

A nem alkoholos hasnyálmirigy-elzsírosodás klinikai jelentősége

Jermendy György dr.

Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet, Budapest

A pancreaticus lipidakkumuláció – amelyet egyre gyakrabban NAFPD (non-alkoholic fatty pancreas disease) néven említene az angol nyelvű szakirodalomban – az elmúlt néhány évben került az érdeklődés előterébe. Az elváltozást több, eltérő névvel illették korábban; a NAFPD megnevezést hazánkban még ma is csak ritkán használjuk, magyar nyelvű megfelelője sem kristályosodott ki. A pancreaticus lipidfelhalmozódást az ectopiás zsírszövet-akkumuláció egyik megjelenési formájaként tartják számon. A NAFPD felismerése képalkotó vizsgálatokkal lehetséges, a klinikai gyakorlatban leginkább az ultrahangvizsgálat és a komputertomográfia jön szóba, de a kvantifikáció még nem kiforrott. A NAFPD prevalenciája a felnőtt lakosság körében 30–35%-ra tehető, előfordulására elhízott gyermekek/serdülők körében is számíthatunk. A NAFPD érinti a pancreas endokrin és exokrin funkcióját. A NAFPD és a 2-es típusú diabetes/metabolikus szindróma összefüggését több tanulmány igazolta, a NAFPD lokális következményeiről még kevés ismerettel rendelkezünk. Adatok szólnak amellett, hogy a NAFPD-nak szerepe lehet a heveny és az idült pancreatitis, illetve a pancreascarcinoma kialakulásában, a pancreas exokrin diszfunkciójában. A NAFPD-t előnyösen befolyásolja a testsúly csökkenése, ami elhízottak körében életmód-terápiával, gyógyszeres intervencióval vagy bariátriai sebészeti beavatkozással érhető el. Fontos, hogy a 2-es típusú diabetesben szenvedő, testsúlyfelesleggel rendelkező betegek antihyperglykaemiás kezelése olyan antidiabetikumokkal történjen, amelyek a jó glykaemiás kontroll mellett testsúlyredukciót is eredményeznek. A NAFPD feltehetően gyakori, de ritkán felismert, viszonylag új klinikai entitás, amely a belgyógyászaton belül több szubspecialitás (gastroenterológia, diabetológia, lipidológia, obezitológia), illetve a sebészet területén tevékenykedő szakemberek érdeklődési körébe esik. Orv Hetil. 2022; 163(44): 1735–1742.

Kulcsszavak: elhízás, pancreas, ectopiás zsír, pancreaticus lipidinfiltráció, NAFPD (non-alkoholic fatty pancreas disease), diabetes mellitus, metabolikus szindróma, pancreatitis, pancreascarcinoma

Lipid accumulation in the pancreas: clinical significance of NAFPD (non-alkoholic fatty pancreas disease)

Pancreatic lipid accumulation – which is known as NAFPD (non-alkoholic fatty pancreas disease) – has gained an increasing attention in the last couple of years. Previously, this alteration was mentioned using different names. Undoubtedly, the term of NAFPD is still rarely used in the Hungarian scientific literature, even the proper translation should be considered difficult. Pancreatic lipid accumulation is a clinical manifestation of ectopic occurrence of adipose tissue. NAFPD can be diagnosed by different imaging modalities. Although proper quantification of pancreatic lipid accumulation is challenging, ultrasonography and computed tomography are used in clinical practice. The prevalence of NAFPD was about 30–35% in different adult populations but a relatively higher frequency might also be observed in children and adolescents with obesity. NAFPD may influence both endocrine and exocrine functions of the pancreas. Clinical studies documented a close correlation between NAFPD and type 2 diabetes/metabolic syndrome. Local consequences of pancreatic lipid accumulation are less recognized but clinical observations suggested that NAFPD might play a role in the development of acute and chronic pancreatitis, pancreatic cancer, and pancreatic exocrine dysfunction. Therapeutically, weight loss in patients with obesity, due to life-style modification, pharmacological intervention or bariatric surgery, may reduce pancreatic lipid accumulation. Importantly, antihyperglycemic treatment of patients with type 2 diabetes should be performed by using antidiabetic drugs providing not only proper glycaemic control but even weight loss. NAFPD is a relatively new clinical entity which is rather common and probably underdiagnosed. Basic and new data about NAFPD are of importance for clinicians working in the field of different specialties and sub-specialties (internal medicine, gastroenterology, diabetology, lipidology, obesitology, surgery).

Keywords: obesity, pancreas, ectopic fat, pancreatic lipid infiltration, NAFPD (non-alkoholic fatty pancreas disease), diabetes mellitus, metabolic syndrome, pancreatitis, pancreatic cancer

Jermendy Gy. [Lipid accumulation in the pancreas: clinical significance of NAFPD (non-alkoholic fatty pancreas disease)]. Orv Hetil. 2022; 163(44): 1735–1742.

(Beérkezett: 2022. augusztus 6.; elfogadva: 2022. augusztus 16.)

Rövidítések

CI = (confidence interval) megbízhatósági tartomány; CT = (computed tomography) komputertomográfia; GLP1 = (glucagon-like peptide 1) glükagonszerű peptid-1; HbA_{1c} = hemoglobin-A_{1c} (glikált hemoglobin); HU = (Hounsfield unit) Hounsfield-egység; IFG = (impaired fasting glycemia) emelkedett éhomi vércukor; IGT = (impaired glucose tolerance) csökkent glükóztolerancia; MAFLD = (metabolic-associated fatty liver disease) metabolikus diszfunkcióval járó zsírmájbetegség; MRI = (magnetic resonance imaging) mágnesesrezonancia-képalkotás; NAFLD = (non-alcoholic fatty liver disease) nem alkoholos zsírmájbetegség; NAFLD = (non-alcoholic fatty liver disease) nem alkoholos, lipidfelszaporodással járó pancreasbetegség; NASH = (non-alcoholic steatohepatitis) nem alkoholos steatohepatitis; NASP = (non-alcoholic steatohepatitis) nem alkoholos steatopancratitis; NGT = (normal glucose tolerance) normális glükóztolerancia; RR = relatív rizikó; SD = standard deviáció; SGLT2 = (sodium-glucose co-transporter 2) nátrium-glükóz-kotranszporter-2

