

TRENDY

v hepatológii

Ročník 9, číslo 2/2017



Editoriál

Úvodné slovo

Články

Problematika životného štýlu vo vzťahu k pečeni

Správy z odborných podujatí

The AASLD Liver Meeting 2017, Washington – poznámky a inšpirácie k AAH (akútnej alkoholovej hepatitíde) a ALD (alkoholovej chorobe pečene)

TIRÁŽ

9. ročník, číslo 2/2017
REGISTRÁCIA MK SR pod číslom EV3591/09
ISSN: 1337-9836

Skratka časopisu: Trendy Hepatol

Šéfredaktor:

doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.

Výkonný redaktor:

doc. MUDr. Tomáš Koller, PhD.

Redakčná rada:

prof. MUDr. Viera Kupčová, CSc.,
zástupca šéfredaktora

doc. MUDr. Mária Belovičová, PhD.
MUDr. Sylvia Dražilová, PhD.
prof. MUDr. Jozef Glasa, PhD.
prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.
prof. MUDr. Štefan Hrušovský, CSc., Dr.SVS.
MUDr. Martin Janičko, PhD.
doc. MUDr. Pavol Kristian, PhD.
MUDr. Marian Oltman, PhD.
MUDr. Svetlana Selčanová-Adamcová
prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.
MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.
doc. MUDr. Mária Szántová, PhD.
doc. MUDr. Martin Zima, PhD.

Vydavateľ:

PHARMEDCONS, s.r.o., Jurigovo nám. 5,
841 04 BRATISLAVA, IČO 35 905 115
tel: +421 905 617 988, fax: +421 905 677 988
e-mail: pharmedcons@pharmedcons.sk

Tlačiareň:

Bittner print s.r.o.
Ivanská cesta 2C, 821 04 Bratislava
tel.: +421 (02) 5810 37 00, +421 (02) 5810 37 45
fax: +421 (02) 5810 37 37
www.bittner-print.com

Vychádza 3x ročne, 850 kusov, e-verzia: www.hepatology.sk

Časopis vychádza
za podpory:

abbvie

Vydané: 6.12.2017

Všetky články sú dvojnásobne recenzované.
Vydavateľ nezodpovedá za údaje a názory
publikované v jednotlivých článkoch.

OBSAH

Editoriál	3
doc. MUDr. Tomáš Koller, PhD.	
Skríning chorôb pečene v dôsledku rizikových faktorov životného štýlu	4
doc. MUDr. Mária Szántová, CSc., Mária Szántová jr.	
Nealkoholová tuková choroba pečene a inaktivita	11
MUDr. Marek Rác, doc. MUDr. Mária Szántová, CSc., MUDr. Peter Minárik, PhD., MSc., MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD., h. doc.	
Telesná aktivita a hepatocelulárny karcinóm	18
MUDr. Peter Minárik, PhD., MSc., doc. MUDr. Mária Belovičová, PhD., doc. PharmDr. Daniela Mináriková, PhD., MSc.	
Fibróza pečene a fajčenie	21
MUDr. Mgr. Miroslav Šteruský, MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD., h. doc.	
Čaj a choroby pečene – možnosť ovplyvnenia nealkoholovej tukovej choroby pečene (NAFLD)	28
MUDr. Zuzana Kutíšová, MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD., h. doc.	
Voda a pečeň	34
MUDr. Jana Bočáková	
Boj proti inaktivite – časť prvá a druhá, foto správa z Donovál a Osrbliá	40
doc. MUDr. Tomáš Koller, PhD.	
The AASLD Liver Meeting 2017, Washington – poznámky a inšpirácie k AAH a ALD	41
doc. MUDr. Mária Szántová, CSc.	

Vážení čitatelia Trendov v hepatológii,

dostávate do rúk ďalšie číslo Trendov v hepatológii, ktoré sme tematicky zamerali na problematiku životného štýlu vo vzťahu k pečeni.

Pokroky v medicíne za posledné desaťročia viedli k tomu, že v súčasnosti máme k dispozícii moderné diagnostické a liečebné prostriedky, ktorými dokážeme zistiť množstvo chorôb v omnoho skoršom štádiu ako v minulosti a následne mnoho chorôb vieme aj účinne liečiť. Predpokladaná dĺžka života sa za posledné desaťročia predlžuje aj na Slovensku. Celosvetovo, ale aj u nás klesá úmrtnosť na srdcovocievne choroby a na niektoré formy rakoviny (žalúdok, hrubé črevo). Naopak, v mnohých krajinách Európy narastá úmrtnosť na choroby pečene (Fínsko, Spojené kráľovstvo). Na Slovensku je úmrtnosť na choroby pečene násobne vyššia oproti priemeru EÚ a stúpa (zdroj: www.uvzs.sk). Narastá aj incidencia niektorých nádorov (kardia žalúdka, pečeň, pankreas...). Po hlbšom štúdiu možných súvislostí sa zistilo, že príčinou týchto nelichotivých trendov sú najmä faktory životného štýlu. Konzumácia alkoholu u nás nemá klesajúcu tendenciu a stále pretrváva najmä forma škodlivého nárazového pitia. Táto je v našej kultúre inkorporovaná natoľko, že ako odborná verejnosť zatiaľ zlyhávame v akomkoľvek súboji o zmenu. Navyše, do našej kultúry sa udomácňuje ďalší fenomén tzv. konzumnej spoločnosti, a tým je inaktivita spojená s nadmerným príjmom kalórií. Ľudské telo s našim starobylým genómom nedokáže na túto kombináciu faktorov účinne reagovať adaptáciou. Nie je preto prekvapujúce, že alkohol a vysokoenergetický príjem s inaktivitou boli identifikované ako hybné sily zvyšujúcej sa úmrtnosti na choroby pečene a narastajúceho výskytu karcinómu kardie, pankreasu a ďalších. Tieto choroby preto môžeme spoľahlivo zaradiť na zoznam preventabilných chorôb, ktoré vedú k tzv. odvrátiteľným úmrtiam. A práve Slovensko stále patrí na popredné miesta v Európe v počte odvrátiteľných úmrtí.

Cieľom tohto čísla Trendov bolo preto oboznámiť čitateľov s hĺbkou tejto problematiky, a to najmä z pohľadu chorôb pečene. V úvodnej práci prinášame návod na skríning životného štýlu v podmienkach prvého kontaktu a ambulantnej praxe spolu s návrhom následného manažmentu. V ďalšej práci prinášame podrobnú analýzu nealkoholovej tukovej choroby, ktorá je hybnou silou poškodzovania pečene smerom do cirhózy, jej epidemiológiu, prirodzený priebeh a komplikácie vo vzťahu k inaktivite. V ďalšej práci prinášame analýzu vplyvu fyzickej aktivity na vznik nádorov vrátane nádorov pečene. Ďalšie práce prinášajú systematický prehľad vplyvu fajčenia, pitia čaju a kvality vody na poškodenie pečene. V závere čísla prinášame novinky v hepatológii z nedávneho kongresu Americkej asociácie pre štúdium chorôb pečene (AASLD 2017) vo Washingtone.

Ďakujem všetkým autorom za hodnotné príspevky a pri čítaní nového čísla Trendov Vám prajem pokojné zimné večery.

S úctou a pozdravom Tomáš Koller

SKRÍNING CHORÔB PEČENE V DÔSLEDKU RIZIKOVÝCH FAKTOROV ŽIVOTNÉHO ŠTÝLU

Mária Szántová¹, Mária Szántová jr.²¹III. interná klinika LFUK a UNB²LFUK**Súhrn**

Rizikové faktory životného štýlu sa podpisujú na celosvetovej morbidite a mortalite v čoraz väčšej miere. Na Slovensku sú zodpovedné za 90% odvrátiteľných úmrtí i na prudkom vzostupe morbidity a mortality na choroby pečene popri kardiovaskulárnych a nádorových chorobách. V rebríčku krajín OECD je Slovensko na 3. mieste od konca v očakávanej dĺžke života. Táto predčasná mortalita a značná morbidita je preventabilná ovplyvnením rizikových faktorov životného štýlu. Najdôležitejším faktorom je transformácia vedomia populácie o rizikových faktoroch a vytvorenie uvedomenia sebazodpovednosti za zdravie. Rizikové faktory môžeme rozdeliť do troch okruhov: 1. Výživa, 2. Fyzická inaktivita a 3. Alkohol. Skrining rizikových faktorov životného štýlu realizovaný na súbore pacientov hepatologických a gastroenterologických ambulancií a súbore študentov nám podáva prierez rizikami a zároveň i nástroj skriningu a následnej intervencie v rámci národného preventívneho programu na Slovensku. Článok odpovedá na otázky **kto**, **kde** a **ako** má realizovať skrining rizikových faktorov životného štýlu. Dotazník životného štýlu a tri jednoduché algoritmy ponúkajú možnosť cieľeného rozšírenia skriningu a následnej intervencie v celej populácii.

Kľúčové slová

Rizikové faktory - skrining - metabolický syndróm - alkohol

SCREENING OF LIVER DISEASES DUE TO LIFE-STYLE RISK FACTORS

Mária Szántová¹, Mária Szántová jr.²¹III Clinic for internal medicine, Faculty of Medicine of Comenius University in Bratislava, University Hospital Bratislava²Faculty of Medicine of Comenius University in Bratislava**Abstract**

Life-style risk factors are becoming more and more prevalent in worldwide morbidity and mortality. In Slovakia, they are responsible for 90% of avoidable deaths as well as a sharp increase in morbidity and mortality of liver diseases, along with cardiovascular and cancer diseases. In the OECD countries list, Slovakia is on the last but two place in life expectancy. This premature mortality and significant morbidity is preventable by influencing lifestyle risk factors. The most important factor is the transformation of the consciousness of the population about the risk factors and the creation of a sense of responsibility for health. Risk factors can be divided into three areas: 1. Nutrition, 2. Physical inactivity and 3. Alcohol. The screening of life-style risk factors performed on a group of patients of hepatological and gastroenterological outpatient departments and a group of students gives us a cross-section of risks and a tool for screening and subsequent intervention within the National Preventive Program in Slovakia. The article answers questions about **who**, **where** and **how** to perform screening of lifestyle risk factors. The Life Style Questionnaire and three simple algorithms offer the option of targeted screening and subsequent intervention throughout the population.

Key words

Risk Factors - Screening - Metabolic Syndrome - Alcohol

Úvod

Rizikové faktory životného štýlu sú v poslednom polstoročí zodpovedné za viac ako 90% úmrtí a ich vplyv na morbiditu a mortalitu populácie neustále rastie. Článok sa pokúsi poukázať na možnosti skriningu hlavných rizikových

faktorov chorôb pečene. Mortalita na choroby pečene za posledné desaťročie na rozdiel od mortality na kardiovaskulárne a iné choroby vzrástla významnou mierou. Vo Veľkej Británii bol zaznamenaný vzostup hepatálnej mortality za 10 rokov o 400%. Podieľa sa na ňom najmä

rastúca incidencia chorôb pečene - najmä nealkoholovej tukovej choroby pečene (NAFLD), nealkoholovej steatohepatitídy (NASH), alkoholovej choroby pečene (AHP, ALD) a hepatocelulárneho karcinómu (HCC). Jej príčinou je enormný celosvetový vzostup prevalence nadváhy, obezity, diabetu mellitu 2. typu, dyslipoproteinémie, teda chorôb z nadbytku alebo blahobytu. Za vymenovanými faktormi stoja faktory životného štýlu človečenstva, ktoré sa za posledné štvrtstoročie vystupňovali do neúnosnej miery. K nim patrí celková zmena životného štýlu populácie s preferenciou sedavého spôsobu života, rastúca spotreba cukrov, tukov a spracovaných potravín, nízky príjem vlákniny, klesajúca miera pravidelného pohybu a rastúci trend spotreby alkoholu, najmä mladými. Sila pôsobenia rizikových faktorov je tým väčšia, čím skôr začínajú pôsobiť. Preto najzávažnejším faktorom je ich pôsobenie od útleho detstva resp. už od perinatálneho stavu. Sila nepriaznivého pôsobenia rastie s dĺžkou ich účinku. Najmocnejší prostriedok prevencie je všeobecné povedomie. Rast vedomia s cieľom ovplyvnenia životného štýlu nestačí vo sfére zdravotníctva, nutné je jeho preklenutie do najširších vrstiev obyvateľstva s dôrazom na deti a vytvorenie spoluzodpovednosti každého za vlastné zdravie.

Epidemiológia

Slovensko má v porovnaní s inými európskymi krajinami nepriaznivý (jeden z najvyšších) výskyt odvrátených (preventabilných) úmrtí. Tento fakt súvisí s jedným z najvyšších podielov nadváhy/obezity, nedostatočnou konzumáciou vlákniny a rýb pri vysokej miere fyzickej inaktivity. Podľa údajov OECD má na Slovensku 91% populácie nadváhu a obezitu, 9% diabetes mellitus a 19% je fyzicky inaktívnych (1). Za posledných 22 rokov stúpila incidencia hepatocelulárneho karcinómu (HCC) o 50%, pričom len jedna pätina sa zistí vo včasnom štádiu. Až 80% prípadov sa zistí v štádiách, kedy prognózu choroby už nie je možné ovplyvniť (2). Podľa analýzy HEGITO (Banskobystrického centra) HCC vznikol v teréne cirhózy pečene až v 95% prípadov (3,4). ALD je najčastejšou príčinou HCC na Slovensku (48%), NAFLD sa podieľa v 10% (3). Európa je kontinentom s 2-násobne vyššou spotrebou alkoholu v porovnaní s ostatnými svetadielmi a Slovensko je v prvej tretine krajín s najvyššou spotrebou spolu s ostatnými postsocialistickými krajinami východnej a strednej Európy (5). Vzhľadom

na absenciu spoločenských represívnych opatrení sa nedarí znižovať konzumáciu alkoholu ani korelujúci výskyt morbidity a mortality podmienenej alkoholom.

Rizikové faktory

Podľa databázy WHO sú 3 hlavné faktory predčasnej mortality: spotreba alkoholu, nadváha/obezita a fajčenie. Z aspektu chorôb pečene môžeme rizikové faktory životného štýlu rozdeliť na 3 okruhy problémov:

1. Výživa

- a) Nadváha/obezita
- b) Nadmerný príjem cukrov a trans-tukov mastných kyselín
- c) Nedostatočný konzum vlákniny
- d) Nedostatočný konzum rýb

2. Pohyb

- a) Sedavý životný štýl

3. Alkohol

Nadváha je podľa BMI definovaná intervalom 25-29,9, obezita 30-39,9, morbidná obezita 40 a viac. Podľa IDF kritérií sú pre Európsku populáciu platné kritériá obvodu pásu ≥ 94 cm pre mužov a ≥ 80 cm pre ženy. Podľa prieskumu na vzorke 4183 slovenských pacientov realizovanom pred 10 rokmi Dukátom sa zistila 60% prevalencia abdominálnej obezity (6). Na základe celonárodného skríningu prevalence rizikových faktorov metodikou CINDI v r. 2008 bola zistená štandardizovaná prevalencia nadváhy a obezity vo vekovej skupine 25-64 ročných u mužov 69%, u žien 56% (7). Vzrastá tiež prevalencia nadváhy a obezity v detskej populácii. Podľa prieskumu HBSC na vzorke 10 179 žiakov malo v šk. roku 2013/2014 nadhmotnosť a obezitu vo veku 15 rokov 10% dievčat a 15% chlapcov (8), kým iný prieskum na vzorke 4 288 študentov vo veku 15-19 rokov v školskom roku 2011/2012 zistil nadhmotnosť u 18% chlapcov, 15% dievčat a obezitu u 18% chlapcov a 10% dievčat (9).

Nadmerný príjem jednoduchých cukrov, trans-tukov mastných kyselín s prudkým vzostupom podielu fruktózy vo väčšine spracovaných produktov sú hlavné faktory rastúcej prevalence nadváhy/obezity i kardiovaskulárnych chorôb a neoplázií.

Svetová zdravotnícka organizácia definuje odporúčaný konzum vlákniny nad 600 g/deň. Podľa odhadu WHO/FAOSTAT bola na Slovensku v r. 2009 priemerná spotreba vlákniny 463 g/osobu, čo nás radí na chvost európskeho rebríčka (10).

Nedostatok pohybu súvisiaci s technickým rozvojom spoločnosti, počítačov a internetovej komunikácie je podstatným faktorom pri vzniku nadváhy/obezity. Týka sa čoraz väčšieho podielu detí. Je známe, že životný štýl akvizovaný v detstve sa prenáša do dospelosti a je spojený s predčasnou morbiditou a mortalitou. Sedavý životný štýl sa zaradil medzi hlavné rizikové faktory nadváhy/obezity v programoch WHO, EASL a ďalších odborných svetových zdravotníckych organizácií.

Alkohol je na Slovensku najčastejšou príčinou hepatálnej morbidity i mortality s 50-80% podielom (4,5). Európska hepatologická spoločnosť v r. 2013 zrušila pojem bezpečnej konzumácie alkoholu z aspektu pečene (11). Z mnohých presne definovaných dôvodov neexistuje bezpečná hranica konzumácie alkoholu. Hranica, ktorú označujeme za rizikovú pre vznik závislosti a zvýšené riziko chorôb pečene je denná dávka nad 40 g pre muža a viac ako 20 g pre ženu. Na skrining rizikovej konzumácie alkoholu odporúča WHO skrátenú verziu dotazníka AUDIT – formou prvých 3 otázok s označením AUDIT C (12). Skóre v AUDIT C nad 4 body označuje nadmernú spotrebu alkoholu.

Skrining rizikových faktorov

V r. 2015 sme pod záštitou SHS (Slovenskej hepatologickej spoločnosti) zahájili na Slovensku pilotný projekt skriningu hlavných rizikových faktorov chorôb pečene. Projektu sa zúčastnilo 13 centier (hepatologické a gastroenterologické ambulancie) s celkovým zahrnutím 923 pacientov vo veku (18-91 rokov) za obdobie 8 mesiacov (13). Pacienti čakajúci na hepatologické/gastroenterologické vyšetrenie vyplnili v čakárni samostatne dotazník obsahujúci 12 otázok, ktorý vhodili anonymne do pripravenej schránky. Dotazník obsahoval 12 otázok, z toho 3 boli demografického charakteru (vek, pohlavie, vzdelanie), 4 boli zamerané na riziko NAFLD (váha/výška, príjem zeleniny/ovocia, príjem rýb, fyzické cvičenie), 3 otázky fokusované na príjem alkoholu (AUDIT C dotazník) a 2 otázky boli indiferentné vo vzťahu k ALD/NAFLD (konzum kávy a fajčenie) (Obr. 1). Nadváhu a obezitu sme zistili u 59% pacientov, nedostatočný konzum vlákniny u 87%, nedostatočný konzum rýb u 85% a nedostatok fyzickej aktivity u 68% pacientov. Rizikový konzum alkoholu bol pacientmi priznaný v 64% a nárazové pitie v 40% (13).

Analýza 462 študentov stredných (SŠ) a vysokých škôl (VŠ) vo veku 14-37 rokov (priemer

20,36) zistila nedostatočný konzum vlákniny u 93%, nedostatočný konzum rýb u 85%, nedostatočnú mieru fyzickej aktivity u 40% (14). Nadváhu malo 10%, obezitu 2% študentov (14). Rizikovú konzumáciu alkoholu podľa medzinárodného dotazníka AUDIT C priznalo 33% študentov, z toho 42,2% chlapcov a 24,6% dievčat (14). Podiel študentov s rizikovou konzumáciou alkoholu bol 32,5%: 33,9% : 32,9% u študentov gymnázia, stredných odborných škôl a poslucháčov VŠ (14). V skriningu rizikových faktorov životného štýlu študentov bolo riziko vzniku NAFLD u chlapcov 3,75x vyššie ako u dievčat (chlapci : dievčatá 6 : 1,6%) (14). Pri porovnaní študentov podľa vzdelania bolo u študentov SŠ relatívne riziko NAFLD 3,8% a u študentov VŠ 3,6% (14).

Skrining chorôb pečene

Vyplnenie **dotazníka rizikových faktorov životného štýlu (D-RF^{zs})** umožní odhadnúť pacientov so zvýšeným rizikom NAFLD a ALD (Obr. 1). Osoby so súčtom rizikových faktorov pre NAFLD ≥ 10 bodov sú ohrozené reálnym rizikom vzniku NAFLD v 5-ročnom intervale. Osoby so súčtom faktorov pre rizikovú konzumáciu alkoholu ≥ 4 body (AUDIT C) sú reálne ohrozené vznikom alkoholovej choroby pečene.

U osôb so zistenou rizikovou konzumáciou alkoholu podľa **AUDIT C** (otázka 11.-12. D-RF^{zs}) je potrebné doplniť celý **AUDIT test** (15) (Obr. 2), vykonať ultrasonografiu abdomenu, psychologické a psychiatrické vyšetrenie, pohovor s rodinným príslušníkom a vyšetrenie alkoholu v krvi, príp. aj karbohydrátdeficientného transferínu (CDT) v sére a etylglukuronidu v moči (Obr. 2). Podľa dosiahnutého skóre v AUDIT teste sa aplikuje odporúčaná intervencia podľa **ALG1-A**. Compliance pacienta je potrebné kontrolovať minimálne v 6-mesačných intervaloch praktickým lekárom a príslušnými laboratórnymi vyšetreniami (ALT, AST, GMT, alkohol v krvi, CDT, príp. etylglukuronid v moči).

U osôb s **reálnym rizikom vzniku NAFLD** v 5-ročnom intervale podľa dotazníka životného štýlu by sa mala vykonať ultrasonografia pečene, vyšetrenie glykémie, lipidového spektra, krvného tlaku a FLI (fatty liver index, index steatózy pečene počítaný z hodnôt BMI, obvodu pásu, GMT a TG) podľa **ALG2-NAFLD** (Obr. 3). Uvedená stratifikácia umožní zároveň odhadnúť kardiovaskulárne riziko a zabezpečiť adekvátne preventívne opatrenia. U osôb so zistenou steatózou pečene (podľa USG alebo FLI) sa má odporučiť úprava životného štýlu, ktorá je najefektívnejším

Krok 1: D-RF^{žs}

00 VEK	01 POHLAVIE • M • Ž	02 VZDELANIE • ZŠ • SŠ • VŠ
1. Váha : kg NAFLD Výška: cm BMI: pod 25 0 b 25-30 1 b 30-35 2 b 35-40 3 b nad 40 4 b		
2. Koľko ovocia alebo zeleniny konzumujete v bežný deň ? 600 g a viac 0 b 400 g 1 b 300 g 2 b 200 g a menej 3 b (napr.: 1 paradajka, 1 uhorka, 1 paprika, 1 mrkva, 1 marhuľa: 100 g, 1 jablko, hruška, banán, kaleráb 150 g)		
3. Ako často konzumujete ryby? denne 0 b 2x týždenne 1 b 1x týždenne 2 b menej ako raz za týždeň 3 b		
4. Ako často cvičíte 20 minút strednou intenzitou ? denne 0 b obdeň 1 b raz týždenne 2 b menej ako raz za týždeň 3 b vôbec necvičím 4 b (napr. beh, aerobik, plávanie, bicyklovanie, posilňovanie)		
5. Pijete kávu ? 3 a viac denne 0 b 1-2 denne 1 b menej ako denne 2 b nie 3 b		
6. Koľko cigariet vyfajčíte denne ? nefajčím 0 b menej ako 20 týždenne 1 b 20 za týždeň 2 b 20 a viac denne 3 b		
7. Ako často si dáte alkohol ? ALD AUDIT C nikdy 0 b menej ako 1x za mesiac 1 b 2-4x za mesiac 2 b 2-3x týždenne 3 b 4x týždenne a viac 4 b		
8. Koľko pohárikov alkoholu si dáte v bežný deň keď niečo pijete? 1-2 0 b 3-4 1 b 5-6 2 b 7-9 3 b 10 a viac 4 b 1 pohárik: 30 ml 300 ml 100 ml		
9. Ako často vypijete 3-4 poldeci ostrého (180 ml destilátu), 3-4 pivá (1800 ml) alebo 6 dcl vína na posedenie ? Nikdy 0 b menej ako raz za mesiac 1 b každý mesiac 2 b každý týždeň 3 b (takmer) denne 4 b		
5. Pijete kávu ?		
NAFLD ≥ 10 bodov → ALG 2		
ALD ≥ 4 body → ALG 1-A (celý AUDIT)		

Obr. 1: Dotazník životného štýlu a rizikové skóre podozrivé pre riziko NAFLD a ALD.

terapeutickým opatrením. Pomocným prostriedkom je antioxidačná terapia (silymarín, kyselina ursodeoxycholová). Týmto osobám by sa malo vykonať v 6-mesačných intervaloch vyšetrenie hepatálnych enzýmov, lipidových parametrov a glykémie (ALT, AST, GMT, glykémia, cholesterol, TG, HDL cholesterol, LDL cholesterol, VLDL cholesterol) a aspoň 1-krát ročne USG vyšetrenie abdomenu a vypočítať FLI (index steatózy pečene, „fatty liver index“). V 2-ročných intervaloch by sa mal vykonať o-GTT. U osôb vo veku nad 45 rokov alebo s dĺžkou trvania nadváhy/obezity nad 10 rokov by sa mal vykonať skrining elasticity pečene pomocou k tomu určených zobrazovacích metód (TE, ARFI, SWE, MRE) s opakovaním v 3 až 5-ročných intervaloch. Detailné odporúčania diagnostiky a manažmentu NAFLD/NASH sú uvedené v metodickom liste Racionálnej far-

makoterapie a v algoritme diagnostiky NAFLD podľa Kollera (16-20).

