

Jaterní steatóza asociovaná s metabolickou dysfunkcí (MASLD) – aktuální výzvy pro její management

Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) – the current challenges for its management

Zuzana Zafarová (ve spolupráci s redakcí)

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 30. 1. 2025

Abstrakt

Nové pojmenování nozologické jednotky – jaterní steatóza asociovaná s metabolickou dysfunkcí (Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease – MASLD) odráží přesněji metabolickou povahu onemocnění a jeho souvislost s dalšími kardiometabolickými poruchami v důsledku obezity, nezdravé stravy a nedostatku pohybu než původní NAFLD/NASH. To představuje pro praktické lékaře, (gastro)hepato(entero)logy, endokrinology, lipidology a obezitology, ale pro celý systém zdravotní péče nové výzvy pro zlepšení prevence, záchytu a včasné léčby.

Klíčová slova: efruxifermin – index FIB4 – kyselina ursodeoxycholová (UDCA) – lanifibranor – MASLD – MetALD – NAFLD – NASH – pegozaferrin – resmetirom – tirzepatid – úprava životního stylu

Abstract

The new name of the nosological entity – Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) reflects more accurately the metabolic nature of the disease and its association with other cardiometabolic disorders due to obesity, unhealthy diet and lack of exercise than the original NAFLD/NASH. This poses new challenges for general practitioners, (gastro)hepato(entero)logists, endocrinologists, lipidologists and obesitologists, but also for the entire healthcare system to improve prevention, detection and early treatment.

Key words: efruxifermin – FIB4-index – lanifibranor – lifestyle modification – MASLD – MetALD – NAFLD – NASH – pegozaferrin – resmetirom – tirzepatide – ursodeoxycholic acid (UDCA)

MASLD místo NAFLD/NASH – zpřesnění názvu nozologické jednotky i zlepšení managementu

V rámci XXXI. kongresu České internistické společnosti ČLS JEP v listopadu 2024 proběhlo sympozium společnosti PRO.MED.CS, které bylo zaměřeno na nové pohledy na steatotické onemocnění jater a také přineslo vysvětlení nutnosti změny nozologické jednotky nealkoholické ztukovatění jater (Nonalcoholic Fatty Liver Disease – NAFLD)/nealkoholická steatohepatitida (nonalcoholic steatohepatitis – NASH).

Na sympoziu vystoupili přední odborníci z oblasti hepatologie a metabolické medicíny: prof. MUDr. **Radan Brůha**, CSc. (IV. interní klinika VFN a 1. LF UK Praha), MUDr. **Václav Šmíd**, Ph.D. (IV. interní klinika VFN a 1. LF UK Praha), MUDr. **Václav Hejda** (I. interní klinika FN Plzeň), MUDr. **Klára Chmelová**, Ph.D. (Klinika hepatogastroenterologie, IKEM, Praha) a prof.

MUDr. **Michal Vrablík**, Ph.D. (III. interní klinika VFN a 1. LF UK Praha).

V roce 2023 dospěli odborníci k poznání, že nozologická jednotka NAFLD/NASH už ne zcela dostatečně a přesně vyjadřuje současné poznatky o podstatě onemocnění a že je třeba její pojmenování precizovat, a proto se rozhodli a shodli je změnit na pojmenování přesněji vyjadřující podstatu onemocnění – jaterní steatóza asociovaná s metabolickou dysfunkcí (Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease – MASLD). Nové pojmenování nozologické jednotky odráží metabolickou povahu onemocnění a jeho souvislost s dalšími kardiometabolickými poruchami v důsledku obezity, nezdravé stravy a nedostatku pohybu, což je velice důležité.

U nezanedbatelného podílu pacientů s jaterní steatózou a následnou fibrózou až cirhózou se na postižení jater podílí i konzumace alkoholu, i když není dominantní příčinou. Byla

proto vytvořena nová kategorie Metabolic and Alcohol-associated Liver Disease – MetALD, tedy MASLD u osob s mírnou konzumací alkoholu), která stojí mezi MASLD a onemocněním jater souvisejícím s alkoholem (ALD).

