

# Pečeň a metabolický syndróm – od teórie k praxi

M. Kaščák

## Súhrn

Metabolický syndróm (MS) je v súčasnosti aktuálnou témou najmä v kardiológii, angiológii, diabetológii, neurológii a ďalších medicínskych odboroch. Plným právom prenikol do hepatológie, pretože hepar hrá v tomto syndróme kľúčovú úlohu. Zaujímavé a závažné poznatky o MS prináša aj psychiatria, ako už bolo o tom publikované o. i. aj v tomto časopise. Metabolickému syndrómu sa venujú všetky významnejšie vedecko-odborné podujatia a tak tomu bolo aj na podujatiach, ktoré vo viacerých mestách Slovenska organizovala Slovenská hepatologická spoločnosť v spolupráci so spoločnosťou Wörwag Pharma GmbH & Co. KG. Na týchto odborných stretnutiach určených praktickým lekárom vystúpili naši poprední hepatológovia a psychiater, ktorí sa priamo venovali MS. Súčasťou podujatí boli aj interaktívne bloky otázok a odpovedí, ktoré najviac zaujímali praktických lekárov. Preto sa paradoxne nebudem v tomto článku venovať ani tak MS, ako položeným otázkam.

## Kľúčové slová

metabolický syndróm – dispenzarizácia v hepatológii – USG pečene – biopsia pečene – hepatoprotektíva

## Summary

**The liver and metabolic syndrome – from theory to practice.** Metabolic syndrome (MS) has become a topical issue in cardiology, angiology, diabetology, neurology and in other fields of medicine. It has also penetrated into the field of hepatology as the liver plays an important role in the development of this syndrome. The term itself and the disorder have already been discussed in this journal. Interesting and important information on MS have also been published within the field of psychiatry. A series of specialized scientific events dedicated to MS have been organized by the Slovak Society of Hepatology in co-operation with the pharmaceutical company Wörwag Pharma GmbH & Co. KG, in a number of Slovak cities. Our leading hepatologists and psychiatrists specializing in MS took part in these conferences and specialized meetings aimed at general practitioners. The general practitioners were the most interested in interactive discussions also taking place as part of the programme. Therefore, in my paper, I am not focusing as much on the MS as on the questions that had been asked and discussed.

## Keywords

metabolic syndrome – follow up care in hepatology – liver USG – liver biopsy – hepaprotectives

Slovenská hepatologická spoločnosť v spolupráci so spoločnosťou Wörwag Pharma GmbH & Co. KG., organizovala v šiestich mestách Slovenska sympóziá pre praktických lekárov na tému Pečeň a metabolický syndróm – od teórie k praxi. Nosnou témou bol metabolický syndróm z pohľadu hepatológa, ktorú predniesli naši poprední hepatológovia. Prekvapujúce a závažné poznatky problematiky MS predložil aj psychiater. Napríklad, že tento syndróm postihuje až 70 % pacientov s psychickými chorobami (zameril sa hlavne na schizofréniu) a tento syndróm im skracuje život v priemere o 10 rokov. Súčasťou sympózií boli aj interaktívne bloky otázok a odpovedí, ktoré boli zamerané na hepatológiu v ambulancii praktického

lekára. Z celého Slovenska prišlo 18 základných otázok, okrem tých, ktoré boli položené bezprostredne z pléna a na ktoré odpovedali ad hoc hepatológovia z daného regiónu. V tomto príspevku sa budem venovať poslaným otázkam.

## Otázka č. 1

**Ktoré diagnózy patria do dispenzarizácie hepatológa a aké sú intervaly kontrol pri každej z týchto diagnóz?**

Prevalencia chronických chorôb pečene vo vyspelých krajinách sveta, medzi ktoré patrí aj Slovensko, svedčí o tom, že **najčastejšou je chronická hepatitída C (HCV), na druhom mieste je alkoholová choroba pečene (EtOH), tretie miesto patrí kryptogénnym postihnu-**

**tiam**, ktoré však ustupujú už na úkor **nealkoholovej steatohepatitídy (NASH). Nasleduje chronická hepatitída B (HBV),** autoimunitné hepatitídy (AICAH), metabolické a liekové poškodenia pečene (DILD), v skoro rovnakom počte výskytu primárna sklerotizujúca cholangitída (PSC) a primárna biliárna cirhóza (PBC), na predposlednom mieste výskytu sú rôzne iné chronické vírusové hepatitídy (NBNC) a na poslednom mieste je fulminantné zlyhanie pečene (FHF) [1].

