

## 18 Diabetes mellitus a ochorenia pečene

Marek Rác

### 18.1 Úvod

Zaužívaný názov nealkoholová tuková choroba pečene/steatohepatitída (NAFLD – Non-Alcoholic Fatty Liver Disease/NASH – Non-Alcoholic Steatohepatitis) používajú patológovia a klinici už dlhé desaťročia, lebo NAFLD oplýva mnohými histopatologickými znakmi, ktoré pripomínali alkoholovú chorobu pečene (ALD – Alcoholic Liver Disease).

Ochorenie definovali charakteristické histologické znaky pri neprítomnosti významného príjmu alkoholu. Medzi spoločné znaky spájajúce tieto rozdielne ochorenia patria histologické vlastnosti v zmysle steatózy, steatohepatitídy, fibrózy a Malloryho teliesok. Ostatné klinické a laboratórne aspekty sa odlišujú diametrálne. Prvý popis vzťahu NAFLD a diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je starý 50 rokov a datuje sa do roku 1970. Vtedy Beringer a Thaler popísali 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 pečennú cirhózu (vs 0,84 % v bežnej populácii). Prvý krát pojem NASH použil Ludwig v roku 1980, keď demonštroval u obéznych diabetikov nekroinflamačné zmeny parenchýmu pečene. Asociácia týchto dvoch patologických stavov bola nasledujúce dekády ignorovaná. Vedci nevedeli objasniť, ako pri NAFLD vzniká v pečeni zápal. 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. Inzulínovú rezistenciu priniesol do hry Marchesini. V prelomovej práci popísal spojitosť medzi NAFLD a inzulínovou rezistenciou za pomoci HOMA (HOMeostasis Model Assessment). Svojou ďalšou prácou demonštroval, že pacienti s NAFLD majú hepatálnu inzulínovú rezistenciu. Táto práca tvorí substrát tvrdenia, že NAFLD musí byť považovaná za prejav metabolického syndrómu. Nová definícia ochorenia (MAFLD – Metabolic Associated Fatty Liver Disease) 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 váhe. Hlavný patofyziologický mechanizmus v rozvoji a progresii MAFLD je alterácia metabolizmu glukózy, lipidov pri poruche sekrécie inzulínu a inzulínovej rezistencie, ktorý vysvetľuje blízku spojitosť oboch ochorení.

### 18.2 Epidemiológia

NAFLD (MAFLD) je ochorením s rastúcou prevalenciou. Nakoľko postihuje odhadom miliardu ľudí, dopady sú nielen zdravotnícke, ale aj sociálne a ekonomické. Obavu budí najmä neustále sa zvyšujúci počet postihnutých detí a adolescentov. Tento fakt v súvislosti s pečennými, kardiovaskulárnymi a onkologickými následkami bude predstavovať enormnú záťaž do budúcnosti pre zdra-

votný systém. So vzostupom prevalencie obezity, DM2T (diabezity) a nárastom počtu komponentov MS narastá priamo úmerne aj prevalencia NAFLD. Aktuálne je celosvetovo najrozšírenejším ochorením pečene. Prevalencia je cca 2-násobne vyššia u mužov. Jednoduché vysvetlenie ponúka vyšší BMI a potencujúci efekt alkoholu. Prevalencia NAFLD v bežnej populácii sa vyskytuje na úrovni približne 30–35 %, u pacientov s DM2T je prítomná až v 70 %. Rovnako zvýšená je aj u obéznych pacientov. Postihnutí majú recipročne zvýšené riziko vzniku DM2T. Prevalencia NASH dosahuje v rozvinutých krajinách približne 2–6 %. DM2T, obezita a dyslipidémia sú principiálne faktory asociované s NAFLD (MAFLD), ktorá sa považuje za pečennú expresiu metabolického syndrómu (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. Najčastejšími príčinami mortality sú kardiovaskulárne (KV) a nádorové ochorenia a mieste tretom pečenné komplikácie.

### 18.3 Patogenéza NAFLD

Patogenetickým faktorom spájajúcim obezitu, DM2T, arteriálnu hypertenziu (AH), dyslipidémiu (DLP), endotelálnu dysfunkciu s MAFLD je inzulínová rezistencia (IR). Alterovaný metabolizmus glycidov, lipidov a inzulínová rezistencia a sekrécia sú spoločným menovateľom MAFLD a DM2T. Je preukázané, že postihnutí MAFLD majú významne vyjadrenú inzulínovú rezistenciu (IR). Platí to aj pre štíhle individua bez preukázaného DM2T. IR je prítomná nielen v pečeni, ale aj v tukovom tkanive a svale. V jej dôsledku dochádza k nedostatočnej supresii hepatálnej produkcie glukózy, lipolýze v tukovom tkanive, ktoré vedú k zvýšenej koncentrácii glukózy nalačno a voľných mastných kyselín (FFA), a tak priamo zvyšujú riziko DM2T. Základným patologickým procesom pri vzniku MAFLD 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, sedentarita a pohybová inaktivita, genetické faktory, endotoxémia z mikrobiómu tráviaceho traktu. Prítomnosť faktorov nezdravého životného štýlu, nízkej fyzickej aktivity a vysoký kalorický príjem vedú k masívnemu nárastu tukového tkaniva, IR, aj s nárastom 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 hepatocelulárneho karcinómu. Rôzne genetické faktory, primárne spájané s progresívnou formou ochorenia NASH bývajú asociované s obezitou a DM2T. Pacienti postihnutí MAFLD a NASH majú vyššiu mieru inzulínovej rezistencie (IR) ako pacienti bez tohto ochorenia, a to aj v tom prípade, ak netrpia obezitou či DM2T.

