majú vplyv na myokard a prispievajú k vzniku diastolickej dysfunkcie. Hodnoty plazmatického feritínu-A sa zvyšujú zo stupňom diastolickej dysfunkcie, jeho hodnoty korelujú s markermi fibrózy, možno ho preto považovať za marker progresie fibrózy. Taktiež bola popísaná spojitosť medzi zvýšenou aktivitou gamaglutamyltransferázy (GGT) a celkovou mortalitou (10). Dysfunkcia tukového tkaniva a mikrobiálna dysbióza ovplyvňujú nielen progresiu ochorenia pečene, ale aj ochorenie srdca. Črevný mikrobióm produkuje látky ako trimetylamin, indol a cholín. Tieto látky sa po metabolizácii v pečeni vylučujú obličkami. Oxidovaný trimetylamin má toxický vplyv v zmysle akcelerácie aterosklerózy (11). U pacientov s NAFLD je zvýšené riziko fibrilácie predsiení. Asociácia medzi fibriláciou predsiení a NAFLD je nezávislá od veku, BMI, artériovej hypertenzie (12). Stupeň hepatálnej steatózy koreluje s prolongáciou QTc intervalu, nezávislého rizikového faktora. Úmrtnosť na ochorenia pečene sa od roku 1970 vo Veľkej Británii zvýšila až o 400% (Obrázok 1). Nárast hospitalizácií pacientov s ochoreniami pečene súvisí nielen s konzumáciou alkoholu, ale aj s obezitou, ktorou trpí asi 25% populácie Veľkej Británie, z ktorej má väčšina nealkoholovú tukovú chorobu pečene, ktorá môže programovať do cirhózy pečene a hepatocelulárneho karcinómu (13). Fibrilácia predsiení (FP) predstavuje najčastejšiu dysrytmiu. K EKG charakteristikám fibrilácie predsiení patrí absencia P vln, nepravidelný R-R interval. Fibrilácia predsiení je spojená so zvyšujúcou sa chorobnosťou a úmrtnosťou. Na základe údajov z Framingham Heart Study sa prevalencia FP za posledných 50 rokov zvýšila troj- až štvornásobne (14).

Pacienti a metódy

Metodika výskumu spočíva s retrospektívnej analýze pacientov hospitalizovaných na Internom oddelení Železničnej nemocnice s poliklinikou v Košiciach v časovom období od 1.10.2018 do

31.12.2018. Výberovým kritériom na zaradenie pacienta do analýzy bola hospitalizácia na Internom oddelení v sledovanom období.

Vstupné dáta boli extrahované z nemocničného informačného systému LOZIS. Vstupné dáta predstavovali základné údaje ako vek, pohlavie, antropometrické údaje výška, hmotnosť, obvod pásu. Všetci pacienti mali realizovaný základný biochemický skrining, ktorý pozostával s hodnôt aspartátaminotransferázy (AST), alaninaminotransferázy (ALT), gamaglytamytransferázy (GGT), alkalickéj fosfatázy (ALP), hodnôt celkového cholesterolu, lipoproteínov s vysokou hustotou (HDL), lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL), triacylglycerolov (TAG). U pacientov, ktorí mali zvýšenú aktivitu aminotransferáz bola realizovaná diferenciálna diagnostika vírusových hepatítid. Všetci pacienti mali vyšetrený aj krvný obraz, realizované elektrokardiografické vyšetrenie na posúdenie prítomnosti sínusového rytmus, prípadne patológie, v našom prípade sme sa zamerali na prítomnosť fibrilácie predsieni. Pacienti mali realizované ultrasonografické vyšetrenie abdomenu za účelom detekcie stukovatenia pečene. Hodnotu Fatty liver index (FLI) sme vypočítali na voľne dostupnej kalkulačke www.hepatalnakalkulacka.sk

V sledovanom súbore pacientov sme sa snažili zistiť, či existuje štatisticky významný vzťah medzi prítomnosťou fibrilácie predsieni a nealkoholovou tukovou chorobou pečene.

Pre analýzu hypotézy sme po zohľadnení povahy premenných použili neparametrický Phi koeficient test.