Pri **podozrení na NASH** podľa ALG3-NASH má byť pacient odporučený na vyšetrenie k hepatológovi, ktorý rozhodne o spôsobe odhadu/určenia stupňa fibrózy pečene a ďalšom diagnosticko-liečebnom postupe (Obr. 4). **FLI** (Fatty liver index, index steatózy pečene) je najdostupnejšou a ekonomicky najvýhodnejšou populačnou metódou na skrining NAFLD v ambulanciách praktických lekárov. Jeho využiteľnosť v klinickej praxi bola overená na mnohých štúdiách v zahraničí i na Slovensku (21).

Kto, kde a ako sú 3 kľúčové otázky na metódi-ku realizácie skriningu.

Kto: praktickí a všeobecní lekári, dorastoví lekári, pediatri, diabetológovia, internisti a ďalší odborní lekári.

Krok 2: ALG1-A

D-RF^{žs} skóre^{ALD} ≥ 4 body → ALG A1 (celý AUDIT)

AUDIT dotazník rizikovej konzumácie alkoholu a intervencia

	0	1	2	3	4	Skóre
1. Ako často si dáte ^{A.} nápoj ?	nikdy	1x M↓	2-4x M	2-3x T	4xT↑	
2. Koľko pohárikov ^A si dáte v bežný deň keď niečo pijete?	1-2	3-4	5-6	7-8	10 ↑	
3. Ako často si dáte 6 a viac pohárikov A ^{/ 1 príležitosť} ?	nikdy	↓ 1xM	každý M	každý T	(takmer denne	
4. Ako často neviete prestať piť keď ^{PR} začnete ?	nikdy	↓ 1xM	každý M	každý T	(takmer) denne	
5. Ako často nie ste schopní urobiť to, čo sa od Vás očakáva kvôli A ^{/ PR} ?	nikdy	↓ 1xM	každý M	každý T	(takmer) denne	
6. Ako často si potrebujete dať pohárik ráno po zobudení/ ^{PR} ?	nikdy	↓ 1xM	každý M	každý T	(takmer) denne	
7. Ako často ste mali pocit viny z A./ ^{PR} ?	nikdy	↓ 1xM	každý M	každý T	(takmer) denne	
8. Ako často ste mali okno z A. ^{/PR} ?	nikdy	↓ 1xM	každý M	každý T	(takmer) denne	
9. Utrpeli ste vy / niekto iný úraz dôsledkom A ^{/ PR} ?	nie	áno ale nie PR	áno ale nie PR	áno PR	áno PR	
10. Mal niekto ^{pribuzný, priateľ, lekár} výhrady voči Vášmu pitiu / odporučil Vám prestať piť?	nie	áno ale nie PR	Áno ale nie PR	áno PR	áno PR	

A –alkohol

PR–v poslednom roku

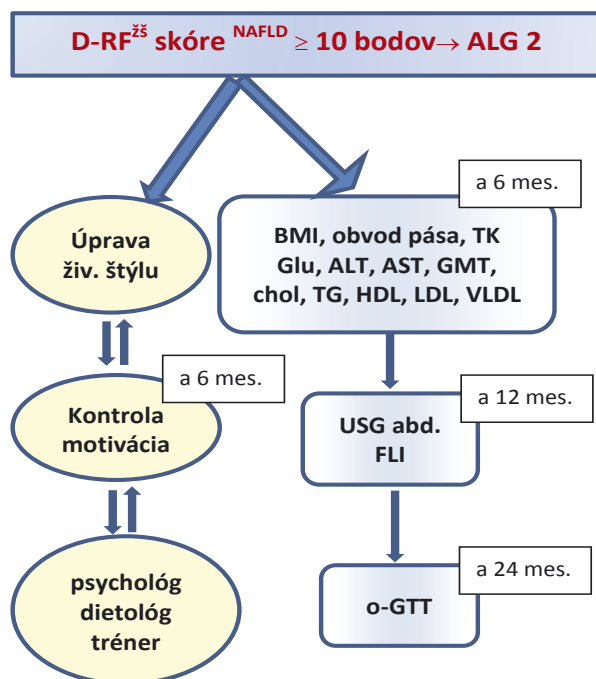
M- mesiac

T- týždeň

I N T E R V E N C I A	<u>Skóre</u> < 8 primárna prevencia	8-15 jednoduchá rada	16-19 jednoduchá rada + krátke poradenstvo s pokr. monitoringom	≥ 20 špecializovaná liečba
			↓ <u>5P (krátka intervencia)</u> 1. Posúď konzum 2. Porad' redukcii 3. Pokús sa určiť ciele redukcie 4. Pomôž motivovať 5. Plánuj poradenstvo	↓ Psychológ Psychiater
			USG abdomenu + ALT, AST, ALP, GMT, KO + alkohol v krvi + CDT (EG)	
	POHOVOR S RODINNÝM PRÍSLUŠNÍKOM			

Obr. 2: Algoritmus pri podozrení na ALD (D-RF^{žs} skóre^{ALD} ≥ 4 body) a intervencia.
CDT- karbohydrátdeficientný transferín, EG- etylglukuronid v moči

Krok 3: ALG 2-NAFLD



Obr. 3: Algoritmus pri podozrení na steatózu pečene (D-RF^{žs} skóre^{NAFLD} ≥ 10 bodov) a intervencia.

FLI- fatty liver index, index steatózy pečene, oGTT- orálny glukózo-tolerančný test, BMI- body mass index, TK-krvný tlak, glu- glukóza, chol- celkový cholesterol

Kde: ambulancie praktických / dorastových / detských lekárov / diabetológov / internistov a ďalších odborných lekárov, oddelenia urgentného príjmu a školy (základné, stredné, vysoké). Prieskum uskutočnený v školách by mal zároveň edukačný charakter. Pravidelným monitorovaním (1-krát ročne) by sa usiloval o zvýšenie zdravotného povedomia detí a mládeže a vytvorenie uvedomenia sebazodpovednosti za zdravie.

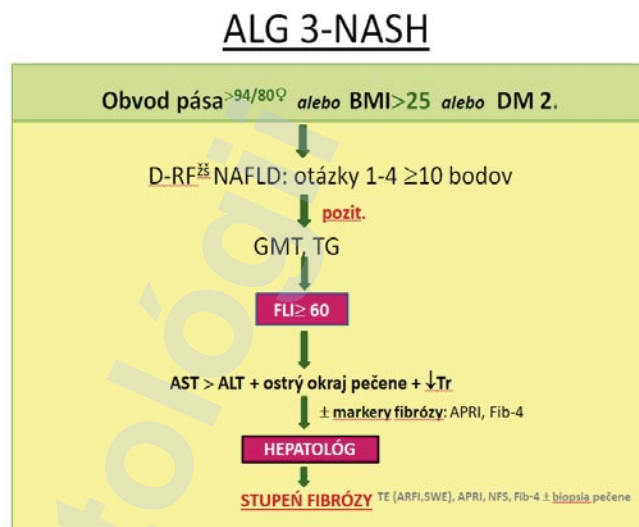
Ako: implementácia dotazníka do povinnej súčasti zdravotnej dokumentácie pacienta a jeho obnovenie v ročných, resp. 3-ročných intervaloch a v školách v deň začiatku školského roka.

Cieľ skríningu. Získanie epidemiologických údajov o zdravotnom stave obyvateľstva vrátane detí a mládeže zároveň umožní celoplošnú aplikáciu ďalších preventívnych a ozdravných programov (redukcia kardiovaskulárneho rizika, rizika vzniku neoplázií a pod.) a zvýšenie uvedomenia sebazodpovednosti za zdravie.

Záver

Krátky samoobslužný dotazník rizikových faktorov životného štýlu je praktický, rýchly, jednoduchý a poskytuje základné prierezové

Krok 4: ALG3-NASH



Obr. 4: Algoritmus 3 pri podozrení na NASH.

↓ Tr- trombocytopénia, APRI- AST to platelet ratio index, index pomeru AST ku trombocytom

informácie o hlavných faktoroch životného štýlu respondentov. Jeho vyplnenie je časovo nenáročné a pri celoplošnej aplikácii by poskytol prierez epidemiologických údajov o populácii Slovenska a jej hlavných rizikových faktoroch. Výhodou je nadväznosť na rozšírenie aplikácie pre NAFLD a ALD v jednoduchom 4-krokovom algoritme, zahrňujúcom diagnostický ale aj preventívno-intervenčný prístup. Praktická aplikácia dotazníka bola validovaná na vzorke 923 pacientov. Použitie overilo jeho využiteľnosť v praxi. Výbor Slovenskej hepatologickej spoločnosti a Sekcia pre Alkoholovú a nealkoholovú chorobu pečene odporúčajú jeho využitie v skríningu rizikových faktorov chorôb pečene v ambulanciách praktických i odborných lekárov i v školskom sektore.

Najdôležitejším faktorom je zmena povedomia nás lekárov, zdravotníkov a celej populácie o rizikových faktoroch zdravia a zabezpečenie ich modulácie aj s pomocou štátneho sektoru, vládnych opatrení, zdravotných poisťovní a mediálnych prostriedkov.

Mnohé globálne analýzy a skrínigové štúdie potvrdili efektivitu a význam podobných preventívnych programov (22,23). Výsledky nášho pilotného prieskumu pacientov boli prezentované na 4 medzinárodných kongresoch (Praha, Atény, Sevilla, Bratislava). Z farmako-ekonomického hľadiska je uvedený skrínig efektívnou a návratnou metódou, ktorá ušetrí spoločnosti ekonomické prostriedky pri zachovaní zdravej populácie.

Literatúra

1. WHO: <http://apps.who.int/healthinfo/statistics/mortality/whodpms/linecharts/linecharta.php>
2. Rác M, Koller T, Klepanec A, et al. Nealkoholová tuková choroba pečene a hepatocelulárny karcinóm bez cirhózy: prehľad a analýza Nitrianskeho súboru. *Interná med.* 2017;4:167-174.
3. Adamcová-Selčanová S, Skladaný L, Badinková J, Pritzová E. Hepatocelulárny karcinóm: analýza súboru a životný štýl. *Trendy Hepatol* 2017;1:13.
4. Skladaný L, Adamcová-Selčanová S, Dropčová A, et al. Transplantácia pečene. *Interná med.* 2015;15(3):93-101.
5. Szántová M. Je Slovensko tzv. alkogénna spoločnosť? *Trendy Hepatol* 2017;1:15.
6. Dukát A, Lietava J, Krahulec B, et al. IDEA - prvé výsledky o prevalencii abdominálnej obezity na Slovensku. *Via pract.* 2006;3(12):554-558.
7. Avdičová M, Francisciiová K, Datelová M, et al. Monitorovanie rizikových faktorov chronických chorôb v SR. Regionálny úrad verejného zdravotníctva so sídlom v Banskej Bystrici za podpory Svetovej zdravotníckej organizácie - regionálnej úradovni v Kodani 2012. ISBN 978-80-971096-08.
8. Madarasová Gecková A, Dankulincová Z, Baška T, et al. Národná správa o zdraví. HBSC - Slovensko - 2013/2014. ISBN 978-80-971997-1-5.
9. Gerová Z, et al. Výskyt rizikových faktorov kardiovaskulárnych ochorení u žiakov stredných škôl v projekte Rešpekt pre zdravie. *Cardiology Lett.* 2013;22(S2):3S-64S
10. FAOSTAT online database. Rome Statistics Division of the Food and Agriculture Organisation of the United Nations 2013. <http://faostat.fao.org/>, accessed 21 May 2013.
11. Mathurin P, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. *J Hepatol* 2012;57:399-420.
12. Bush K, Kivlahan DR, McDonnell MB, et al. The AUDIT alcohol consumption questions (AUDIT-C): an effective brief screening test for problem drinking. Ambulatory Care Quality Improvement Project (ACQUIP). Alcohol Use Disorders Identification Test. *Arch Intern Med* 1988;158(16):1789-95.
13. Szántová M, Skladaný L, Janičko M, Rác M, Zima M, Meszárosová Z, Ďurkovičová Z, Kupčová V, Adamcová-Selčanová S, Belovičová M. Screening of lifestyle factors in Slovak liver outpatients. E-Abstract Book 9th International Congress of Internal Medicine, 2017, Athens:31.
14. Szántová M, jr. Pilotný epidemiologický prieskum životného štýlu mládeže, adolescentov a mladších dospelých. Diplomová práca 2017. Bratislava: 86 s.
15. Bohn MJ, Babor TF, Kranzler HR. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): validation of a screening instrument for use in medical settings. *J Stud Alcohol* 1995;56(4):423-32.
16. Holomáň J, Szántová M, Zima M, Koller T, Fábryová L. Štandardný diagnostický a terapeutický postup. 63. Metodický list racionálnej farmakoterapie Herba, 2017;20:1-2:8s. ISSN 1339-8415.
17. Koller T. Diagnostika nealkoholovej tukovej choroby pečene. *Trendy Hepatol* 2017;1:45.
18. Koller T, Rác M. Neinvazívne, semiinvazívne a invazívne diagnostické modalities v diagnostike portálnej hypertenzie a cirhózy na Slovensku. *Gastroenterol Prax* 2015;14(1):18-22.
19. Fedelešová M, Kupčová V, Szántová M, Bulas J, Turecký L. Možnosti použitia neinvazívnych metód pri nealkoholovej tukovej chorobe pečene. *Gastroent Hepatol* 2017;71(4):1-8.
20. Szántová M, Fedelešová M, Sedlačko J, Jakabovičová Z. Optimálny diagnostický postup NAFLD. *Trendy Hepatol* 2015;1:29-30.
21. Hlavatá T, Melicháčová V, Kabátová J, Bačíková Z, Nedelková Z, Graňo F, Luha J, Szántová M. Pilotný projekt skríningu steatózy na základe indexu steatózy pečene (FLI). *Trendy Hepatol* 2017;1:21.
22. Ding Ding, Lawson KD, Kalbe-Alexander TL, et al. The economic burden of physical inactivity: a global analysis of major non-communicable diseases. *The Lancet* 2016; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30383-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30383-X)
23. Beich A, Thorsen T, Rollnick S. Screening in brief intervention trials targeting excessive drinkers in general practice: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;327:1-7, bmj.com

doc. MUDr. Mária Szántová, PhD.

III. interná klinika LFUK a UNB, Nemocnica ak. L. Dérera
Bratislava, Limbová 5, 833 05 Bratislava
maria.szantova@chello.sk

NEALKOHOLOVÁ TUKOVÁ CHOROBA PEČENE A INAKTIVITA

Marek Rác¹, Mária Szántová², Peter Minárik³, Ľubomír Skladaný⁴

¹Interná klinika FN Nitra, VŠZaSP sv. Alžbety, Bratislava, UVP UK Bratislava

²III. interná klinika LFUK a UNB Bratislava

³Ústav zdravotníckych disciplín, VŠZaSP sv. Alžbety, Bratislava, Gastroenterologické oddelenie, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

⁴II. interná klinika SZU a FN sP F. D. Roosevelta Banská Bystrica

Súhrn

Nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD) dosiahla rozmery celosvetovej pandémie a zrkadlí celosvetovú epidémiu obezity a cukrovky. V dôsledku zmeny životného štýlu, prevládnutím sedavého spôsobu života pri súčasnej zmene stravovania, došlo k dramatickému nárastu prevalencie NAFLD. NAFLD dnes zastáva pozíciu najčastejšej pečenej choroby v celom širokom spektre jej prezentácie. NAFLD predstavuje spektrum progresívne sa správajúcich ochorení počínajúc jednoduchou steatózou až po NASH cirhózu s rozvojom jej komplikácií, vrátane hepatocelulárneho karcinómu. Prognóza pacienta závisí nielen od pokročilosti pečenej choroby, ale v prevažnej miere od pridružených ochorení v priamej kauzálnej väzbe s metabolickým syndrómom. Menovite sa jedná o kardiovaskulárne ochorenia a nádorové choroby. NAFLD predstavuje pečenej manifestáciu metabolického syndrómu. Inzulínová rezistencia je kľúčom i spúšťačom kaskády dejov v patogenéze ochorenia. Typický behaviorálny fenotyp pri NAFLD je definovaný cez: 1) sedavý spôsob života, 2) nedostatok fyzickej aktivity/inaktivitu, 3) nesprávnu výživu. Klinické dôkazy silne podporujú úlohu životného štýlu v zmysle prevencie a predovšetkým primárnej liečby NAFLD. Inaktivita predstavuje rizikový faktor metabolického syndrómu a predisponuje k vzniku a rozvoju NAFLD. Zdá sa, že inaktivita, tak úzko súvisiaca s dnešným sedavým spôsobom života, musí byť považovaná za civilizačný rizikový faktor, a to nezávisle od fyzickej aktivity. Intervencia v zmysle zmeny životného štýlu na proaktívny preukazuje nesporné benefity krížom cez celé spektrum NAFLD pacientov. Jednoznačný a histologicky preukázateľný benefit prináša pokles telesnej hmotnosti. Stredomorský typ diéty vedie k redukcii množstva tuku v pečeni i bez dosiahnutia poklesu hmotnosti. Pokles tesnej hmotnosti prináša jednoznačný a histologicky preukázateľný benefit.

Kľúčové slová

Nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD) - metabolický syndróm - sedavý spôsob života - nedostatok fyzickej aktivity/inaktivita - nesprávna výživa

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND INACTIVITY.

Marek Rác¹, Mária Szántová², Peter Minárik³, Ľubomír Skladaný⁴

¹Clinic for internal medicine of University Hospital, Nitra

St. Elizabeth College of Health and Social Work, Bratislava, CU SP- Comenius University in Bratislava Science Park

²III. Clinic for internal medicine, Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava, University Hospital Bratislava

³Institute of Medical Disciplines, St. Elizabeth College of Health and Social Work, Bratislava, Department of Gastroenterology, Oncological Institute of St. Elisabeth, Bratislava

⁴II. Clinic for internal medicine of Slovak Medical University and F.D. Roosevelt Memorial University Hospital, Banská Bystrica

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has reached the size of a global pandemic and mirrors the global epidemic of obesity and diabetes. As a result of a change in lifestyle, the prevalence of sedentary lifestyles with the current diet change, there has been a dramatic increase in NAFLD prevalence. NAFLD today holds the position of the most common liver disease in a wide range of its presentations. NAFLD is a spectrum of progressive disorders ranging from simple steatosis to NASH cirrhosis with the development of its complications, including hepatocellular carcinoma. The prognosis of the patient

depends not only on the progress of liver disease, but also on the prevalence of associated diseases in a direct causal relationship to the metabolic syndrome. These include cardiovascular diseases and cancer diseases. NAFLD represents the liver manifestation of the metabolic syndrome. Insulin resistance is the key and triggers of the disease cascade in disease pathogenesis. A typical behavioral phenotype in NAFLD is defined by: 1) sedentary lifestyle, 2) lack of physical activity / inactivity, 3) poor nutrition. Clinical evidence strongly supports the role of lifestyle in terms of prevention and first of all primary NAFLD treatment. Inactivity is a risk factor for metabolic syndrome and predisposes to the starting and development of NAFLD. It seems that inactivity, so closely related to today's sedentary lifestyle, must be considered a civilization risk factor, independently of physical activity. Intervention in terms of changing lifestyle to proactive demonstrates unquestionable cross benefits across the whole spectrum of NAFLD patients. An unambiguous and histologically proven benefit results in a decrease in body weight. The Mediterranean type of diet leads to reduced fat in the liver even without weight loss. Clear and histologically proven benefit results from a reduction in body weight.

Key words

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) - metabolic syndrome - sedentary lifestyle - lack of physical activity / inactivity - poor nutrition

Úvod

NAFLD dnes predstavuje veľký nielen medicínsky problém. Hlavné dôvody pozostávajú na strane jednej z vysokej prevalencie ochorenia, na strane druhej z rizika progresie ochorenia do cirhózy pečene a jej komplikácií, vrátane vzniku hepatocelulárneho karcinómu. Problém znásobuje zvýšené kardiovaskulárne riziko a zvýšené riziko vzniku nádorových ochorení asociovaných s NAFLD.

Nealkoholová tuková choroba pečene**Definícia NAFLD**

Nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD) je definovaná ako preukázateľná pečenej steatóza histologicky a/alebo zobrazovacími metodikami (viac ako 5% hepatocytov má preukázateľnú makroskopickú steatózu) pri vylúčení sekundárnej príčiny akumulácie tukov (napríklad nadmerný konzum alkoholu) (1). NAFLD sa spája s metabolickým syndrómom a jeho komponentami (abdominálna obezita, inzulínová rezistencia, porucha glukózovej tolerancie/DM 2 typu, aterogénna dyslipidémia) (2). Za posledné dekády došlo k zmene spôsobu života. Rozmach sedavého a pohodlného životného štýlu priniesol epidémiu obezity a inzulínovej rezistencie. NAFLD sa tak prepracovala na prvé miesto medzi chorobami pečene.

Prirodzený priebeh, epidemiológia NAFLD

NAFLD má široké klinické spektrum. Od jednoduchej steatózy predstavujúcej jednoduchú akumuláciu lipidov, cez progresívne sa správcujúcu steatohepatitídu (NASH), kde popri steatóze v spojení s nekroinflammáciou progresívne

beží proces fibrogenézy, so zrýchlenou progresiou a rozvojom cirhózy pečene, s následným rozvojom jej očakávateľných komplikácií.