Podle v současnosti platných doporučení je u každého pacienta s rizikem chronického jaterního onemocnění (metabolický syndrom, konzumace alkoholu, prodělaná hepatitida B nebo C, pozitivní rodinná anamnéza) třeba vyšetřit přítomnost jaterní steatózy. Nejjednodušším nástrojem je **neinvasivní skóre FIB4**, které vychází pouze z věku, ALT, AST a trombocytů. Opakovat by se mělo každé 1–3 roky. Je-li při něm ve výsledku dosaženo hodnot $> 1,3$ ($> 2,0$ ve věku > 65 let), je doporučeno odeslat pacienty na elastografii.

Při výsledku elastografie > 8 kPa je indikována léčba jaterního onemocnění. Jejím základem je úprava životního stylu. Dobrá edukace pacientů s informací o absenci specifické léčby často s úspěchem vede k dosažení redukce tělesné hmotnosti anebo konzumace alkoholu. Dále je potřebná léčba komorbidit, zejména diabetu (nejlépe moderními antidiabetiky), dyslipidemie, hypertenze a obezity. Nedílnou součástí je screening kardiovaskulárních onemocnění a onkoscreening.

Cílená léčba jaterního poškození je indikována u pacientů s pokročilou fibrózou a zánětlivou složkou. Její možnosti

jsou zatím velmi omezené. Ve Spojených státech (USA) byl schválen první lék – **resmetirom**, jako slibnější se však jeví další přípravky, které jsou dnes předmětem klinického hodnocení. Možné je využít kyselinu **ursodeoxycholovou (UDCA)**, jejíž mechanismy působení se překrývají s patogenetickými pochody u MASLD. Metaanalýza 7 recentních studií s UDCA u pacientů MASLD dokládá, že tato léčba vede k významnému poklesu hodnot jaterních enzymů.

Narůstající prevalence MASLD si žádá časný záchyt tohoto onemocnění a prevenci progresu do stadia těžké fibrózy a cirhózy. V současnosti je MASLD u řady pacientů zachyceno až ve stadiu komplikací spojeném s velmi krátkým dožitím. Je tedy třeba usilovat o optimálnější využívání diagnostických nástrojů, aby se tento stav zvrátil. Existující problém pozdního záchytu v současnosti modelově dokládá prezentovaná kazuistika pacienta s diseminovaným hepatocelulárním karcinomem (viz níže s. 14n).

Hlavními překážkami, které musíme v současnosti při záchytu a managementu MASLD vůbec překonat, jsou nedostatečná informovanost o tomto onemocnění, suboptimální využívání neinvasivních diagnostických nástrojů, nedostatečné využívání elastografického vyšetření u indikovaných pacientů a absence účinné terapie.

Níže přinášíme stěžejní informace z přednášek účastníků symposia.

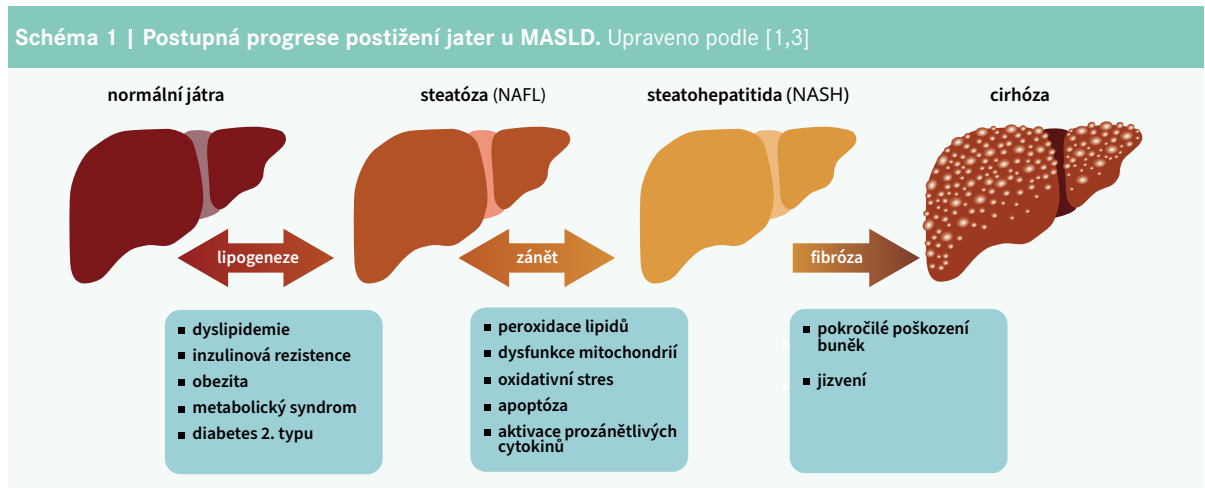
Metabolický podklad patofyziologie jaterní steatózy asociované s metabolickou dysfunkcí (MASLD) a důvody změny nomenklatury