Výsledky

Celkovo sme analyzovali 271 pacientov v časovom období od 1.10. 2018 do 31.12.2018. Kohortu pacientov tvorilo 133 mužov a 138 žien. Z hľadiska veku dosiahla kohorta priemerný vek 72,09 roka. Najmladší pacient mal 29 rokov, najstarší 90 rokov. S hľadiska diagnózy ochorenia pečene predstavovala skupina pacientov bez hepatopatie

najpočetnejšie zastúpenie. Pacientov bez diagnózy ochorenia pečene bolo v našej kohorte 156, čo predstavovalo 58,6%. Nealkoholovú tukovú chorobu malo diagnostikovanú 86 pacientov, z nich 32 malo diagnostikovanú fibriláciu predsieni. Vzťah pohlavia pacientov kohorty k diagnóze NAFLD uvádza obrázok č. 4. Priemerná hodnota BMI bola 30,38 kg/m², najnižšia hodnota BMI bola 17,58 kg/m², najvyššia hodnota BMI 54,40 kg/m². Takmer polovica pacientov bola obezita. V tabuľke číslo 2 uvádzame vzťah nealkoholovej tukovej choroby pečene a obezity.

Obrázok 2: Rozloženie vzorky podľa veku

Obrázok 3: Rozloženie vzorky podľa diagnózy

Tabuľka 1 : Rozloženie kohorty vo vzťahu nealkoholovej tukovej choroby a fibrilácie predsieni Zdroj: vlastné spracovanie

Obrázok 4: Rozloženie vzorky podľa diagnózy NAFLD vo vzťahu k pohlaviu. Zdroj: vlastné spracovanie

Tabuľka 2: Rozloženie kohorty vo vzťahu nealkoholovej tukovej choroby a obezity Zdroj: vlastné spracovanie

Diskusia

Pečeň je najväčšou žľazou ľudského tela a má v metabolizme nezastupiteľnú úlohu. Najčastejšou hepatopatiou sa stala nealkoholová tuková choroba pečene, ktorá je charakterizovaná zvýšenou akumuláciou tukov v pečeni, hlavne triacylglycerolov. Týmto ochorením pečene trpí približne 30% dospelaj populácie (15). V nami sledovanom súbore pacientov malo diagnostikovanú nealkoholovú tukovú chorobu pečene 86 pacientom, čo predstavuje 32,3%, tieto dáta korelujú s celosvetovými epidemiologickými údajmi.

V rozvinutých krajinách je nealkoholová tuková choroba pečene považovaná za pečennú manifestáciu metabolického syndrómu. Pre vysokú a stále narastajúcu

prevalenciu je prototypom civilizačného ochorenia. Pre svoj blízky vzťah k obezite a ochoreniu diabetes mellitus 2. typu dosahuje rozmery epidémie. Emergentne vyznieva tiež asociácia s kardiovaskulárnymi ochoreniami, zvýšené riziko prechodu do pokročilého chronického ochorenia pečene a vznik hepatocelulárneho karcinómu. V ostatných desaťročiach zaznamenávame celosvetovo nárast ochorení pečene, čo potvrdzujú aj dáta z Veľkej Británie publikované v časopise Lancet (13). Za ostatných 30 rokov tam zaznamenali až 400% nárast ochorení pečene. Podobný trend sa očakáva aj v ostatných krajinách.

Nealkoholová tuková choroba pečene predstavuje pečňovú manifestáciu kardiovaskulárnych ochorení. Známy je presah NAFLD na aterosklerózu, dysfunkciu ľavej komory, koronárnu chorobu srdca a vznik arytmií. Najčastejšou arytmiou u pacientov z nealkoholovou tukovou chorobou pečene je fibrilácia predsiení, čo potvrdzujú dáta v nami sledovanom súbore. Údaje z našej kohorty potvrdzujú, že nealkoholová tuková choroba má vzťah k fibrilácii predsiení. V nami sledovanom súbore pacientov malo diagnostikovanú nealkoholovú tukovú chorobu pečene 86 pacientov a z nich 32 malo na EKG krivke prítomnú fibriláciu predsiení, čo predstavuje stredný významný štatistický vzťah. Podobne v práci Leeho z roku 2018 bol potvrdený aj priamy epidemiologický vzťah medzi zvýšením aktivity pečňových enzýmov a kardiovaskulárnymi chorobami (16). Jeho výsledky potvrdili, že NAFLD predstavuje nezávislý rizikový faktor koronárnej aterosklerózy