NAFLD predstavuje obvyčajne asymptomatické ochorenie, pričom väčšina pacientov môže mať normálnu aktivitu pečenej transamináz (3,4). Na strane druhej NAFLD býva najčastejšou príčinou zvýšených funkčných testov pečene (5). Nealkoholová tuková choroba pečene sa za posledné desaťročia prepracovala na prvé miesto v incidencii a prevalencii medzi pečenejmi chorobami a jej prevalencia sa za posledné dekády zdvojnásobila. NAFLD je tak častá ako metabolický syndróm. Prevalencia pečenej steatózy (NAFL) sa pohybuje v bežnej populácii na úrovni 30-35% (6). Prevalencia NASH sa odhaduje na 3-6% (7). Riziko vzniku NAFLD rastie priamo úmerne s počtom komponentov metabolického syndrómu. Až 70% pacientov s diabetes mellitus 2. typu bude mať NAFLD. U obezných pacientov podstupujúcich bariatrický výkon sa preukázala v cca 80% steatóza, v 50% nealkoholová steatohepatitída (NASH), v 30% pečenej fibróza a až v 10% bola prítomná rozvinutá cirhóza pečene (8,9). Miera rizika vzniku pečenej a nepečenej komplikácií významne stúpa pri NASH, riziko progresívne rastie priamoúmerne so stupňom fibrózy (10,11). Ako sa NASH postupne prepracováva na popredné miesta v príčinách cirhózy pečene a v počte pečenej transplantácií, stáva sa nevyhnutnou potrebou identifikovať pacientov s NAFLD v riziku progresie, s cieľom zaviesť terapeutické intervencie vedúce k prevencii/zvráteniu škodlivých následkov pokročilej NASH (12).

Inaktivita

Človek sa počas stoviek tisícov rokov vyvinul na vzpriameného a chodiaceho tvora. Pešo podnikal objavné výpravy, ručne si zostrojoval nástroje a zbrane potrebné k prežitiu. Lovil zver, zbieral potravu. Jeho život bol dynamický v zmysle celodennej fyzickej aktivity. Najvýznamnejšia zmena z pohľadu histórie nastala v neolite, kedy sa nomád, lovec a zberač vyvinul na človeka usadlého a venujúceho sa poľnohospodárstvu. Stalo sa to pred cca 10 000 rokmi (13). Až do priemyselnej revolúcie žila takmer celá svetová populácia v poľnohospodárskych spoločenstvách, kde akákoľvek činnosť potrebná na zabezpečenie života vyžadovala fyzickú aktivitu. Od roku 1760 priemyselná revolúcia spôsobila urbanizáciu ako demografický impulz meniaci dejiny a spôsob života. Človek je stvorený a usporiadaný na život v stoji, na prácu v stoji, na socializáciu a komunikáciu v stoji, sedieť mal pôvodne v pláne len počas oddychu. Nemôžeme sa čudovať, ak moderný človek z inaktivity utrpí negatívne následky na úrovni zdravotnej, fyzickej či psychickej. Prostredie a spoločnosť podporujú sedavosť v mnohých smeroch a na viacerých úrovniach (urbanizácia, doprava, automatizácia). Nezanedbateľný je podiel vykurovania v našich domácnostiach, taktiež prítomnosť množstva technických vymožeností, ktoré zvyšujú naše pohodlie, ale prispievajú k zníženiu výdaja energie.

Na zdravotné riziká inaktivity vyplývajúcej zo sedavého spôsobu života upozornil vo svojej práci profesor J. Morris, keď zistil trojnásobne vyššie riziko vzniku infarktu myokardu u londýnskych vodičov autobusov oproti sprievodcom/revízorom, ktorí na rozdiel od sediacich vodičov mali vyššiu mieru fyzickej aktivity (14). Počas nasledujúcich dekád sa výskum uberal smerom k preukázaniu benefitov fyzickej aktivity. Pozabudlo sa však na to, že je potrebné hodnotiť separátne vplyv inaktivity na zdravie a vplyv fyzickej aktivity. Možnosť viesť sedavý spôsob života v modernej spoločnosti je prakticky samozrejmalá a široko rozšírená. Čas strávený pozeraním televízie, sedením za počítačom, v aute sa počíta na mnohé hodiny. Objektívne merania poukazujú na to, že priemerní dospelí počas dňa strávia 60% času inaktívne a sedentárne (15).

Definícia sedentárneho spôsobu života a inaktivity

Pojem „sedentárny“ pochádza z latinčiny, „sedere“ znamená sedieť. Definícia sedavého spôsobu života/správania je formálne definovaná

ako správanie v bdelom stave charakterizované nízkym energetickým výdajom (<1.5 metabolic equivalent units/METS) počas sedenia alebo ležania. V kontraste s uvedeným sa ako inaktivita označuje stav, ktorý sa spája s nedostatočnou mierou fyzickej aktivity prospešnou pre zachovanie a podporu zdravia a prevenciu predčasného úmrtia (MVPA) (16).

Strata funkčnej kapacity ako dôsledok inaktivity

Experimenty so stratou funkčnej kapacity orgánových systémov urýchlili pozorovania z vesmírneho programu. Počas vesmírneho letu zažívajú astronauti extrémnu formu inaktivity. Táto pozorovaná strata funkčnej kapacity orgánových systémov sa označuje ako model akcelerovaného starnutia. Pozorovaná bola desaťnásobná akcelerácia kostnej atrofie, svalovej atrofie a dysfunkcie, významná dysfunkcia imunity, zmeny baroreflexov, vývrhového objemu srdca, kapacity pľúc a mnohé iné (17). Uvedené pozorovania poslúžili ako modelová situácia k pochopeniu patofyziológie ochorení súvisiacich so životným štýlom a inaktivitou. Historické dôkazy ukazujú, že inaktivita sa za posledné storočia masívne rozmáha, odhadovaný denný počet krokov poklesol od začiatku používania poháňaných strojov o cca 70%. Historické práce jasne preukázali, že inaktivita spôsobuje pokles funkčnej kapacity orgánových systémov a vedie k predčasnej zrýchlenej deteriorácii zdravia (18). Literatúra podáva jasné informácie ohľadne efektu sedavého správania na svaly, inzulínovú rezistenciu a na metabolizmus cukrov a tukov. Miera a množstvo času stráveného neaktívne sedením sa spája s poklesom kardiorespiračnej funkcie, všetko v zmysle hesla: „ak to nebudeš používať, tak to stratíš“ (19). Už pár dní fyzickej nečinnosti vedie k zmenám biochemických procesov v svalu a k rozvoju poruchy glukózovej tolerancie (20). Sedavý spôsob života a inaktivita tvoria dôležitý etiologický faktor pri vzniku obezity, metabolického syndrómu a diabetes mellitus 2. typu (21). Asociácia medzi sedením, adipozitou, inzulínovou senzitivitou a metabolickou dysfunkciou vie vysvetliť súvislosť medzi inaktivitou a zvýšením rizika rakoviny. Celkový čas strávený sedením je nezávisle asociovaný so zvýšením celkovej mortality zo všetkých príčin, so zvýšením incidencie a s navýšením mortality pri kardiovaskulárnych ochoreniach, so zvýšením incidencie a mortality na rakovinu (karcinóm prsníka, kolorekta, ovária, endometria) (22). Inaktivita je úzko a

priamo previazaná epidemiologicky, fyziologicky a na podklade molekulárnych vzťahov s rozvojom viac ako tridsiatich ochorení a chorobných stavov (23). Negatívny efekt inaktivity býva ovplyvnený mierou fyzickej aktivity. Preto na lepšie pochopenie bude potrebné dešifrovať ako a nakoľko môže fyzická aktivita modifikovať a vymazať negatívny zdravotný dopad sedavého života a inaktivity. Mechanizmus, ktorým inaktivita spúšťa a spôsobí chorobu, býva odlišný od mechanizmu, ktorým fyzická aktivita robí benefit a prevenciu tej istej choroby. Anabolické a katabolické metabolické cesty bývajú separované. Mikroskopické štúdie, ktoré skúmali molekulárne účinky sedavého správania a cvičenia ukazujú, že oba procesy regulujú rozdielne metabolické dráhy. Príkladom môžu poslúžiť napríklad svalová atrofia a hypertrofia, osteoporóza a novotvorba kosti, ateroskleróza etc. (24).

Inaktivita a NAFLD

Ľudské telo je predurčené k pohybu. Jeho nedostatok sa spája s akumuláciou tuku - adipozitou a steatózou pečene. Sedavé správanie sa spája s obezitou, zvýšením množstva telesného tuku, inzulínovou rezistenciou, diabetes mellitus 2. typu a zvýšením množstva cirkulujúcich lipidov. Všetko sú to faktory spôsobujúce zvýšenie obsahu a akumuláciu tuku v pečeni. Prospektívne štúdie preukázali, že zmena v dĺžke pozerania televízie počas piatich rokov sa spája s nárastom v obvode pásu, kardiometabolickým rizikom, a to nezávisle od miery fyzickej aktivity (25). Nielen celková dĺžka sedenia je podstatná pre kardiometabolické riziko, ale tak isto prestávky počas sedenia, nezávisle na celkovej dĺžke sedenia. Zaradenie prestávok medzi etapy sedenia sa preukázalo ako významný činiteľ kontroly obezity, glykémie a metabolizmu triglyceridov (21). Dá sa predpokladať, že vznik NAFLD je v priamom príčinnom vzťahu s inaktivitou, sedavým spôsobom života, a to nezávisle na miere fyzickej aktivity. Tento fakt preto nebude možné opomenúť pri formulovaní liečebných opatrení týkajúcich sa zmeny životného štýlu. Ovplyvnenie a odstránenie sedentarity môže priniesť aditívny komplementárny efekt nad rámec pozitívneho vplyvu cvičenia. Pre toto tvrdenie máme dnes limitované no sľubné dôkazy z kohortových prospektívnych štúdií. Tie preukázali, že inaktivita a sedentarita sú nezávislé rizikové faktory pre NAFLD (26). Negatívne pôsobí fakt, že tieto dva vzorce správania sa spájajú. Tí, ktorí sa správajú sedentárne/sedavo a menej sa hýbu, zvyknú mať menšiu afinitu k

aktívnemu cvičeniu. Dodatočne sa sedavé správanie spája s nezdravou diétou a tzv. snackin-
gom (27). Kombináciou týchto faktorov vzniká „behaviorálny fenotyp troch úderov“: 1/ sedavý spôsob života, 2/ nedostatočná fyzická aktivita, 3/ zlé stravovanie. Denná fyzická aktivita je dôležitou podmienkou zachovania zdravia.

Prierezové štúdie poukazujú na fakt, že pacienti s NAFLD majú nižšiu mieru fyzickej aktivity ako tí bez NAFLD (28,29). Fyzická aktivita sa spája so zvýšením inzulínovej senzitivity, so znížením rizika vzniku diabetu 2. typu. Voľnočasová fyzická aktivita zohráva protektívnu úlohu pri vzniku NAFLD. Vyššia miera pravidelnej voľnočasovej fyzickej aktivity sa spája so znížením množstva intrahepatálneho tuku; to poukazuje na fakt, že sa bude jednať o priamy efekt fyzickej aktivity na pečeň.

Fyzická aktivita je kľúčový determinant metabolickú kontroly a odporúča sa ako liečebné opatrenie pri NAFLD, paralelne s odporúčaním diétnej zmeny a potrebou redukcie váhy. Práve cvičenie sa považuje za neoddeliteľnú súčasť liečby NAFLD napriek skutočnosti, že neexistujú dostatočne štatisticky silné klinické štúdie, ktoré by dali praktický návod k preskripcii konkrétneho typu cvičenia v manažmente pacientov. Dôkazy o účinnosti cvičenia máme z prospektívnych štúdií. Ľudia zotrúvajúci v aktívnom spôsobe života majú nižšie riziko vzniku inzulínovej rezistencie, diabetes mellitus 2. typu (30). K dnešnému dňu nie sú dostupné prospektívne štúdie posudzujúce efekt redukcie sedentárneho správania alebo zvýšenia fyzickej aktivity na incidenciu NAFLD alebo jej závažnosť. Avšak vzhľadom na silu dôkazov by sa v manažmente NAFLD mala uplatniť redukcia sedentarity, v súčinnosti s diétou a cvičením.

Cvičenie je fyzická aktivita, definovaná ako plánovaná, štrukturovaná, repetitívna, účelová, s úmyslom udržania alebo zlepšenia fyzickej zdatnosti. Cvičenie je základom liečby NAFLD a NASH (31). Cvičenie, hoc bez poklesu hmotnosti, prináša benefit v zmysle 20-30% relatívnej redukcie intrahepatálneho obsahu tuku. Zdá sa, že rôzne typy cvičenia (aeróbne cvičenie, silové cvičenie-resistance, HIT-intermitentné cvičenie vysokou intenzitou) majú podobne pozitívny efekt na tuk v pečeni (32). Pri prerušení či ukončení cvičenia sa jeho zdravotné benefity strácajú. Benefit vychádzajúci z cvičenia je istým spôsobom limitovaný genetickou výbavou jednotlivca, preto jeho prínos bude interindividuálne rozdielny (33).

Cvičenie a NAFLD

Mechanizmus, ktorým sa cvičenie podieľa na znížení obsahu vnútropečeňového tuku pozostáva zo zmien v energetickej bilancii, zmene obsahu cirkulujúcich lipidov a vo zvýšení inzulínovej senzitivity. Cvičenie má len limitovaný efekt na hepatálnu inzulínovú senzitivitu. Výrazne však ovplyvňuje periférnu inzulínovú senzitivitu. Tak dochádza k zlepšeniu účinku inzulínu a v konečnom dôsledku k redukcii hepatálnej *de novo* lipogenézy. Významný efekt cvičenia sa ďalej prejavuje vo zvýšení klírensu VLDL častíc. Taktiež redukcia celkového tukového tkaniva znižuje prísun tukov do pečene. Je dosť možné, že hlavný prínos cvičenia pri NAFLD nebude postihovať pečeň, ale práve kardiovaskulárny systém, od ktorého sa odvíja hlavné riziko chorobnosti a úmrtnosti pacientov s NAFLD. Vplyv cvičenia na NASH je dnes nepreskúmanou pôdou. Sú však pozitívne signály v zmysle redukcie cirkulujúcich markerov zápalu, fibrózy či apoptózy (34).

Redukcia váhy a NAFLD

Redukcia váhy je oveľa účinnejším nástrojom v porovnaní s fyzickou aktivitou čo do miery redukcie intrahepatálneho tuku. Redukcia telesnej hmotnosti môže viesť k relatívnej redukcii obsahu tuku v pečeni až o 80%. Toto zistenie vyznieva dôležito práve s spojitosti s cvičením a jeho aditívnym efektom (35). Komplexná modifikácia životného štýlu pozostávajúca zo zníženého kalorického príjmu a zvýšenej fyzickej aktivity počas 6-12 mesiacov viedla k úprave aktivity transamináz, metabolických parametrov (glykémia nalačno, inzulínová senzitivita), k redukcii obsahu intrahepatálneho tuku, nekroinflammácie a redukcii fibrózy histologicky (36-38). Prospektívna štúdia, hodnotiaca efekt komplexného programu pozostávajúceho zo zmeny životného štýlu (redukčná diéta s reštrikciou kalórií a cvičenie) na histologické charakteristiky NASH na pomerne veľkej vzorke pacientov počas jedného roka, skúmala vzťah medzi stupňom poklesu hmotnosti a zlepšením histologických parametrov. Štúdia ukázala efekt závislý od miery poklesu telesnej hmotnosti. Najväčšie histologické zmeny dosiahli pacienti s najväčším poklesom hmotnosti. Pokles hmotnosti o $\geq 10\%$ sa spája s rezolúciou NASH a/alebo s regresiou fibrózy minimálne o jedno štádium. Avšak aj menej významný pokles hmotnosti (7-10%) sa premieňa do zdravotných benefitov (redukcia steatózy, lobulárneho zápalu, balónovania hepatocytov) (39). Miera úpravy NASH po

zmene životného štýlu sa zdá byť oslabená pri staršej populácii, u diabetikov a u pacientov, ktorí majú pokročilejšie zmeny v histologickom obraze (NAS >5). Zlepšenie histológie a ústup NASH sa spája s normalizáciou ALT.

Význam multidisciplinárneho prístupu

Niet pochýb o tom, že dosiahnuť a udržať zmenu životného štýlu je veľkou výzvou pre pacienta aj lekára. Len cca 10% pacientov dosiahne potrebný 10% pokles hmotnosti. Viac ako 70% z nich nedosiahne 5% pokles. Kľúčom k dosiahnutiu zmeny životného štýlu a správania pacientov by mohol byť multidisciplinárny prístup. Pri tomto procese by bol pacient manažovaný tímom pozostávajúcim z lekárov, dietológov, psychológov, trénerov (40). Tzv. model 5A - spýtaj sa, poraď, zhodnoť, pomôž a zorganizuj sledovanie/kontroly (**ask, advise, assess, assist, arrange**) by mohol byť pomocným nástrojom lekára pri nasmerovaní pacienta s NAFLD k zmene svojho správania.

- NAFLD predstavuje spektrum progresívnych ochorení pečene (steatózu, NASH, fibrózu, cirhózu a hepatocelulárny karcinóm)
- NAFLD je najčastejšie ochorenie pečene, často nediagnostikované, asociované s metabolickým syndrómom
- NAFLD, hlavne NASH, sa spája so zvýšeným rizikom morbidít a mortality nielen pečenej, ale aj kardiovaskulárnej a nádorovej
- NAFLD sa spája so vznikom diabetes mellitus 2. typu
- NAFLD „behaviorálny fenotyp troch údeľov“: 1) sedavý spôsob života, 2) nedostatočná fyzická aktivita, 3) zlé stravovanie
- základným kameňom liečby NAFLD sú režimové opatrenia slúžiace k odstráneniu sedentarity, k zvýšeniu fyzickej aktivity a k diéte

Záver

Pri aktuálnej núdzi o farmakologickú liečbu NAFLD zostáva zmena životného štýlu základnou modalitou liečby. Zmena sedavého spôsobu života, odstránenie inaktivity, zaradenie štruktúrovaného cvičenia prinášajú merateľný zdravotný benefit. Špecifické odporúčania v zmysle EBM pre sedavý spôsob života/inaktivitu v rámci NAFLD nemáme k dispozícii. Preto sa opierame o odporúčania pre zdravú fyzickú aktivitu z prevencie kardiovaskulárnych ochorení. Odporúčané cvičenie by malo pozostávať z minimálne 150 minút miernej fyzickej

aktivity týždenne, alebo prejdienia minimálne 10 000 krokov denne. Pri inaktivite je situácia ešte vážnejšia. Súčasná literatúra nám neposkytuje informáciu, koľko sedenia je už príliš; vieme len to, že je zdravšie „sediť menej ako viacej“. Fázy sedenia je potrebné prerušiť fyzickou aktivitou.

Cieľom je zmeniť sedentárne správanie, čo by prinieslo aditívny a komplementárny zdravotný benefit k cvičeniu v rámci NAFLD. Výzvou pre lekárov je vstať a pohnúť sa v boji s novodobou epidémiou - NAFLD. Platí to doslovne aj metaforicky.

Literatúra

- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55(6):2005-2023. doi:10.1002/hep.25762.
- de Alwis NMW, Day CP, Reddy V, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: The mist gradually clears. *J Hepatol* 2008;48:S104-S112. doi:10.1016/j.jhep.2008.01.009.
- Kotronen A, Westerbacka J, Bergholm R, Pietilä Inen KH, Yki-Jä H. Liver Fat in the Metabolic Syndrome. doi:10.1210/jc.2007-0482.
- Janičko M, Veselíny E, Orenčák R, et al. Redefining the alanine aminotransferase upper limit of normal improves the prediction of metabolic syndrome risk. *Eur. J Gastroenterol Hepatol* 2015;27(4):405-11. doi:10.1097/MEG.0000000000000297.
- Clark JM, Brancati FL, Diehl ASM. The Prevalence and Etiology of Elevated Aminotransferase Levels in the United States. doi:10.1016/S0002-9270(03)00265-X.
- Trant TT, Changsri C, Shackleton C, et al. Living donor liver transplantation: Histological abnormalities found on liver biopsies of apparently healthy potential donors. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21(2):381-383. doi:10.1111/j.1440-1746.2005.03968.x.
- Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10(6):330-344. doi:10.1038/nrgastro.2013.41.
- Pedrosa de Oliveira C, Mahmud Saviero S, Strauss E. Changes in histological criteria lead to different prevalences of nonalcoholic steatohepatitis in severe obesity. *Ann Hepatol* 2007;6(4):255-261.
- Gholam PM, Flancbaum L, Machan JT, Charney DA, Kotler DP. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Severely Obese Subjects. *Am J Gastroenterol* 2007;102(2):399-408. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.01041.x.
- Farrell GC, Rooyen D van, Gan L, Chitturi S. NASH is an Inflammatory Disorder: Pathogenic, Prognostic and Therapeutic Implications. *Gut Liver* 2012;6(2):149-171. doi:10.5009/gnl.2012.6.2.149.
- Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. 2015. doi:10.1053/j.gastro.2015.04.043.
- Shaker M, Tabbaa A, Albeldawi M, Alkhouri N. Liver transplantation for nonalcoholic fatty liver disease: new challenges and new opportunities. *World J Gastroenterol* 2014;20(18):5320-30. doi:10.3748/wjg.v20.i18.5320.
- Hibbs DA, Olsson O. Geography, biogeography, and why some countries are rich and others are poor. *Proc Natl Acad Sci* 2004;101(10):3715-3720. doi:10.1073/pnas.0305531101.
- Morris JN, Heady JA, Raffle PA, Roberts CG, Parks JW. Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet (London, England)* 1953;265(6796):1111-20; concl. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13110075>. Accessed June 12, 2017.
- Healy GN, Matthews CE, Dunstan DW, Winkler EAH, Owen N. Sedentary time and cardio-metabolic biomarkers in US adults: NHANES 2003-06. *Eur Heart J* 2011;32(5):590-597. doi:10.1093/eurheartj/ehq451.
- Sedentary Behaviour Research Network. Letter to the Editor: Standardized use of the terms: "sedentary" and "sedentary behaviours". *Appl Physiol Nutr Metab* 2012;37(3):540-542. doi:10.1139/h2012-024.
- Vernikos J, Schneider VS. Space, Gravity and the Physiology of Aging: Parallel or Convergent Disciplines? A Mini-Review. *Gerontology* 2010;56(2):157-166. doi:10.1159/000252852.
- Olsen RH, Krogh-Madsen R, Thomsen C, Booth FW, Pedersen BK. Metabolic Responses to Reduced Daily Steps in Healthy Nonexercising Men. *JAMA* 2008;299(11):1261. doi:10.1001/jama.299.11.1259.
- Ekblom Ö, Ekblom-Bak E, Rosengren A, Hallsten M, Bergström G, Björjesson M. Cardiorespiratory Fitness, Sedentary Behaviour and Physical Activity Are Independently Associated with the Metabolic Syndrome, Results from the SCAPIS Pilot Study. Lazzeri C, ed. *PLoS One* 2015;10(6):e0131586. doi:10.1371/journal.pone.0131586.
- Blotner H. Effect of prolonged physical inactivity on tolerance of sugar. *Arch Intern Med* 1945;75(1):39. doi:10.1001/archinte.1945.00210250046004.
- Dunstan DW, Kingwell BA, Larsen R, et al. Breaking up prolonged sitting reduces postprandial glucose and insulin responses. *Diabetes Care* 2012;35(5):976-83. doi:10.2337/dc11-1931.
- Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, et al. Sedentary Time

- and Its Association With Risk for Disease Incidence, Mortality, and Hospitalization in Adults. *Ann Intern Med* 2015;162(2):123. doi:10.7326/M14-1651.
23. Levine JA. Sick of sitting. *Diabetologia* 2015;58(8):1751-8. doi:10.1007/s00125-015-3624-6.
24. Stein TP, Bolster DR. Insights into muscle atrophy and recovery pathway based on genetic models. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9(4):395-402. doi:10.1097/01.mco.0000232899.51544.69.
25. Wijndaele K, Healy GN, Dunstan DW, et al. Increased Cardiometabolic Risk Is Associated with Increased TV Viewing Time. *Med Sci Sport Exerc* 2010;42(8):1511-1518. doi:10.1249/MSS.0b013e3181d322ac.
26. Ryu S, Chang Y, Jung H-S, et al. Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2015;63(5):1229-1237. doi:10.1016/j.jhep.2015.07.010.
27. Moreno LA, Gottrand F, Huybrechts I, et al. Nutrition and lifestyle in european adolescents: the HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) study. *Adv Nutr* 2014;5(5):615S-623S. doi:10.3945/AN.113.005678.
28. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, et al. Habitual Physical Activity Is Associated With Intrahepatic Fat Content in Humans. doi:10.2337/dc06-2032.
29. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, et al. Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: A population-based study. *Hepatology* 2008;48(6):1791-1798. doi:10.1002/hep.22525.
30. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of Different Modes of Exercise Training on Glucose Control and Risk Factors for Complications in Type 2 Diabetic Patients: A meta-analysis. *Diabetes Care* 2006;29(11):2518-2527. doi:10.2337/dc06-1317.
31. Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2012;57(1):157-166. doi:10.1016/j.jhep.2012.02.023.
32. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol* 2017;66(1):142-152. doi:10.1016/j.jhep.2016.08.023.
33. Shen J, Wong GL-H, Chan HL-Y, et al. PNPLA3 gene polymorphism and response to lifestyle modification in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30(1):139-146. doi:10.1111/jgh.12656.
34. Houghton D, Thoma C, Hallsworth K, et al. Exercise Reduces Liver Lipids and Visceral Adiposity in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis in a Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(1):96-102.e3. doi:10.1016/j.cgh.2016.07.031.
35. Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: A systematic review. *J Hepatol* 2012;56(1):255-266. doi:10.1016/j.jhep.2011.06.010.
36. Patel NS, Doycheva I, Peterson MR, et al. Effect of Weight Loss on Magnetic Resonance Imaging Estimation of Liver Fat and Volume in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(3):561-568.e1. doi:10.1016/j.cgh.2014.08.039.
37. Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. *Hepatology* 2009;49(1):80-6. doi:10.1002/hep.22575.
38. Eckard C, Cole R, Lockwood J, et al. Prospective histopathologic evaluation of lifestyle modification in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized trial. *Therap Adv Gastroenterol* 2013;6(4):249-259. doi:10.1177/1756283X13484078.
39. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149(2):367-378.e5. doi:10.1053/j.gastro.2015.04.005.
40. Bellentani S, Dalle Grave R, Suppini A, Marchesini G, Fatty Liver Italian Network. Behavior therapy for nonalcoholic fatty liver disease: The need for a multidisciplinary approach. *Hepatology* 2007;47(2):746-754. doi:10.1002/hep.22009.

