

Káva ako hepatoprotektívny faktor

Mária Szántová, Zuzana Ďurkovičová

III. interná klinika LF UK a UN, Nemocnica akademika Ladislava Dérera, Bratislava, Slovenská republika

Práca bola prezentovaná formou prednášky na 44. májových hepatologických dňoch 19.–21. 5. 2016, Donovaly, Slovenská republika..

Súhrn

Názory na účinok kávy na organizmus sa pod vplyvom množstva recentných štúdií a metaanalýz v posledných rokoch významne obohatili. Experimentálne, klinické i obrovské populačné štúdie zistili konsenzuálne protektívne účinky kávy pri progresii ochorení pečene do závažnejších foriem (nealkoholová steatohepatitída – NASH, vírusové hepatitídy, alkoholová cirhóza, hepatocelulárny karcinóm – HCC), aj redukciu mortality na tieto ochorenia. Štúdie dokladujú antioxidačné, antifibrotické, antikancerogénne i inzulín senzitivizujúce účinky kávy. Mechanizmus je sprostredkovaný cez moduláciu génovej expresie kľúčových enzýmov syntézy mastných kyselín, moduláciu mRNA, zahrnutú v procese autofágie, redukciu stresu endoplazmatického retikula, a tým aj prozápalových cytokínov a zníženie fibrogenézy. Hlavné protektívne zložky kávy predstavujú popri kofeíne chlorogénové kyseliny, diterpény (kafestol a kahweol), polyfenoly a melanoidíny. Klinické i populačné štúdie zistili inverznú dávko-dependnú koreláciu konzumu kávy s výskytom spomínaných ochorení pečene. Káva je nefarmakologickým prostriedkom primárnej i sekundárnej prevencie chronických ochorení pečene. Článok poskytuje prehľad publikovaných dát a predpokladané mechanizmy hepatoprotektivity kávy.

Kľúčové slová: hepatoprotektívny účinok – káva – metaanalýza

Coffee as hepatoprotective factor

Summary

The mind about the coffee did change upon the recent studies and metaanalysis of the last years. Consensual protective effect of coffee on the progression of chronic liver diseases (NASH, viral hepatitis, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma) was detected in experimental, clinical and large population studies together with decrease of mortality. Antioxidant, antifibrotic, insulinsensitizing and anticarcinogenic effect of coffee were detected. Modulation of genetic expression of key enzymes of fatty acid synthesis, modulation of mRNA included in autophagia, reduction of stress of endoplasmatic reticulum together with decrease of proinflammatory cytokines and decrease of fibrogenesis are main mechanisms. Chlorogenic acids, diterpens (cafestol, kahweol), caffeine, polyfenols and melanoidins are key protective components of coffee. Inverse dose-dependent correlation of coffee consumption with liver diseases was found in clinical and population studies. Coffee is non-pharmacological tool of primary and secondary prevention of chronic liver diseases. Review of published data together with supposed mechanisms of hepatoprotection are given.

Key words: coffee – hepatoprotective effect – metaanalysis

Úvod

Ochorenia pečene predstavujú z hľadiska morbidity a mortality významné riziko. Cirhóza pečene je najčastejšou príčinou nenádorovej gastrointestinálnej mortality, siedmou najčastejšou príčinou smrti v Európe i na Slovensku a jej výskyt spolu s výskytom hepatocelulárneho karcinómu (HCC) v poslednom desaťročí významne stúpol [1]. Cirhóza pečene skracaie 10-ročné prežívanie o 12–41 % [2]. V najbližších 2 desaťročiach sa očakáva až 2-násobný nárast incidencie cirhózy a HCC. Najvýznamnejšími etiologickými faktormi u nás sú alko-

hol a tuková choroba pečene. Aplikácia účinných profylaktických a preventabilných faktorov v bežnej klinickej praxi môže pomôcť znížiť tieto nepriaznivé trendy. Káva je jedným z novo objavených preventabilných faktorov progresie fibrózy, prevencie cirhózy aj HCC.

Protektívne účinky kávy dokumentujú viacročné populačné epidemiologické, retrospektívne i prospektívne štúdie a metaanalýzy realizované na rôznych kontinentoch sveta. Konsenzuálne výsledky viacerých nezávislých epidemiologických štúdií inšpirovali bádanie po mechanizmoch protektivity kávy. Viaceré epi-

demologické štúdie zistili redukciu incidence HCC aj mortality na HCC. Článok sumarizuje súčasné poznatky o pozitívnych účinkoch kávy pri hepatálnych ochoreniach, výsledky experimentálnych štúdií i predpokladané mechanizmy protektivity.

Názov káva je odvodený od miesta jej objavenia v kráľovstve Kaffa v Bonga pralese (dnešná Etiópia) pastierom oviec podľa legendy už v 6. storočí. Prvé správy o pestovaní kávovníka a pití kávy pochádzajú z 15. storočia v Jemene. Odtiaľ sa káva rozšírila do Perzie a Turecka a pomerne dlho zostala pod prísnou kontrolou Arabov (odtiaľ názov arabika). Až v 17. storočí sa káva dostáva do Európy a odtiaľ ďalej do Strednej a Južnej Ameriky, ktoré sú dnes kávovými veľmocami. Postupne sa začala konzumovať v širšom meradle. Dnes je káva druhou najvýznamnejšou obchodnou komoditou hneď po oleji.

Z celkového množstva asi 80 rôznych druhov káv najdôležitejšie sú: *Coffea arabica* a *Coffea canephora*, odroda *robusta*. Väčšinu celosvetovej produkcie kávy tvorí druh *arabica* (70 %). Čerstvé kávové zrná sú zelené, bez vône a chuti. Zelená káva obsahuje do 2,5 % kofeínu, 10 % kyselín (kávové a chinové), z toho 4–5 % chlorogenových kyselín, 30–40 % sacharidov (väčšinou polysacharidov), z toho 27 % celulózy, 13 % bielkovín, 10–15 % tukov a voskov a 10–13 % vody. Surové zrná ďalej obsahujú okolo 4 % minerálov (draslík, horčík, vápnik, fosfor, železo), ktorých množstvo sa mení podľa pôvodu kávy, metód pestovania a použitých hnojív.

