

## DiabezitaEDUC 2021

Projekt Slovenskej obezitologickej asociácie,  
Obezitologickej sekcie Slovenskej diabetologickej  
spoločnosti a časopisu Via Practica



### Hlavný odborný garant a koordinátor projektu:

MUDr. Lubomíra Fábryová, PhD.

Prezidentka Slovenskej obezitologickej asociácie a predsedníčka Obezitologickej sekcie Slovenskej diabetologickej spoločnosti

## Diabezita a ochorenia pečene

### MUDr. Marek Rác, PhD.

Interná klinika, FN Nitra

**Nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD) predstavuje pečňovú manifestáciu metabolického syndrómu. Alterácia a dysregulácia prísunu, produkcie, spracovania, oxidácie a utilizácie mastných kyselín predstavuje základný krok pri vzniku NAFLD. V prípade poškodenia pečene nekroinflammáciou ide o progresívnu formu ochorenia – nealkoholovú steatohepatitídu (NASH) s rizikom fibrogenézy, ktorá vedie k cirhóze a jej komplikáciám. Aktuálna snaha smerujúca k novému názvu ochorenia postihujúceho takmer miliardu ľudí je vyjadrením snahy o definovanie metabolickej povahy MAFLD (metabolic associated fatty liver disease). Nová definícia je vyjadrením metabolickej poruchy. Jej kritériá zahŕňajú dôkaz pečňovej steatózy a jednej z nasledujúcich podmienok: nadváha alebo obezita, diabetes mellitus 2. typu (DM2T) alebo dôkaz metabolickej dysregulácie napriek normálnej hmotnosti. MAFLD posúva toto časté ochorenie späť do medicínskej reality a bližšie k patofyziologickému fundamentu, ktorým je inzulínová rezistencia a DM2T. Napriek faktu, že ide o ochorenie s vysokým výskytom, postihuje tretinu dospeléj populácie, nemáme k dispozícii dostupnú farmakoterapiu. Mnoho liečiv je v rôznych fázach klinického výskumu, avšak so skromným a nejednoznačným efektom.**

**Kľúčové slová:** NAFLD/NASH, MAFLD/MASH, inzulínová rezistencia, DM2T, obezita

### Diabetes and liver diseases

**Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a metabolic disease representing the hepatic manifestation of a systemic metabolic disorder. An alteration of fatty acid metabolism and utilisation: supply, production, oxidation, and storage resulting in hepatic steatosis (NAFLD). In case of hepatocellular necroinflammatory injury (NASH) is the risk for fibrotic liver injury leading to cirrhosis and its complications. A new name for this disease affecting nearly one billion people globally is overdue, as knowledge gained from the past decades has assuringly demonstrated that MAFLD (metabolic associated fatty liver disease) is a purely metabolic disorder. New definition clearly establishes this disease as a metabolic disorder as criteria now require evidence of hepatic steatosis accompanied by one of three features: that is, either overweight or obesity, T2DM, or lean or normal weight with evidence of metabolic dysregulation. MAFLD brings this disease back to reality and closer not only to its pathophysiology but to T2DM. Fatty liver associated with metabolic dysfunction is common disease, affects a quarter of the population, and has no approved drug therapy. Although pharmacotherapies are in development, response rates appear modest.**

**Key words:** NAFLD/NASH, MAFLD/MASH, insulin resistance, T2DM, obesity

Via pract., 2021;18(2):54-60

### Úvod

Zaužívaný názov nealkoholová tuková choroba pečene/steatohepatitída (NAFLD/NASH) používajú patológovia a klinici už dlhé desaťročia, lebo NAFLD oplýva mnohými histopatologickými znakmi, ktoré pripomínajú alkoholovú chorobu pečene (ALD) (1).

Ochorenie definovali histologické znaky pri neprítomnosti významného

prijmu alkoholu. Medzi spoločné znaky spájajúce obe rozdielne ochorenia patria histologické vlastnosti v zmysle steatózy, steatohepatitídy, fibrózy a Malloryho teliesok. Ostatné klinické a laboratórne aspekty sa odlišujú diametrálne. Prvý opis vzťahu NAFLD a diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je starý 50 rokov a datuje sa do roku 1970 (2). Vtedy Beringer a Thaler opísali histopatologické zmeny

na pečeni u pacientov s DM2T. Potvrdili, že steatóza pečene sa vyskytla u 75 % pacientov s DM2T a až 2,6 % z nich malo pečňovú cirhózu oproti 0,84 % v bežnej populácii. Prvýkrát pojem NASH použil Ludwig v 1980 roku, keď demonštroval u obéznych diabetikov nekroinflamačné zmeny parenchýmu pečene (1). Asociácia týchto dvoch patologických stavov bola nasledujúce dekády ignorovaná. Vedci

nevedeli objasniť, ako pri NAFLD zápal v pečeni vzniká. Až Day a James priniesli teóriu dvoch úderov, v ktorej predpokladali, že oxidatívny stres bez ohľadu na pôvod je spúšťačom nekroinflamačných zmien v parenchýme pečene (3). Inzulínovú rezistenciu (IR) priniesol do hry Marchesini. V prelomovej práci opísal spojitosť medzi NAFLD a IR za pomoci HOMA (homeostasis model assessment) (4). Svojou ďalšou prácou demonštroval, že pacienti s NAFLD majú hepatálnu IR. Táto práca tvorí substrát tvrdenia, že NAFLD musí byť považovaná za prejav metabolického syndrómu (MS) (5). Nová definícia ochorenia (MAFLD) je vyjadrením metabolickej poruchy. Jej kritériá zahŕňajú dôkaz pečenej steatózy a jednej z nasledujúcich podmienok: nadváha alebo obezita, DM2T alebo dôkaz metabolickej dysregulácie napriek normálnej hmotnosti.

