

# Metabolický syndróm a pečeň

M. Szántová

## Súhrn

Metabolický syndróm (MS) z pohľadu hepatológa a nových poznatkov nadobudnutých v priebehu jeho poznávania. Tukové tkanivo je primárnym iniciátorom MS. Obezita indukuje zápal tukového tkaniva prostredníctvom leptínu a ďalších prozápalových cytokínov. MS charakterizuje subklinický chronický prozápalový protrombogénny stav s aterogénnou dyslipidémiou a inzulínovou rezistenciou. Pečeň, ako centrum metabolizmu tukov a cukrov, je spúšťačom dejov, ktoré udržiavajú tento zápalový proces za spoluúčasti endotelu. Na subcelulárnej úrovni je iniciačným procesom stres endoplazmatického retikula, ktorý vyvoláva dysfunkciu mitochondrií. Liečba MS z hľadiska etiopatogenézy predstavuje redukciu hmotnosti, pravidelné cvičenie, úpravu stravovacích a režimových návykov, ovplyvnenie inzulínrezistencie metformínom, aterogénnej dyslipoproteínémie statínom a silymarín s antioxidantným, antifibrotickým, metabolickým a protizápalovým účinkom. Silymarín pôsobí v mieste kľúčových spúšťačov zápalu – NF- $\kappa$ B a v mieste zrodu oxidačného stresu – na úrovni endoplazmatického retikula a mitochondrií. Je účinným prírodným antioxidantom s antidiabetogénnym, hypolipidemickým, imunomodulačným a antikancerogénnym účinkom. Predpokladom úspechu je motivácia pacienta, pozitívna stimulácia a získanie compliance pre liečbu.

## Kľúčové slová

metabolický syndróm – inzulínová rezistencia – obezita – cytokíny

## Summary

**Metabolic syndrome and the liver.** Metabolic syndrome (MS) is reviewed from a perspective of a hepatologist and a new knowledge obtained in the course of clinical practice. Fat tissue is the primary initiator of MS. Obesity induces an inflammation of the fat tissue through leptin and other pro-inflammatory cytokines. MS is characterized by a subclinical chronic pro-inflammatory pro-thrombogenic state with atherogenic dyslipidemia and insulin resistance. The liver as the centre of lipid and carbohydrate metabolism initiates the processes that sustain this inflammatory process facilitated by the endothelium. A stress of the endoplasmatic reticulum, causing mitochondrial dysfunction, launches the process at subcellular level. Treatment of MS with respect to etiopathogenesis requires weight reduction, regular exercise, life style changes, insulin resistance management with metformin, atherogenic dyslipoproteinemia management with a statin and silymarin. Silymarin has antioxidative, antifibrotic, metabolic and antiinflammatory effects. It acts at the level of key inflammation initiators - NF- $\kappa$ B and at the site of oxidative stress initiation - at the level of the endoplasmatic reticulum and mitochondria. It is an affective natural antioxidant with an antidiabetic, hypolipidemic, immunomodulatory and anticancerogenic effect. Patient motivation, positive stimulation and treatment compliance are prerequisite to treatment success.

## Keywords

metabolic syndrome – insulin resistance – obesity – cytokines

Metabolický syndróm (MS) je centrom intenzívneho medicínskeho štúdia od roku 1988, kedy bol definovaný Geraldom Reavenom. Skutočný záujem o MS sa formoval už desaťročie predtým – v čase, keď profesor Ludwig definuje NASH (nealkoholovú steatohepatitídu) ako súbor prejavov MS s rizikom vyústenia do cirhózy pečene [1]. Pečeň, ako centrum metabolizmu tukov a cukrov, bola skúmaná z hľadiska funkčných a morfológických zmien pri steatóze aj na poli slovenskej hepatológie (prof. Eva Brixová, akad. T. R. Niederland) už v 70. rokoch. Tak, ako to naši učitelia tušili, dnes sa zhromažďujú dôkazy, že pečeň je ústredným orgánom v kolotoči metabolického syndrómu.

História a umenie nám zanechali dôkazy, že MS tu bol aj v dávnej minulosti. Kým v minulosti bol skôr sporadický, dnes sa stáva pravidlom a sprievodným znakom rozvinutej spoločnosti. Dnes postihuje tretinu západnej populácie a polovicu ohrozuje. Akceptácia životného štýlu, stravovacích návykov a redukcia pohybu umožnila jeho nárast do pandemických rozmerov. Fenotypovými prejavmi MS sú inzulínová rezistencia, abdominálna obezita, hypertenzia, v laboratórnom obraze hypertriacylglycerolémia, zvýšený LDL-C, znížený HDL-C, hyperglykémia a znaky chronického prozápalového stavu. Klinickými dôsledkami sú DM 2. typu, kardiovaskulárne ochorenia a v dlhodobom časovom hori-

zonte i cirhóza pečene. Iniciátorom MS je cytokínová dysbalancia indukovaná obezitou. Hlavnými hráčmi sú tukové tkanivo, endotel a pečeň, na subcelulárnej úrovni endoplazmatické retikulum a mitochondrie.

**IDF definovala v roku 2004 MS prítomnosťou centrálnou obezity (obvod pásu nad 80 cm u žien a nad 94 cm u mužov) plus dvoch kritérií:**

- triacylglyceroly nad 1,7 mmol/l;
- HDL-C < 1,3 mmol/l u žien a < 1 mmol/l u mužov;
- sTK > 130 mmHg alebo dTK > 80 mmHg;
- glykémia nalačno > 5,6 mmol/l alebo DM [2].

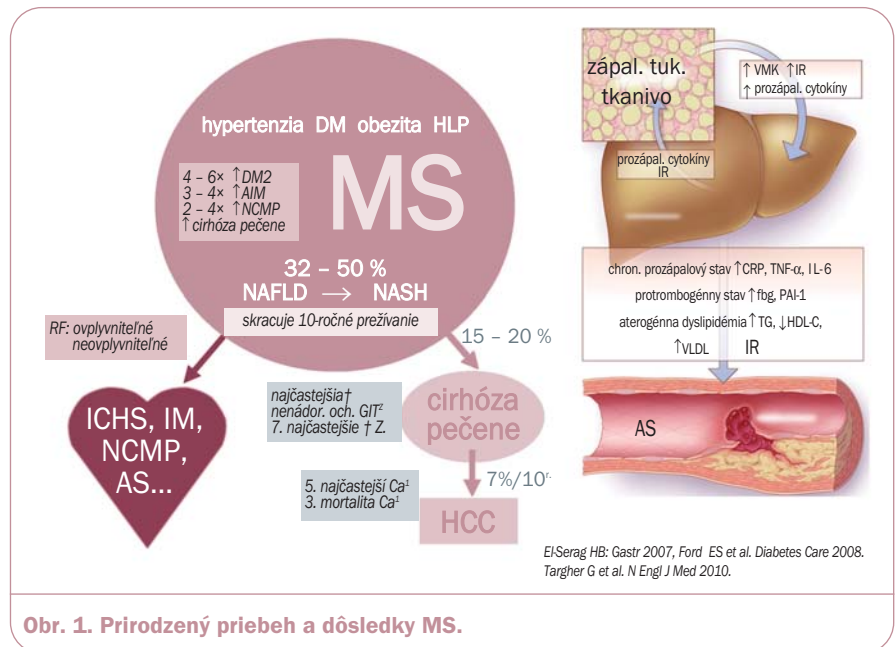
Iniciujúcim faktorom vzniku MS je abdominálna obezita s následnou

inzulínovou rezistenciou, hypertenziou a hyperlipoproteinémiou. Dôsledkom je chronický, subklinický, systémový prozápalový stav so známami vystupňovaného oxidačného stresu a protrombotický stav.