Az elhízás kóros következményei jól ismertek. Az utóbbi időben az ectopiás zsírszöveti akkumuláció több vonatkozásban az érdeklődés előterébe került [1]. Az abdominalis visceralis zsírszövetről már régóta tudjuk, hogy szinte endokrin szervként működik, számos citokin termelése révén szisztémás hatással rendelkezik, elsősorban a cardiovascularis kockázatot növeli [2]. A nem alkoholos zsírmájbetegség (NAFLD) klinikai jelentősége szintén elég jól feltárt, cukorbetegség körében is, elsősorban gyakorisága és potenciális hepaticus következményei (nem alkoholos steatohepatitis [NASH], cirrhosis hepatitis, hepatocellularis carcinoma), továbbá a cardiovascularis szövődményekkel való összefüggése okán [3]. Megjegyzendő, hogy a NAFLD helyett egy szakértői grémium a metabolikus diszfunkcióval járó zsírmájbetegség (MAFLD) megnevezést javasolta [4], ez azonban még nem nyert általános elfogadást [5]. Az ectopiás zsírszövetek közé sorolt epicardialis zsírszövet felszaporodá-

sa – több vizsgálat eredményei szerint – összefüggésben áll a coronariabetegség, az atheroscleroticus plakkok kialakulásával [6].

A hasnyálmirigyben kialakuló fokozott lipidfelhalmozás felé az elmúlt évtizedben fordult figyelem [7–10], ami elsősorban a képalkotó eljárások rendkívül gyors fejlődésének tulajdonítható. A gyarapodó ismeretek nyomán ma az a vélemény kezd kikristályosodni, hogy a pancreas lipidfelhalmozódása nem ártalmatlan állapot, jelenléte, felszaporodott mennyisége több klinikai kórfórmával hozható összefüggésbe. A hasnyálmirigyben észlelhető fokozott zsírszöveti felhalmozódást egyre inkább önálló klinikai entitásnak, az ectopiás lipidfelhalmozódás egyik megnyilvánulási formájának tartják, amellyel kapcsolatban még több részlet feltáratlan [11]. A klinikai vonatkozások nemcsak a belgyógyászatban belüli szubspecialitások (diabetológia, gasztroenterológia, hepatológia, lipidológia, obezitológia), hanem a sebészet érdeklődési körébe is esik. A jelenlegi áttekintő közlemény a hasnyálmirigyben kialakuló zsírakkumuláció klinikai vonatkozásait tekinti át.

Nevezéktan

A hasnyálmirigyben megjelenő zsírsejtek felszaporodása, a pancreas „elzsírosodása” döntően a testsúly gyarapodásával, az elhízással áll összefüggésben. Ebben a vonatkozásban az első megfigyelés közel 100 évre nyúlik vissza [12]. Az évek során a jelenséget számos névvel illették [10], a napjainkban elfogadott megnevezéseket az 1. táblázat tartalmazza. A nem alkoholos, lipidfelszaporodással járó pancreasbetegség (NAFLD) és a nem alkoholos steatopancratitis (NASP) megnevezés 2007-ben került be a szakirodalomba, a korábban széles körben használt NAFLD és NASH analógiájára [13]. A NAFLD magyar nyelvű megfelelőjét sem egyszerű megtalálni, nem valószínű, hogy a zsírmáj és a zsírmájbetegség analógiájára képzett magyar kifejezés hazánkban elfogadottá válna. Talán a hazai szakirodalomban a nem alkoholos pancreassteatosis vagy (ha mindent magyarul szeretnénk nevezni) a nem alkoholos hasnyálmirigy-elzsírosodás megnevezés használata ajánlható.

Előfordulási gyakoriság (prevalencia)

Több keresztmetszeti vizsgálat nyomán megállapítható, hogy a NAFLD nem számít ritkán előforduló betegségnek [14]. Az egyes vizsgálatok eredményei között különbségek vannak (2. táblázat), ami érthető, hiszen különböző csoportokat vizsgáltak, különböző módszerekkel [9, 15–24]. Az adatokból kiemelendő a metaanalízis során talált 33%-os előfordulási gyakoriság, felnőttek körében [9]. A NAFLD meglehetősen gyakran fordul elő metabolikus szindróma, illetve összetevőinek jelenléte esetén [25]. Fontos adat, hogy NAFLD gyermekek és serdülők között is azonosítható, elsősorban az elhízással összefüggésben [20].

1. táblázat | A pancreaticus lipidakkumuláció megjelölésére használatos kifejezések az angol nyelvű szakirodalomban

Megnevezés	Definíció
Pancreatic steatosis	A pancreaticus lipidakkumuláció általános megnevezése
Pancreatic lipomatosis	
Fatty pancreas	
Fatty replacement	Acinussejt-elhalást követően zsírsejtek megjelenése
Fatty infiltration	Zsírsejtes infiltráció elhízáshoz társulva
NAFLD (non-alcoholic fatty pancreas disease)	Nem alkoholos, lipidfelszaporodással járó pancreasbetegség (pancreaticus lipidakkumuláció) elhízáshoz, metabolikus szindrómához társulva
NASP (non-alcoholic steatopancratitis)	Steatopancratitis, pancreaticus lipidakkumuláció nyomán

2. táblázat | A NAFPD (non-alcoholic fatty pancreas disease) prevalenciája [9, 15–24]

Publikáció	Ország	Vizsgált kohorsz	Módszer	Prevalencia (%)
Sepe et al. [15], 2011	USA	250 felnőtt egyén	Ultrahang	27,8
Li et al. [16], 2011	Kína	126 felnőtt egészséges egyén	MRI	6,3
Wu et al. [17], 2013	Tajvan	557 egészséges egyén	Ultrahang	12,9
Wang et al. [18], 2014	Kína	8097 felnőtt, szűrés	Ultrahang	16,0
Wong et al. [19], 2014	Hongkong, Kína	685 egészséges egyén	MRI	16,1
Della Corte et al. [20], 2015	Olaszország	121 elhízott gyermek	Ultrahang	47,9
Lesmana et al. [21], 2015	Indonézia	1054 felnőtt, szűrés	Ultrahang	35,0
Pham et al. [22], 2016	USA	232 gyermek	CT	10,0
Zhou et al. [23], 2016	Kína	1190 felnőtt, szűrés	Ultrahang	30,7
Singh et al. [9], 2017	Metaanalízis	11 vizsgálat, 12 675 egyén	Változó	33,0
Okada et al. [24], 2021	Japán	919 felnőtt egyén	Ultrahang	46,8

