

Protrombotický stav pri NAFLD a jeho dôsledky

A. Hvizdáková, M. Vyskočil, L. Kekeňák, E. Kováčová, H. Kratochvířová, M. Boča

I. interná klinika Lekárskej fakulty UK a FNsP Bratislava, Slovenská republika, prednostka doc. MUDr. Soňa Kiňová, PhD.

Súhrn: Nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD) sa stáva v populácii najčastejšou chorobou pečene. NAFLD je súčasť metabolického syndrómu (MS). Pečeň sa zúčastňuje v procese zrážania krvi syntézou koagulačných, antikoagulačných faktorov a reguláciou hemostázy. Postupne sa dokazujú protrombotické zmeny hemostázy u pacientov s MS ako aj s NAFLD. Tieto sú spôsobené endotelovou dysfunkciou, hypofibrinolytickým a hyperkoagulačným stavom. Protrombotický stav u pacientov s NAFLD môže prostredníctvom inzulínovej rezistencie zvyšovať kardiovaskulárne riziko ako aj riziko tromboembolizmu. Tvorba mikrotrombov v cievnom riečisku pečene sa môže podieľať aj na progresii jednoduchej steatózy do steatofibrózy až cirhózy pečene.

Kľúčové slová: NAFLD – endotelová dysfunkcia – protrombotický stav – kardiovaskulárne riziko

Prothrombotic state in NAFLD and its consequences

Summary: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver disease in population. NAFLD is one part of metabolic syndrome (MS). The liver plays the role in haemostasis by the synthesis of coagulant, anticoagulant factors and haemostasis regulation. It seems recently, that there are prothrombotic changes in haemostasis in patients with MS and NAFLD. They are caused by endothelial dysfunction, hypofibrinolysis and hypercoagulant state. Prothrombotic state in patients with NAFLD can by means of the insulin resistance increase cardiovascular risk as well as the risk of thromboembolism. The formation of microthrombi in hepatic vessels can participate also in progression of simple steatosis to steatofibrosis and liver cirrhosis.

Key words: NAFLD – endothelial dysfunction – prothrombotic state – cardiovascular risk

Úvod

Nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD) sa stáva najčastejšou pečennou chorobou v populácii pacientov, u ktorých je vylúčená nadmerná konzumácia alkoholu. Je súčasťou metabolického syndrómu (MS), ktorý je charakterizovaný centrálnou obezitou, inzulínovou rezistenciou, artériovou hypertenziou, dyslipidémiou a poruchou glukózovej tolerancie. Metabolický syndróm je spojený so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom v prítomnosti subklinického zápalu a protrombotického stavu.

NAFLD prebieha v rôznych formách, od jednoduchej steatózy cez steatohepatitídu (NASH) až vývojom cirhózy pečene. Patogenéza NAFLD je multifaktoriálna, dôležitú úlohu hrá inzulínová rezistencia.

Diagnostika sa opiera o ultrasonografické vyšetrenie, pričom zlatým štandardom zostáva punkcia pečene a histologické vyšetrenie. V súčasnosti sú však aj snahy o vytvorenie neinvazívnych spoľahlivých testov ako napr. Steato test.

Kauzálna liečba NAFLD zatiaľ neexistuje. Terapia sa zameriava na zníženie inzulínovej rezistencie cez dietetické opatrenia a medikamentóznú liečbu.

Úzka súvislosť metabolického syndrómu s úlohou pečene v regulácii hemostázy ponúka otázku podielu NAFLD na protrombotickom pôsobení a jeho následkoch [1].

Fyziologická úloha pečene v hemostáze

Pečeň sa zúčastňuje v procese zrážania krvi syntézou koagulačných, antikoagulačných faktorov a reguláciou hemostázy.

V pečenných bunkách sa syntetizujú faktory: fibrinogén (f. I), protrombín (f. II), ďalej faktory V, VII, IX, X, XI, XII, prekalikrein, HMW kininogén, taktiež inhibítory koagulácie (protein C a S), inhibítory fibrinolýzy (antitrombín III) a fibrinolytické proteíny (plazminogén). Ukazuje sa, že faktor VIII je tiež syntetizovaný v hepatocytoch.

Syntéza fibrinogénu je riadená spätnou väzbou cirkulujúcimi fibrín de-

gradačnými produktmi. Pri ľahkom a stredne ťažkom poškodení pečene je jeho syntéza nezmenená. Fibrinogén patrí medzi proteíny akútnej fázy, je teda markerom zápalu. Jeho množstvo stúpa pri hepatitídach, neopláziách a ukazuje sa, že aj pri nealkoholovej tukovej chorobe pečene.

