

# Steatóza slinivky břišní: klinický význam

Martin Blaho<sup>1</sup>, Petr Dítě<sup>1</sup>, Lumír Kunovský<sup>2,3</sup>, Arnošt Martínek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gastroenterologické oddělení Interní kliniky LF OU a FN Ostrava

<sup>2</sup>Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

<sup>3</sup>Chirurgická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

## Souhrn

Steatóza pankreatu je označení pro stav charakterizovaný zvýšenou akumulací tuku ve slinivce břišní. Nejčastější příčinou je obezita a metabolický syndrom, mezi další etiologické faktory mohou patřit některé vrozené syndromy, toxické látky či virová onemocnění. Diagnostika je založena na neinvazivních zobrazovacích metodách. Nejdostupnější je ultrasonografické vyšetření dutiny břišní, využít lze i endoskopickou ultrasonografií, výpočetní tomografií nebo zobrazení magnetickou rezonancí. V klinické praxi má steatóza pankreatu význam zejména vzhledem ke svému úzkému vztahu k diabetes mellitus 2. typu, nealkoholické tukové chorobě jater a ke kardiovaskulárním onemocněním. Onemocnění může zhoršovat tíži akutní pankreatitidy a studován je i její vztah k malignitám pankreatu. Nezanedbatelná jsou rovněž sdělení chirurgů o komplikacích po operacích slinivky u osob se steatózou pankreatu.

**Klíčová slova:** akutní pankreatitida – dyslipidemie – karcinom pankreatu – nealkoholická steatopankreatitida – obezita – steatóza pankreatu

## Fatty pancreas disease: clinical impact

### Summary

Pancreatic steatosis is the name for a state characterized by an increased accumulation of fat in the pancreas. It is most frequently due to obesity and the metabolic syndrome, other etiological factors may include some congenital syndromes, toxic substances or viral diseases. Diagnostics is based on non-invasive imaging methods. The most accessible is abdominal ultrasound, also endoscopic ultrasound, computed tomography or magnetic resonance imaging can be used. In clinical practice, pancreatic steatosis is in particular significant because of its close association with type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases. The disorder may aggravate the burden of acute pancreatitis, examined is its relationship to pancreatic cancer. Significant are also surgical reports on complications after pancreatic surgeries on individuals with pancreatic steatosis.

**Key words:** acute pancreatitis – dyslipidemia – fatty pancreas – non-alcoholic fatty pancreas disease – non-alcoholic steatopancreatitis – obesity – pancreatic carcinoma

### Úvod

Obezita je celosvětový problém. Ve Spojených státech amerických je uváděna prevalence u 33 % populace, v západní Evropě přibližně u 20 %. V České republice jsou epidemiologická data podobná. Alarmující je skutečnost, že významně přibývá obezity u adolescentů. Obezita je spolu s arteriální hypertenzí, hypertriglyceridemií, změnou hodnot HDL-cholesterolu a hyperglykemií zároveň i součástí metabolického syndromu. Pozitivita 3 komponent z těchto 5 zmiňovaných je kritériem pro stanovení diagnózy metabolického syndromu [1]. Obezita je velmi často spojena s kardiovaskulárními onemocněními, arteriální hypertenzí a diabetem. V gastroenterologii dochází ke vzniku steatózy jater, která může progredovat až do jaterní cirhózy. Ta může být terénem pro vznik karcinomu jater [2]. Zvýšenou akumu-

lací tuku může být postižena i slinivka břišní, mluvíme pak o steatóze pankreatu, při současném výskytu závažné složky pak o steatopankreatitidě. U pacientů se steatózou pankreatu na podkladě obezity a metabolického syndromu s vyloučeným abúzem alkoholu užíváme termín nealkoholická steatóza pankreatu nebo nealkoholická tuková choroba pankreatu (Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease – NAFPD). Terminologie týkající se zvýšené akumulace tuku ve slinivce břišní není zcela ustálena a mohou v ní panovat zmatky. Doporučený přehled názvosloví představuje [tab.](#)

### Etiologické faktory

Steatóza pankreatu, obezita a metabolický syndrom spolu velmi úzce souvisejí. Kromě obezity a metabolického syndromu patří mezi příčiny steatózy pankreatu

některé vrozené stavy, jako je cystická fibróza, Shwachmanův-Diamondův syndrom, Johansonův-Blizzardův syndrom nebo heterozygotní karboxylester lipázová mutace [3,4].