Prvými štúdiami popisujúcimi vzťah kávy a hepatálnych testov boli 2 nórské štúdie, ktoré popísali inverzný vzťah medzi konzumáciou kávy a hodnotami γ -glutamyltransferázy (GMT) [3]. Výsledky podporila 7-ročná populácia štúdia, ako i početné populačné štúdie v Japonsku,

Talianisku a Fínsku. Tanaka na súbore 12 000 zdravých osôb popísal signifikantne významnú inverznú asociáciu konzumácie kávy so znížením hladín GMT ($p < 0,0001$) [4]. Dokonca aj u konzumentov alkoholu bola popísaná silná inverzná asociácia medzi spotrebou kávy a hladinou GMT [5]. Casiglia et al zistili o 10,3 % nižšie hodnoty ALT u konzumentov 3 a viac šálok kávy denne [5]. Uvedený výsledok podporila i väčšia japonská štúdia na 12 020 zdravých účastníkoch [6]. V českom a slovenskom písomníctve sme nenašli štúdiu o vplyve kávy na choroby pečene.

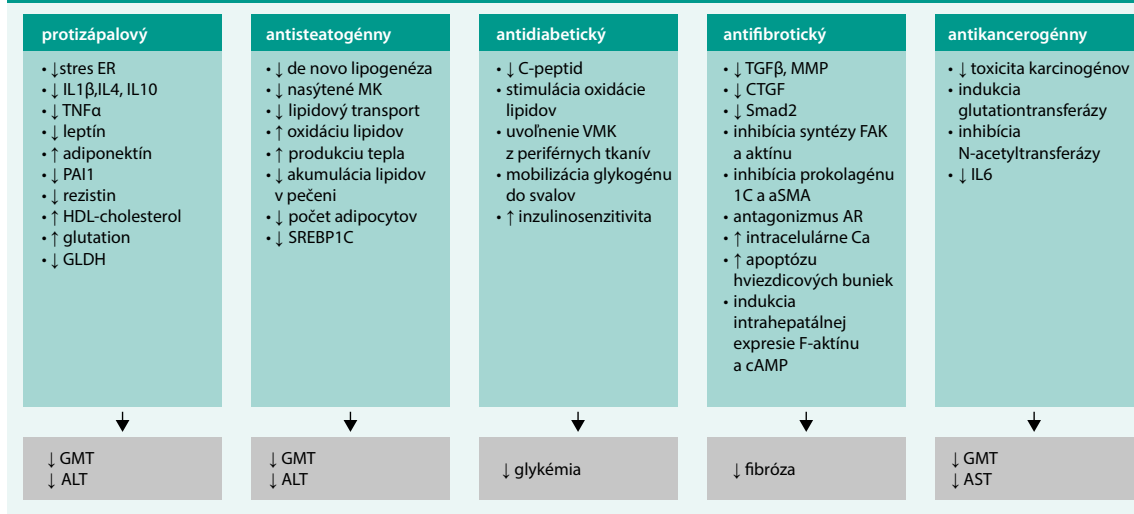
Antiinflatórny a antisteatogénny účinok

Japonská i švédská štúdia zistili nezávisle na sebe inverznú asociáciu medzi konzumáciou kávy a cirkulujúcim leptínom, ktorý je hlavným adipokínom nízkointenzitného zápalu [7]. Zdá sa, že káva má účinné mechanizmy sprostredkujúce redukciu zápalu, ktorý sa podieľa na aterogenéze a endotelovej dysfunkcii, aj vývoji metabolického syndrómu a NASH (schéma 1).

Viaceré japonské štúdie potvrdili opakované signifikantne pozitívnu asociáciu medzi konzumom kávy a hladinou adiponektínu (hlavný antiaterogénny a inzulínsenzitizujúci hormón) v sére mužov (nie žien) [7]. U mužov sa zistil dokonca dávkovo dependentný vzťah medzi pravidelným konzumom kávy a hladinou adiponektínu [8]. Predpokladá sa preto zlepšenie funkcie adipocytov a hepatálnej funkcie vplyvom kávy. Avšak paradoxne u zeleného čaju, ktorý je tiež významným zdrojom kofeínu, sa nezistil žiaden vplyv na leptín a adiponektín [7].

U konzumentov viac ako 4 šálok kávy denne sa zistila inverzná asociácia so sérovou hladinou PAI1 [7]. PAI1

Schéma 1. Hlavné hepatoprotektívne faktory a mechanizmy ich účinku



ER – endoplazmatické retikulum GLDH – glutamátdehydrogenáza IL – interleukín PAI1 – inhibitor aktivátora plazminogénu 1 MK – masné kyseliny VMK – voľné masné kyseliny SREBP1C – sterol regulujúci element viažuci protein 1C AR – adenosínové receptory TGF β – transformujúci rastový faktor b MMP – matricové metaloproteinázy CTGF – rastový faktor spojivového tkaniva SMAD2 – intracelulárne proteíny prenášajúce extracelulárne signály z beta ligandov TGF do jadra, kde aktivujú génovú transkripciu, FAK – fokálne adhezívna kináza α SMA – expresia protilátok proti hladkej svalovine Ca – kalcium

je produkovaný adipocytmi a jeho zvýšenie sa považuje za včasný marker endotelovej dysfunkcie, znížená hladina je naopak protektívnym faktorom aterogenézy.

U mužov fajčiarov bola kozumácia kávy asociovaná s hladinou sérového **rezistínu**. Rezistín je významne exprimovaný pri nízkointenzitnom zápale a je považovaný za prediktor kardiovaskulárnych príhod [9]. To vysvetľuje častejší výskyt veľkých kardiovaskulárnych príhod u súčasných fajčiarov a konzumentov kávy, popisovaný v niektorých štúdiách [7].