#### 18.4 Prirodzený vývoj NAFLD

MAFLD/NAFLD je definovaná prítomnosťou pečeňovej steatózy vo > 5 % hepatocytov zistených histologickou analýzou, eventuálne vyšetrením frakcie tuku magnetickou rezonanciou (MR). NAFLD zahŕňa dve odlišne sa správajúce klinické jednotky s rozdielnou prognózou: nealkoholovú pečeňovú steatózu (NAFL) a nealkoholovú steatohepatitídu (NASH). Jej široké klinické spektrum sa kryje s rôznym stupňom závažnosti ochorenia: pečeňovou fibrózou, cirhózou a hepatocelulárnym karcinómom (schéma 18.1). Biologické chovanie a vývoj NAFLD máva významný individuálny geneticky a životným prostredím podmienený priebeh. Jednoduchá steatóza (NAFL) predstavuje pomerne stabilné ochorenie. Naopak NASH reprezentuje agresívnejšiu formu s tendenciou k rýchlejšej progresii a viac ako 10-násobným nárastom celkovej mortality. Progresia NAFL do NASH je dnes jednou z hlavných študovaných oblastí. Väčšina pacientov má v čase stanovenie diagnózy MAFLD „iba“ jednoduchú steatózu (NAFL). Avšak relatívne početná skupina pacientov bude progredovať do pokročilej pečeňovej choroby, cez NASH, fibrózu, cirhózu a nezriedka do vzniku HCC. K progresii NAFL do NASH dochádza u 44 % pacientov, v 37 % dochádza k rozvoju fibrózy pečene, približne 22 % pacientov bude mať pokročilú fibrózu. Obsah tuku v pečeni klesá s progresiou ochorenia a rastúcim štádiom fibrózy. Preto pri pokročilých formách môže byť NASH poddiagnostikovaná. Až 75 % kryptogénnych cirhóz pečene pripadá na nediagnostikovanú NASH. Faktory zvyšujúce riziko progresie choroby sú vek nad 45 rokov, DM2T, obezita, AH, hyperferitinémia. Pacienti s DM2T majú viac ako 2-násobné riziko vzniku komplikácií pečeňovej choroby (cirhóza,

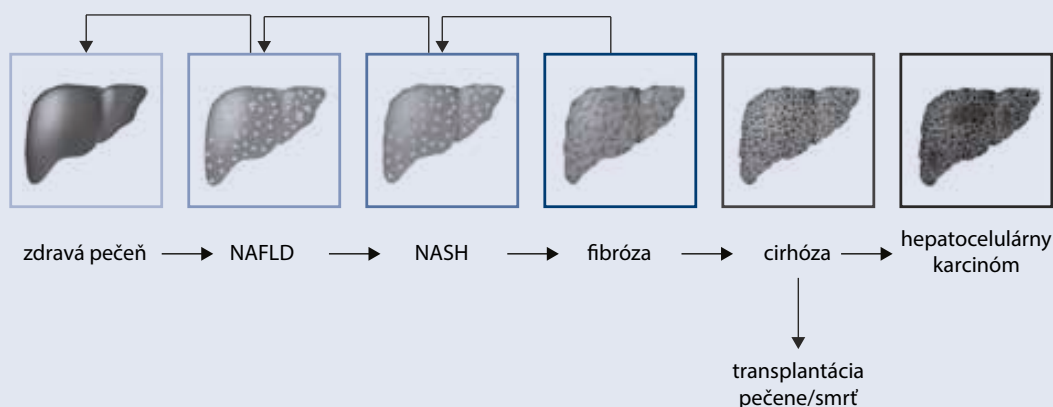
zlyhávanie pečene, varikózne krvácanie, transplantácia pečene, HCC) oproti nediabetikom.

#### 18.5 Patofyziologické a klinické súvislosti

Pacienti s MAFLD majú prítomné mnohé rizikové faktory asociované s kardiovaskulárnymi ochoreniami (KVO). Pri patologickej akumulácii lipidov dochádza v pečeni v dôsledku série patologických dejov k rozvoju IR, dysglykémie s nárastom rozvoja DM2T a aterogénnej dyslipidémie (aDLP). Na jednej strane môžeme MAFLD považovať za marker adipozity a IR, na strane druhej kompenzátorna hyperinzulinémia a zvýšený prísun prekursorov lipidov mení pečeň na „fabriku“ produkujúcu tuky. Pečeň postihnutá tukovou chorobou produkuje množstvo prozápalových a proaterogénnych cytokínov, koagulačných faktorov a adhézných molekúl, ktoré sú priamo zapojené v patogenéze rozvoja endoteliálnej dysfunkcie a aterosklerotických plátov. NAFLD sa spája so zvýšením koronárneho kalciového skóre, sprevádzajú ju včasné morfológické a funkčné zmeny ľavej komory (ĽK) srdca, diastolická dysfunkcia, dysrytmie a porucha metabolizmu myokardu. Prevalencia koronárnej aterosklerotickej choroby, cerebrovaskulárnej ako aj periférnej cievnej choroby sa pri MAFLD významne zvyšuje nezávisle od tradičných rizikových faktorov.

Hlavnou príčinou ektopickej depozície lipidov v pečeni je pozitívna energetická bilancia s presmerovaním ukládania tuku do viscerálnych oblastí, tvorba ektopického tukového tkaniva v pečeni a kostrových svaloch. Pečeň predstavuje kľúčové miesto účinku inzulínu, je hlavným miestom endogénnej syntézy glukózy, riadiacim centrom a miestom metabolizmu lipidov a v neposlednom rade aj miestom degradácie inzulínu. 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 (protein kináza B) a silným inhibítorom apoptózy.

Schéma 18.1 | Prirodzený vývoj NAFLD



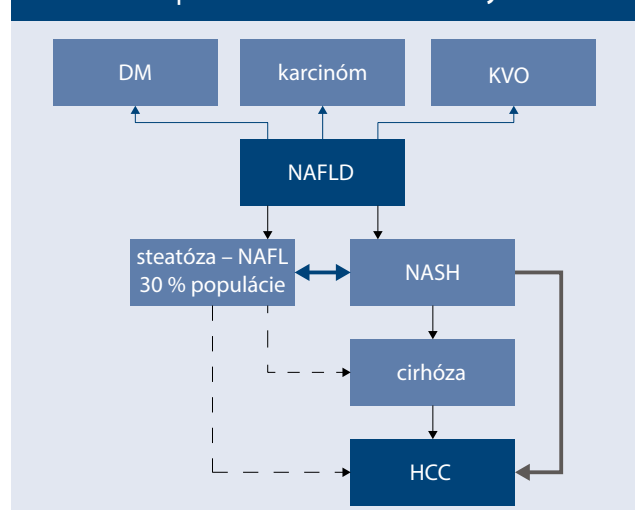
Hyperinzulinémia vedie k patologickým dejom, ktoré sa priamo podieľajú na inhibícii apoptózy a zvýšení mitogenézy, IR priamo akceleruje hepatokarcinogézu. Liečba ovplyvňujúca IR a hyperinzulinémiu môže zohrávať kritickú úlohu v prevencii hepatokarcinogézy v postihnutej populácii. Metformín má priamy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