Regulácia hemostázy pečennou sa deje cez vychytávanie a inaktiváciu niektorých faktorov, medzi ktoré patria aktivované proteázy. Dochádza tu tiež k inaktivácii plazmínu, tkanivového aktivátora plazminogénu, čím sa reguluje proces fibrinolýzy [2].

Protrombotický stav pri NAFLD

Je známe, že súčasťou metabolického syndrómu je protrombotický stav podmienený multifaktoriálne. Postupne sa ukazuje, že dysfunkcia hemostázy je spôsobená endotelovou dysfunkciou, hypofibrinolytickým a hyperkoagulačným stavom. Je to v dôsledku zmeny jednotlivých súčastí hemostázy – poruchou cievnej steny a zmenou hladín koagulačne a antikoagulačne pôso-

biacich faktorov. V súčasnosti sa objavujú stále nové dôkazy, poukazujúce na zmeny aj u pacientov s NAFLD.

Endotelová dysfunkcia

Endotel je jednobunková vrstva vystielajúca povrch všetkých ciev. Je to aktívny orgán, ktorý sa zúčastňuje na udržiavaní homeostázy produkciou koagulačných, antikoagulačných faktorov, vazokonstrikčných, vazodilatačných, prozápalových, protizápalových cytokínov, antioxidantov a veľa iných látok.

Pri endotelovej dysfunkcii je prostredníctvom oxidačného stresu znížená produkcia vazodilatačne pôsobiaceho oxidu dusnatého (NO), a tým prevaha vazokonstrikčne pôsobiaceho angiotenzínu II. Zvýšená produkcia zápalových cytokínov spôsobuje zvýšenú tvorbu prokoagulačných molekúl bunkami endotelu, ako sú von Willebrandov faktor, tkanivový faktor, inhibítor plazminogénového aktivátora PAI-1 a PAI-2. Tkanivový faktor sa ďalej podieľa na aktivácii trombocytov. C-reaktívny proteín (CRP) zvyšuje tvorbu fibrinogénu a PAI-1 v pečeni, indukuje adhezivitu leukocytov, znižuje adhezivitu C proteínu a trombomodulínu na ich receptory v cievnej stene [3,14].

V konečnom dôsledku prispieva endotelová dysfunkcia spolu s ostatnými rizikovými faktormi k tvorbe aterosklerotických plátov v cievach a riziku vzniku kardiovaskulárnych chorôb.

K vyšetrovacím metódam na zistenie endotelovej dysfunkcie patrí ultrasonografické meranie vazodilatácie brachiálnej artérie pomocou vysoko rozlišovacej ultrasonografie. Tlakom manžety tlakomeru sa vyvolá ischémia hornej končatiny, po uvoľnení pri dobre fungujúcom endotele sa priamo úmerne ischémii uvoľní z buniek množstvo NO vedúce k vazodilatacii ciev, a tým posúdenie jej dynamickej funkcie. Meranie hrúbky intimy a média (IMT) karotickej artérie slúži na morfológické určenie zmeny endotelu a prítomnosť aterosklerotických plakov [4].

Zistilo sa, že v prítomnosti NAFLD je u pacientov hodnota IMT zvýšená

a tiež boli 2-krát častejšie prítomné aterosklerotické pláty pri ultrasonografickom vyšetrení karotických artérií, čím sa NAFLD stáva nezávislým faktorom zvýšenia IMT a aj aterogénnym faktorom [5].

Bola tiež dokázaná porucha vazodilatácie u pacientov s NAFLD, pričom závažnejšie poškodenie bolo u pacientov so súčasne zvýšenou aktivitou aminotransferáz [6,7]. Ukazuje sa, že dokonca NAFLD by mohla byť vysokým rizikom kardiovaskulárnych chorôb nezávisle od ostatných faktorov spájajúcich sa s MS [8].

Hypofibrinolýza

PAI-1 je hlavným inhibítorom fibrinolýzy, kaskádovitého procesu vedúceho k degradácii fibrínu. Tvorí sa v bunkách endotelu, trombocytoch, tukovom tkanive a v pečeni. Do krvi sa vylučuje v aktívnej forme a inaktivuje sa naviazaním vitronektínu, ktorý sa tvorí v subendoteliálnom tkanive. Existuje viacero molekúl zvyšujúcich tvorbu PAI-1, interleukín-1, tumor nekrotizujúci faktor α , transformujúci rastový faktor β , estrogény, trombín, inzulín, angiotenzín II.