**Tieto choroby teda patria do dispenzarnej starostlivosti hepatológa** a potvrdili to aj prehľady regionálnych hepatológov, aj keď s rôznymi špecifikáciami, napr. hyperbilirubinémie, cholestatické syndrómy, cystická choroba, echinokokóza, „transaminazitída“ apod.

Najväčšiu skupinu pacientov v Hepatologickom centre Nitra tvoria pacienti s cirhózou pečene, ktorá vznikla na základe vyššie uvedených chorôb. Nesporným kladom dispenzarizácie týchto pacientov je skoršia diagnostika primárneho hepatocelulárneho karcinómu pečene (HCC), a teda aj možnosť účinnejšej liečby, donedávna nevídanej. Dotýka sa to čiastočne aj metastáz do pečene pri iných malignitách. Intervaly kontrol dispenzarizovaných pacientov nie sú rigidné a závisia od klinického stavu pacienta. Priemerne bývajú v intervaloch 3 – 6 mesiacov.

#### Otázka č. 2

##### Manažment diagnostiky a liečby steatózy pečene – postačuje USG heparu v diagnostike?

Takéto otázky boli položené vo viacerých obmenách so zameraním na význam USG vyšetrenia. V súčasnosti sa uskutočňuje lov na „holy grail“ neinvazívnych prístupov na určenie stupňa a najmä štádia chronických hepatopatií [2]. Pre hepatológov je bioptické vyšetrenie pečene stále zlatým štandardom. Biopsiu pečene urobil Lucatelli už v roku 1895. Aj toto vyšetrenie má svoje nevýhody, ako sú jej invazivita, subjektivita a často aj nekvalitné vzorky. **Kvalitná bioptická vzorka by mala byť aspoň 2 cm dlhá a mala by obsahovať 11 – 15 portálnych traktov.** Vážne komplikácie pri nej bývajú pri 1: 4 000 – 10 000. Histologické vyšetrenie pečene, od ktorého je taký odklon, však prinieslo tieto zásadné zmeny: piecemeal necrosis na interface hepatitis; lobular hepatitis na spotty necrosis; popísalo ground-glass cells a prinieslo aj hepatic repair complex. To neinvazívne metódy zatiaľ nedokázali. Hepatic repair complex napríklad znamená to, čo sme si ani nemysleli, totiž že dochádza k fragmentácii a regresii sept, k izolovaniu hrubých kolagénových vlákien, k vzniku jemnejších periportálnych fibrózných klínov, vnikaniu hepatocytov do sept, obnoveniu vaskulárnych porúch a hlavne k regenerácii parenchýmu tvorbou hepatocytových púčikov [3,4]. USG vy-

šetrenie v hepatológii má svoj skríninový význam. Rovnako ako aj ostatné neinvazívne metódy: fyzikálne vyšetrenie, krvné testy, sérové markery, zobrazovacie metódy (MR, CT), markerové panely (ELF, FPI, Fibrotest, Fibrospect), tranzitória elastografia (Fibroscan) [5]. Biopsia pečene teda nie je nutná, ak je klinicky jasná cirhóza pečene a ak liečba choroby pečene je nezávislá na jej aktivite a štádiu. V takýchto prípadoch stačí USG vyšetrenie.

Zjednodušene povedané, **biopsia pečene je indikovaná vtedy, keď potrebujeme presnú diagnózu, keď sa stav pacienta nelepší napriek liečbe a nie sú prítomné kontraindikácie na jej vykonanie.**

#### Otázka č. 3

##### Ako posudzovať aktívnu zdravotnú spôsobilosť na prácu v epidemiologicky závažnej oblasti u pacienta s hepatitídou (napr. pri povolaniach s rizikom drobných poranení seba či klienta, akými sú pedikúra, kaderník, kuchár...)?