**Obezita je dnes šiestym najzávažnejším rizikovým faktorom ľudstva, trpí ňou viac ako 300 miliónov ľudí.**

Pilotnou štúdiou realizovanou prof. Dukátom et al na vzorke 4 183 osôb na SR sa obezita zistila v 46 %, prevahu tvorili ženy (56 %) [3]. Za posledných 30 rokov incidencia DM v SR stúpla až o 180 %. Obezita indukuje zápal tukového tkaniva s následným nahromadením VMK indukuje IR a zvyšuje prozápalové cytokíny cestou aktivácie transkripčného faktora NF-κB. Výsledkami sú **chronický prozápalový stav** (zvýšené CRP, TNF-α, IL-6), **protrombogénny stav** (zvýšený fibrinogén, PAI-1), **aterogénna dyslipidémia** (zvýšené triacylglyceroly, znížený HDL-C, zvýšený VLDL-C), **inzulínová rezistencia** a vývoj **aterosklerózy** [2]. MS je spojený so 4 – 6-násobne vyšším rizikom DM 2. typu, 3 – 4-násobne vyšším rizikom akútneho IM, 2 – 4-násobne vyšším rizikom NCMP a zvýšeným rizikom cirhózy pečene (obr. 1). Štúdia DECODE zistila u pacientov s MS zvýšené riziko úmrtí na všetky príčiny nielen na KVO [4]. Riziko úmrtia na KVO u pacientov s NAFLD vysoko prevyšuje riziko hepatálnej mortality [5].

NAFLD predstavuje **hepatálnu manifestáciu MS** [1]. Môže progredovať do nealkoholovej steatohepatitídy (NASH), cirhózy, niekedy až do hepatocelulárneho karcinómu (HCC). Odhaduje sa, že 12 – 40 % steatózy prechádza do NASH s včasnou fibrózou, z toho u 5 – 10 % dôjde ku pokročilej fibróze, ktorá vyústi u polovice do cirhózy pečene a v priebehu 10-ročného intervalu u 7 % prejde do HCC [6]. Celkovo sa odhaduje, že 15 – 30 % pacientov prejde z NAFLD do cirhózy v priebehu 10-ročného intervalu [7]. **Cirhóza pečene je dnes najčastejším nenádorovým ochorením GITu.** Mortalita u pacientov s cirhózou pečene v 7–10-ročnom horizonte je 12 – 25 % [8]. **HCC je dnes vo svete na 3. mieste**



Obr. 1. Prirodzený priebeh a dôsledky MS.

**v príčinách úmrtí na maligne ochorenia.** DM 2. typu zvyšuje riziko HCC až 10-násobne [9].

NAFLD je zároveň významným prediktorom MS [5]. Metaanalýza 7 veľkých prierezových štúdií s 2 500 osobami zistila, že **ultrasonografický nález steatózy je nezávislým rizikovým faktorom KV príhod.** Ďalšia metaanalýza 11 prospektívnych štúdií zistila, že **zvýšené GMT je nezávislým dlhodobým prediktorom KV príhod** u oboch pohlaví [4]. Zvýšené ALT a GMT sú nezávislými prediktormi kardiovaskulárnych príhod.

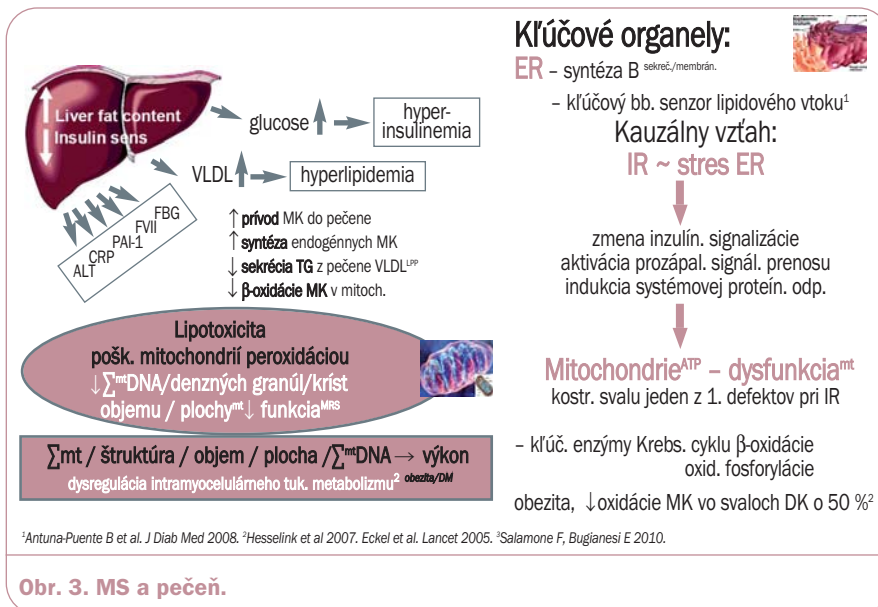
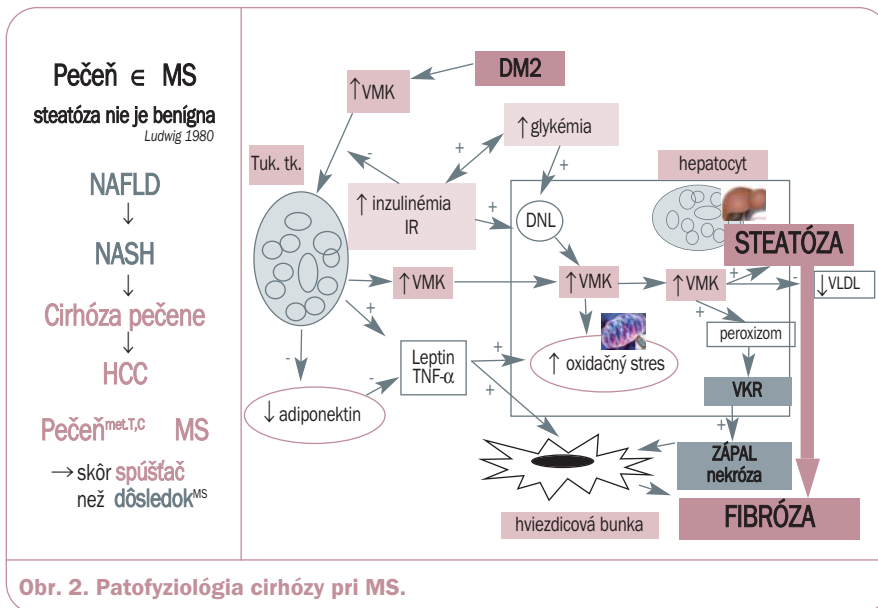
I keď skutočná prevalencia NAFLD nie je známa, ide o najčastejšie hepatálne ochorenie. V USA je odhadovaná prevalencia NAFLD 20 – 30 % a NASH 3,5 – 5 % [6]. Prevalencia NAFLD/NASH stúpa lineárne s rastúcou hmotnosťou. Pri normálnej hmotnosti postihuje 10 – 15 % jedincov, avšak až 70 – 80 % obéznych [6].