### Epidemiológia

NAFLD (MAFLD) je ochorením s narastajúcou prevalenciou. Nakoľko postihuje odhadom miliardu ľudí, dopady sú nielen zdravotnícke, ale aj sociálne a ekonomické. Tento fakt v súvislosti s pečenej steatózou, kardiovaskulárnymi a onkologickými následkami bude predstavovať enormnú záťaž pre zdravotný systém do budúcnosti (6, 7). So vzostupom prevalence obezity, DM2T (diabezity) a nárastom počtu komponentov MS narastá priamo úmerne aj prevalencia NAFLD. Aktuálne je celosvetovo najrozšírenejším ochorením pečene. Prevalencia NAFLD v bežnej populácii je na úrovni 30 – 35 % (8), u pacientov s DM2T je prítomná až v 70 %. Rovnako zvýšená je aj u obeznych pacientov. Postihnutí majú recipročne zvýšené riziko rozvoja DM2T. Prevalencia NASH dosahuje v rozvinutých krajinách približne 2 – 6 % (9). DM2T, obezita a dyslipidémia (DLP) sú principiálne faktory asociované s NAFLD (MAFLD), ktorá sa považuje za pečenej steatózy expresiu MS, predstavuje významnú príčinu pečenej cirhózy a jej komplikácií vrátane zlyhávania pečene a rozvoja hepatocelulárneho karcinómu (HCC). Mortalita pacientov s NAFLD je oproti bežnej populácii významne vyššia (10). Najčastejšími príčinami mortality sú kardiovaskulárne (KV), nádorové ochorenia a pečenej komplikácie.

### Patogenéza NAFLD

Patogenetickým faktorom spájajúcim obezitu, DM2T, artériovú hypertenziu (AH), DLP, endoteliálnu dysfunkciu s MAFLD je IR. Alterovaný metabolizmus glycidov, lipidov a inzulínová rezistencia a sekrécia sú spoločným menovateľom MAFLD a DM2T. Základným patologickým procesom pri vzniku je akumulácia tuku v parenchýme pečene. Patogenéza tohto procesu je multifaktoriálna, pozostáva zo synergisticky pôsobiacich externých environmentálnych, genetických a behaviorálnych faktorov. Hlavné faktory prispievajúce k rozvoju ochorenia sú kaloricky denzná strava, sedavý spôsob života a pohybová inaktivita, genetické faktory, endotoxémia z mikrobiómu tráviaceho traktu (11). Prítomnosť faktorov nezdravého životného štýlu, nízkej fyzickej aktivity a vysoký kalorický príjem vedú k masívnemu nárastu tukového tkaniva, IR aj k nárastu tukových zásob v pečeni. Obezita, inzulínová rezistencia a zápalové procesy v parenchýme pečene sú generované a perpetuované toxickými faktormi uvoľňovanými z gastrointestinálneho traktu. Nezastupiteľná je primárna úloha genetických faktorov. Známe sú genetické polymorfizmy asociované so zvýšeným rizikom progresie NASH a vzniku HCC (12). Pacienti postihnutí NAFLD a NASH majú vyššiu mieru IR ako pacienti bez tohto ochorenia, a to aj v tom prípade, ak netrpia obezitou či DM2T (13).

### Prirodzený vývoj NAFLD a patofyziologické súvislosti

NAFLD je definovaná prítomnosťou pečenej steatózy vo > 5 % hepatocytov zistených histologickou analýzou, eventuálne vyšetrením frakcie tuku magnetickou rezonanciou (NMR). NAFLD zahŕňa dve odlišne sa správajúce klinické jednotky s rozdielnou prognózou: nealkoholovú pečenej steatózu (NAFL) a nealkoholovú steatohepatitídu (NASH). Jej široké klinické spektrum sa kryje s rôznym stupňom závažnosti ochorenia: pečenej fibrózou, cirhózou a HCC (14). Biologické chovanie a vývoj NAFLD máva významný individuálny geneticky a životným prostredím podmienený priebeh. Jednoduchá nealkoholová steatóza (NAFL) predstavuje pomerne

Obrázok 1. Prirodzený vývoj ochorenia



stabilné ochorenie, naopak NASH reprezentuje agresívnejšiu formu s tendenciou k rýchlejšej progresii a viac ako 10-násobným nárastom celkovej mortality (15). Obsah tuku v pečeni klesá s progresiou ochorenia, pri pokročilých formách môže byť NASH poddiagnostikovaná. Až 50 – 75 % kryptogénnej cirhózy pečene pripadá na nedidiagnostikovanú NAFLD/NASH. Pacienti s DM2T majú viac ako dvojnásobné riziko vzniku komplikácií pečenej choroby (cirhóza, zlyhávanie pečene, varikózne krvácanie, transplantácia pečene, HCC) oproti nediabetikom.

Pacienti s NAFLD majú prítomné mnohé rizikové faktory asociované s KV ochoreniami. Pri patologickú akumuláciu lipidov dochádza v pečeni pri NAFLD v dôsledku série patologických dejov k rozvoju IR, dysglykémie s nárastom rozvoja DM2T a aterogénnej dyslipidémie (aDLP). Na jednej strane môžeme NAFLD považovať za marker adipozity a IR, na strane druhej kompenzatórna hyperinzulinémia a zvýšený prísun prekursorov lipidov mení pečeň na „fabriku“ produkujúcu tuky. Uzatvára sa tak patologický „začarovaný“ kruh. Pečeň postihnutá tukovou chorobou produkuje množstvo prozápalových a proaterogénnych cytokínov, koagulačných faktorov a adhézných molekúl, ktoré sú priamo zapojené v patogenéze rozvoja aterosklerotických plátov. Prevalencia koronárnej aterosklerotickej choroby, cerebrovaskulárnej, ako aj periférnej cievnej choroby sa pri NAFLD významne zvyšuje nezávisle od tradičných rizikových faktorov (16). IR spojená so zníženou senzitivitou na inzulín spôsobuje deficit schopnosti inzulínu suprimovať glykolýzu a stimulovať elimináciu glukózy na periférii. Na prekonanie IR a zachovanie normálnej metabolickej funkcie má slúžiť nadmerná produkcia inzulínu – kompenzačná hyperinzulinémia. Pečeň secernuje inzulínu podobný rastový faktor 1 (insulin-like growth factor 1 – IGF1), ktorý je jedným z najpotentnejších aktivátorov bunkovej proliferácie cestou Akt/PKB (proteín kináza B) a silným inhibitorom apoptózy.