Viacere štúdie zistili protektívny účinok kávy na nealkoholovú tukovú chorobu/steatózu pečene (non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD). Na základe doterajších poznatkov možno predpokladať, že iniciácia procesu ovplyvnenia zápalu a fibrogenézy začína na genetickej úrovni ovplyvnením génov, zúčastnených pri metabolizme tukov a následnou redukciou stresu endoplazmatického retikula (ER). Práve stres ER je hybným motorom zápalu pri vývoji steatohepatitidy. Káva dokáže modulovať expresiu génov asociovaných s lipidovým metabolizmom a so stresom ER, čo následne ovplyvní produkciu prozápalových cytokínov [10]. Významne sa znižuje mRNA génov zahrnutých do stresu ER (IRE, BIP, ATF6, PERK), klesá miera stresu ER i hladiny zápalových cytokínov (IL1 β , TNF α). Taktiež významne klesá hladina mRNA ATG12 a beklínu 1, zahrnutých do procesu autofágie [10]. Génová expresia kľúčových enzýmov zahrnutých v syntéze mastných kyselín vrátane acetyl-kokarboxylázy 1 sa znižuje. Káva inhibuje de novo lipogenézu a lipidový transport, zvyšuje lipidovú oxidáciu a redukuje akumuláciu lipidov v pečeni, znížením miery oxidačného stresu ER redukuje pečennú zápalovú odpoveď. Experimentálne práce zistili signifikantné zníženie hmotnosti i redukcii podielu steatózy pečene v skupine exponovanej kávy. Hepatálna akumulácia lipidov, miera tukového tkaniva aj počet adipocytov významne

klesli po expozícii kávy. Zvýšila sa produkcia tepla a bazálny metabolizmus [10].

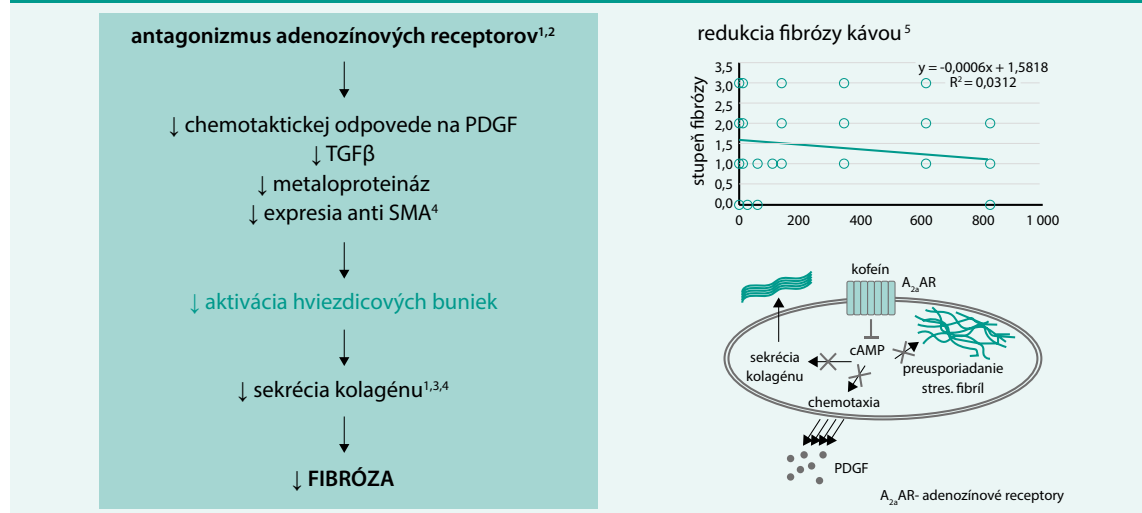
Epidemiologické štúdie potvrdili tento hepatoprotektívny účinok pri konzumácii viac ako 3 šálok kávy denne [11]. Klinické štúdie zistili, že pravidelná konzumácia kávy má benefičný účinok na subklinický zápal aj na HDL-cholesterol [12].

Antifibrotický účinok

Experimentálne práce na modeloch steatózy u potkanov kŕmených vysokotukovou diétou a bezkofeínovou kávou zistili znížené hladiny hepatálneho tuku a kolagénu s redukciami miery oxidačného stresu aj zápalu v pečeni [13,14]. Jedným z antifibrotických mechanizmov kávy je alterácia pečenej signalizácie alebo zápalu. Hlavným regulačným cytokínom v pečeni je TGF β (transformujúci rastový faktor β). U potkanov s experimentálne vyvolanou fibrózou sa po expozícii kávy zistili znížené hladiny TGF β aj znížený obsah kolagénu v pečeni [15]. Jednou z najdôležitejších úloh TGF β je aktivácia hviezdicových buniek. Aktivované hviezdicové bunky secerujú matrix metaloproteináz (MMP), ktorých aktivita je kľúčová pre udržanie rovnováhy medzi reparáciou tkaniva a tvorbou jaziev vo fibrotickej pečeni. Dôsledkom konzumácie kávy klesá celková pečenná sekrécia MMP aj ich aktivita [13]. Taktiež sa znižuje expresia protilátok proti hladkej svalovine (α SMA), ktoré sú markerom aktivácie hviezdicových buniek vo fibrotickej pečeni [15]. Konečným dôsledkom je redukovaný fibrogénny potenciál pečene.

Ďalším významným mechanizmom je antagonizmus adenozinových receptorov (AR), sprostredkovaný kofeínom [13] (schéma 2). Kofeín a iné xantíny, napr. teofylín, sú neselektívnymi antagonistami AR, inhibítormi fosfodiesteráz, antagonistami A receptora γ -aminobutyátu a stimulátormi intracelulárneho uvoľnenia kalcia [13,16]. Antagonizmus A_{2a} adenozinergného receptora expri-

Schéma 2. Antagonizmus adenozinových receptorov zodpovedný za antifibrotický účinok. Upravené podľa [13–17]



¹ Dranoff 2014 [13] ² Daly 2007 [16] ³ Vitaglione 2010 [14] ⁴ Arauz 2013 [15] ⁵ Molloy 2012 [17]

movaného na aktivovaných hviezdicových bunkách zodpovedá za komplexnú redukciu profibrogénnych účinkov (zníženie tvorby stresových fibril, chemotaktickej odpovede na PDGF, sekrécie TGF β i MMP) a v konečnom dôsledku za zníženu sekréciu fibrilárneho kolagénu [13].