TELESNÁ AKTIVITA A HEPATOCELULÁRNY KARCINÓM

Peter Minárik¹, Mária Belovičová², Daniela Mináriková³¹Ústav zdravotníckych disciplín, VŠZaSP sv. Alžbety, Bratislava,
Gastroenterologické oddelenie, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava²VŠZaSP sv. Alžbety, Bratislava, pracovisko Prešov a Michalovce, Interná ambulancia so zameraním
na diagnostiku a liečbu chorôb pečene, Remedium, s. r. o.³Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského v Bratislave**Súhrn**

Vedecké odhady naznačujú, že jednej tretine najčastejších zhubných nádorov sa dá predísť dodržiavaním zásad zdravej výživy, pravidelnou telesnou aktivitou a udržiavaním optimálnej telesnej hmotnosti. Výsledky výskumov z posledných rokov potvrdili fakt, že telesná aktivita znižuje riziko rôznych druhov zhubných nádorov. Viacero publikovaných štúdií prinieslo dôkazy o tom, že telesná aktivita je užitočná aj pri prevencii hepatocelulárneho karcinómu (HCC). Výsledky experimentálnych štúdií potvrdili, že pohyb a cvičenie má protinádorové účinky vďaka komplexu rozličných mechanizmov. Patrí medzi ne napr. znižovanie systémovej zápalovej aktivity, znižovanie cirkulujúceho inzulínu a inzulínového rastového faktoru 1 (IGF-1), zvyšovanie inzulínovej senzitivity, aktivácia tumorových supresorov a takisto imunomodulačné účinky. Priaznivé účinky telesnej aktivity pri primárnej prevencii HCC potvrdili viaceré doteraz publikované štúdie, pričom vedecké dôkazy o týchto účinkoch boli konzistentné. Pozitívne účinky telesnej aktivity pri rozvinutom hepatocelulárnom karcinóme sú v súčasnosti predmetom hypotetických úvah, pre ktoré zatiaľ chýbajú presvedčivé vedecké dôkazy.

Kľúčové slová

Hepatocelulárny karcinóm - telesná aktivita - prevencia

PHYSICAL ACTIVITY AND HEPATOCELLULAR CANCER**Peter Minárik¹, Mária Belovičová², Daniela Mináriková³**¹Institute of Medical Disciplines, St. Elizabeth College of Health and Social Work, Bratislava,
Department of Gastroenterology, Oncological Institute of St. Elisabeth, Bratislava²St. Elizabeth College of Health and Social Work, Bratislava, branch office Prešov and Michalovce,
Outpatient clinic for internal diseases focusing on the diagnosis and treatment of liver diseases,
Remedium, Ltd.³Faculty of Pharmacy, Comenius University, Bratislava**Abstract**

Scientific estimates suggest that one third of the most common malignant tumours can be avoided by adhering to the principles of healthy nutrition, regular physical activity, and maintaining optimal body weight. The results of recent research have confirmed the fact that physical activity is able to reduce the risk of multiple types of malignant tumours. Several published studies have also provided evidence that physical activity is useful in the prevention of hepatocellular carcinoma (HCC), too. The results of experimental studies have confirmed that physical movement and exercise may have antitumor effects due to a complex of several mechanisms. These include, for example, reduction of systemic inflammatory activities, reduction of circulating insulin and insulin growth factor 1 (IGF-1), increase in insulin sensitivity, activation of tumour suppressor factors, and also beneficial immunomodulatory effects. The beneficial impact of body activity on primary HCC prevention has been confirmed by several studies published so far, with consistent scientific evidence. The positive effects of physical activity on developed hepatocellular carcinoma are currently subject of hypothesis, with lack of convincing scientific evidence so far.

Key words

Hepatocellular carcinoma - physical activity - prevention

Telesná aktivita a jej vplyv na riziká a prevenciu rakoviny

Vedecké odhady naznačujú, že jednej tretine najčastejších zhubných nádorov sa dá predísť dodržiavaním zásad zdravej výživy, pravidelnou

telesnou aktivitou a udržiavaním optimálnej telesnej hmotnosti. Výsledky výskumov z posledných rokov potvrdili fakt, že **telesná aktivita znižuje riziko viacerých druhov zhubných nádorov**. Najpresvedčivejšie sú vedecké dôka-

zy o preventívnom účinku telesnej aktivity pri kolorektálnom karcinóme a karcinóme prsníka. Pohyb však pravdepodobne znižuje aj riziko karcinómu prostaty, endometria, pľúc, ovárií, pažeráka, obličiek, prostaty, pankreasu, a močového mechúra (World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, 2007).

Záujem o telesnú aktivitu ako prostriedku primárnej prevencie onkologických ochorení v priebehu posledných 20 rokov prudko narastal, nakoľko v tomto období rapídne pribúdali vedecké dôkazy o jej protektívnych protinádorových účinkoch. Nahromadené vedecké dôkazy posledných rokov potvrdili, že telesná aktivita môže byť prirodzenou súčasťou primárnej prevencie rakoviny (Friedenreich, 2002).

Známe sú aj **evidence-based mechanizmy (onko)preventívneho vplyvu pohybovej aktivity**. Medzi tieto mechanizmy patria predovšetkým:

- imunomodulačné účinky,
- protizápalové účinky so znížením zápalových cytokínov v plazme aj v tkanivách,
- lepší metabolizmus glukózy a inzulínu so znižovaním inzulínovej rezistencie,
- lepšie využitie a vyššie plazmatické koncentrácie vitamínu D,
- zníženie oxidačného stresu,
- zvýšená kapacita reparácie DNA,
- zmeny v gémovej expresii v tukovom tkanive,
- zníženie voľnej frakcie sexuálnych hormónov,
- pri nadváhe a obezite úbytok telesného tuku, podpora beztukovej hmoty, zníženie nadmernej telesnej hmotnosti.

Stanovili sa takisto aj niektoré **biomarkery**, pomocou ktorých sa dajú sledovať mechanizmy a efekt telesnej aktivity na znižovanie nádorového rizika. Ako príklad sa dá uviesť:

- zníženie plazmatickej koncentrácie **CRP** (C reaktívny proteín) pri úbytku nadmerného telesného tuku, alebo
- zníženie plazmatickej koncentrácie **leptínu**.

Mechanizmov vplyvu telesnej aktivity na karcinogenézu je veľa a mnohé sú naďalej predmetom intenzívneho štúdia. Najefektívnejšie pôsobia synergicky vo vzájomnej kombinácii s faktormi výživy a v prípade nadváhy/obezity aj s pozitívnymi faktormi znižovania telesného tuku (Roberts, 2005; Ulrich, 2012; Brown, 2012; Kruk, 2014).

Telesná aktivita a hepatocelulárny karcinóm

Viacero publikovaných štúdií prinieslo dôkazy aj o tom, že **telesná aktivita je užitočná aj pri prevencii hepatocelulárneho karcinómu**.

Väčšina prípadov hepatocelulárneho karcinómu (HCC) býva následkom chronických pečňových chorôb, v popredí ktorých stojí nealkoholická tuková choroba pečene (NAFLD) a nealkoholická steatohepatitída (NASH). Tieto ochorenia sú tesne späté s metabolickými chorobami, akými je obezita a diabetes mellitus 2. typu. Obezita, cukrovka a NAFLD zvyšujú riziko vzniku HCC nezávisle od pečňovej cirhózy. Pravidelné a primerane intenzívne cvičenie účinne pomáha kontrolovať telesnú hmotnosť, znižuje nadmerný index telesnej hmotnosti (BMI), optimalizuje pomer medzi tukovým a beztukovým tkanivom, zlepšuje inzulínovú senzitivitu a účinne znižuje úroveň pečňovej steatózy. Zvýšený výdaj energie pri telesnej aktivite pôsobí opačným spôsobom ako nadmerný energetický príjem a znižuje tak jeho prokancerogénne dôsledky (Wen, 2012).

Zvýšenie telesnej aktivity má negatívny účinok na tendenciu k vzniku nealkoholickej tukovej choroby pečene (NAFLD) a k nealkoholickej steatohepatitíde (NASH). Telesné cvičenie spolu s reštrikciou energetického príjmu inhibujú prokarcinogénne a naopak stimulujú protektívne signálne molekuly a dráhy v pečňových bunkách. Výsledky viacerých experimentálnych štúdií potvrdili, že pohyb a cvičenie má protinádorové účinky aj vďaka nasledujúcim mechanizmom:

- redukuje chronickú systémovú zápalovú aktivitu,
- znižuje hladiny cirkulujúceho inzulínu a inzulínového rastového faktoru 1 (IGF-1),
- aktivuje tumorové supresory,
- zvyšuje inzulínovú senzitivitu a
- zlepšuje aj ďalšie prejavy spojené s metabolickým syndrómom.

Telesná aktivita ovplyvňuje hepatokarcinogenézu na rôznych metabolických úrovniach a v rozličných fázach rizikových prekanceróznych stavov. Mechanizmy, pomocou ktorých telesná aktivita priaznivo modifikuje metabolické, imunitné a zápalové procesy, ktoré podporujú pečňovú karcinogenézu, sú dnes dobre preštudované a známe (Saran, 2016).

Pozitívne účinky telesnej aktivity v rámci primárnej prevencie HCC potvrdili viaceré doteraz publikované štúdie. Výsledky kohortovej štúdie z Taiwanu potvrdili postupnú koreláciu medzi znižovaním rizika HCC a úrovňou telesnej aktivity. K podobným výsledkom došla aj štúdia National Institute of Health (NIH). Pre primárnu prevenciu HCC platí, že mortalita asociovaná s HCC sa znižuje u pacientov, ktorí pred stanovením diagnózy tohto nádoru do-

držali režim stredne až vysoko intenzívnej telesnej aktivity (Wen, 2012; Behrens, 2013; a ďalšie práce).

Nedávno sa publikovali štúdie, ktorých výsledky naznačujú, že cvičenie môže zlepšiť kvalitu života, celkovú prognózu a predĺžiť prežívanie pacientov s niektorými nádorovými ochoreniami, akými sú najmä karcinómy prostaty, prsníka a kolorekta (Kenfield, 2011). Aj napriek tomu, že aj u pacientov s rozvinutým HCC možno predpokladať priaznivé účinky telesnej aktivity, v súčasnej dobe o takýchto pozitívnych efektoch chýbajú zatiaľ presvedčivé dôkazy (Saran, 2016).

Vzťahy celkovej telesnej aktivity, voľnočasovej telesnej aktivity, chôdze a intenzívnej telesnej aktivity k rizikám a k prevencii HCC boli predmetom štúdií v rámci projektu **World Cancer Research Fund a American Institute for Cancer Research pod názvom Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity**

and Liver Cancer – 2015. Doteraz publikované štúdie priniesli konzistentné vedecké dôkazy o tom, že telesná aktivita vyššej intenzity znižuje riziko karcinómu pečene. Uvedené dôkazy boli v čase publikácie v roku 2015 v dôsledku hodnotenia rôznych druhov telesnej aktivity pomocou odlišných hodnotiacich metód obmedzené (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2015).

Záver

Aj keď výskum vzťahov medzi faktormi životného štýlu (vrátane telesnej aktivity) a hepatocelulárnym karcinómom nie je zďaleka ešte ukončený, už doterajšie epidemiologické i experimentálne štúdie priniesli sľubné výsledky, ktoré naznačujú, že systematická, pravidelná a primerane intenzívna pohybová aktivita by mala byť prirodzenou súčasťou prevencie ako aj komplementárnou zložkou terapie HCC.

Literatúra

- Behrens G, Matthews CE, Moore SC, et al. The association between frequency of vigorous physical activity and hepatobiliary cancers in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Eur J Epidemiol* 2013;28:55-66.
- Brown JC, Winters-Stone K, Lee A, Schmitz KH. Cancer, Physical Activity, and Exercise. *Compr Physiol* 2012;2(4):2775-2809.
- Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical Activity and Cancer Prevention: Etiologic Evidence and Biological Mechanisms. *J Nutr* 2002;132:3456S-3464S.
- Kenfield SA, Stampfer MJ, Giovannucci E, Chan JM. Physical activity and survival after prostate cancer diagnosis in the health professionals follow-up study. *J Clin Oncol* 2011;29:726-732.
- Kruk J, Czerniak U. Physical Activity and its Relation to Cancer Risk: Updating the Evidence. *Asian Pac J Prev* 2014;14(7):3993-4003.
- Roberts CK, Barnard, RJ. Effects of exercise and diet on chronic disease. *J Appl Physiol* 2005;98:3-30.
- Saran U, Humar B, Kolly P, Dufour J-F. Hepatocellular carcinoma and lifestyles. *J Hepatology* 2016;64:203-214.
- Ulrich CM, Wiskemann J, Steindorf K. Physiologische und molekulare Mechanismen der Wirkung von körperlicher Aktivität auf das Krebsrisiko und den Verlauf einer Krebserkrankung. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2012;55(1):3-9.
- Wen CP, Lin J, Yang YC, et al. Hepatocellular carcinoma risk prediction model for the general population: the predictive power of transaminases. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1599-1611.
- World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Liver Cancer. [online]. 2015;1-48. Dostupné na internete <wcrf.org/sites/default/files/Liver-Cancer-2015-Report-pdf>
- World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington, DC: AICR 2007:1-517.

FIBRÓZA PEČENE A FAJČENIE

Miroslav Šteruský¹, Lubomír Skladaný²

¹Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica

²II. interná klinika SZU a FNsP F. D. Roosevelta Banská Bystrica

Súhrn

Fajčenie je významným rizikovým faktorom mnohých ochorení a vedie k orgánovým poškodeniam. Fajčenie je najčastejšia preventabilná príčina globálnej úmrtnosti a zodpovedá za 10,8% všetkých úmrtí. V celosvetovej populácii sa fajčenie vyskytuje s vysokou prevenciou (22%). Slovensko sa nachádza približne v strede rebríčka s prevenciou približne 25%. Podľa dostupných výsledkov možno predpokladať, že existuje vzťah medzi fajčením a stupňom fibrózy pečene. Za posledných 15 rokov však bolo vo svete na túto tému publikovaných iba niekoľko prác. V Českej republike sa realizovala v roku 2012 jedna štúdia, ktorá sa iba okrajovo dotýka danej témy. Na Slovensku existuje experiment z roku 1993, ktorý skúmal vzťah medzi aplikáciou cigaretového dymu a odpoveďou voľných aminokyselín srdca, pľúc a pečene u myší. V medzinárodných databázach sme za posledných 16 rokov našli 14 relevantných štúdií, ktoré sa priamo či okrajovo venujú vplyvu fajčenia na fibrózu pečene u ľudí. Ďalších 5 prác boli experimenty skúmajúce tento vzťah na zvieracích modeloch. Naša práca je zameraná na vytvorenie prehľadu súčasných vedeckých poznatkov a štúdií na tému fajčenie a fibróza pečene. Sumarizuje práce a ich výsledky k danej problematike v SR, ČR a vo svete za posledné obdobie. Vyplýva z nich, že pravdepodobnosť vzťahu fajčenia a fibrogenézy v pečeni je vysoká. Cieľom je poukázať na priestor pre ďalšie vedecké bádanie a upriamiť pozornosť na fajčenie ako možný závažný rizikový faktor rozvoja fibrózy pečene.

Kľúčové slová

Fibróza pečene – fajčenie – nikotín – tabak – ochorenia pečene

HEPATIC FIBROSIS AND SMOKING

Miroslav Šteruský¹, Lubomír Skladaný²

¹F.D. Roosevelt Univ. Hospital, Banská Bystrica

²Dept. Internal medicine II, Slovak Medical University; F.D. Roosevelt Univ.Hospital, Banská Bystrica

Abstract

Smoking is an important risk factor in many diseases and leads to organ damage. Smoking is the most preventable cause of global mortality and accounts for 10.8% of all deaths. In the global population, smoking has a high prevalence (22%). Slovakia is approximately in the middle of the rankings with a prevalence of about 25%. Based on the available results, it can be assumed that there is a relationship between smoking and the degree of liver fibrosis. In the last 15 years, however, only a few works on this topic have been published in the world. In the Czech Republic, one study was conducted in 2012, which only touches on the topic. In Slovakia there was an experiment in 1993 that examined the relationship between the application of cigarette smoke and the response of free amino acids of the heart, lung and liver in mice. In international databases, over the last 16 years, we have found 14 relevant studies that directly or marginally address the impact of smoking on human liver fibrosis. Another 5 works were experiments investigating this relationship in animal models. Our work is aimed at providing an overview of current scientific knowledge and studies on smoking and liver fibrosis. It summarizes the studies and their results on this topic in the Slovak Republic, the Czech Republic and in the world over the last period. It follows from them that the probability of the relationship between smoking and fibrogenesis in the liver is high. The goal is to point to space for further scientific research and to draw attention to smoking as a possible serious risk factor for the development of liver fibrosis.

Key words

Liver fibrosis – smoking – nicotine – tobacco – liver diseases

Úvod

Od 30-tych rokov minulého storočia sa postupne ukazovalo, že fajčenie cigariet (FC) predstavuje riziko vzniku poškodenia rôznych orgánov a systémov (Wynder 1950; Dolgoff, 1952), no až

v roku 1964 hlavný lekár USA vyhlásil fajčenie cigariet za rizikový faktor úmrtnosti (<http://www.surgeongeneral.gov/library/smokingconsequences/index.html>). Prevalencia FC sa celosvetovo pohybuje okolo 21% dospelaj populácie (WHO,

2015); na Slovensku v ostatnom desaťročí klesla, stále však fajčí takmer každý štvrtý dospelý (Eurostat, 2014). Fajčenie má širokospektrálny vplyv na organizmus človeka a postihuje nielen respiračný a kardiovaskulárny aparát, ale pôsobí na všetky orgánové systémy, vrátane gastrointestinálneho. Vplyv fajčenia na tkanivá a ich funkcie je dlhodobý a čas potrebný na ich rekonvalescenciu trvá rôzne dlho. Mechanizmy, ktorými FC orgány a systémy poškodzuje, zahŕňa inzulínovú rezistenciu, poruchu metabolismu lipidov, chronickú hypoxiu, oxidatívny stres a zvýšenú produkciu zápalových cytokínov (Silverman et al., 1990; Attvall et al., 1993; Angulo et al., 1999; Will et al., 2001; Yuan et al., 2009; Chen et al., 2007; Savransky et al., 2007; Bailey et al., 2009; Moon et al., 2009; Agarwal, 2005; Sanyal et al., 2001; Zeidel et al., 2002).

Ako vplýva FC na prognózu pacientov s chronickými chorobami pečene (Chronic Liver Disease, CLD) je otázka, ktorá sa skúma od 90-tych rokov minulého storočia (Bataller 2006; El-zayadi 2006; Corrao et al. 1994; Klatsky et al. 1992). V súčasnosti sa FC považuje za nesporný rizikový faktor hepatocelulárneho karcinómu (HCC) a panuje podozrenie, že zrýchľuje progresiu fibrózy pri rôznych etiológiách CLD - alkoholovej chorobe pečene (ALD), vírusových hepatitídach B a C, primárnej biliárnej cholangitíde (PBC) a nealkoholovej tukovej chorobe pečene (NAFLD) (Marrero et al. 2005; Lok et al. 2009; Tsochatzis et al. 2009; Dev et al. 2006; Hezode et al., 2003; Pessione et al. 2001; Yu et al. 1997; Zein et al., 2006; Suzuki et al., 2005; Liu et al., 2017; Hamabe et al., 2011). Mechanizmus poškodenia pečene pri FC nebol podrobený špeciálnemu výskumu a zatiaľ sa postulujú patogénna ako pri iných orgánoch a systémoch (Zein, 2010).

Cieľ

Naším cieľom bolo vytvorenie systematického prehľadu literatúry na tému FC a fibróza pečene za obdobie ostatných 16 rokov.

Metodika

Rešerš literatúry v Lekárskej knižnici Fakultnej nemocnice s poliklinikou F.D. Roosevelta Banská Bystrica (Dr. V. Kiková).

Databázy: MEDLINE, BIBLIOMEDICA, BIBLIOGRAPHIA MEDICA SLOVACA.

Kľúčové slová: liver disease, smoking, nicotine, tobacco, fibrosis, jatra, jater, kouření, tabák, nikotin, pečeň, fajčenie, tabak, nikotín.

Interval pre rešerš: roky 2000 - 2017.

Výsledky

Identifikovaných bolo 14 publikácií (Tab. 1), ktoré analyzovali vzťah fajčenia a fibrózy pečene u ľudí s rôznymi etiologiami CLD (PBC, hepatitída B a C, HCC, NAFLD, idiopatická elevácia transamináz). Šesť z nich sa realizovalo v USA, šesť v Európe (z toho 1 v Českej republike, ktorá sa iba okrajovo dotýka témy), jedna v Egypte a jedna v Izraeli. Ďalších päť štúdií bolo experimentálnych, vykonaných na zvieracích modeloch, prevažne na potkanoch, ktorí boli exponovaní pôsobeniu cigaretového dymu (resp. nikotínu) s následnou imunohistochemickou analýzou vzoriek pečene. Tri zo spomenutých experimentov sa realizovali v USA, jeden v Európe a jeden v Ázii.

