

## NEALKOHOLICKÁ STEATOHEPATITIDA

prof. MUDr. Marie Brodanová, DrSc.

I. interní klinika 1.LF UK a VFN Praha

Steatohepatitida je běžně nacházena u alkoholiků a je označována jako alkoholická steatohepatitida. Často pokračuje v jaterní fibrózu či cirhózu. Od šedesátých let minulého století jsou podobné změny popisovány i u nemocných bez abúzu alkoholu a byly označeny jako nealkoholická steatohepatitida. Podrobnější studie ukázaly, že nejde o onemocnění vzácné a že i ono může pokračovat ve změny fibrotické až cirhotické. Je tedy závažné i klinicky. Etiologicky se při těchto změnách uplatňuje asi kombinace několika faktorů: především poruchy výživy, poškození léky, diabetes mellitus 2. typu, hyperlipoproteinémie. Nekrotické a zánětlivé změny jsou pak spouštěny různými mechanismy, hlavně oxidativním stresem, inzulinovou rezistencí, či cytokiny. Klinické i laboratorní nálezy bývají nenápadné, důležitým vyšetřením je ultrasonografie jater. Neznáme žádný lék, který by byl prevencí rozvoje závažných změn nebo je dovedl zvrátit. Snažíme se proto kombinací terapeutických postupů onemocnění stabilizovat.

**Klíčová slova:** steatóza jater, nealkoholická steatohepatitida, oxidativní stres, inzulinová rezistence, terapie steatohepatitidy.

### NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

Steatohepatitis occurs commonly in alcoholics and is specified as a alcoholic steatohepatitis. It leads often to hepatic fibrosis and even cirrhosis. Since 60's of last century similar changes have been described in patients without abuse of alcohol and got the name of nonalcoholic steatohepatitis. Detailed studies have demonstrated that this disease is not rare and can lead to fibrosis and cirrhosis as well. It renders clinical consequences. There are several etiologic factors: diet disturbances, drug impairment, diabetes mellitus type 2, hyperlipoproteinemia. Necrotic and inflammatory deteriorations are triggered by various mechanisms, mainly by oxidative stress, insulin resistance or cytokines. Clinical and laboratory findings are unremarkable, ultrasonography of liver is of a great importance. No drug is available for prevention or reversal of possible severe consequences. Therefore our main goal is to stabilize disease by combination of therapeutic approaches.

**Key words:** liver steatosis, nonalcoholic steatohepatitis, oxidative stress, insulin resistance, therapy of steatohepatitis.

Steatohepatitida je onemocnění s charakteristickými histologickými změnami. Je často nacházena u alkoholiků, pak je označována jako alkoholická steatohepatitida (ASH). Její další osud je různý, často pokračuje v jaterní fibrózu (steatofibrózu) či v steatocirhózu. V posledních letech je však stále častěji poukazováno na skutečnost, že změny charakteristické pro ASH můžeme najít u nemocných bez abúzu alkoholu. Na tuto skutečnost upozornili již Thaler a Leevy v r. 1962, Ludwig se spol. referovali o tomto poškození jater a poprvé v r. 1980 použili název nealkoholická steatohepatitida (NASH) (6, 17). Prospektivní i retrospektivní studie v dalších letech pak ukázaly, že jde o onemocnění časté a může probíhat přes stadium fibrotické až k cirhotické představě jater (1, 4, 10, 12, 22, 28). Je tedy závažné i klinicky. Zatím nelze bezpečně říci, zda jde o specifickou jednotku, či spíše o klinický syndrom provázející nejrůznější patologické stavy. Přesto je na místě se této problematice více věnovat, a to právě v široké praxi.

### Výskyt onemocnění

Prevalence NASH v jaterních biopsiích je v evropských studiích uváděna mezi 7 až 9 % (24). Liší se podle věku, přítomnosti obviňovaných etiologických faktorů, podávání léčiv apod.

### Etiologie

NASH je nejčastěji výsledkem kombinace několika faktorů. K těm nejdůležitějším patří:

1. Poruchy výživy: obezita: převažují nemocní, u nichž je hmotnost zvýšena nad 10–40 % ideální hmotnosti. Většinou jde o nemocné v pátém deceniu, u nichž je NASH

nacházena až v 70 %. U morbidní obezity (BMI nad 40) je přítomna vždy. Asi u 50 % postižených zůstává více méně stacionární, u druhé poloviny se postupně rozvíjí fibróza až cirhóza jater (6, 12, 22, 27, 35).

Nepříznivě se mohou uplatnit i rychlé změny hmotnosti, zejména hubnutí.

Dřívější chirurgické zákroky, vyřazující tenké střevo, byly vždy provázeny těžkými jaterními změnami, proto byly opuštěny.

Nebezpečná může být i provleklá parenterální výživa, zejména při jejím nevhodném složení (s převahou sacharidů).