Václav Šmíd

Úvod do problematiky

MASLD začíná jako prostá jaterní steatóza, přičemž rozhodujícím momentem je rozvoj mikroinflamatorních změn v jaterním parenchymu, jejichž následkem je rozvoj steatohe-

patitidy (metabolicky asociované steatohepatitidy – MASH). Postupně dochází k fibrotizaci jaterní tkáně a při dlouhodobém trvání se rozvíjí jaterní cirhóza (schéma 1), která je terémem pro vznik hepatocelulárního karcinomu (HCC).



Kromě genetických predispozicí a vlivů prostředí přispívají ke vzniku MASH rizikové faktory, které jsou shodné s rizikovými faktory pro metabolický syndrom – sedavý způsob života, nevhodné stravovací návyky a nedostatečná pohybová aktivita. MASH je spojena s 2–5krát vyšším rizikem vzniku diabetu 2. typu, s vyšším kardiovaskulárním (KV) rizikem a rizikem progresse jaterního postižení. To je patofyziologicky dáno metabolickou dysfunkcí a inflexibilitou [1–3].

Pacienti s MASLD mají také významně změněnou skladbu střevního mikrobiomu charakterizovanou mimo jiné jeho sníženou diverzitou, což vede k dysbióze a ke zvýšení permeability střevní stěny [4,5]. Na složení mikrobiomu mají příznivý vliv středomořská dieta, n-3-PUFA, káva, zelený čaj a žlučové kyseliny, naopak nepříznivě ho ovlivňují nasycené mastné kyseliny, fruktóza, etanol, antibiotika, inhibitory protonové pumpy, emulgátory a konzervanty ve stravě.

Dysbióza je spojena se systémovým zánětem, časnou karcinogenezí, urychlenou progresí jaterní fibrózy a zvýšeným rizikem vzniku HCC.

Pacienti s MASLD mají významně změněný systémový i střevní pool žlučových kyselin, a tyto změny souvisí s vyšším stupněm steatózy [5,6].