**Tukové tkanivo je primárnym spúšťačom MS.** Ako **endokrinný orgán** secernuje vyše **50 adipokínov** (leptín, TNF-α, IL-6, adiponektín, adiposín, ASP, PAI-1, angiotenzín II, rezistín, visfatín, RBP-4, adrenomedulín atď.) [10]. Najdôležitejšie z nich sú adiponektín a leptín. Hlavnou úlohou **leptínu** je kontrolovať príjem potravy a výdaj energie. Kontroluje produkciu TNF-α, aktiváciu

makrofágov, podporuje agregáciu trombocytov, akumuláciu cholesterolu v makrofágoch a angiogenézu [9,10]. Je dominantným adipokínom, ktorý sa uvoľňuje z adipocytov pri obezite [9]. Pôsobí proaterogénne a prodiabetogénne [9]. Lokálna aktivácia NF-κB v pečeni vedie ku zvýšenej transkripcii niekoľkých prozápalových génov, ktoré vyvolajú systémový nízko-intenzitný zápal [4]. Tento sprostredkuje uvoľnenie ďalších prozápalových cytokínov, ktoré udržiavajú chronický zápalový proces a následne indukujú vývoj aterosklerózy, inzulínorezistencie a hypertenzie.

**Adiponektín** pôsobí naopak antiaterogénne a antidiabetogénne. Urýchľuje transport mastných kyselín (MK) do mitochondrií za účelom ich β-oxidácie a potláča syntézu MK v pečeni. Inhibuje aktiváciu transkripčného faktora NF-κB v adipocytoch a endotelových bunkách a blokuje tvorbu prozápalových cytokínov IL-6 a TNF-α [10]. Znížená koncentrácia adiponektínu je prediktorom KVO, MS a NAFLD, podľa niektorých štúdií je nízky adiponektín rozlišovacím znakom medzi NASH a jednoduchou steatózou [4,5,8,11].

**Pečeň, ako centrum metabolizmu cukrov a tukov,** by sme mali považovať skôr za **spúšťač** než za dôsledok **MS** [12]. Z tukového tkaniva uvoľnené MK



indukujú vývoj steatózy, oxidačného stresu, zápalu a následne fibrózy (obr. 2). V dôsledku akumulácie triacylglycerolov (TG) v hepatocytoch dochádza k vývoju inzulínovej rezistencie (IR). Zvýšený prívod MK do pečene a ich zvýšená endogénna syntéza popri zníženej sekrécii TG z pečene a zníženej β-oxidácii MK vedie k **poškodeniu mitochondrií peroxidáciou – lipotoxicite** (obr. 3) [13,14]. Elektrónmikroskopické štúdie potvrdili znížený obsah mitochondriálnej DNA, denzných granúl a krist, redukcii objemu i plochy mitochondrií a zníženú funkciu mitochondrií pri obezite

[13,14]. MR spektroskopia zistila zníženú mitochondriálnu funkciu u pacientov s diabetom [13]. Dysfunkcia mitochondrií kostrového svalov je jedným z prvých defektov pri IR. Mitochondrie obsahujú kľúčové enzýmy Krebsovho cyklu, β-oxidácie a oxidatívnej fosforylácie. Hromadenie tuku v mitochondriách pečene a kostrových svalov je asociované so signifikantnou redukciiu Krebsovho cyklu a redukovanou syntézou ATP [14]. Pri obezite je vychytávanie glukózy svalom redukované o 60 % v porovnaní s kontrolami s následnou redukciiu oxidácie MK o 50 % [14].

V dôsledku akumulácie TG klesá fosforylácia minimálne o 30 % a následne dochádza k peroxidačnému poškodeniu mitochondrií [14].

**Endoplazmatické retikulum (ER)** je miestom syntézy bielkovín a je **klúčovým bunkovým senzorom lipidového vtoku**. Štúdie preukázali **kauzálny vzťah medzi mierou inzulínovej rezistencie a stresom ER** [15]. Stres ER vedie k zmene inzulínovej signalizácie, aktivácii prozápalového signálneho prenosu a indukuje systémovú proteínovú odpoveď [15]. Výsledkom je dysfunkcia mitochondrií so zníženou tvorbou ATP.

**Liečbu MS** môžeme rozdeliť na **nefarmakologickú a farmakologickú**. **Nefarmakologická liečba** zahŕňa modifikáciu životného štýlu (jedálenské/pohybové návyky), aerobne cvičenie a diétne opatrenia. Cieľom je postupná strata hmotnosti, ktorá vedie k zlepšeniu biochémie a histológie. Už pokles telesnej hmotnosti o 0,5 – 1 kg/týždeň je účinný a bezpečný. Naopak, rýchly pokles telesnej hmotnosti je nebezpečný pre riziko pericelulárnej/portálnej fibrózy, biliárnej stázy a fokálnej nekrózy. **Farmakologická liečba** zahŕňa ovplyvnenie rizikových faktorov, hepatiká a tzv. potenciálne hepatotoxické farmaká. **Nefarmakologická terapia** zostáva stále **najúčinnejšou a jedinou bezpečnou liečbou**. Základným pilierom je **pravidelná pohybová aktivita** – cvičenie minimálne 20 min denne (obr. 4). Pohyb zlepšuje funkciu endotelu mitochondrií, ich objem a štruktúru [7,8]. Zvyšuje β-oxidáciu a utilizáciu MK, čím klesá obsah tukov vo svalových mitochondriách. Je prevenciou svalových atrofií, hepatálnej aj kardiálnej kachexie [16]. Zároveň pôsobí ako anti-depresívum. Štúdie dokázali, že dĺžku života určuje výkon flexorov stehna. Zlepšenie inzulínovej senzitivity je úmerné intenzite cvičenia. Už 10 % pokles hmotnosti redukuje aminotransferázy, steatózu, zápal a fibrózu [6,9]. Jedna hodina chôdze denne dokáže spáliť 22,5 MJ energie, čo zodpovedá 1 kg tuku za mesiac [17]. Nízkoenergetické cvičenie je najúčinnjším