MAFLD je asociovaná s viscerálnou obezitou, s prevalenciou prevyšujúcou 80 %. Tukové tkanivo nepredstavuje len pasívnu zásobáreň energie, ale predstavuje hormonálne aktívny orgán. Secernuje množstvo adipocytokínov a ďalších hormónov so širokým spektrom fyziologických efektov. Adipocytokíny, medzi ktoré patria TNF alfa, rezistín, leptín, adiponektín, účinkujú na lokálnej (autokrínnej/parakrínnej) a systémovej (endokrínnej) úrovni. Zhoršením IR vedú k inhibícii apoptózy, k zvýšeniu bunkovej proliferácie a angiogenézy. V tukovom tkanive dochádza k expresii molekúl s priamym efektom na metabolizmus pečenečných buniek napr. VEGF (faktor rastu cievneho endotelu – Vascular Endothelial Growth Factor), ktorý stimuluje expresiu prozápalových a proonkogénnych proteínov TNF $\alpha$ , IL6. Zvýšené uvoľňovanie voľných mastných kyselín (VMK) z tukového tkaniva za stavu porušenej inzulínovej senzitivity vedie k progresívnemu poškodeniu pečene. Lipotoxicita predstavuje významný faktor vzniku dysfunkcie hepatocytu, s poškodením a apoptózou pečenečných buniek (lipoapoptóza). K apoptóze dochádza cez „receptory smrti“ cestou mitochondriálno-lyzozómového poškodenia alebo poškodením endoplazmatického retikula. Perpetuáciou reparačných a regeneračných dejov pri pokračujúcom zápalovom poškodení parenchýmu pečene dochádza k rozvoju a progresii NASH, pečenečnej fibrózy, cirhózy a nezriedka aj vzniku HCC (schéma 18.2).

Zvýšená incidencia a prevalencia DM2T pri NAFLD nie je prekvapením. Pokiaľ má pacient NASH, tak má 3-násobne vyššie riziko vzniku DM2T oproti pacientom s jednoduchou steatózou (NAFL). Schopnosť inzulínu inhibovať pečenečnú glukoneogézu a produkciu glukózy býva pri MAFLD porušená. Dlhodobé zvýšenie glukoneogenézy vedie k narušenej sekrécii inzulínu B-bunkami a neadekvátnej sekrécii glukagónu A-bunkami pankreasu. To má za následok glukózovú toxicitu, vznik hyperglykémie nalačno aj postprandiálne. Množstvo tuku v pečeni je zrkadlom pečenečnej a periférnej IR, býva priamo úmerné glykovanému hemoglobínu (HbA<sub>1c</sub>) u pacientov s DM2T. Kvantita tuku v pečeni predstavuje prediktívny marker množstva inzulínu potrebného k dosiahnutiu glykemickej kontroly. Prítomnosť MAFLD reprezentuje u diabetika zvýšené riziko mikrovaskulárnych komplikácií (diabetická retinopatia, diabetická nefropatia). Recipročne u pacienta s DM2T musíme očakávať rýchlejšiu progresiu tukovej choroby pečene do NASH, pečenečnej cirhózy a zvýšenie rizika vzniku HCC. V ostatných rokoch pozorujeme významný vzostup incidence HCC. Metabolický syndróm predstavuje nezávislý rizikový faktor vzniku. Existujú dôkazy, že HCC

môže vzniknúť v steatóze aj pri absencii cirhózy. Mnohé procesy v patogenéze NASH (oxidatívny stres, peroxidácia lipidov, apoptóza, bunková smrť, regeneračné procesy, rastové faktory) sú prokarcinogénne. Proces hepatokarcinogézy je komplexný a mnohostupňový, zapája sa do neho množstvo patologických procesov a onkogénnych dráh. IR vedie k zvýšenému množstvu VMK, ktoré sú spojené so zvýšenou aktivitou početných prozápalovo pôsobiacich cytokínov, hlavne TNF $\alpha$ , IL6, leptínu a rezistínu. Naopak znížené býva množstvo adiponektínu. To vedie k perpetuácii zápalových procesov v pečeni. Dochádza k aktivácii onkogénneho transkripčného faktora STAT3. IL6 a TNF $\alpha$  sú považované za kľúčové faktory pri aktivácii proliferácie buniek cestou fosforylácie STAT3. IL6 a TNF $\alpha$  predstavujú prienik v rovine chronickej zápalovej choroby pečene a promócie tumorigenézy. Hyperinzulinémia vedie k zvýšenej produkcii IGF1, peptidického hormónu, ktorý stimuluje rast v zmysle proliferácie buniek a vedie k inhibícii apoptotických procesov v pečeni. Inzulín aktivuje IRS1 (Insulin Receptor Substrate 1), ktorý je kľúčovým krokom v cytokínovej signálnej dráhe. Oxidatívny stres na jednej strane podporuje tumorigézu akceleráciou steatózy, zápalového procesu, bunkovej proliferácie a na strane druhej podporuje priamo karcinogézu vznikom mutácií. Niektoré produkty peroxidácie lipidov majú priamy vplyv na vznik mutácie supresorového génu TP53 (Tumor Protein 53). Podobne ako gén TP53, tak aj ďalší tumor supresorový gén PTEN hrajú významnú úlohu v rozvoji poškodenia pečene so vznikom HCC. Hepatokarcinogéza v teréne NASH je podmienená aj zvýšenou aktivitou NF $\kappa$ B (nukleárny faktor kappa B), ktorý je faktorom regulácie zápalovej a imunitnej odpovede. Chronický cyklus neustáleho poškodzovania, bunkovej smrti, regenerácie cez komplex rôznych procesov v konečnom dôsledku vedie k smrti hepatocytov a kompenzatórnej proliferácii buniek a hepatokarcinogéze. S obezitou, IR, NASH a vznikom HCC sa spája ubikvitárne exprimovaná proteínová kináza JNK1. Pretrvávajúca hyperaktivita JNK1 môže viesť k aberantnej

Schéma 18.2 | NAFLD a asociované stavy



DM – diabetes mellitus KVO – kardiovaskulárne ochorenie

aktivácii génov zodpovedných za proliferáciu hepatocytov. Užívanie statínov vedie k redukcii expresie JNK1, čo by mohlo čiastočne vysvetliť fakt, že liečba statínmi u diabetikov 2. typu vedie nielen k redukcii rizika vzniku HCC, ale aj k spomaleniu progresie ochorenia a predĺženiu prežívania pacientov.