2. Medikamentózní postižení nebývá uváděno jako příčina NASH často. Odhaduje se, že je příčinou méně než 5 % případů, hlavně při polypragmzii. Obviňují se např. metyldopa, blokátory kalciových kanálů, amiodaron, estrogeny, tamoxifen, metotrexat, chlorochin (18).
3. Diabetes mellitus 2. typu. K jaterní steatóze dojde nejméně u 30 % diabetiků, zejména 2. typu. Nelze ovšem přehlédnout, že většina z nich má rovněž nadváhu či obezitu. U 1. typu je postižení vzácné, jen u těch, jejichž DM byl dlouhodobě špatně kompenzován (26, 27).
4. Hyperlipoproteinémie smíšeného typu nebo hypertriglycerolémie jsou nacházeny u NASH ve 20–81 % případů (9, 35). Čistá hypercholesterolémie se za rizikový faktor NASH považuje jen vzácně.
5. Pohlaví: poslední studie ukazují na rostoucí počet postižených mužů. Zřejmě především s narůstající obezitou (22, 32). Ale NASH se může vyskytnout i u dětí (5).

### Patogeneze

Patogeneze NASH není bezpečně známa. Játرا jsou centrálním orgánem metabolismu, hrají hlavní roli i v přeměně lipidů. Ovlivňují vychytávání lipidů z oběhu, jejich uvolňování zpět do oběhu nebo vylučování do žluči, v játrech probíhají metabolické pochody syntetické, beta-oxidace v mitochondriích, tvorba nosičů lipidů. Tyto pochody jsou uvedeny ve schématu 1. Již jsme uvedli, že hlavním etiologickým faktorem vzniku NASH je obezita a diabetes mellitus. Tyto stavy jsou často spojeny s poruchou inzulinové rezistence. Některé nové poznatky svědčí pro to, že hyperinzulinémie spojená s inzulinovou rezistencí může být důležitá v patogenezi NASH (2, 13, 15, 19, 24, 26, 30). Inzulin stimuluje uvolňování mastných kyselin z periferních zásob, blokuje metabolismus lipidů v játrech (snížení beta-oxidací), zvyšuje syntézu jaterních triacylglycerolů a zhoršuje jejich výdej játry v důsledku nedostatečné tvorby VLDL. Nadbytek volných mastných kyselin může být toxický pro hepatocyty a může vést k zánětlivým změnám v játrech (24).

V rozvoji NASH se předpokládá, že k progresi onemocnění jsou nutné dva kroky (schéma 2). První z nich vede k rozvoji běžné, časté jaterní steatózy, která je většinou stacionární, často reverzibilní. Druhý krok pak spustí nekrotické a zánětlivé změny. Předcházející steatotické stadium je ale zranitelným terénem, takže druhý spouštěcí krok může nastoupit dříve a rychleji než ve zdravých játrech. Za nejdůležitější spouštěcí krok je považován oxidativní stres (15, 24, 28). K tomu dochází při porušení rovnováhy mezi oxidativními pochody v játrech a nadměrně vznikajícími radikály, při současném poklesu schopnosti obrany buněk proti jejich toxickému vlivu. Uplatňují se zejména peroxid vodíku a hydroxylové radikály, které poškozují molekuly proteinů, lipidů i nukleových kyselin. Nejdůležitějším zdrojem kyslíkových radikálů jsou mitochondrie (30). Důležité je i poznamenání, že oxidativní stres a peroxidace ovlivní nepříznivě lipidy membrán a enzymové vybavení buněk (37). Domněnka, že hyperinzulinémie může být důležitou abnormalitou u nemocných s NASH, že může mít klíčový význam při jejím vzniku, naznačuje možnost, že hlavním opatřením by měla být lepší léčba tohoto stavu, s ovlivněním inzulinové rezistence, s redukcí hyperinzulinizmu, zvýšením senzitivity k inzulinu (8, 13, 19, 26, 30, 38). Zde by mohly být příslibem glitazony, ale je třeba dále sledovat jejich hepatotoxicitu. Hyperglykémie narušuje antioxidační ochranu deficitem  $\text{NAD}^+$  nadbytkem NADH. Dochází k poruše rovnováhy mezi tvorbou bioreaktivních forem kyslíku a antioxidační ochranou, což je u diabetiků stupňováno i častým nedostatkem exogenních antioxidantů, hlavně vitaminu E a C a stopových prvků. Výsledné poškození pak může být impulzem pro stimulaci jaterních Itoho buněk (stellate cells) s následným zvýšením fibrózy jater (24,36).