Viacere klinické štúdie potvrdili, že pitie kávy koreluje inverzne s rozvojom steatózy, fibrózy a redukuje riziko vzniku cirhózy aj HCC. Molloy et al dokázali signifikantnú redukciu rizika fibrózy u pacientov s NASH vplyvom kávy na súbore 400 asymptomatických pacientov, stratifikovaných na základe ultrasonografického nálezu na skupinu kontrol (negatívny ultrazvuk pečene) a pacientov (nález steatózy) [17]. Rameno so steatózou bolo podrobené histologickému vyšetreniu a vyhodnoteniu steatohepatitídy podľa Bruntovej. Denná konzumácia kávy sa odhadla na základe kofeínového dotazníka [17]. Konzumácia kofeínovej kávy bola asociovaná so signifikantnou redukciou rizika fibrózy u pacientov s NASH [17,18].

Podobne viacere štúdie u pacientov s **chronickou hepatitídou C** zistili pri vyššej spotrebe kávy menej významnú steatózu aj fibrózu v histologickom náleze [11,19]. Na rozdiel od hepatitídy C štúdia z Hong Kongu nepozorovala na súbore 1 045 pacientov s **hepatitídou B** rozdiel v incidencii významnej fibrózy vo vzťahu k dávke konzumovanej kávy [20]. Prekvapivo od iných štúdií Leung et al zistili u nosičov hepatitídy B o 59 % nižšie riziko vzniku HCC pri konzumácii 4 a viac šálok kávy denne v porovnaní s abstinentmi kávy [21].

Populačná multietnická štúdia v USA zistila dávko-vo-dependentnú redukciu rizika cirhózy s rastúcou spotrebou kávy u alkoholikov [22]. 22-ročné sledovanie zistilo dávko-vo-dependentnú **redukciu rizika alkoholovej cirhózy** (1–3 šálky 60% riziko, 4 a viac šálok 20% riziko; $p < 0,001$) [23]. Prospektívna populačná singapursko-čínska zdravotná štúdia hodnotila výsledky 63 275 Číňanov žijúcich v Singapure za obdobie 14,7 rokov na základe štruktúrovaného dotazníka o faktoroch životného štýlu a stravovaní vrátane kávy, zeleného čaju, sladkých nápojov a alkoholu [24]. Štúdia bola zahájená v rokoch 1993–1998 a vyhodnotená po 14,7 rokoch, kedy 23,6 % (14 928) účastníkov zomrelo. Popri **redukcii mortality na cirhózu** vplyvom kávy zistila, že iné kofeín obsahujúce nápoje (zelený a čierny čaj) nemali protektívny účinok [24].

Antidiabetogénny účinok

Viacere štúdie zistili redukciu diabetes mellitus 2. typu (DM2T) u konzumentov kávy. Jiang et al vykonali metaanalýzu prospektívnych štúdií s cieľom zistiť vzťah konzumácie kávy a incidencie DM2T. Metaanalýza zahŕňala 26 článkov a analyzovala vzťah u 1 096 647 účastníkov a 50 595 prípadov DM2T. Zistila, že príjem kávy významne redukuje incidenciu DM2T, a to o 12 % na každé 2 šálky denne, o 11 % na každé 2 šálky bezkofeínovej kávy denne a o 14 % na každé 2 šálky kofeínovej kávy [21]. Asociácia bola silnejšia u žien v porovnaní s mužmi,

pri BMI < 25 kg/m², u nefajčiarov a pri veku < 50 rokov [25].

Pri konzumácii kofeínovej i bezkofeínovej kávy sa zistila inverzná asociácia s koncentráciou C-peptidu, ktorý je markerom inzulínovej sekrécie [26]. Pri orálnom glukózotolerančnom teste bola bezkofeínová káva asociovaná s nižšími hladinami glykémie a vyšším indexom inzulínovej senzitivity v porovnaní s kofeínovou kávou [27]. Potvrdil sa jej pozitívny vplyv na funkciu B-buniek pankreasu [28].

Antikancerogénny účinok

Švédska metaanalýza štúdií za 40-ročné obdobie (roky 1966–2007) sledovala vzťah kávy k riziku vzniku HCC. Zistila, že zvýšenie konzumácie o 2 šálky denne je spojené so 43% redukciou rizika HCC [29]. Prospektívna fínska štúdia na súbore 60 323 osôb, z ktorých sa po 19 rokoch u 128 zistil HCC, podobne potvrdila, že veľmi nízka konzumácia kávy a vysoké hodnoty GMT boli spojené až s 9násobným rizikom vzniku HCC [30]. Relatívne riziko vzniku HCC u konzumentov 0–1, 2–3, 4–5, 6–7, 8 a viac šálok kávy denne bolo: 1,0; 0,66; 0,44; 0,38 a 0,32 [30].

Japonská prospektívna štúdia na súbore 90 452 osôb v priebehu 10 rokov, z ktorých u 334 vznikol HCC, analyzovala vzťah pitia kávy. Osoby s dennou konzumáciou kávy mali o 51 % nižšie riziko HCC oproti kávovým abstinentom. Počas 10-ročného sledovania bolo riziko vzniku HCC u nekonzumentov kávy 547,2 prípadov na 100 000 oproti 214,6 prípadom na 100 000 u denných konzumentov kávy [31]. Vzťah bol dávko-vo-dependentný: 227,3 prípadov pri konzume 1–2 šálok kávy, 205 prípadov pri konzumácii 3–4 šálok denne, 120,7 prípadov pri spotrebe 5 a viac šálok denne. Inverzná asociácia perzistovala aj po stratifikácii podľa veku, fajčenia, príjmu alkoholu, zeleniny a zeleného čaju. Inverzná korelácia sa zistila tiež medzi spotrebou kávy a mortalitou na HCC v dôsledku chronickej hepatitídy C, nie však chronickej hepatitídy B [31]. Absencia hepatoprotektivity kávy pri hepatitíde B sa vysvetľuje priamou integráciou vírusovej sekvencie do genómu hostiteľa, a tým zvýšením genómovej instability HBV asociovaného HCC [31].