Dalším etiologickým faktorem jsou některé toxické látky, dlouhodobá terapie kortikosteroidy, Cushingova choroba, hemochromatóza a některé virové infekce včetně infekce HIV. V kazuistickém sdělení byl vznik pankreatické steatózy spojen s aplikací gemcitabinu a rosiglitazonu [5,6].

Diskutován je vztah mezi steatózou jater a steatózou pankreatu [7].

V naší studii sledující výskyt NAFPD u osob s metabolickým syndromem jsme jako nejvýznamnější faktor indukce ztukovatění pankreatu prokázali hypertriglyceridemii [8].

## Diagnostika

Diagnostika přítomnosti tuku ve slinivce břišní je založena na využití neinvazivních zobrazovacích metod. Nejdostupnější je ultrasonografické vyšetření dutiny břišní s typickým obrazem hyperechogenního pankreatu. Nevýhodou ultrasonografického vyšetření břicha je konstituce nemocných, neboť u obézních osob je zobrazení žlázy často limitováno. Zmínit je potřeba i subjektivitu hodnocení echogenity pankreatu, která ztěžuje možnost porovnání. Vhodné je při vyšetření srovnat echogenitu pankreatu s echogenitou jater. Jsou-li játra taky hyperechogenní, pak s echogenitou ledviny nebo sleziny.

Lepší vizualizaci a přehlednost umožňuje endoskopická ultrasonografie, která teoreticky umožňuje i odběr biopsie. Z pohledu přesnosti diagnostiky je výhodnější metodou i výpočetní tomografie (CT) [9]. V CT obraze je steatotický pankreas hypodenzní. Množství tuku může být hodnoceno dle Hounsfieldových jednotek v porovnání s denzitou sleziny.

Využit lze i zobrazení magnetickou rezonancí (MRI). Ta je aktuálně nejpřesnější metodou schopnou přesně kvantifikovat množství tuku v pankreatu. Použití v praxi je samozřejmě limitováno cenou a dostupností. Právě pomocí MRI byla identifikována pankreatická steatóza u dobrovolníků z Hongkongu v 16 % případů. V této studii byla zjištěna významná korelace mezi centrální

obezitou a hypertriglyceridemií u osob s pankreatickou steatózou [10].

## Klinický význam

Metabolický syndrom a jeho součást – obezita – jsou klinicky nejčastějšími etiologickými faktory, které vedou k ukládání tuků v parenchymatózních orgánech. Tuková infiltrace pankreatu byla popsána již v roce 1926 Schaeferem [11] a v roce 1933 Ogilvie popsal u obézních kadaverů těžší žlázu než u neobézních [12]. U nemocných s vysokým indexem tělesné hmotnosti (Body Mass Index – BMI) byla zjištěna významně častěji inzulínová rezistence, metabolický syndrom a jaterní steatóza [5]. U obézních myší byla tuková infiltrace pankreatu spojena s akumulací volných mastných kyselin indukujících proces apoptózy pankreatických B-buněk. U těchto myší je popsána i nadprodukce zánětlivých cytokinů [13]. V roce 2013 Wu et al jednoznačně potvrdili vztah mezi steatózou pankreatu a metabolickým syndromem [14].