CT = komputertomográfia; MRI = mágnesesrezonancia-képalkotás

Vizsgálati módszerek

A klinikai gyakorlatban a pancreas megbetegedéseinek – köztük a NAFPD – megbízható képalkotó vizsgálata többnyire kihívást jelent. A szóba jövő vizsgálati módszerek egymástól különböznek az elérhetőség, a költség, a szenzitivitás, az invazív vagy kevésbé invazív jelleg, a sugárterhelés, a kvantifikálás lehetősége és a reprodukálhatóság vonatkozásában. A leggyakrabban hasi ultrahangvizsgálat vagy komputertomográfia (CT)-vizsgálat, illetve mágnesesrezonancia-képalkotás (MRI) jön szóba. A pancreas CT-vizsgálata a NAFPD terén preferálttá vált azt követően, hogy a mért értéket jó összefüggésben találták a pancreas hisztológiai vizsgálatának eredményével [26]. Újabban az endoszkópos ultrahangvizsgálat is bevonult a választható lehetőségek közé [27]. Az egyes vizsgálati módszerek jellegzetességeit, előnyét-hátrányát a 3. táblázat tartalmazza.

Diagnosztikai kritériumok

A NAFPD jelenlétére a képalkotó vizsgálatok eredményéből következtethetünk. A pancreasban felszaporodó zsírszövet mennyisége nem minden módszerrel kvantifikálható.

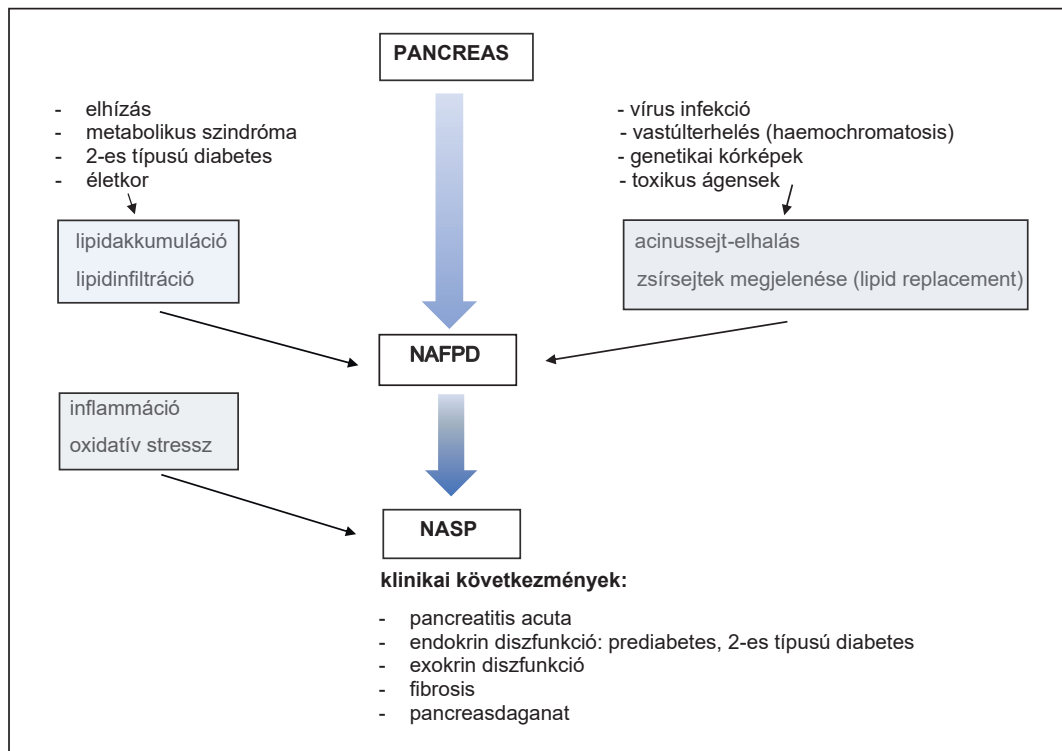
A hasi ultrahangvizsgálat az echogenitás fokát értékeli, NAFPD esetén a pancreas echogenitása a léphez, a májhoz vagy a veséhez viszonyítva fokozott. Kvantifikációra a módszer nem ad lehetőséget.

A hasi CT-vizsgálat a pancreas denzitását értékeli, NAFPD esetén a denzitás csökken (az attenuáció számértéke csökken). Az attenuáció fokát Hounsfield-egységben (HU) mérik, NAFPD-ra utal a <25 HU érték. Többben az attenuáció mértékét a léphez viszonyítják és a P/S (pancreas/lép [spleen]) hányadost vagy a P–S különbséget adják meg. Általában a <1,0 P/S hányadost tekintik a NAFPD jelének [28].

3. táblázat | A NAFPD (non-alcoholic fatty pancreas disease) felismerését lehetővé tevő képalkotó eljárások jellegzetességei, előnyei, korlátai

Módszer	Jellegzetességek	Korlátok
Hasi ultrahangvizsgálat	NAFDP jelenlétére a fokozott echogenitás utal	– A vizsgálatól függ, – a pancreas gyakran nehezen vizualizálható, – a fibrosis és a lipidakkumuláció egyaránt fokozott echogenitást okoz.
CT	A lipidakkumulációt az attenuáció számértékének csökkenése jelzi. Jól korrelál a hisztológiai vizsgálat során talált lipidakkumulációval. Kontrasztanyag nélküli vizsgálat jól alkalmazható. Továbbá: – széles körben elérhető, – a vizsgálati idő rövid, – költsége elfogadható.	– Sugárterheléssel jár.
MRI	A pancreas lipidakkumulációja kvantifikálható. A CT-hez viszonyítva jobb felbontóképességgel rendelkezik.	– Költsége nagy, – a vizsgálati idő hosszú, – nehezen hozzáférhető.
Endoszkópos ultrahangvizsgálat	A pancreas jól ábrázolódik.	– A vizsgálatól függ, – invazív jellegű, a beteg számára megterhelő, – költsége jelentős.

