

# Metabolický syndróm a pečeň

M. Szántová

## Súhrn

Článok rozoberá metabolický syndróm (MS) z pohľadu hepatológa. S ohľadom na nové poznatky objasňuje súčasné chápanie MS a postavenie pečene v ňom. Novým aspektom je chápanie MS ako syndrómu inzulinovej rezistencie s chronickým subklinickým systémovým zápalovým procesom, vystupňovaným oxidačným stresom a protrombogénnym stavom. Steatóza pečene predstavuje orgánovú manifestáciu MS. V západných krajinách dnes postihuje až 1/3 populácie a charakterom rastu nadobúda pandemickú hrozbu. Nové poznatky o mechanizmoch poškodenia umožňujú modulovať aj terapeutické postupy. Základným opatrením je modifikácia stravovacích návykov a životného štýlu. Z hľadiska patogenetických mechanizmov sa kryštalizujú poznatky o účinnosti a komplexnosti pôsobenia silymarínu v liečbe MS a NAFLD/NASH. Spája komplexný protizápalový, antioxidantný, antifibrotický a metabolický účinok. Bezpečnú liečbu predstavujú metformín a statíny v nízkych dávkach za kontroly hepatálnych enzýmov.

## Kľúčové slová

prozápalové cytokíny – adipokíny – inzulinová rezistencia – NAFLD – NASH

## Summary

**Metabolic syndrome and the liver.** The paper discusses metabolic syndrome (MS) from the perspective of a hepatologist. On the background of new knowledge, it explains current understanding of MS and the role of the liver in MS. Perception of MS as a syndrome of insulin resistance with an underlying chronic subclinical systemic inflammatory process potentiated by oxidative stress and prothrombotic state represents a new perspective in discussions on MS. Hepatic steatosis is an organ manifestation of MS. It affects up to 1/3 of the population in western countries and its continuous rise suggests it is nearing a pandemic. New knowledge about the mechanisms behind this organ damage enables revision of therapeutic approaches. Modification of eating habits and life style represents the primary management approach. From the perspective of pathogenetic mechanisms, new evidence arises about silymarin and its substantial and multi-faceted effect in the treatment of MS and NAFLD/NASH; it combines anti-inflammatory, antioxidant, antifibrotic and metabolic effect. Metformin and low-dose statins, with liver enzymes monitoring, represent a safe treatment option.

## Keywords

proinflammatory cytokines – adipokines – insulin resistance – NAFLD – NASH

Metabolický syndróm (MS) je v centre pozornosti diabetológov, endokrinológov, kardiológov a internistov posledných 20 rokov. Prvú zmienku o MS v lekárskom písomníctve nachádzame v práci Kyliana z roku 1923 [1]. Jednotlivé fragmenty MS boli spočiatku skúmané samostatne z rôznych aspektov. Systematické štúdium MS začína až rokom 1988, kedy Gerald M. Reaven na kongrese Americkej diabetologickej spoločnosti v slávnostnej Bantingovej prednáške komplexne navrhol predstavu MS. Pod pojem MS zahrnul inzulinovú rezistenciu, hyperinzulinémiu, hypertenziu, zvýšený VLDL a znížený HDL cholesterol [2]. O rok neskôr ho Kaplan označil za „smrtiace kvarteto“, keďže jeho hlavné prejavy boli asociované s predčasnou mortalitou.

V úvode definovania MS sa lekári zaoberali predovšetkým jeho exogén-

nými fenotypovými prejavmi a k tomu, čo bolo vnútri tohto syndrómu, sa dospelo až systematickým štúdiom v priebehu ďalších rokov. Dnes je pohľad na MS diametrálne odlišný. Spolu s pohľadom na MS sa vyjasňujú stále širšie aspekty pohľadov na prejavy aj iných interných ochorení. Syntetický pohľad z nadhľadu nám ukazuje spoločné rysy rovnakých pochodov pri rôznych ochoreniach (zápalové pochody, proces fibrotizácie). V centre pozornosti MS je dnes tukové tkanivo, endotel a pečeň. Tieto tkanivá prostredníctvom humorálnych pôsobkov vyvolávajú následné bohaté spektrum fenotypových prejavov (inzulinová rezistencia, hyperglykémia, hypertenzia, zvýšená hladina zápalových markerov, znížená hladina HDL-C, zvýšená hladina LDL-C, zvýšená hladina triacylglycerolov, cirhóza pečene). Kľúčovým primárnym faktorom je dysbalancia

cytokínov vzniklá v dôsledku endotelovej dysfunkcie pri obezite. Táto iniciu je chronický prozápalový status, ktorý sa udržuje v zmysle *circulus vitiosus*.

Jednotlivé prejavy MS sa detailne skúmali z rôznych aspektov ešte pred definovaním MS. Už v roku 1978 prvá dáma slovenskej hepatológie prof. Brixová popisovala progresívny priebeh steatózy so zreteľnými fibrotickými zmenami pečene až u tretiny všetkých pacientov [3]. Upozorňovala na epidemiologickú závažnosť steatózy, ktorá bola prítomná u každého tretieho pacienta s nejasným hepatálnym ochorením.

Až o dva roky neskôr, keď J. Ludwig definoval nealkoholovú steatohepatitídu (NASH) ako súčasný výskyt diabetu, obezity, dysliproteinémie a steatohepatitídy, sa všeobecne uznalo, že nealkoholová steatóza pečene (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) môže pro-

gredovať do NASH, cirhózy pečene až hepatocelulárneho karcinómu. Trvalo 20 rokov, až bola NASH na konferencii National Institute of Health vo Washington (1998) označená za najčastejšie hepatálne ochorenie v rozvinutých krajinách. Vyčlenenie NASH z poolu steatózy, považovanej za benígne ochorenie, sa stalo kľúčovým momentom v hepatológii. Dnes je NASH popri vírusových hepatitídach najčastejšou indikáciou transplantácie pečene a najčastejším dôvodom hepatologického vyšetrenia. Kľúčovým pre stanovenie diagnózy NASH je biopsia pečene a následné histologické vyšetrenie. Nedostatok EBM dôkazov v liečbe NASH je daný malým arzenálom štúdií zahŕňajúcich morfológické vyšetrenie.