### 18.6 Diagnostika NAFLD

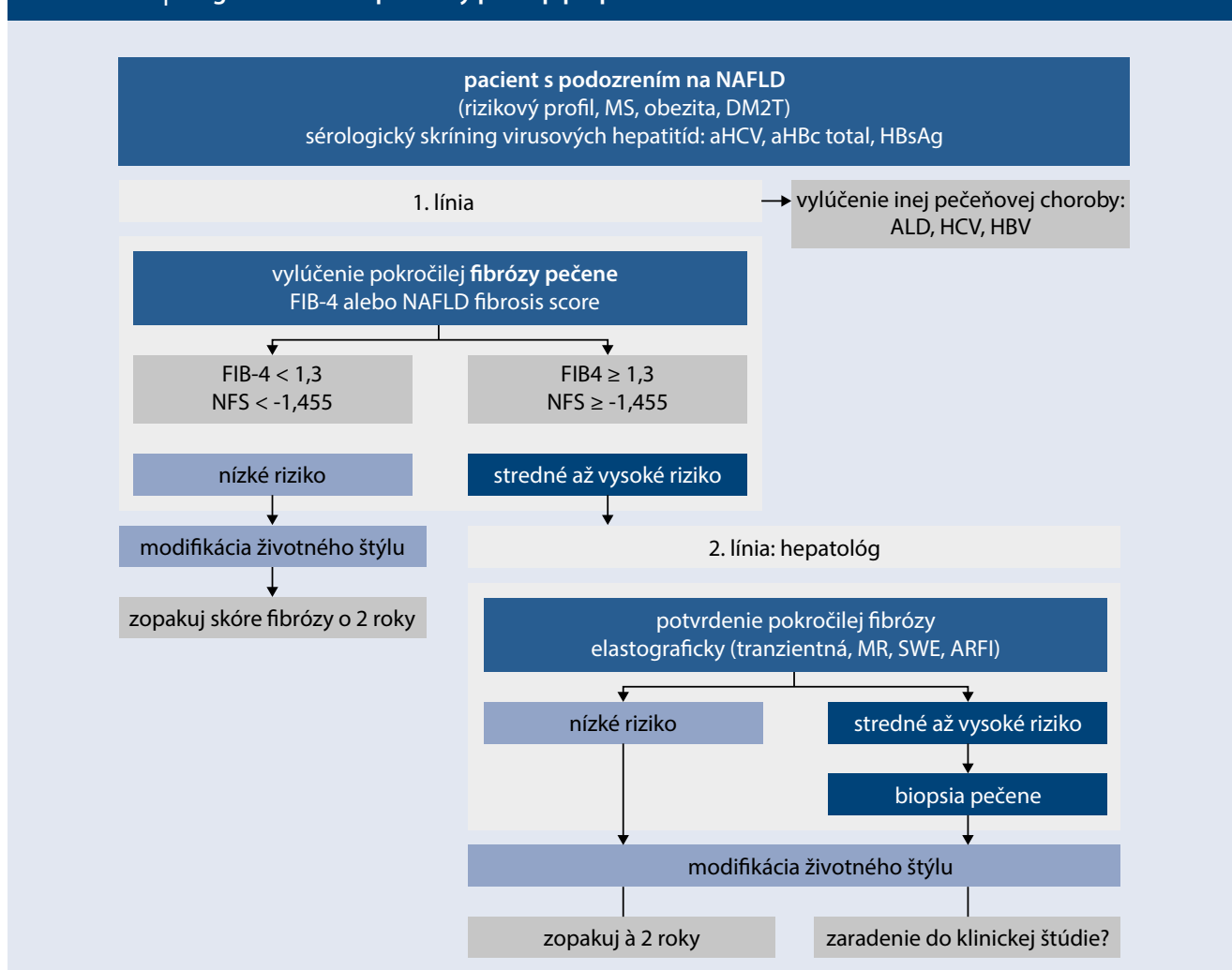
Jednoznačnú diferenciáciu jednoduchej steatózy (NAFL) od steatohepatitídy (NASH) poskytuje biopsia pečene. Dnes využívané skórovacie histologické systémy sa opierajú o hodnotenie stupňa steatózy, aktivity a fibrózy. Pre riziká spojené s biopsiou pečene sa však do popredia dostávajú neinvazívne diagnostické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

Prvolíniovou diagnostickou metódou pre NAFLD je ultrasonografické (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 metódik ponúka zobrazenie magnetickej rezonanciou (Magnetic resonance imaging – MRI) a meranie tukovej frakcie pomocou denzity protónov (Proton Density Fat Fraction – PDFF) a magneticko rezonančná spektroskopia (MRS). Technika využívajúca atenuáciu signálu – CAP (Controlled Attenuation Parameter) môže spoľahlivo umožniť kvantifikáciu stupňa steatózy. Avšak pre použitie v primárnej sfére k identifikácii 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): <<https://www.mdcalc.com/fatty-liver-index>>.

Diagnostika NASH vyžaduje biopsiu a potvrdenie histologického obrazu steatohepatitídy. Neexistuje va-

Schéma 18.3 | Diagnosticko-terapeutický postup pri podozrení na NAFLD



FIB-4 – fibrosis 4 score NFS – NAFLD Fibrosis Score

lidovaný neinvazívny test, ktorý by umožnil jej neinvazívnu diagnostiku (schéma 18.3 a schéma 18.4).

