

Osa ateroskla: játra – tepny – srdce

Axis of athero-evil: liver – vessel – heart

Jan Piřha^{1,2}

¹Kardiocentrum, Klinika kardiologie IKEM, Praha

²Centrum experimentální medicíny, Laboratoř pro výzkum aterosklerózy IKEM, Praha

✉ prof. MUDr. Jan Piřha, CSc. | japi@ikem.cz | www.ikem.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 22. 6. 2021

Přijato po recenzii | Prijaté po recenzii | Accepted 13. 7. 2021

Abstrakt

Rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění jsou jasně definovány. Jedná se o kouření, dyslipidémie, hypertenze a diabetes mellitus. Odhalení a ovlivnění těchto rizikových faktorů je zásadní pro prevenci především ischemické choroby srdeční ale i neischemických kardiovaskulárních onemocnění například srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí s úzkým vztahem k hypertenzi. V těchto patologických procesech mohou hrát důležitou roli i další, odhalitelné rizikové faktory, které dokonce mohou být na samém počátku těchto poruch. Do této skupiny se řadí i poruchy funkce jaterní buňky. Přítomnost jaterní steatózy nebo pokročilejších stadií jaterního postižení totiž není rizikovým faktorem pouze jaterní cirhózy a jaterního selhání, ale i kardiovaskulárních onemocnění. Na podkladě studií zaměřených právě na postižení jater jako možného původce srdečně cévních onemocnění by se tedy měla pozornost v prevenci těchto onemocnění zaměřit i na kondici jaterní buňky. Z hlediska specifického léčebného postupu při známkách jaterního postižení přesvědčivá data zatím nemáme, ale v budoucnosti by se tento stav mohl změnit a bylo by dobré být na to připraveni již nyní.

Klíčová slova: diagnostika – jaterní steatóza – kardiovaskulární onemocnění – léčba

Abstract

Risk factors for cardiovascular disease are clearly defined. These include smoking, dyslipidemia, hypertension and diabetes mellitus. The detection and impact of these risk factors is essential for the prevention of ischemic heart disease in particular, but also of non-ischemic cardiovascular diseases, such as heart failure with a preserved ejection fraction caused mainly by hypertension. Other, detectable risk factors, which may even be at the very beginning of these disorders, may also play an important role in vascular and cardiac pathological processes. In the latter group, there is also included liver (dys)function. The presence of liver steatosis or even of higher stages of liver disease is not only risk factor for liver cirrhosis and failure but also for cardiovascular disease. Based on studies focused on even moderate liver dysfunction as a possible cause of cardiovascular diseases, attention should shift also on the prevention of these diseases in the stage of early liver disease. Convincing data in terms of specific treatment for signs of liver disease are still not available, but this situation could change in the future and it is wise to be prepared for it.

Key words: cardiovascular disease – diagnosis – liver steatosis – management

Úvod

Hlavní rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění (KVO) jsou jasně definovány. Jedná se o kouření, dyslipidémie, hypertenzi a diabetes mellitus. Odhalení a ovlivnění těchto rizikových faktorů je zásadní pro prevenci především ischemické choroby srdeční, ale i neischemických KVO například srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí, v tomto případě zejména při hypertenzi. Nicméně na úplném počátku cévních a následně kardiálních problémů mohou stát poru-

chy funkce jaterní buňky poměrně snadno identifikovatelné pouhým pohledem na výsledky běžného biochemického vyšetření.

O propojení kardiologie a hepatologie se hovoří stále častěji a tento zájem vyplývá i na základě posledních dat vývoje kardiovaskulární úmrtnosti. Ještě v roce 2017 byla data mapující úmrtnost z kardiovaskulárních příčin optimistická a potvrzovala její pokles jak u mužů, tak i u žen [1]. Následně se ale klesající křivky začínají obracet a první data ze Spojených

států amerických, Kanady, Velké Británie, Dánska a Nizozemska ukazují nárůst kardiovaskulární mortality i morbidity [2]. Optimisté to vysvětlují úspěchem současných metod akutní kardiologie a kardiochirurgie, které prodlužují věk pacientů, kteří v současnosti dospívají do terminálních fází srdečních onemocnění v pozdějším věku. Zachmuřenější pesimisté argumentují významným nárůstem výskytu obezity a onemocnění diabetes mellitus, které jsou na populační úrovni schopné pozitivní trendy výrazně obracet. Zřejmě se jedná o kombinaci obou faktorů, nicméně další data ukazují, že délka života v nemoci je v České republice (ČR) stále výrazně delší než v ostatních evropských zemích a že na KVO umírá v ČR stále velmi významná část populace (43 % mužů a více než 55 % žen ze všech úmrtí). Průměrný věk mužů sice vzrostl na 76,1 roku a žen na 81,9 roku [3], avšak celou čtvrtinu svého života tráví v nemoci a často v nemocnici.