Iná japonská štúdia analyzovala súbor 209 pacientov s HCC a kontrolné súbory zdravých osôb a pacientov s ochorením pečene vo vzťahu ku konzumácii kávy 1–2 roky pred vznikom ochorenia a 10 rokov predtým [4]. Potvrdila silnú inverznú asociáciu medzi spotrebou kávy a rizikom HCC oproti kontrolnej skupine zdravých osôb. U konzumentov 3 a viac šálok kávy sa vyskytol HCC v 2,9 %, 1–2 šálok v 7,2 %, kým u príležitostných konzumentov až v 25,4 % a u nekonzumentov kávy dokonca v 64,6 %. 10 rokov pred vznikom HCC konzumovalo 3 a viac šálok kávy 5,7 % pacientov s HCC, 1–2 šálky 8,1 %, kým príležitostný konzum udalo 25,4 % a 60,8 % pacientov s HCC nepilo kávu vôbec [4].

Metaanalýza čínskych autorov vyhodnotila 3 622 prípadov HCC zo štúdií do roku 2012 (databázy Medline, EMBASE, ISI Web of Science, the Cochrane library)

– 9 kontrolovaných a 7 kohortových štúdií, z toho 11 ázijských (9-krát Japonsko, 1-krát Singapur, 1-krát Hong Kong) a 6 európskych (3-krát Taliansko, 1-krát Fínsko, 2-krát Grécko) [32]. Zistila až 50% redukciu rizika HCC pri najvyššej spotrebe kávy [32]. Pri stratifikácii štúdií podľa miesta ich pôvodu protektívny efekt kávy vykázal v Ázii 45% redukciu, kým v Európe až 57% redukciu rizika vzniku HCC. Pri stratifikácii podľa pohlavia sa vyššia miera ochrany zistila u žien (60% redukcia) v porovnaní s mužmi (38% redukcia).

Bravi et al metaanalýzou 16 štúdií zahŕňajúcich 3 153 prípadov HCC z databáz PubMed/Medline zistil relatívne riziko HCC pri nízkej vs vysokej konzumácii kávy 0,72 vs 0,44 [33]. Sumárne relatívne riziko bolo 0,80 na 1 šálku kávy denne. Pri akejkoľvek konzumácii kávy kleslo riziko HCC o 40 % v porovnaní s kávovou abstinenciou [33].

Svetová rakovinová výskumná nadácia so sídlom vo Veľkej Británii zverejnila v roku 2015 výsledky projektu CUP (Continuous Update Project) o diéte, výžive, fyzickej aktivite a rakovine pečene. Projekt analyzoval 34 štúdií zahŕňajúcich 8,2 milióna osôb, z ktorých 24 500 malo rakovinu pečene (z toho 90 % HCC) [34]. Podľa záverov projektu CUP existujú dôkazy vychádzajúce z malých intervenčných štúdií o tom, že konzumácia kávy redukuje zmeny DNA v bunkách a ex vivo indukované poškodenie DNA u zdravých osôb. Riziko vzniku HCC sa môže zredukovať približne o 14 % s konzumáciou 1 šálky kávy denne [34]. Zistenie, že konzum kávy redukuje HCC, je uvedené v skupine rovnako silných dôkazov, ako tvrdenia, že nadváha, obezita alebo 3 a viac pohárikov alkoholu denne zvyšujú riziko HCC [34].

Európska štúdia EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) analyzovala v skupine 125 osôb s incidentálnym HCC 21 biomarkerov v korelácii s kontrolnou skupinou [35]. Do štúdie bolo zahrnutých v priebehu 8 rokov (1992–2000) 520 000 zdanlivo zdravých osôb (veku 35–75 rokov) z 10 európskych krajín, ktorí vyplnili štandardizovaný dotazník zaznamenávajúci sociodemografické, anamnestické zdravotné dáta a dáta životného štýlu. Výsledky potvrdili inverznú asociáciu príjmu kávy s rizikom HCC a biomarkermi zápalu (IL6) i hepatocelulárneho poškodenia (glutamátdehydrogenáza, ALT, AST, GMT, celkový bilirubín) [35]. Z uvedených biomarkerov mali najvyššiu mieru regresných koeficientov parametre: IL6, AST a GMT [35]. Spotreba kávy pozitívne korelovala so stupňom univerzitného vzdelania, fajčením, príjmom alkoholu a inverzne korelovala so ženským pohlavím, vekom, príjmom ovocia a zeleniny, BMI, obvodom pása a pomerom pás/boky [35].

Mortalita na cirhózu a HCC

Veľká populačná štúdia realizovaná na obrovskej americkej vzorke počas 8 rokov zistila, že konzumácia kávy sa spája s redukciami mortality na všetky príčiny [36]. Muži konzumujúci 6 a viac šálok kávy mali riziko úmrtia nižšie o 10 % a ženy konzumentky 6 a viac šálok mali dokonca až o 15 % nižšie riziko mortality [37].

Všetky publikované štúdie o účinkoch kávy vo vzťahu k mortalite na cirhózu nevírusovej etiológie vykázali redukciu mortality u konzumentov kávy. Populačná nórska štúdia zistila významne nižšiu mortalitu u osôb konzumujúcich 3 a viac šálok kávy denne v porovnaní s konzumentmi 2 a menej šálok denne [38]. Protektívny účinok kávy vo vzťahu k mortalite na cirhózu sa zistil pri alkoholovej aj nealkoholovej tukovej chorobe pečene [39,40]. 15-ročná singapursko-čínska štúdia potvrdila silnú dávko-dependентnú inverznú asociáciu protektivity kávy k riziku úmrtia na cirhózu nevírusovej etiológie [24]. Konzumenti 2 a viac šálok denne mali redukované riziko mortality na cirhózu o 66 % oproti tým, ktorí nepili kávu denne (P-trend = 0,001) [24]. Konzumenti 1–2 šálok kávy denne mali o 38 % nižšie riziko mortality na cirhózu [24]. Ostatné dietetické faktory vrátane konzumácie tuku a cholesterolu neovplyvnili výsledky. Káva však neovplyvnila mortalitu na cirhózu vírusovej etiológie.