CT = komputertomográfia; MRI = mágnesesrezonancia-képalkotás



1. ábra | A NAFPD (non-alcoholic fatty pancreas disease) és a NASP (non-alcoholic steatopancreatitis) kórfejlődése

A hasi MRI tekinthető a kvantifikációra leginkább alkalmas módszernek. Egy metaanalízisben szereplő 1209 felnőtt egészséges egyén vizsgálata során a pancreas zsírtartalma $4,48 \pm 0,87\%$ -nak ($x \pm SD$) adódott, ennek nyomán a szerzők a normális-kóros határértéket ($x \pm 2 SD$) $6,2\%$ -ban határozták meg [9].

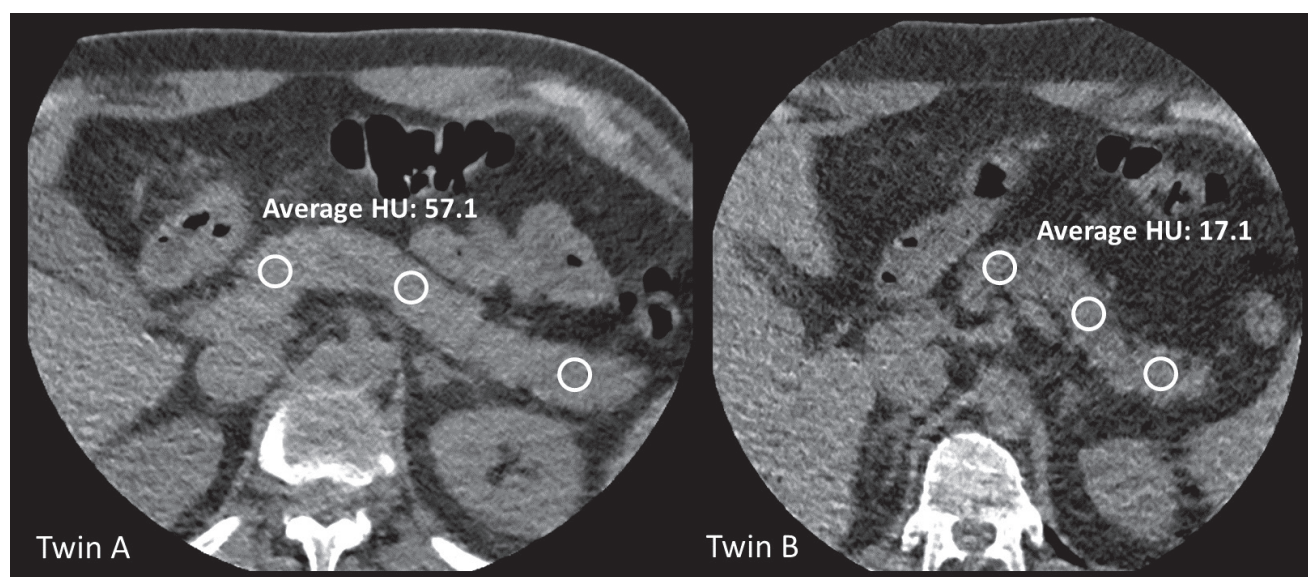
Az endoszkópos ultrahangvizsgálat során a pancreas az ismert struktúrája helyett az excesszív lipiddepozitumokból eredően egynemű, fokozottabb echogenitású, megnagyobbodott szervként ábrázolódik [27].

A NAFPD kialakulásában szerepet játszó tényezők

A NAFPD kialakulásában alapvető jelentőségű, hogy az adott egyén esetében a kalóriabevitel tartósan meghaladja a szervezet szükségletét, ami gyakran előfordul fizikai inaktivitás, ülő életforma mellett. A pozitív energiamérleg elhízáshoz vezet, zsírszöveti felhalmozódás indul be a szervezet olyan területein is, ahol a zsírszövet előfordulása alapvetően nem jellemző. Ez utóbbit nevezik ectopiás lipidakkumulációnak [2, 29]. Az állapotot a metabolikus szindróma, illetve összetevőinek megjelenése (centrális elhízás, hypertonia, 2-es típusú diabetes, lipideltérések [szérumtriglicerid növekedése, -HDL-koleszterin csökkenése]) jellemzi (1. ábra). Több vizsgálat igazolta, hogy a NAFPD és a NAFLD megjelenése és súlyossága szoros összefüggésben van egymással [30].

Egy 13 tanulmányt, 49 329 beteget felölelő metaanalízis eredménye [25] szerint a NAFPD a következő klinikai kórformákkal van összefüggésben (relatív kockázat [RR] NAFPD-pozitív vs. NAFPD-negatív betegek): metabolikus szindróma (RR: 2,25; 95% megbízhatósági tartomány [CI]: 2,00–2,53; $p < 0,0001$), hypertonia (RR: 1,43; 95% CI: 1,08–1,90; $p = 0,013$), diabetes mellitus (RR: 1,99; 95% CI: 1,18–3,35; $p = 0,001$), centrális elhízás (RR: 1,91; 95% CI: 1,67–2,17; $p < 0,0001$), NAFLD (RR: 2,49; 95% CI: 2,06–3,02; $p < 0,0001$). A statisztikailag értékelhető összefüggésből azonban okozati összefüggés nem következik.