Modelově si představme 75letého pacienta po opakovaných infarktech myokardu bez možnosti dalších revaskularizačních výkonů hospitalizovaného na jednotce intenzivní péče pro dekompenzaci oboustranného srdečního selhání pro banální urologickou infekci. Pacient trpí řadou dalších onemocnění (renální insuficience, diabetes mellitus, karcinom prostaty, chronická plicní obstrukční porucha), které již neumožňují transplantaci srdce nebo implantaci mechanické srdeční podpory. V době hospitalizace, i přes intenzivní léčbu, dochází k rozvoji hypotenze, dalšímu poklesu diurézy s nutností podpory oběhu vysokými dávkami katecholaminů. Prognóza tohoto pacienta je extrémně nepříznivá a jedním ze špatných znamení jsou výrazně zvýšené jaterní testy (ALT, AST i GGT), a to na desetinásobky referenčních hodnot. Otázkou je, zda by u tohoto pacienta mohl být vývoj zdravotního stavu jiný, pokud by byly vzaty v potaz pouze mírně zvýšené hodnoty jaterních testů v době před 40 lety, kdy byl zjevně zdravý, a bylo intervenováno. Tato zatím teoretická úvaha pramení z faktu, že dříve, než nám selže srdce, selžou většinou tepny, a ještě před tím přestávají správně fungovat jaterní buňky. Doposud byla v oblasti vztahu jater a srdečního svalu pozornost zaměřena především na oblast vlivu srdečního selhání na jaterní parenchym. Tedy hodnotilo se, jak může srdeční selhání, případně konstriktivní perikarditida a další srdeční poruchy poškodit játra [4]. Hlavním důvodem byla kondice jater při případné transplantaci srdce v terminálních stádiích srdečního selhání a další osud příjemce srdečního svalu.

Méně častý byl pohled opačným směrem, tedy od jater k (doposud zdravému) srdečnímu svalu. V zásadě existoval, ale byl zaměřen na dvě poměrně specifické skupiny pacientů. Jednak na pacienty s jaterní cirhózou a možný vliv játry neodklizených zplodin na funkci myokardu, jednak v zásadě opět na pacienty s jaterní cirhózou, ale již po transplantaci jater a následně možného vlivu imunosupresiv na myokard. Skrytější, ale řádově častější forma jaterní nebo statatohepatitida (NASH – non-alcoholic statatohepatitis) přilákala pozornost zdravotníků/výzkumníků až později.

V posledních letech se tedy situace začíná měnit a objevuje se otázka, zda se spíše než kardiohepatálním syndromem nezabývat syndromem hepatokardiálním [5]. Zejména pro internisty, praktické lékaře a preventivní kardiology se jako velmi důležité jeví včas myslet na NAFLD/NASH.

Cílem pozornosti by měl být například již 35letý muž se sedavým způsobem života, doposud bez závažných onemocnění s Body Mass Indexem (BMI) 35 kg/m², obvodem pasu 115 cm, systolickým krevním tlakem (TK) 140 mm Hg, plazmatickou koncentrací celkového cholesterolu 6,2 mmol/l, triglyceridů 2,1 mmol/l, HDL-cholesterolu 0,93 mmol/l, LDL-cholesterolu 3,2 mmol/l a hodnotou glykémie 6,1 mmol/l. Navíc by jeho jaterní testy byly mírně vyšší (ALT 2,1, AST 1,8 a GGT 2,0 μkat/l). Podobná pozornost by měla být věnována i ženám s metabolickým syndromem, i když ty díky ochraně pohlavními hormony vstupují do nebezpečné zóny později; nicméně ve vyšším věku dokonce muže v absolutních číslech úmrtí z kardiovaskulárních příčin předčí. Bylo by skvělé těmto pacientům zabránit v trajektorii výše zmíněného modelového 75letého pacienta na jednotce intenzivní péče. I když již tradiční rizikové faktory nasvědčují pro vysoké riziko této cesty, otázka je, zda hodnoty, byť mírně zvýšených jaterních testů, mohou toto riziko zvýšit. Pokud ano, jak bychom tuto informaci měli využít v našich běžných praxích. Tedy zda stanovení narušené kondice jaterní buňky může z pohledu rizika KVOi doplnit klasické rizikové faktory.