Zvýšená hodnota PAI-1 je spojená s rizikom tvorby trombov v cievnom riečisku, a tým zvyšovania kardiovaskulárneho rizika. Bolo dokázané, že PAI-1 má cirkadiálne vylučovanie, pričom najvyššie hodnoty dosahuje ráno a najnižšie v popoludňajších hodinách. Môže to súvisieť aj s kardiovaskulárnymi ochoreniami, pretože bola dokázaná vyššia hladina u pacientov s infarktom myokardu. Aj cirkadiálne vylučovanie ukazuje na súvis vyššej hladiny PAI-1 a vznikom infarktu v ranných hodinách [9].

Metabolický syndróm je charakterizovaný okrem iného aj centrálnou obezitou, teda nárastom viscerálneho tukového tkaniva. Jeho množstvo odráža pomer pás-boky, presné množstvo sa dá zmerať pomocou CT. Je to aktívne tkanivo, ktoré je aj významným miestom tvorby PAI-1 v porovnaní s podkožnými adipocytmi [10]. Môže byť tiež

prepojením medzi MS a NAFLD, keďže výskyt NAFLD u obeznych jedincov je 69–100% [11]. U pacientov s NAFLD, ktorí nemali okrem vyšších hodnôt viscerálneho tuku, plazmatického inzulinu, triacylglycerolov, ALT a HDL-cholesterolu žiadne kardiovaskulárne, obličkové ochorenie ani diabetes mellitus, boli zistené signifikantne vyššie hladiny PAI-1. Z výsledkov vyplýva predpoklad, že práve hodnota viscerálneho tuku spája NAFLD so vzostupom PAI-1. Nevylúčila sa však ani možnosť priamych alebo nepriamych mechanizmov, ktorými sa NAFLD môže zúčastňovať na zvyšovaní tejto hladiny aj nezávisle od hodnoty viscerálneho tuku [12].

Zníženie telesnej hmotnosti a kombinovaná liečba rosiglitazónom a metformínom vedie k zníženiu hladiny PAI-1, čo môže mať dobrý efekt na poruchu fibrinolýzy, a tým znížiť kardiovaskulárne riziko [13,14].

Iným inhibítorom fibrinolýzy s asi menšou účinnosťou, produkujúcim sa výhradne v pečeni, je trombínom aktivovaný inhibítor fibrinolýzy (thrombin-activable fibrinolysis activator – TAFI). Aktiváciou pomocou trombínu, trombomodulínu a plazmínu sa podieľa na degradácii fibrínu. Vyššie hladiny boli dokázané u pacientov s DM 2. typu a tiež vyššie koncentrácie TAFI sa spájajú s vyšším rizikom vzniku hlbkej žilovej trombózy [15,16].

Hyperkoagulačný stav

Fibrinogén je solubilný glykoproteín plazmy zúčastňujúci sa po aktivácii na tvorbe trombu. Ako proteín zápalovej fázy sa jeho hladina dokazuje u všetkých zápalových ochorení, teda i u pacientov s MS a NAFLD v podmienkach subklinického zápalu endotelu [12]. Dokázaná zvýšená hladina fibrinogénu spôsobuje hyperkoagulačný stav, a tým zvýšenú náchylnosť na vznik trombov v cievnom riečisku.

Von Willebrandov faktor (vWF) je dôležitá molekula pri tvorbe trombu ovplyvňovaním adhézie trombocytov na cievnu stenu a agregácie krvných

doštičiek. Tvoria ho bunky endotelu. Zdá sa, že sekrécia vWF je ovplyvňovaná inzulínovou rezistenciou prostredníctvom subklinického zápalu [17]. Aj pacienti s NAFLD, kde inzulínová rezistencia hrá dôležitú úlohu v patogenéze, mali dokázané signifikantne vyššie hladiny vWF [12]. Predpokladá sa, že vWF hrá úlohu pri tvorbe skorých štádií aterosklerotického plátu a štúdie ho ukazujú aj ako prediktívny faktor kardiovaskulárnych chorôb u vysoko rizikových pacientov, ako sú pacienti s DM 2. typu [17].

Proteín S patrí medzi inhibítory koagulácie a zníženie jeho hladiny vedie k prokoagulačnému stavu. U pacientov s NASH sa pozoroval deficit proteínu S v súvislosti so zníženou produkciou v pečeni [18].