Epidemiologické studie prokazují 16% prevalenci NAFPD ve vzorku běžné dospělé populace [10]. V posledních letech je věnována pozornost vztahu mezi NAFPD a nealkoholickou steatózou jater (NAFLD). Výsledky sice nejsou jednoznačné, ale většina studií potvrzuje jejich úzký vztah [15,16]. Rossi et al prokázali viscerální typ obezity jako hlavní prediktor depozice tuku jak v pankreatu, tak v játrech [17]. Dalším nezávislým faktorem indukce steatopankreatitidy za použití diagnostiky endoskopickou ultrasonografií je BMI [18]. Zdá se, že nemocní se současným nálezem NAFPD a NAFLD mají významnější morfoloogické jaterní postižení, než nemocní „pouze“ s NAFLD.

Překvapivě je v literatuře jen málo údajů o vztahu NAFPD a kardiovaskulárních onemocnění. Publikace Mirakhimova et al sledující vliv spánkové apnoe, zjistila, že tento stav je nezávislým rizikovým faktorem nejen pro vznik chorob kardiovaskulárního systému, ale i NAFPD a NAFLD. Intermitentní hypoxie je považována za indukční faktor ukládání lipidů v B-buňkách pankreatu [19].

Obezita je významným rizikovým faktorem průběhu akutní pankreatitidy, především pak z pohledu multiorgánového postižení a vysokého procenta mortality [20]. Uváděn je efekt systémové zánětlivé odpovědi,

**Tab. Přehled názvosloví při zvýšené akumulaci tuku ve slinivce břišní. Upraveno podle [7]**

termín	definice
lipomatóza pankreatu steatóza pankreatu ztukovatění pankreatu (fatty pancreas)	obecné termíny, které mohou být užity u všech forem zvýšené akumulace tuku ve slinivce břišní
lipomatózní pseudohypertrofie	extrémní varianta zvýšené akumulace tuku ve slinivce se zvětšením žlázy (difúzně či fokálně), exokrinní systém je nahrazen tukem, není přítomna obezita
tuková náhrada (fatty replacement)	poškození acinárních buněk slinivky vedoucí k jejich odumření a náhradě adipocyty (většinou ireverzibilní)
tuková infiltrace (fatty infiltration)	infiltrace žlázy adipocyty způsobená obezitou (potenciálně reverzibilní redukcí hmotnosti a vhodnými léky)
nealkoholická tuková choroba pankreatu	akumulace tuku v souvislosti s obezitou a metabolickým syndromem
nealkoholická steatopankreatitida	přítomnost zánětlivé složky

zhoršení pankreatické mikrocirkulace s následným rizikem ischemie, ale i ischemie v souvislosti s omezením respiračních funkcí obézních osob. U obézních jedinců je přítomno větší množství tělesného tuku, a tak je díky více četným pankreatickým nekrózám dána i větší „matrix“ pro těžší průběh onemocnění. Steatóza pankreatu může ovlivnit průběh nemoci toxickým působením na pankreatický parenchym, dochází k tukové infiltraci pankreatických acinů a následně k destruktivním změnám parenchymu žlázy [21].

Na tukovou tkáň je třeba pohlížet jako na tkáň endokrinně aktivní, produkující adipocytokiny. Z nich jmenujme např. adiponektin, který by mohl najít využití jako určitý biomarker u nemocí spjatých s metabolickým syndromem a rozvojem NAFLD a NAFPD [22].

V roce 2013 byla zveřejněna velká studie jednoznačně prokazující vztah mezi NAFLD, NAFPD a diabetes mellitus 2. typu [23]. Potvrzen byl vztah mezi NAFPD a B-buňkami pankreatu z hlediska morfologie i funkce. NAFPD může být asociována s dysfunkcí a poklesem počtu B-buněk, lipotoxicitou, inzulinovou rezistencí a zánětem. To vše může potencovat rozvoj diabetu [24]. Přítomnost pankreatického tuku, měřená pomocí MR spektroskopie, ukazuje negativní asociaci s orálním glukózovým testem u nediabetiků [25]. Dle Zijla nebyl nalezen vztah mezi steatotickým pankreatem a inzulinovou sekrecí [26].