Případy pro začínajícího karta a vzorec od hepatologů

K odhalení pacienta s metabolickým syndromem, inzulínovou rezistencí stačí v zásadě 2 parametry: obvod pasu větší než 80 cm u žen a větší než 94 cm u mužů a zároveň plazmatická koncentrace triglyceridů > 1,7 mmol/l. V některých doporučeních jsou doplněny další parametry: koncentrace HDL-cholesterolu < 1,3 mmol/l u žen a < 1,1 mmol/l u mužů, glykémie nalačno > 5,6 mmol/l, TK > 130/85 mm Hg, případně hypolipidemická nebo antihypertenzní léčba. Pokud k obvodu pasu přibudou další 2 parametry z uvedených, lze danou osobu prohlásit za nositele metabolického syndromu, a tedy případ, na kterém již začínají pracovat kati – ateroskleróza a srdeční selhání s možností fatálního konce. Ještě důležitější by možná bylo přidat k údajům o obvodu pasu a k hodnotám triglyceridů výsledky jaterních testů, které by mohly pomoci zlepšit odhad kardiovaskulárního rizika. Jaterní buňka trpí tím, že v populaci stále narůstá spotřeba jednoduchých cukrů, především fruktózy, z níž není schopna vytvořit glykogen, ale docela dobře z ní umí vyrábět a vypouštět do oběhu aterogenní lipidové částice, zvláště když fruktóze sekundují volně cirkulující nevhodné mastné kyseliny a ve větším množství vstupují do jaterní buňky skrze portální řečiště. Název „výlevka“ (sink) původně používaný v anglických textech pro játra jako hlavního odstraňovače glukózy je v této souvislosti ještě přiléhavější. Navíc je určitým paradoxem, že hlavní a v zásadě vítězné tažení proti aterogenním lipidovým částicím probíhá opět přes jaterní buňku – jednak mohutným

zmnožováním LDL-receptorů (především léčbou statiny), jednak prodloužením jejich trvanlivosti (především léčbou inhibitory PCSK9). I když jsme schopni snížit hladiny LDL-cholesterolu na dříve nemyslitelné hodnoty, velká část osob v minovém poli možných cévních příhod zůstává. Jedním z dalších parametrů, který by mohl predikci rizika upřesnit, je stanovit přítomnost NAFLD/NASH, a to pokud možno bez biopsie. Tato oblast byla dříve výhradně doménou hepatologů, kteří se snaží určit riziko jaterní cirhózy u NAFLD/NASH právě s vynecháním biopsie. Hepatologové proto testovali parametr zvaný „Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis SCORE“ (NFS). Jedná se o matematický vzorec se snadno dostupnými klinickými, a především biochemickými parametry, v době elektronických zařízení dobře použitelný.

$$\text{NFS} = 1,675 + 0,037 \times \text{věk} \times \text{BMI (kg/m}^2\text{)} + 1,13 \times (\text{vyšší glykémie nalačno/diabetes mellitus [ano = 1, ne = 0]}) + 0,99 \times \text{AST/ALT} - 0,013 \times \text{trombocyty (}\times 10^9\text{/l)} - 0,66 \times \text{albumin (g/dl)}$$

Je-li NFS menší než -1,45, pacient by měl být v bezpečí. Za vysoce rizikové je považováno NFS vyšší než 0,67.

Nicméně se ukázalo, že NFS předpovídá nejen riziko cirhózy, ale i riziko celkové a kardiovaskulární mortality. Při sledování 20 050 osob ve studii NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) přibližně 10 % účastníků studie (2 515) mělo jaterní steatózu a z nich 30 % zemřelo během přibližně 17 let sledování (207 měsíců) [6]. Právě NFS patřilo k nezávislým a silným prediktorům jak celkové, tak kardiovaskulární mortality. V této studii používali autoři i jiné rizikové/hraniční hodnoty (například NFS > 0,8 apod), které se prognosticky také osvědčily. Ještě zajímavější pro kardiology i internisty je klinická studie IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) sledující efekt výrazného snižování hladiny LDL-cholesterolu podáváním kombinace statinu s ezetimibem ve srovnání se stejnou dávkou statinu v kombinaci s placebem. Tato studie ukázala nejen to, že výrazné snižování LDL-cholesterolu funguje, ale v subanalýze i to, že pokud byli pacienti rozděleni podle NFS, ti s vysokým skóre měli výrazně vyšší výskyt kardiovaskulárních příhod, ale zároveň je mnohem více chránila kombinovaná léčba statinem s ezetimibem. Poslední data dokonce ukazují, že steatóza jater může hrát významnou roli u závažného srdečního onemocnění nezávislého na aterosklerotických změnách, konkrétně srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí. V tomto případě se po rozdělení pacientů do skupin s vysokým, středním a nízkým NFS, tentokrát dle tercilů, opět ukázalo, že pacienti s nejvyšším NFS měli nejvíce závažných kardiovaskulárních příhod [7]. Proto by bylo vhodné si NFS od hepatologů vypůjčovat i pro (preventivní) kardiologii a internu, případně pro další obory, které se kardiovaskulárně rizikovými pacienty zabývají.

