

Pragmatické využitie neinvazívnej diagnostiky nealkoholovej metabolickej tukovej choroby pečene a liečba NASH

M. Rác, L. Skladaný

Súhrn

Nealkoholová tuková choroba pečene (non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD) postihuje až tretinu dospelých populácie. Je charakterizovaná zvýšenou akumuláciou tukov v pečeni. Histologicky býva rozpoznaná pre makrovezikulárny typ steatózy. Klinický priebeh choroby dovoľuje principiálne delenie na dva fenotypy. Nealkoholovú steatózu (non-alcoholic fatty liver – NAFL) sprevádza steatóza pečene, prakticky bez zápalového postihnutia a fibrózy. Druhý subtyp je nealkoholová steatohepatitída (non-alcoholic steatohepatitis – NASH). NASH sprevádza steatóza, ku ktorej sa pridáva poškodenie hepatocytov, balónovanie, inflamácia a fibrogenéza. Predstavuje progresívnu formu ochorenia s fibrogenézou, rizikom vzniku cirhózy a následne jej komplikácií. Diabetes mellitus 2. typu a obezita sa spájajú s NASH a predstavujú významný rizikový faktor progresie. Kľúčovým patofyziologickým mechanizmom je inzulínová rezistencia. Neinvazívna diagnostika by mala slúžiť v primárnej sfére na identifikáciu pacientov s rizikom rozvoja NAFLD, v sekundárnej a terciárnej sfére na identifikáciu pacientov s nepriaznivou prognózou. Objasnenie patogenézy NAFLD viedlo k vývoju nových tried liekov, ako aj k opätovnému použitiu v súčasnosti dostupných molekúl. Prístup vo farmakoterapii sa zameriava na dve oblasti – akumuláciu pečenej tukovej hmoty a výsledný metabolický stres s kaskádou inflamačných procesov s fibrogenézou. Práve tieto patofyziologické deje sú relevantné z pohľadu mechanizmu účinku potenciálnej farmakoterapie.

Kľúčové slová

metabolický syndróm – NAFLD – patogenéza – diagnostika – terapia

Summary

Pragmatic use of non-invasive diagnostics of non-alcoholic metabolic fatty liver disease and NASH treatment. Non-alcoholic fatty liver disease affects up to one-third of the adult population. It is characterised by an increased accumulation of fat in the liver cells. From a histological point of view, it can be identified for macrovesicular steatosis. The clinical course of the disease allows it to be classified into two phenotypes. Non-alcoholic fatty liver (NAFL) is accompanied by hepatic steatosis and virtually no inflammation and fibrosis. The second subtype is non-alcoholic steatohepatitis (NASH). NASH is accompanied by steatosis, to which hepatocyte damage, ballooning, inflammation and fibrogenesis are added. NASH represents a progressive form of the disease with fibrinogenesis and risk of the development of cirrhosis and, subsequently, complications of cirrhosis. Type 2 diabetes mellitus and obesity are associated with NASH and represent a significant risk factor in terms of progression. Insulin resistance is a critical pathophysiological mechanism. In the primary setting, non-invasive diagnostics should serve to identify patients at risk of NAFLD development and, in the secondary and tertiary settings, to identify patients with an unfavourable prognosis. An understanding of NAFLD pathogenesis has led to the development of new classes of drugs as well as the reuse of currently available molecules. In pharmacotherapy, the approach is focused on two areas: the accumulation of liver fat and resulting metabolic stress with a cascade of inflammatory processes with fibrinogenesis. In terms of the mechanism of action of the potential pharmacotherapy, only these pathophysiological processes are relevant.

Key words

Metabolic syndrome – NAFLD – pathogenesis – diagnostics – therapy

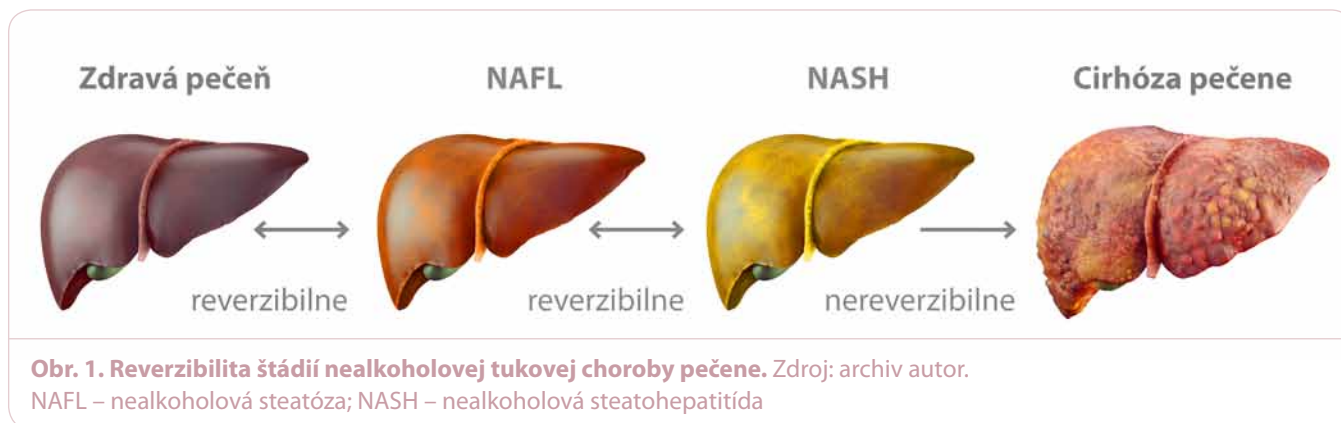
ÚVOD

V súčasnosti je vyše polovica dospelých európskej populácie obézná alebo má nadváhu, enormne narastá počet pacientov s metabolickým syndrómom (MS) a diabetikov 2. typu. Obezita, diabetes mellitus 2. typu (DM2) a MS sú známe rizikové faktory vzniku nealkoholovej tukovej choroby pečene (non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD). NAFLD predstavuje peče-