V klinickej praxi sa ujala **definícia MS** medzinárodnou diabetologickou spoločnosťou (IDF) z roku 2005, ktorá je jednoduchá a praktická. Kľúčovými sú prítomnosť centrálnej obezity (obvod pásu nad 80 cm u žien a nad 94 cm u mužov) plus dvoch kritérií: TAG > 1,7 mmol/l; HDL-C < 1,3 mmol u žien a < 1 mmol/l u mužov; sTK > 130 mmHg alebo dTK > 80 mmHg; glykémia nalačno > 5,6 mmol/l alebo diabetes mellitus [4].

**RIZIKÁ MS**

MS je asociovaný s 2- až 4-násobne zvýšeným rizikom NCMP, 3- až 4-násobne zvýšeným rizikom akútneho infarktu myokardu a 4- až 6-násobne zvýšeným rizikom DM 2. typu. Pandémia obezity, diabetu a chronických ochorení pečene postihuje 20 – 30 % populácie v USA i v Európe. Obezita je 6. najzávažnejším rizikovým faktorom ľudstva, trpí ňou viac ako 300 miliónov ľudí a viac ako 240 miliónov má diabetes. Každých 20 rokov stúpa prevalencia DM a obezity dvojnásobne. Chronické ochorenia pečene postihujú viac ako dve tretiny obéznych a diabetikov, všetkých obéznych diabetikov, ale vyskytujú sa aj u jednej tretiny osôb s normálnou hmotnosťou. U jednej tretiny až polovice môže ochorenie progredovať do fibrózy a v 15 – 20 % do cirhózy [5]. Priemerný čas vývoja do fibrózy/cirhózy je 10 – 15 ro-

kov. Vývoj do HCC je variabilný a závisí od etiológie (častejšie pri vírusovej hepatitíde B a C). Mortalita v dôsledku ochorenia pečene v horizonte 7 – 10 rokov je 12 – 25 % [5]. **Cirhóza pečene je najčastejšou príčinou smrti spomedzi nenádorových ochorení gastrointestinálneho traktu, v celkovom merítku 7. najčastejšou príčinou smrti v Európe a USA** [5]. Vrchol incidencie chronických ochorení pečene sa predpokladá v budúcom desaťročí spolu s nedostatkom donorov na transplantáciu pečene. Chronické ochorenia pečene asociované s MS skracujú 10-ročné prežitie o 12 – 41 % [5-7].

Na otázky, prečo a kedy sa MS manifestuje ako dôsledok aterosklerózy (IChS, IM, NCMP) a kedy NAFLD prejde do NASH, cirhózy pečene a HCC, dnes odpovedať nevieme. Poznáme však určité rizikové faktory, ktoré nám pomôžu identifikovať zvýšené riziko prechodu do NASH. Sú nimi pomer AST/ALT > 1, vek nad 50 rokov, pozitívna rodinná anamnéza, ženské pohlavie, denná konzumácia alkoholu, diabetes mellitus, BMI > 28 kg/m<sup>2</sup>, obsah železa v pečeni a individuálne faktory (imunita, vírusy, metabolizmus liekov).

Mechanizmy **hepatálneho poškodenia** znázorňuje schéma 1 [8]. Prirodzený priebeh hepatálneho poškodenia je rovnaký, nezávisle od prvotného iniciačného stimulu, ktorý vyvolal hepatálne poškodenie. **Predstavuje proces v smere:** zápal → fibróza → cirhóza. Kľúčovým iniciačným dejom je aktivácia hviezdicovej bunky s následnou secernáciou prozápalových cytokínov. Podstatnou súčasťou celého procesu je poškodenie mitochondrií – organely, ktorá je zodpovedná za tvorbu ATP (energie). Poškodenie mitochondrií v dôsledku zhoršenej beta oxidácie mastných kyselín vedie k tvorbe voľných kyslíkových radikálov a deplécii ATP [6]. Kľúčové mechanizmy poškodenia sú lipidová peroxidácia, poškodenie proteínov a DNA voľnými kyslíkovými radikálmi a následné zhoršenie respiračného reťazca (schéma 1).

**Endotel sinusoidov** a subendotelový priestor (teda aj pečeň) patria k podstatným zložkám metabolického syndrómu. Prostredníctvom produkovaných chemokínov roznášaných krvným prúdom do celého organizmu určujú charakter zápalovej odpovede. Pečeň sa v dneš-