Prác týkajúcich sa prenosu vírusových hepatítid a ľudí vystavených vysokému, strednému a nízkemu riziku prenosu je veľké množstvo. Iba na ilustráciu by som uviedol prácu Rezy et al [6], v ktorej autori sledovali holičov v meste Rawalpindi v Pakistane, ktorí v 10,6 % boli vystavení infekcii vírusom hepatitídy C, ak pracovali viac ako deväť rokov. Infekcie boli spôsobené drobnými ranami nožnicami. Otázka však znela opačne. V praxi sa častejšie stretávame so sťažnosťami chorých, chronicky infikovaných vírusom hepatitídy B alebo C, že je im z tohto dôvodu odmietaná možnosť práce, napr. v potravinárstve a vo vyššie uvádzaných prípadoch. Je treba zdôrazniť, **že chorí s chronickými vírusovými hepatitídami B a C nemajú žiadne epidemiologicky zdôvodnené pracovné obmedzenia, a to ani čo sa týka práce s potravinami.** Samozrejme ak je ich pracovný potenciál zachovaný a sú poučení o dodržiavaní hygienických návykov. Tie

by však mali zachovávať aj zdraví zamestnanci [7].

#### Otázka č. 4

##### Aká je šanca mať zdravú pečeň pri dnešnom potravinovom a pitnom „balíčku“: obsah antibiotík, konzervačných látok, dofarbovacích a iných „prilepšení“?

Pečeň ako najväčšia žľaza v ľudskom tele vykonáva viac ako 500 funkcií, na ktoré je výborne pripravená, a veľmi dobre je známa jej vynikajúca regeneračná schopnosť. Poznali ju aj staré národy, ako môžeme tušiť napr. aj z legendy o Prométheovi. Pretože na jej poškodení sa veľkou mierou podieľa aj práve diskutovaný metabolický syndróm, uchovať si zdravú pečeň je možné napríklad kontrolou stavov, aby k vzniku MS nedošlo: vyvarovaním sa vzniku abdominálnej obezity (u mužov by nemal byť obvod brucha nad 102 cm a u žien nad 88 cm), kontrolou krvného tlaku (nemal by byť vyšší ako 130/85), lipoproteínov (triacylglyceroly by nemali byť nad 1,7 mmol/l a HDL cholesterol u mužov pod 1,0 mmol/l a u žien pod 1,3 mmol/l) a glykémie, ktorá by nemala byť vyššia ako 6,1 mmol/l. Napriek rizikám uvedeným v otázke, je šanca mať zdravú pečeň aj v súčasnej dobe.

#### Otázka č. 5

##### Ako často kontrolovať transaminázy a čo všetko vyšetřovať v rámci diferenciálnej diagnostiky pri zvýšení ALT pod 3-násobok normy?

ALT (alaninaminotransferáza) spolu s AST (aspartátaminotransferáza) patria medzi najčastejšie používané enzýmy, ktoré svedčia pre hepatocelulárne poškodenie. Preto ich nazývame aj **indikátorové enzýmy**. Zvýšenie ich aktivity pod 3-násobok referenčného rozpätia svedčí o miernej biochemickej aktivite. **Býva pri steatóze pečene, NASH a pri chronických hepatitídach.** Môže byť aj po intenzívnom cvičení či pri myozitíde. **Pri cirhózach pečene, chole-**

**statických chorobách a neopláziách** pečene sú sérové hladiny zvýšené len mierne. **Pomer AST/ALT (de Ritisov index) vyšší ako 2 je pokladaný za špecifický test pre alkoholové poškodenie pečene.** Vyššia aktivita AST než ALT býva aj pri Reyovom syndróme. **Izolované zvýšenie ALT býva hlavne pri abúze alkoholu, obezite, diabete, pri chronických hepatitídach, liekovom poškodení a pri zlyhaní srdca.** Ak nejde o akútne ochorenie pečene, kontrolujeme aktivity aminotransferáz v 3 – 6-mesačných intervaloch. Zvýšenie aktivít aminotransferáz síce svedčí pre hepatocelulárne poškodenie, ale nehovorí nič o prognóze. Zvlášť to platí pre chronickú hepatitídu C, pre postihnutie pečene v gravidite, ako aj pri masívnej nekróze.