spôsobom zvýšenia  $\beta$ -oxidácie [7]. Vhodnými aktivitami sú rýchla chôdza, chôdza do schodov, aerobné (džezgymnastika, kalanetika), dychové a relaxačné cvičenia, posilňovanie brušného svalstva, bicyklovanie, plávanie, vodné pólo, veslovanie, beh na lyžiach [2]. Pravidelné cvičenie zvyšuje aktivitu enzýmov, ktoré fosforylujú glukózu, redukuje koncentrácie TNF- $\alpha$ , zlepšuje remodeláciu (biogénu) mitochondrií a aktivitu elektrónového transportného reťazca už po 12-týždňovom cvičení [18]. Cvičenie zvyšuje denzitu kapilár, zlepšuje prekrvenie svalov a zvyšuje stabilitu kľúčových proteínov [18].

Druhou, nemenej významnou zložkou je naučiť pacienta **vhodným stravovacím návykom**. Energetický príjem by mal byť nižší ako 1 200 kcal/deň. Vysoká spotreba fruktózy je spojená s vývojom IR, ktorý indukuje vývoj leptínovej rezistencie [6]. Diéta s nízkym glykemickým indexom je účinnejšia ako nízkotuková diéta. Je potrebné redukovať celkový príjem tukov na menej ako 30 % energetického príjmu, najmä nasýtených tukov a trans-foriem mastných kyselín (pod 2 g/deň) [6]. Vhodnejšie je nahradiť tuky komplexnými sacharidmi a zvýšiť podiel vlákniny nad 15 g/deň [6].

**LIEČBA RIZIKOVÝCH FAKTOROV**

Zahŕňa **liečbu obezity, dyslipoproteinémiu a DM**. V **liečbe obezity** je nefarmakologická terapia najúčinnjšou a jedinou bezpečnou modalitou. Nevýhodou je najhoršia compliance zo strany pacienta. Z bohatej farmakologickej ponuky, ktorá sa objavila na trhu v posledných dvoch desaťročiach sa udržal jediný orlistat (Xenical, Ali). Nevítaným nežiaducim účinkom zo strany pacienta je pri ňom spontánny odchod tuku stolicou. Závažnejším nedostatkom je, že randomizované kontrolované štúdie nedokázali jeho benefit pri NASH [6]. Dexfenfluramín (Isolipán), sibutramín (Reductil) a rimobant (Accomplia) boli stiahnuté z trhu pre závažné nežiaduce účinky zahŕňajúce závažné chlopňové chyby, zvýšený

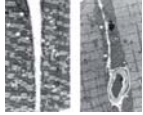
**Strata hmotnosti je najúčinnjšia liečba min. 20 minút denne**

**Pohyb zlepšuje funkciu endotelu<sup>4</sup>, mitochondrií /objem/štruktúra<sup>2</sup>**  
 →  $\beta$ -oxidáciu MK vo sval.<sup>mt</sup>, utilizácia MK<sup>4</sup>  
 →  $\uparrow \Sigma$  MK/TG vo sval.<sup>mt</sup> a zlepšuje IS<sup>1,4</sup>  
 → prevencia svalových atrofií / hepatálnej /  $\heartsuit$  kachexie<sup>2</sup>  
 → antidepressívum

**výkon flexorov stehna ~ dĺžke života<sup>2</sup>**

**zlepšenie IS ~ intenzite cvičenia<sup>1</sup>**  
 už 10%  $\downarrow$  hmotnosti →  $\downarrow$ AT/steatózu/zápal/fibrózu<sup>3</sup>  
 1 hod chôdze/deň spáli 22,5 MJ ... 1 kg tuku/mesiac<sup>5</sup>  
 nízkointenzitné cvičenie - najúčinnjší spôsob  $\uparrow$   $\beta$ -oxidácie<sup>6</sup>

**Vhodné: rýchla chôdza/do schodov**  
**aeróbne:** džezgymnastika, kalanetika  
**dychové relaxačné cvičenia**  
**posilňovanie brušného svalstva**  
**bicyklovanie, plávanie**  
 vodné pólo, veslovanie, beh na lyžiach



**koľko/čo/ako  $\downarrow$  1.200 kcal/deň/ hypothalamus - pocit sytosti**

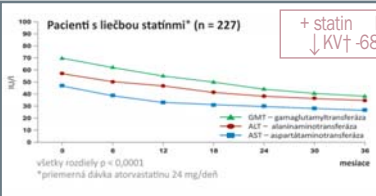
- **Čavell!**  $\uparrow$  **Fruktózový sirup!!!**  
 $\uparrow$ TGS → leptínová rezistencia<sup>7</sup>
- **diéta s nízkym glykemickým m indexom účinnejšia ako nízkotuková<sup>2</sup>**
- **nasýtené T.** zhoršujú IR<sup>4</sup>
- **trans-formy MK  $\downarrow$  2 g/deň**  
 riziko KVO, ťažká steatohepatída
- **deplécia Mg** → bunkový IR<sup>8a</sup>
- **tuky  $\downarrow$  30 % W príjmu**  
 $\uparrow$  **komplexné sacharidy**  
 saturované T. **nenasýtené T.**
- $\uparrow$  15 g vlákniny/deň

<sup>1</sup>Trappoliere M et al. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2005.  
<sup>2</sup>Bada 2010. <sup>3</sup>Kashi et al. Sem Liv Dis 2008. <sup>4</sup>Hesselink et al. Immun Endocr & Metab Agents in Med Chem 2007. <sup>5</sup>Brychta T et al 2011. <sup>6</sup>Kerker N. Ped Transpl 2004. <sup>7</sup>Farrell, Larter 2006.