Další faktory, které se mohou uplatnit v aktivaci fibrotizace jater, jsou uvedeny ve schématu 2. Z cytokinů se obviňuje především TNFalfa (tumor nekrotizující faktor), který má nepříznivý vliv na inzulinové receptory, mění aktivi-

tu fosforylačních dějů (34). Hraje centrální úlohu v rozvoji inzulinové rezistence. Někteří se domnívají, že i samotné nahromadění velkého množství tuku může narušit integritu jaterní buňky. Pak může dojít k aktivaci četných me-

Schéma 1. Faktory uplatňující se při vzniku jaterní steatózy

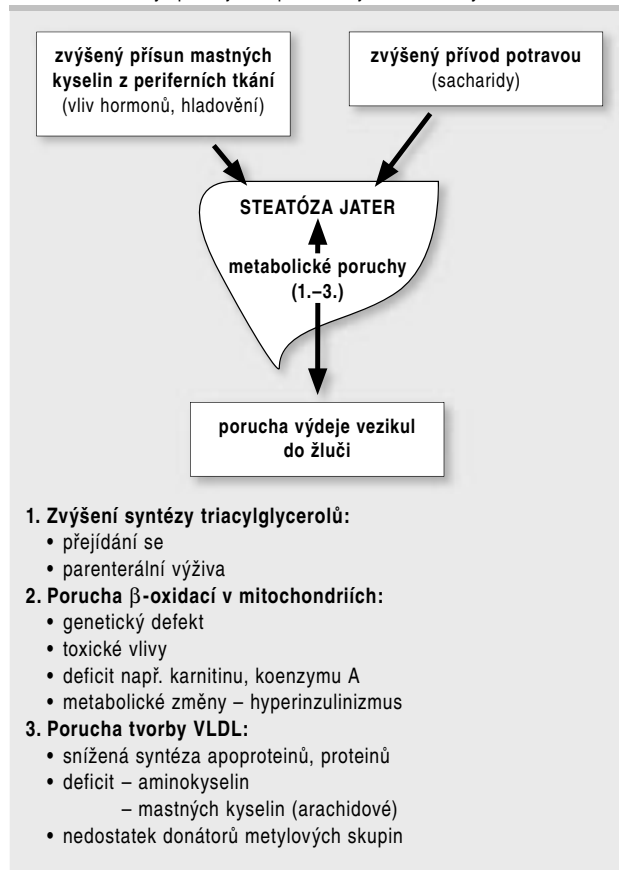
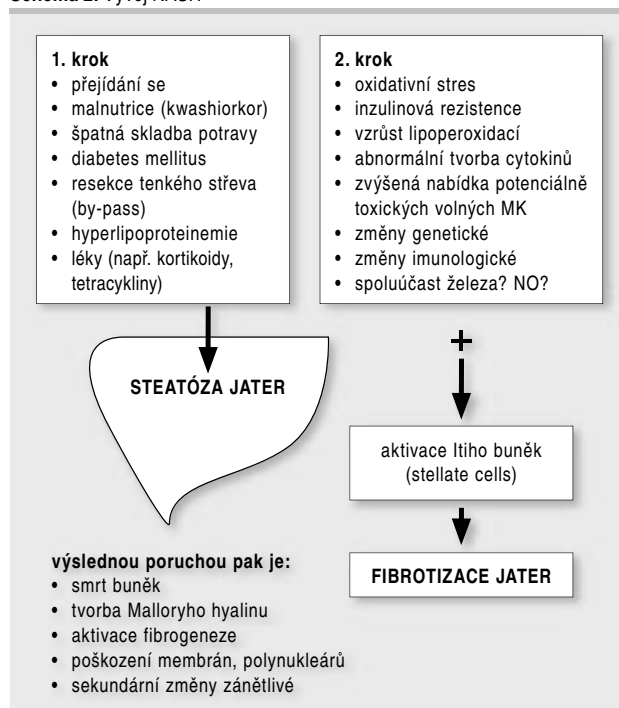


Schéma 2. Vývoj NASH



diátorů, které jsou chemotakticky lákány do jater samotným obsahem hepatocytů, který se ocitl mimo jaterní buňku. Snad se mohou účastnit i další hormony. Nežádoucí je i průnik bakterií a jejich toxinů z poškozeného střeva. Významným spouštěcím mechanismem pak může být i rozsáhlá infekce, případně septický šok. Pozornost poutá i účast oxidu dusnatého (NO), který zasahuje do lipoperoxidací. Jeho syntéza stoupá vlivem různých cytokinů, které se uvolňují např. při zranění, resekci, operaci apod. Endotoxiny zvyšují tvorbu NO až 6krát. Je otázkou, zda ovlivnění bakteriemi podáváním antibiotik není vlastně příznivou ochranou proti jeho tvorbě. NO je mediátorem funkcí makrofágů. Někteří zdůrazňují, že je třeba pátrat po změnách metabolismu železa (6, 10, 24).

Výslednou poruchou je pak smrt hepatocytů, tvorba Malloryho hyalinu, aktivace fibrogeny, poškození membrán a sekundární změny zánětlivé.