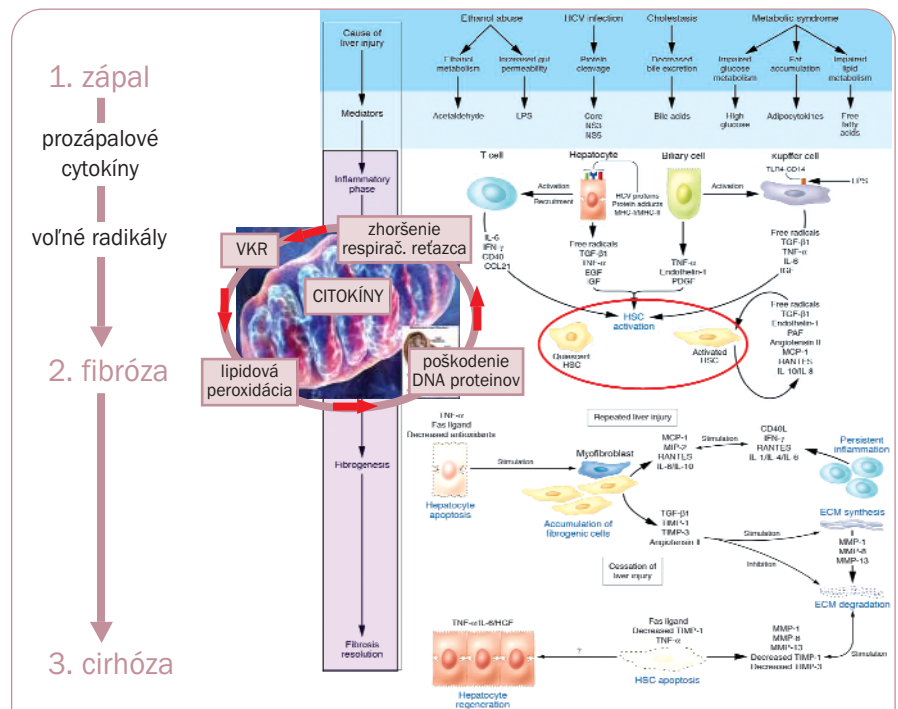


Schéma 1. Prirodzený priebeh hepatálneho poškodenia (upravené podľa Battallera a Lyn Patricka).

nom nazeraní dostala do centra MS. Nahromadenie voľných mastných kyselín (VMK) je príčinou vzniku inzulínovej rezistencie (IR) v pečeni, ktorá indukuje inzulínovú rezistenciu v celom organizme (schéma 2).

**Biele tukové tkanivo** je endokrinným orgánom, ktorý secernuje viac ako 50 účinných látok. Z nich najdôležitejšie sú leptín a adiponektín. Pri obezite zisťujeme u pacientov zvýšenú hladinu leptínu, ktorý pôsobí proaterogénne a prodiabetogénne, a zníženú hladinu kontraproduktívneho adiponektínu. Dôsledkom je zápal cievnej steny a vývoj inzulínovej rezistencie vo svaloch, pečeni a tukovom tkanive. U neobéznych osôb je dominantným adipokínom adiponektín, ktorý má antiaterogénny a antidiabetogénny účinok, ovplyvňuje cievnu remodeláciu, zlepšuje inzulínovú senzitivitu a znižuje glukoneogénu v pečeni. Uľahčuje transport mastných kyselín do mitochondrií za účelom betaoxidácie a súčasne suprimuje hepatálnu syntézu mastných kyselín [6].

Z tohto pohľadu môžeme MS označiť za adipopatiu, pretože primárnou štrukturálnou zmenou, ktorá iniciuje ďalšie zmeny v organizme, je viscerálna obezita. Tá indukuje inzulínovú rezistenciu. Dôsledkom inzulínovej rezistencie je zvýšená sekrecia leptínu a TNF $\alpha$ , ktoré aktivujú ďalšie prozápalové a proaterogénne adipokíny a zablokujú uvoľňovanie inzulínových senzitivizérov a protizápalových cytokínov. Vplyvom dysregulácie funkcie bieleho tukového tkaniva dochádza ku zvýšeniu hladiny ďalších prozápalových cytokínov (IL-6, leptín, rezistín, RBP-4, PAI-1, angiotenzín II) s vývojom následných orgánových zmien. Následkami tejto cytokínovej dysbalancie je vývoj inzulínovej rezistencie, poruchy glukózovej tolerancie až diabetu, endotelovej dysfunkcie, hypertenzie, dyslipoproteinémie s tvorbou aterosklerotického plátu. Zistilo sa, že znížená hladina adiponektínu je veľmi dobrým diagnostickým markerom MS. Odráža periférnu a hepatálnu inzulínorezistenciu [10]. Uvažuje sa, že hypoadiponektinémia môže zohrávať rolu pri

progresii pečeňového ochorenia [10]. Podľa niektorých štúdií je tiež markerom, ktorý rozlíši NAFLD od NASH [11].

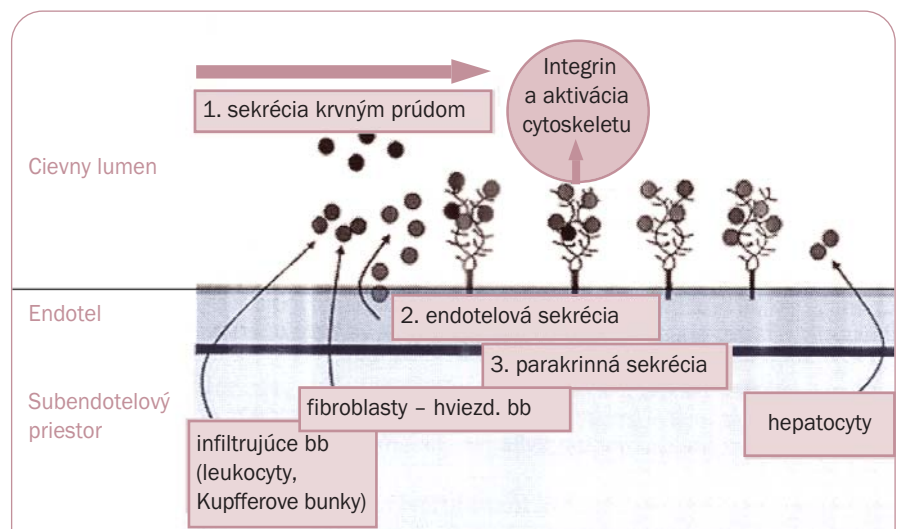
MS z dnešného pohľadu predstavuje nielen abdominálnu obezitu, inzulínovú rezistenciu a hypertenziu, ale aj **chronický subklinický systémový prozápalový stav** podmienený vystupňovaným oxidačným stresom [1]. Prejavmi zápalovej reakcie sú zvýšené hladiny IL-6, TNF $\alpha$ , CRP, fibrinogénu a PAI-1 [9,12]. Dôsledkom je vyvolanie a udržiavanie chronického protrombotického stavu [9,12].