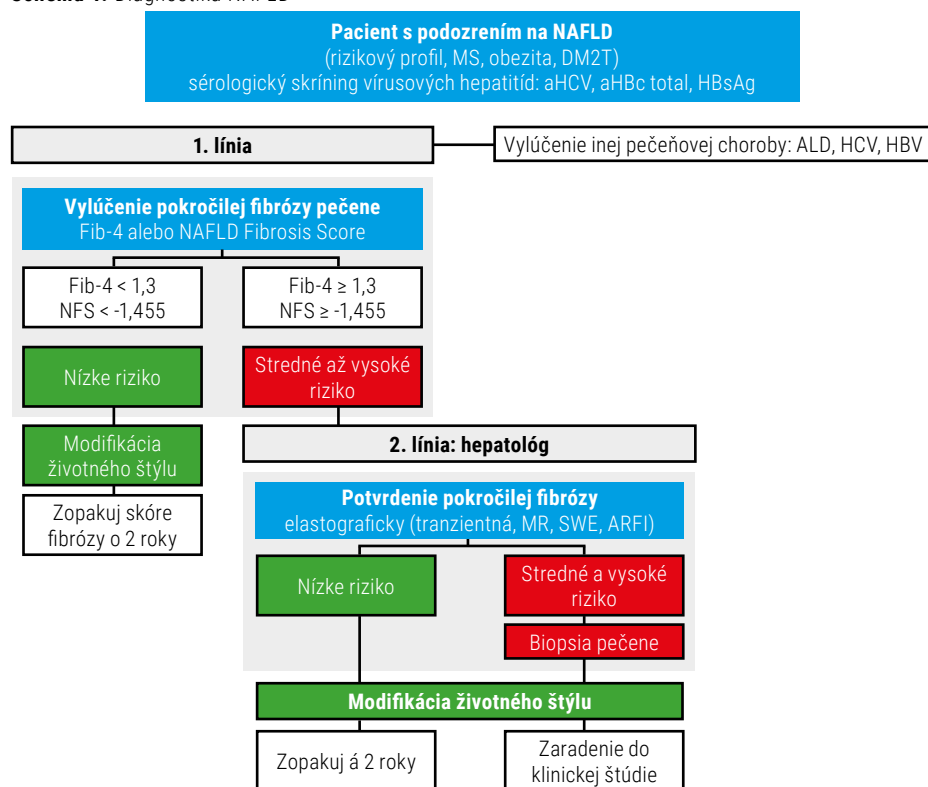
Hyperinzulinémia vedie k patologickým dejom, ktoré sa priamo podieľajú na inhibícii apoptózy a zvýšení mitogenézy, IR priamo akceleruje hepatokarcinogézu. Liečba ovplyvňujúca IR a hyperinzulinémiu môže zohrávať kritickú úlohu v prevencii hepatokarcinogézy v postihnutej populácii. Liečba inzulínovým senzitivizérom môže mať vplyv na redukciu rizika vzniku HCC. Metformín zlepšujúci inzulínovú senzitivitu má priamy antiproliferatívny efekt inhibičným pôsobením na onkogénne dráhy cicavčieho cieľového komplexu rapamycínu (mTOR) (18).

### Diagnostika NAFLD

Jednoznačnú diferenciáciu jednoduchej steatózy (NAFL) od steatohepatitídy (NASH) poskytuje biopsia pečene. Dnes využívané skórovacie histologické systémy sa opierajú o hodnotenie stupňa steatózy, aktivity a fibrózy. Pre riziká spojené s biopsiou pečene sa však do popredia dostávajú neinvazívne diagnostické postupy. Neinvazívna diagnostika slúži v primárnej sfére na identifikáciu pacientov s rizikom rozvoja NAFLD, v sekundárnej a terciárnej sfére na identifikáciu pacientov s nepriaznivou prognózou. Neinvazívne metódy slúžia na monitorovanie progresie/regresie choroby, efektu liečby a v neposlednom rade umožňujú dramatický pokles počtu pečenej biopsii.

Prvoliniou diagnostickou metódou pre NAFLD je ultrasonografická (USG) zobrazenie pečene. Problémom USG diagnostiky je limitovaná senzitivita pri miernom stupni steatózy. Potvrdenie stredného a ťažkého stupňa steatózy však deteguje rovnako spoľahlivo ako výpočtová tomografia (computed tomography – CT). Nadstavbovou diagnostikou môžeme kvantifikovať frakciu tuku v pečeni, čo má využitie aj pri monitoringu efektu liečby. Najpresnejšiu informáciu spomedzi dostupných neinvazívnych metód ponúka zobrazenie magnetickou rezonanciou (magnetic resonance imaging – MRI) a meranie tukovej frakcie pomocou denzity protónov (proton density fat fraction – PDFF) a magneticko-rezonančná spektroskopía (MRS). Technika využívajúca zoslabenie/útlm signálu – CAP (controlled attenuation parameter) môže

Schéma 1. Diagnostika NAFLD



spoľahlivo umožniť kvantifikáciu stupňa steatózy. Avšak pre použitie v primárnej sfére na identifikáciu rizikových jedincov najlepšie poslúžia jednoduché validované skórovacie systémy založené na antropometrických údajoch (BMI, obvod pásu) a vybraných laboratórnych parametroch (GMT, TAG), napr. FLI (fatty liver index), ([www.hepalkulacka.sk](http://www.hepalkulacka.sk)).