ňovú manifestáciu MS. Prevalencia NAFLD kopíruje nárast obezity, DM2 a MS. **NAFLD je aktuálne najrozšírenejším ochorením pečene vo vyspelých krajinách sveta.** Vysoká prevalencia a jej neustále rastúci trend predstavujú potenciálne riziko pečenej komplikácie pre veľkú časť populácie. Bremeno NAFLD sa neobmedzuje na morbiditu a mortalitu priamo spojenú s chorobou pečene. Väčšina úmrtí

pacientov s NAFLD nenastáva v dôsledku choroby pečene, ale najmä pre srdcovo-cievne a nádorové ochorenia.

Nadváha, obezita a DM2 predstavujú nezávislý rizikový faktor progresie fibrózy. NAFLD je potenciálne nebezpečné ochorenie, ktoré môže progredovať do cirhózy a následne vyústiť do jej komplikácií. Obávanou a pomerne častou komplikáciou býva hepatocelulárny karcinóm (HCC).



Obr. 1. Reverzibilita štádií nealkoholovej tukovej choroby pečene. Zdroj: archiv autor.
NAFL – nealkoholová steatóza; NASH – nealkoholová steatohepatitída

PREVALENCIA

So vzostupom prevalencie obezity, DM2 a MS rastie priamoúmerne aj prevalencia NAFLD [1]. **Prevalencia NAFLD sa pohybuje v bežnej populácii na úrovni 30 – 35 %** [2] a narastá v populácii diabetikov a obéznych. Až 70 % pacientov s DM2 má prítomnú NAFLD. U pacientov podstupujúcich bariatrický výkon z dôvodu obezity má približne 80 % steatózu (NAFL), 37 – 70 % z nich nealkoholovú steatohepatitídu (NASH), 30 % pečňovú fibrózu a 10 % rozvinutú pečňovú cirhózu [3]. Prevalencia NASH dosahuje v rozvinutých krajinách približne 2 – 6 % [4]. NAFLD predstavuje významnú príčinu pečňovej cirhózy a jej komplikácií, vrátane zlyhávania pečene a rozvoja HCC. Mortalita pacientov s NAFLD je oproti bežnej populácii významne vyššia [5]. Najčastejšími príčinami mortality sú kardiovaskulárne (KV) ochorenia, nádorové ochorenia a ochorenia pečene. Odhaduje sa, že asi polovica všetkých kryptogénnych cirhóz pripadá na NASH.

PATOGENÉZA NAFLD

Patogenetickým faktorom spájajúcim obezitu, DM2, artériovú hypertenziu, dyslipidémiu, endotelovú dysfunkciu

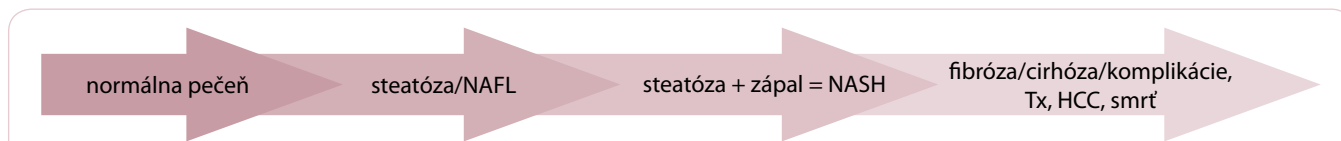
s metabolickou NAFLD je inzulínová rezistencia (IR). Základným patologickým procesom pri vzniku NAFLD je akumulácia tuku v parenchýme pečene. Patogenéza je multifaktorová, pozostáva z externých environmentálnych faktorov, genetických a behaviorálnych faktorov. Hlavné faktory prispievajúce k rozvoju NAFLD sú kaloricky hutná strava, sedentarita a nedostatok pohybu (inaktivita), genetické faktory a endotoxémia z mikrobiómu tráviaceho traktu [6]. Prítomnosť faktorov nezdravého životného štýlu, nízkej fyzickej aktivity a vysoký kalorický príjem vedú k masívnemu zväčšeniu tukového tkaniva a k inzulínovej rezistencii. Dochádza k zvýšeniu tukových zásob v pečeni. Významnú úlohu zohráva aj črevná mikróflóra. Obezita, inzulínová rezistencia a zápalové procesy v parenchýme pečene sú perpetuované toxickými faktormi pôsobiacimi z gastrointestinálneho traktu. Nezastupiteľná je primárna úloha genetických faktorov. Známe sú genetické polymorfizmy asociované so zvýšením rizika progresie NASH a vzniku hepatocelulárneho karcinómu [7].