**PRINCÍPY LIEČBY MS A NASH**

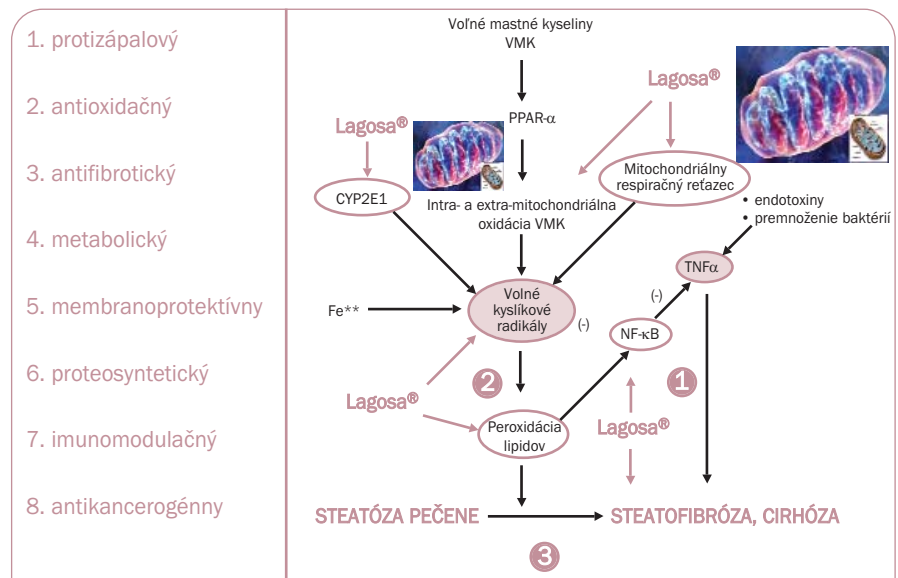
Princípy liečby MS a NASH zahŕňajú:

1. liečbu rizikových faktorov (MS),
2. ochranu hepatocytov,
3. použitie potenciálne hepatotoxických liekov (schéma 3).

Základom liečby MS a NAFLD je **nefarmakologický prístup**. Liečba rizikových faktorov spočíva v liečbe obezity, diabetu, hyperlipoproteinémie a hypertenzie. Vo farmakoterapii hypertenzie uprednostňujeme sartany, karvedilol, centrálné pôsobiace a metabolicky neutrálne antihypertenzíva.



**Schéma 2. Schematické znázornenie sekrecie chemokínov endotelom a subendotelovým priestorom (podľa Lalora).**



**Schéma 3. Schematické znázornenie účinkov silymarínu podľa mechanizmu účinku.**

Neodmysliteľné súčasťou liečby sú **diéta a cvičenie** prevažne **aeróbného** charakteru a komplexná **modifikácia životného štýlu**, najmä stravovacích a pohybových návykov. Cieľom je dosiahnutie zníženia príjmu a zvýšenia výdaja energie s cieľom postupnej straty hmotnosti, ktorá vedie k zlepšeniu biochémie aj histológie. Strata 500 g až 1 kg za týždeň je účinná a bezpečná. Rýchla strata hmotnosti vedie k vývoju pericelulárnej a portálnej fibrózy, biliárnej stázy a fokálnej nekrózy. Energetický príjem by mal byť nižší ako 1 200 kcal/deň. Odporúča sa diéta s nízkym glykemickým indexom, ktorá je účinnejšia v redukcii hmotnosti ako nízkotuková diéta. Tuky by mali tvoriť menej ako 30 % energetického príjmu. Tuky je treba nahradiť komplexnými sacharidmi. Surované tuky je treba nahradiť nenasýtenými. Odporúča sa príjem minimálne 15 g vlákniny denne a zvýšený príjem ovocia a zeleniny. Strata hmotnosti je najúčinnější liečebný prostriedok. Vhodnými aktivitami sú rýchla chôdza, plávanie, bicyklovanie a aeróbne cvičenie v trvaní minimálne 20 min denne. Dôležitý je monitoring efektivity opatrení so zaznamenávaním do dokumentácie a psychologickou podporou pacienta.

Ochrana hepatocytov spočíva v použití hepatík, ktoré majú EBM dôkazy. Takýmto liečivom je silymarín, používaný v medicíne už viac ako 2 500 rokov, od doby Plínia staršieho. Od empirickej skúsenosti získavanej po tisícročia dnes začíname poznávať mechanizmy účinkov. Silymarín predstavuje etiopatogenetickú liečbu MS. Má protizápalové, antioxidantné, antifibrotické a metabolické účinky (schéma 3).

**Protizápalové účinky** spočívajú v inhibícii induktorov zápalu: TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , NF $\kappa$ B, iNOS v makrofágoch, aktivácie CD8+ lymfocytov, expresie adhezívnych molekúl (E-selektín), aktivity NK-buniek a tvorby LTB4 (schéma 4). Štúdie potvrdili významné **antioxidačné** účinky. Silymarín odstraňuje voľné kyslíkové radikály – hydroxylové radikály (scavenger efekt), zabraňuje oxidačné-

mu poškodeniu  $\beta$ -buniek pankreasu, zvyšuje aktivitu antioxidantných enzýmov (superoxiddismutázy, glutatiónperoxidázy a katalázy) a zároveň znižuje hladiny nebezpečného malóndialdehydu, znižuje lipoperoxidáciu v pečeni (pri deplécii glutatiónu a intoxikácii etanolom) a oxidovateľnosť LDL [13]. Štúdie potvrdili **antifibrotické** účinky na mnohých úrovniach: inhibícia syntézy prokolagénu- $\alpha$ -1a, redukcia celkového obsahu kolagénu v pečeni a zníženie fosfatidylinozitol-3-fosfátu [14]. Pozitívne **metabolické** účinky sú dôsledkom zlepšenej využitia glukózy. Výsledkom je zníženie glykémie nalačno/postprandiálne i glykozylovaného hemoglobínu, zníženie cholesterolu v sére, LDL-C a TAG a zvýšenie HDL-C. Potvrzuje to Velussiho štúdia: redukcia glykémie o 14,6 %, glykozúrie o 40,5 %, HbA<sub>1c</sub> o 0,6 %, inzulínémie nalačno o 40 %, dennej potreby inzulínu o 23 %, malóndialdehydu o 29 % a C-peptidu o 14,7 % [15]. Silymarín účinkuje na prozápalové cytokíny na rôznych úrovniach s cieľom indukovať apoptózu hviezdicových buniek.