Diagnostika NASH už vyžaduje biopsiu a potvrdenie histologického obrazu steatohepatitídy. Neexistuje validovaný test, ktorý by umožnil jej neinvazívnu diagnostiku. Fibróza pečene je najzávažnejší prognostický ukazovateľ pri NAFLD. Koreluje nielen s hepatálnou mortalitou, ale aj s mortalitou z iných príčin. Mnohé sérologické markery poskytujú spoľahlivú informáciu potrebnú na posúdenie stupňa fibrózy pečene v korelácii s histologickým vyšetrením. Akceptovateľnú diagnostickú presnosť ponúkajú mnohé jednoduché skórovacie systémy – NFS (NAFLD Fibrosis Score) a FIB4 (fibrosis 4 calculator), ktoré boli validované v širokej populácii NAFLD pacientov. NFS, FIB4 a ďalšie (ELF, FibroTest) predikujú celkovú mortalitu, KV mortalitu a mortalitu na ochorenie pečene (18, 19). Ich praktické využitie má slúžiť na vylúčenie pokročilej pečenej fibrózy. Zo zobrazovacích techník sa

pri určovaní stupňa fibrózy osvedčilo meranie elasticity/tuhosti parenchýmu pečene. Elasticita parenchýmu kopíruje histologický stupeň pečenej fibrózy a slúži ako náhradný neinvazívny marker fibrózy. USG elastografia je širokodostupná neinvazívna metóda stanovenia fibrózy pečene, reflektujúca rozdiely naprieč etiologickým spektrom ochorení pečene. Dnes sa považujú tranzientná elastografia (TELP), shear wave elastografia (pSWE) a dvojdimenzionálna shear wave elastografia (2D-SWE) za porovnateľné v zmysle presnosti a spoľahlivosti určenia stupňa fibrózy. Najpresnejšou metódou je MR elastografia, nakoľko umožňuje odmerať elasticitu v ohraničenej časti, ale poskytuje aj obraz o tuhosti vo forme farebnej mapy celej pečene.

### Liečba NAFLD

Napriek tomu, že sa podarilo preniknúť hlboko do genetických a patofyziologických dejov spoločných pre metabolický syndróm a NAFLD, stále chýba prelomová stratégia v zmysle účinnej prevencie a liečby. Súčasťou účinnej stratégie je ovplyvnenie nevhodného životného štýlu – sedavého správania, nedostatočnej fyzickej aktivity a zlých stravovacích návykov.

**Obrázok 2.** Potenciálne ciele farmakoterapie NASH

Prvý krok v liečbe NAFLD predstavuje redukcia telesnej hmotnosti diétnymi a režimovými opatreniami. Z klinických skúšaní je zrejme, že pokles hmotnosti o 7 % prináša histologicky preukázateľné zmeny v stupni závažnosti NASH. 10 % pokles telesnej hmotnosti sa spája s takmer univerzálnym účinkom na NASH. Dochádza k vymiznutiu NASH v histologickom obraze a zlepšeniu štádia fibrózy (20).

Vzhľadom na vysokú prevalenciu a stúpajúcu incidenciu NAFLD je absencia dostupnej a schválenej farmakoterapie zarážajúca. Hlavným pilierom liečby NAFLD je redukcia hmotnosti. Klinická prax potvrdzuje, že dosiahnuť redukciu hmotnosti a najmä udržať zredukovanú hmotnosť je veľmi náročné. Z toho vyplýva ešte naliehavšia potreba efektívnej farmakoterapie. Nové poznatky a pochopenie patogenézy NAFLD viedli k vývoju nových tried liekov, ako aj k opätovnému použitiu v súčasnosti dostupných molekúl. Prístup vo farmakoterapii sa zameriava na dve oblasti: akumuláciu pečeneového tuku a výsledný metabolický stres s kaskádou inflamačných procesov s fibrogenézou. Cieľovou skupinou pre farmakologickú liečbu sú pacienti s pokročilou pečeneovou chorobou a s vysokým rizikom rýchlej progresie NASH. Dnešné chápanie patofyziológie NASH vychádza z excesívnej akumulácie tukov a vzniku viscerálnej adipozity v teréne IR. V jej dôsledku dochádza k odbrzdneniu lipolýzy a zvýšeniu prísunu voľných mastných kyselín (VMK) do pečene. Hyperglykémia a hyperinzulinémia vedú priamo v pečeni k poruche metabolizovania mastných kyselín, k inhibícii odbúravania lipidov beta-oxidáciou. Chronický nadbytok mastných kyselín vyúsťuje do tvorby toxických derivátov, ktoré vytvárajú tlak na bunky pečene a dochádza k funkčnej poruche endoplazmatického retikula a mitochondrií. Početné tukové molekuly vedú k poškodeniu pečene cez mnohé metabolické cesty. Ako najdôležitejšie sa javia oxidač-

ný stres, porucha mitochondrií, stres endoplazmatického retikula a apoptotické deje. Patologické deje vedú k poškodeniu buniek pečene a zápalu (odpoveď býva „negatívne“ modulovaná hormonálnou aktivitou tukového tkaniva). V horizonte chronického priebehu vedú uvedené deje k rozvoju fibrózy.

Práve tieto patofyziologické deje sú relevantné z pohľadu mechanizmu účinku potenciálnej farmakoterapie. Lieky s potenciálom ovplyvnenia NASH môžeme schematicky rozdeliť na lieky ovplyvňujúce preexistujúce metabolické podmienky vedúce k rozvoju NASH (skupina metabolických modulátorov) a lieky ovplyvňujúce patologické deje v pečeni (zápal, fibrogenéza). V ideálnom prípade budú liečivá patriť do oboch skupín.