**Obr. 4. Nefarmakologická liečba MS.**

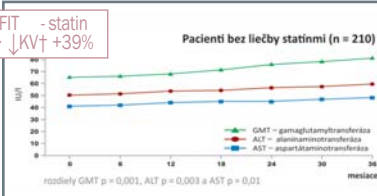
$\uparrow$  aminotferáz = dôsledok<sup>NASH/NAFLD</sup> 8 % populácie<sup>USA</sup> asymptomaticky  
 metaanalýza 49 275 pac.<sup>7r</sup> **nízke/stredné dávky bezpečné**  $\downarrow$  1%  $\uparrow$  3 $\times$ ALT 2 - 3%  $\downarrow$  3 $\times$ ALT

**Pacienti s liečbou statínmi\* (n = 227)**



\*priemerná dávka atorvastatínu 24 mg/deň

**Pacienti bez liečby statínmi (n = 210)**



**incidencia transaminidít ~ dávke<sup>8a</sup>**

**od najnižších dávok + monitor<sup>ALT,AST</sup>**  
**asymptomatické izolované zvýš. AT pod 3 $\times$  normy pokračuj v liečbe**

**NEVHODNÉ KOMBINÁCIE: !!! riziko - liekové interakcie !!!**  
 + amiodaron/verapamil/diltiazem/fenofibrát/enalapril/warfarin/digoxin  
 erytromycín/klaritromycín/rifampicín/itraconazol  
 cyklosporín A/inhibitory proteáz/grepová šťava

NAFLD<sup>2</sup> N = 68 + rebiopsia<sup>10 - 16 rc</sup>  $\downarrow$  steatózu/fibrózu<sup>statín</sup>  
 $\downarrow$  **incidenču/mortalitu KVO o 21 - 43 % nádorov** (krCa/prostata/melanóm/HCC)  
<sup>7</sup>Calderon R et al. Mayo Clin Proc 2010; 85(4). <sup>8</sup>Kashi MR et al. Semin Liv Dis 2008; 4. <sup>9</sup>Neil A et al. BMJ 2008. <sup>8a</sup>Athyros. Lancet 2010.

**Obr. 5. Statíny.**

výskyt IM, CMP a suicídií. Niektoré zložky uvedených liekov, ako i ďalšie nebezpečné látky (farbivá, karcinogény a pod.) sú však dostupné formou stoviek voľne predajných produktov pod rôznymi názvami internetovým predajom, na čo upozorňuje FDA. Mediálna manipulácia udržia stále vysoký dopyt populácie po nových zázračných pilulkách. Výskum novinky (Qnexa, Lorcaserin, Contrave), ktoré neboli doposiaľ schválené FDA pre zvýšené riziko IM. Očakáva sa ich schválenie na jeseň 2011. Chirurgická (bariatrická) liečba obezity je indikovaná u pacientov s BMI  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup>.

Liečbu **dyslipoproteinémiu** môžeme rozdeliť na nefarmakologickú a farmakologickú. Pri prevažnej hypercholesterolémii je indikovaný statín  $\pm$  ezetimib/niacín pri dominantnej hypertriacylglycerolémii.

**Statíny** majú priaznivý účinok pri NAFLD/NASH, potrebné je monitorovanie hepatálnych testov. Zvýšené aminotferázy (AT) sú najčastejšie dôsledkom prvotného ochorenia - NAFLD/NASH (obr. 5). Dallaská srdcová štúdia porovnala skupinu osôb bez hypolipidemickej liečby so statínovou liečbou, pričom výskyt steatózy a zvýšeného ALT bol



v oboch skupinách porovnateľný (súbor 2 264 osôb) [19]. Asymptomatická elevácia AT sa zistila až u 8 % populácie USA [20]. Metaanalýza štúdií, do ktorej bolo zahrnutých 49 275 pacientov sledovaných počas 7 rokov, preukázala bezpečnosť statínov v nízkych a stredných dávkach [21]. U menej ako 1 % pacientov došlo k elevácii ALT nad 3-násobok hornej hranice normy, u 2 – 3 % pod 3-násobok hornej hranice normy. Štúdia GRACE preukázala na súbore 1 600 osôb normalizáciu AT pri liečbe statínmi [22]. Pacienti so zvýšenou východiskovou hodnotou AT mali dokonca podstatne vyšší benefit z hľadiska redukcie KV príhod (pokles o 68 %) v porovnaní s tými s normálnou východiskovou hodnotou AT (pokles o 39 %) [22]. Ďalšie štúdie dokázali i zlepšenie histológie (redukciu podielu steatózy a fibrózy) po dlhodobej liečbe statínom (pol roka, 6 – 18 rokov) [21]. Statíny redukujú incidenciu/mortalitu KVO o 21 – 43 %, ale tiež onkologických ochorení – napr. HCC až o 40 % [21]. Zlepšujú odpoveď na protivírusovú liečbu hepatitídy C [23].

**Incidencia „transaminitídy“ je úmerná dávke statínu** [21]. Incidencia transaminitídy stúpa so zvýšenou dávkou statínu [21]. Liečbu je treba začať od najnižších dávok za súčasného monitorovania ALT, AST. Pri asymptomatickom izolovanom zvýšení AT pod 3× hornej normy je treba pokračovať v liečbe. Transaminitída označuje abnormálne hepatálne testy bez dokázanej hepatotoxicity [22]. Hepatotoxicitu v prípade statínovej liečby predstavujú zvýšené AT nad 10-násobok normy [22]. Príčinou hepatotoxicity je komorbidita a súčasné užívanie iných liekov, ktoré interagujú so statínmi a takto môžu vyvolať hepatotoxicitu. Toxicita je takto indukovaná interagujúcimi liekmi mechanizmom idiosynkrázie a prejavíť sa môže hepatocelulárnym, cholestatickým aj kombinovaným poškodením [21,24]. Biotransformácia statínov prebieha na cytochróme P450. V prípade, že sa na tejto úrovni stretne s iným liekom, ktorý inhibuje alebo indukuje cytochróm

P450, mení sa očakávaný účinok aj plazmatická hladina statínu. **Nevhodnými** z hľadiska zvýšeného rizika liekových interakcií sú **kombinácie** statínu s amiodaronom, verapamilom, diltiazemom, fenofibrátom, enalaprilom, warfarínom, digoxínom, ciprofloxacínom, klaritromycínom, erytromycínom, rifampicínom, cyklosporínom A, inhibítormi proteáz a grapefruitovou šťavou (obr. 5) [21,24]. Statínom indukované akútne hepatálne poškodenie je extrémne zriedkavé, porovnateľné s idiopatickým akútnym hepatálnym zlyhaním v celej populácii (1 : 130 000 pacientov-rokov) [21].

Fibráty pri NAFLD a NASH neboli zatiaľ vyhodnotené.

Aj liečbu **DM** delíme na nefarmakologickú a farmakologickú. Farmakologická liečba zahŕňa metformín, tiazolidíndióny, farmaká založené na účinku inkretínov (agonisty GLP-1 receptorov, inhibítory DPP-4) a inhibítory SGLT2 (gliflozíny).

**Metformín** predstavuje **etiopatogenetickú liečbu** NASH/NAFLD/MS, pretože ovplyvňuje hlavný patogenetický faktor MS – zvýšenú IR. Znižuje tvorbu glukózy pečeno a zvyšuje utilizáciu glukózy v periférnych svaloch. Znižuje hladinu AT, inzulínovú rezistenciu, objem pečene (USG), množstvo hepatálneho tuku (MR spektroskopía), zlepšuje histológiu a redukuje hmotnosť pacienta [25]. Je bezpečný pri ľahkom hepatálnom a renálnom poškodení a u detí. Zároveň je jediným perorálnym antidiabetikom, ktoré znižuje výskyt niektorých typov karcinómov (najmä pečene, pankreasu a hrubého čreva), ako aj celkovú onkologickú mortalitu [26]. Podľa Odporúčaní ADA (2007) má byť liečený metformínom aj pacient s prediabetom – poruchou glukózovej tolerancie [27].