Ďalšie účinky silymarínu zahŕňajú **membránoprotektívny** (stabilizuje membrány, inhibuje vychytávanie toxínov), **proteosyntetický** (akceleruje delenie buniek, zlepšuje parenchýmovú regene-

ráciu), **imunomodulačný** a **antikancerogénny** (ovplyvňuje bunkový cyklus, inhibuje rast, inhibuje angiogénu, indukuje apoptózu, inhibuje invazívnu infiltráciu a vznik metastáz) [16,17]. Pôsobí na kľúčové štruktúry buniek: bunkové membrány, mitochondrie, jadro, extracelulárnu matrix [13,18]. Pozitívne účinky sprostredkujú aj lymfocyty a makrofágy.

V štúdií Ferenciho et al viedol silymarín v porovnaní s placebom k predĺženiu dĺžky života u pacientov s cirhózou o 25 % v 4. roku sledovania [19]. V Sallerovej metaanalýze, do ktorej bolo zahrnutých 2 170 pacientov z 5 štúdií, viedol silymarín k zníženiu rizika hepatálnej mortality pri cirhóze o 7,3 % v porovnaní s placebom (19). V štúdií HALT-C (Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis) bol silymarín najužívanejším rastlinným produktom [20].

Podľa EBM má silymarín dobrú vedeckú podporu pre použitie (úroveň B) pri chronickej hepatitíde a cirhóze pečene. Dnes nie sú štúdie a teda ani dôkazy o použití silymarínu pri akútnej vírusovej hepatitíde, otrave muchotrávkou zelenou (*Amanita phalloides*), rakovine, diabete mellitu u pacientov s cirhózou, hypercholesterolémiou, liekovom či toxickým poškodení pečene

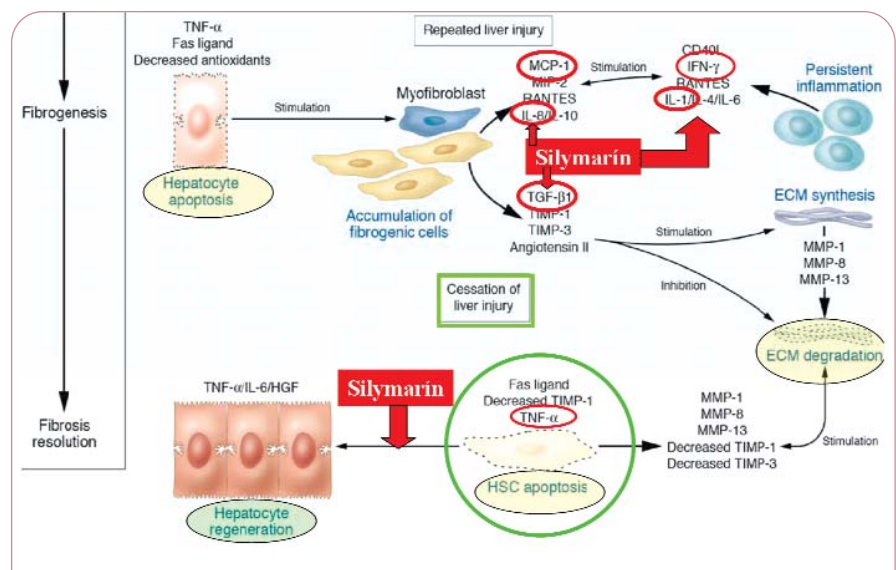


Schéma 4. Schématické znázornenie miest pôsobenia silymarínu v pečeni. Vložené do schémy R. Batallera.



## 1. NEFARMAKOLOGICKÁ

### 1.1. Úprava životosprávy

- príjem ↓ 1 200 kcal/deň
- diéta s nízkym glykemickým indexom
- tuky ↓ 30 % energetického príjmu
- nahradíť tuky komplexnými sacharidmi
- nahradíť saturované tuky nenasýtenými
- trans-formy MK ↑ 2 g/deň
- minim. 15 g vlákniny denne
- ovocie, zelenina

### 1.2. Cvičenie

- aeróbne
- minim. 20 min denne/140 min týždenne:
  - rýchla chôdza
  - plávanie
  - bicyklovanie

### 1.3. Psychologická podpora

- pravidelné konzultácie
- sledovanie účinnosti liečebných opatrení
- autogénny tréning
- pozitívna stimulácia

#### Cieľ:

strata hmotnosti 500 g – 1 kg/týždeň

## 2. FARMAKOLOGICKÁ

### 2.1 Liečba RF (MS)

- obezita
- DM
- HLP
- hypertenzia

### 2.2 Ochrana hepatocytov

- silymarín

### 2.3. Potenciálne hepatotoxické lieky

- statíny
- metformín

## 3. CHIRURGICKÁ

- bandáž žalúdka
- transplantácia pečene

Primum: Noli nocere!

Tab. 1. Liečebné opatrenia u pacienta s MS a NAFLD.

(úroveň C). Ani v budúcnosti nemôžeme očakávať štúdie u pacientov s otravou muchotrávkou alebo pri liekovom či toxickom poškodení pečene, keďže je eticky neprípustné vytvoriť placebo kontrolovaný súbor. Štúdia s akútnymi vírusovými hepatitídami prebieha. V štúdiu non-responderov s chronickou vírusovou hepatitídou C sa po intravenózne aplikácii silybinínu dosiahla významná redukcia vírusovej nálože pri konkomitantnej liečbe pegylovaným interferónom a ribavirínom [21].