Munkacsoportunk ún. klasszikus ikervizsgálat keretei között tanulmányozta, hogy a pancreas zsírákkumulációjában genetikai vagy környezeti tényezők kapnak-e nagyobb szerepet [31]. A keresztmetszeti jellegű tanulmányban 43 monoizigóta és 25 dizigóta, egynemű felnőtt egyén (életkor $57,7 \pm 9,1$ év, testtömegindex $28,0 \pm 4,4$ kg/m²) vett részt. A pancreas lipidakkumulációját natív CT-vizsgálattal ábrázoltuk, és a pancreas attenuációját HU-ban kifejezve számszerűsítettük (2. ábra) [31]. A pancreas attenuációja a monoizigóta és dizigóta ikerpárok csoportjában nem különbözött egymástól ($48,9 \pm 11,9$ HU vs. $49,0 \pm 13,0$ HU, $p = 0,934$). A pancreas lipidfelszaporodását (a fenotípus-megjelenést) az egyedi környezeti tényezők 54%-ban, az additív genetikai tényezők 46%-ban határozták meg. Eredményeink egybeesnek mások megfigyeléseivel: a NAFPD kialakulásában az adott egyén kedvezőtlen életformája



2. ábra

Klasszikus ikervizsgálat. A dizigóta, egynemű ikerpár egyik tagjában (twin A) a pancreas attenuációja átlagos (57,1 HU [Hounsfield unit]), míg másik tagjában (twin B) annak értéke csökkent (17,1 HU). A mérést natív CT-vizsgálat során a pancreasfejt, -test és -fárok területén, legalább 150 mm² nagyságú területen végeztük, az analízishez a három mérés átlagát használtuk (Jermendy G, et al. *Metab Syndr Relat Disord.* 2020; 18(9): 413–418. – a Kiadó engedélyével) [31]

CT = komputertomográfia

következtében kialakuló idült betegségek döntő szerepet kaphatnak [24].

A pancreasban történő lipidfelszaporodás azonban az előzőekben vázolt infiltratív jellegű megjelenéstől eltérő úton is megvalósulhat: szisztémás megbetegedések (például vírusinfekciók, haemochromatosis okozta vastülterhelés), egyes genetikai megbetegedések, toxikus ágensek nyomán vagy gyógyszerek szedése kapcsán az acinussejtek elpusztulhatnak, s helyükön zsírsejtek jelenhetnek meg (lipid replacement) [30].

A NAFPD klinikai következményei

Endokrin diszfunkció – praediabetes/2-es típusú diabetes

A diabetológiában a NAFPD kapcsán a leginkább vizsgált kérdés az, hogy okozhat-e béta-sejt-diszfunkciót, vezethet-e a 2-es típusú diabetes kialakulásához, progressziójához. Jóllehet a NAFPD és a 2-es típusú diabetes (illetve a metabolikus szindróma összetevői) közötti összefüggést többen igazolták, az ok-okozati összefüggés kissé bizonytalan és valószínűleg kétirányú [32]. Állatkísérletes, majd humán keresztmetszeti és követéses vizsgálatok eredményei világították meg az összefüggés egyes részleteit. *Zhao és mtsai* állatkísérletes vizsgálatban, magas cukor- és lipidtartalmú diéta nyomán a pancreas lipidtartalmának növekedését és a béta-sejtek apoptózisának fokozódását figyelték meg [33]. *Hung és mtsai* retrospektív tanulmányukban, ultrahangvizsgálat során azt találták, hogy a pancreas fokozott echogenitása összefüggésben volt az újonnan megjelenő diabetes gyakori-

ságával, illetve a 2-es típusú diabetes glykaemiás kontrolljának romlásával [34]. *Lim és mtsai* Koreában végzett keresztmetszeti tanulmányukban, CT-vizsgálat kapcsán azt találták, hogy a pancreas lipidtartalma a 2-es típusú diabetes kialakulásával és kórfejlődésével összefüggésben van [35]. *Heni és mtsai* praediabetesben az inzulinszekréció és a pancreas lipidtartalma között inverz összefüggést találtak [36]. Egy holland munkacsoport normális glükóztoleranciájú, emelkedett éhomi vércukorral rendelkező és csökkent glükóztoleranciájú (NGT, IFG, IGT) egyének „clamp” vizsgálata során azt találták, hogy a pancreas zsírtartalma növekedett az IFG- és az IFG/IGT csoportban (az NGT-csoportéhoz viszonyítva), de a béta-sejt-funkcióra gyakorolt közvetlen hatást igazolni nem lehetett [37]. *Ou és mtsai* ultrahangvizsgálattal végzett keresztmetszeti tanulmányban felnőtt, tajvani egyének (n = 7464) körében azt találták, hogy a pancreas lipidinfiltrációja összefüggésben volt a 2-es típusú diabetes és a praediabetes kialakulásával [38]. *Oh és mtsai* Koreában végzett követéses vizsgálat során igazolták, hogy a pancreas fokozott echogenitása szoros összefüggésben van az újonnan kialakuló diabetes megjelenésével, illetve a 2-es típusú diabetes kórfejlődésével [39]. Ugyanakkor *Yamazaki és mtsai* egy 5 évre terjedő, követéses, populációs szintű, japán egyének körében végzett vizsgálatban a pancreas lipidfelhalmozása és a 2-es típusú diabetes incidenciája között független összefüggést nem tudtak igazolni [40]. *Wagner és mtsai* genetikai vizsgálatokkal kiegészített tanulmányukban azt találták, hogy a pancreas MRI-vel mért lipidtartalma és inzulinszekréciója között negatív összefüggés igazolható, de csak a genetikailag 2-es típusú diabetesre fogékony egyének körében [41].

Legutóbb *Nádasdi és mtsai* 2-es típusú diabetesben szenvedő, de antidiabetikus kezelésben nem részesülő nők ($n = 39$) körében végzett „post hoc” jellegű vizsgálat során azt találták, hogy a pancreas lipidtartalma és megadott génvariánsok jelenléte együtt járul hozzá a béta-sejtek diszfunkciójához. Vizsgálatukban a pancreas lipidtartalma és a HbA_{1c} -érték között szoros, pozitív összefüggést találtak [42].

Pancreatitis acuta

Az elhízás az akut pancreatitis klinikai súlyosságát és a lokális szövődmények számát növeli, a kórházi tartózkodást hosszabbítja, sőt a mortalitást is kedvezőtlenül befolyásolja. A kedvezőtlenebb kórlefordulásban szerepet kaphat a NAFLD is [43]. Magyarazatként a nagyobb pancreaticus zsírszövet okozta fokozottabb citokintermelés, a rosszabb vérellátás okozta szöveti oxigenizációs zavar és a gyulladásos reakciók erősödése jön számításba.