V 12 zo 14 štúdií sa potvrdilo, že existuje vzťah medzi fajčením a fibrogenézou v pečeni. Česká štúdia neskúmala priamo vzťah medzi fajčením a fibrózou heparu a témy sa dotýkala iba marginálne. Negatívny výsledok mala iba jedna štúdia, ktorá skúmala vplyv fajčenia na stupeň fibrózy u pacientov s koinfekciou chronickej hepatitídy C a HIV (Costiniuk et al. 2016). Táto štúdia bola zároveň jediná, ktorá nevychádzala z histologickej analýzy ani z trázientnej fibroelastografie, ale ako marker fibrózy použila systém APRI (AST to Platelets Ratio Index). Všetkých 5 experimentálnych štúdií na zvieracích modeloch na základe imunohistochemickej analýzy zhodne potvrdilo, že cigaretový dym/nikotín má vplyv na fibrotickú aktivitu hepatocytov.

Diskusia

Na základe údajov z tejto rešerše a osobného prehľadu literatúry (Tab. 1, Bataller, 2006, El-zayadi, 2006; Corrao, 1994; Klatsky et al., 1992; Marrero et al., 2005; Lok et al., 2009; Tsochatzis et al., 2009; Dev et al., 2006; Hezode et al., 2003; Pessione et al., 2001; Yu et al., 1997; Zein, 2006; Suzuki et al., 2005; Liu et al., 2017; Hamabe et al., 2011) je možné konštatovať, že vzťah medzi FC a stupňom fibrózy pečene existuje. Presné patogenetické mechanizmy nie sú objasnené. Vo všeobecnosti sa vie, že profibrogénne pôsobenie nikotínu je sprostredkované:

- poškodením endotelových a epitelových bariér,
- aktiváciou zápalových buniek,
- aktiváciou ROS (reactive oxygen species),
- aktiváciou buniek produkujúcich kolagén.

(Silverman et al., 1990; Attvall et al., 1993; Angulo et al., 1999; Will et al., 2001; Yuan et al., 2009; Chen et al., 2007; Savransky et al., 2007; Bailey et al., 2009; Moon et al., 2009; Agarwal, 2005; Sanyal et al., 2001; Zeidel et al., 2002)

V prípade autoimunitných chorôb pečene by sa mohol spolupodieľať stimulačný vplyv FC na autoimunitu. (Richter, Fučíková, 1999) a v prípade NAFLD cez propagáciu metabolického syndrómu (Dedinská, 2011).

V systematickom prehľade literatúry bola súvislosť FC a stupňa fibrózy zistená v 12/14 z ľudských štúdií/článkov a 5/5 experimentálnych prác potvrdzuje vzťah medzi fajčením a stupňom fibrózy pečene. Zároveň môžeme konštatovať, že ide o skutočne nevelký počet prác venovaných tejto téme, čo ponúka široký priestor na realizáciu domáceho výskumu v tejto oblasti. Na základe uvedeného možno tiež vysloviť záver, že zákaz fajčenia by mal byť súčasťou odporúčaní pre pacientov s ochoreniami pečene. Navrhujeme,

aby bol štandardne každý pacient s ochorením pečene cielene dotazovaný na anamnézu fajčenia (napr. v rámci dotazníka životného štýlu, vypracovaného doc. MUDr. Szántovou, PhD.). Na základe získaných dát bude možné zrealizovať prierezovú štúdiu zameranú na analýzu vzťahu fajčenia a fibrózy pečene u jednotlivých chorôb pečene. V druhom slede navrhujeme vypracovať prospektívnu štúdiu, kde základným vstupným kritériom bude chronická hepatitída. Následne sa pacientom odporučí nefajčiť a stupeň ich fibrózy sa bude v ročných intervaloch neinvazívne monitorovať. Výsledky takéhoto výskumu by mali unikátne charakter a všetky predpoklady k tomu, aby prispeli k vyhodnoteniu vzťahu medzi fajčením a fibrózou pečene u vybraného chronického hepatálneho ochorenia.

Tab. 1: Prehľad prác na tému fibróza heparu a fajčenie

Názov práce	Autori	Typ poškodenia pečene	Metóda vyšetrenia fibrózy	Vzorka	Výsledok
Souběžný výskyt alkoholické jaterní cirhózy a chronické pankreatitidy	Špičák J. et al., 2012	Ci heparu, chron. Pankreatitída	x	140	čajstejšie fajčenie a skorší začiatok fajčenia u pacientov s chron. pankreatitídou
Smoking as an independent risk factor of liver fibrosis in PBC	Corpechot et al., 2012	PBC	histologizácia	164	stupeň fibrózy F3-4 sa spájal so signifikantne vyššou intenzitou fajčenia (p=0,01)
Smoking and severity of hepatic fibrosis in NAFLD	Zein et al., 2010	NAFLD	histologizácia	1091	anamnéza fajčenia 10 balíčkorokov a viac je častejšia u pacientov s pokročilou fibrózou (p=0,0001)
Predictors for advanced fibrosis in morbidly obese NAFLD patients	Zelber-Sagi S. et al., 2017	NAFLD	fibroscan	91	signifikantná pozitívna korelácia medzi počtom balíčkorokov a stupňom fibrózy u mužov (r=0,54; p=0,012)
Tobacco smoking not associated with accelerated liver disease in HIV - Hepatitis C coinfection	Costiniuk et al., 2016	HIV + HCV	APRI	1072	nebol potvrdený vplyv fajčenia na vývoj ochorenia pečene u pacientov s ko-infekciou HIV a HCV
Role of alcohol and tobacco exposure in the development of HCC	Purohit et al., 2012	HCC	x	x	expozícia tabakovému dymu je jedným z rizikových faktorov vzniku HCC

Názov práce	Autori	Typ poškodenia pečene	Metóda vyšetrenia fibrózy	Vzorka	Výsledok
Nicotine induces fibrogenic changes in human liver via nicotinic acetylcholine receptors expressed on hepatic stellate cells	Soeda J. et al., 2012	x	RT-PCR	x	expozícia nikotínom vedie hviezdicovitých buniek pečene a k up-regulácii fibrogénnych markerov.
Smoking is associated with sterosis and severe fibrosis in chronic hepatitis C but not B	Tsochatzis E. et al., 2009	chron. hepatitis C, B	histologizácia	271	intenzívne fajčenie sa spája s ťažkou fibrózou pečene ($p=0,019$) u pacientov s HCV infekciou
Smoking and increased severity of hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis	Zein C.O. et al., 2006	PBC	histologizácia	97	u ľudí s pozitívnou fajčiarskou anamnézou bol častejšie pozorovaný vysoký stupeň fibrózy pečene ($p=0,0008$), celková spotreba cigariet počas života bola vyššia u pacientov s pokročilou fibrózou ($p=0,04$)
Relationship between smoking and fibrosis in patients with chronic hepatitis C	Dev A. et al., 2006	chron. hepatitis C	histologizácia	170	u fajčiarov s chron. HCV infekciou sa častejšie vyskytuje pokročilá fibróza (3-4) v porovnaní s nefajčiarmi ($p<0,01$)
Cigarette smoking and hepatic lesions in patients with chronic hepatitis C	Pessione F. et al., 2001	chron. hepatitis C	histologizácia	310	fajčenie je spojené s fibrózou pečene ($p=0,009$)
Heavy smoking and liver, 2006	El-Zayadi, 2006	x	x		fajčenie má na pečeň priamy a nepriamy toxický, imunologický a onkogénny vplyv.
Impact of smoking and histological liver lesions in chronic hepatitis C	Hezode C. et al., 2003	chron. hepatitis C	histologizácia	244	fibrotická aktivita u ľudí s chron. HCV Infekciou stúpa s počtom balíčkov (p<0,002)
Diagnostic and predictive factors of significant liver fibrosis and minimal lesions in patients with persistent unexplained elevated transaminases	de Lendighen V. et al., 2006	idiopaticky elev. transaminázy	histologizácia	272	fajčenie je nezávislý prediktor vzniku fibrózy pečene u pacientov s nevysvetliteľne zvýšenými ALT

Názov práce	Autori	Typ poškodenia pečene	Metóda vyšetrenia fibrózy	Vzorka	Výsledok
Práce na zvieracích modeloch:					
Agmatine protects rat liver from nicotine-induced hepatic damage via antioxidative, antiapoptotic and antifibrogenic pathways	El-Sherbeeney N.A. et al., 2016		imunohistochemická analýza	35	podávanie nikotínu viedlo k poškodeniu pečene u potkanov, pričom agmatin pôsobil protektívne
Potential contributions of tobacco nicotine-derived nitrosamine ketone in the pathogenesis of steatohepatitis in a chronic plus binge rat model of alcoholic liver disease	Zabala V. et. al., 2015		imunohistochemická analýza	x	alkohol aj nikotín prispievajú k patogenéze ALD vrátane inzulínovej rezistencie a zápalu
Exposure to ethanol and tobacco smoke in relation to level of PCNA antigen expression in pancreatic and hepatic cells	Wisniewska E. et al., 2013		imunohistochemická analýza	x	tabakový dym má vplyv na zhoršenie funkcií pečenej buniek a pankreatických buniek
Chronic nicotine exposure stimulates biliary growth and fibrosis in normal rats	Jensen K. et al., 2013		imunohistochemická analýza	x	chronické podávanie nikotínu zdravým potkanom prispieva k biliárnej fibróze
Maternal allergy acts synergistically with cigarette smoke exposure during pregnancy to induce hepatic fibrosis in adult male offspring	Allina J. et al., 2011		imunohistochemická analýza	x	kombinácia alergickej reakcie a expozície cigaretového dymu gravidných samíc viedla postnatálne k významnej zvýšenej miere fibrózy pečene u potomkov mužského pohlavia.

Literatúra

- 1 Agarwal R. Smoking, oxidative stress and inflammation: Impact on resting energy expenditure in diabetic nephropathy. *BMC Nephrology* 2005;22:6-13.
- 2 Allina J, Grabowski J, Doherty-Lyons S, Fiel MI, Jackson CE, Zelikoff JT, Odin JA. Maternal allergy acts synergistically with cigarette smoke exposure during pregnancy to induce hepatic fibrosis in adult male offspring. *J Immunotoxicol.* 2011;8(4):258-64.
- 3 Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30(6):1356-1362.
- 4 Attvall S, Fowelin J, Lager I, von Schenck H, Smith U. Smoking induces insulin resistance: a potential link with the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 1993;233:327-332.
- 5 Bailey SM, Mantena SK, Millender-Swain T, Cakir Y, Jhala NC, Chhieng D, Pinkerton KE, Ballinger SW. Ethanol and tobacco smoke increase hepatic steatosis and hypoxia in the hypercholesterolemic apoE^{-/-} mouse: implications for a "multi-hit" hypothesis of fatty liver disease. *Free Radic Biol Med* 2009;46:928-938.
- 6 Bataller R. Time to ban smoking in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2006;44(6):1394-6.
- 7 Corpechot C, Gaouar F, Chrétien Y, Johanet C, Chazouilleres O, Poupon R. Smoking as an independent risk factor of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2012;56(1):218-24.
- 8 Corrao G, et al. The effect of drinking coffee and smoking cigarettes on the risk of cirrhosis associated with alcohol consumption: a case-control study. *Eur J Epidemiol* 1994;10:657-664.
- 9 Costiniuk CT, Brunet L, Rollet-Kurhajec KC, Cooper CL, Walmsley SL, Gill MJ, Martel-Laferrriere V, Klein MB. Tobacco Smoking Is Not Associated With Accelerated Liver Disease in Human Immunodeficiency Virus-Hepatitis C Coinfection: A Longitudinal Cohort Analysis. *Open Forum Infect Dis* 2016;3(2): ofw050.
- 10 de Lédinghen V, Ratzliff V, Causse X, Le Bail B, Capron D, Renou C, Pilette C, Oules V, Gelsi E, Oberti F, Vallet-Pichard A, Le Provost N, Cadranet JF. Diagnostic and predictive factors of significant liver fibrosis and minimal lesions in patients with persistent unexplained elevated transaminases. A prospective multicenter study. *J Hepatol* 2006;45(4):592-9.
- 11 Dedinská I. Metabolický syndróm a fajčenie. *Diabetes a obezita* 2011;11(21): 56-64.
- 12 Dev A, Patel K, Conrad A, Blatt A, et al. Relationship between smoking and fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006;4:797-801.
- 13 Dolgoff S, Schreck R, Ballard GP, Baker LA. Tobacco smoking as an etiologic factor in disease. 2. Coronary disease and hypertension. *Angiology* 1952;3(4):323-334. (2)
- 14 El-Sherbeeney NA, Nader MA, Attia GM, Ateyya H. Agmatine protects rat liver from nicotine-induced hepatic damage via antioxidative, antiapoptotic and antifibrogenic pathways. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 2016;389(12):1341-1351.
- 15 El-Zayadi AR. Heavy smoking and the liver. *World J Gastroenterol* 2006;12:6098-6101.
- 16 EUROSTAT 2014. Daily smokers of cigarettes by sex, age and educational attainment level, dostupné na: http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=hlth_ehis_sk3e&lang=en (5)
- 17 Hamabe A, Uto H, Imamura Y, Kusano K, Mawatari S, Kumagai K, Kure T, Tamai T, Moriuchi A, Sakiyama T, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H. Impact of cigarette smoking on onset of nonalcoholic fatty liver disease over a 10-year period. *J Gastroenterol* 2011;46(6):769-78.
- 18 Hezode C, Lonjon I, Roudot-Thoraval F, et al. Impact of Smoking of histological liver lesions in chronic hepatitis C. *Gut* 2003;52:126-129.
- 19 <http://www.surgeongeneral.gov/library/smoking-consequences/index.html> (3)
- 20 Chen H, Hansen MJ, Jones JE, Vlahos R, Anderson GP, Morris MJ. Detrimental metabolic effects of combining long-term cigarette smoke exposure and high-fat diet in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293(6):E1564-71.
- 21 Jensen K, Afroze S, Ueno Y, Rahal K, Frenzel A, Sterling M, Guerrier M, Nizamutdinov D, Dostal DE, Meng F, Glaser SS. Chronic nicotine exposure stimulates biliary growth and fibrosis in normal rats. *Dig Liver Dis* 2013;45(9):754-61.
- 22 Klatsky AL, et al. Alcohol, smoking, coffee and cirrhosis. *Am J Epidemiol* 1992;136:1248.
- 23 Liu P, Xu Y, Tang Y, Du M, Yu X, Sun J, et al. Independent and joint effects of moderate alcohol consumption and smoking on the risks of non-alcoholic fatty liver disease in elderly Chinese men. *PLoS ONE* 2017;12(7): e0181497.
- 24 Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009;136:138-48.
- 25 Marrero JA, Fontana RJ, Fu S. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005;42:218-24.
- 26 Moon Jeon OK, Welch Timothy P, Gonzalez Frank J, Copple Bryan L. Reduced liver fibrosis in hypoxia-inducible factor-1 β -deficient mice. *Am J Physiol - Gastrointestinal and Liver Physiology* 2009;296(3):582-592.
- 27 Pessione F, Ramond MJ, Njapoum C, et al. Ciga-

- rette smoking and hepatic lesions in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:121-125.
- 28 Purohit V, Rapaka R, Kwon OS, Song BJ. Roles of alcohol and tobacco exposure in the development of hepatocellular carcinoma. *Life Sci* 2013;92(1):3-9.
- 29 Richter J, Fučíková T. Kouření a imunita. *Praktický lékař* 1999; 79(3) 131-3.
- 30 Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Clore JN. () Nonalcoholic steatohepatitis: Association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120:1183-119.
- 31 Savransky V, Bevans S, Nanayakkara A, Li J, Smith PL, Torbenson MS, Polotsky VY. Chronic intermittent hypoxia causes hepatitis in a mouse model of diet-induced fatty liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;293(4):G871-7.
- 32 Silverman JF, et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am J Gastroenterol* 1990;85(10):1349-1355. (6)
- 33 Soeda J, Morgan M, McKee C, Mouralidarane A, Lin C, Roskams T, Oben JA. Nicotine induces fibrogenic changes in human liver via nicotinic acetylcholine receptors expressed on hepatic stellate cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;417(1):17-22.
- 34 Suzuki A, Lindor K, St Saver J, et al. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2005;43:1060-1066.
- 35 Špičák J, Pulkertová A, Králová-Lesná I, Suchánek P, Vitásková M, Adámková V. Souběžný výskyt alkoholické jaterní cirhózy a chronické pankreatitidy. *Vnitř Lék* 2011; 7(12): 1045-1052.
- 36 Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Tiniakos DG, Manesis EK, Archimandritis AJ. Smoking is associated with steatosis and severe fibrosis in chronic hepatitis C but not B. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(6):752-9.
- 37 WHO 2017. The top 10 causes of death. Dostupné na: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
- 38 WHO 2015. Report on the global tobacco epidemic 2015, Raising taxes on tobacco. p. 20, ISBN:9789241509121, dostupné na: http://www.who.int/tobacco/global_report/2015/report/en/ (4)
- 39 Will JC, Galuska DH, Ford ES, Mokdad A, Calle EE. Cigarette smoking and diabetes mellitus: evidence of a positive association from a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol* 2001;30:540-546.
- 40 Wiśniewska E, Dylik A, Kulza M, Florek E, Piekoszewski W, Seńczuk-Przybyłowska M, Marszałek A. Exposure to ethanol and tobacco smoke in relation to level of PCNA antigen expression in pancreatic and hepatic rat cells. *Pharmacol Rep* 2013;65(4):914-26.
- 41 Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases. *J Am Med Assoc* 1950;143(4):329-36. (1)
- 42 Yu MW, Hsu FC, Sheen IS, et al. Prospective study of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers. *Am J Epidemiol* 1997;145:1039-47.
- 43 Yuan H, Shyy J-YJ, Martins-Green M. Second-hand smoke stimulates lipid accumulation in the liver by modulating AMPK and SREBP-1. *J Hepatol* 2009;51:535-547.
- 44 Zabala V, Tong M, Yu R, Ramirez T, Yalcin EB, Balbo S, Silbermann E, Deochand C, Nunez K, Hecht S, de la Monte SM. Potential contributions of the tobacco nicotine-derived nitrosamine ketone (NNK) in the pathogenesis of steatohepatitis in a chronic plus binge rat model of alcoholic liver disease. *Alcohol* 2015;50(2):118-31.
- 45 Zeidel A, Beilin B, Yardeni I, Mayburd E, Smirnov G, Bessler H. Immune response in asymptomatic smokers. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46(8):959-64.
- 46 Zein CO. Clearing the Smoke in Chronic Liver Diseases. *Hepatology* 2010; 51(5):1487-1490.
- 47 Zein CO, Beatty K, Post AB, et al. Cigarette smoking is associated with increased severity of hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:1564-1571.
- 48 Zein CO, Unalp A, Colvin R, Liu YC, McCullough AJ. Smoking and severity of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2011;54(4):753-9.
- 49 Zelber-Sagi S, Shoham D, Zvibel I, Abu-Abeid S, Shibolet O, and Fishman S. Predictors for advanced fibrosis in morbidly obese non-alcoholic fatty liver patients. *World J Hepatol* 2017; 9(2): 91-98.

ČAJ A CHOROBY PEČENE - MOŽNOSŤ OVPLYVNENIA NEALKOHOLOVEJ TUKOVEJ CHOROBY PEČENE (NAFLD)

Zuzana Kutíšová, Ľubomír Skladaný

II. interná klinika SZU, FNŠP FDR Banská Bystrica

Súhrn

Úvod: Čaj patrí medzi najviac konzumované nápoje na svete. Je zdrojom flavonoidov, ktoré majú antioxidačné účinky a znižujú oxidačný stres. Tradiuje sa, že pitie čaju pozitívne ovplyvňuje zdravie ľudí. Predpokladá sa, že flavonoidy obsiahnuté v čaji (najmä v zelenom čaji) by mohli mať prospešné účinky aj u pacientov s chorobami pečene. **Cieľ:** Získať dostupné informácie o súvislostiach medzi pitím čaju a chorobami pečene metodológiou medicíny založenej na dôkazoch (EBM). **Metodika:** V spolupráci s pracovníkom Lekárskej knižnice FNŠP FDR boli v elektronických databázach, zadávaním kľúčových slov: pečeň, čaj, hepatoprotektívny účinok, vyhľadané články publikované v intervale rokov 2010-2016. **Výsledky:** Získaných bolo 54 publikácií. Oblasť, ktorými sa zaoberali, bola konzumácia čaju a čajových extraktov vo vzťahu k rakovine pečene, nealkoholovej tukovej chorobe pečene (NAFLD), cirrhóze, liekovej hepatitíde (DILI) a iným. Vybraných bolo 11 článkov, ktoré popisujú účinky čaju vo vzťahu k NAFLD. Väčšinu z prác tvorili pokusy na potkanoch alebo myšiach. V dvoch prípadoch sa jedná o humánne štúdie. **Výsledky** sú pozitívne v prevencii a podpornej liečbe NAFLD. **Záver:** Valídnych EBM údajov je málo. Je zjavný nedostatok systematických klinických sledovaní. Vzhľadom na ubikvitárnosť pitia čaju a priaznivé výsledky doterajších ojedinelých štúdií, ale aj publikované negatívne následky užívania niektorých rastlinných produktov, ktoré by bolo možné laickou verejnosťou považovať za čaje, je opodstatnené zamerať sa na túto oblasť cieľavedomejšie. K získaniu ďalších dôkazov sú potrebné rozsiahlejšie experimentálne a klinické štúdie.

Kľúčové slová

Pečeň – čaj - hepatoprotektívny účinok - nealkoholová tuková choroba pečene

TEA AND LIVER DISEASES - THE POSSIBILITY OF AFFECTING NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD)

Zuzana Kutíšová, Ľubomír Skladaný

Dept Internal medicine II, Slovak Medical University; F.D. Roosevelt Univ. Hospital, Banská Bystrica

Abstract

Introduction: Tea is one of the most popular beverages in the world. It is a source of flavonoids, which have antioxidant properties and reduce oxidative stress. It is known, that tea consumption have a positive effect on human health. It is assumed, that tea flavonoids (especially in green tea) could have many benefits for patients with liver disease. **Objective:** Get an overview of publications aimed on positive associations of tea consumption in relation with liver disease, using methodology of evidence based medicine (EBM). **Method:** In cooperation with Library of Medicine Hospital worker were searched articles in electronic databases published between the years 2010 and 2016. During the search was used the combination of the words: liver, tea, hepatoprotective effect. **Result:** 54 publications were finally identified. Subjects of the topics were associations of tea and tea extract consumption in relation with liver cancer, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), cirrhosis, drug-induced liver injury (DILI) and others. 11 chosen articles describe associations of tea consumption in relation with NAFLD. However, most of them were experiments on rats or mice. In two cases are described human studies. The outcomes were positive in the preventive and supportive therapy. **Conclusion:** There is very few EBM data. The lack of systematic clinical trials is significant. Due to ubiquitous tea consumption and favourable outcomes of the few current studies, as well as negative consequences of herbal products usage, it is justified to focus on this topic more purposefully. To obtain further evidence more extensive experimental and clinical studies are required.