Fibróza pečene je najzávažnejší prognostický ukazovateľ pri MAFLD. Koreluje nielen s hepatálnou mortalitou, ale aj s celkovou mortalitou a mortalitou z iných príčin. Prítomnosť pokročilej pečenej fibrózy identifikuje pacientov vyžadujúcich intenzívny diagnostický a terapeutický prístup. Mnohé sérologické markery poskytujú spoľahlivú informáciu potrebnú pre posúdenie stupňa fibrózy pečene v korelácii s histologickým vyšetrením. Akceptovateľnú diagnostickú presnosť ponúkajú mnohé jednoduché skórovacie systémy – NFS (NAFLD Fibrosis Score) a FIB-4 (Fibrosis 4 Calculator), ktoré boli validované v širokej populácii pacientov. NFS, FIB-4 a ďalšie (ELF, FibroTest) predikujú celkovú mortalitu, KV-mortalitu a hepatálnu mortalitu. Ich praktické využitie má slúžiť na vylúčenie pokročilej pečenej fibrózy. Zo zobrazovacích techník sa pri určovaní stupňa fibrózy osvedčilo mernie elasticity/tuhosti parenchýmu pečene. Elasticita parenchýmu kopíruje histologický stupeň pečenej fibrózy a slúži ako náhradný neinvazívny marker fibrózy. USG-elastografia je široko dostupná neinvazívna metóda

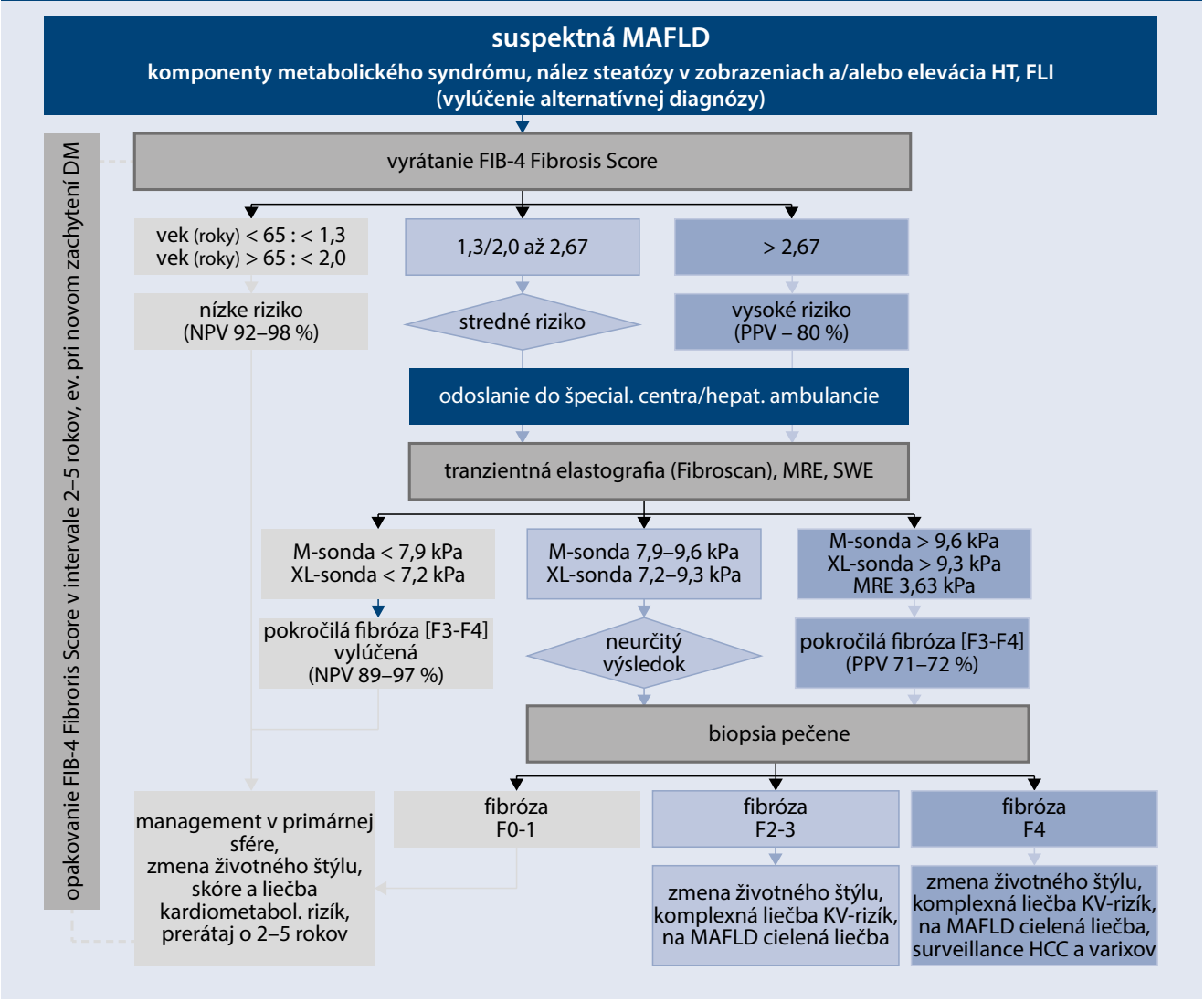
stanovenia fibrózy pečene reflektujúca rozdiely naprieč etiologickým spektrom ochorení pečene. Dnes sa považujú tranzientná elastografia (TELP), shear wave elastografia (pSWE) a dvojdimenzionálna shear wave elastografia (2D-SWE) za porovnateľné v zmysle presnosti a spoľahlivosti určenia stupňa fibrózy. Najpresnejšou metódou je MR-elastografia, nakoľko poskytuje obraz o tuhosti pečene vo forme farebnej mapy.

### 18.7 Liečba NAFLD

Napriek tomu, že sa podarilo preniknúť hlboko do genetických a patofyziologických dejov spoločných pre metabolický syndróm a MAFLD, 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 (schéma 18.5, s. 176).

Prvý krok v liečbe NAFLD predstavuje redukcia telesnej hmotnosti diétnymi a režimovými opatreniami. Z klinických skúšaní je zrejmé, že pokles hmotnosti o 7 % prináša histologicky preukázateľné zmeny v stupni závažnosti