Záver

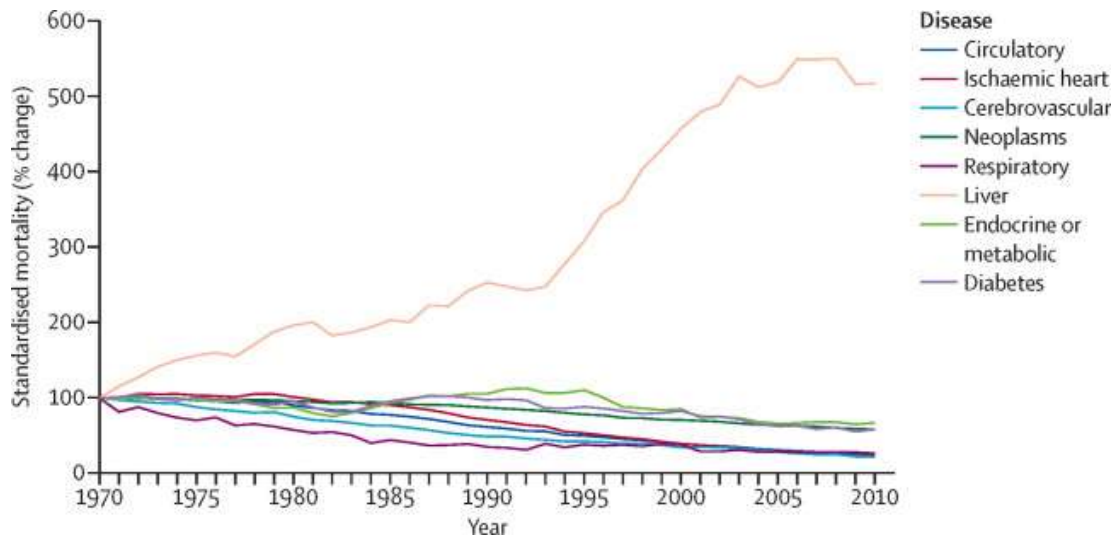
Nealkoholová tuková choroba sa stala najčastejších ochorením pečene, je považovaná za pečňovú manifestáciu metabolického syndrómu. Rozsah ochorenia naberá epidemické rozmery. Postihuje tretinu dospelaj populácie, čo potvrdzujú aj údaje z našej skupiny pacientov. Časť pacientov bude trpieť

jej progresívnou formou nealkoholovou steatohepatitídou. Patofyziologické mechanizmy NAFLD zasahujú do vzťahu pečeň – srdce. Na čo poukazuje aj skutočnosť, že väčšina pacientov zomiera na kardiovaskulárne ochorenia. Cieľom práce bolo poukázať sa asociáciu NAFLD a najčastejšej poruchy srdcového rytmu fibriláciu predsiení.