### Klinický obraz

Jako u mnoha dalších jaterních chorob probíhá NASH často zcela asymptomaticky. Někdy si nemocní, odhaduje se, že asi z jedné třetiny (6, 10, 24), stěžují na pocity plnosti, tlaku pod pravým obloukem žeberním (asi z napnutí Glissonova pouzdra při hepatomegalii). Jindy vyhledají lékaře pro nápadnou únavu, slabost, neschopnost soustředit se apod. V pozdních stádiích při nepříznivém průběhu

přicházejí již s rozvinutým obrazem jaterní cirhózy. Fulminantní jaterní selhání je spíše raritou, nejčastěji se popisuje při podávání nevhodných léků u nemocných s předcházející steatózou jater.

Při objektivním vyšetření zjišťujeme u nemocného, obvykle středního věku, zvýšení hmotnosti. V anamnéze se často dovidáme o rychlé změně hmotnosti v krátkém časovém úseku. Obezita je spíše androidního typu (ukládání tuku hlavně na trupu a břiše). Nápadným, často jediným patologickým nálezem při vyšetření je hepatomegalie. Játra jsou nápadně zvětšena, tuhá, kulovitá, takže při prvním vyšetření budí dojem spíše tumorózního postižení. Okraj je zaoblen. Znamky portální hypertenze nebývají nápadné. Může být přítomna hypertenze, případně nápadně kolísající hodnoty krevního tlaku.

### Laboratorní nález

Podezření na NASH je dnes nejčastěji vyslovováno při zcela náhodném laboratorním vyšetření, při kterém jsou nacházeny patologické hodnoty jaterních enzymů. Vedoucím nálezem je zvýšení aminotransferáz v séru. Na rozdíl od alkoholiků, u nichž je typickým zvýšením poměru AST k ALT ve prospěch AST (poměr AST:ALT je nad 2), je u NASH více zvýšena ALT, proto poměr AST k ALT je pod 1 (4, 6, 17, 28, 29, 31).). Hladiny cholestatických enzymů alkalické fosfatázy a gamaglutamyltranspeptidázy

(GMT) mohou být rovněž vyšší, ale hodnoty GMT nedosahují hodnot běžných u postižení alkoholem. Při podrobnějším vyšetření najdeme poruchu glukózové tolerance, případně už i klinicky latentní diabetes mellitus. Vždy nezapomeneme vyšetřit hladiny sérových lipidů, které jsou často zvýšeny, hlavně triacylglyceroly. Častější je i hyperurikémie. Některé studie upozorňují na zvýšení hladiny sérového železa i ferritinu (6, 10, 24). Je otázka, zda se potvrdí názor, že někteří nemocní s NASH mohou být častěji hetero nebo homozygoty hemochromatózy (10, 32).

### Diferenciální diagnóza

Vždy musíme vyloučit infekci virem hepatitidy B a C, takže vždy je nutno stanovit markery hepatitidy B a C. Stejně tak u mladších hladinu ceruloplazminu (k vyloučení Wilsonovy choroby). Zejména u mladších žen pak pátráme po přítomnosti autoprotilátek k vyloučení autoimunní chronické hepatitidy.

### Pomocná vyšetření

Neinvasivní technikou je především ultrasonografické (USG) vyšetření jater. Senzitivita tohoto vyšetření je vysoká, přesahuje 90 %, proto obvykle další vyšetření (CT, MR) nejsou běžně třeba. Jsou samozřejmě nutná tam, kde by USG vyslovila podezření na ložiskový proces (což může být i ložiskové rozložení steatózy). Pak můžeme vyšetření doplnit cílenou jaterní biopsií pod USG či CT.

Samozřejmě USG nestanoví přítomnost zánětlivých změn a často i pokročilost jaterních změn (grading a staging) proto se diskutuje otázka nutnosti potvrzení diagnózy NASH jaterní biopsií. Ta je stále „zlatým standardem“ přesné diagnózy NASH. Přispěje i ke stanovení stadia poškození, k odhadnutí další progresy a tím i prognózy onemocnění. Ale na druhé straně víme, že zatím nemáme žádnou specifickou léčbu NASH, že se o ni pouze snažíme (viz dále). Proto obvykle indikujeme jaterní biopsii spíše u menší části nemocných. Vždy se rozhodujeme individuálně i s přihlédnutím k postoji nemocného k výkonu. Jistě je jaterní biopsie výkon běžně prováděný, ale bohužel jeho riziko není nulové. Nejčastěji provádíme jaterní biopsii u nemocného středního věku, u něhož víme, že má jaterní steatózu (hlavně USG) a vyloučili jsme u něj abúzus alkoholu a zavedení režimových opatření a léčby nevede k zlepšení stavu. Vždy platí, že nejtěžší je vyloučení zvýšeného příjmu alkoholu (nad 60 g/den). Zde jsme vděční za každou informaci o možnosti skrytého alkoholizmu, neboť je známo, že alkoholici podvádějí a lžou, zdůrazňují, že pijí „jako všichni“, případně považují náš dotaz o požívání alkoholu přímo za urážku. Proto v této otázce hrají nejdůležitější úlohu lékaři, kteří nemocného na speciální vyšetření posílají. Ti jsou nejlépe informováni. Bohužel rodina alkoholika se často přidá spíše k popírání alkoholizmu. Často se pak domnívají, že nebezpečným alkoholem není pivo.