Pancreascarcinoma

Az elhízás a pancreascarcinoma kialakulásának kockázati tényezői között szerepel. Már korán felmerült annak lehetősége, hogy a NAFLD és a NASP elősegíti a hasnyálmirigy rosszindulatú megbetegedésének kialakulását, hasonlóan a NAFLD – NASH – hepatocellularis carcinoma kórfejlődéséhez (1. ábra) [44]. Az elméletet támogató vizsgálatok száma azonban szerény. *Hori és mtsai* esetkontroll vizsgálatban (ductalis adenocarcinoma, $n = 102$; kontroll, $n = 85$) összefüggést találtak a pancreasadenocarcinoma és a lipidinfiltráció szövettanilag megítélt súlyossága között [45]. *Lesmana és mtsai* Indonéziában, egy centrumban végzett tanulmányukban, az általuk értékelte betegcsoportban ($n = 172$) azt találták, hogy az ultrahangvizsgálattal felismert NAFLD összefüggésben van a pancreascarcinoma kialakulásával, sőt ebben a tanulmányban a NAFLD bizonyult a pancreascarcinoma jelenlétével összefüggést mutató egyetlen kockázati tényezőnek [46]. *Mathur és mtsai* műtéti beteganyagban (pancreatoduodenectomia, $n = 42$) a kórlefordulást és a műtét előtti hasi CT-leletet összevetve azt találták, hogy pancreassteatosisra utaló attenuációscsökkenés esetén a nyirokcsomóáttét gyakoribb, a túlélés pedig rövidebb volt [47]. *Sreedhar és mtsai* szisztematikus áttekintést és metaanalízist (13 retrospektív tanulmány, 2178 beteg) végezve megállapították, hogy a hasnyálmirigyrákban szenvedők 52%-ában zsírrakkumuláció volt jelen a pancreasban; a hasnyálmirigyrákban szenvedők körében a lipidfelhalmozódás kockázata 2,78-szor nagyobb volt a hasnyálmirigyrákban nem szenvedőkhöz viszonyítva [48]. Egyre inkább terjed az a nézet, hogy a pancreas steatosisa a daganatos megbetegedés előfutárának tekinthető [49]. A patomechanizmusban a citokinek, az oxidatív stressz, a gyulladásos faktorok, a kiújuló pancreatitisek nyomán megjelenő fibrosis kaphatnak szerepet, a kórfejlődés pontos részletei azonban még nem ismertek.

Műtét utáni pancreasfistula

A pancreasfistula a pancreatoduodenectomia súlyos szövődménye lehet. Elsőként *Mathur és mtsai* 2007-ben írták le, hogy a NAFLD megnöveli ennek a posztoperatív szövődménynek a kockázatát [50]. A legújabb metaanalízis (11 tanulmány 2484 beteg) egyértelműen igazolta az összefüggést [51]. A szakértők hasznosnak tartják a tervezett műtét előtti CT-felvételen a pancreas lipidtartalmát is megállapítani, hogy a posztoperatív szövődmény kockázata előre becsülhető legyen [52].

Exokrin diszfunkció – pancreatitis chronica

A NAFLD és a hasnyálmirigy exokrin funkciója közötti összefüggésről kevesebb adat áll rendelkezésre [53]. Gyakori, hogy az idült pancreatitis okozta klasszikus panaszokkal (zsírszéklet, malabszorpció, fogyás, hasi fájdalom) rendelkező beteg képalkotó vizsgálata során a pancreas fokozott lipidakkumulációjának jeleit lehet látni. *Tahtaci és mtsai* vizsgálata szerint NAFLD esetén a vizsgált betegcsoportban ($n = 42$) a széklet-elasztáz-1 mennyisége csökkent, ami az exokrin funkció károsodására utal [54]. A NAFLD az idült pancreatitis egyik fontos kockázati tényezője [55].

Atherosclerosis kialakulása

Néhány humán megfigyelés felvetette annak lehetőségét, hogy a NAFLD összefüggésben áll az atherosclerosis jelenlétével [56]. A rendelkezésre álló bizonyítékok alapján azonban a közvetlen, szoros oki összefüggés egyelőre még nem igazolható [14].

Kezelési lehetőségek

A testsúlyfelesleghez igazodó dietoterápia, a fizikai aktivitás, mozgás, sportolás fokozása alapvető jelentőségű az elhízás kezelésében. Állatkísérletes adatok és humán megfigyelések igazolják, hogy ez a ténykedés segít az ectopiás zsírszöveti felszaporodás visszaszorításában [2]. A pancreas lipidtartalmával kapcsolatos humán megfigyelések száma azonban még kevés [57].

Elhízásban a metabolikus (báriatriai) sebészet révén számottevő testsúlyredukció érhető el, diabetesben a glykaemiás kontroll jelentősen javul, olykor a diabetes remissziója is bekövetkezik. Az életmód-terápiához hasonlóan ez a beavatkozás is az ectopiás zsírnak, köztük a pancreas lipidtartalmának csökkenését eredményezi [58].

A gyógyszeres kezelési lehetőségek korlátozottak. Míg a NAFLD farmakológiai intervenciója a gyógyszerfejlesztés és a klinikai kutatás előterében áll, addig a NAFLD gyógyszeres intervenciójával kevés tanulmány foglalkozott. A glükagonszerű peptid-1 (GLP1)-receptor-agonista liraglutid (amelyet a 2-es típusú diabetes és az obesitas kezelésére is regisztráltak) előnyösnek bizo-

nyult a NAFLD és a NAFLD befolyásolása terén [59]. A metformin egy hazai rövid távú, kis esetszáma vizsgálatban nem volt befolyással a NAFLD alakulására [28]. Nagy a várakozás a közeljövőben forgalomba kerülő, kettős inkretinhatást erősítő tirzepatiddal kapcsolatban, miután az eddigi vizsgálati eredmények a készítmény kiváló antihyperglykaemiás hatása mellett jelentős testsúlycsökkenést eredményező tulajdonságát is igazolták [60].

A klinikai következmények gyakorlati vonatkozásai

A NAFLD klinikai következményei több szakterületet (belgyógyászat, diabetológia, gasztroenterológia, sebészet, alapellátás) érintenek. Az eddigi ismeretek birtokában kézenfekvő, hogy mind a kezelés, mind a megelőzés tengelyébe a testsúlyfelesleg elleni küzdelmet kell állítani. Ennek alapvető módja az életmód-terápia, amelyet adott esetben gyógyszeres intervencióval, válogatott esetekben bariátriai sebészeti megoldással lehet kiegészíteni.