Dnešné chápanie patofyziológie NASH vychádza z excesívnej akumulácie tukov a vzniku viscerálnej adipo-

zity v teréne inzulínovej rezistencie. V jej dôsledku dochádza k odbrzdzeniu lipolýzy a zvýšeniu prísunu voľných mastných kyselín do pečene. Hyperglykémia a hyperinzulinémia vedú priamo v pečeni k poruche metabolizovania mastných kyselín, k inhibícii odbúravania lipidov betaoxidáciou. Chronický nadbytok mastných kyselín vyúsťuje do tvorby toxických derivátov, ktoré vytvárajú tlak na bunky pečene a dochádza k funkčnej poruche endoplazmatického retikula a mitochondrií, k lipotoxicite. Početné tukové molekuly vedú k poškodeniu pečene cez mnohé metabolické cesty. Ako najdôležitejšie sa javia oxidačný stres, porucha mitochondrií, stres endoplazmatického retikula a apoptotické deje. Patologické deje vedú k poškodeniu buniek pečene a k zápalu. Odpoveď býva „negatívne“ modulovaná hormonálnou aktivitou tukového tkaniva. V horizonte chronického priebehu vedú uvedené deje k rozvoju fibrózy.

PRIRODZENÝ VÝVOJ NEALKOHOLOVEJ TUKOVEJ CHOROBY PEČENE

NAFLD je definovaná excesívnou akumuláciou tuku v pečeni. Je kauzálne spätá s inzulínovou rezistenciou. Defi-



Obr. 2. Progresia nealkoholovej tukovej choroby pečene.

NAFL – nealkoholová steatóza; NASH – nealkoholová steatohepatitída; HCC – hepatocelulárny karcinóm

nuje ju prítomnosť pečenej steatózy vo > 5 % hepatocytov zistených histologickou analýzou, event. vyšetrením frakcie tuku magnetickou rezonanciou (NMR).

NAFLD zahŕňa dve odlišne sa správajúce klinické jednotky s rozdielnou prognózou – NAFL a NASH. Jej široké klinické spektrum sa kryje s rôznym stupňom závažnosti ochorenia – pečňovou fibrózou, cirhózou a hepatocelulárnym karcinómom (obr. 1).

Toto spektrum chorôb reprezentuje všetky štádiá a prirodzený priebeh ochorenia. Jednoduchá steatóza predstavuje pomerne stabilnú chorobu, s pomalou progresiou, naopak, NASH reprezentuje agresívnejšiu formu choroby. NASH sa na rozdiel od NAFL spája s rýchlou progresiou choroby a prudkým nárastom celkovej mortality (obr. 2). Nárast hepatálnej mortality je viac než desaťnásobný [8]. **Obsah tuku v pečeni klesá s progresiou ochorenia, preto pri pokročilých formách môže byť NASH poddiagnostikovaná.** Až 50 – 75 % kryptogénnej cirhózy pečene pripadá na nediagnostikovanú NAFLD [9]. Asi tretina pacientov s histologicky diagnostikovanou NASH má v čase stanovenia diagnózy pokročilú fibrózu až cirhózu. Pacienti so známou diagnózou DM2 majú viac než dvojnásobné riziko vzniku komplikácií pečenej choroby (cirhóza, zlyhávanie pečene, varikózne krvácanie, transplantácia pečene, HCC) oproti nediabetikom [10]. Faktory zvyšujúce riziko progresie choroby sú vek nad 45 rokov, prítomnosť DM2, obezita, artériová hypertenzia, hyperferitinémia.

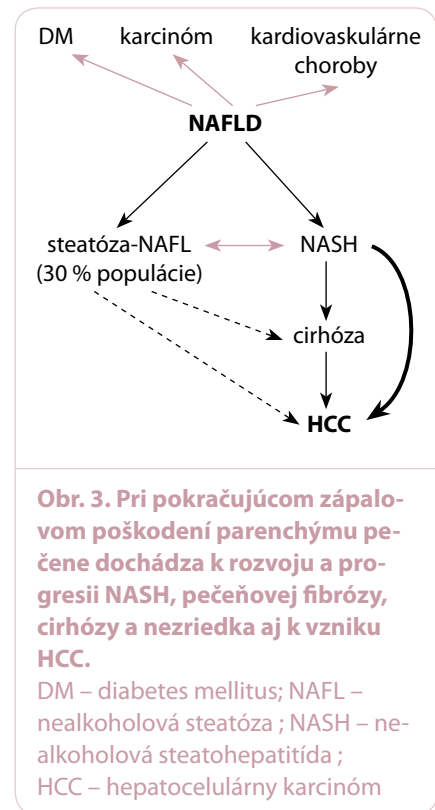
NEALKOHOLOVÁ TUKOVÁ CHOROBA PEČENE A KLINICKÉ SÚVISLOSTI

Pri patologickej akumulácii tuku v pečeni dochádza k poruche pečenej homeostázy glukózy a lipidov. Hlavný účinok inzulínovej rezistencie sa spája s kompenzatórnou hyperinzulinémiou, ktorá pôsobí na senzitivné tkanivá v závislosti od ich primárnej funkcie. Pečeň predstavuje kľúčové miesto účinku in-

zulínu. Je hlavným miestom endogénnej syntézy glukózy, hlavným riadiacim centrom a miestom metabolizmu lipidov. V neposlednom rade miestom degradácie inzulínu. Inzulínová rezistencia spojená so zníženou senzitivitou na inzulín spôsobuje deficit schopnosti inzulínu suprimovať glykolýzu a stimulovať elimináciu glukózy v periférii. Na prekonanie inzulínovej rezistencie a na zachovanie normálnej metabolickej funkcie má slúžiť nadmerná produkcia inzulínu – kompenzačná hyperinzulinémia. Hyperinzulinémia vedie k patologickým dejom, ktoré sa priamo podieľajú na inhibícii apoptózy a zvýšení mitogenézy. Inzulínová rezistencia priamo akceleruje a perpetuuje fibrogenézu a hepatokarcinogézu.