Key words

Liver - tea - hepatoprotective effect - non-alcoholic fatty liver disease

Úvod

Čaj patrí medzi najviac konzumované nápoje na svete (1,2,3,4,5). Právý čaj sa vyrába spracovaním lístkov čajovníka (*Camellia sinensis*) (6). V závislosti od spôsobu spracovania čajovníkových lístkov vznikajú 4 základné typy čaju, kam patrí zelený čaj (neoxidovaný čaj), čaj oolong (čiastočne oxidovaný čaj), čierny čaj (plne oxidovaný čaj) a pu-erh (oxidovaný a fermentovaný čaj, zušľachtený plesňou *Aspergillus niger*) (8). Čaj je zdrojom rastlinných polyfenolov, rastlinných pigmentov - flavonoidov. Medzi najvýznamnejšie flavonoidy obsiahnuté v čaji patria katechíny ako: epikatechín, epikatechín-3-galát, epigalokatechín a epigalokatechín-3-galát (EGCG), ktorý sa nachádza vo vysokej koncentrácii najmä v zelenom čaji (2,3,4,5). Oxidáciou čajových polyfenolov vznikajú antioxidačné polyméry, nazývané tiež oxidované čajové polyfenoly (ang. oxidized tea polyphenols- OTPs). Najmenej oxidované polyfenoly sú vo vysokej koncentrácii zastúpené v čiernom čaji, zatiaľ čo vysoko oxidované polyfenoly sú hlavnou bioaktívnou látkou v čaji pu-erh (4). Hoci sa čaj pije najmä pre jeho príjemnú chuť a vôňu (6), zistilo sa, že má tiež mnohé zdravie prospešné účinky, medzi ktoré patria: silné antioxidačné účinky (1,5,7), antirakovinové účinky (1,7), antivírusové, antihypertenzívne a antiarteriolosklerotické účinky (5,7). Okrem toho sa zistilo, že katechíny pozitívne ovplyvňujú lipidový metabolizmus znižovaním hladiny triglyceridov a celkového cholesterolu (4,5,7). Hoci nie je známy detailný mechanizmus účinku katechínov na ľudí (7), viaceré pokusy realizované na zvieracích modeloch poukazujú na hepatoprotektívny účinok zeleného čaju (1). V roku 2008 publikoval Xi Jin a spol. systematický prehľad, v ktorom preukázal, že zvýšená konzumácia zeleného čaju redukuje riziko chronických ochorení pečene,

pričom najväčší protektívny účinok sa pozoroval v podskupine pacientov s nealkoholovou tukovou chorobou pečene (NAFLD, angl. non-alcoholic fatty liver disease) (1). NAFLD je v súčasnosti celosvetovo považovaná za najčastejšiu chronickú chorobu pečene (8,9) a nakoľko experimentálne dôkazy naznačujú, že katechíny obsiahnuté v čaji chránia pred NAFLD (1,5), rozhodli sme sa túto tému preskúmať dôkladnejšie.

Metodika

Naším cieľom bolo získať systematický prehľad dostupných informácií o súvislostiach medzi konzumáciou čaju a chorobami pečene, najmä NAFLD, metodológiou medicíny založenej na dôkazoch (EBM). V spolupráci s pracovníkom Lekárskej knižnice FNsP FDR v Banskej Bystrici boli v elektronických databázach vyhľadané články publikované v intervale rokov 2010-2016. Pri vyhľadávaní bola použitá kombinácia kľúčových slov „pečeň“, „čaj“, „hepatoprotektívny účinok“.

Výsledky

Na konci vyhľadávania bolo získaných celkovo 54 publikácií v anglickom jazyku. Po preštudovaní abstraktov bolo zistené, že pojednávajú nie len o účinku konzumácie čaju vo forme nápoja, ale aj o účinku konzumácie extraktov z čaju vo forme tabliet alebo práškov. Oblasti, ktorými sa zaoberali, boli konzumácia čaju a čajových extraktov vo vzťahu k rakovine pečene, nealkoholovej tukovej chorobe pečene (NAFLD), cirhóze, liekovej hepatitíde (DILI) a iným. Vo forme „full- textu“, bolo vyžiadaných 11 článkov, ktoré popisujú účinky čaju vo vzťahu k NAFLD. Väčšina z nich popisuje experimentálne štúdie (Tab. 1), v dvoch prípadoch boli publikované humánne štúdie (Tab. 2) a v jednom prípade ide

Tab. 1: Prehľad experimentálnych štúdií skúmajúcich účinkov čaju vo vzťahu k NAFLD

Autor/ Krajina/rok	Typ podávanej látky/ veľkosť dennej dávky
1. KANG et al. ⁸ Korea/2011	RGTC (zmes R: resveratrol (extrakt z grepu), GT: zelený čaj, C: L-karnitín, v pomere 1:0,6:0,5) Denné dávky: RGTC 300mg/kg, RGTC 1 200mg/kg
2. MASTERJOHN et al. ¹² USA/2012	Nedostupný „full text“
3. YASUI et al. ¹³ Japonsko/2012	Zelený čaj zbavený EGCG (epigalokatechín-3-galát) zmiešaný so štandardnou lab. stravou v koncentrácii 0,2% a 0,5%.
4. LEE et al. ¹¹ Korea/2015	Zelený čaj 99% strava bohatá na tuky + 1% zelený čaj
5. GAN et al. ¹⁰ Čína/2015	EGCG (epigalokatechín-3-galát) Denné dávky: 10mg/kg, 20mg/kg, 40mg/kg
6. SANTAMARINA et al. ^{2,3} Brazília/2015	EGCG (epigalokatechín-3-galát) Denná dávka: 50mg/kg
7. WANG et al. ⁴ Čína/2016/	OTPs (oxidované čajové polyfenoly) 98% strava bohatá na tuky + 2% OTPs

Tab. 2: Prehľad klinických štúdií publikovaných v intervale rokov 2010-2016, ktoré sú zamerané na účinky čaju vo vzťahu k NAFLD u dospelých pacientov s NAFLD

Autor/ Krajina/rok	Vylučovacie kritériá	Charakteristika súboru/veľkosť dennej dávky	Výsledky
SAKATA et al. ⁷ Japonsko/ 2013	Prítomnosť akútneho alebo chronického ochorenia (zlyhávanie pečene, srdca alebo obličiek), • Infekčné ochorenie pečene, • Autoimunitné ochorenie pečene, • Akútne infekčné ochorenie, • Systémové zápalové ochorenie, • ALD	1. Skupina (n:7) 1080mg katechínov/ 700ml čaju/deň 2. Skupina (n:5) 200mg katechínov/ 700ml čaju/deň 3. Skupina (n:5) 0mg katechínov/ 700ml čaju/deň	• pokles telesnej hmotnosti nesignifikantný • Pokles BMI nesignifikantný • pokles percenta telesného tuku signifikantný v 1. skupine • pokles ALT signifikantný v 1. skupine • pokles hladiny 8-iso-prostaglandínu v moči signifikantný v 1. skupine
PEZESHKI et al. ⁵ Irán/2016	• Wilsonova choroba, • Autoimunitné ochorenie pečene, • Hemochromatóza, vírusová infekcia, • ALD, • Hepatotoxické poškodenie, • Terapia: hormonálna liečba, metformín, antihypertenzíva	1. Skupina (n:35) 1cps./500mg GTE*/deň 2. Skupina (n:36) 1cps/placebo s celulórou/deň *GTE=extrakt zeleného čaju	• pokles telesnej hmotnosti signifikantný v oboch skupinách • pokles hladiny ALT a AST signifikantný v skupine 1 • pokles ALP signifikantný v oboch skupinách

o systematický prehľad/meta-analýzu, zameraný na účinky konzumácie kávy a čaju vo vzťahu k NAFLD a metabolickému syndrómu (6).

Experimentálne štúdie (Tab. 1) popisujú pokusy realizované na myšiach a potkanoch, ktoré boli kŕmené stravou s vysokým obsahom tukov. Takáto diéta signifikantne zvýšila hmotnosť tela u experimentálnych zvierat a indukovala 2. až 3. stupeň tukovej degenerácie pečene, ktorá bola zároveň sprevádzaná závažnou hyperlipidémiou, hyperglykémiou, hyperinzulinémiou a inzulinovou rezistenciou (10). Ide o pomerne heterogénnu skupinu experimentálnych štúdií, ktoré sa vzájomne odlišujú dĺžkou trvania štúdie, ako aj typom a charakterom podávanej/skúmanej látky, či veľkosťou podávanej dennej dávky. Výsledky týchto experimentálnych štúdií dokazujú, že EGCG (obsiahnutý najmä v zelenom čaji) ako aj OTPs (vysoko koncentrované v čaji pu-erh) podporujú vylučovanie lipidov v stolici (4), znižujú *de novo* lipogenézu (2,3,4) stimuláciou aktivity mitochondriálneho komplexu, zvyšujú energetický výdaj prostredníctvom oxidácie lipidov (2,3), signifikantne potláčajú tvorbu viscerálneho tuku (2,3,4,8,11), znižujú akumuláciu triglyceridov v hepatocytoch (2,3), zlepšujú morfológiu a funkciu pečene, zvyšujú expresiu proteínov enzýmu degradujúceho inzulin a tým zvyšujú odbúravanie inzulinu (10), zmierňujú hyperinzulinémiu, hyperglykémiu a hyperlipidémiu u experimentálnych zvierat (10,11).

Humánne štúdie

Tab. 2: Prehľad klinických štúdií publikovaných v intervale rokov 2010-2016, ktoré sú zamerané na účinky čaju vo vzťahu k NAFLD u dospelých pacientov s NAFLD.

SAKATA et al. realizovali dvojito zaslepenú randomizovanú placebo kontrolovanú štúdiu, ktorá skúmala efekt zeleného čaju s vysokým obsahom katechínov na funkciu pečene a obsah tuku v pečeni u ľudí s NAFLD. Štúdie sa zúčastnilo 17 pacientov s NAFLD, vo veku 20-70 rokov. Pacienti boli náhodne rozdelení do troch skupín, ktorým podávali tri druhy zeleného čaju. 1. skupina konzumovala zelený čaj s vysokým obsahom katechínov (1 080mg/700ml), 2. skupina konzumovala čaj s obsahom katechínov ako v komerčne dostupnom čaji (200mg/700ml) a 3. skupina čaj bez obsahu katechínov (0mg/700ml). Štúdia trvala 12 týždňov, počas ktorých pacienti konzumovali 700 ml zeleného čaju denne počas jedla. U každého pacienta merali výšku, váhu, percento telesného tuku, BMI a sledovali lab. parametre v krvi a hladinu 8-iso-prostaglandínu v moči (špecifický marker oxidačného stresu). U pacientov realizovali tiež USG a CT vyšetrenie brucha so zameraním na pečeň a slezinu, pričom výsledky po 12 týždňoch preukázali, že v 1. skupine došlo k najväčšiemu poklesu telesnej hmotnosti, signifikantnému poklesu percenta telesného tuku a signifikantnému poklesu ALT hladiny 8-iso-prostaglandínu v moči (7).

Pezeshki et al. realizovali dvojito zaslepenú randomizovanú placebo kontrolovanú klinickú štúdiu, zameranú na preskúmanie účinkov extraktu zo zeleného čaju (GTE) na ľudí s NAFLD. Štúdia bola realizovaná na obéznych dospelých vo veku 20-50 rokov, s diagnózou NAFLD a BMI nad 30. Všetci pacienti mali USG potvrdenú steatózu pečene a zvýšenú laboratórnu hodnotu ALT (nad 31 a 41 mg/dl) a AST (nad 31 a 47 mg/dl). Pacienti boli náhodne rozdelení do dvoch skupín, ktorým boli podávané rovnaké nepriehľadné kapsule (cps). Prvá skupina (35 analyzovaných) užívala 1cps s obsahom 500mg GTE 1xdenne počas 12 týždňov. Kontrolná skupina (36 analyzovaných) užívala 1cps s obsahom placeba s celulózu 1xdenne počas 12 týždňov. Na konci štúdie došlo k signifikantnému poklesu hmotnosti v oboch skupinách, ale signifikantný pokles hladiny ALT a AST bol pozorovaný len v skupine, ktorá užívala kapsule s obsahom GTE (5).

Diskusia

V prezentovanej práci je uvedený systematický prehľad štúdií publikovaných v intervale rokov 2010-2016, ktoré skúmajú účinky konzumácie čaju a extraktov z čaju vo vzťahu k nealkoholovej tukovej chorobe pečene (NAFLD). NAFLD je charakterizovaná prítomnosťou steatózy pečene, t.j. excesívnym nahromadením tuku v tkanive pečene, za súčasného vylúčenia inej etiológie, najčastejšie alkoholovej (8,9). NAFLD môže progredovať do nealkoholovej steatohepatitídy (NASH) definovanej prítomnosťou nekroticko - zápalových zmien (7,14). NASH predstavuje progresívnu formu ochorenia s rozvojom fibrogenézy, zvyšuje riziko vzniku cirhózy pečene a hepatocelulárneho karcinómu (7,9,12). NAFLD je asociovaná s obezitou, inzulínovou rezistenciou, diabetes mellitus 2. typu, dyslipidémiou a artériovou hypertenziou. Je považovaná za pečennú manifestáciu metabolického syndrómu (6,9,14). V dôsledku celosvetovej epidémie obezity sa zvyšuje tiež počet pacientov s NAFLD (7). Problematika NAFLD/NASH je preto v súčasnosti, vzhľadom na narastajúcu incidenciu, prevalenciu a závažnosť medicínsko-ekonomických dôsledkov, zaraďovaná medzi zdravotnícke priority sveta (9). Manažment pacientov s NAFLD pozostáva z liečby pečenného ochorenia ako aj pridružených metabolických komorbidít (14). V liečbe zohráva dôležitú úlohu najmä zmena životného štýlu zameraná na redukciu telesnej hmotnosti (9). Preferované sú diétne opatrenia (7,12) pred medikamentóz-

nou liečbou, ktorá by mala byť obmedzená najmä na jedincov s NASH (14). Ukazuje sa, že jednou z účinných ciest ovplyvnenia NAFLD môže byť aj zvýšená konzumácia čaju. Súčasné štúdie dokazujú silnú spojitosť medzi konzumáciou zeleného čaju a prevenciou NAFLD (10).

Z celkového počtu nami vyhľadaných publikácií, väčšinu tvoria experimentálne štúdie skúmajúce terapeutický efekt zeleného čaju a extraktov zeleného čaju, najmä hlavnej biologicky aktívnej zložky - epigalokatechín-3-galátu (EGCG) (2,3,4,5). EGCG bol už v minulosti predmetom rozsiahleho skúmania kvôli jeho priaznivým účinkom na kardiovaskulárne ochorenia, rakovinu a zápal (10). EGCG má silnú antioxidačnú aktivitu, redukuje zápal a oxidačný stres (5,7,10,12). Polyfenoly v zelenom čaji sú schopné vychytávať voľné kyslíkové radikály, chránia pečeň pred poškodením inhibíciou exprese TNF- α a NO-syntázy a tiež inhibujú karcinogénmi a toxínmi indukované poškodenie pečene (1). Je dokázané, že katechíny v zelenom čaji, ako EGCG, majú potenciál v boji proti obezite a jej komorbiditám. Presný mechanizmus účinku však nie je celkom objasnený. Ukazuje sa, že EGCG pôsobí prostredníctvom viacerých mechanizmov, ktoré reagujú na zmeny energetickej rovnováhy, na reaktívne formy kyslíka ako aj na aktivitu buniek spojených s obezitou. Na úrovni energetickej rovnováhy sa EGCG zdá byť silným aktivátorom AMP-aktivovanej proteínovej kinázy (AMPK) (2,3). AMPK je zapojená do mechanizmov regulujúcich transport glukózy, glukoneogézu, lipogézu, oxidáciu mastných kyselín a lipolýzu. Aktivácia AMPK v hepatocytoch vedie k inhibícii lipogenézy, k nárastu mitochondriálnej oxidácie mastných kyselín a k inhibícii syntézy sterolov a glykogénu. V bielom tukovom tkanive AMPK obdobne inhibuje lipogenézu a indukuje mitochondriálnu oxidáciu mastných kyselín, súčasne inhibuje lipolýzu a in vitro AMPK znižuje inzulínom stimulovaný príjem glukózy do adipocytov (15). Santamarina et al. (2,3) vo svojej práci dokázali, že užívanie extraktu s vysokým obsahom EGCG významne stimuluje aktivitu mitochondriálneho komplexu v pečeni, čím zvyšuje energetický výdaj prostredníctvom oxidácie lipidov, predchádza vzniku steatózy pečene a zvyšuje inzulínovú senzitivitu u obéznych myší kŕmených stravou s vysokým obsahom tukov (2,3). Niekoľko experimentálnych štúdií zároveň preukázalo, že EGCG dokáže znížiť mieru poškodenia pečene u myší s NAFLD a diabetes mellitus 2. typu prostredníctvom redukcie hladiny cirkulujúceho inzulínu. Toto tvrdenie podrobnejšie skúmal Gan

et al. (10). Pokusy na myšiach s NAFLD dokazujú, že EGCG zvyšuje expresiu a aktivitu pečenevého enzýmu degradujúceho inzulín (IDE). Cez aktiváciu IDE tak EGCG podporuje odbúravanie inzulínu a zmierňuje inzulínovú rezistenciu (10). Výsledky štúdie, ktorú realizoval Yasui et al. (13) však poukazujú na fakt, že okrem katechínov (EGCG) sú v zelenom čaji obsiahnuté aj iné zložky, ktoré sú prospešné v prevencii obezity. V pokusoch na myšiach, ktorým podávali frakciu zeleného čaju zbavenú EGCG, dokázali redukciu hepatálnej exprese génov lipogénnych enzýmov (napr. acetyl-CoA karboxylázy, syntázy mastných kyselín), ako aj redukciu exprese transkripčného faktoru SREBP1 (sterol response element-binding protein-1), regulujúceho syntézu lipogénnych enzýmov a štatisticky významný pokles plazmatickej koncentrácie triglyceridov a cholesterolu (13). Wang et al. (4) ako jediný skúmal účinky vysoko oxidovaných čajových polyfenolov (OTPs) koncentrovaných v čaji pu-erh. V pokusoch na laboratórnych potkanoch demonštroval, že OTPs podporujú vylučovanie triglyceridov a cholesterolu stolicou, znižujú postprandiálnu hypertriacylglycerolémiu, zmierňujú koncentráciu triglyceridov a cholesterolu v sére, inhibujú lipogézu cez down-reguláciu génov zapojených do metabolizmu lipidov, a tým redukujú akumuláciu tukov v pečeni ako aj hmotnosť viscerálneho tuku (4).

Okrem experimentálnych štúdií na zvieratách boli publikované dve humánne štúdie zamerané na účinky zeleného čaju na hodnoty pečenevých funkčných testov u pacientov s NAFLD. V oboch prípadoch išlo o dvojito zaslepenú randomizovanú placebo kontrolovanú klinickú štúdiu v trvaní 12 týždňov, realizovanú u dospelých pacientov s NAFLD. Obidve štúdie potvrdzujú pozitívny efekt zeleného čaju v liečbe NAFLD, rozporuplné sú však v otázke účinnej dávky. Štúdia od Sakata et al. (7) prezentuje pokles pečenevého tuku ako aj zlepšenie zápalových a biochemických parametrov v krvi u skupiny pacientov, ktorá denne konzumovala čaj so zvýšeným obsahom katechínov (1 080mg katechínov/700ml čaju). Súčasne táto skupina pacientov vykazova-

la na konci štúdie signifikantne nižšiu hladinu markeru oxidačného stresu (8-iso-prostaglandínu v moči) v porovnaní so vstupnou hodnotou. Keďže v skupine 2 a 3 k jeho poklesu nedošlo, predpokladá sa, že k redukcii oxidačného stresu je nevyhnutná konzumácia katechínov v dávke aspoň 1g/denne (7). Okrem toho Sakata et al. inštruovali niekoľko pacientov s NAFLD ku konzumácii čaju s rovnakým obsahom katechínov ako v bežne komerčne dostupnom zelenom čaji, v množstve 5 šálok denne, pričom za 12 týždňov nepozorovali žiadne negatívne vedľajšie účinky (7). Pezetski et al. (5) vo svojej štúdii dokázali významný pokles hladiny ALT a AST u pacientov, ktorí užívali extrakt zeleného čaju (GTE) v dávke 500mg denne. Na základe týchto výsledkov považujú užívanie GTE v dávke 500mg denne za efektívnu liečbu, ktorá zlepšuje sérové hladiny pečenevých enzýmov u pacientov s NAFLD (5).

Záver

Výsledky experimentálnych štúdií dokazujú, že čaj pozitívne ovplyvňuje lipidový metabolizmus a je prospešný v prevencii obezity ako aj v prevencii a ochrane proti NAFLD. Toto tvrdenie podporujú aj zistenia doteraz publikovaných klinických štúdií realizovaných u pacientov s NAFLD. Na základe získaných informácií sa zdá byť pitie zeleného čaju a čaju pu-erh vo forme nápoja účinnou a bezpečnou alternatívou v prevencii a liečbe NAFLD a v klinickej praxi ho možno odporúčať pacientom s NAFLD. Aj keď Pezetski et al. vo svojej štúdii dokázal pozitívny efekt užívania extraktu zo zeleného čaju u pacientov s NAFLD (5), vzhľadom na publikované negatívne následky užívania niektorých herbálnych produktov (16) treba byť v predpisovaní výživových doplnkov vo forme extraktov opatrnejší. Na objasnenie detailného mechanizmu účinku čaju a extraktov čaju na ľudí je ešte potrebná realizácia rozsiahlejších experimentálnych a klinických štúdií, nakoľko je zjavný nedostatok systematických klinických sledovaní.