A NAFLD diabetológiai vonatkozása terén fontos, hogy a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek kezelése olyan antidiabetikummal történjék, amely nemcsak jó glykaemiás kontrollt, hanem testsúlycsökkenést is eredményez. Az új, innovatív szerek között ebbe a csoportba tartoznak a GLP1-receptor-agonisták, illetve a nátrium-glükóz-kotranszporter-2 (SGLT2)-gátlók. A közeljövőben elérhető tirzepatid kettős inkretin-támadásponton keresztül fejti ki hatását – várható, hogy a készítmény a forgalomba kerülése után át fogja rendezni a 2-es típusú diabetes eddigi terápiás algoritmusát, és a készítmény az elhízás kezelésében is népszerű lesz.

Nyilvánvaló, hogy a hasnyálmirigy heveny vagy idült gyulladásos és daganatos megbetegedéseivel továbbra is döntően a gasztroenterológusok, illetve a sebészek foglalkozni, diabetes kialakulása esetén a diabetológusokkal karöltve. Mindannyiunk számára fontos azonban, hogy a NAFLD – több szakterületet érintő – jelentőségéről, az ezzel kapcsolatos klinikai kutatások új eredményeiről ismeretekkel rendelkezünk.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

A cikk végleges változatát a szerző elolvasta, jóváhagyta.

Érdekltség: A szerzőnek nincsenek érdekltségei.

Irodalom

- [1] Lim S, Meigs JB. Links between ectopic fat and vascular disease in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34: 1820–1826.
- [2] Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev.* 2013; 93: 359–404.

- [3] Pár A, Pár G. Non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma – 2016. [Nem alkoholos zsírmáj és hepatocellularis carcinoma – 2016.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 987–994. [Hungarian]
- [4] Eslam M, Sanyal AJ, George J.; International Consensus Panel. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020; 158: 1999–2014.e1.
- [5] Younossi ZM, Rinella ME, Sanyal AJ, et al. From NAFLD to MAFLD: implications of a premature change in terminology. *Hepatology* 2021; 73: 1194–1198.
- [6] Iacobellis G, Malazavos AE, Corsi MM. Epicardial fat: from the biomolecular aspects to the clinical practice. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011; 43: 1651–1654.
- [7] Smits MM, van Geenen EJ. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011; 8: 169–177.
- [8] Catanzaro R, Cuffari B, Italia A, et al. Exploring the metabolic syndrome: nonalcoholic fatty pancreas disease. *World J Gastroenterol.* 2016; 22: 7660–7675.
- [9] Singh RG, Yoon HD, Wu LM, et al. Ectopic fat accumulation in the pancreas and its clinical relevance: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Metabolism* 2017; 69: 1–13.
- [10] Zhang CL, Wang JJ, Li JN, et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease: an emerging clinical challenge. *World J Clin Cases* 2021; 9: 6624–6638.
- [11] Khoury T, Asombang AW, Berzin TM, et al. The clinical implications of fatty pancreas: a concise review. *Dig Dis Sci.* 2017; 62: 2658–2667.
- [12] Ogilvie RF. The islands of Langerhans in 19 cases of obesity. *J Pathol Bacteriol.* 1933; 37: 473–481.
- [13] Mathur A, Marine M, Lu D, et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease. *HPB (Oxford)* 2007; 9: 312–318.
- [14] Filippatos TD, Alexakis K, Mavrikaki V, et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease: role in metabolic syndrome, “prediabetes”, diabetes and atherosclerosis. *Dig Dis Sci.* 2022; 67: 26–41.
- [15] Sepe PS, Ohri A, Sanaka S, et al. A prospective evaluation of fatty pancreas by using EUS. *Gastrointest Endosc.* 2011; 73: 987–993.
- [16] Li J, Xie Y, Yuan F, et al. Noninvasive quantification of pancreatic fat in healthy male population using chemical shift magnetic resonance imaging: effect of aging on pancreatic fat content. *Pancreas* 2011; 40: 295–299.
- [17] 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.
- [18] Wang CY, Ou HY, Chen MF, et al. Enigmatic ectopic fat: prevalence of nonalcoholic fatty pancreas disease and its associated factors in a Chinese population. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3: e000297.
- [19] Wong VW, Wong GL, Yeung DK, et al. Fatty pancreas, insulin resistance, and β -cell function: a population study using fat-water magnetic resonance imaging. *Am J Gastroenterol.* 2014; 109: 589–597.
- [20] Della Corte C, Mosca A, Majo F, et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease and nonalcoholic fatty liver disease: more than ectopic fat. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015; 83: 656–662.
- [21] Lesmana CR, Pakasi LS, Inggiani S, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty pancreas disease (NAFLD) and its risk factors among adult medical check-up patients in a private hospital: a large cross sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2015; 15: 174.
- [22] Pham YH, Bingham BA, Bell CS, et al. Prevalence of pancreatic steatosis at a pediatric tertiary care center. *South Med J.* 2016; 109: 196–198.
- [23] Zhou J, Li ML, Zhang DD, et al. The correlation between pancreatic steatosis and metabolic syndrome in a Chinese population. *Pancreatol.* 2016; 16: 578–583.