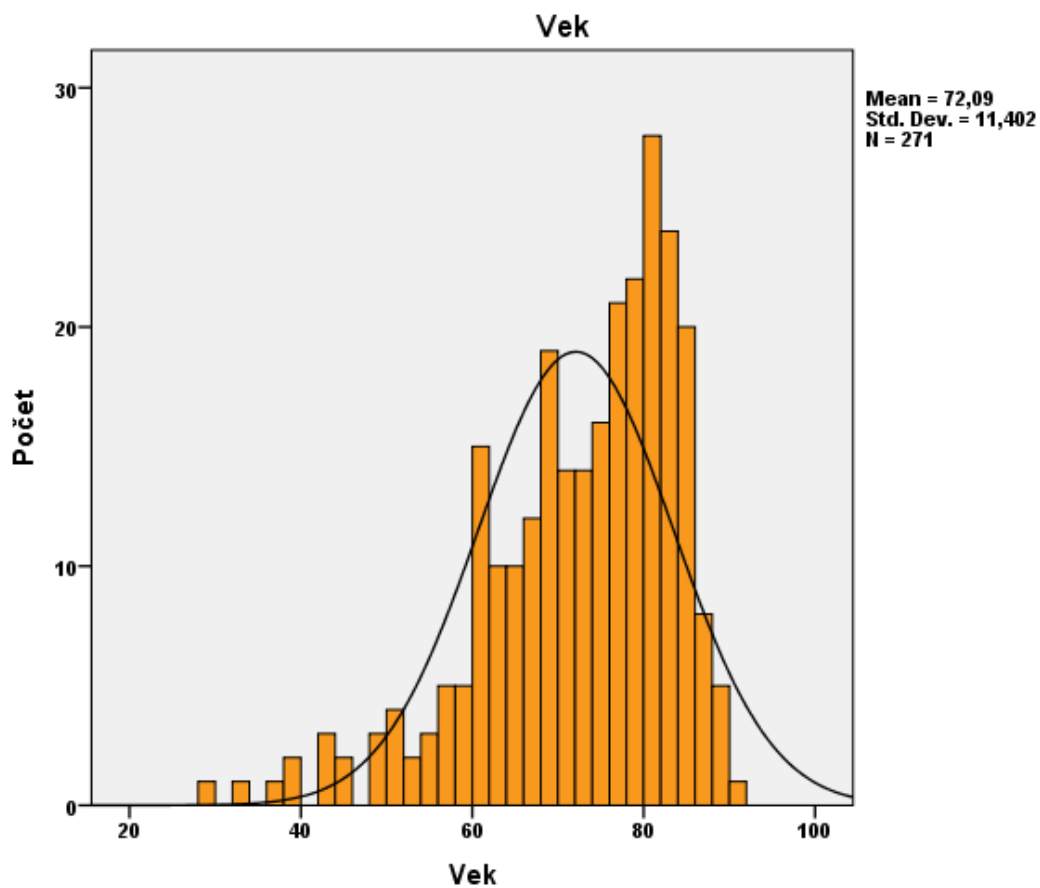
Literatúra:

1. Rác M, Blaško P, Skladaný L. NAFLD ako rizikový faktor kardiovaskulárnych ochorení alebo kardiovaskulárne následky NASH. Interná med 2018; 18(4): 191-194
2. Angulo P. Nonalcoholic fatty Liver Disease. N engl J. Med 2002; 346(16): 1221-1231. doi:10.1056/NEJMra011775
3. Younossi Z, Anstee QM, Marietti, et al. Global burdet of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2017.109doi:10.1038/nrgastro.2017.109.
4. Rác M, Skladaný L. Inaktivita a nealkoholová tuková choroba pečene. Interná med.2020;(1): 30-33
5. Janičko M, Veselíny E, Orenčák R et al. Redefining the alanine aminotransferase upper limit of normal improves the prediction of metabolic syndrome risk. Eur.J Gastroenterol Hepatol 2015;27(4):405-11.doi:10.1097/MEG.0000000000000297.
6. Mazzoti A, Caletti MT, Sasdeli AS et al. Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Lifestyle-GUT-Gene Interacion. Dig Dis 2016;34(1): 3-10
7. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progresion od NAFLD to diabetes