#### Otázka č. 5

##### Pečeň a Tamiflu

Osetamivir (Tamiflu) ako antivírusový liek inhibuje neuraminidázy chrípkového vírusu A a B, čím bráni replikácii vírusov. Používa sa na prevenciu aj liečbu chrípky. Nie je však náhradou za vakcináciu. Liek nie je metabolizovaný cez cytochróm P 450, ale je konvertovaný hepatálnymi esterázami. **Pri dysfunkcii pečene nie je potrebné upraviť dávkovanie** ani pri prevencii, ani pri liečbe. Štúdie u detí chýbajú.

#### Otázka č. 6

##### Ako poznať a kvantifikovať stupeň hepatopatie, pri ktorej sa už netvorí 25 OH vitamín D? Podľa ELFO? Podľa výšky hepatálnych testov?

Pri endogénnej tvorbe vitamínu D hrá významnú úlohu 25-hydroxyláza v pečeni, pomocou ktorej vzniká 25-hydroxycholecalciferol (kalcidiol). Pretože ALP katalizuje premenu organického fosforu na anorganický, prvým prejavom nedostatku vitamínu D môže byť zvýšenie hladiny ALP v sére. **Pri chorobách pečene vzniká nedostatočná tvorba kalcidiolu, a tak pri funkčnej poruche hepatocytov sa vytvára hypokalcémia.** Kvantitatívne testy funkcie pečene

(aminopyrínový test, klírens antipyrínu, kofeínu, lidokaínu, sorbitolu, galaktózový eliminačný test, indocyaninový test, či Technécium-99-m-galaktózyalbuminový test) sa v hepatologickej praxi bežne nepoužívajú.

#### Otázka č. 7

##### Je vhodné užívať Denoxinal – preparát ako výživový doplnok stravy ako náhradu za účinné lieky – kvôli dostupnosti liečby pacienta bez potreby návštevy lekára?

Súčasnú dobu by som mohol charakterizovať aj tak, že keď spadne múr, volajú murára, ale keď ochorie človek, lieči ho každý. Samoliečiteľstvo je veľmi rozšírené. Denoxinal obsahuje pestrec mariánsky, púpavu, lopúch, rešeteliak, ďatelinu, cesnak, chlorelu, pektín a vitamín C. Podľa toho niet námietok na jeho používanie ako doplnkového prípravku, ale nie ako náhradu za účinné lieky. Pri výrobe potravinových doplnkov totiž nie sú kladené tak vysoké nároky na kvalitu výroby, ako poznáme u liekov, t.j. tzv. štandard „**správnej výrobnéj praxe**“, ktorá garantuje nielen obsah účinnej látky v lieku, ale aj to, že samotné účinné látky nie sú znehodnotené už samotnou technológiou výroby prípravku – potravinového doplnku (napr. sušenie, mletie, chemická úprava a spracovanie, aditívne látky a korigenciá). Môže sa preto stať, že **potravinový doplnok nemusí obsahovať deklarované množstvo účinnej látky.**

#### Otázka č. 8

##### Dokáže aeróbny vytrvalostný tréning i dlhodobejšie upraviť – zlepšiť metabolický syndróm?

Za aeróbny pohyb považujeme minimálne 30-minútovú fyzickú záťaž 2 – 3× týždenne a predstavuje ju chôdza, beh, bicyklovanie a plávanie. Diabetes Prevention Program Research Group [8] dokázal, že **u ľudí, ktorí cvičili 150 min týždenne, sa zredukovala incidencia DM 2. typu o 58 % za 2,8 rokov sledovania.** Ueno et al [9] dokázali efekt zvýšeného telesného cvičenia počas

troch mesiacov sledovania u 25 obéznych pacientov so steatózou pečene. Došlo u nich k signifikantnému poklesu ALT a redukcii stupňa steatózy pečene. Charlton [10] zistil pokles stupňa steatózy pečene u potenciálnych darcov pečene. Na položenú otázku je možné odpovedať kladne.

#### Otázka č. 9

##### Aký je Váš názor na dlhodobú medikamentóznú liečbu so statínmi u pacientov s poruchou lipidového metabolizmu a súčasne aj hepatopatiou – metabolicky aktívnu?