Pri parciálnom metabolizme chylomikrónov (CM) a lipidov s veľmi nízkou denzitou (VLDL) vznikajú tzv. „remnant-like“ lipoproteínov (RLP), ktoré pôsobia nepriamo na agregáciu trombocytov a ovplyvňujú reologické vlastnosti krvi, čo vedie k zvýšenému riziku vzniku trombov. Hladiny RLP boli dokázané aj u pacientov s NAFLD [19].

Protrombotický stav u pacientov s NAFLD môže prostredníctvom inzulínovej rezistencie zvyšovať kardiovaskulárne riziko a riziko tromboembolizmu [20].

Tvorba mikrotrombov v cievnom riečiisku pečene sa môže podieľať aj na progresii jednoduchšej steatózy do steatofibrózy až cirhózy pečene [21]. V progresii fibrózy sa predpokladá tiež úloha nižšej hladiny proteínu S. Pri jeho znížení prevláda prokoagulačný stav, zvyšuje sa syntéza fibrínu cez zvýšenú aktivitu trombínu, ktorý pôsobí ako aktivátor stielatových buniek v pečeni zodpovedných za produkciu fibrínu [18].

Záver

NAFLD ako súčasť MS sa môže pravdepodobne svojou účasťou v ovplyvňovaní hemokoagulačného systému podieľať na tvorbe protrombotického stavu, a tým zvyšovať kardiovaskulárne riziko ako aj progresiu tukovej choroby pečene.

Literatúra

1. Hvizdaková A, Boča M, Brnka R. Nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD) – choroba, ktorá sa v praxi často podceňuje. *Inter Med* 2008; 4: 227–232.
2. Brodanová M, Kordač V. *Klinická hepatológia*. Praha: Grada Avicenum 1993: 40–43.
3. Esper RJ, Nordaby RA, Vilariño JO et al. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol* 2006; 5: 4.
4. Takase B, Matsushima Y, Uehata A et al. Endothelial dysfunction, carotid artery plaque burden, and conventional exercise-induced myocardial ischemia as predictors of coronary artery disease prognosis. *Cardiovasc Ultrasound* 2008; 6: 61.
5. Brea A, Mosquera D, Martín E et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1045–1050.
6. Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 473–480.
7. Yildirim A, Soylu Ö, Aydin A et al. The relationship between endothelial dysfunction and serum aminotransferase levels in nonalcoholic fatty liver disease. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2007; 35: 354–359.
8. Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease as a determinant of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2007; 190: 18–19.
9. Vaughan DE. PAI-1 and atherothrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1879–1883.
10. Skurk T, Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 1357–1364.
11. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G et al. Non-alcoholic steatohepatitis in patients cared in metabolic units. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 63: 143–151.

12. Targher G, Bertolini L, Scala L et al. Non-alcoholic hepatic steatosis and its relation to increased plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in non-diabetic men. Role of visceral adipose tissue. *Diabet Med* 2005; 22: 1354–1358.

13. Derosa G, Gaddi AV, Piccinni MN et al. Antithrombotic effects of rosiglitazone-metformin versus glimepiride-metformin combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 637–645.

14. Bahia L, Aguiar LG, Villela N et al. Relationship between adipokines, inflammation, and vascular reactivity in lean controls and obese subjects with metabolic syndrome. *Clinics* 2006; 61: 433–440.

15. Durina J, Remkova A. Prothrombotic state in metabolic syndrome. *Bratisl Lek Listy* 2007; 6: 279–280.

16. Bajzar L. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and an antifibrinolytic pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2511–2518.

17. Vischer UM. Von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1186–1193.

18. Assy N, Bekirov I, Mejritsky Y et al. Association between thrombotic risk factors and extent of fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver diseases. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5834–5839.

19. Kurihara T, Deguchi S, Kato J et al. Impaired blood rheology by remnant-like lipoprotein particles: Studies in patients with fatty liver disease. *Clin Hemorheol Microcirc* 2001; 24: 217–225.

20. Northup PG, Sundaram V, Fallon MB et al. Hypercoagulation and thrombophilia in liver disease. *J Thromb Haemost* 2007; 6: 2–9.

21. Wanless IR, Shiota K. The pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis and other fatty liver diseases: a four-step model including the role of lipid release and hepatic venular obstruction in the progression to cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 99–106.

MUDr. Andrea Hvizdaková

www.fnsnpba.sk

e-mail: andrea.hvizdakova@azet.sk

Doručeno do redakcie: 31. 3. 2009