**Tiazolidíndióny** sú selektívne agonisty receptora pre PPAR- $\gamma$ . Ich účinky zahŕňajú zníženie aminotransferáz, zlepšenie histológie (steatóza, bunkové poškodenie, zápal, fibróza), zníženie hepatálneho objemu, zníženie tuku v pečeni (MR spektroskopía) aj IR. Po mnohých nielen prvogeneračných prí-

pravkoch sa vyskytli prípady akútneho hepatálneho zlyhania mechanizmom idiosynkrázie. Z tohto dôvodu bol troglitazon roku 2000 stiahnutý z trhu [28]. Pioglitazon je dnes jediným odporúčaným gliitazonom podľa ADA a EASD. Štandardným nežiaducim efektom je ireverzibilný hmotnostný prírastok, retencia tekutín, redistribúcia tuku a zvýšená incidencia osteoporózy pri dlhodobej terapii [6,20]. Liečba nie je indikovaná pri elevácii ALT nad 2,5-násobok hornej hranice normy [29]. Pri 2-krát zaznamenanom vzostupe ALT nad 3-násobok hornej hranice normy je nutné zastaviť liečbu [29]. Hepatológovia majú značne konzervatívny postoj k indikácii tiazolidíndiónov [6].

**Inkretínové mimetiká** zahŕňajú agonisty GLP-1 receptorov, inhibítory DPP-4 a inhibítory SGLT2. Ovplyvňujú homeostázu glukózy zvýšením sekrécie inzulínu. **K agonistom GLP-1 receptorov** patria exenatid, liraglutid, albiglutid, tasoglutid a lixisenatid. Exenatid zvyšuje sekréciu inzulínu, zvyšuje počet beta-buniek a znižuje apoptózu stimuláciou neoproliferácie  $\beta$ -buniek z buniek pankreatických ductov. Liraglutid sa aplikuje subkutánne jedenkrát denne. U hlodavcov zvýšil riziko neoplázií, v humánnych štúdiách bol výskyt neoplázií štítnej žľazy 0,5 %, zvýšený kalcitonín u 1 % a struma u 0,8 % [27]. **K inhibítorm DPP-4** patria sitagliptín, vildagliptín, saxagliptín, ďalšie sú vo vývoji (linagliptín, dutogliptín, carmegliptín, denagliptín alogliptín atď.). Dipeptidylpeptidáza 4 (DPP-4) je enzým lokalizovaný na bunkovej membráne a v krvi, ktorý sa nachádza v celom rade tkanív a orgánov. Jeho úlohou je štiepiť rôzne chemokíny a peptidové hormóny, čím vplyva na metabolické procesy, imunitné deje, reguluje bunkový cyklus a nádorové bujnenie [27]. Kým u neselektívnych inhibítorov enzýmov DPP-8 a DPP-9 sa zistilo zvýšené riziko progresie maligných nádorov, u vysoko selektívnych inhibítorov DPP4 táto súvislosť nebola potvrdená [27,30]. Najčastejšie nežiaduce účinky v dôsledku zníženej imunity sú infekcie horných dýchacích a močo-

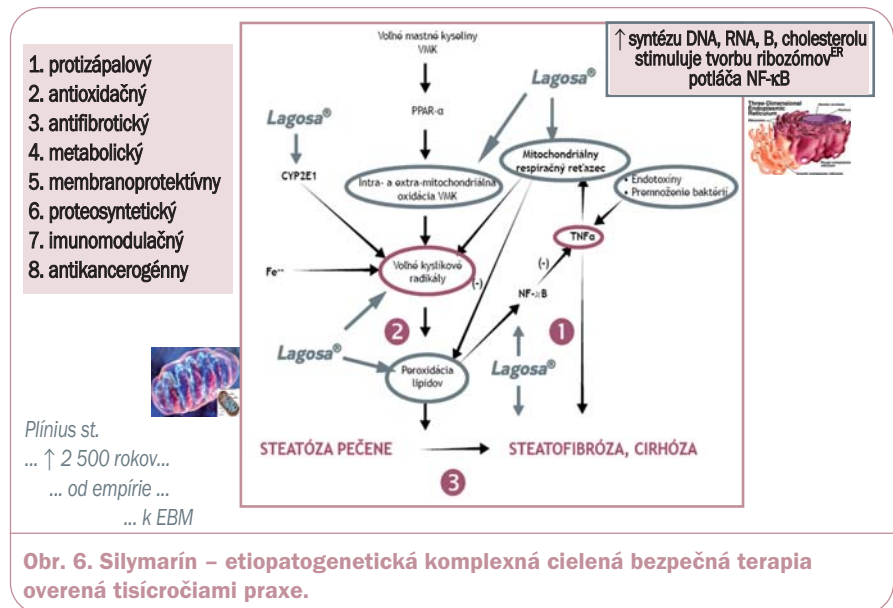
vých ciest a cefalea [28,30]. Vildagliptín je kontraindikovaný pri poškodení funkcie pečene s eleváciou ALT/AST nad 3-násobok hornej hranice normy. **K inhibítorm sodík-glukózového transportéra 2 (SGLT2, gliflozínom)** patria dapagliflozín, sergliflozín a remogliflozín. Ich nežiaduce účinky zahŕňajú zvýšenie incidencie vaginálnych mykóz a zvýšenie diurézy s následnou hemokoncentráciou a znížením hmotnosti [31,32]. Vychádzajúc z mechanizmu účinku inkretínových mimitík a z bezpečnostného profilu v experimentálnych a klinických štúdiách odporúčam zaujať zatiaľ konzervatívny prístup a počkať na overenie bezpečnostného profilu v dlhodobjšom horizonte u širšieho poolu pacientov.

### HEPATIKÁ

**Silymarín** sa používa v medicíne vyše 2 500 rokov, jeho účinky poznáme napr. aj z popisu Plínia staršieho z 1. storočia n. l. Podarilo sa mu zotrvať v empirickej liečbe po túto dlhú dobu napriek tomu, že neboli známe mechanizmy účinku. Až posledné desaťročie spoznáваме mnohorakosť a exaktnosť mechanizmov účinku, čo ho vyzdvihlo medzi akceptované liečivá na úrovni chemicky presne definovaných liečiv.