### Histologické změny

U NASH můžeme najít širokou škálu změn od prosté steatózy ke steatohepatitidě, steatonekróze až ke ste-

atocirhóze. Histologicky je NASH podobná alkoholické steatohepatitidě – s přítomností velkokapénkové steatózy, smíšené zánětlivé infiltrace, změnami hepatocytů, nekrózami, přítomností Malloryho tělísek a perisinusoidální fibrózou či cirhotickou přestavbou (7, 17, 28). Jaterní biopsie stanoví rozsah nekróz, zánětlivé infiltrace i fibrózy. Tím nám podá validní informaci o předpokládaném dalším rozvoji postižení.

Podle Ludwiga (18) lze rozdělit NASH podle histologického nálezu do tří typů:

1. Velkokapénková steatóza bez fibrózy a s minimální zánětlivou infiltrací. Je nejčastější, obvykle bez progresy. Označujeme ji jako inaktivní NASH nebo jako nealkoholické ztukovatění jater. Tento typ je obtížné rozlišit od prosté jaterní steatózy jakékoliv etiologie.
2. Velkokapénková steatóza se zánětlivou infiltrací, s různým postižením hepatocytů, s přítomností Malloryho hyalinu a s fibrózou hlavně v třetí zóně lalůčku. Tato forma je pomalu progredující a může vést ke steatofibróze či steatocirhóze. Označuje se také jako chronická NASH.
3. Submasivní jaterní nekróza se steatocytickými změnami, přemosťujícími nekrózami, se smíšenou zánětlivou infiltrací a s přítomností Malloryho tělísek. Tento typ je vzácný, ale rychle progreduje, může usmrtit nemocného během několika měsíců. Označuje se také jako subakutní (subfulminantní) NASH a obvykle najdeme nějaký spouštěcí moment. Nejčastěji jde o nemocného s morbidní obezitou a s pokusem o rychlou redukci hmotnosti nejrůznějšími preparáty nebo chirurgickým zákrokem, případně i po terapii běžnými léky (teracykliny).

Z každého histologického nálezu bychom měli vyčíst další vývoj onemocnění (grading). K odhadu progresy slouží především rozsah steatózy, poškození buněk a změny zánětlivé. Stadium (staging) určí hlavně množství kolagenu, přemosťujících fibróz a konečně známek jaterní přestavby.

Z velkých statistik vyplývá, že fibrotické změny nachází histolog asi u 40 % nemocných s NASH, jaterní cirhózu pak asi v 15 % (7, 18, 22).

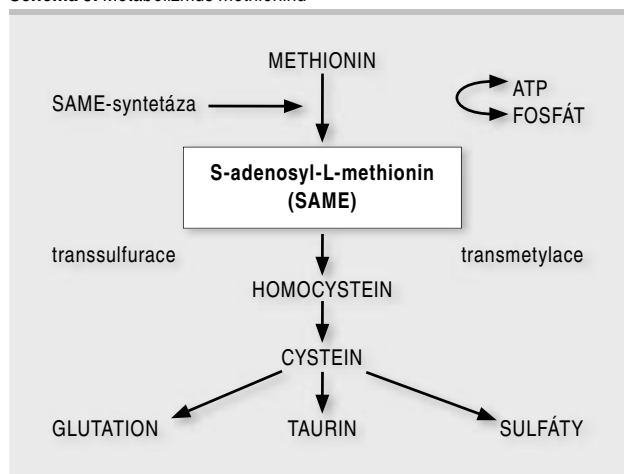
Dobře erudovaný lékař, všímající si všech známek a nálezu pak obvykle není nálezem překvapen. Proto jistě nepovažuje jaterní biopsii za nezbytnou a neindikuje ji tak často, jako u jiných onemocnění, u nichž má histologický nález rozhodující význam třeba pro nasazení terapie.

### Prognóza

Dlouhodobých studií, které sledují další osud nemocného s NASH, je stále málo (4, 7, 17, 22, 28, 29, 31). Navíc studie zahrnují často různá stadia poškození, jak o nich bylo hovořeno. Jistě mohou tvořit část onemocnění, která byla dosud považována za kryptogenní.

Samotná jaterní steatóza je považována za neprogresivní, jen část nemocných s NASH dospěje do stadia fibrózy či cirhózy. Jakými mechanismy a proč se tak u některých děje bude jistě předmětem dlouhodobého výzkumu a kli-

Schéma 3. Metabolismus methioninu



nických studií. Současné i kontroverzní klinické poznatky o NASH mohou být vyřešeny jen rozsáhlými epidemiologickými studiemi a jistě jejich průběh a hodnocení si vyžadují delší časový úsek. O tom bylo již hovořeno.