Podľa mechanizmu účinku rozlišujeme päť skupín liekov:

1. lieky ovplyvňujúce nadmerný príjem a utilizáciu substrátov, lieky ovplyvňujúce hmotnosť, napr. agonisty PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor)  $\alpha/\delta$ , agonisty GLP1 (glucagon-like peptid 1) receptorov, blokáda kanabinoidných receptorov, TGR5, FXR – agonisty farnesoid X receptora),
2. inzulínové senzitivizéry,
3. ostatné antidiabetiká,
4. protizápalové (CCR 2/5 inhibícia, anti-TNF, IL-17),
5. protifibrotické (LOXL2, inhibícia CCR2/5, inhibícia galektínu).

### Agonisty farnesoid X receptora (FXR)

Aktuálne objavy viedli k rozpoznaní úlohy žlčových kyselín (ŽK). ŽK predstavujú regulačné molekuly homeostázy a metabolizmu pečeneových buniek. Ich účinok je sprostredkovaný hormonálnym jadrovým receptorom. Aktuálne majú terapeutický potenciál dva systémy jadrových receptorov, farnesoid X receptor (FXR) a TGR5. Aktivácia FXR vedie primárne k redukcii syntézy žlčových kyselín z cholesterolu cez redukcii expresie génov, hlavne však

downreguláciou cytochrómu CYP7A1, s poklesom množstva cirkulujúcich toxických žlčových kyselín a podporou cholerézy. Výsledkom je ochrana buniek pred akumuláciou toxických ŽK. Prvým agonistom FXR je obeticholová kyselina (OCA). OCA je syntetická žlčová kyselina s agonistickou aktivitou voči FXR. Aktivácia FXR vedie k poklesu hepatálnej produkcie glukózy, útlmu lipogenézy, zosilneniu beta-oxidácie mastných kyselín a zlepšeniu periférnej inzulínovej senzitivity. Pri NASH nesie so sebou aj protizápalový a antifibrotický účinok (21). Liečba OCA viedla k predčasnému zastaveniu klinickej štúdie FLINT (Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis). Dôvodom bolo zlepšenie histologických parametrov v liečebnom ramene štúdie (OCA) oproti placebo (45 % vs. 21 %). Primárny cieľ štúdie bol kompozitný, zlepšenie NAS (non-alcoholic fatty liver disease score) bez zhoršenia fibrózy. Liečba OCA viedla v uvedenej štúdii k zlepšeniu histologických parametrov vrátane fibrózy pri NASH. Napriek tomu, že uvedená štúdia nebola zameraná na fibrózu, v liečebnom ramene došlo k významnej redukcii skóre fibrózy oproti placebo (35 % vs. 19 %). Redukcia fibrózy bola pozorovaná nezávisle od štádia fibrózy pred začatím liečby (22). Nepriaznivo vyznievajú nežiaduce účinky OCA podobe pruritu a zvýšenia LDL-cholesterolu.

### PPAR alfa/delta agonisty a elafibranor

Inovatívny inzulínový senzitivizér elafibranor je duálny agonista PPAR  $\alpha/\delta$  receptorov. PPAR sú nukleárne receptory aktivované mastnými kyselinami, ktoré majú široké spektrum fyziologických účinkov. PPAR  $\delta$  vykazuje metabolický regulačný efekt ovplyvňujúci beta-oxidáciu mastných kyselín, inhibíciu pečeneovej lipogenézy a redukcii pečeneovej tvorby glukózy. Nemenej významný je protizápalový efekt. PPAR  $\alpha$  je hlavný regulátor

metabolizácie mastných kyselín prostredníctvom mitochondriálnej beta-oxidácie. Má protizápalový efekt, redukuje expresiu prozápalových génov indukovaných NF- $\kappa$ B (nukleárny faktor kappa B), redukuje expresie génov akútneho zápalu indukovanú IL-6 (interleukín-6) (23). Táto priaznivá kombinácia účinkov môže ovplyvňovať viaceré patologické procesy v patogenéze NASH. Elafibranor moduluje PPAR odpoveď, preferenčne cez PPAR  $\alpha$ . Podlieha enterohepatálnemu obehu a účinkuje najmä v pečeni. U pacientov s metabolickým syndrómom, obezitou, inzulínovou rezistenciou zlepšuje periférnu a hepatálnu inzulínovú senzitivitu, dyslipidémiu, hepatálne testy a zápalovú aktivitu. Do medzinárodnej randomizovanej klinickej štúdie GOLDEN 505 bolo zaradených 274 pacientov s NASH (24). Preukázal sa predpokladaný efekt elafibranoru na zlepšenie parametrov lipidového spektra, homeostázy glukózy, inzulínovej senzitivity a redukcii markerov systémového zápalu. V podskupine pacientov s úpravou/rezolúciou NASH došlo k zlepšeniu stupňa fibrózy.

### Inzulínové senzitivizéry

IR je pri NAFLD hnacou silou choroby. Spôsobuje excesívnu akumuláciu lipidov v pečeni, hrá kľúčovú úlohu v rozvoji steatohepatitídy a pri progresii fibrózy. Hlavným zdrojom VMK smerujúcich do pečene je práve inzulín rezistentné tukové tkanivo. Glitazóny majú za sebou množstvo klinických štúdií, dôkazov a aj patogenetický substrát, o ktorý sa opierame pri ich používaní. Redukujú ukladanie tukov v orgánoch iných ako v tukovom tkanive, vedú k zlepšeniu citlivosti na inzulín zvýšením produkcie adiponektínu, ktorý pôsobí senzibilizujúco na inzulín a antisteatogénne na tkanivá. Adiponektín vedie k zvýšeniu beta-oxidácie mastných kyselín v pečeni a svaloch. Najlepšie preskúmaným liekom tejto skupiny je pioglitazón. V štúdií PIVENS (Pioglitazone versus vitamin E versus placebo for the treatment of nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis) sa posudzoval efekt pioglitazónu proti vitamínu E a placebo počas dvoch rokov u diabetikov 2. typu. Pioglitazón preukázateľne zlepšil histologický nález (okrem ovplyvnenia fibrózy). Došlo častejšie k vymiznutiu steatohepatitídy v porovnaní s placebom a pozoro-

val sa pozitívny vplyv na aktivitu transamináz a zlepšenie inzulínovej senzitivity (25).