Tukové tkanivo nepredstavuje len pasívnu zásobárňu energie, ale predstavuje hormonálne aktívny orgán. Secernuje množstvo na adipocyty špecifických proteínov, adipocytokínov a ďalších hormónov so širokým spektrom fyziologických efektov. Adipocytokíny, medzi ktoré patria TNF-alfa, rezistín, leptín, adiponektín, účinkujú na lokálnej (autokrinnej/parakrinnej) a systémovej (endokrinnej) úrovni. Zhoršením inzulínovej rezistencie vedú k inhibícii apoptózy, k zvýšeniu bunkovej proliferácie a angiogenézy. Zvýšené uvoľňovanie voľných mastných kyselín z tukového tkaniva za stavu porušenej inzulínovej senzitivity vedie k progresívnemu poškodeniu pečene. Lipotoxicita predstavuje významný faktor vzniku dysfunkcie hepatocytu. Perpetuáciou reparačných a regeneračných dejov pri pokračujúcom zápalovom poškodení parenchýmu pečene dochádza k rozvoju a progresii NASH, pečenej fibrózy, cirhózy a nezriedka aj k vzniku HCC (obr. 3).

Ukazuje sa, že liečba inzulínovej rezistencie a hyperinzulinémie môže zohrať kritickú úlohu v prevencii – chemoprolaxii hepatokarcinogenézy. Existujú dáta, ktoré potvrdzujú, že používanie inzulínových senzitizederov môže mať vplyv na redukciu rizika vzniku HCC. Metformín zlepšujúci inzulínovú senzitivitu má priamy antiproliferatívny účinok inhibič-



ným pôsobením na onkogénne dráhy (mTOR) [11]. Liečba inzulínovým senzitizederom môže viesť k poklesu rizika vzniku ochorenia a k zlepšeniu prognózy pacienta s HCC [12]. Riziko vzniku HCC sa môže znížiť správnym používaním statínov. Zdá sa, že ich užívanie diabetikmi môže viesť nielen k redukcii rizika vzniku, ale aj k spomaleniu progresie ochorenia a predĺženiu prežívania pacientov s touto diagnózou [13].

TERAPEUTICKÝ POTENCIÁL TRADIČNÝCH MOLEKÚL

Použitie tradičných molekúl s komplexným hepatoprotektívnym účinkom môže priniesť benefit v zmysle ovplyvnenia inflamačných procesov a fibrogenézy.

Silymarín je komplexná zmes pozostávajúca zo 7 flavonolignanov a flavonoidov. Získava sa vo forme extraktu zo semena *Silybum marianum* (pestreca mariánskeho). Hlavnou účinnou zložkou je silymarín/silybín s pozitívnymi biologickými účinkami. Využitie nachádza pri pestrej paletе ochorení pečene, hlavne pri chronických ochoreniach vo všetkých štádiách, vrátane pečeno-

vej cirhózy. Využíva sa účinok protizápalový, imunomodulačný, antioxidantný, metabolicko-regulačný, antiscavengerový a v neposlednom rade aj antifibrotický [14]. Biologický efekt pri NAFLD antagonizuje progresiu ochorenia na úrovni viacerých biologických ciest. Zasaahuje ciele na úrovni oxidatívneho stresu, inzulínovej rezistencie, akumulácie tukov a mitochondriálnej dysfunkcie [15].

Ursodeoxycholová kyselina (UDCA) je fyziologická steroidová, choleretická, hydrofilná žľčová kyselina. Liečebne sa využíva jej hepatoprotektívny efekt.

UDCA pôsobí modifikujúco na zloženie žľčových kyselín, znižuje podiel endogénnych hydrofóbných žľčových kyselín za zvýšenia proporcie netoxických hydrofilných. Má choleretický efekt, taktiež cytoprotektívny, antiapoptotický a imunomodulačný. Vzhľadom na komplexný vplyv je UDCA molekulou s pozitívnym účinkom v liečbe NASH, hlavne v kombinácii s vitamínom E [16].

Samotná pečeň postihnutá tukovou chorobou produkuje množstvo prozápalových a proaterogénnych cytokínov, koagulačných faktorov a adhézných molekúl, ktoré sú priamo zapojené do patogenézy aterosklerózy a dysfunkcie myokardu. Na jednej strane môžeme NAFLD priamo považovať za marker adipozity a inzulínovej rezistencie, na strane druhej kompenzátna hyperinzulinémia a zvýšený prísun prekursorov lipidov mení pečeň na „fabriku“ produkujúcu tuky. Uzatvára sa tak patologický „začarovaný“ kruh. Prvou dôležitou klinickou implikáciou je zvýšené riziko vzniku a rozvoja aterosklerotických plátov v cievach. Sonograficky diagnostikovaná NAFLD sa spája so zvýšením koronárneho kalciového skóre [17]. NAFLD sprevádzajú včasné morfológické zmeny ľavej komory srdca, diastolická dysfunkcia a porucha metabolizmu myokardu [18]. Prevalencia koronárnej aterosklerotickej choroby, cerebrovaskulárnej, ako aj periférnej cievnej choroby sa pri NAFLD významne zvyšuje nezávisle od tradičných rizikových faktorov [19].