Literatúra

1. Jin X, Zheng RH, Li YM. Green tea consumption and liver disease: a systematic review. *Liver Int* 2008;28(7):990-6. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01776.x. Epub 2008 May 15.
2. Santamarina AB, Oliveira JL, Silva FP, Carnier J, Mennitti LV, Santana AA, de Souza GH, Ribeiro EB, Oller do Nascimento CM, Lira FS, Oyama LM. Green Tea Extract Rich in Epigallocatechin-3-Gallate Prevents Fatty Liver by AMPK Activation via LKB1 in Mice Fed a High-Fat Diet. *PLoS One* 2015;10(11):e0141227. doi:10.1371/journal.pone.0141227. eCollection 2015.
3. Santamarina AB, Carvalho-Silva M, Gomes LM, Okuda MH, Santana AA, Streck EL, Seelaender M, do Nascimento CM, Ribeiro EB, Lira FS, Oyama LM. Decaffeinated green tea extract rich in epigallocatechin-3-gallate prevents fatty liver disease by increased activities of mitochondrial respiratory chain complexes in diet-induced obesity mice. *J Nutr Biochem* 2015;26(11):1348-56. doi: 10.1016/j.jnutbio.2015.07.002. Epub 2015 Jul 26.
4. Wang S, Huang Y, Xu H, Zhu Q, Lu H, Zhang M, Hao S, Fang C, Zhang D, Wu X, Wang X, Sheng J. Oxidized tea polyphenols prevent lipid accumulation in liver and visceral white adipose tissue in rats. *Eur J Nutr* 2017;56(6):2037-2048.
5. Pezeshki A, Safi S, Feizi A, Askari G, Karami F. The Effect of Green Tea Extract Supplementation on Liver Enzymes in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Prev Med* 2016;7:28. doi: 10.4103/2008-7802.173051. eCollection 2016.
6. Marventano S, Salomone F, Godos J, Pluchinotta F, Del Rio D, Mistretta A, Grosso G. Coffee and tea consumption in relation with non-alcoholic fatty liver and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Nutr* 2016;35(6):1269-1281. doi: 10.1016/j.clnu.2016.03.012. Epub 2016 Mar 30.
7. Sakata R, Nakamura T, Torimura T, Ueno T, Sata M. Green tea with high-density catechins improves liver function and fat infiltration in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients: a double-blind placebo-controlled study. *Int J Mol Med* 2013;32(5):989-94. doi: 10.3892/ijmm.2013.1503. Epub 2013 Sep 20.
8. Kang JS, Lee WK, Yoon WK, Kim N, Park SK, Park HK, Ly SY, Han SB, Yun J, Lee CW, Lee K, Lee KH, Park SK, Kim HM. A combination of grape extract, green tea extract and L-carnitine improves high-fat diet-induced obesity, hyperlipidemia and non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Phytother Res* 2011;25(12):1789-95. doi: 10.1002/ptr.3476. Epub 2011 Apr 8.
9. Holomán J, Szántová M, Zima M, Slobodová L. Manažment nealkoholovej tukovej choroby pečene. *Via practica* 2016;13(5):179-186.
10. Gan L, Meng ZJ, Xiong RB, Guo JQ, Lu XC, Zheng ZW, Deng YP, Luo BD, Zou F, Li H. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate ameliorates insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease mice. *Acta Pharmacol Sin* 2015;36(5):597-605. doi: 10.1038/aps.2015.11. Epub 2015 Apr 20.
11. Lee LS, Choi JH, Sung MJ, Hur JY, Hur HJ, Park JD, Kim YC, Gu EJ, Min B, Kim HJ. Green tea changes serum and liver metabolomic profiles in mice with high-fat diet-induced obesity. *Mol Nutr Food Res* 2015;59(4):784-94. doi: 10.1002/mnfr.201400470. Epub 2015 Mar 3.
12. Masterjohn C, Bruno RS. Therapeutic potential of green tea in nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Rev* 2012;70(1):41-56.
13. Yasui K, Paeng N, Miyoshi N, Suzuki T, Taguchi K, Ishigami Y, Fukutomi R, Imai S, Isemura M, Nakayama T. Effects of a catechin-free fraction derived from green tea on gene expression of enzymes related to lipid metabolism in the mouse liver. *Biomed Res* 2012;33(1):9-13.
14. Senajová G, Jarčuška P, Petříková J, Janičko M. Nealkoholová tuková choroba pečene. *Trendy Hepatol* 2015;7(1):4-10.
15. Hainer V. a kol. *Základy klinické obezitologie 2., přepracované a doplněné vydání*. Praha: Grada Publishing, a.s., 2011. 437 s. ISBN 978-80-247-3252-7.
16. Isomura T, Suzuki S, Origasa H, Hosono A, Suzuki M, Sawada T, Terao S, Muto Y, Koga T. Liver-related safety assessment of green tea extracts in humans: a systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2016;70(11):1340. doi: 10.1038/ejcn.2016.165.

VODA A PEČEŇ

Jana Bočáková

Gastro-hepatologická ambulancia, Lunamed s.r.o., Trenčín

Súhrn

V tomto článku podávam základné informácie o vode, princípoch správnej hydratácie, druhoch minerálnych vôd a ich využití v pitnom i liečebnom režime. Osobitná kapitola je venovaná výsledkom výskumu tzv. aktívnej vody, získanej diafragmovou elektrolyzou z bežnej pitnej vody, ktorý sa intenzívne rozvíja od 60. rokov minulého storočia najmä v Japonsku, Kórei, Rusku a v ostatných 20 rokoch sa obnovil v Nemecku. Aktívna voda je určená na pitie ako súčasť denného pitného režimu, ale i v rámci liečebných kúr. Doteraz bolo publikovaných množstvo štúdií, prevažne na zvieracích modeloch, ktoré potvrdili bioaktívne, najmä silné antioxidačné účinky aktívnej vody a jej protektívny vplyv na vznik a priebeh mnohých ochorení, pri ktorých sa v patomechanizme uplatňuje oxidačný stres.

Kľúčové slová

Pitná voda a zdravie - pitná voda a choroby pečene - aktívna voda - ERW elektrolyzou redukovaná voda.

WATER AND LIVER

Jana Bočáková

Gastro-hepatological dept., Lunamed s.r.o., Trenčín

Abstract

In this article I give basic information about water, principles of proper hydration, types of mineral waters and their use in drinking and curative mode. The specific chapter is devoted to the research of the so-called active water obtained by diaphragm electrolysis from ordinary drinking water, which has been developing since the 1960s, particularly in Japan, Korea, Russia, and has resumed in Germany for the last 20 years. Active water is intended for drinking as part of the daily drinking regime, but also for treatment. So far, a number of studies have been published, predominantly in animal models, which have confirmed the bioactive, especially strong antioxidant effects of active water and its protective effect on the occurrence and course of many diseases in which oxidative stress is applied in pathomechanism.

Key words

Drinking water and health – drinking water and liver diseases – active water - ERW - electrolysed reduced water

In vino veritas, in aqua sanitas, hovorí latinské príslovie.

Voda je základnou podmienkou pre existenciu života na našej planéte. Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) definovala dostupnosť zdravotne bezpečnej pitnej vody ako jedno zo základných práv človeka. Pitie vody, ako základnej živiny, sme však nahradili kávou, čajom, alkoholom, či sladenými a sýtenými nápojmi. Pravidelné pitie nevhodných nápojov nielenže významne zvyšuje kalorický príjem, ale prispieva k chronickej dehydratácii a hraničnej toxémii v mnohých orgánoch.

Klinické príznaky dehydratácie

Psychické	únavnosť, poruchy koncentrácie a pamäti, sťažená výbavnosť mien a čísiel, priestorová dezorientácia, agresivita,
Neurologické	tremor, trpnutie prstov rúk a nôh, poruchy zraku, dysartria
Gastrointestinálne	nechutenstvo, zápcha, dyspepsia, nauzea
Kardiovaskulárne	studené akrá, palpitácie, sklon ku kolapsom, závraty, tachykardia, výkyvy tlaku krvi
Iné	pocit chladu, dysuria, žltá až oranžovo sfarbený a zápachajúci moč

Mineralizácia a tvrdosť vody

Vo vode sú rozpustené plyny, rozpustené a nerozpustené organické a anorganické látky – mikrokomponenty /stopové prvky/ a najmä makrokomponenty – minerály, resp. soli ako vápnik, horčík, sodík, draslík, chloridy, sírany, hydrogénuhličitan, ale aj dusičnany, kremík, železo, bromidy atď. Hovoríme o celkovej mineralizácii, resp. tzv. rozpustených látkach. Prírodná minerálna voda je definovaná v Zákone č. 538/2005 Z. z. o prírodných liečivých vodách. Je to podzemná voda s charakteristickým pôvodným obsahom minerálov, stopových prvkov alebo ich častí, ako aj fyziologickým účinkom a pôvodnou čistotou. Minerálna voda pre liečebné využitie musí o. i. obsahovať minimálne 1g/l rozpustených pevných látok. Tvrdosť vody je daná koncentráciou iónov vápnika a horčíka, pričom ich príjem z vody kryje 5 - 20% dennej potreby. Tvrdá voda síce „zanáša“ kuchynský riad, prístroje a potrubia, ale je ideálna na pitie.

Celková tvrdosť vody	Stupeň tvrdosti [°dH]	Stupeň tvrdosti [mmol/l]
veľmi mäkká	0 - 4	0 - 0,72
mäkká	4 - 8	0,72 - 1,43
stredne tvrdá	8 - 12	1,43 - 2,14
dosť tvrdá	12 - 18	2,14 - 3,21
tvrdá	18 - 30	3,21 - 5,35

Minerálne liečivé vody a pečeň

Liečebný efekt pitných kúr v kúpeľníctve má dlhoročnú tradíciu a je založený najmä na empirických poznatkoch. Pri ochoreniach pečene je známy pozitívny vplyv síranových a sulfátových vôd. Sú to najmä Karlovarské vody, Mariánsko-lázeňské vody, Šaratica a Zaječická voda. Klinických štúdií je však veľmi málo. V štúdií Zabolotnej a kol. liečili 120 pacientov, z toho 36 s NASH a 84 s NAFLD, rozdelených do štyroch skupín. V troch ramenách pacienti absolvovali po dobu 21 dní pitnú terapiu troma druhmi minerálnych vôd dominantne sulfátových. Štvrté rameno bolo kontrolné. Autori preukázali signifikantný pokles AST a ALT ($p < 0,05$) u pacientov s NASH, rovnako aj signifikantný pokles sledovaných markerov metabolického syndrómu, vrátane hyperinzulinémie ($p < 0,01$). U pacientov, ktorí mali súčasne diabetes mellitus 2. typu, zaznamenali pokles glykémie nalačno i 2 hod. po jedle ($p < 0,05$). Obdobné výsledky dosiahli v ďalšej štúdií Efimenko a kol. u 40 pacientov s NASH a diabetom 2. typu.

Sýtená voda

Kvasené nápoje a prírodné kyselky sú tradičné a obľúbené nápoje s obsahom oxidu uhličitého (CO_2) $> 1\,000\text{mg/l}$ (22,7 mmol/l). Ich občasnú konzumáciu môžeme odporučiť i dnes. Bohužiaľ, súčasné perlivé balené vody, vrátane prírodných minerálnych vôd, obsahujú CO_2 väčšinou umelo dosýtený, a to v množstve vyššom ako by zodpovedalo prírodnému obsahu. Správne by na ich obale malo byť označenie aditív radu „E“ (konkrétne E-290). Oxid uhličitý je prirodzenou súčasťou nášho organizmu, ale za normálnych podmienok sa z tela iba vylučuje. Vieme, že pufrovací systém $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ je hlavným mechanizmom pre udržiavanie acidobázickej rovnováhy extracelulárnej tekutiny. Jedinou výnimkou, ako exogénne prijímame CO_2 , je pitie sýtených nápojov. Mierne perlivé kyselky obsahujú 1 500- 4 000 mg/l CO_2 , silne perlivá voda 7 000-8 000mg/l; pre porovnanie pivo 4 000-5 000mg/l. Z pohľadu kľudovej endogénnej produkcie $\text{CO}_2/24$ hod. (550-600g) predstavuje vypitie 1,5l perlivej vody počas dňa (cca 6g CO_2), zanedbateľný podiel. Avšak vypitie 0,3l naraz zvýši koncentráciu CO_2 na štvornásobok minútovej endogénnej produkcie, čo už vďaka rýchlej rezorpcii výrazne zasahuje do vnútorného prostredia a posúva pH smerom k acidóze. CO_2 má narkotický účinok na CNS, čo je jedným z vysvetlení vzniku istej závislosti na sýtených nápojoch, hovorí sa o tzv. uhličitanovom opojení. So vzostupom obsahu pCO_2 v krvi stúpa krvný tlak, pulz i dychová frekvencia. Diuretický efekt oxidu uhličitého vedie k zvýšenému vylučovaniu vody a minerálov a spoločne s rýchlym potlačením pocitu smädu, najmä pri pití chladených nápojov, skôr prehĺbi dehydratáciu ako hydratuje.

Zvyšuje sa sekrécia žalúdočnej šťavy aj črevná peristaltika. Prudké uvoľňovanie oxidu uhličitého v žalúdku môže vyvolať príznaky dráždivého žalúdka vrátane tzv. Roemheldovho syndrómu, ktorý sa prejavuje tlakom v epigastriu, opresiami na hrudi, arytmiou, respiračnou insuficienciou a anxiózitou.

Z uvedeného vyplýva, že pre veľkú skupinu ľudí, najmä kardiakov, hypertonikov, diabetikov, pacientov s refluxnou chorobou pažeráka či vredovou chorobou gastroduodéna je pitie sýtených nápojov vyslovene nevhodné.

Kvalita pitnej vody

Požiadavky na kvalitu pitnej vody, ktoré platia pre všetky štáty v Európskej únii, sú dané smernicou Rady 98/83/ES. Celkove sa pri kontrole

kvality pitnej vody a jej zdravotnej bezpečnosti vychádza z hodnôt 82 ukazovateľov. V porovnaní so štandardami EÚ stanovilo Slovensko šesť ukazovateľov, ktoré majú prísnejšie limity ako smernica: bór, kadmium, meď, kyanidy, chloridy a pH. Zato stále nedosahujeme žiaduce percentuálne pokrytie zásobovania obyvateľov SR pitnou vodou a v mnohých regiónoch je zlý stav vodovodného potrubia.

Podľa odhadov Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) je asi 6 % všetkých ochorení vo svete spojených s konzumáciou kontaminovanej vody. Infekčné hnačkové ochorenia sú príčinou smrti približne 1,7 milióna ľudí ročne.

Pitnú vodu môžu kontaminovať anorganické minerály, baktérie a vírusy, dusičnany a dusitany, chemické látky a ťažké kovy, pesticídy a herbicídy, fekálie, domáci alebo priemyselný odpad, poľnohospodárska činnosť.

Medzi najdôležitejších pôvodcov ochorení prenosných vodou patria enterovírusy - adenovírusy, picornavírusy, baktérie - *Salmonella typhi*, *Shigella* sp., *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella pneumophila*, prvoky - *Entamoeba histolytica*, *Naegleria gruberi*, *Giardia intestinalis*, červy - vajíčka škrkaviek a pásomníc.

To je aj dôvodom, prečo nie je možné, pri narastajúcich diskusiách o rizikosti chlorovania pitnej vody pre ľudský organizmus, prejsť v SR plošne k iným spôsobom jej úpravy. Existujú epidemiologické štúdie, v ktorých bolo vyslovené podozrenie na karcinogénne účinky vedľajších produktov chlorácie tzv. trihalogénmetánov, napr. výskyt karcinómu močového mechúra u mužov. Limit obsahu voľného Cl vo vode sa pohybuje od 0,05 - 0,3 mg/l a v SR údajne nepredstavuje zdravotné riziko pre obyvateľstvo. Kvalita a zloženie pitnej vody na území SR nie je rovnaká; informácie o nej možno získať na príslušnom Regionálnom úrade verejného zdravotníctva.

Princípy racionálnej hydratácie

Z hľadiska zdravého životného štýlu sa za kľudových podmienok odporúča vypiť 2,5 - 3,0 litre tekutín denne, podľa iných autorov 0,34 l /10 kg hmotnosti. Na druhej strane, príjem tekutín nad 6 l /24 hod predstavuje zdravotné riziko, môže vyvolať exogénnu hyperhydratáciu. K optimálnej hydratácii sa odporúča pitie vody z vodovodu, zásadne z točky na studenú vodu, ktorú môžeme prípadne „dopraviť“ použitím filtračnej kanvice. Voda sa tak filtráciou cez aktívne uhlie

zbaví chlóru, chloridov, ev. pesticídov, organických látok a ťažkých kovov. Na pitie sú vhodné i slabo mineralizované neperlivé vody alebo balená pramenitá či pitná voda. Ako základ pitného režimu sú nevhodné stredne mineralizované vody, ich príjem nemá presahovať 0,5 l denne. Konzumácia silne mineralizovanej vody sa odporúča iba krátkodobo, s výhodou v rámci kúpeľnej liečby pod dozorom lekára. Inštalácia filtrov pre domáce použitie na princípe reverznej osmózy, nanofiltrácie, deionizácie a destilácie na verejné vodovody sa neodporúča, nakoľko nemá žiadne opodstatnenie. Naopak tento systém zbavuje vodu prirodzených minerálov, čím ju znehodnocuje. Súčasne sa znehodnocuje aj kvalita potravín, ktoré sa v takto upravenej vode varia. Pri dlhodobej konzumácii stúpa riziko osteoporózy a kardiovaskulárnych ochorení. Na filtračnej náplni sa navyše môžu zachytiť vírusy a baktérie, ktoré sú zdrojom kontaminácie.

Voda a plast

V poslednej dobe sú spotrebitelia rôznymi formami atakovaní informáciami o škodlivosti vôd balených v PET fľašiach z dôvodu obavy z migrácie látok z obalu do vody. V súčasnosti je najrozšírenejšou obalovou aplikáciou pre balenie rôznych typov vôd polyetyléntereftalát – PET, ktorého použitie je považované za bezpečné. Neobsahuje obávané kancerogénne dioxíny, lebo sú termostabilné a vznikajú najmä spaľovaním chlorovaných plastov (PVC a pod.). Prvým krokom k tomu, aby sa z fliaš neuvolňovali do vôd látky, ktoré by mohli ohroziť zdravie, je ich výroba, ktorá je legislatívne riešená jednotne v celej EÚ a všetci výrobcovia sú povinní rešpektovať zoznam látok, ktoré sa môžu používať na výrobu plastov a zároveň sú povinní dodržiavať podmienky správnej výrobných praxe. Podľa § 7 Výnosu Ministerstva pôdohospodárstva a MZ SR z 15. marca 2004 č. 608/9/2004 – 100, ktorým sa vydáva hlava Potravinového kódexu sa: „balená minerálna voda, balená pramenitá voda a balená pitná voda skladuje v čistých a dobre vetraných skladoch. Pri preprave a skladovaní sa musí chrániť pred priamym slnečným žiarením, jej vystavovanie je nepripustné“.

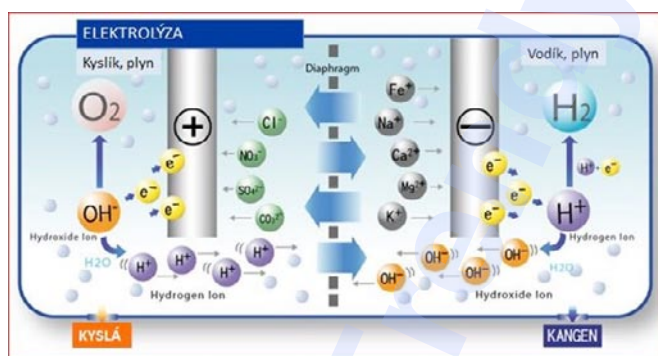
Určitým rizikom je bakteriálna kontaminácia PET fliaš. Podľa vedcov z univerzity vo Walese až 12% alimentárnych ochorení v Anglicku a Walese, vyvolaných kmeňmi *Campylobacter jejuni*, môže byť dôsledkom konzumácie kontaminovanej balenej vody. C. jejuni dokáže totiž dlhodobo prežívať v nekarbonizovanej vode uchováanej v plastových fľašiach. Druh použí-

tého plastu je označený číslom v trojuholníku, väčšinou na spodnej strane nádoby: 1 - PET (polyetyléntereftalát), 2 - HDPE (polyetylén vysokej hustoty), 4 - LDPE (polyetylén nízkej hustoty), 5 - PP (polypropylén) je možno považovať za bezpečné.

Aktívna voda (AV, ERW - electrolysed reduced water, HRW - hydrogen rich water)

Aktívnu vodu objavil nemecký inžinier Alfons Natterer ako vedľajší produkt elektrolytickej metódy na úpravu vody pre pivovarníkov v r. 1931. Rozbehol systematický výskum jej využiteľnosti na pitie, ako i pre liečebné účely. Výskum sa ďalej rozšíril v Sovietskom zväze, Kórei a najmä v Japonsku. V roku 1966 vyvinul Y. Sano v Japonsku prvý ionizátor vody pre domáce použitie.

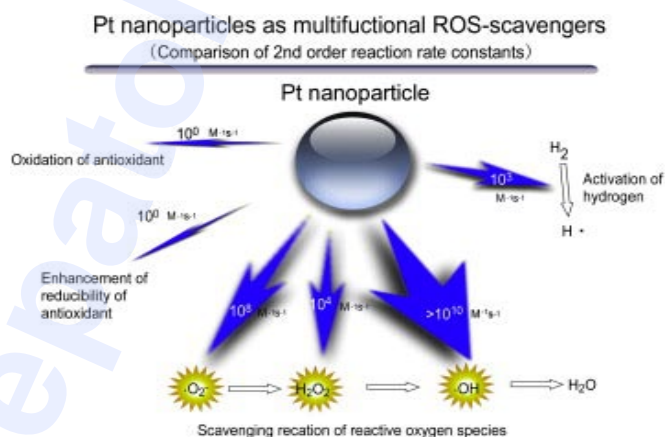
Pomocou membrány, vlozenej medzi elektródy v ionizátore vody napojenom na bežnú vodovodnú sieť, dochádza k tzv. diafragmovej elektrolyze. Jednosmerný prúd tečie od záporného ku kladnému pólu, pričom elektróny putujú prostredníctvom iónov rozpustených vo vode. Do vody sa nič nepridáva, na rozdiel od chemických ionizátorov vody. V katódovej komore vznikne zásaditá tzv. živá voda, bohatá na elektróny, nasýtená vodíkom a iónmi OH⁻, určená na pitie. Maximálna povolená hodnota pH je 9,5. Na strane anódy sa vytvorí kyslá voda, tzv. mŕtva voda (mikroorganizmy umŕtvujúca), chudobná na elektróny, nasýtená kyslíkom. Má významné dezinfekčné účinky využívané napr. na urýchlenie hojenia rán a pri príprave kozmetických výrobkov.



Antioxidačné vlastnosti aktívnej vody

Proces elektrolyzy vody sa prejaví zmenou tzv. redoxného potenciálu (ORP) v oboch kompartmentoch. Negatívny redoxný potenciál v oblasti katódy je ukazovateľom antioxidačných vlastností aktívnej zásaditej vody. Dosahuje hodnotu meranú sondou CSE (common silver electrode Ag/AgCl) až - 593mV. Pre porovnanie čerstvá

šťava z pomaranča vykazuje ORP - 150mV, ako väčšina čerstvých štiav z ovocia a zeleniny. V r. 1997 podal Shiharatha dôkaz o tom, že AV je mimoriadne silným antioxidantom najmä vďaka vysokej koncentrácii atomárneho vodíka. O 10 rokov neskôr sa potvrdil obdobný efekt molekulárneho vodíka a tzv. minerálnych nanočastíc, koncentrovaných v aktívnej vode. Minerálne ióny z pôvodnej vody sú redukované na atómy kovov a potom sa organizujú na minerálne nanočastice. Minerálne nanočastice sú stabilné a dlhodobo dispergované vo vode, schopné priamo vychytávať voľné kyslíkové radikály.



Bioaktívne účinky aktívnej vody

Doteraz bolo publikovaných množstvo štúdií, prevažne na zvieracích modeloch, ktoré potvrdili početné bioaktívne účinky AV a jej protektívny vplyv na vznik a priebeh mnohých ochorení, pri ktorých sa v patomechanizme uplatňuje oxidačný stres. Oxidačný stres vzniká porušením rovnováhy medzi produkciou voľných radikálov alebo ROS (reaktívnych foriem kyslíka) či dusíka a antioxidačným systémom organizmu. Medzi najvýznamnejšie antioxidačné enzýmové systémy patrí SOD, CAT, GPx a GST (Cu/Zn-superoxid dismutáza, kataláza, glutathion peroxidáza, glutathion S transferáza), a neenzýmový GSH-glutathion. AV vychytáva ROS resp. voľné radikály vrátane superoxidového radikálu, hydrogen peroxidových molekúl, singlet kyslíka či hydroxylových radikálov. Okrem toho posilňuje aktivitu vyššie uvedených antioxidačných systémov vďaka vysokej koncentrácii rozpusteného atomárneho a molekulárneho vodíka (dH2).

Týmto mechanizmom sa vysvetľuje i protektívny účinok AV pri alkoholovej hepatotoxicite. V experimente na potkanoch, ktoré pili AV, bola zaznamenaná po podaní 40% alkoholu v dávke 5g/kg signifikantne nižšia koncentrácia alkoholu v sére v 1., 3. a 5. hodine po podaní, ako aj koncentrácia AST a ALT po 24 hodinách v porovnaní

ní s kontrolnou skupinou, ktorej bola podávaná destilovaná voda miesto aktívnej. V tkanive heparu stúpila trojnásobne aktivita ADH a ALDH 24 hod. po podaní ethanolu ako i koncentrácia resp. aktivita antioxidantných enzýmov GPx, GST, Cu/Zn-SOD, CAT a GSH v skupine chránenej aktívnou vodou ($p < 0,05$).