Vychádzajúc z výsledkov farmakokinetiky a vykonaných štúdií je **optimálna dávka silymarínu 600 – 800 mg/deň** [13,19]. Biologická dostupnosť silymarínu začína od dávky 800 mg.

Perspektívu silymarínu podčiarkujú prebiehajúce a plánované štúdie u pacientov s hepatotoxickou chemoterapiou, s rastlinnými/liekovými interakciami pri HIV, s hepatitídou C rezistent-

nou na interferón/ribavirín, s ovariálnym karcinómom s cieľom prevencie sérologickej rekurencie, s karcinómom prostaty a s akútnou vírusovou hepatitídou B, C, D a E [19].

**Liečba rizikových faktorov zahŕňa liečbu obezity, dyslipoproteínémie a diabetu mellitu** (tab. 1). **Nefarmakologická** liečba je základným a podstatným pilierom v ovplyvnení RF. Ide o najúčinnejšiu a zároveň najbezpečnejšiu liečbu. Farmakologická liečba predstavuje až druhú líniu, v prípade, že nefarmakologickým prístupom nedosiahneme žiadaný efekt. K farmakologickému ovplyvneniu obezity je k dispozícii orlistat, ktorý popri redukcii hmotnosti znižuje transaminázy i glykozylovaný hemoglobín. Dnes stále nie je jasné, či je táto liečba prínosom pre pacientov s NASH. V prípade morbidnej obezity s BMI ≥ 40 kg/m<sup>2</sup> prichádza do úvahy chirurgická bandáž žalúdka.

K farmakologickej liečbe **dyslipoproteínémie** (DLP) pristupujeme až po vyčerpaní nefarmakologických možností. Zvýšenie aminotransferáz je často dôsledkom NASH/NAFLD. Prehľadná 7-ročná americká štúdia (1988 – 1994) zistila asymptomatické zvýšenie aminotransferáz u 7,9 % americkej populácie [22]. Hladiny aminotransferáz podliehajú určitým cyklickým zmenám u zdravých ľudí i u pacientov s hepatálnym ochorením [23–25].

Zvyšovanie aminotransferáz rastie úmerne so stúpajúcou dávkou statínu. Na základe metaanalýzy incidencie zvýšených aminotransferáz 6 veľkých statínových štúdií (više 70 000 pacientov) sa odporúča odlišovať transaminitídu od hepatotoxicity [26]. Pravú hepatotoxicitu určuje zvýšenie aminotransferáz na 10-násobok horného limitu normy. Statínom indukované akútne hepatálne zlyhanie je extrémne raritné (1 na 114 000 paciento-rokov pri lovestatíne), čo je porovnateľné s ostatnou populáciou (1 : 130 000 paciento-rokov). V priebehu 12-ročného obdobia sa v USA vyskytli tri fulminantné hepatálne zlyhanie asociované so statínom z 51 741 transplantovaných pacientov [27]. Najčastejšou príčinou hepatotoxicity je komorbidity pacientov a konkomitantná liečba preparátmi, ktoré interagujú so statínom a môžu indukovať hepatotoxicitu [28]. Pojem transaminitída označuje abnormality hepatálnych enzýmov bez dokázanej hepatotoxicity. Priemerná incidencia zvýšenia aminotransferáz nad 3-násobok horného limitu normy sa pozorovala u menej ako 1 % pacientov s nízkymi až strednými dávkami statínu. Pri vysokých dávkach statínu stúpa incidencia transaminitídy na 2 – 3 % [26]. Incidencia zvýšenia aminotransferáz je podobná u všetkých statínov napriek rozdielnym farmakokinetickým vlastnostiam [26]. Postup pri transaminitíde odporúčený Mayo klinikou znázorňuje schéma 5.

V prípade dominantnej hypercholesterolémie je bezpečná liečba statínom v nízkej dávke za monitorovania hepatálnych testov. Dávku je potrebné

titrovať od najnižších dávok za sledovania hepatálnych testov. Švédska štúdia na súbore 68 pacientov s obezitou, diabetom a NAFLD potvrdila významnú redukciu hepatálnej steatózy a nižšiu progresiu fibrózy pri liečbe statínom v porovnaní bez statínu 10 – 16 rokov po úvodnej biopsii [25]. Dallaská srdcová štúdia na súbore 2 264 pacientov užívajúcich statín nezistila vyšší podiel steatózy v porovnaní s kontrolnou skupinou [29].

U asymptomatických pacientov s izolovaným zvýšením transamináz by sa liečba statínom nemala prerušiť. Pri nedostatočnom účinku monoterapie je možné zvážiť kombináciu statín + ezetimib alebo statín + kyselina nikotínová.

Hypertriacylglycerolemia je častým sprievodným javom MS a NAFLD a všeobecne býva indikáciou k liečbe fibrátom. Avšak bezpečnosť použitia fibrátu nebola doposiaľ u pacientov s NASH vyhodnotená. Definitívne stanovisko k ich použitiu v tejto indikácii zatiaľ nemáme. Potrebné je ďalšie klinické sledovanie a štúdie.

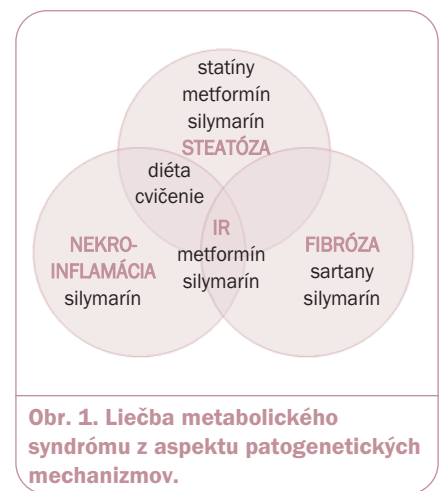
Aj v liečbe DM sú prvoradé diétne a režimové opatrenia. Na druhom mieste je farmakologická liečba. Metformín predstavuje etiopatogenetický prístup, pretože zvýšená inzulínová rezistencia je hlavným patogenetickým faktorom (obr. 1). Štúdie dokázali redukciu aminotransferáz, inzulínovej rezistencie, zmenšenie objemu pečene pri ultrasonografickom vyšetrení, zníženie obsahu tuku, nekroinflammácie a fibrózy v histologickom náleze, a zníženia obsahu hepatálneho tuku na MR spektroskopii. Škótska štúdia potvrdila bezpečnosť metformínu aj u pacientov s ľahkým hepatálnym alebo renálnym poškodením [30].