**Schéma 18.4 | Návrh diagnostického algoritmu**



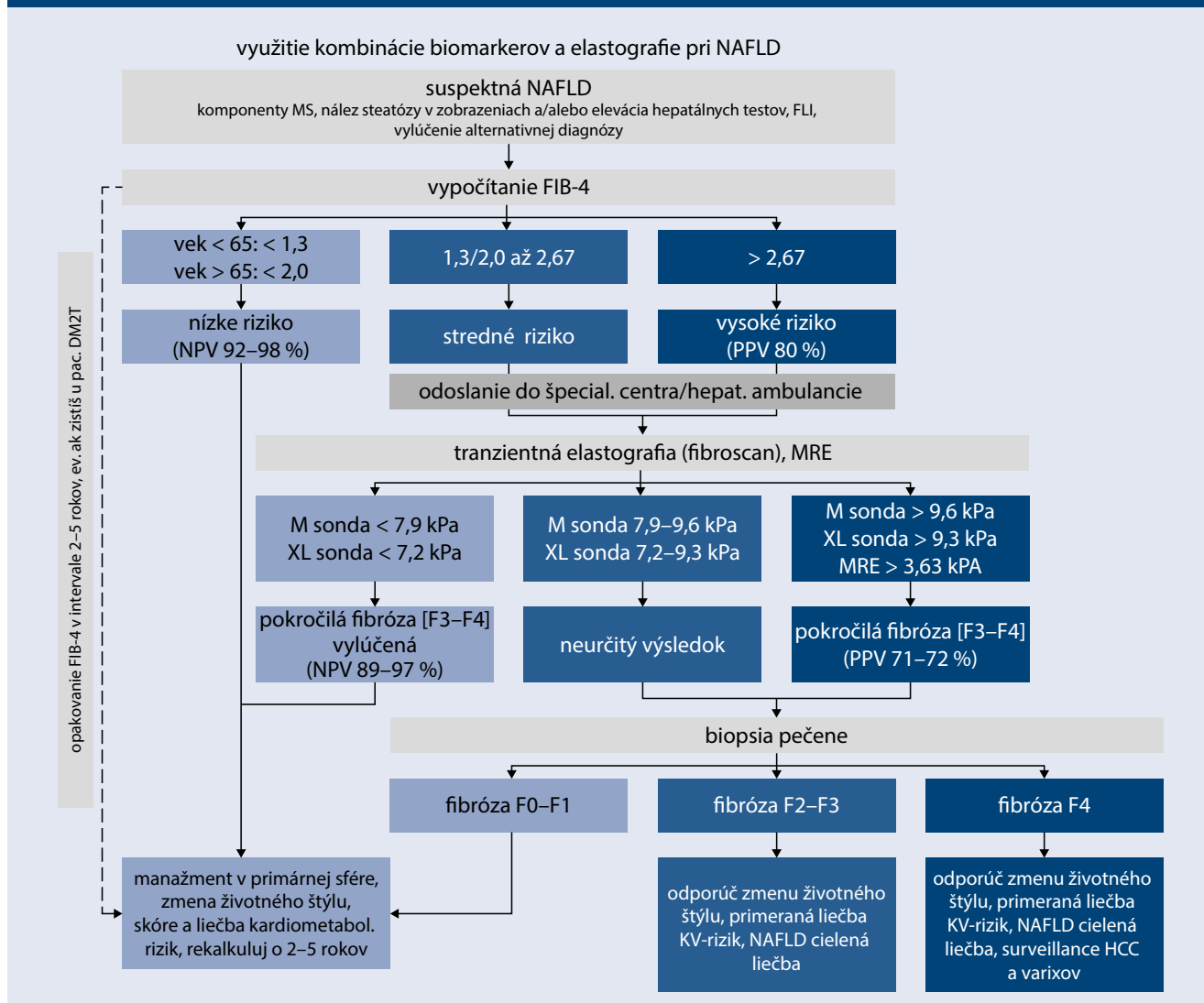
NASH. 10 % pokles telesnej hmotnosti sa spája jednak s takmer univerzálnym účinkom na NASH v zmysle rezolúcie, na strane druhej dochádza popri vymiznutí NASH v histologickom obraze k regresii štádia fibrózy pečene.

Efektivita bariatrickej chirurgie v liečbe MAFLD sa pri pretrvávajúcom poklese telesnej hmotnosti preukázala v zmysle redukcie KV-rizika. Jednoznačný benefit predstavuje rezolúcia NASH a regresia pečenej fibrózy.

Vzhľadom na vysokú prevalenciu a stúpajúcu incidencia MAFLD 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 naliehavejšia potreba efektívnej farmakoterapie. Nové poznatky a pochopenie patogenézy NAFLD viedli k vývoju nových tried liekov, ako aj opätovnému použitiu v súčasnosti dostupných molekúl. Prístup vo farmakoterapii sa zameriava na dve oblasti: akumuláciu pečenej tuky a výsledný metabolický stres s kaskádou inflamačných procesov s fibrogenézou. Cieľovou skupinou pre farmakologickú liečbu

sú pacienti s pokročilou pečenej chorobou a s vysokým rizikom rýchlej progresie NASH. Dnešné chápanie patofyziológie NASH vychádza z excesívnej akumulácie tukov a vzniku viscerálnej adipozity v teréne inzulínovej rezistencie. V jej dôsledku dochádza k odbrzdzeniu lipolýzy a zvýšeniu prísunu voľných mastných kyselín (VMK) do pečene. Hyperglykémia a hyperinzulinémia vedú priamo v pečeni k poruche metabolizácie 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. Patologické procesy vedúce k poškodeniu buniek pečene a zápalu bývajú „negatívne“ modulované hormonálnou aktivitou tukového tkaniva. V horizonte chronického priebehu vedú uvedené deje k rozvoju a progresii fibrózy. Práve tieto patofyziologické deje sú relevantné z pohľadu mechanizmu účinku potenciálnej farmakoterapie. Lieky môžeme schematicky rozdeliť na tie, ktoré vedú k ovplyvneniu preexistujúcich metabolických podmienok (skupina metabolických mo-

**Schéma 18.5 | Využitie kombinácie biomarkerov a elastografie pri NAFLD**



**FIB-4** – fibrosis score FLI – Fatty Liver Index

dulátorov) a lieky ovplyvňujúce patologické deje v pečeni (zápal, fibrogenéza). Ideálne liečivo by poskytovalo účinky zasahujúce do dejov spomenutých oboch skupín.