Metabolický syndrom má významnou roli v indukci karcinogeneze, přesto vztah mezi NAFPD a karcinomem pankreatu není dostatečně studován. Je známo, že chronický zánět je rizikovým faktorem v karcinogenezi. Lze proto předpokládat, že zánětlivá složka ve steatotickém pankreatu může být možným predisponujícím faktorem vzniku pankreatického duktálního karcinomu [27]. Lesmana et al v roce 2017 na svém souboru prokázal zvýšenou prevalenci NAFPD mezi pacienty s karcinomem pankreatu a vyhodnotil ve své studii NAFPD jako jediný signifikantně významný rizikový faktor vzniku karcinomu pankreatu [28].

Řada autorů, rovněž v souvislosti se zvýšenou přítomností tuku v pankreatické tkáni, ve svém souboru operovaných pacientů prokázala signifikantně vyšší riziko pooperačních komplikací, především ve vzniku pankreatických píštělí [29,30].

## Závěr

V poslední době je věnována významná pozornost metabolickému syndromu ve vztahu k onemocnění jater a pankreatu. Méně známé jsou však možné konsekvence mezi NAFPD a dalšími stavy jako je NAFLD, kardiovaskulárními onemocněními nebo malignitami. Nemocní s NAFPD by měli být podrobně vyšetřeni a následně adekvátně léčeni včetně terapie obezity a dalších komponent metabolického syndromu.

Podpořeno grantem Ostravské univerzity SGS03/LF/2018–2019.

## Literatura

1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international dia-

betes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation* 2009; 120(16): 1640–1645. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>>.

2. Hůlek P, Dreslerová I. Steatóza a steatopankreatitida u diabetika. *Vnitř Lék* 2011; 57(4): 364–367.

3. Sodhi KS, Thapa BR, Khandelwal S et al. Pancreatic lipomatosis in an infant with cystic fibrosis. *Pediatr Radiol* 2005; 35(11): 1157–1158. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00247-005-1520-9>>.

4. Raeder H, Haldorsen IS, Erslund L et al. Pancreatic lipomatosis is a structural marker in nondiabetic children with mutations in carboxyl-ester lipase. *Diabetes* 2007; 56(2): 444–449. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db06-0859>>.

5. Mathur A, Marine M, Lu D et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease. *HPB (Oxford)* 2007; 9(4): 312–318. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/13651820701504157>>.

6. Makay O, Kazimi M, Aydin U et al. Fat replacement of the malignant pancreatic tissue after neoadjuvant therapy. *Int J Clin Oncol* 2010; 15(1): 88–92. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10147-009-0001-9>>.

7. Smits MM, Van Geenen EJ. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8(3): 169. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2011.4>>.

8. Blaho M, Dítě P. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty pancreas disease (NAFLD). *Pancreatol* 2018; 18(4 Suppl): S108.

9. Ambesh P, Lal H. Pancreatic lipomatosis: complete replacement of pancreas by fat. *J Clin Diagn Res* 2015; 9(10): OL01. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7860/JCDR/2015/15085.6653>>.

10. Wong VW, Wong GL, Yeung DK et al. Fatty pancreas, insulin resistance, and  $\beta$ -cell function: a population study using fat-water magnetic resonance imaging. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(4): 589–597. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2014.1>>.

11. Schafer JH. The normal weight of the pancreas in the adult human being: a biometric study. *The Anatomical Record* 1926; 32(2): 119–132. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1002/ar.1090320204>>.

12. Ogilvie RF. The islands of Langerhans in 19 cases of obesity. *J Pathol* 1933; 37(3): 473–481. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1002/path.1700370314>>.

