

Role glutathionu v léčbě onemocnění jater

*Alkoholové poškození jater (alcoholic liver disease, ALD), nealkoholová steatohepatitida (NASH) a s těmito chorobami související jaterní cirhóza a hepatocelulární karcinom představují v současné době velmi závažnou příčinu morbiditu a mortality. Etiopatogeneza ALD a NASH je rozdílná, ale společným jmenovatelem v rozvoji obou onemocnění je zvýšená produkce reaktivních sloučenin kyslíku (ROS) s následným vznikem oxidativního stresu jaterní tkáně. Odstraňování přebytečných ROS a působení proti oxidativnímu stresu je úlohou nitrobuněčných antioxidantů, z nichž nejvýznamnější je glutathion. Nadprodukce ROS v jaterních buňkách pacientů s uvedenými patologickými stavy může vést k snížení hladiny nitrobuněčného glutathionu a tím k dalšímu oxidativnímu poškození tkáně jater. Tématem oxidativního stresu, deficitu glutathionu u těchto onemocnění a léčebným potenciálem suplementace glutathionu se zabývá přehledový článek publikovaný v roce 2016 v časopise *Minerva Gastroenterologica et Dietologica*.¹ O obsahu tohoto článku stručně referujeme v tomto sdělení.*

Alkoholové poškození jater (ALD)

Příčinou ALD je dlouhodobý a nadměrný příjem etylalkoholu. K patologickým změnám charakteristickým pro toto onemocnění patří tuková degenerace jaterní tkáně (steatóza), reaktivní zánět a cirhóza. Tyto změny představují různé fáze procesu onemocnění, mohou se objevit samostatně, postupně nebo souběžně v různých oblastech jaterní tkáně. Nejdůležitějším patogenetickým faktorem ALD jsou meziprodukty oxidativního metabolismu. V průběhu metabolizace alkoholu v játrech cytoplazmatická alkoholdehydrogenáza (ADH) a tzv. mikrozomální etanol oxidující systém (MEOS) oxiduje alkohol na acetaldehyd a cytoplazmatická acetaldehyddehydrogenáza přeměňuje acetaldehyd na kyselinu octovou. U chronických alkoholiků dochází k indukci MEOS a ke zvýšení schopnosti enzymaticky metabolizovat alkohol na acetaldehyd, který se následně kumuluje v hepatocytech, a protože je vysoce toxický, jaterní buňky poškozuje. Zároveň se během tohoto oxidativního metabolismu alkoholu tvoří zvýšené množství volných radikálů (ROS), které reagují s DNA, proteiny a lipidy v membránách. Peroxidace lipidů mění strukturu lipidových membrán a dalších buněčných struktur, což způsobuje uvolňování dalších radikálů, jako je malondialdehyd, který se považuje za marker poškození buněk volnými radikály.

Játra jsou orgánem obsahujícím za fyziologických podmínek nejvyšší koncentraci glutathionu (resp. jeho redukované, aktivní formy, GSH) v celém organismu. Svědčí to o důležitosti tohoto antioxidantu pro vitalitu a funkci jaterních buněk. Glutathion je významný pro játra nejen tím, že likviduje škodlivé ROS a chrání tím integritu hepatocytů, ale také proto, že má schopnost inaktivovat nebezpečné látky, jako je např. acetaldehyd, jehož kumulace u pacientů s ALD játra ohrožuje. Navíc hepatocyty exportují GSH do plazmy a přispívají tím k udržení meziorgánové homeostázy glutathionu.

Studie ukázaly, že zvýšený příjem alkoholu má za následek podstatné snížení hladiny glutathionu nejen v játrech, ale i v erytrocytech, mozku, srdci a ledvinách. Zároveň v játrech alkoholiků výrazně nárůstá hladina

malondialdehydu, tj. markeru oxidativního poškození hepatocytů. Proto se jeví jako odůvodněné snahy farmakologicky vyrovnat depleci glutathionu u pacientů s jaterním onemocněním způsobeným alkoholem podáváním GSH. Účinnost glutathionu v zlepšení některých markerů poškození jater u pacientů s ALD byla prokázána v několika klinických studiích, které zároveň ukázaly, že tato látka je pacienty dobře tolerována. **V těchto studiích byl GSH podáván intravenózně nebo intramuskulárně v dávkách až 2,4 g/den. Studie prokázaly, že podávání GSH má příznivý vliv na játra a jejich funkci; poklesla hladina markerů poškození jater, jako je malonylaldehyd, zlepšily se testy jaterních funkcí, zvýšila se i hladina GSH v erytrocytech. U pacientů s ALD, u kterých byla provedena biopsie jater, se potvrdila regrese steatózy.** Došlo ke klinickému zlepšení a zároveň docházelo k rychlé obnově endogenních zásob GSH.¹⁻³