### Terapie

Úvodem je nutno zdůraznit, že v současnosti nemáme žádný lék, který by byl prevencí nebo dovedl zvrátit NASH.

Proto je nezbytné, abychom se pokusili příznivě ovlivnit všechny možné etiologické faktory, jak byly uvedeny, odstranit je nebo alespoň zmírnit jejich vliv a tím se pokusit stabilizovat změny v játrech a zabránit jejich progresi (3).

### K hlavním zásadám terapie patří:

#### Léčba obezity

Základem našich snah je pokus upravit hmotnost nemocného. Jsme si plně vědomi obtížnosti tohoto úkolu a uvádíme jen několik poznámek z hlediska nemocných jater.

Snažíme se zlepšit spolupráci nemocného tím, že zdůrazňujeme, že neočekáváme dosažení ideální hmotnosti, ale že cenné je její snížení už o 5–10 %. Doporučujeme pít k jídlu dostatek tekutin, jíst pomalu (jen tak nastoupí pocit sytosti), snižovat počet porcí jídla za den, snížit obsah tuků v dietě pod 30 %, vybírat vhodné potraviny (luštěniny, těstoviny), vyloučit sladké limonády („tekutá cukrátká“), zvýšit obsah vláknin, hlídat jo-jo efekt (dodržovat zdravý životní styl i po redukci hmotnosti) (3, 9, 30, 33, 35, 37).

Chceme-li, třeba dočasně, pomoci nemocnému anorektiky, pak volíme periferně působící – blokátory resorpce tuků ze střeva. Aktivně se vážou na střevní lipázu. Efekt se zvyšuje nutností snížení přívodu tuku v dietě, neboť jinak se obje-

ví nepříjemná dyspepsie. Podáváme orlistat (Xenical 120), užívá se 3krát denně po 2–3 měsíce, ale i léta. Kromě malabsorpce nemá kontraindikace a z delších studií se zdá, že má příznivý vliv i na diabetes 2. typu.

Vždy se vyhýbáme lékové polypragmazií. Některé nevhodné léky jsou uvedeny v úseku etiologie NASH (18).

### **Zlepšení metabolismu sacharidů**

Upravit především diabetes 2. typu. Používáme deriváty *sulfonylurey*; dnes hlavně preparáty 2. generace, které se užívají v menší dávce a tím klesá i riziko jaterního poškození. Jejich nevýhodou je zvyšování hmotnosti a pro játra nežádoucí možnost vzniku hypoglykémie. Vzácně mohou vyvolat intrahepatální cholestázu, změny granulomatózní i nekrotické.

Dnes často podáváme *biquanidy* metformin či buformin. Při jejich podání stoupá využívání glukózy v periférii, nevedou k hypoglykémii. Mají nejmenší riziko laktátové acidózy (pro kterou byl opuštěn fenformin). Za kontraindikaci považujeme jen těžké dekompenzované jaterní onemocnění.

Přislíbem se zdají být thiazolidyndioniny – *glitazony*, které mají především zvýšit senzitivitu k inzulinu ve sva-lech, játrech i tukové tkáni, zlepšit utilizaci inzulinu, snížit produkci volných mastných kyselin a řady mediátorů (8, 11, 23). Přidávají se u DM 2. typu při nedostatečné kompenzaci deriváty sulfonylurey a biquanidy. Nevýhodou je přírůstek hmotnosti, mírná anemizace, edémy i jejich vysoká cena. Při jejich podávání je nutno nemocné sledovat, neboť jsou primárně metabolizovány játry. První preparát (troglitazon) byl opuštěn právě pro jeho hepatotoxický vliv. Dnes podáváme roziglitazon a pioglitazon (Avandia, Actos). I u nich pravidelně sledujeme aktivitu sérových aminotransferáz. Pokud dojde k jejich zvýšení na trojnásobek, léčbu přerušujeme (8, 11, 23).

### **Terapie hyperlipoproteinémie**

Samozřejmostí jsou opatření režimová (zákaz kouření, zvýšení tělesné aktivity, úprava diety, ale i podávání medikamentů). Podáváme statiny, pryskyřice i fibráty podle běžně známých zásad jejich aplikace (16, 21). Fibráty mohou zvýšit litogenitu žluči. Poznatek, že snad zlepšují NASH i u nemocných bez zvýšených hladin lipidů, bude třeba dále ověřit.