- [24] Okada K, Watahiki T, Horie K, et al. The prevalence and clinical implications of pancreatic fat accumulation identified during a medical check-up. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e27487.
- [25] Bi Y, Wang JL, Li ML, et al. The association between pancreas steatosis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2019; 35: e3142.
- [26] Kim SY, Kim H, Cho JY, et al. Quantitative assessment of pancreatic fat by using unenhanced CT: pathologic correlation and clinical implications. *Radiology* 2014; 271: 104–112.
- [27] Chen Y, Zhang P, Lv S, et al. Ectopic fat deposition and its related abnormalities of lipid metabolism followed by nonalcoholic fatty pancreas. *Endosc Ultrasound*. 2022 Jul 8. doi: 10.4103/EUS-D-21-00167. [Epub ahead of print]
- [28] Zsóri G, Illés D, Ivány E, et al. In new-onset diabetes mellitus, metformin reduces fat accumulation in the liver, but not in the pancreas or pericardium. *Metab Syndr Relat Disord*. 2019; 17: 289–295.
- [29] Britton KA, Fox CS. Ectopic fat depots and cardiovascular disease. *Circulation* 2011; 124: e837–e841.
- [30] Rugivarodom M, Geeratrigoal T, Pausawasdi N, et al. Fatty pancreas: linking pancreas pathophysiology to nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2022 July 14. Doi: 10.14218/JCTH.2022.00085. [Epub ahead of print]
- [31] Jermendy G, Kolossváry M, Drobni Z, et al. Environmental factors slightly outweigh genetic influences in the development of pancreatic lipid accumulation: a classical twin study. *Metab Syndr Relat Disord*. 2020; 18: 413–418.
- [32] Yu TY, Wang CY. Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism. *J Diabetes Investig*. 2017; 8: 735–747.
- [33] Zhao ZZ, Xin LL, Xia JH, et al. Long-term high-fat high-sucrose diet promotes enlarged islets and β -cell damage by oxidative stress in bama minipigs. *Pancreas* 2015; 44: 888–895.
- [34] Hung CS, Tseng PH, Tu CH, et al. Increased pancreatic echogenicity with US: relationship to glycemic progression and incident diabetes. *Radiology* 2018; 287: 853–863.
- [35] Lim S, Bae JH, Chun EJ, et al. Differences in pancreatic volume, fat content, and fat density measured by multidetector-row computed tomography according to the duration of diabetes. *Acta Diabetol*. 2014; 51: 739–748.
- [36] Heni M, Machann J, Staiger H, et al. Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance: a nuclear magnetic resonance study. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26: 200–205.
- [37] 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: 459–467.
- [38] Ou HY, Wang CY, Yang YC, et al. The association between non-alcoholic fatty pancreas disease and diabetes. *PLOS ONE* 2013; 8: e62561.
- [39] Oh J, Park HJ, Lee ES, et al. Severity of hyperechoic pancreas on ultrasonography as a risk factor for glycemic progression. *Ultrasonography* 2021; 40: 499–511.
- [40] Yamazaki H, Tsuboya T, Katanuma A, et al. Lack of independent association between fatty pancreas and incidence of type 2 diabetes: 5-year Japanese cohort study. *Diabetes Care* 2016; 39: 1677–1683.
- [41] Wagner R, Jaghutriz BA, Gerst F, et al. Pancreatic steatosis associates with impaired insulin secretion in genetically predisposed individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105: 3518–3525.
- [42] Nádasdi Á, Gál V, Masszi T, et al. Combined effect of pancreatic lipid content and gene variants (TCF7L2, WFS1 and 11BHSD1) on B-cell function in middle aged women in a post hoc analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2022; 14: 106.
- [43] Xie J, Xu L, Pan Y, et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease is related independently to the severity of acute pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019; 31: 973–978.
- [44] Takahashi M, Hori M, Ishigamori R, et al. Fatty pancreas: A possible risk factor for pancreatic cancer in animals and humans. *Cancer Sci*. 2018; 109: 3013–3023.
- [45] Hori M, Takahashi M, Hiraoka N, et al. Association of pancreatic fatty infiltration with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Transl Gastroenterol*. 2014; 5: e53.
- [46] Lesmana CR, 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* 2017; 2: 4–7.
- [47] Mathur A, Hernandez J, Shaheen F, et al. Preoperative computed tomography measurements of pancreatic steatosis and visceral fat: prognostic markers for dissemination and lethality of pancreatic adenocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2011; 13: 404–410.
- [48] Sreedhar UL, DeSouza SV, Park B, et al. A systematic review of intra-pancreatic fat deposition and pancreatic carcinogenesis. *J Gastrointest Surg*. 2020; 24: 2560–2569.
- [49] Petrov MS. Post-pancreatitis diabetes mellitus and excess intra-pancreatic fat deposition as harbingers of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2021; 27: 1936–1942.
- [50] Mathur A, Pitt HA, Marine M, et al. Fatty pancreas: a factor in postoperative pancreatic fistula. *Ann Surg*. 2007; 246: 1058–1064.
- [51] Zhou L, Xiao WM, Li CP, et al. Impact of fatty pancreas on postoperative pancreatic fistulae: a meta-analysis. *Front Oncol*. 2021; 11: 622282.
- [52] Karasu S, Gungor F, Onak C, et al. Relation of computed tomography features of the pancreatic tissue and development of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Clin Imaging* 2021; 72: 114–119.
- [53] Lozano M, Navarro S, Pérez-Ayuso R, et al. Lipomatosis of the pancreas: an unusual cause of massive steatorrhea. *Pancreas* 1988; 3: 580–582.
- [54] Tahtaci M, Algin O, Karakan T, et al. Can pancreatic steatosis affect exocrine functions of pancreas? *Turk J Gastroenterol*. 2018; 29: 588–594.
- [55] Melitas C, Meiselman M. Metabolic pancreatitis: pancreatic steatosis, hypertriglyceridemia, and associated chronic pancreatitis in 3 patients with metabolic syndrome. *Case Rep Gastroenterol*. 2018; 12: 331–336.
- [56] Sun P, Fan C, Wang R, et al. Computed tomography-estimated pancreatic steatosis is associated with carotid plaque in type 2 diabetes mellitus patients: a cross-sectional study from China. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021; 14: 1329–1337.
- [57] Della Pepa G, Brancato V, Costabile G, et al. An isoenergetic multifactorial diet reduces pancreatic fat and increases postprandial insulin response in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2022; 45: 1935–1942.
- [58] Honka H, Koffert J, Hannukainen JC, et al. The effects of bariatric surgery on pancreatic lipid metabolism and blood flow. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100: 2015–2023.
- [59] Fang T, Huang S, Chen Y, et al. Glucagon like peptide-1 receptor agonists alter pancreatic and hepatic histology and regulation of endoplasmic reticulum stress in high-fat diet mouse model. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2021; 129: 625–633.
- [60] Chavda VP, Ajabiya J, Teli D, et al. Tirzepatide, a new era of dual-targeted treatment for diabetes and obesity: a mini-review. *Molecules* 2022; 27: 4315.

(Jermendy György dr.,
Budapest, Maglódi út 89–91., 1106
e-mail: gyjermendy@gmail.com)