Metformín je biguanid používaný v liečbe DM2T. Redukuje hepatálnu produkciu glukózy a zvyšuje periférnu utilizáciu glukózy. Jeho použitie nemá však zásadný vplyv na histologické zmeny pri NASH. Vysvetlenie spočíva v chýbajúcom antisteatogénnom efekte metformínu.

### Chemokíny a cenicriviroc

Chemokíny a chemotaktické cytokíny zohrávajú dôležitú regulačnú úlohu v mieste poškodenia tkaniva, zápalu a fibrogenézy. Chemokíny s ich receptorovým systémom tvoria rozsiahlu sieť ligandov a receptorov. Niektoré receptory môžu viazať rozličné cytokíny, avšak v konečnom dôsledku ich efekt vedie k perpetuácii zápalových a fibrotických zmien. Chemokínové receptory CCR2 a CCR5 sú dôležité pri vzniku a promócií zápalu a fibrogenézy v pečeni a tukovom tkanive (26). Cenicriviroc je selektívny inhibítor CCS2 a CCS5. Blokuje väzbu MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) na CCR2 a RANTES (MIP-1 $\alpha$  a MIP-1 $\beta$  – macrophage inflammatory protein) na CCR5. Cenicriviroc znižuje aktiváciu, migráciu a infiltráciu poškodenej pečene prozápalovými monocytmi prevažne cestou inhibície CCR2 receptorov. Antagonizmus CCR2 a CCR5 pri poškodení a zápale parenchýmu pečene vedie k prerušeniu a zníženiu aktivity signalizačných dráh, s následným znížením aktivity a migrácie Kupfferových buniek a hviezdicových buniek. V dôsledku tohto účinku dochádza k redukcii fibrogenézy (27). Efekt cenicrivirocu bol preukázaný nielen pri modeloch poškodenia v rámci NASH, ale aj v rámci non-NASH etiológie. Aktuálne beží klinické skúšanie, ktoré skúma efekt cenicrivirocu u pacientov s fibrotizujúcou NASH a NASH s vysokým rizikom progresie. Priebežné výsledky po roku liečby preukázali, že pacienti liečení cenicrivirocom majú častejšie regresiu fibrózy oproti placebovej skupine (28).

### Konjugáty mastných a žlčových kyselín

Aramchol je prvá molekula v tejto skupine. Ide o malú syntetickú molekulu vytvorenú konjugáciou prirodzených

komponentov. Konjugáciou MK a žlčovej kyseliny (kyselina cholová) cez amidovú väzbu vznikla molekula s primárnym cieľom použitia v indikácii liečby žlčových kameňov. Nasýtená mastná kyselina má potenciál solubilizácie cholesterolu, žlčová kyselina umožňuje vylučovanie žlčou a enterohepatálnym obehom. Experimenty na zvieratách však preukázali efekt na redukcii obsahu tuku v pečeni oveľa skôr, ako došlo k rozpusteniu žlčových kameňov. Antisteatogénny efekt je zrejme spôsobený inhibíciou stearyl-CoA desaturázy-1 (SCD-1) (29). Uvedený efekt spôsobuje pokles tvorby a zásob mononenasýtených MK a TAG. Aramchol pôsobí aktívne na ABCA1 transportér, ktorý je univerzálnou pumpou efluxu cholesterolu (30). V štúdiách 2. fázy sa preukázala redukcii obsahu tuku kvantifikovaná spektroskopickou magneticou rezonanciou (MR). Pozorovaný bol priaznivý vplyv na zvýšenie sérového adiponektínu a zlepšenie endotelovej dysfunkcie (31).

### Inkretínové mimetiká a liraglutid

Inkretínové mimetiká (inkretíny) sú antidiabetiká používané v liečbe DM2T a zahŕňajú agonisty GLP-1 receptorov (GLP-1R), do ktorých sa vkladali veľké nádeje v zmysle zvrátenia NASH. GLP-1 je peptidická molekula tvorená v L bunkách tenkého a hrubého čreva. Pôsobí stimulačne na produkciu inzulínu  $\beta$ -bunkami a inhibične na tvorbu a sekréciu glukagónu. Ovplyvňuje pocit sýtosti a spomaľuje evakuáciu žalúdka. GLP-1 receptor v pečeni je prostredníkom zlepšenia hepatálnej inzulínovej senzitivity. Väzbou ligandu na GLP-1R v hepatocyte dochádza k expresii génov PPAR  $\alpha$  a  $\gamma$ . Metabolické štúdie preukázali pri NAFLD pokles hepatálnej lipogenézy, pokles lipolýzy v tukovom tkanive a pokles hepatálnej tvorby glukózy po podaní liraglutidu (32). Liraglutid je pre indukciu poklesu hmotnosti indikovaný v liečbe DM2T pri obezite a komorbiditách. Niektoré pozitívne efekty molekúl z tejto skupiny zrejme nezávisia od poklesu hmotnosti. Podanie exenatidu zlepšil hepatálnu a periférnu inzulínovú senzitivitu bezprostredne, skôr ako poklesne hmotnosť. Údaje z registračných štúdií liraglutidu

preukázali pokles aktivity hepatálnych enzýmov a redukciu obsahu tuku v pečeni. Napomáha rezolúcii NASH a pri jeho aplikácii bol zaznamenaný pokles v progresii fibrózy (33).