Podľa mechanizmu účinku rozlišujeme 5 skupín liekov:

- lieky ovplyvňujúce nadmerný príjem a utilizáciu substrátov, lieky ovplyvňujúce hmotnosť, napr. agonisty PPAR  $\alpha/\delta$  (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alpha/delta), agonisty GLP1 (glucagon-like peptid 1) receptorov, blokátory kanabinoidných receptorov, TGR5, FXR – agonisty farnesoid X-receptora
- inzulínové senzitizery
- ostatné antidiabetiká
- protizápalové (CCR 2/5 inhibícia, antiTNF, IL17)
- protifibrotické (LOXL2, inhibícia CCR2/5, inhibícia ga-  
lektínu)

### 18.7.1 Agonisty farnesoid X-receptora (FXR)

Žlčové kyseliny predstavujú regulačné molekuly homeostázy a metabolizmu pečňových 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 exprese génov, hlavne však downreguláciou cytochrómu CYP7A1, s poklesom množstva cirkulujúcich toxických žlčových kyselín a podporou cholerézy. Výsledkom je ochrana buniek pred akumuláciou toxických žlčových kyselín. 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 betaoxidácie mastných kyselín a zlepšeniu periférnej inzulínovej senzitivity. Pri NASH nesie so sebou aj protizápalový a antifibrotický účinok. Liečba OCA viedla k predčasnemu 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 na štádiu fibrózy pred začatím liečby.

### 18.7.2 PPAR $\alpha/\delta$ -agonisty a elafibranor

Inovatívny inzulínový senzitizer 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 betaoxidáciu mastných kyselín, inhibíciu pečňovej lipogenézy a redukcii pečňovej tvorby glukózy. Nemenej významný je protizápalový efekt. PPAR $\alpha$  je hlavný regulátor metabolizácie

mastných kyselín cestou mitochondriálnej betaoxidácie. Má protizápalový efekt, redukuje expresiu prozápalových génov indukovanú NF $\kappa$ B (nukleárny faktor kappa B) a IL6 (interleukín 6). Táto priaznivá kombinácia účinkov môže ovplyvňovať viaceré patologické procesy v patogenéze NASH. Elafibranor moduluje odpoveď PPAR, preferenčne cez PPAR $\alpha$ . 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. 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.

### 18.7.3 Inzulínové senzitizery

Inzulínová rezistencia 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-rezistené tukové tkanivo. **Glitazóny** vedú k zlepšeniu citlivosti na inzulín zvýšením produkcie adiponektínu, ktorý pôsobí senzibilizujúco na inzulín a anti-steatogénne na tkanivá. Adiponektín vedie k zvýšeniu betaoxidácie mastných kyselín v pečeni a svaloch. Najlepšie preskúmaným liekom tejto skupiny je pioglitazón. V štúdii 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 placebo a pozoroval sa pozitívny vplyv na aktivitu transamináz a významné zlepšenie inzulínovej senzitivity. Mnoho praktikov a špecialistov si neuvedomuje aditívny potenciál pioglitazónu na indukciu rezolúcie NASH približne u 60 % pacientov, ktorý presahuje extrahepatálny efekt na redukcii KV-morbidity a de novo vzniku DM2T. Dá sa predpokladať, že rastúce používanie liekov z tejto skupiny môže mať vplyv na progresiu NASH a prevenciu progresie fibrózy pečene. Aktuálne nové inzulínové senzitizery sú skúšané v indikácii NASH s cieľom preukázania ich účinnosti a bezpečnosti.

**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. Pri jeho používaní nebol zaznamenaný vplyv na rezolúciu NASH, nebol preukázaný vplyv na fibrogenézu. Vysvetlenie spočíva v chýbajúcom antisteatogénnom efekte metformínu. Má však priamy antiproliferatívny efekt, čo ho posúva do roviny prevencie HCC. Pokračovanie v liečbe metformínom zlepšuje prežívanie pacientov s NASH cirhózou v triede Child-Pugh A a B.

#### 18.7.4 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. Cenicriviroc je selektívny inhibítor CCS2 a CCS5. Blokuje väzbu MCP1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1) na CCR2 a RANTES (MIP1 $\alpha$  a MIP1 $\beta$  – 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. Efekt cenicriviroku bol preukázaný nielen pri modeloch poškodenia v rámci NASH, ale aj v rámci nonNASH etiológie. Aktuálne beží klinické skúšanie, ktoré skúma efekt cenicriviroku u pacientov s fibritizujúcou NASH a NASH s vysokým rizikom progresie. Priebežné výsledky po roku liečby preukázali, že pacienti liečení cenicrivirokom majú častejšie regresiu fibrózy oproti placebovej skupine.

#### 18.7.5 Konjugáty mastných a žlčových kyselín

Aramchol je prvá molekula v tejto skupine. Ide o malú syntetickú molekulu vytvorenú konjugáciou prírodných komponentov. Konjugáciou MK a žlčovej kyseliny (kyselina cholová) cez amidovú väzbu vznikla molekula s primárnym cieľom použitia v indikácii liečby žlčových kameňov. Nasýtená MK má potenciál solubilizácie cholesterolu, žlčová kyselina umožňuje vylučovanie žlčou a enterohepatálnym obehom. Antisteatogénny efekt je zrejme spôsobený inhibíciou stearyl-CoA desaturázy 1 (SCD1). Uvedený efekt spôsobuje pokles tvorby a zásob mononenasýtených MK a triacylglycerólu. Aramchol pôsobí aktivačne na transportér ABCA1, ktorý je univerzálnou pumpou efluxu cholesterolu. V štúdiách 2. fázy sa preukázala redukcia obsahu tuku kvantifikovaná spektroskopickou magnetickou rezonanciou (MR). Pozorovaný bol priaznivý vplyv na zvýšenie sérového adiponektínu a zlepšenie endotelovej dysfunkcie.

#### 18.7.6 Inkretínové mimetiká/agonisty GLP1-receptorov

Inkretínové mimetiká (inkretíny) sú antidiabetiká používané v liečbe DM2T a zahŕňajú agonisty 1 receptorov GLP (Glucagon Like Peptid) – GLP1-RA, do ktorých sa vkladali veľké nádeje v zmysle zvrátenia NASH. Popri metformíne sa do 2. línie liečby DM2T zaviedli agonisty GLP1-RA, pretože účinne pomáhajú nastoliť normoglykémiu a ich používaním dochádza k ameliorácii rizika chronického poškodenia obličiek a KV-ochorení. Ich modifikovaná štruktúra im poskytla rezistenciu voči

enzymatickej degradácii (DPP4) a umožnila prolono- vaný účinok. Dlho účinkujúce formy (liraglutid, exenatid, albiglutid, dulaglutid, semaglutid) upravujú sýtosť a vedú k poklesu telesnej hmotnosti priamo efektom na centrálnu nervovú sústavu. Upravujú abnormálnu sekréciu inzulínu a glukagónu a majú široké spektrum metabolických účinkov relevantných v patogenetických dejoch MAFLD/NASH. Nádejný priamy efekt na zlepšenie metabolizmu tukov a cukrov v pečeni s rezultujúcim poklesom steatózy sa však nepodarilo jednoznačne preukázať. Experimentálne štúdie preukázali redukcii lipotoxicity a úpravu funkcie mitochondrií pri NASH, avšak aktuálne nie je jasné či sa jedná o priamy hepatálny efekt. Úprava hepatálnej inzulínovej rezistencie po podaní GLP1-RA sa preukázala nielen u diabetikov, ale aj u pacientov s NASH.