Tiazolidíndióny zlepšujú inzulínovú senzitivitu prostredníctvom selektívneho agonizmu receptora pre PPAR $\gamma$ . V štúdiách sa zistilo zníženie aminotransferáz, zlepšenie histologického nálezu (steatóza, bunkové poškodenie, zápal, fibróza, dokonca až vymiznutie NASH v histologickom náleze), zníženie bunkového objemu a tuku v pečeni

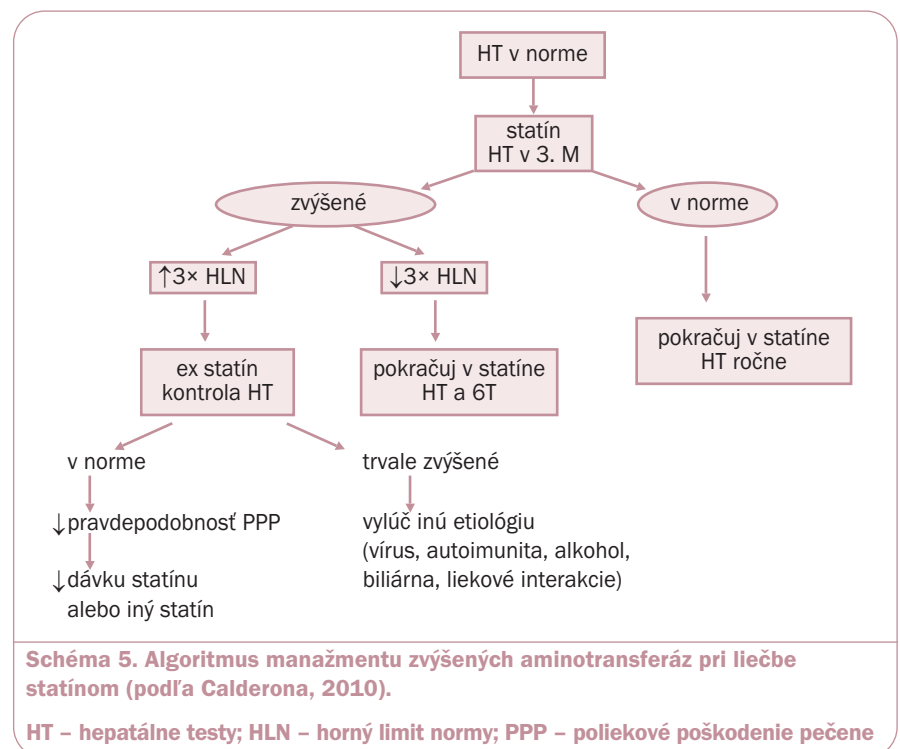
v MR obraze. Závažným nežiaducim účinkom boli prípady akútneho hepatálneho zlyhania v dôsledku idiosyncratickej hepatitídy (troglitazon, pioglitazon, rosiglitazon), ktoré viedli k stiahnutiu troglitazonu z trhu. Menej významným je hmotnostný prírastok o 1,5 – 2,5 kg, ktorý pretrváva i po ukončení liečby. Podmienečný je nielen v dôsledku retencie tekutín, ale i redistribúcie tuku. Zníženie podielu viscerálneho tuku a zvýšenie podielu subkutánneho tuku môže byť asociované so zvýšením kardiovaskulárnej mortality [32]. Aj keď postmarketingové štúdie s rosiglitazonom zahŕňajúce viac ako milión pacientov nezistili zvýšené riziko hepatotoxicity, objavili sa ojedinelé kauzistiky s akútnou hepatotoxicitou vrátane jedného úmrtia [31]. S ohľadom na to hepatológovia odporúčajú nebrať tiazolidíndióny pri NASH na ľahkú váhu [32]. Liečba nie je indikovaná u pacientov s ALT nad 2,5-násobok normy. Pri 2krát po sebe zaznamenanom vzostupe ALT nad 3-násobok normy je nutná liečbu zastaviť [31]. Na použitie a odporúčanie tiazolidíndiónov 2. generácie (rosiglitazon, pioglitazon) pri NASH dnes

nemáme dostatok dôkazov a v prípade NAFLD musíme byť obozretní.

Algoritmus liečby NASH zahŕňa nefarmakologické opatrenia (diéta, cvičenie, modifikácia životného štýlu a psychologická podpora) a farmakologickú liečbu rizikových faktorov (hyperlipoproteínémie, DM a obezity) za sledovania transamináz v kombinácii s hepatikami s EBM dôkazmi (silymarín). Silymarín svojimi mechanizmami účinkov pôsobí komplexne v niekoľkých rovinách na endotelovej i subendotelovej úrovni a mal by byť súčasťou liečby NAFLD/



**Obr. 1. Liečba metabolického syndrómu z aspektu patogenetických mechanizmov.**



**Schéma 5. Algoritmus manažmentu zvýšených aminotransferáz pri liečbe statínom (podľa Calderona, 2010).**

HT – hepatálne testy; HLN – horný limit normy; PPP – poliekové poškodenie pečene

NASH. Pre ďalšiu antioxidantnú terapiu (napr. vitamín E) a alternatívnu terapiu, napr. výživovými doplnkami, nie sú dôkazy EBM. Výživový doplnok nám neposkytuje záruku obsahu účinných látok a zachovania ich aktívnych foriem a dodržania správnej výrobných praxe. Pri voľbe a manažmente farmakoterapie by mala zostať prvoradou snaha neškodíť pacientovi.