Silymarín predstavuje **etiopatogentickú, komplexnú, cieleňú a bezpečnú terapiu MS**. Má protizápalový, antioxidantný, antifibrotický, metabolický, membránoprotektívny, proteosyntetický, imunomodulačný a antikancerogénny účinok. Účinok silymarínu je sprostredkovaný cez bunkové membrány, mitochondrie, jadro, extracelulárnu matrix, lymfocyty a makrofágy [33]. Zvyšuje syntézu DNA, RNA, bielkovín, cholesterolu, stimuluje tvorbu ribozómov a potláča NF-κB, TNF-α a ďalšie prozápalové cytokíny [34]. Pôsobí priamo v mieste zrodu MS – na ER a mitochondriách. Miesta účinku silymarínu pri MS uvádza (obr. 6). Najsilnejšou devízou silymarínu je bezpečnosť overená tisícročiami praktického užívania.

Silymarín obsahuje šesť flavonolignanov: silychristín, silydianín, silybín A



Obr. 6. Silymarín – etiopatogenetická komplexná cieleňá bezpečná terapia overená tisícročiami praxe.

a B a izosilybín A a B. Až donedávna sme si mysleli, že zloženie silymarínu poznáme. Štúdium však bolo venované hlavne silybínu A a B, ktoré dominujú u zdravých osôb [35]. Pri ochoreniach pečene sa zdvojnásobuje množstvo silychristínu. Kým u zdravých osôb sa zistilo jeho zastúpenie u 18 %, pri ochoreniach pečene bol silychristín detegovaný až u 20 – 36 % osôb. Silychristín je prirodzeným mechanizmom zvýšenia vlastných antioxidantných schopností človeka pri pôsobení noxy. **Farmakokinetika** silymarínu je **odlišná u zdravých osôb a pri pečevom ochorení** [36]. Silybín A + B sa zistil v porovnateľnom pomere u zdravých osôb i u pacientov s ochorením pečene (zdraví – 43 %, ochorenia pečene 31 – 38 %). **Pacienti s ochorením pečene** (HCV, NAFLD, cirhóza) majú **vyšší obsah flavonolignanov** (2,4-násobne, resp. 3,3-násobne, resp. 4,7-násobne) v porovnaní so zdravými osobami [36].

**Protizápalový** účinok silymarínu spočíva v inhibícii prozápalových cytokínov: syntézy MCP-1, IL-8, TNF-α, IFN-γ, NF-κB, iNOS v makrofágoch, aktivity CD8+ lymfocytov, exprese adhezívnych molekúl (E-selektín), aktivity NK-buniek a tvorby LTB4 [34]. Silymarín má významný **antioxidantný** účinok. Odstraňuje voľné kyslíkové radikály, chráni pred oxidačným poškodením β-buniek

pankreasu (a tým pred IR), zvyšuje aktivitu antioxidantných enzýmov (superoxid-dismutáza, glutatión peroxidáza, kataláza) [33,34]. **Antifibrotický** účinok spočíva v inhibícii profibrogénneho potenciálu aktivovaných hviezdicových buniek, bunkovej proliferácie/motility a syntézy zložiek extracelulárnej matrix (prokolagénu α-1a, kolagénu v pečeni a fosfatidylinozitol-3-fosfátu). Trappoliere et al vo svojej štúdii [34] objasnili mnohé nepoznané protizápalové a antifibrotické mechanizmy silybínu.

**Komplexný metabolický** účinok zahŕňa hypoglykemický a hypolipidemický účinok: redukcia glykémie (nalačno i postprandiálne), glykovaného hemoglobínu, cholesterolu, LDL-C a triacylglycerolov a zvýšenie HDL-C. **Membránoprotektívny** účinok stabilizuje membrány buniek aj mitochondrií pred oxidačným stresom [37]. Bráni absorpcii toxínov do hepatocytu a zvyšuje stabilitu pred xenobiotikami (acetaminofen, cytostatiká, železo, antipsychotiká), vírusovým, radiačným a ischemickým poškodením. **Proteosyntetický** účinok spočíva v akcelerácii delenia buniek a zlepšení parenchymovej regenerácie. **Imunomodulačný** účinok zahŕňa zvýšenie celulárnej a humorálnej odpovede, zníženie IL-10 a vzostup IL-12 [33,37]. **Antikancerogénny** účinok je jedným z posledných poznaných.

**Nefarmakologická<sup>(RF)</sup> príjem < výdaj**

1. CVIČENIE
2. Modifikácia životného štýlu
3. Psychologická stimulácia
4. Diéta

Compliance pac. – prevziať zodpovednosť za svoje zdravie

**Farmakologická • Primum: noli nocere!**

1. Hepatikum: **silymarín**<sup>etiopatogenetická th</sup>
2. RF HLP: **statín** ↑ dávky+HT  
DM: **metformín**<sup>etiopatogenetická th</sup>

Získanie pacienta pre aktívnu spoluprácu  
motivácia + stimulácia (ZP...)  
nielen zdravotnícky, celospoločenský problém  
interdisciplinárna spolupráca

**Obr. 7. Zhrnutie: algoritmus liečby<sup>MS</sup>.**

**pokles celkovej mortality** o 4,4 %, **hepatálnej mortality** o 7,3 %, **hospitalizácií** o 6,9 %, **varikózneho krvácania** o 5 % a **HCC** o 1,4 – 3,7 % [33]. Silymarín zlepšil kompenzáciu DM, lipidový profil i kvalitu života pacientov. V súčasnosti prebiehajú štúdie so silymarínom u pacientov so súčasnou chemoterapiou, HIV, hepatitídou C rezistentnou na liečbu, karcinómom ovaria/prostаты a akútnou hepatitídou B, C, D a E.

**Optimálna dávka** silymarínu podľa medicíny založenej na dôkazoch (EBM) je **450 – 600 mg/deň**, rozdelená do 3 – 4 tabliet po 150 mg [33]. Bezpečnosť bola preukázaná až do dávky 2 g. EBM radí silymarín do **kategórie B** – to znamená, liek s **dobrou vedeckou podporou pri chronickej hepatitíde a cirhóze**.

**1. „Minimálny“ monitorovací protokol**

RF	vstupné hodnoty	štvrtrok	1x ročne
OA/RA	X		X
hmotnosť/BMI	X	X	X
obvod pása	X		X
TK	X	X	X
glykémia nalačno	X		X
lipidový súbor nalačno	X		X

**2a Liečba RF**  
(meter, tlakomer, glukomer, lipidomer...)

**2b. Získanie pac. pre aktívnu spoluprácu – motivácia + stimulácia (ZP...)**  
Nie len zdravotnícky, ale celospoločenský problém

**3. Realizácia v praxi + pozitívna stimulácia**

**Obr. 8. Manažment MS.**

**ZHRNUTIE**

Základom liečby MS je nefarmakologická liečba s cieľom redukovat príjem a zvýšiť energetický výdaj. Primárnou zložkou je pravidelné cvičenie, modifikácia životného štýlu, psychologická stimulácia okolia a úprava dietických opatrení. Farmakologická liečba by mala byť etiopatogenetická. Zahŕňa hepatiká (silymarín) a liečbu rizikových faktorov (obr. 7). Prvoradým aspektom každej liečby by mala byť bezpečnosť. Bezpečnou etiopatogenetickou liečbou hyperlipoproteinémie sú statíny v nízkych dávkach a pri poruche glukózovej tolerance a diabete metformín. Trojica silymarín + metformín + statín tak predstavuje komplexnú cieleňú a etiopatogenetickú liečbu MS/NAFLD/NASH. Základným predpokladom úspechu je získať pacienta pre aktívnu spoluprácu, motivovať a stimulovať ho tak, aby prevzal zodpovednosť za svoje zdravie (obr. 8). Až potom sa manažment liečby stane kúzlom a umením v rukách lekára.