### Látky pôsobiace antifibroticky, simtuzumab, inhibítory galektínu-3

Progresívna fibrogenéza sa odráža v riziku vzniku komplikácií. Štádium fibrózy nezávisle od ďalších histologických charakteristík choroby je najrelevantnejším prediktorom hepatálnej a celkovej mortality. Prítomnosť fibrózy identifikuje a označuje rizikóvu skupinu pacientov, ktorá vyžaduje intenzívnu snahu s cieľom dosiahnutia primeranej telesnej hmotnosti, metabolickej kontroly a eventuálne regresie fibrózy s cieľom redukcie rizika vzniku pečeňových, KV komplikácií a rizika vzniku neoplázií vrátane hepatocelulárneho karcinómu. Terapeutickým cieľom antifibroticky pôsobiacich molekúl je spomalenie alebo zvrátenie pečenej fibrogenézy a oddialenie vzniku cirhózy. Perspektívne ide o kľúčovú skupinu liekov. Skupina LOXL (lysyl oxidase/lysyl oxidase like) pozostáva zo skupiny enzýmov exprimovaných a secernovaných bunkami aktívnymi v procese fibrogenézy. Sú aktívne v procese oxidatívnej deaminácie pri vzniku prekursorov kolagénu a elastínu (34). Konkrétne expresia LOXL2 je v hepatocytoch zvýšená pri fibrogenéze v rámci širokého spektra chorôb pečene a koreluje s depozíciou kolagénu.

Simtuzumab je humanizovaná monoklonálna IgG4 protilátka s dlhým biologickým polčasom (10 – 20 dní), vhodná na parenterálne podanie. Výskum sa aktuálne sústreďuje na preukázanie redukcie fibrózy a ovplyvnenie portálnej hypertenzie (HVPg – hepatic venous pressure gradient) (35).

Galektíny sú skupinou proteínov viažoucou galaktózové zvyšky na glykoproteínoch komponentov extracelulárnej matrix (kolagén, elastín, laminín, fibronektín, integrín). Preukázateľne sa viažu aj na povrchové štruktúry a proteíny, ako napríklad CD4, CD8, TGF- $\beta$  receptor. Konkrétne galektín-3 regulujúci mnohé fyziologické procesy vrátane adhézie, migrácie, imunitnej funkcie a zápalovej

aktivácie makrofágov je vo zvýšenej forme exprimovaný pri hepatálnej fibróze.

Prebiehajú experimenty s GR-MD-02, komplexným polysacharidovým polymérom. Farmakologicky ide o inhibítora galektínu-3 s cieľom redukcie fibrogenézy, regresie fibrózy s následným poklesom portálneho pretlaku. Antifibrotický efekt bol preukázaný experimentálne pri NASH modeloch na diabetických myšiach. GR-MD-02 preukázal aj významný protizápalový účinok v zmysle zlepšenia balónovania hepatocytov, poklesu lobulárnej inflamácie a redukcie množstva tuku v hepatocytoch. Tento efekt je pravdepodobne spôsobený efektom na iNOS a na expresiu zápalových molekúl prozápalovo aktivovaných makrofágov. Aktuálne prebieha včasná fáza klinického skúšania zameraná na bezpečnosť, ktorá má za cieľ určenie dávky GR-MD-02 (36). Ide o sľubný terapeutický cieľ s dvojakým účinkom na zápal a fibrózu nielen pri NASH.

### Záver

NAFLD (MAFLD) sa spája s 3-násobným zvýšením rizika vzniku DM2T. Naopak platí, že pacienti s DM2T majú najvyššiu prevalenciu ochorenia vrátane NASH, pečenej fibrózy a cirhózy. Pacienti s NAFLD a DM2T trpia inzulínovou rezistenciou nielen na úrovni pečene, svalov, ale aj tukového tkaniva. Dysfunkčné tukové tkanivo a IR vedú k zvýšeniu lipolýzy a prispievajú k ektopickej akumulácii tukov, lipotoxicite a poškodeniu hepatocytu. Excesívne množstvo voľných mastných kyselín je dôležitým zdrojom zápalu, oxidatívneho stresu, mitochondriálnej dysfunkcie, porušenej metabolizácie tukov, aktivácie fibrogenézy cestou hviezdicových pečeňových buniek. Fibróza smerujúca k cirhóze je kľúčom na stratifikáciu rizika a znakom progresívnej formy ochorenia – NASH. Nadbytok lipidov, chronická hyperglykémia, následná lipotoxicita a glukotoxicita svojím pôsobením vedú k poruche intracelulárnych metabolických dráh lipidov a sacharidov, v konečnom dôsledku znamenajú pre dysfunkčnú bunku smrť. Glukotoxicita a lipotoxicita sú úzko spojené, obe prispievajú k detriorácii inzulínovej rezistencie a poruche sekrécii inzulínu. Popri režimovej liečbe

práve farmaká zo skupiny antidiabetík znamenajú potenciálne zaujímavý terapeutický cieľ aj pre pacientov s NASH. Ide hlavne o GLP-1 receptorové agonisty a inhibítory SGLT-2 (sodíkovo-glukózoového kotransportéra 2). Avšak k úspešnému použitiu potenciálne efektívnej farmakoterapie bude viesť ešte dlhá cesta.

Autor nie je v konflikte záujmov.