DIAGNOSTIKA

Pečeňová biopsia je zásadná pre jednoznačnú diagnostiku NASH. Poskytuje jednoznačnú diferenciáciu NAFL od NASH. 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 by mala slúžiť jednak 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 významný pokles počtu pečeňových biopsií. Zobrazenie pečene ultrazvukom slúži ako prvolíniová diagnostická modalita pri NAFLD. Problémom ultrazvukovej diagnostiky je limitovaná senzitivita pri miernom stupni steatózy. Potvrdenie stredného a ťažkého stupňa steatózy však deteguje rovnako spoľahlivo ako počítačová tomografia (CT). Nadstavbovou diagnostikou môžeme kvantifikovať frakciu tuku v pečeni, čo má využitie aj pri monitoringu efektu liečby. Najpresnejšiu informáciu spomedzi dostupných neinvazívnych metódik ponúka magnetická rezonancia (proton density fat fraction – PDFF, magnetická rezonančná spektroskopcia – 1H MRS). Zobrazovacia technika využívajúca atenuáciu signálu (controlled attenuation parameter – CAP) môže spoľahlivo umožniť kvantifikáciu stupňa steatózy.

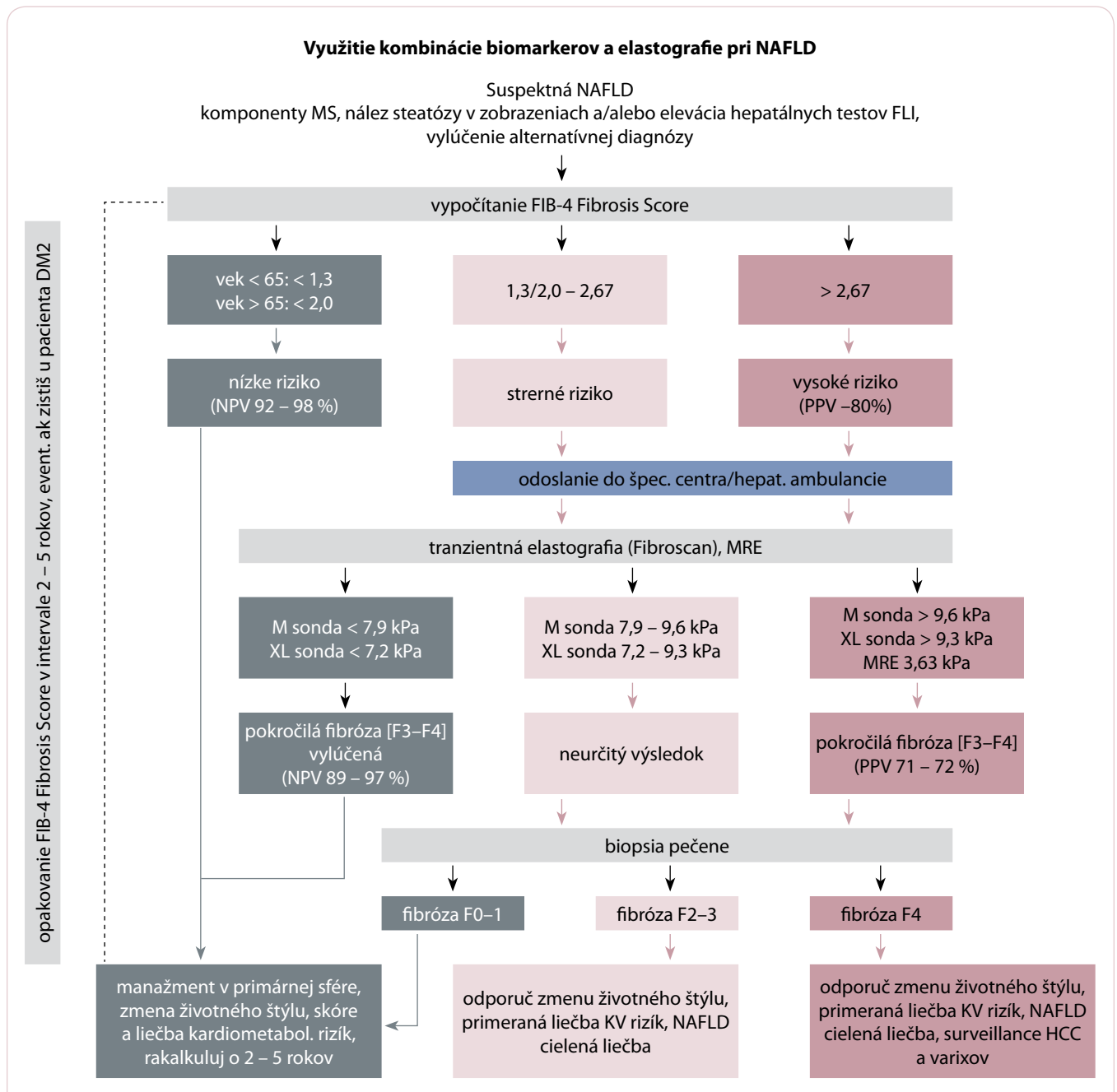
Pre použitie v primárnej sfére na identifikáciu rizikových jedincov však najlepšie poslúžia algoritmy, jednoduché validované skórovacie systémy založené na antropometrických údajoch a vybraných laboratórnych parametroch (napríklad Fatty Liver Index – FLI). Praktické diagnostické využitie FLI je dostupné v rámci novovyvinutej hepalkulacki (www.hepalkulacka.sk).