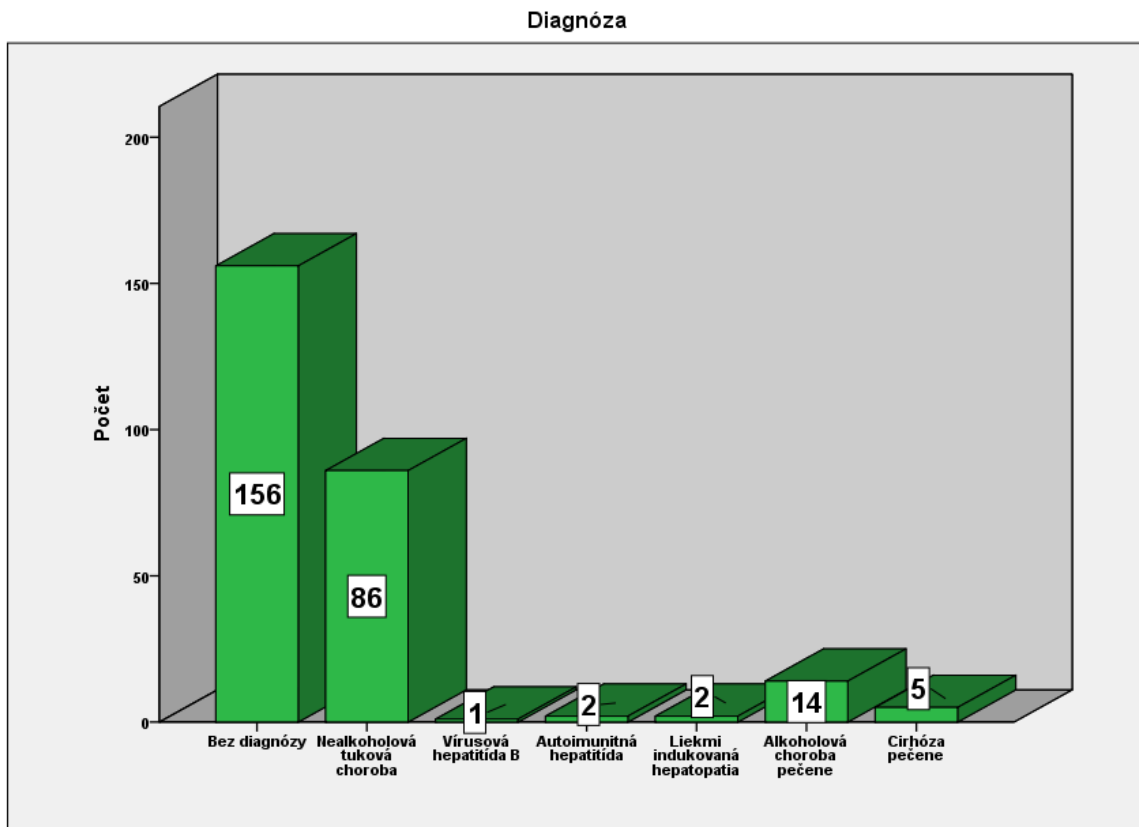
- mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol* 2013; 10(6):330-344.doi: 10.1038/nrgastro.2013.41
8. Valenti L, romeo S, Nobili V, et. al. Destined to develop NAFLD? The predictors of fatty liver from birth to adulthood. *J Hepatol* 2016; 65(4): 1218-1229.doi:10.1016/j.jhep.2016.06.010
 9. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, et al. Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver. *Hepatology* 2007; 47(1) 51-58.doi:10.1002/hep.21983
 10. Sung K-C, Ryu S, Kim B-S, et.al. γ -Glutamyl Transferase In Associated with Mortality Outcomes Independently of Fatty Liver. *Clin Chem* 2015; 61(9): 1173-81.doi:10.1373/clinchem.2015.240424
 11. Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, et al. Non-lethal Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine Production for the Treatment of Atherosclerosis. *Cell* 2015; 163(7):1585-1595.doi:10.1016/j.cell.2015.11.055
 12. Targher G, Mantovani A, Pichiri I, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in hospitalized patients with Type 2 diabetes. *Clin Sci* 2013; 125(6):301-310. doi: 10.1042/CS20130036
 13. Williams R, Asoinal R, Bellis M, et. al. 2014. Addressing liver disease in the UK: a blueprint for attaining excellence in health care and reducing premature mortality from lifestyle issues of excess consumption of alcohol, obesity, and viral hepatitis. *Lancet* 2014 Nov 29;384(9958):1953-97. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61838-9.
 14. Renate B, Schnebel, Xiaoyan Yin, et. al.: 50 years trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study, *The Lancet* 2015; 386:154-162,
 15. Bellentani, S. 2017. Epidemiology of NAFLD/NASH. Aphc – webová lokalita [online]. Copyright © [cit. 07.04.2021]. Dostupné na: https://www.aphc.info/wp-content/uploads/2017/02/BELLENTANI_Paris_30_Jan_2017_Epidemiology_of_NASH.pdf?fbclid=IwAR3DRi2CxwTIEZdLfSb1STdFtIgaE6U7a7HjFOuwgv5Cp3to-CLHA6fW_us
 16. Lee S.B, Park G.M, Lee J. Y, et al. 2018. Association between non-alcoholic fatty liver disease and subclinical coronary atherosclerosis: An observational cohort study. *J Hepatol* 2018; 68(5): 1018-1024. doi:10.1016/j.jhep.2017.12.012.
-
- Kontakt na autora:**
MUDr. Mgr. Jozef Rusnák
Gastroenterologická ambulancia Železničná nemocnica s poliklinikou
Masarykova 9, 040 01 Košice
e-mail: rusnak.jozko@gmail.com