### **Ovlivnění fibrogenese**

Snížit tvorbu kolagenu v játrech je stále doporučovaným postupem, i když výsledky jsou kontroverzní a ne vždy přesvědčivé (6, 24, 25, 36). Doporučuje se dlouhodobá aplikace kolchicinu (1 mg denně 5 dnů v týdnu), penicilamin v dávce 900–15 000 mg/den (vždy s pyridoxinem), chlorochin 250 mg/den. Při delší aplikaci nesmíme zapomínat na oční kontroly (poškození sítnice, zákal čočky).

Vitamin E se doporučuje nejen jako účinné antioxidační (viz dále), ale i pro svůj vliv na expresi protokolagenu v Itoho buňkách (14).

### **Kyselina ursodeoxycholová**

Z hlediska možných hepatocelulárních změn si ceníme především její malou hepatotoxicitu (podávání nahradí toxičtější žlučové kyseliny), příznivé ovlivnění buněčných membrán, zvýšení cholerézy, vymývání trombů. Má snad i imunomodulační účinek, snižuje produkci cytokinů (16).

Podáváme Ursofalk nebo Ursosan v dávce 8–10 mg/kg a den v rozložení 1–0–2 cps po 250 mg. Pozor: kyselinu ursodeoxycholovou nelze nahradit kyselinou chenodeoxycholovou, které je sice lacinější, ale i hepatotoxičtější. Ta se hodí k disoluci žlučových kamenů.

### **Hepatoprotektiva**

Mezi hepatoprotektiva (hepatotonika) řadíme celou škálu látek, které mají příznivě ovlivňovat metabolismus organel hepatocytu, měnit strukturu i vlastnosti buněčných membrán, příznivě ovlivňovat jejich regenerační schopnost, zvyšovat jejich odolnost proti nejrůznějším toxickým vlivům, snižovat zánětlivou a fibrotizační reakci jater.

V našich ordinacích jsou předepisovány především: esenciální fosfolipidy (Essentiale forte N – 1 cps = 300 mg esenciálních fosfolipidů) s vysokým obsahem nenasyčených mastných kyselin. Zpočátku podáváme 3krát denně 2 cps, udržovací dávka je poloviční. Předepisujeme je i v obdobích, kdy můžeme očekávat větší metabolické zatížení jaterních buněk (léčba antibiotiky, paracetamolem apod.).

Druhým hepatoprotektivem je extrakt z ostropestřce mariánského (*Silybum marianum*). Souhrnný název pro extrakt z této rostliny je silymarin. Denní vstupní dávka je 420 mg, udržovací poloviční (preparátů je celá řada, např. Flavobion, Legalon, Simepar, Hepabene).

Výhodou těchto ochranných látek je i jejich výborná tolerance a navázání dobré spolupráce s nemocným. Dnes se objevuje řada látek, které mají být pomoci v nepříznivých situacích hrozících ukládáním lipidů. Kromě již zmíněných je to např. betain (1).

### **SAME (S-adenyl-L-methionin)**

Je donátorem metylových skupin. Tím zasahuje do složení membrán, ovlivňuje jejich fluiditu. Je esenciální složkou glutationu, vlivem na transsulfurační a transmetylační pochody je podstatným článkem v nejdůležitějším detoxikačním procesu jater (schéma 3). Jeho podávání (Transmetyl v dávce 800–1 600 mg/den) je ukázkou možnosti exogenního doplnění normálně se vyskytující substance, jejíž koncentrace v nemocných játrech klesá (20).

### **Antioxidantia, ovlivnění oxidativního stresu**

Již jsme se zmínili, že oxidační stres se dnes považuje za jeden z nejdůležitějších faktorů v patogenezi NASH. Doporučují se především:

**Vitamin E** (v dávce 300–600 mg/den)

**Selen** – měli bychom zvýšit především obsah selenu v potravě (mořské ryby, ořechy, vnitřnosti, tmavé pečivo, mléko, zelený čaj). Je možno ho podávat i v potravinových doplňcích (dávka 55–75 µg/den, ve stresu až 600 µg/den)

V praxi se často kombinuje několik preparátů, podle stupně a typu poškození. Jindy je střídáme v pravidelných cyklech. Nezapomínáme je doplňovat v zatěžujících situacích, kdy jsme si vědomi, že již samotná steatóza je citlivější na nejrůznější noxy, včetně léků. Osvědčují se i postupy, které mají ovlivnit více složek. Podáváme např. kyselinu ursodeoxycholovou či S-adenyl-L-methionin (ovlivňují především složku cholestatickou) a některé z hepatoprotektiv. Snažíme se i zabrzdit fibrogenézi (viz shora).

### Budoucí opatření

Předpokládá se, že ve 21. století budou nalezeny zcela nové postupy, jako např. inhibitory COX2, anticytokinové

protilátky, nastavování vhodných hladin NO apod. Zatím se nám zdá, že tato opatření jsou spíše utopií. Nevýhodou je totiž zejména skutečnost, že uvedené faktory se chovají různě za různých okolností.