### Literatúra

- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin. Proc.* 1980;55:434-438.
- Beringer A, Thaler H. Relationships between diabetes mellitus and fatty liver [German]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1970;95:836-838.
- Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998;114:842-845.
- Marchesini G, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am. J. Med.* 1999;107:450-455.
- Marchesini G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844-1850.
- Sorensen HT, Mellemkjaer L, Jepsen P, et al. Risk of cancer in patients hospitalized with fatty liver - A Danish cohort study. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2003;36:356-359.
- Younossi Z, Tacke F, Arrese M, et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology* 2019;69:2672-2682.
- Chalasan N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55(6):2005-2023. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.25762>
- McCullough AJ. Pathophysiology of Nonalcoholic Steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(Suppl1):S17-S29. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.mcg.0000168645.86658.22>
- Bhala N, Angulo P, van der Poorten D, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study. *Hepatology* 2011;54(4):1208-1216. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.24491>
- Valenti L, Romeo S, Nobili V, et al. Destined to develop NAFLD? The predictors of fatty liver from birth to adulthood. *J Hepatol.* 2016;65(4):668-670. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.06.010>
- Liu Y-L, Patman GL, Leathart JB, et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C>G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2014;61(1):75-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.02.030>
- Bugianesi E, Gastaldello A, Vanni E, Gambino R, Cassader M, Baldi S, et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia* 2005;48:634-642. [online]. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1682-x>
- McPherson S, Hardy T, Henderson E, et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol.* 2015;62(5):1148-1155. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.034>
- Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44(4):865-873. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.21327>

16. Hallsworth K, Hollingsworth KG, Thoma C, et al. Cardiac structure and function are altered in adults with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2013;58(4):757-762. DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.11.015>>
17. Chen HP, Shieh JJ, Chang CC et al. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies. *Gut* 2013;62(4):606-615. DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301708>>
18. Reepersertuk S, Björnsson E, Enders F, et al. NAFLD fibrosis score: a prognostic predictor for mortality and liver complications among NAFLD patients. *World J Gastroenterol.* 2013;19(8):1219-1229. DOI: <<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v19.i8.1219>>
19. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B et al. FIB-4: An inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 2007;46(1):32-36. DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.21669>>
20. Hannah WN Jr, Harrison SA. Effect of Weight Loss, Diet, Exercise, and Bariatric Surgery on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis.* 2016;20(2):339-350. DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2015.10.008>>
21. Jiao Y, Lu Y, Li X. Farnesoid X receptor: a master regulator of hepatic triglyceride and glucose homeostasis. *Acta Pharmacol. Sin.* 2015;36(1):44-50. doi:10.1038/aps.2014.116
22. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385(9972):956-965. doi:10.1016/S0140-6736(14)61933-4
23. Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. Molecular mechanism of PPAR $\alpha$  action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2015;62(3):720-733. doi:10.1016/j.jhep.2014.10.039
24. Ratziu V, Harrison SA, Francque S, et al. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\alpha$  and - $\delta$ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology* 2016;150(5):1147-1159.e5. doi:10.1053/j.gastro.2016.01.038
25. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. *N. Engl. J. Med.* 2010;362(18):1675-1685. doi:10.1056/NEJMoa0907929
26. Berres M-L, Koenen RR, Rueland A, et al. Antagonism of the chemokine Ccl5 ameliorates experimental liver fibrosis in mice. *J. Clin. Invest.* 2010;120(11):4129-4140. doi:10.1172/JCI41732
27. Zimmermann HW, Tacke F. Modification of chemokine pathways and immune cell infiltration as a novel therapeutic approach in liver inflammation and fibrosis. *Inflamm. Allergy Drug Targets* 2011;10(6):509-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22150762>. Accessed November 6, 2017.
28. Friedman S, Sanyal A, Goodman Z, et al. Efficacy and safety study of cenicriviroc for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis in adult subjects with liver fibrosis: CENTAUR Phase 2b study design. *Contemp. Clin. Trials* 2016;47:356-365. doi:10.1016/j.cct.2016.02.012
29. Leikin-Frenkel A, Gonen A, Shaish A, et al. Fatty Acid Bile Acid Conjugate Inhibits Hepatic Stearoyl Coenzyme A Desaturase and Is Non-atherogenic. *Arch. Med. Res.* 2010;41(6):397-404. doi:10.1016/j.arcmed.2010.09.001
30. Goldiner I, van der Velde AE, Vandenberghe KE, et al. ABCA1-dependent but apoA-I-independent cholesterol efflux mediated by fatty acid-bile acid conjugates (FABACs). *Biochem. J.* 2006;396(3):529-536. doi:10.1042/BJ20051694
31. Safadi R, Konikoff FM, Mahamid M, et al. The Fatty Acid-Bile Acid Conjugate Aramchol Reduces Liver Fat Content in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014;12(12):2085-2091.e1. doi:10.1016/j.cgh.2014.04.038
32. Armstrong MJ, Hull D, Guo K, et al. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *J. Hepatol.* 2016;64(2):399-408. doi:10.1016/j.jhep.2015.08.038
33. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387(10019):679-690. doi:10.1016/S0140-6736(15)00803-X
34. Kagan HM. Lysyl Oxidase: Mechanism, Regulation and Relationship to Liver Fibrosis. *Pathol. Res. Pract.* 1994;190(9-10):910-919. doi:10.1016/S0344-0338(11)80995-7
35. Sanyal A, Abdelmalek MF, Diehl AM, et al. Efficacy and safety of simtuzumab for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with bridging fibrosis or cirrhosis: results of two phase 2b, dose-ranging, randomized, placebo-controlled trials. *J. Hepatol.* 2017;66(1):S54. doi:10.1016/S0168-8278(17)30370-7
36. Harrison SA, Marri SR, Chalasani N, et al. Randomised clinical study: GR-MD-02, a galectin-3 inhibitor, vs. placebo in patients having non-alcoholic steatohepatitis with advanced fibrosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016;44(11-12):1183-1198. doi:10.1111/apt.13816

**MUDr. Marek Rác, PhD.**

Interná klinika, FN Nitra  
Špitálska 6, 950 01 Nitra  
racmarek@gmail.com