V tomto smere sú kardiológovia skúsenejší, keď na základe štúdií zameraných na primárnu prevenciu (AFCAPS/ Texcaps, HPS) s lovastatínom, resp. simvastatínom dokázali zníženie kardiovaskulárneho rizika o 37, resp. 24 % a v štúdiách zameraných na sekundárnu prevenciu (CARE, 4S, LIPID, 4S Reanalysis, HPS) s pravastatínom, resp. simvastatínom dokázali zníženie KV rizika o 23 až 32 % a u diabetikov bolo zníženie rizika ešte väčšie. Štúdie zahrnuli 7 101 pacientov. V hepatológii podávanie hypolipidémik napriek dobrej teoretickej odôvodnenosti neprinieslo očakávaný efekt. Dve malé štúdie s atorvastatínom viedli k zníženiu aktivít aminotransferáz. Fibráty nepriniesli žiadny efekt [11,12]. Napriek tomu **pri plne vyvinutom metabolickom syndróme, ak ináč nedosiahneme upravenie hladín lipoproteínov, statíny podávame, aj keď po nich môže dojsť k prechodnému miernemu zvýšeniu aktivity aminotransferáz.**

#### Otázka č. 10

##### Zvyšuje Lagosa účinok statínov a fibrátov?

Teoretické podklady pre takýto efekt existujú, ale experimentálne a klinické práce zatiaľ nie sú dostupné. Lirussi et al [13] dokázali pokles triacylglycerolov (TAG) o 40 % po podaní sylbin β cyklohextrínu, pričom v placebovej skupine stúpili TAG o 16 %. Celkový a HDL cholesterol sa nemenili. Prilievavý je výrok

Sallera et al [14], že „no evidence of effect“ neznamená ešte „evidence of no effect“. Štatisticky významný pokles aktivít AST a ALT po silymaríne dokázali Salmi et al [15]. Jaroš et al [16] u nás ako prví popísali použitie silibininu par-enterálne u gravidnej ženy, intoxikovanej amanitou phalloides, u ktorej bola 150 násobne zvýšená aktivita ALT a k prudkému poklesu došlo za tri dni a k normalizácii aktivít za 11 dní. **Štatisticky významný pokles hladín glykémie u diabetických cirhotikov po silymaríne podali Velussi et al [17], rovnako tomu bolo aj pri sledovaní HbA<sub>1c</sub>, ako aj hladín malondialdehydu ako markera lipoperoxidácie**, čo úzko súvisí s fibroprodukciami, a tiež pri hladinách bazálneho C-peptidu. Boigk et al [18] v experimentálnej práci sledovali hladiny aminoterminálneho propeptidu prokolagénu III po podávaní silymarínu. Dokázali tak zabrzdenie tvorby kolagénu pri včasnej a pokročilej sekundárnej biliárnej fibróze po úplnom uzatvorení choledochu u potkanov. Bhatia et al [19] sledovali účinok silymarínu a silibininu na rast nádorových buniek karcinómu prostaty, mammy a cervixu. Bol dokázaný inhibičný efekt na rast ľudských karcinómových buniek a na syntézu DNA. Na životnosť buniek nebol efekt zistený, okrem karcinómu cervixu. V súčasnosti sa čaká na výsledky klinických štúdií, ktoré prebiehajú [20].

#### Otázka č. 11

##### Ktoré hepatoprotektíva preskripčne neobmedzené majú zmysel na základe EBM?

Preskripčné obmedzenia liekov podliehajú zmenám a podľa najnovšej kategorizácie liekov a liečiv platnej od 1. 7. 2010 platí preskripčné obmedzenie pre p. o. fosfolipidy (Essentiale-forse N) a všetky silymarínové preparáty (Lagosa, Flavobion, Legalon) sú bez preskripčného obmedzenia.

Hepatoprotektíva sú veľmi obľúbené prakticky na celom svete a vyrába ich 229 firiem. Ich objektívny klinický účinok u ľudí býva hraničný, až nepreuká-

zaný. Nedávno publikované výsledky dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdie s esenciálnymi fosfolipidmi v populácii 789 amerických vojnových veteránov s abúzmom alkoholu a s biop-ticky potvrdenou fibrózou, resp. cirhózou pečene nenaplnili **ani pri dávkovaní 1 500 mg esenciálnych fosfolipidov denne očakávania a nepotvrdili hepatoprotektívnu či antifibrotickú účinnosť podávania fosfolipidov** [21].