Nealkoholová steatohepatitida (NASH)

Steatóza jater u osob, které nekonzumují nadměrně alkohol, se označuje jako nealkoholová steatóza jater (NAS); jde o realitně benigní onemocnění, které ale, pokud se přidají zánětlivé změny, může progredovat do závažného patologického stavu, označovaného jako nealkoholová steatohepatitida (NASH). Komplex těchto na sebe navazujících stavů je označován zkratkou NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease). Nealkoholová steatohepatitida je stav s vysokým rizikem vzniku jaterní fibrózy, cirhózy a hepatocelulárního karcinomu. Prvním stupněm vzniku NASH je steatóza jater, tedy stav, kdy se v hepatocytech akumuluje tuk v podobě kapének. Hlavním etiopatogenetickým faktorem vzniku jaterní steatózy je metabolický syndrom – často steatózou trpí lidé s nadváhou, arteriální hypertenzí, hyperlipoproteinemií a diabetem 2. typu. Pokud na játra postižená steatózou působí další faktor, který způsobí zánětlivé změny, může dojít k progresi a rozvoji NASH. Tímto faktorem může být např. oxidativní stres, o němž je známo, že je významným spouštěčem chronického zánětu. Oxidativní stres přispívá i k další patogenetické fázi



Glutathion je významný pro játra nejen tím, že likviduje škodlivé ROS a chrání tím integritu hepatocytů, ale také proto, že má schopnost inaktivovat nebezpečné látky, jako je např. acetaldehyd, jehož kumulace u pacientů s ALD játra ohrožuje.

NASH: poruše proliferace hepatocytů. Hepatocyty na kumulaci lipidů regulují zintenzivněním oxidativních pochodů a zvýšenou produkcí ROS, které samotné hepatocyty následně poškozují. Progrese ze steatózy do steatohepatitidy je doprovázena dalším poklesem antioxidační kapacity v játrech, jak o tom svědčí i významný pokles aktivity superoxidismutázy a katalázy v hepatocytech, což jsou dva hlavní enzymy zajišťující antioxidační ochranu. Výsledkem je zvýšená spotřeba nitro-buněčných zásob hlavního antioxidantu – GSH, a jeho následná deplece.

Pokud jde o terapii, plně účinná kauzální léčba NASH není k zatím k dispozici. Doporučuje se léčit jednotlivé složky metabolického syndromu, u diabetiků se jako prospěšná ukázala antidiabetika liraglutid a remogliflozin. Slibný je duální PPAR alfa/delta agonista elafibronor, který podle studií ovlivňuje některé stupně etiopatogenetického procesu (zatím v ČR neregistrován).⁴ Na základě role GSH v patogeneze

NASH autoři uvedeného přehledového článku¹ vyvozují prospěšnou roli suplementace glutathionu nejen u ALD, ale i u pacientů s NASH.

Závěr

Oba typy jaterních onemocnění, jak ALD, tak NASH, mají přes rozdílné příčiny řadu shodných rysů, mezi něž patří role oxidativního stresu a deficit glutathionu v jaterních buňkách. Podle autorů uvedeného článku vyplývá z role oxidativního stresu a deficitu GSH v patogeneze ALD i NASH (resp. NAFLD), že suplementace glutathionu má potenciál sehrát prospěšnou roli v léčbě obou typů onemocnění.

Literatura

1. Sacco R, Aggenhoffner R, Giacomalli L. Glutathione in the treatment of liver diseases: insights from clinical practice. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2016;62:316-324.
2. Dentico P, Volpe, Buongiorno R, et al. [Glutathione in the treatment of chronic fatty liver diseases]. *Recenti Progr Med* 1995;86:290-3. [Article in Italian].
3. Bresci G, Piccinocchi M, Banti S. [The use of reduced glutathione in alcoholic hepatopathy]. *Minerva Med* 1991;82:753-5. [Article in Italian].
4. Hůlek P, Dresslerová I. Nealkoholové ztučnění jater v klinické praxi (NAFL). *Int Med Prax* 2015; 17:224-226.

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc., Edukafarm, Praha

inzerce

BIOTAD[®] plus

- ✓ **Užíváte Vy nebo Vaše dítě dlouhodobě léky?**
- ✓ **Jste vystaveni zvýšené fyzické nebo psychické zátěži?**
- ✓ **Pijete alkohol, kouříte anebo se pohybujete v prostředí, kde je špatné ovzduší?**

Pak je Váš organismus včetně jater zatížen nežádoucím oxidačním stresem, jenž poškozují zdravé buňky.

BioTAD plus je doplněk stravy obsahující 250 mg glutathionu a 6 mg vitamínu E – přispívá k ochraně buněk před oxidačním stresem



doplněk stravy

Novinka
Ve formě praktických
jednorázových sáčků