Dnes by mělo být samozřejmostí, že vždy se pokusíme upravit ty okolnosti, které jsou možnými vyvolávajícími faktory NASH, které jsou známy a o nichž jsme hovořili. Zakazujeme alkohol, vyloučíme podávání kovů (železa), zbytných léků, hormonů apod. Upozorníme nemocného, že zavedená opatření jsou nezbytná a obvykle trvalá. Je tedy čas se začít o své zdraví soustavně starat, protože jen tak je možno se dožít vyššího věku.

### Literatura

1. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, et al. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001; 9: 2711–2717.
2. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 710–723.
3. Angulo P, Lindor KD. Treatment of nonalcoholic fatty liver: present and emerging therapies. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 81–88.
4. Bacon BB, Farahvash MJ, Janney CG, et al. Nonalcoholic steatohepatitis. An expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103–1109.
5. Baldrige AD, Perez-Atayde AR, Graeme-Cook F, et al. Idiopathic steatohepatitis in childhood: A multicenter retrospective study. *J Pediatr* 1995; 1207: 700–704.
6. Brodanová M. Nealkoholická steatohepatitida a její terapie. *Aventis* 2002; 28.
7. Brunt EM. Histological grading and staging for NASH. V: *Steatohepatitis (NASH and ASH)*. Den Haag 2000; Book of abstracts s. 14–15.
8. Caldwell SH, Hespeneide EE, Redick JA, et al. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastro* 2001; 96: 519–525.
9. Garcia-Monozón C, Martin-Perez E, La Iaconato O, Fernandez-Bermejo K, et al. Characterization of pathogenetic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatology* 2000; 33: 716–724.
10. Glasa J, Glasová H, Holomán J. Nonalcoholic steatohepatitis. In: *Toxic liver disease*. Ed. Holomán J, Glasa J. *Progress in Hepato-Pharmacology* 1999; 4: 75–87.
11. Henry RR. Thiazolidinediones. *Endocrinol Metab Clin North A* 1997; 26: 553–573.
12. Charlton MR. Non-alcoholic steatohepatitis- sometimes more is more. *Gastroenterology for 21<sup>st</sup> century. Proceedings, Mayo Foundation Pr* 2001; 5–9: 283–293.
13. Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin. Liver Dis* 2001; 1: 27–41.
14. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000; 136: 734.
15. Kaplowitz N, Tsukamoto H. Oxidative stress and liver disease. *Prog Liver Dis* 1996; 14: 131–159.
16. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcoholic-induced steatohepatitis. A pilot study. *Hepatology* 1996; 23: 1464–1467.
17. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434–438.
18. Ludwig J, Axelsen R. Drug effects on the liver: an update tabular compilation of drugs and drug-related hepatic diseases. *Dig Dis Sci* 1983; 28: 651–666.
19. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate A, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; 107: 450–455.
20. Mato JM, Camara J, Fernandez de Paz J, et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *Hepatology* 1999; 30: 1081–1089.
21. Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR, et al. Probuco in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a double-blind randomized controlled study. *J Hepatology* 2003; 38: 414–418.
22. Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis. *Medical Clinics of North America* 1996; 80: 1147–1166.
23. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, et al. Interim results of a pilot study demonstrating the early effects of the PPAR-gamma ligand rosiglitazone on insulin sensitivity, aminotransferases, hepatic steatosis and body weight in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatology* 2003; 38: 434–440.
24. Non-alcoholic steatohepatitis. Ed Holomán J, Glasa J. *Progress in Hepato-Pharmacology* 2001; 6: 61.
25. Olaso E, Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrogenesis. *J Hepatology* 1998; 29: 836–847.
26. Pagano G, Pacini G, Musso G, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002; 35: 367–372.
27. Poonawala AQ, Nair AP, Thulluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: A case-control study. *Hepatology* 2000; 32: 689–692.
28. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, et al. The natural history of non-alcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11: 74–80.
29. Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2001; 121: 710–723.
30. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshani F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 33: 1183–1192.
31. Schafner F, Thaler H. Non-alcoholic liver disease. *Prog Liver Dis* 1986; 8: 283–298.
32. Teli MR, James OFW, Burt AD, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver: A follow-up study. *Hepatology* 1995; 22: 1714–1719.
33. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatology* 1996; 27: 103–107.
34. Valenti L, Francanzani AL, Dongiovanni P. Tumor necrosis factor promoter polymorphisms and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 274–280.
35. Wanless I-R, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12: 1106–1109.
36. Washington K, Wright K, Shyr Y, et al. Hepatic stellate cell activation in nonalcoholic steatohepatitis and fatty liver. *Hum Pathol* 2000; 31: 822–828.
37. Yang SQ, Lin HZ, Clemens M, et al. Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: implications for the pathogenesis of steatohepatitis. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94: 2557–2562.
38. Zammit VA. Role of insulin in hepatic fatty acid partitioning emerging concepts. *Biochem J* 1996; 314: 1–14.