13. Zhang X, Cui Y, Fang L et al. Chronic high-fat diets induce oxidative injuries and fibrogenesis of pancreatic cells in rats. *Pancreas* 2008; 37: e31–e38. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181744b50>>.

14. Wu WC, Wang CY. Association between non-alcoholic fatty pancreatic disease (NAFLD) and the metabolic syndrome: case–control retrospective study. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 77. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-12-77>>.

15. Uygun A, Kadayıfci A, Demirci H et al. The effect of fatty pancreas on serum glucose parameters in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Intern Med* 2015; 26(1): 37–41. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2014.11.007>>.

16. Zhou J, Li ML, Zhang DD et al. The correlation between pancreatic steatosis and metabolic syndrome in a Chinese population. *Pancreatol* 2016; 16(4): 578–583. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2016.03.008>>.

17. Rossi AP et al. Predictors of ectopic fat accumulation in liver and pancreas in obese men and women. *Obesity* 2011; 19(9): 1747–1754.

18. Sepe PS, Ohri A, Sanaka S et al. A prospective evaluation of fatty pancreas by using EUS. *Gastrointest Endosc* 2011; 73(5): 987–993. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2011.01.015>>.

19. Mirrakhimov AE. Nonalcoholic fatty pancreatic disease and cardio-metabolic risk: is there a place for obstructive sleep apnea? *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 29. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-13-29>>.

20. Bojková M, Dítě P. Obezita ve vztahu k onemocnění pankreatu. *Interní Med* 2016; 18(4): 176–178.

21. Acharya Ch, Navina S, Singh VP. Role of pancreatic fat in the outcomes of pancreatitis. *Pancreatology* 2014; 14(5): 403–408. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2014.06.004>>.
22. Vašura A, Blaho M, Dítě P et al. Adiponektin u nemocných s metabolickým syndromem a chorobami jater, žlučových cest a pankreatu. *Vnitř Lék* 2017; 63(12): 945–948.
23. Ou HY, Wang CY, Yang Y Cet al. The association between nonalcoholic fatty pancreas disease and diabetes. *PLoS One* 2013; 8(5): e62561. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0062561>>.
24. Yu TY, Wang CY. Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism. *J Diabetes Investig* 2017; 8(6): 735–747. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jdi.12665>>.
25. Tushuizen ME, Bunck MC, Pouwels PJ et al. Pancreatic fat content and  $\beta$ -cell function in men with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(11): 2916–2921. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc07-0326>>. Erratum in *Diabetes Care* 2008; 31(4): 835.
26. van der Zijl NJ, Goossens GH, Moors CC et al. Ectopic fat storage in the pancreas, liver, and abdominal fat depots: impact on  $\beta$ -cell function in individuals with impaired glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(2) :459–467. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-1722>>.
27. Tomita Y, Azuma K, Nonaka Y et al. Pancreatic fatty degeneration and fibrosis as predisposing factors for the development of pancrea-

tic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 2014; 43(7): 1032–1041. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MPA.000000000000159>>.

28. Lesmana CRA, Gani RA, Lesmana LA. Non-alcoholic fatty pancreas disease as a risk factor for pancreatic cancer based on endoscopic ultrasound examination among pancreatic cancer patients: A single-center experience. *JGH Open* 2018; 2(1): 4–7. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1002/jgh3.12032>>.

29. Tranchart H et al. Preoperative CT scan helps to predict the occurrence of severe pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2012; 256(1): 139–145. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e318256c32c>>.

30. Gaujoux S et al. Impact of obesity and body fat distribution on survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(9): 2908–2916. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1245/s10434-012-2301-y>>.

**MUDr. Martin Blaho**

✉ [martin.blaho@fno.cz](mailto:martin.blaho@fno.cz)

Interní klinika LF OU a FN Ostrava

[www.fno.cz](http://www.fno.cz)

*Doručeno do redakce 6. 5. 2018*

*Přijato po recenzi 30. 5. 2018*