Diagnostika NASH vyžaduje biopsiu a histologický obraz steatohepatitidy. Neexistuje validovaný neinvazívny

test, ktorý by umožnil jej neinvazívnu diagnostiku.

Fibróza pečene je najzávažnejší prognostický ukazovateľ pri NAFLD. Koreluje nielen s pečeňovou, ale aj nepečeňovou mortalitou. Prítomnosť pokročilej pečeňovej fibrózy identifikuje pacientov vyžadujúcich intenzívny diagnostický a terapeutický prístup.

Mnohé sérologické markery poskytujú spoľahlivú informáciu potrebnú na posúdenie stupňa fibrózy pečene v korelácii s histologickým vyšetrením. Akceptovateľnú diagnostickú presnosť ponúkajú mnohé pomerne jednoduché skórovacie systémy – NFS (NAFLD Fibrosis Score) a FIB-4 (Fibrosis 4 Calculator), ktoré boli validované v širokej populácii pacientov s NAFLD. Oba spomenuté a ďalšie (NFS, FIB-4, ELF, FibroTest) predikujú celkovú mortalitu, KV mortalitu a pečeňovú mortalitu [20,21]. Ich praktické využitie má slúžiť na vylúčenie pokročilej pečeňovej fibrózy. Využitie vybraných indexov a interpretáciu výsledkov ponúka už spomínaná hepalkulacka. Ide o nástroj slúžiaci na pragmatickú diagnostiku vytvorený v súčinnosti so Slovenskou hepatologickou spoločnosťou. **Takto sa v rámci stratifikácie umožní vyselektovanie nízkorizikových pacientov** (obr. 4). Zo zobrazovacích techník sa pri určovaní stupňa fibrózy osvedčilo meranie elasticity/tuhosti parenchýmu pečene. Elasticita parenchýmu kopíruje histologický stupeň pečeňovej fibrózy a slúži ako náhradný neinvazívny marker fibrózy. Ultrazvuková elastografia je široko dostupná 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. Najnovšou dostupnou metódou a aj najpresnejšou je MR elastografia, nakoľko umožňuje odmerať elasticitu v ohraničenej časti, ale poskytuje aj obraz o tuhosti vo forme farebnej mapy celej pečene.



Obr. 4. Diagnostická schéma – praktické využitie kombinácie biomarkerov a elastografie pri NAFLD.

NAFLD – nealkoholová steatóza; FLI – Fatty Liver Index; DM2 – diabetes mellitus 2. typu; MRE – magnetická rezonancia; HCC – hepatocelulárny karcinóm

LIEČBA

Napriek spoznaniu patofyziologických dejov spoločných pre MS a NAFLD stále chýba prelomová stratégia v zmysle ich účinnej prevencie a liečby. Súčasťou účinnej stratégie je ovplyvnenie nevhodného životného štýlu – sedentárneho správania, nedostatočnej fyzickej aktivity a zlých stravovacích návykov.

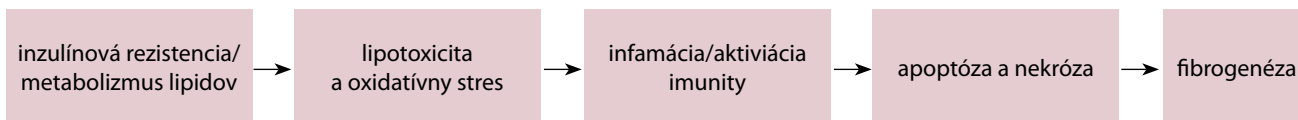
REŽIMOVÉ OPATRENIA, FYZICKÁ AKTIVITA, DIÉTA

Za prvý krok v liečbe NAFLD treba považovať redukciu telesnej hmotnosti diétnymi a režimovými opatreniami. Pokles hmotnosti o 7 % prináša histologicky preukázateľné zmeny v stupni závažnosti NASH. **Pokles telesnej hmotnosti o 10 % sa spája s takmer univerzálnym účinkom na NASH** – dochádza

k vymiznutiu NASH v histologickom obraze a pozorovalo sa zlepšenie štádia fibrózy minimálne o jeden stupeň [22].

FARMAKOLOGICKÁ LIEČBA – VYHLIADKY DO BUDÚCNOSTI

Hlavným pilierom liečby NAFLD je redukcia hmotnosti. Klinická prax potvrdzuje, že dosiahnuť ju a najmä udržať zredukovanú hmotnosť je veľmi



Obr. 5. Perspektívne ciele liečby.

náročné. Z toho vyplýva ešte naliehajúca 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 pečenevého tuku a výsledný metabolický stres s kaskádou inflamačných procesov s fibrogenézou. 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 na lieky ovplyvňujúce patologické deje v pečeni (zápal, fibrogenéza). V ideálnom prípade niektoré molekuly môžu patriť do oboch skupín.