**Literatúra**

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB et al. Non-alcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experience with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc 1980; 55(7): 434-438.
2. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet 2005; 365(9468): 1415-1428.

Spočívajú v ovplyvnení bunkového cyklu, inhibícií rastu, angiogenézy, invazívnej infiltrácie a vzniku metastáz a indukcií apoptózy. Je predmetom skúmania viacerých klinických štúdií. **Antidiabetický** účinok silymarínu je porovnateľný s pioglitazónom [38]. Redukuje potrebu inzulínu až o 13 IU denne. Je známe, že pokles HbA<sub>1c</sub> o 0,5 % znižuje potrebu hospitalizácie o 22 %, skracuje dĺžku hospitalizácie o 12 % a znižuje náklady na antidiabetiká o 12 %. Pri 1% poklese HbA<sub>1c</sub> je redukované riziko mikrovaskulárnych komplikácií o 37 %, PAO o 43 %, IM o 14 %, NCMP o 12 %, CHSZ o 15 %, operácie katarakty o 19 % a úmrtí súvisiacich s diabetom o 21 %.

To dokazuje významný farmakoeconomický a profylaktický benefit liečby silymarínom u diabetikov. **Protivírusový** účinok so významným poklesom virémie u nonresponderov na hepatitídu C po intravenózne aplikácii silybinu je predmetom prebiehajúcej multicentrickej randomizovanej kontrolovanej štúdie.

Metaanalýza klinickej účinnosti silymarínu, publikovaná Sallerom et al [33], do ktorej bolo zahrnutých 65 prác, z toho 19 dvojito zaslepených, ukázala

3. Dukát A, Lietava J, Krahulec B et al. IDEA – prvé výsledky o prevalencii abdominálnej obezity na Slovensku. *Via Pract* 2006; 3(12): 554–558.
4. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Eng J Med* 2010; 363(14): 1341–1350.
5. Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia* 2008; 51(11): 1947–1953.
6. Tan HH, Chang JP. Non-alcoholic fatty liver disease proceedings of singapore. *Healthcare* 2010; 19(1): 36–49.
7. Trappoliere M, Tuccillo C, Federico A et al. The treatment of NAFLD. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005; 9(5): 299–304.
8. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43 (2 Suppl 1): S99–S112.
9. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 126(2): 460–468.
10. Goralski KB, Sinal CJ. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: getting to the fat of the matter. *Can J Physiol Pharmacol* 2007; 85(1): 113–132.
11. Rector RS, Thyfault JP, Wei Y et al. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: an update. *World J Gastroenterol* 2008; 14(2): 185–192.
12. Salamone F, Bugianesi E. Nonalcoholic fatty liver disease: the hepatic trigger of the metabolic syndrome. *J Hepatol* 2010; 53(6): 1146–1147.
13. Hesselink MK, Mensink M, Schrauwen P. Lipotoxicity and mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes. *Immun Endoc Metab Agents in Med Chem* 2007; 7: 3–17.
14. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes - an update. *US Endocrinol* 2008; 2(4): 28–30.
15. 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.
16. Bada V. Miesto výživy v prevencii kardiovaskulárnych ochorení. *Interná Med* 2005; 5(6): 348–352.
17. Brychta T, Brychtová S. Obézní pacient v lékařské ordinaci. *Interní Med* 2011; 13(1): 28–30.
18. Corcoran MP, Lamon-Fava S, Fielding RA. Skeletal muscle lipid deposition and insulin resistance: effect of dietary fatty acids and exercise. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(3): 662–677.
19. Browning JD. Statins and hepatic steatosis: perspectives from the Dallas Heart Study. *Hepatology* 2006; 44(2): 466–471.
20. Kashi MR, Torres DM, Harrison SA. Current and emerging therapies in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2008; 28(4): 396–406.
21. 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.
22. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010; 376(9756): 1916–1922.
23. Argo CK, Loria P, Caldwell SH et al. Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither? *Hepatology* 2008; 48(2): 662–669.
24. Dostálek M, Turjap M. Lékové interakce léčiv užívaných v interní medicíně na úrovni biotransformačních procesů. *Postgrad Med* 2011; 13(4): 382–388.
25. Cortez-Pinto H, deMoura MC, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis: from cell biology to clinical practice. *J Hepatol* 2006; 44(1): 197–208.
26. Galajda P, Mokáč M. Diabetes mellitus a nádory. *Diabetes a obezita* 2011; 11(20): 1–11.
27. Svačina Š. Obézní diabetik. *Postgrad Med* 2011; 13(4): 424–427.
28. Reynaert H, Geerts A, Henrion J. Review article: the treatment of non-alcoholic steatohepatitis with thiazolidindiones. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(10): 897–905.
29. 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.
30. Schroner Z, Uličiansky V. Nové možnosti liečby diabetu mellitu 2. typu. *Interná Med* 2011; 11(3): 119–123.
31. Rybka J, Kvapil M. Inkretinová liečba diabetu. *Postgrad Med* 2011; 13(4): 441–450.
32. Musso G, Gambino R, Cassader M et al. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52(1): 79–104.
33. Saller R, Brignoli R, Melzer J et al. An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin. *Forsch Komplementmed* 2008; 15(1): 9–20.
34. 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.
35. Wen Z, Dumas TE, Schrieber SJ et al. Pharmacokinetics and metabolic profile of free, conjugated, and total silymarin flavonolignans in human plasma after oral administration of milk thistle extract. *Drug Metab Dispos* 2008; 36(1): 65–72.
36. Schrieber SJ, Wen Z, Vourvahis M et al. The pharmacokinetics of silymarin is altered in patients with hepatitis C virus and nonalcoholic fatty liver disease and correlates with plasma caspase - 3/7 activity. *Drug Metab Dispos* 2008; 36(9): 1909–1916.
37. Pradhan SC, Girish C. Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine. *Indian J Med Res* 2006; 124(5): 491–504.
38. Borecký P, Bielik J, Mrázová L. Postavenie silymarínu v súčasných liečebných stratégiách z klinického a farmakoekonomického pohľadu. *Farmakoekonomika a lieková politika* 2010; 6(3): 1–12.

doc. MUDr. Mária Szántová, PhD.

III. Interná klinika LF UK a UN Bratislava  
maria.szantova@kr.unb.sk