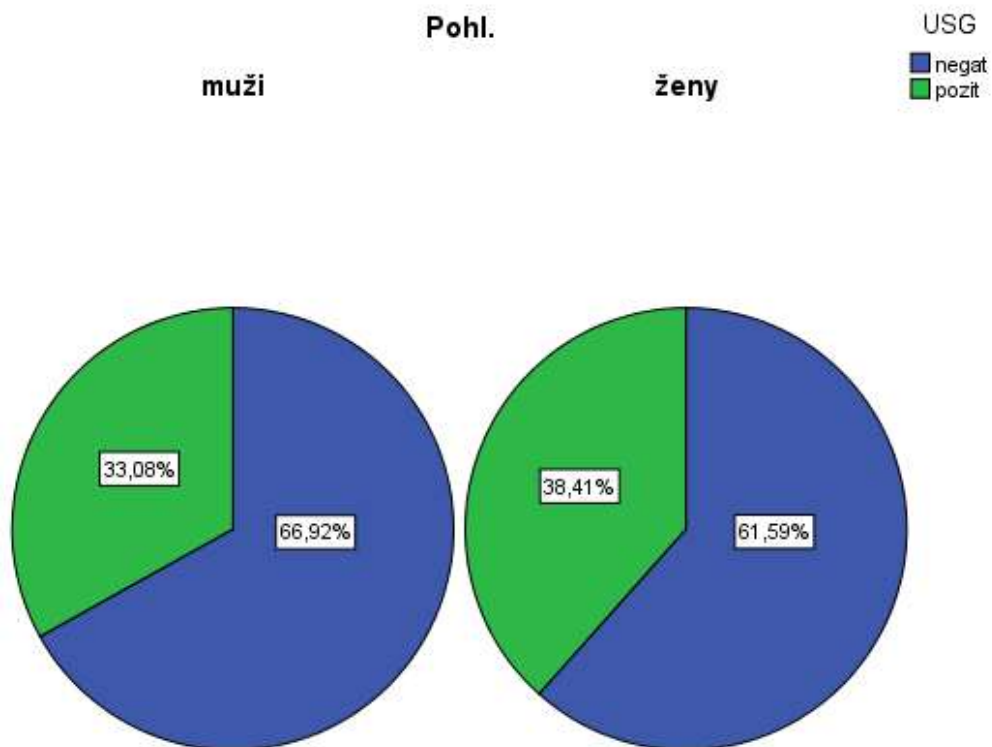
Obrázok 1: Nárast ochorení pečene vo Veľkej Británii (Wiliams et al., 2014)