Je však zajímavé, že v tomto černě magickém vzorečku chybí gama glutamyl transferáza (GGT), enzym, který může být významně spojen s progresí aterosklerotických změn. GGT

může být totiž nejen varující a jinak v zásadě nevinný faktor, ale i aktivní spoluviník progresu a destabilizace aterosklerotických plátů, a to zřejmě přímým působením v aterosklerotických plátech a vyvoláním oxidačního stresu a podílem na vzniku agresivních radikálů například při redukcí železa [8]. GGT tedy zvýšenými hodnotami může nejen signalizovat cévní postižení, ale i se na něm aktivně podílet. Kromě toho může vyšší hladina GGT signalizovat i mikrovaskulární postižení například koronárních tepen [9]. Úloha GGT byla na epidemiologické úrovni potvrzena i ve Framinghamské studii. V ní bylo možné na základě vyšších hladin GGT překlasifikovat řadu osob/mužů, pokud byly přidány k algoritmu doposud používaných rizikových faktorů [10]. To, co výzkum v této oblasti z hlediska klinického využití komplikuje, je skutečnost, že GGT má řadu forem/izoenzymů, které nelze zcela triviálně laboratorně stanovit, a právě ty mohou mít rozdílný vliv na cévní změny. GGT také může mít často původ v jiných tkáních, a proto zřejmě nebyla nakonec do NFS algoritmu zařazena.

Ještě jedna poznámka k vyloučení možného nedorozumění. Jedním ze signálů poškození jater může být zvýšená hladina bilirubinu. I naše data ukazují, že zvýšený plazmatický bilirubin může být z hlediska kardiovaskulárních onemocnění, zejména ischemické choroby srdeční ochranným faktorem [11], zřejmě i jako ukazatel menšího oxidačního stresu. Nicméně je nutné stroze dodat, že z hlediska kardiovaskulární protekce může být vyšší bilirubin úžasná věc, ale pouze pokud máte jaterní testy zcela v normě.

Praktické poznámky

Pokud u pacienta s dyslipidemií v současnosti objevíme mírně vyšší jaterní testy, je vhodné doplnit tento nálezní ultrasonografickým vyšetřením. Pokud toto vyšetření potvrdí NAFLD je určitě nevhodné ihned zvažovat vysazení statinů, pokud je daná osoba užívá. Je zcela vhodné upozornit pacienta na režimová opatření a zdůraznit, že vyšší jaterní testy zvyšují i její/jeho riziko kardiovaskulárního postižení. Je nutné zdůraznit příjem jednoduchých cukrů a omezení alkoholu (diskuse nad oprávněností terminologie „nealkoholická“ je mimo rámec tohoto článku). Je nutné opět zdůraznit, že umělá sladidla jako ochrana nefungují. Tedy: „Omezte na polovinu konzumaci všech sladkých nápojů, sladkostí, cukru do kávy – ať jíte/pijete, co jíte/pijete včetně alkoholu, i když tvrdíte, že ten skoro nepijete.“ S těmito opatřeními souvisí redukce váhy a snížení obvodu pasu k bezpečným hodnotám. Mezi úspěšné metody redukce rizika jak NAFLD/NASH, tak kardiovaskulárních příhod patří i bariatrická chirurgie, velice úspěšná u pacientů indikovaných k této léčbě, nicméně zatím zahrnující mizivé procento z ohromné populace.

Vzhledem k tomu, že jaterní steatóza je téměř vždy doprovázena smíšenou dyslipidemií a inzulínovou rezistencí, je vhodné zvážit i časnou korekci těchto rizikových faktorů. Terapeutických možností ovlivnění aterosklerotického onemocnění a NAFLD/NASH je více a jejich úspěšnost je různá. U obou skupin onemocnění dobře funguje statinová léčba i když jasné

výsledky ohledně protektivní role statinů u NAFLD/NASH nemáme. Účinné se v obou skupinách zdá být také široké spektrum léků krotících diabetes mellitus (především těch, které zvyšují citlivost k inzulinu), dále jsou zkoumány novější fibráty ale i omega 3 mastné kyseliny. Do skupiny s možným pozitivním efektem patří i vitamin E a kyselina ursodeoxycholová, tedy hepatoprotektiva. Je nutné zdůraznit, že všechny tyto preparáty budí naděje na současné příznivé ovlivnění srdečně cévních i jaterních onemocnění, ale zcela spolehlivá data stále nemáme.