GLP1 je peptidická molekula tvorená v L-bunkách tenkého a hrubého čreva. Pôsobí stimulačne na produkciu inzulínu B-bunkami a inhibične na tvorbu a sekréciu glukagónu. Ovplyvňuje pocit sýtosti a spomaľuje evakuáciu žalúdka. Receptor GLP1 v pečeni je prostredníkom k zlepšeniu hepatálnej inzulínovej senzitivity. Väzbou ligandu na receptor GLP1 v hepatocyte dochádza k expresii génov *PPRA $\alpha$ / $\gamma$* . Metabolické štúdie preukázali pri NAFLD pokles hepatálnej lipogenézy, pokles lipolýzy v tukovom tkanive a pokles hepatálnej tvorby glukózy po podaní liraglutidu. Liraglutid je pre indukciu poklesu hmotnosti indikovaný v liečbe DM2T pri obezite a komorbiditách. Niektoré pozitívne efekty molekúl z tejto skupiny zrejme nezávia 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 redukcii obsahu tuku v pečeni. Napomáha rezolúcii NASH a pri jeho aplikácii bol zaznamenaný pokles v progresii fibrózy.

#### 18.7.7 Inhibítory dipeptidyl peptidázy IV

Primárny účinok v zmysle zníženia postrandálnej hladiny glukózy dosahujú inhibíciou enzýmu DPP4, čo má za následok zvýšenie plazmatickej koncentrácie GLP1. Existuje teoretický predpoklad pre ich použitie v liečbe NASH, ktorý potvrdilo niekoľko experimentálnych prác. Použitie inhibítorov DPP4 vedie k poklesu transamináz a k redukcii steatózy. Avšak silná asociácia s poklesom hmotnosti pri režimových opatreniach popri metabolickej neutralite molekúl tejto skupiny neumožňuje definitívne hodnotenie.

#### 18.7.8 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 rizikovou skupinu pacientov, ktorá vyžaduje intenzívnu snahu s cieľom dosiahnutia primeranej telesnej hmotnosti, metabolickej kontroly a eventu-



álne regresie fibrózy s cieľom redukcie rizika vzniku pečeneňových a KV-komplikácií a rizika vzniku neoplázií vrátane hepatocelulárneho karcinómu. Terapeutickým cieľom antifibroticky pôsobiacich molekúl je spomalenie alebo zvrátenie pečeneňovej fibrogenézy a oddialenie vzniku cirhózy. Perpektívne ide o kľúčovú skupinu liekov. Skupina LOXL (Lysil Oxidase/Lysil 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. 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 pre parenterálne podanie. Výskum sa aktuálne sústreďuje na preukázanie redukcie fibrózy a ovplyvnenie portálnej hypertenzie (HVPG – Hepatic Venous Pressure Gradient).

Galektíny sú skupinou proteínov viažucou 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, TGFβ-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. Farmakologicky sa jedná o inhibítor 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.

### 18.8 Záver

MAFLD sa spája z 2- až 3-násobným zvýšením rizika vzniku DM2T. Naopak platí, že pacienti s DM2T majú najvyššiu prevalenciu ochorenia, vrátane NASH, pečeneňovej fibrózy a cirhózy. Pacienti s MAFLD a DM2T trpia inzulínovou rezistenciou nielen na úrovni pečene, svalu ale aj tukovej vrstvy. Dysfunkčné tukové tkanivo a inzulínová rezistencia vedú

k zvýšeniu lipolýzy a prispievajú k ektoptickej 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 pečeneňových buniek. Fibróza smerujúca k cirhóze je kľúčom k stratifikácii rizika a je 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 deteriorácii inzulínovej rezistencie a poruche sekrécie inzulínu. Skrining MAFLD v primárnej sfére v ambulanciách všeobecných praktických lekárov, diabetológov a medzi hepatológmi je pri aktuálnej prevalencii čoraz väčším imperatívom. Účinné terapeutické modality pozostávajúce zo zmeny životného štýlu smerujúcej k poklesu telesnej hmotnosti sú základnou intervenciou. Na redukcii hmotnosti cieľaca bariatrická chirurgia preukázateľne redukuje steatózu a fibrózu pečene.

Popri režimovej liečbe práve farmaká zo skupiny anti-diabetík znamenajú potenciálne zaujímavý terapeutický cieľ aj pre pacientov s NASH. Ide hlavne o GLP1-RA a inhibítory SGLT2. Americká diabetologická asociácia od 2019 doporučuje univerzálny skrining pokročilej fibrózy pečene u všetkých pacientov s prediabetom a DM2T, alebo zaznamenanou eleváciou transamináz (ALT), za účelom identifikácie rizikových jedincov z pohľadu pokročilej fibrózy s cieľom bezodkladnej intervencie. Cieľom skriningu a liečby aktuálne nemá byť steatóza (NAFL) per se, ale rizikový pacient s NASH, ev. NASH indukovanou fibrózou, ktorá sa spája so zvýšeným rizikom hepatálnych a extrahepatálnych komplikácií a mortality. Mnoho nových molekúl je aktuálne skúmaných s potenciálom terapeutického ovplyvnenia mnohých patofyziologických procesov pri MAFLD/NASH. Je kriticky dôležité vzbudiť pozornosť, zvýšiť informovanosť lekárov, špecialistov a tvorcov zdravotnej politiky o rizikách spojených s týmto ochorením, pretože včasná diagnostika a liečba bude jediným spôsobom riešenia hroziacej epidémie NASH. Spoločný multidisciplinárny postup bude v boji s následkami jedinou efektívnou stratégiou (schéma 18.6).

#### Schéma 18.6 | Perspektívne ciele farmakoterapie NASH