Konzumenti kávy s pokročilou fibrózou mali tiež významne nižšie riziko dekompenzácie ochorenia pečene aj vzniku HCC. Viaceré štúdie nezávisle od seba zistili dávko-dependентný inverzný vzťah medzi konzumom kávy a rizikom HCC, či vznikom závažnej fibrózy a cirhózy [13]. Pacienti s pokročilou fibrózou bez konzumácie kávy mali riziko hepatálnej dekompenzácie alebo HCC 11,1 na 100 paciento-rokov, kým konzumenti aspoň 3 šálok denne mali toto riziko len 6,3 na 100 paciento-rokov [19].

Mechanizmy hepatoprotekcie

Mechanizmy hepatoprotekcie sa poznávajú len postupne. Káva je totiž komplexom mnohých chemických zložiek, ktoré sa vyskytujú v nerovnakom pomere. Mechanizmy hepatoprotekcie sprostredkované kofeínom prehľadne zhrnuje tab. 1. Zdá sa však, že podstatne významnejšiu úlohu v hepatoprotekcii ako kofeín hrajú kávové oleje (diterpény) kafestol a kahweol (tab. 2). Experimentálne štúdie zistili, že diterpény redukovávajú toxicitu mnohých karcinogénov, napr. aflatoxínom B1 indukovanú genotoxicitu a pozitívne ovplyvňujú metabolizmus glutationu v pečeni [32]. Zvyšujú hladinu chemoprotektívnych enzýmov glukuronyltransferázy a glutation-transferázy, čo vedie k zvýšenej syntéze glutationu v pečeni (tab. 1 a tab. 2) [41].

Hladiny diterpénov (kafestol, kahweol) sú v instantnej a filtrovanej káve významne redukované, takže je málo pravdepodobné, že sú zodpovedné za antikancerogénny efekt [4]. Predpokladá sa protektívny vplyv chlorogénnych kyselín, ktoré predstavujú 6–10 % suchej hmotnosti kávových zŕn a slúžia ako vychytávače voľných kyslíkových radikálov (tab. 2) [42,43]. Experimentálne práce potvrdili inhibičný vplyv chlorogénovej kyseliny na chemicky indukovanú hyperpláziu hepatocytov, čo podporuje jej antikancerogénny účinok [4]. Antioxidačný účinok kávy je sprostredkovaný indukciou UDP-glukuronyltransferázy, nezávisle od kofeínu, kafestolu a kahweolu [44]. Kontrolované štúdie zistili u konzumentov kávy zmeny v koncentrácii adiponektínu a fetuinu-A [45].

Kofeínová vs bezkofeínová káva

Experimentálne štúdie na zvieratách zistili významne vyššie protektívne antioxidačné vlastnosti kofeínovej oproti bezkofeínovej káve. Kofeínová káva bola schopná redukovať lipidovú a proteínovú oxidáciu vo svaloch navodenú cvičením potkanov [13]. Bezkofeínová káva nemala antioxidačnú aktivitu in vivo [13]. Technologický proces dekofeínácie je spojený so stratou 5-kofoeolquinovej kyseliny, ktorá tvorí komplex s kofeínom. Pravdepodobne dôsledkom tohto procesu je znížený antioxidačný potenciál bezkofeínovej kávy.

Tab. 1. Mechanizmy hepatoprotekcie kofeínu.
Upravené podľa [10]

antagonizmus AR	hviezdicové bunky	antifibrotický
↓ TGFβ, MMP	hviezdicové bunky	antifibrotický
inhibícia syntézy FAK a aktínu	hviezdicové bunky	antifibrotický
→ ↑ apoptózy hviezdicových buniek		
expresia F-aktínu a cAMP		antifibrotický
inhibícia prokolagénu	hviezdicové bunky	antikancerogénny
stimulácia antioxidačnej signalizácie	hepatocyt	protizápalový
↓ stresu ER		antioxidačný
inhibícia fosfodiesteráz		
inhibícia fibrogenézy		
stimulácia lipidového metabolizmu		
indukcia termogenézy		
zlepšenie inzulínovej senzitivity		

AR – adenosínové receptory TGFβ – transformujúci rastový faktor b
MMP – metaloproteinázy ER – endoplazmatické retikulum

Na základe výsledkov veľkých populačných štúdií monitorujúcich vplyv kávy a zeleného čaju sa predpokladá, že antikancerogénny účinok nie je zásluhou kofeínu v káve, ale iných už spomínaných antioxidačných zložiek kávy. Kľúčom protinádorového účinku je modulácia početných enzýmov zúčastňujúcich sa procesu detoxifikácie karcinogénov. Táto je sprostredkovaná moduláciou expresie celého radu proteínov na genetickej úrovni prostredníctvom redukcie miery stresu ER.

Diskusia

Veľkou prednosťou populačných štúdií sú obrovské počty zahrnutých probandov. Nedostatkom je, že v prevažnej väčšine štúdií sa nezisťoval druh kávy (instantná, filtrovaná), obsah kofeínu ani spôsob praženia. Získať homogénny súbor do metaanalýz nie je jednoduché, keďže medzi jednotlivými krajinami sú značné rozdiely v druhu konzumovanej kávy. Japonsko, v ktorom prebehol najväčší počet štúdií, je známe veľkou obľúbenosťou instantnej kávy, po ktorej nasleduje filtrovaná káva a len zanedbateľnou spotrebou bezkofeínovej kávy. Naopak, v Európe je najčastejšie konzumovaným typom kávy espresso, kým v USA dominuje filtrovaná káva. Štúdie o konzumácii kávy na Slovensku a v Českej republike vo vzťahu k ochoreniam pečene doposiaľ neboli publikované.