Vo viacerých publikovaných prácach bol preukázaný hepatoprotektívny efekt AV v experimente na myšiach intoxikovaných CCl_4 . Tetrachlórmetán sa štandardne využíva ako model hepatotoxicity spôsobenej oxidačným stresom. Metabolizuje sa v pečeni cez CYP450 za vzniku trichlórmetylového a trichlórmetyl peroxylového radikálu. I tu sa potvrdilo, že AV dokáže obnoviť aktivitu antioxidantných systémov SOD a GSH-Px a v histopatologickom obraze heparu sa preukázal signifikantne nižší stupeň infiltrácie leukocyty, ako aj neprítomnosť či nízky stupeň centrilobulárnej nekrozy a duktálnej proliferácie v skupine chránenej aktívnou vodou.

Účinky AV boli sledované v randomizovanej, dvojito zaslepanej placebom kontrolovanej štúdií s 30 pacientmi s DM 2. typu na diéte a 6 pacientmi s PGT. Pacienti konzumovali buď 900ml AV denne, čistú vodu alebo 900ml placebo - čistú vodu po dobu 8 týždňov. Hodnotili sa biomarkery oxidačného stresu, inzulínovej rezistencie a orálny glukózový tolerančný test. V skupine, ktorá pila aktívnu vodu, bol zaznamenaný významný pokles hladiny LDL cholesterolu, pokles sérovej koncentrácie oxidovaného LDL a voľných mastných kyselín, zvýšenie plazmatickej hladiny adiponektínu a extracelulárnej superoxid dismutázy. U 4 zo 6 pacientov s PGT sa normalizoval orálny glukózový tolerančný test. Tieto výsledky naznačujú, že suplementácia ak-

tívnej vody môže mať priaznivý vplyv pri liečbe pacientov s DM 2. typu a pacientov s inzulínovou rezistenciou.

Na druhej strane Watanabe a kol. upozornil na riziko vzniku hyperkalémie a myokardiálnej nekrozy, ktorú pozorovali dominantne u samčiek novorodených potkanov, kŕmených popri materinskom mlieku aktívnou vodou ad libitum, teda v nekontrolovanom množstve. Súčasne ich matky pili túto vodu počas brezivosti a dojčenia. Samčekom mali vo veku 11 týždňov signifikantne vyššiu hmotnosť a vyššiu hladinu hexokinázy v erytrocytoch oproti kontrolnej skupine. Súčasne sa zaznamenal vzostup aktivity myozín a akto-myozín ATPázy a pokles aktivity kreatínkinázy v myokarde. Myokardiálna fibróza bola však v menšej miere pozorovaná aj v kontrolnej skupine, ktorá aktívnu vodu nedostávala. Autori práce pripúšťajú, že myokardiálna degenerácia mohla byť spôsobená i bližšie nešpecifikovaným materiálom uvoľneným z elektródy počas elektrolýzy vody. V rámci diskusie sa spomína nevhodnosť podávania vody z vodovodnej siete novorodeným potkanom. Navyše ťažko predpokladať, že by ľudské matky napájali novorodencov vodou z vodovodu, alebo aktívnou vodou z nej vyrobenou.

Na základe uvedených poznatkov treba zdôrazniť, aký zásadný význam má adekvátne hydratácia vodou pre ľudský organizmus. Preukázané bioaktívne účinky elektroaktivovanej vody otvárajú cestu k širokému terapeutickému použitiu. Z pohľadu EBM je nutné overiť ich viacerými klinickými štúdiami, pričom na poli hepatológie by mohla byť prínosom štúdia u pacientov s NASH, NAFLD a metabolickým syndrómom.

Literatúra

1. Dobiáš V. Nedostatky v pitnom režime - kazuistiky. *Via pract.* 2009;6(5):217-220.
2. Mikula P a kol. Phthalates: Toxicology and food safety - a review. *Czech Journal of Food Sciences* 2005;23(6):217-223.
3. Kožíšek F. Účinky vody s oxidem uhličitým na lidské zdraví. Referát přednesený na VI. ročníku semináře Balená voda - zdravotní a hygienická hlediska, konaném v Praze 24.4.2003 a otištěný ve sborníku z tohoto semináře; vydala Česká vědeckotechnická vodohospodářská společnost, Praha 2003.
4. Kožíšek F. Zdravotní význam "tvrdosti" pitné vody. 3. aktualizované vydanie. Praha: Státní zdravotní ústav 2000: 23 s.
5. Potužák M. Minerální vody ve výživě a terapii. *Prakt. lékař* 2011;7(5):242-244.
6. Čerovská L, Kožíšek F. Současný stav vědomostí o zdravotních rizicích vedlejších produktů chlorace pitné vody. Sborník konference Pitná voda 2004. 1. vyd. České Budějovice: W&ET Team 2004: 203-208. ISBN 80-239-2936-4.
7. Výroční správa o činnosti úradov verejného zdravotníctva v SR podľa jednotlivých odborov verejného zdravotníctva za rok 2014. Pitná voda. // <http://www.uvzs.sk>.
8. Zabolotnaya I. The prospects for the application of the natural and preformed therapeutic factors in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Vopr Kurortol Fizioter.* 2016;93(4):42-8.
8. Efimenko N. The effectiveness of the spa and health resort-based treatment with the application of Essentuki-type drinking mineral waters for the management of non-alcoholic fatty liver disease in the patients with type 2 diabetes mellitus. *Vopr Kurortol Fizioter.* 2015;92(3):14-17.
9. Kajiyama S, Hasegawa G, Asano M, Hosoda S, Fukui M, Nakamura N, Kitawaki J, Imai S, Nakano K, Ohta M, Adachi T, Obayashi H, Yoshikawa T. Supplementation of hydrogen-rich water improves lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance. *Nutr Res* 2008;28:137-143.
10. Zima T, Fialova L, Mestek O, Janebova M, Crkovska J. Oxidative stres, metabolism of ethanol and alcohol-related diseases. *J Biomed* 2001;Dci8:59-70.
11. Shirahata S, Kabayama S. Elektrolyzed-reduced water scavenges active oxygen species and protects DNA from oxidative damage. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;234:269-274.
12. Shirahata S. Advanced research on the health benefit of reduced water. *Trends in Food Science* 2012;23(2):124-131. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924224411002408>
13. Asenbaum KH. Elektroaktivovaná voda, vynález s nezvyčajným potenciálom. Bratislava: Aurium s.r.o. 2016:67s. ISBN:978-80-972390-2-2,
14. Nishimaki K, Yamagata K, Katsura K, Katayama Y, Asoh S, Ohta S. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med* 2007;13(6):688-94. Epub 2007 May 7.
15. Tsai CF, Hsu YW, Chen WK. Hepatoprotective effect of electrolyzed reduced water against carbon tetrachloride-induced liver damage in mice. *Food and Chemical Toxicology* 2009;47:2031-2036.
16. Watanabe T, Shirai W, Pan I, Fukuda Y, Murasugi E, Sato T. Histopathological influence of alkaline ionized water on myocardial muscle of mother rats. *J Toxicol Sci* 1998;23(5):411-17.
17. Watanabe T, Kishikawa K. Degradation of myocardial myosin and creatin kinase in rats given alkaline ionized water. *J Vet Med Sci* 1998;60:245-250.

MUDr. Jana Bočáková

Gastro-hepatologická ambulancia Lunamed s.r.o.

Inovecká 9 , Trenčín 911 00

Email: lunamed@centrum.cz

BOJ PROTI INAKTIVITE: 1. A 2. KOLO

Tomáš Koller

Slovenská hepatologická spoločnosť myslí boj proti inaktivite vážne. Dôkazom sú dve kolá športovej aktivity, ktorú zorganizovali členovia SHS (Marek Rác, Ľubomír Skladaný). Podľa slov prezidenta SHS Ľubomíra Skladaného, ktoré boli pôvodne použité v tlačovej správe vydané k prvému podujatiu, je inaktivita „novodobá epidémia šíriaca sa ako dôsledok konzumného životného štýlu civilizovanými krajinami a má deštruktívne účinky na naše zdravie. Závažne nám na Slovensku stúpa počet pacientov trpiacich napríklad tukovou chorobou pečene. Tento typ ochorenia sa vyvíja dlho nepozorovane a pokiaľ sa neodhalí a nelieči, pacient končí s cirhózou pečene a jej následným zlyhaním až smrťou. Toto ochorenie vzniká práve v dôsledku toho, ako sa stravujeme a koľko sa hýbeme. Snažíme sa na alarmujúci stav vo vývoji chorôb pečene, ktorých vznik priamo súvisí s nesprávnym životným štýlom, neustále upozorňovať aj širokú verejnosť. A čo je lepší spôsob, ako keď lekár ide svojim pacientom príkladom?“



Priebeh prvého športového dňa, ktorý sa konal na Donovaloch bezprostredne po skončení Májových hepatologických dní, zostavil brat víťaza olympiády Mateja Tótha Michal, ktorý je profesionálnym trénerom v Športovej akadémii Mateja Tótha. Zúčastnení hepatológovia a ich rodinní príslušníci vyskúšali atletický biatlon, ktorý obsahoval beh na 200 m s prekonávaním prekážok a hod na cieľ. Súťažilo sa formou tímovej štafety. Podporiť nás prišli aj známe osobnosti ako Matej Tóth, ktorý



poskytol autogramiádu. Do samotnej súťaže sa zapojili ďalšie známe osobnosti ako moderátorka Elena Vacvalová, päťnásobný majster sveta v thajskom boxe Vladimír Moravčík a biatlonistka Pavlína Fialková. Súčasťou programu bola aj možnosť priučiť sa nordic walkingu s trénerkou Marcelou Veličovou. Organizačný výbor podujatia rozhodol, že výsledky tímovej súťaže nebudú zverejnené.



Druhý športový deň bol zorganizovaný počas jesenného stretnutia hepatológov v Orsblí dňa 23.9.2017. Plánovaný program, ktorý zorganizoval Marek Rác, bohužiaľ narušilo počasie s vytrvalým dažďom. Samotná športová aktivita preto prebehla v skrátenej a viac-menej improvizovanej forme. Táto skutočnosť však nijako neznižila nadšenie a športové nasadenie. Všetci zúčastnení hepatológovia a ich rodinní príslušníci si pomerne rýchlo osvojili náročnú techniku jazdy na kolobežkách po známom biatlonovom areáli. Jazda sa merala oficiálnou časomierou, ktorú zabezpečoval sám prezident SHS. Tak ako aj pri prvom podujatí, organizačný výbor rozhodol, že výsledky súťaže sa nezverejnia. Všetci zúčastnení sa však zhodli na tom, že sme boli svedkami hodnotných športových výkonov. Atmosféra podujatia je zachytená na priloženej obrazovej fotodokumentácii.



Ako je z uvedenej dokumentácie zrejmé, SHS myslí boj s inaktivitou naozaj vážne a snaží sa ísť príkladom pre ostatných lekárov a našich pacientov. V boji proti inaktivite plánujeme pokračovať aj naďalej.

doc. MUDr. Tomáš Koller, PhD.
V. interná klinika LFUK a UNB
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava

THE AASLD LIVER MEETING 2017, WASHINGTON - POZNÁMKY A INŠPIRÁCIE K AAH (AKÚTNEJ ALKOHOLOVEJ HEPATITÍDE) A ALD (ALKOHOLOVEJ CHOROBE PEČENE)

Problematike ALD sa venovalo viacero špičkových spíkov a odznali nové terapeutické prístupy. V Postgraduálnom kurze na tému ALD (alkoholovej choroby pečene) prof. Gyongyi Szabo rozobrala nasledovné 3 okruhy:

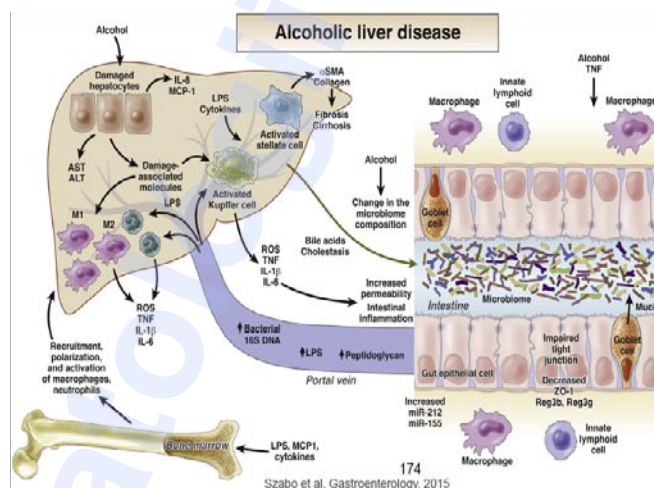
1. Patofyziológia AH (alkoholovej hepatitídy)
2. Nové terapeutické možnosti
3. Podmienky indikácie transplantácie pečene u pacienta s AAH

Ku hlavným zložkám **patomechanizmov** patria:

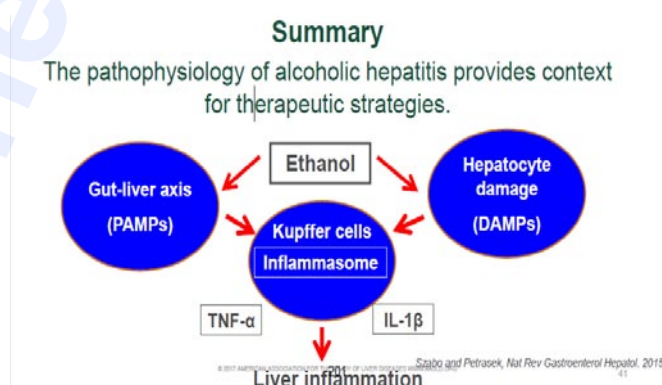
- Zmeny mikrobiómu a črevnej permeability
- Alkoholom indukované poškodenie hepatocytov
- Aktivácia prirodzenej imunity

Viacere štúdie dokázali u pacientov s AAH (akútnou AH) zvýšenú bakteriálnu translokáciu pomocou rôznych proteínových markerov (zvýšený endotoxín, 16s -proteín a lipoproteín viažuci proteín), zvýšené markery zápalu (TNF- α , IL-1 β , IL-8, MCP-1) a markery stresu hepatocytov. Sarin referoval o tom, že práve určité zloženie fekálneho mikrobiómu je zodpovedné za vznik ťažkej AH. Experimentálne modely potvrdili, že alkohol a črevný mikrobióm pôsobia synergicky v indukcii ALD. V experimentálnom modeli chronická konzumácia alkoholu redukuje syntézu nasýtených mastných kyselín baktériami. Alkohol indukuje dysbiózu v duodene, ileu i kolone s následnou endotoxémiou a systémovým zápalom. Na experimentálnom modeli sa reverzibilitu črevnej dysbiózy podarilo dosiahnuť suplementáciou nasýtených mastných kyselín. Sarin študoval mikrobióm u responderov a non-responderov na glukokortikoidy a zistil odlišné zloženie s významne vyšším podielom Klebsielly a Escherichie (proteobaktérie) s redukciou fermicut a bacteroidov u nonresponderov.

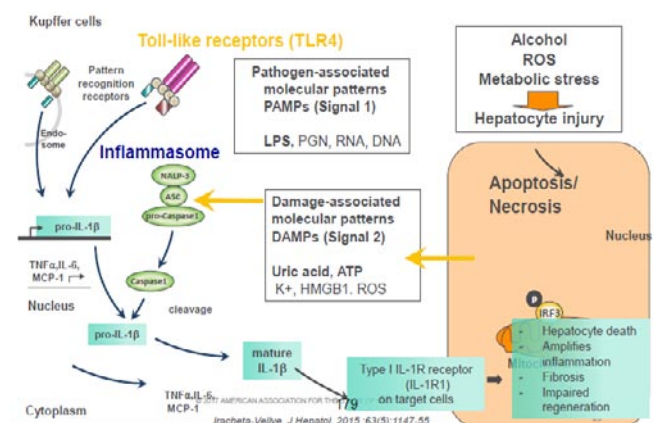
Metabolické zmeny a oxidačný stres indukujú stres endoplazmatického retikula a stimulujú gény pre interferón. K poškodeniu pečene dochádza dvoma cestami - prostredníctvom PAMP (patogénom asociované molekulárne zmeny - signál 1) a DAMP (s poškodením asociované molekulárne zmeny - signál 2) prostredníctvom aktivácie toll-like receptorov (TLR 4) cez aktiváciu inflamazómu (Obr. 2).



Obr. 1: Zvýšená translokácia baktérií črevom u pacientov s akútnou alkoholovou hepatitídou. (1)



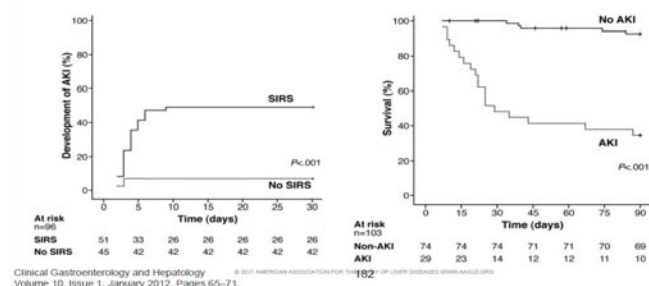
Obr. 2: Hlavné patomechanizmy pri alkoholovej steatohepatitíde. (2)



Obr. 3: Zápal pri ALD sprostredkovaný prostredníctvom PAMP a DAMP. (4)

Diagnostika. Biopsia pečene má výhody i nevýhody; pri pochybnostiach o diagnóze je potrebné ju vykonať a odlíšiť alkoholovú steatózu od akútnej alkoholovej hepatitídy. AAH má okrem mikrovezikulárnej steatózy nález balónovania hepatocytov s nálezom neutrofilov a Malloryho teliesok. Alkoholová choroba pečene progresuje cez opakované ataky AAH do cirhózy pečene, niekedy až do HCC.

Z klinického aspektu SIRS (syndróm systémovej zápalovej odpovede) a AKI (akútne poškodenie obličiek) redukuje prežívanie.



Obr. 4: SIRS alebo AKI pri prijatí znižuje prežívanie pri AAH. (5)

Na odhad **prognózy** AH je vhodné využiť MELD- skóre alebo Maddreyho index (>32). Glukokortikoidy majú byť indikované, ak nie sú známky GIT- krvácania, manifestnej infekcie a evidentná hepatálna encefalopatia.

Liečba. Pri porovnaní skupiny Pentoxifylin v.s. placebo dosiahlo rameno s pentoxifylinom o 20% lepšie prežívanie (6). Pridanie pentoxifylinu do liečby k prednisonu nezmenilo prežívanie, ale zredukovalo incidencia hepatorenálneho syndrómu (7).

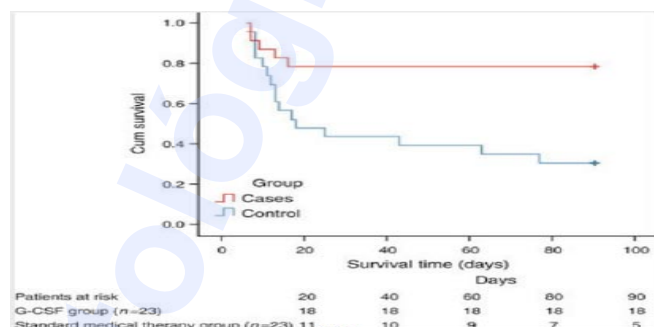
Tri štúdie s použitím anti-TNF nesplnili očakávania a nepreukázali jeho výhodu v liečbe AAH. Experimentálne štúdie sa venovali možnosti blokády receptora pre IL-1 β použitím antagonistu pre receptor IL-1 (IL-1Ra). V prehľade liečebných možností AAH popri kortikoidoch, nutričnej podpore (proteíny, Na, vitamíny, Zn, Mg, fosfor) a pentoxifyline uviedla G. Szabo tiež propylthiouracil, anabolické steroidy (oxandrolon) a kolchicín.

Nové liečebné možnosti podľa patomechanizmu vzniku ASH sa hľadajú na týchto úrovniach:

- Zmeny mikrobiómu a črevnej permeability (FXR agonista, anti-LPS, fekálna transplantácia)
- Alkoholom indukované poškodenie hepatocytov (inhibítory kaspázy, inhibícia syk kinázy, inhibítor ASC)

- Aktivácia prirodzenej imunity (G-CSF, antagonista receptora pre IL-1, FXR agonista, IL-22)

V selektovanej skupine pacientov vyžadujúcej urgentnú liečbu sa sledoval efekt G-CSF na randomizovanom súbore 46 osôb v porovnaní so štandardnou liečbou. Rameno s podaním G-CSF malo prežívanie lepšie takmer o 50%.



Obr. 5: Kumulatívna pravdepodobnosť prežitia 90 dní u pacientov liečených G-CSF vs. kontroly (podľa Kaplan-Meierovej krivky). (3)

Pri porovnaní prežívania skupiny 26 pacientov s transplantáciou pečene mali títo pacienti lepšie prežívanie o 48% v porovnaní s kontrolnou skupinou.

Sarin sa venoval problematike fekálnej transplantácie pri AAH. Na súbore pacientov s ťažkou AAH s kontraindikáciou kortikoidnej liečby po fekálnej transplantácii zistil významne lepšie prežívanie (87,5% vs. 33,3%), s poklesom bilirubínu, ALT i stupňa ascitu. Pri porovnaní ramena s pentoxifylinom vs. FT bolo prežívanie 40% vs. 71% a pacienti v ramene s FT prežívali v priemere o 30 dní dlhšie. Iná štúdia potvrdila lepšie prežívanie po FT i v horizonte 1 roka. Na experimentálnom modeli Sarin zistil, že saturované tuky znižujú poškodenie alkoholom.

Perspektívy môžeme očakávať od výsledkov translačného výskumu transformovaného do nových liečebných možností. Toto vyžaduje multidisciplinárny prístup na molekulárnej, experimentálnej i klinickej úrovni so snahou upraviť správanie pacienta a zvýšiť účinnosť adikcie, dokázať zavčasu skrývať, detekovať a intervenovať a aplikovať personalizovanú medicínu. Pri hľadaní nových liečebných možností je potrebné zamerať sa na riešenie nasledovných problémov:

- Odstrániť sociálne stigmy alkoholizmu
- Nájsť mechanizmy na zvýšenie adierencie pacientov v štúdiách
- Klinické zmeny ťažkej AAH
- Definovať závažnosť AAH
- Nájsť neinvazívne biomarkery AAH
- Definovať klinické end-pointy

Literatúra

1. Szabo G. et al. Gastroenterology, 2015.
2. Szabo and Petrasek, Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015.
3. Am J Gastroenterol 2014, 109:1417-23.
4. Iracheta-Vellve, J Hepatol. 2015, 65 (3):1147-55.
5. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2012, 10, 1: 65-71.
6. Akriviadis, E., et al. Gastroenterology 2000; 119:1637
7. JAMA. 2013;310(10):1033-1041. doi:10.1001/jama.2013.276300
8. Postgraduate Course 21st Century Hepatology: Translating Discoveries into Practice. The AASLD Liver Meeting. 2017, 21. October. 217 s.
9. Sarin SK. Fecal Transplantation as a Novel Approach to Treat Patients with Severe Alcoholic Hepatitis. AASLD, 2017.
10. Philips CA et al. Healthy Donor Fecal Microbiota Transplantation in Steroid Ineligible Severe Alcoholic Hepatitis - A pilot study. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2017, in press. S1542-3565(16)31000-X, DOI: 10.1016/j.cgh.2016.10.029
11. Szabo G. Alcoholic Liver Disease: Confronting an Old Foe with New Treatments. AASLD 2017 Postgraduate Course. s.161-201.

Trendy v hepatológii

TRENDY

v hepatológii
2/2017

Trendy v hepatológii