Z 860 prác uvádzaných ako klinické štúdie iba 65 spĺňalo kritériá na ich hodnotenie. A z nich bolo 11 double-blind a 8 single-blind. Z prác venovaných silymarínu, silibininu či silikristínu bolo 5 multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných s 596 pacientmi a 255 kontrolami. Štyri práce priniesli pozitívne a jedna negatívne výsledky. Nebol zistený jednoznačný účinok na vírusové hepatitidy, hlavne na HCV, hoci napr. **v podskupine pacientov kohorty klinickej štúdie HALT-C, ktorí nereagovali na liečbu peginterferónom, liečba silymarínom viedla k zlepšeniu kvality života** (štatisticky významne menej častý výskyt únavy, nauzey, abdominálnych bolestí v oblasti pečene, anorexie, cefaley, bolestí svalov a kĺbov, pruritu, depresii a celkovo lepší pocit zdravia), hoci nedošlo k signifikantným zmenám v biochemických parametroch [22]. Nové svetlo do problematiky a novú nádej priniesli nedávno publikované výsledky podštúdie 2. fázy projektu SyNCH [25], ktorá skúmala farmakokinetiku silymarínu u necirhotických HCV pozitívnych pacientov nereagujúcich na predchádzajúcu liečbu interferónom. Práca poukázala na dôležitý klinický fakt, že k tomu, aby sa dosiahli relevantné, 24 hod pretrvávajúce plazmatické koncentrácie jednotlivých flavonoligandov obsiahnutých v silymaríne (najmä silybínov A a B), **je potrebná denná terapeutická dávka 700 mg silymarínu, pričom je potrebné ju aplikovať v rozdelených dávkach v 8-hod intervaloch** [23]. Aj táto dávka je však nižšia, ako je potrebné k dosiahnutiu takej koncentrácie hlavných flavonoli-

gandov, ktoré preukázali virostatický – inhibičný efekt silymarínu na replikáciu vírusu v podmienkach in vitro (potreba DTD > 2 100 mg/deň?). Že to však „funguje“ aj v klinike, preukázali novšie práce Ferenci et al [24] **u pacientov infikovaných HCV nereagujúcich na štandardnú kombinovanú liečbu interferón/ribavirín. Tým bol podávaný intravenózne silibinin v dávke 5, 10, 15, alebo 20 mg/kg** vo forme 4-hodinovej infúzie po dobu 14 dní. V závislosti od dávky došlo **k potlačeniu, resp. až vymiznutiu replikácie HCV-RNA pri dávke 15 – 20 mg/kg**, hoci táto sa však obnovila po ukončení liečby silibininom. Preto veľmi očakávame výsledky spomínaného klinického projektu SyNCH [25], ktorý by mal potvrdiť klinickú účinnosť silymarínu ako u HCV pacientov (HCV rameno štúdie), ako aj u NAFLD pacientov (NAFLD rameno štúdie). Výsledky sa očakávajú v druhej polovici 2010.

**Pri alkoholovom poškodení pečene** došlo po silymaríne **k poklesu AST** na hladine významnosti  $p = 0,01$ , aktivity ALP sa však nemenili. **Pri cirhóze pečene bola mortalita pri silymaríne 16,1 % a bez silymarínu 20,5 %**, čo nebolo štatisticky významné. **Celková mortalita na všetky hepatopatie bola po silymaríne 10 % a bez silymarínu 17,3 %** ( $p = 0,01$ ). Na základe EBM je primeraný výsledok účinku silymarínu **pri intoxikácii amanitami**.

#### Otázka č. 12

##### Liečba metabolického syndrómu u chronickej lézie pečene?

Treba zvážiť **riziko užívania liekov, ktoré vedú k steatóze/steatohepatitíde** (amiodaron, diltiazem, steroidy, tamoxifen...). **Komplexná liečba nadváhy/obezity**: prebieha štúdia s orlistatom, chirurgická liečba obezity má svoje riziká. **Liečba inzulínovej rezistencie** senzitivizéromi inzulínových receptorov (biquanidy, agonisty PPAR- $\gamma$ ). **Liečba dyslipoproteínmií** (agonisty PPAR- $\alpha$ , inhibitory 3-OH-3-metylglutaryl koenzýmu A). Patria sem už aj duálne agonisty PPAR- $\alpha$  +  $\gamma$  (glytazary). U pacientov s MS