Změna nomenklatury steatotického onemocnění jater

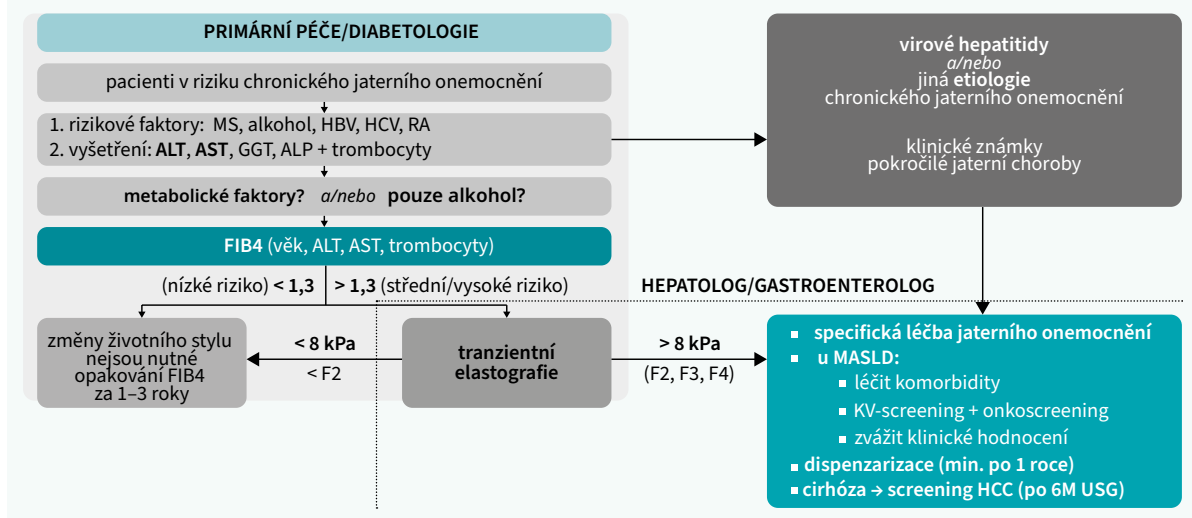
Důvodem ke změně nomenklatury NAFLD a NASH (nealkoholové steatotické onemocnění jater a nealkoholická steatohepatitida) bylo na jedné straně použití vylučujících, matoucích a stigmatizujících pojmů v těchto názvech a na straně druhé nový přístup k tomuto onemocnění, při němž je důraz kladen na kardiometabolický základ MASLD. Tato změna bude navíc vždy spjatá s Prahou, protože mezinárodní summit, který

Schéma 2 | Nová nomenklatura a klasifikace steatotického onemocnění jater. Upraveno podle [7]



AIH – autoimunitní hepatitida D – den/denně DILI – Drug-Induced Liver Injury/polékové poškození jater MetALD – Metabolic and Alcohol-associated Liver Disease PBC – primární biliární cholangitida PSC – primární sklerotizující cholangitida SLD – Steatotic Liver Disease/steatotické onemocnění jater WD – Wilson Disease/Wilsonova choroba

Schéma 3 | Využití neinvazivních testů jaterní fibrózy u pacientů v primární péči nebo mimo klinická centra. Upraveno podle [17,18]



ALP – Alkaline Phosphatas/alkalická fosfatáza ALT – alaninaminotransferáza AST – aspartátaminotransferáza F2–4 – stupně fibrózy FIB4 – Fibrosis Index Based on 4 Factors/index pro jaterní fibrózu založený na 4 faktorech GGT – gama-glutamyltransferáza HBV – Hepatitis B Virus/virus hepatitidy B HCC – Hepatocellular Carcinoma/hepatocelulární karcinom HCV – Hepatitis C Virus/virus hepatitidy C M – měsíc MS – metabolický syndrom RA – rodinná anamnéza USG – ultrasonografie

o úpravě nomenklatury rozhodl, proběhl v roce 2023 právě v našem hlavním městě.

Kardiometabolický základ MASLD je důvodem, proč je u každého jedince s jaterní steatózou (prokázanou ultrasonograficky, histologicky nebo dle neinvazivního skóre) po vyloučení jiných jaterních onemocnění třeba pátrat po 5 kardiometabolických rizicích, která zahrnují (pre)obezitu/obezitu, (pre)diabetes, arteriální hypertenzi, hypercholesterolemii a nízkou hodnotu HDL-cholesterolu [7].

Nová nomenklatura také klade větší důraz na vliv alkoholu ve vývoji steatotického jaterního onemocnění. Rozlišuje **MASLD** u jedinců s minimální konzumací alkoholu (< 1 drink denně u žen a < 1,5 drinku denně u mužů), **MetALD**, u jehož rozvoje je podíl alkoholu jistý, ale není dominantní, a **ALD** (Alcohol-associated Liver Disease) u jedinců, kteří vypijí > 2 drinky denně u žen a > 3 drinky denně u mužů (schéma 2). To umožňuje stratifikaci rizika a staging onemocnění na individuální úrovni. Právě pacienti s MetALD tvoří v ČR významnou skupinu, na kterou by se měl zaměřit další výzkum [7]. Na význam konzumace alkoholu poukazuje i rakouská práce, ve které byla míra konzumace alkoholu zjištěna pomocí stanovení etylglukuronidu ve vlasech. Biologický poločas etylglukuronidu ve vlasech je výrazně delší než v moči a tato metoda vykazuje vynikající přesnost. Výzkum odhalil, že přibližně 25–29 % pacientů s MASLD má (skrytý) významný příjem alkoholu [8].