POĎĽA MECHANIZMU ÚČINKU ROZLIŠUJEME PÄŤ SKUPÍN LIEKOV (OBR. 5):

1. lieky ovplyvňujúce nadmerný príjem a utilizáciu substrátov, lieky ovplyvňujúce hmotnosť (napr. agonisty PPAR, t. j. peroxisome proliferator-activated receptor α/δ), agonisty GLP-1 (glucagon-like peptid-1) receptorov, lieky ovplyvňujúce blokádu kanabinoidových receptorov, TGR5, FXR;
2. inzulínové senzitivizéry;
3. ostatné antidiabetiká;
4. lieky pôsobiace proti zápalu (CCR 2/5 inhibícia, anti-TNF, IL-17);
5. lieky pôsobiace proti fibróze (LOXL2, inhibícia CCR2/5, inhibícia galektínu).

AGONISTY FARNESOIDOVÉHO X RECEPTORA

Aktivácia farnesoidového X receptora (FXR) vedie primárne k redukcii syntézy

žľových kyselín z cholesterolu s poklesom množstva cirkulujúcich toxických žľových kyselín. Prvým agonistom FXR je obeticholová kyselina (OCA). Aktivácia FXR vedie k poklesu hepatálnej produkcie glukózy, útlmu lipogenézy, zosilneniu beta-oxidácie mastných kyselín a k zlepšeniu periférnej inzulínovej senzitivity. Pri NASH nesie so sebou protizápalový a antifibrotický účinok [23].

AGONISTY PPAR ALFA/DELTA A ELAFIBRANOR

Elafibranor je duálny agonista receptorov PPAR α/δ . PPAR δ vykazuje metabolický regulačný efekt ovplyvňujúci betaoxidáciu mastných kyselín, inhibíciu pečenevej lipogenézy a redukcii glukogenézy. PPAR α reguluje mitochondriálnu betaoxidáciu mastných kyselín. Má významný protizápalový efekt. Pozitívny antifibrotický efekt nezávisí od metabolických abnormalít a IR [24]. U pacientov s MS, obezitou, IR zlepšuje periférnu a hepatálnu inzulínovú senzitivitu, dyslipidémiu, výsledky hepatálnych testov a zápalový efekt [25].

INZULÍNOVÉ SENZITIZÉRY

IR pri NASH spôsobuje excesívnu akumuláciu lipidov v pečeni, hrá kľúčovú úlohu v rozvoji steatohepatitídy a pri progresii fibrózy. Glitazóny redukujú ukládanie tukov v orgánoch a zvyšujú citlivosť na inzulín. Pioglitazón zlepšuje histologický nález pri NASH. Pozoroval sa jeho pozitívny vplyv na aktivitu transamináz a zlepšenie inzulínovej senzitivity [26]. Použitie metformínu nemá zásadný vplyv na histologické zmeny pri NASH. Existujú limitované dáta podporujúce antitumorigénny efekt metformínu pri vzniku HCC.

CHEMOKÍNY A CENICRIVIROC

Chemokínové receptory CCR2 a CCR5 sú dôležité pri vzniku a podporovaní zápalu a fibrogenézy v pečeni a tukovom tkanive [27]. Cenicriviroc znižuje aktiváciu, migráciu a infiltráciu poškodennej pečene prozápalovými monocytmi. Antagonizmus CCR2 a CCR5 vedie k redukcii fibrogenézy [28].

KONJUGÁTY MASTNÝCH A ŽĽOVÝCH KYSELÍN

Antisteatogénny efekt aramcholu spôsobuje inhibícia stearyl-CoA desaturázy-1 (SCD-1) [29]. Uvedený efekt znižuje tvorbu a zásoby mononenasýtených mastných kyselín a triacylglycerolov. Aramchol pôsobí antiaterogénne, v pečeni redukuje obsah tuku [30,31].

INKRETÍNOVÉ MIMETIKÁ A LIRAGLUTID

Receptor GLP-1 v pečeni je prostredníkom na zlepšenie hepatálnej inzulínovej senzitivity. Metabolické štúdie preukázali pri NAFLD pokles hepatálnej lipogenézy, lipolýzy v tukovom tkanive a hepatálnej tvorby glukózy po podaní liraglutidu [32]. Pri liečbe liraglutidom sa pozoroval ústup NASH a menej častá progresia fibrózy [33].

LÁTKY PÔSOBIACE ANTIFIBROTICKY, SIMTUZUMAB, INHIBÍTORE GALEKTÍNU-3

Terapeutickým cieľom antifibroticky pôsobiacej molekuly je spomalenie alebo zvrátenie pečenevej fibrogenézy, oddialenie vzniku cirhózy a jej komplikácií. Simtuzumab je humanizovaná monoklonálna protilátka IgG4. Aktuálne prebiehajú klinické štúdie s cieľom preukázať redukcii fibrózy a ovplyvniť portálnu hypertenziu [34]. Inhibíciou galek-

tínu-3 dochádza k ovplyvneniu adhézie, migrácie, imunitnej funkcie a zápalovej aktivácie makrofágov.