Obrázok 2: Zloženie kohorty podľa veku Zdroj: vlastné spracovanie



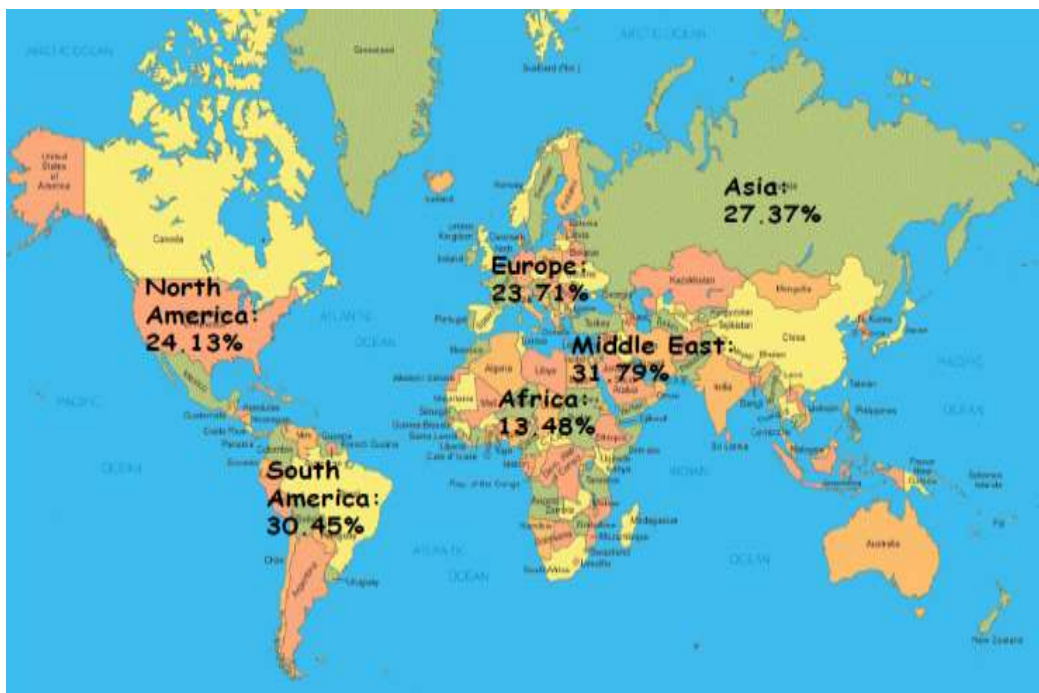
Obrázok 3: Rozloženie vzorky podľa diagnózy Zdroj: vlastné spracovanie



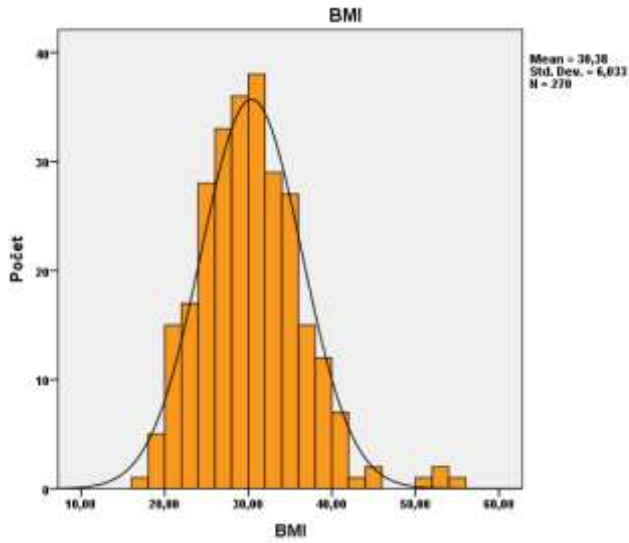
Obrázok 4 Rozloženie vzorky podľa diagnózy NAFLD vo vzťahu k pohlaviu. Zdroj: vlastné spracovanie

		Diagnostikovaná nealkoholová tuková choroba		Spolu
		Nie	Áno	
Fibrilácia predsiení	Nie	173	54	227
	Áno	7	32	39
Spolu		180	86	266

Tabuľka 1: Rozloženie kohorty vo vzťahu nealkoholovej tukovej choroby a fibrilácie predsiení Zdroj: vlastné spracovanie



Obrázok 4: Celosvetová prevalencia NAFLD (Bellentani, 2017)



Obrázok 6: Rozloženie vzorky z hľadiska hodnoty BMI Zdroj: vlastné spracovanie

Obezita - Diagnostikovaná nealkoholová tuková choroba pečene

		Diagnostikovaná nealkoholová tuková choroba		Spolu
		Nie	Áno	
Obezita	Nie	115	17	132
	Áno	64	69	133
Spolu		179	86	265

Tabuľka 2: Rozloženie kohorty vo vzťahu nealkoholovej tukovej choroby a obezity Zdroj: vlastné spracovanie