a neobjasnenou eleváciou AST a ALT často dochádza k prerušeniu liečby. Nejde však o idiosynkratickú reakciu na statín a liečba by nemala byť prerušená, najmä ak elevácie aminotransferáz nepresiahnu 3-násobné zvýšenie referenčnej medze. **Liečba hypertenzie.** Vhodné sú ktorékoľvek skupiny antihypertenzív a ich kombinácie. Dôležité je dosiahnuť kontrolu hypertenzie a srdcovej frekvencie. **Urzodeoxycholová kyselina** má svoje indikačné oprávnenie, hlavne pri laboratórnych známkach cholestázy. **Antioxidanty**, aj keď boli podávané vo vysokých dávkach, nepriniesli očakávané efekty. **Hepatoprotektíva** (silymarín, S-adenozyl metionín) boli skúmané v pilotných, nekontrolovaných štúdiách bez histologických analýz a pohľad na ich podávanie zatiaľ nie je jednoznačný. Nedávno publikované výsledky štúdie Hajaghamohamadiho et al [26] **u pacientov s NAFLD s nízko dávkovaným silymarínom** v randomizovanom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní preukázali v **aktívnej skupine už po dvoch mesiacoch liečby štatisticky významný pokles AST a ALT.** Najväčšia nádej sa vkladá do **látok blokujúcich TNF $\alpha$**  (pentoxifylín) a **adiponektín** v adipocytotoch tak, aby došlo k redukcii viscerálneho tuku, poklesu voľných mastných kyselín a k zvýšeniu senzitivity na inzulín. Pretože pri vzniku MS hrá kľúčovú úlohu inzulínová rezistencia, je vhodné inšpirovať pacienta k zmene životného štýlu, ktorá by mohla inzulínovú rezistenciu upraviť [27]. Patrí sem **redukcia hmotnosti znížením energetického príjmu, zníženie konzumácie tukov pod 30 % energetického príjmu, nahradenie nasýtených tukov za nenasýtené, nahradenie tukov za zložené uhľovodany** do tej miery, aby **denný príjem vlákniny bol aspoň 15 gramov.** V strave by mal byť dostatok ovocia a zeleniny. **Telesné cvičenie by malo tvoriť najmenej 140 minút za týždeň** a základom je rýchla chôdza. Dôležitá je účasť na **pravidelných kontrolách, pri ktorých sa hodnotia liečebné opatrenia.**

## ZÁVER

Bolo šťastnou voľbou organizátorov odborných stretnutí venovaných metabolickému syndrómu, že zaradili do programu aj interaktívny blok otázok a odpovedí. Tak mali regionálni hepatológovia možnosť bližšie predstaviť svoju prácu kolegyniam a kolegom z praxe z rôznych odborov, hlavne z odboru všeobecného lekárstva. Z celého Slovenska prišlo organizátorom vopred 18 otázok, a pretože niektoré boli podobné, zhrnul som ich do 12 odpovedí. Snažil som sa tak odpovedať na všetky otázky. Okrem toho každý hepatológ odpovedal aj na otázky priamo z pléna a pri neformálnej diskusii aj po skončení sympózia. Mimoriadny záujem kolegyň a kolegov z praxe bol potešujúci a inšpirujúci. Je aj dôkazom, že hepatológia si pre svoj búrlivý rozvoj zaslúži špecializáciu tak, ako to bolo prijaté schválením koncepcie odboru hepatológie 5. marca 1998, čo bola udalosť v tom čase v medicínskom svete nevídaná.