V souhrnu prvním krokem na patofyziologické úrovni je tedy zabránit či zvrátit hromadění tuku v jaterní buňce, druhým je minimalizovat oxidační stres a zánět a třetím přístupem je použití antiobezitik, případně modulátorů střevního mikrobiomu. Biologicky tento přístup vypadá zcela logicky, nicméně jasná klinická data pro použití těchto léků v běžné praxi zatím skutečně chybějí [5,12,13].

Zatím nejověřenější cestou jak chránit naše tepny před aterosklerózou přes jaterní parenchym tedy zůstává zmíněné množení LDL-receptorů na jaterních buňkách a ochrana jaterních buněk před nadměrným přísunem mastných kyselin a jednoduchých cukrů, především fruktózy, je jistě vhodným doplněním. V této oblasti tedy stále vládnou statiny a režimová opatření.

Závěr

Stále platí, že naše pacienty cévně zabíjí především zvýšená koncentrace LDL cholesterolu, který je nutné snižovat jakýmkoli ověřenými prostředky, a to v zásadě bez ohledu na hodnoty jaterních testů. Důležité je nevysazovat, či spíše nasazovat statiny i u pacientů s lehce zvýšenými jaterními testy. Pacienty, kterým vzroste hodnota glykémie současně s jaterními testy během léčby statiny, je nutné opakovaně motivovat k dodržování režimových opatření a případně vyloučit jaterní onemocnění. Z hlediska budoucnosti je nutné si uvědomit, že je nyní řada léků zkoumána z hlediska společného příznivého působení na cévy i na jaterní buňky. Je proto vhodné již nyní evidovat případné pacienty, kteří by z nových léčebných postupů zaměřených jak na srdečně cévní, tak na jaterní poškození mohli profitovat.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NU20-01-00083.

Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

Literatura

1. Mensah GA, Wei GS, Sorlie PD et al. Decline in Cardiovascular Mortality: Possible Causes and Implications. *Circ Res* 2017; 120(2): 366–380. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309115>>.
2. Lopez AD, Adair T. Is the long-term decline in cardiovascular-disease mortality in high-income countries over? Evidence from national vital statistics. *Int J Epidemiol* 2019; 48(6): 1815–1823. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyz143>>.
3. Dostupné z WWW: www.uzis.cz
4. Xanthopoulos A, Starling RC, Kitai T et al. Heart Failure and Liver Disease: Cardiohepatic Interactions. *JACC Heart Fail* 2019; 7(2): 87–97. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2018.10.007>>.
5. El Hadi H, Di Vincenzo A, Vettor R et al. Relationship between Heart Disease and Liver Disease: A Two-Way Street. *Cells* 2020; 9(3): 567. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/cells9030567>>.
6. Golabi P, Stepanova M, Pham HT et al. Non-alcoholic steatofibrosis (NASF) can independently predict mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *BMJ Open Gastroenterol* 2018; 5(1): e000198. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmjgast-2018-000198>>.
7. Peters AE, Pandey A, Ayers C et al. Association of liver fibrosis risk scores with clinical outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction: findings from TOPCAT. *ESC Heart Fail* 2021; 8(2): 842–848. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ehf2.13250>>.
8. Targher G, Byrne CD. Circulating Markers of Liver Function and Cardiovascular Disease Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35(11): 2290–2296. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.305235>>.
9. Caliskan M, Erdogan D, Gullu H et al. Higher serum gamma-glutamyl-transferase levels are independently associated with impaired coronary microvascular function in patients with dilated cardiomyopathy. *Atherosclerosis* 2008; 201(1): 163–167. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.01.010>>.
10. Wannamethee SG, Lennon L, Shaper AG. The value of gamma-glutamyl-transferase in cardiovascular risk prediction in men without diagnosed cardiovascular disease or diabetes. *Atherosclerosis* 2008; 201(1): 168–175. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.01.019>>.
11. Eremiasova L, Hubacek JA, Danzig V et al. Serum Bilirubin in the Czech Population – Relationship to the Risk of Myocardial Infarction in Males. *Circ J* 2020; 84(10): 1779–1785. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1253/circj.CJ-20-0192>>.
12. Ratziu V. Novel Pharmacotherapy Options for NASH. *Dig Dis Sci* 2016; 61(5): 1398–1405. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10620-016-4128-z>>.
13. Arab JP, Karpen SJ, Dawson PA et al. Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: Molecular insights and therapeutic perspectives. *Hepatology* 2017; 65(1): 350–362. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.28709>>.