ZÁVER

NAFLD je civilizačným ochorením, no-vodobou epidémiou, ktorá postihuje viac než tretinu populácie. Jej progresívna forma NASH sa spája s fibrózou. NAFLD/NASH predstavuje významnú príčinu pečenej cirhózy a jej komplikácií, vrátane zlyhávania pečene a rozvoja hepatocelulárneho karcinómu. Progresívna fibrogenéza sa odráža v riziku vzniku komplikácií. Prítomnosť fibrózy identifikuje a označuje rizikóvu skupinu pacientov, ktorá vyžaduje intenzívnu snahu s cieľom dosiahnuť primeranú telesnú hmotnosť, metabolickú kontrolu a event. regresiu fibrózy so zameraním na redukciiu rizika vzniku pečenej, KV komplikácií ako aj neoplázií, vrátane HCC. Na daný účel bola vyvinutá hep kalkulačka na www.hep-kalkulacka.sk. Tento moderný portál/nástroj združuje v jednej aplikácii viaceré indexy. V teréne, aj pre lekárov prvého kontaktu, ponúka jednoduchú a praktickú pomôcku slúžiacu na diagnostiku NAFLD a výsledné indexy poskytnú spoľahlivú informáciu o stupni fibrózy.

Literatúra

- 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: 10.1002/hep.25762.
- Trant TT, Changsri C, Shackleton C et al. Living donor liver transplantation: Histological abnormalities found on liver biopsies of apparently healthy potential donors. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21(2): 381–383. doi: 10.1111/j.1440-1746.2005.03968.x.
- Gholam PM, Flancbaum L, Machan JT et al. Non-alcoholic fatty liver disease in severely obese subjects. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(2): 399–408. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.01041.x.
- McCullough AJ. Pathophysiology of non-alcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40 (Suppl 1): S17–S29. doi: 10.1097/O1.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: 10.1002/hep.24491.
- Valenti L, Romeo S. Destined to develop NAFLD? The predictors of fatty liver from birth to adulthood. *J Hepatol* 2016; 65(4): 668–670. doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.010.
- Liu YL, 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: 10.1016/j.jhep.2014.02.030.
- 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: 10.1002/hep.21327.
- Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010; 53(2): 372–384. doi: 10.1016/j.jhep.2010.04.008.
- Porepa L, Ray JG, Sanchez-Romeu P et al. Newly diagnosed diabetes mellitus as a risk factor for serious liver disease. *CMAJ* 2010; 182(11): E526–E531. doi: 10.1503/cmaj.092144.
- Aljada A, Mousa SA. Metformin and neoplasia: Implications and indications. *Pharmacol Ther* 2012; 133(1): 108–115. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.09.004.
- 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: 10.1136/gutjnl-2011-301708.
- Singh S, Singh PP, Singh AG et al. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013; 144(2): 323–332. doi: 10.1053/j.gastro.2012.10.005.
- Wah Kheong C, Nik Mustapha NR, Mahadeva S. A randomized trial of silymarin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15(12): 1940–1949.e8. doi: 10.1016/j.cgh.2017.04.016.
- Federico A, Dallio M, Loguercio C. Silymarin/silybin and chronic liver disease: a marriage of many years. *Molecules* 2017; 22(2): E191. doi: 10.3390/molecules22020191.
- Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2011; 54(5): 1011–1019. doi: 10.1016/j.jhep.2010.08.030.
- Sung KC, Wild SH, Kwag HJ et al. Fatty liver, insulin resistance, and features of metabolic syndrome: relationships with coronary artery calcium in 10,153 people. *Diabetes Care* 2012; 35(11): 2359–2364. doi: 10.2337/dc12-0515.
- 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: 10.1016/j.jhep.2012.11.015.
- Targher G, Bertolini L, Padovani R et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30(5): 1212–1218. doi: 10.2337/dc06-2247.
- Treeprasertsuk 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: 10.3748/wjg.v19.i8.1219.
- 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: 10.1002/hep.21669.
- 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: 10.1016/j.cld.2015.10.008.
- 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.
- Staelens B, Rubenstrunk A, Noel B et al. Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonist, GFT505, in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2013; 58(6): 1941–1952. doi: 10.1002/hep.26461.
- Cariou B, Hanf R, Lambert-Porcheron S et al. Dual peroxisome proliferator-activated receptor /agonist GFT505 improves hepatic and peripheral insulin sensitivity in abdominally obese subjects. *Diabetes Care* 2013; 36(10): 2923–2930. doi: 10.2337/dc12-2012.
- 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.
- Berres ML, 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.
- 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): 509–536.
- Leikin-Frenkel A, Gonen A, Shaish A et al. Fatty acid bile acid conjugate inhibits hepatic stearyl co-enzyme a desaturase and is non-atherogenic. *Arch Med Res* 2010; 41(6): 397–404. doi: 10.1016/j.arcmed.2010.09.001.
- 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.
- Villanova N, Moscaticello S, Ramilli S et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in

nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42(2): 473–480. doi: 10.1002/hep.20781.

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, dou-

ble-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; 387(10019): 679–690. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X.

34. Sanyal A, Abdelmalek MF, Diehl AM et al. Efficacy and safety of simtuzumab for the treatment of non-alcoholic 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.

MUDr. Marek Rác, PhD.¹
MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.²

¹ Interná klinika FN Nitra
² II. interná klinika SZU, FNsP F. D.
Roosevelta Banská Bystrica
marek.rac@me.com