## Literatúra

- Caldwell SH. Steatohepatitis (NASH and ASH). In: Leuschner U, James OF, Dancygier H et al (eds). Steatohepatitis (NASH and ASH). Dordecht: Kluwer Academic Publishers 2001.
- Di Sario A, Feliciangeli G, Bendia E et al. Diagnosis of liver fibrosis. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2004; 8(1): 11-18.
- Falkowski O, An HJ, lanus IA et al. Regeneration of hepatocyte "buds" in cirrhosis from intrabiliary stem cells. J Hepatol 2003; 39(3): 357-364.
- Wanless IR, Shiota K. The pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis and other fatty liver diseases: a four-step model including the role of lipid release and hepatic venular obstruction in the progression to cirrhosis. Semin Liver Dis 2004; 24(1): 99-106.
- Rockey DC. Noninvasive assessment of liver fibrosis and portal hypertension with transient elastography. Gastroenterology 2008; 134(1): 8-14.
- Reza T. Prevalence of and factors associated with hepatitis C infection among barbers in Rawalpindi City, Pakistan. J Gastroenterol Hepatol 2004; 19: 79-83.
- Husa P, Husová L. Léčba virových hepatitíd. Praha: Triton 2000.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention and metformine. N Engl J Med 2002; 346(6): 393-403.
- Ueno T, Sugawara H, Sujaku K et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. J Hepatol 1997; 27(1): 103-107.
- Charlton M. Obesity in potential living donor's: success with simplicity. Liver Transpl 2004; 10(6): 726-727.
- Adams LA, Angulo P. Treatment of non-alcoholic liver disease. Postgrad Med J 2006; 82(967): 315-322.
- Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease. Evidenced based gastroenterology. BMJ Publishing 2004: 393-403.
- Lirussi F, Vitturi N, Azzalini L et al. Perihepatic adipose tissue thickening. A new non-invasive marker of NAFLD? J Gastrointest Liver Dis 2009; 18: 61-66.
- Saller R, Brignoli R, Melzer J et al. An updated systemic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin. Forsch Komplementarmed 2008; 15: 9-20.
- Salmi HA, Sarna S. Effect of silymarin on chemical, functional and morphological alterations of the liver. A double-blind controlled study. Scand J Gastroenterol 1982; 17(4): 517-521.
- Jaroš F, Kašćák M. Incidencia a súčasná liečba cytotoxických cyklopeptidových (faloidných) otráv u gravidných žien. Vnitř Lék 1996; 42(6): 414-417.
- Velussi M, Cernigoj AM, De Monte A et al. Long term (12 month) treatment with anti-oxidant drug (silymarin) is effective on hyperinsulinemia, exogenous insulin need and malondialdehyde levels in cirrhotic diabetic patients. J Hepatol 1997; 26(4): 871-879.
- Boigk G, Stroedter L, Herbst H et al. Silymarin retards collagen accumulation in early and advanced biliary fibrosis secondary to complete bile duct obliteration in rats. Hepatology 1997; 26(3): 643-649.
- Bhatia N, Zhao J, Wolf DM et al. Inhibition of human carcinoma cell growth and DNA synthesis by silibinin, an active constituent of milk thistle: comparison with silymarin. Cancer Lett 1999; 147(1-2): 77-84.
- Ladas EJ, Kelly KM. Milk thistle: is there a role for its use as an adjunct therapy in patients with cancer? J Altern Complement Med 2003; 9(3): 411-416.
- Lieber CS, Weiss DG, Groszmann R et al. Veterans Affairs Cooperative Study 391 Group. II. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease. Alcohol Clin Exp Res 2003; 27(11): 1765-1772.
- Seeff LB, Curto TM, Szabo G et al. Herbal product use by persons enrolled in the hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis (HALT-C) Trial. Hepatology 2008; 47(2): 605-612.
- Hawke RL, Schrieber SJ, Soule TD et al. Silymarin ascending multiple oral dosing phase I study in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. J Clin Pharmacol 2010; 50(4): 434-449.

**24.** Ferenci P, Scherzer TM, Kerschner H et al. Silybinin is a potent antiviral agent in patients with chronic hepatitis C not responding to pegylated interferon/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2008; 135(5): 1561–1567.

**25.** Phase II trial of silymarin for patients with chronic hepatitis C who have failed conventional antiviral treatment (SyNCH). March 31, 2010. Dostupné z: <<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00680342>>.

**26.** Hajaghamohammadi AA, Ziaee A, Rafiei R. The efficacy of silymarin in decreasing transaminase activities in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled clinical trial. *Hepatitis Monthly* 2008; 8(3): 191–195.

**27.** Huang MA, Greenson JK, Chao C et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(5): 1072–1081.

**MUDr. Marián Kaščák, PhD.**

Fakulta zdravotníctva Trenčianskej  
univerzity A. Dubčeka v Trenčíne  
kascak@tnuni.sk