V doterajších štúdiách doposiaľ neboli študované genetické charakteristiky probandov vo vzťahu k metabolizmu kávy (napr. CYP1A2), ktoré môžu tiež ovplyvniť metabolizmus kávy.

Doposiaľ chýba prospektívna dvojité zaslepená klinická štúdia s presným zadefinovaním druhu a dávky kávy, obsahu kofeínu a spôsobu praženia. V budúcnosti by mohla takáto presne definovaná štúdia priniesť nové poznatky.

Záver

Záverom môžeme konštatovať, že doterajšie publikované štúdie a metaanalýzy zistili konzistentne hepatoprotektívny účinok kávy pri NAFLD, ALD v redukcii zápalu

Tab. 2. Mechanizmy hepatoprotekcie ostatných zložiek kávy. Upravené podľa [10]

	inibícia fázy 1 aktívácie enzýmovej expresie a aktivity	hepatocyt	antikancerogénny
kafestol kahweol	indukcia fázy 2 detoxifikačných enzýmov (glutathiontransferázy)	hepatocyt	antikancerogénny
	– stimulácia antioxidačnej signalizácie		
	– indukcia GCS	hepatocyt	antikancerogénny
chlorogénne kyseliny	– vycytávače VKR		
	– ↓ cholesterolu		
	– ↓ steatózy		antikancerogénny
melanoidiny	– antioxidačný		
	– protizápalový		
	– ↑ expresia adiponektínových receptorov a PPARα		
polyfenoly	– ↓ lipogenézy		
minerály Mg, K	– mierny antihypertenzívny		

GCS – gama-glutamyl-cysteínsyntetáza VKR – voľné kyslíkové radikály PPARα – peroxizómový proliferátor aktivovaných receptorov

endotelu i fibrózy pečene a v konečnom dôsledku v redukcii vzniku cirhózy, HCC aj mortality na tieto ochorenia. Intenzita redukcie bola nepriamoúmerná dávke konzumovanej kávy a dosahovala až 50 %. Miera hepatoprotektivity bola vyššia u europoidného etnika v porovnaní s ázijským. Konzumácia kávy je novým nefarmakologickým nástrojom prevencie u pacientov s NAFLD, ALD, vírusovou hepatitídou C i u nosičov vírusu hepatitídy B a cirhózy pečene s vysokou mierou sily dôkazov. Na základe horeuvedených štúdií je na zváženie odporučiť zahrnúť kávu do nefarmakologických prostriedkov primárnej i sekundárnej prevencie ochorení pečene (ASH, NAFLD, NASH, VHC, VHB, cirhóza pečene).

Literatúra

1. Szántová M. Aktuálny diagnostický prístup k cirhóze a portálnej hypertenzii 1: Rizikové faktory cirhózy – dá a má sa u jedinca cirhóza predpokladať a cielene hľadať? *Gastroenterol Prax* 2015; 14(1): 10–17.
2. Rehm J, Zatonksi W, Taylor B et al. Epidemiology and alcohol policy in Europe. *Addiction* 2011; 106(Suppl 1): S11–S19.
3. Nilssen O, Forde OH. Seven-year longitudinal population study of change in gamma-glutamyltransferase: the Tromsø Study. *Am J Epidemiol* 1994; 139(8): 787–792.
4. Tanaka T, Tokunaga S, Kono S et al. Coffee consumption and decreased serum gamma-glutamyltransferase and aminotransferase activities among male alcohol drinkers. *Int J Epidemiol* 1998; 27(3): 438–443.
5. Casiglia E, Spolaore P, Ginocchio G et al. Unexpected effects of coffee consumption on liver enzymes. *Eur J Epidemiol* 1993; 9(3): 293–297.
6. Ikeda M, Maki T, Yin G et al. Relation of coffee consumption and serum liver enzymes in Japanese men and women with reference to effect modification of alcohol use and body mass index. *Scand J Clin Lab Invest* 2010; 70(3): 171–179. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/00365511003650165>>.
7. Pham NM, Nanri A, Yasuda K et al. Habitual consumption of coffee and green tea in relation to serum adipokines: a cross-sectional study. *Eur J Nutr* 2015; 54(2): 205–214. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00394-014-0701-4>>.
8. Imatoh T, Tanihara S, Miyazaki M et al. Coffee consumption but not green tea consumption is associated with adiponectin levels in Japanese males. *Eur J Nutr* 2011; 50(4): 279–284. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00394-010-0136-5>>.
9. Ding Q, White SP, Ling C et al. Resistin and cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med* 2011; 21(1): 20–27. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2012.01.004>>.
10. Zheng X, Dai W, Chen X et al. Caffeine reduces hepatic lipid accumulation through regulation of lipogenesis and ER stress in zebrafish larvae. *J Biomed Sci* 2015; 22:105. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12929-015-0206-3>>.
11. Modi AA, Feld JJ, Park Y et al. Increased caffeine consumption is associated with reduced hepatic fibrosis. *Hepatology* 2010; 51(1): 201–209. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.23279>>.
12. Kempf K, Herder C, Erlung I et al. Effects of coffee consumption on subclinical inflammation and other risk factors for type 2 diabetes: a clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(4): 950–957. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.2009.28548>>.
13. Dranoff JA, Feld JJ, Lavoie EG et al. How does coffee prevent liver fibrosis? Biological plausibility for recent epidemiological observations. *Hepatology* 2014; 60(2): 464–467. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.27032>>.
14. Vitaglione P, Morisco F, Mazzone G et al. Coffee reduces liver damage in a rat model of steatohepatitis: the underlying mechanisms and the role of polyphenols and melanoidins. *Hepatology* 2010; 52(5): 1652–1661. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.23902>>.
15. Arauz J, Moreno MG, Cortes-Reynosa P et al. Coffee attenuates fibrosis by decreasing the expression of TGF- and CTGF in a murine model of liver damage. *J Appl Toxicol* 2013; 33(9): 970–979. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jat.2788>>.
16. Daly JW. Caffeine analogs: biomedical impact. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64(16): 2153–2169.
17. Molloy JW, Calcagno CH J, Williams CH D et al. Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis. *Hepatology* 2012; 55(2): 429–436. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.24731>>.
18. Shen H, Rodriguez AC, Shiani A et al. Association between caffeine consumption and nonalcoholic fatty liver disease: a systemic review and metaanalysis. *Ther Adv Gastroenterol* 2016; 9(1): 113–120. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1756283X15593700>>.
19. Friedman SL. Evolving challenges in hepatic fibrosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7(8): 425–436. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2010.97>>.
20. Ong A, Wong VW, Wong GI et al. The effect of caffeine and alcohol consumption on liver fibrosis: a study of 1045 Asian hepatitis B patients using transient elastography. *Liver Int* 2011; 31(7): 1047–1053. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02555.x>>.
21. Leung WW, Ho SC, Chan HL et al. Moderate coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B chronic carriers: a case control study. *J Epidemiol Community Health* 2011; 65(6): 556–558. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/jech.2009.104125>>.
22. Klatsky AL, Morton C, Udaltsova N et al. Coffee, cirrhosis and transaminase enzymes. *Arch Intern Med* 2006; 166(11): 1190–1195.
23. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Alcohol, smoking, coffee and cirrhosis. *Am J Epidemiol* 1992; 136(10): 1248–1257.
24. Goh GB, Chow WCH, Wang R et al. Coffee, alcohol and other beverages in relation to cirrhosis mortality: The Singapore Chinese Health Study. *Hepatology* 2014; 60(2): 661–669. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.27054>>.
25. Jiang X, Zhang D, Jiang W. Coffee and caffeine intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: a metaanalysis of prospective studies. *Eur J Nutr* 2014; 53(1): 25–38. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00394-013-0603-x>>.
26. Wu T, Willett WC, Hankinson SE et al. Caffeinated coffee, decaffeinated coffee and caffeine in relation to plasma C-peptide levels, a marker of insulin secretion, in US women. *Diabetes Care* 2005; 28(6): 1390–1396.
27. Greenberg JA, Owen DR, Geliebter A. Decaffeinated coffee and glucose metabolism in young men. *Diabetes Care* 2010; 33(2): 278–280. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc09-1539>>.
28. Loopstra-Masters RC, Liese AD, Haffner SM et al. Associations between the intake of caffeinated and decaffeinated coffee and measures of insulin sensitivity and beta cell function. *Diabetologia* 2011; 54(2): 320–328. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-010-1957-8>>.
29. Larsson SC, Wolk A. Coffee consumption and risk of liver cancer: A meta-analysis. *Gastroenterology* 2007; 132(5): 1740–1745.
30. Hu G, Tuomilehto J, Pukkala E et al. Joint effects of coffee consumption and serum gamma-glutamyltransferase on the risk of liver cancer. *Hepatology* 2008; 48(1): 129–136. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.22320>>.
31. Inoue M, Yoshimi I, Sobue T et al. Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: A prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(4): 293–300.
32. Sang LX, Chang B, Li X-H et al. Consumption of coffee associated with reduced risk of liver cancer: a meta-analysis. *BMC Gastroenterology* 2013; 13: 34. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1471-230X-13-34>>.
33. Bravi F, Bosetti C, Tavani A et al. Coffee reduces risk for hepatocellular carcinoma: an update metaanalysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(11): 1413–1421. e1. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2013.04.039>>.