V budúcnosti možno očakávať určitú perspektívu od antifibrotík skúmaných v experimentálnych štúdiách (inhibítory angiotenzínu, kolchicín, kortikosteroidy, inhibítory endotelínu, interferón alfa, IL-10, pentoxifylín, fosfatidylcholín, antagonisy PPAR, S-adenozylmetionín, sho-saiko-to, inhibítory TGF beta1 a tokoferol) [8]. Uvažuje sa tiež o využití adiponektínu a cytokínov ako potenciálnych terapeutických možnostiach pri NASH. V experimentálnych štúdiách viedol adiponektín k regresii steatohepatitídy [33]. Až budúcnosť a klinické štúdie ukážu ich reálny význam pre klinickú prax.

## Literatúra

- Kylin E. Studien über das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämiesyndrom. Zentralblatt für Innere Medizin 1923; 44: 105-127.
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37(12): 1595-1607.
- Brixová E. Problém steatózy pečene v experimente a klinike. Bratislava: Doktorská dizertačná práca 1978.
- International Diabetes Federation. April 14, 2005. Dostupné z: <<http://www.idf.org/webdata/docs/Metab-syndrome-def.pdf>>.
- Novo E, Parola M. Redox mechanisms in hepatic chronic wound healing and fibrogenesis. Fibrogenesis Tissue Repair 2008; 1(1): 5.
- Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. Hepatology 2006; 43 (2 Suppl 1): S99-S112.
- Patrick L. Nonalcoholic fatty liver disease: relationship to insulin sensitivity and oxidative stress. Treatment approaches using vitamin E, magnesium and betaine. Altern Med Rev 2002; 7(4): 276-291.
- Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. J Clin Invest 2005; 115(2): 209-218.
- Lalor PF, Faint J, Aarbodet Y et al. The role of cytokines and chemokines in the development of steatohepatitis. Semin Liver Dis 2007; 27(2): 173-193.
- Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Gonzalez-Gonzalez JA et al. Liver cirrhosis and diabetes: risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. World J Gastroenterol 2009; 15(3): 280-288.
- Hui J, Hodge A, Farrell GC et al. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? Hepatology 2004; 40(1): 46-54.
- Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S et al. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. Diabetes Metab 2008; 34(1): 2-11.
- Saller R, Melzer J, Reichling J et al. An updated systematic review of the pharmacology of silymarin. Forsch Komplementarmed 2007; 14(2): 70-80.
- Trappoliere M, Caligiuri A, Schmid M et al. Silybin, a component of silymarin, exerts anti-inflammatory and anti-fibrogenic effects on human hepatic stellate cells. J Hepatol 2009; 50(6): 1102-1111.
- Velussi M, Cernigoi AM, De Monte A et al. Long-term (12 months) treatment with an 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.
- Mayer EK, Myers RP, Lee SS. Silymarin treatment of viral hepatitis: a systematic review. J Viral Hepat 2005; 12(6): 559-567.
- Tamayo C, Diamond S. Review of clinical trials evaluating safety and efficacy of milk thistle (Silybum marianum L. Gaertn). Integr Cancer Ther 2007; 6(2): 146-157.
- Pradhan SC, Girish C. Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine. Indian J Med Res 2006; 124(5): 491-504.
- Saller R, Brignoli R, Melzer J et al. An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin. Forsch Komplementarmed 2008; 15(1): 9-20.
- 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.
- Ferenci P, Scherzer TM, Kerschner H. Intravenous silybinin for treatment of patients with chronic hepatitis C not responding to peginterferon/ribavirin therapy. 45th Annual Meeting of European Association for the study of the Liver. Viedeň, Rakúsko. Satelitné sympóziu Rottapharm/Madaus, 15. 4. 2010. Zborník prednášok: New perspective in the clinical use of Silymarin/Silibinin.
- Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. Am J Gastroenterol 2003; 98(5): 960-967.
- Schiff ER, Concha R. The paradox of treating liver disease with potentially hepatotoxic drugs. Dostupné z: <<http://clinicaloptions.com/layouts/CCO.Web.aspx?path=CCO/hepatitis/annual+update>>.
- Kashi MR, Torres DM, Harrison SA. Current and emerging therapies in nonalcoholic fatty liver disease. Semin Liver Dis 2008; 28(4): 396-406.
- Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL et al. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study. J Hepatol 2007; 47(1): 135-141.
- Calderon RM, Cubeddu LX, Goldberg RB et al. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma. Mayo Clin Proc 2010; 85(4): 349-356.
- Russo MW, Galanko JA, Shrestha R et al. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. Liver Transpl 2004; 10(8): 1018-1023.
- Charles EC, Olson KL, Sandhoff BJ et al. Evaluation of cases of severe statin-related transaminitis within a large health maintenance organization. Am J Med 2005; 118(6): 618-624.
- Browning JD. Statins and hepatic steatosis: perspectives from the Dallas Heart Study. Hepatology 2006; 44(2): 466-471.
- Cortez-Pinto H, de Moura MC, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis: from cell biology to clinical practice. J Hepatol 2006; 44(1): 197-208.
- Reynaert H, Geerts A, Henrion J. Review article: the treatment of non-alcoholic steatohepatitis with thiazolidinediones. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22(10): 897-905.
- Dufour JF. NASH and thiazolidinediones: not to be taken lightly. J Hepatol 2007; 47(4): 451-453.
- Xu A, Wang Y, Keshaw H et al. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease in mice. J Clin Invest 2003; 112: 91-100.

Práca vznikla s podporou grantu VEGA 1/0188/08.

doc. MUDr. Mária Szántová, PhD.

III. Interná klinika LF UK Bratislava  
maria.szantova@fnderera.sk