34. World Cancer Research Fund International. CUP panel. Dostupné z WWW: Dostupné z DOI: <<http://www.wcrf.org/sites/default/files/Liver-Cancer-2015-Report.pdf>>.
35. Aleksandrova K, Bamia CH, Drogan D et al. The Association of coffee intake with liver cancer risk is mediated by biomarkers of inflammation and hepatocellular injury: data from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2015; 102(6): 1498–1508. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.115.116095>>.
36. Freedman ND, Park Y, Abnet CC et al. Association of coffee drinking with total and cause-specific mortality. *N Engl J Med* 2012; 366(20): 1891–1904. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1112010>>.
37. Saab S, Mallam D, Cox GA et al. Impact of coffee on liver diseases. *Liver International* 2014; 34(4): 495–504. <<http://dx.doi.org/10.1111/liv.12304>>.
38. Tverdal A, Skurtveit S. Coffee intake and mortality from liver cirrhosis. *Ann Epidemiol* 2003; 13(6): 419–423.
39. Schwartz JM, Reinus JF. Prevalence and natural history of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2012; 16(4): 659–666. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2012.08.001>>.
40. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(3): 274–285. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x>>.
41. Muriel P, Arauz J. Coffee and liver diseases. *Fitoterapia* 2010; 81(5): 297–305. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2009.10.003>>.
42. Viana ALM, Fonseca MDM, Meireles ELJ et al. Effects of the consumption of caffeinated and decaffeinated instant coffee beverages on oxidative stress induced by strenuous exercise in rats. *Plant Foods Hum Nutr* 2012; 67(1): 82–87. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11130-011-0267-8>>.
43. Feng R, Lu Y, Bowman LL et al. Inhibition of activator protein-1 NF-kappaB and MAPKs and induction of phase 2 detoxifying enzyme activity by chlorogenic acid. *J Biol Chem* 2005; 280(30): 27888–27895.
44. Kalthoff S, Ehmer U, Freiberg N et al. Coffee induces expression of glucuronyltransferases via the aryl hydrocarbon receptor and Nrf2 in liver and stomach. *Gastroenterology* 2010; 139(5): 1699–1710, 1710.e1–2. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.048>>.
45. Wedick NM, Brennan AM, Sun Q et al. Effects of caffeinated and decaffeinated coffee on biological risk factors for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Nutr J* 2011; 10: 93. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1475-2891-10-93>>.

doc. MUDr. Mária Szántová, PhD.

✉ maria.szantova@chello.sk,
maria.szantova@kr.unb.sk

III. interná klinika LF UK a UNB, Déřerova nemocnica,
 Bratislava, Slovenská republika
www.unb.sk

Doručeno do redakce 27. 7. 2016

Přijato po recenzi 24. 9. 2016