Narůstající prevalence a nedostatečný záchyt MASLD

Lze konstatovat, že prevalence MASLD narůstá. Toto onemocnění má asi 80 % jedinců trpících obezitou, 65 % jedinců trpících diabetem 2. typu [9] a celková prevalence činí podle metaanalýzy studií zahrnující 1 030 160 osob ze 17 zemí 32,4 % (39,7 % u mužů a 25,6 % u žen). Ovšem zatímco studie publikované před rokem 2005 ukazovaly celosvětový výskyt MASLD u 25,5 %, populace, ve studiích po roce 2016 to bylo již 37,8 % populace [10]. Pro rok 2040 je odhadována prevalence MASLD u 56 % populace, a ve věkové skupině nad 50 let dokonce 62 % [11]. Podle dalších odhadů již v roce 2030 očekáváme neúměrný nárůst pacientů s pokročilou fibrózou stupně F3 a F4 a 2–3násobný nárůst jaterních dekompenzací a úmrtí v důsledku MASLD a HCC [12].

Kazuistika z klinické praxe – smutný příběh pacienta aneb jak zbytečně neumřít na „vyšší jaterky“

Václav Hejda

Úvod

MASLD je vysoce prevalentní onemocnění. Probíhá ale dlouho skrytě a lékaři v běžné praxi na něj často nemyslí. To jsou důvody, proč je u řady pacientů zachyceno až ve stadiu komplikací, kdy až třetina nemocných umírá do 1 roku od zjištění diagnózy.

Tyto poznatky ukazují na to, že MASLD je značně „poddagnostikována“. Hlavní nedostatky v diagnostice MASLD zahrnují nedostatečnou informovanost o tomto onemocnění, nedostatečnou pozornost věnovanou rozpoznání jeho časných příznaků, nedostatek neinvazivních diagnostických nástrojů, obavy z jaterní biopsie i chybějící účinnou terapii [13–15]. Evropská asociace pro studium jater (European Association for the Study of the Liver – EASL) vypracovala index připravenosti zemí na diagnostiku a léčbu MASLD. Index pro ČR je relativně příznivý, a to díky existenci doporučených postupů pro MASLD, dostatku diabetologů a vysoké úrovni primární péče.

Screening MASLD u rizikových pacientů

Jak uvádějí evropská i česká doporučení, přítomnost jaterní steatózy je třeba vyšetřit u každého pacienta s rizikem chronického jaterního onemocnění (metabolický syndrom, konzumace alkoholu, prodělaná hepatitida B nebo C, pozitivní rodinná anamnéza) v ambulanci praktického lékaře, internisty nebo diabetologa. Nejjednodušším způsobem je použít neinvazivní skóre FIB4, které vychází z věku, hodnot ALT a AST a vyšetření funkce trombocytů, tedy snadno stanovitelných hodnot. Je-li toto skóre > 1,3, je doporučeno odeslat pacienta na pracoviště hepatologie/gastroenterologie k provedení elastografického vyšetření. Při hodnotě výsledku elastografického vyšetření > 8 kPa je indikována léčba jaterního onemocnění. U MASLD se především nejprve jedná o úpravu životního stylu, léčbu komorbidit, screening kardiovaskulárního onemocnění (KVO) a onkoscreening. Ostatní rizikové pacienty je třeba sledovat a opakovaně vyšetřovat skóre FIB4 pravidelně po každé 1–3 roky (schéma 3) [17,18].

Screening MASLD má význam i při absenci specifické léčby tohoto onemocnění, což ukázala studie publikovaná v roce 2024, ve které téměř 5 000 jedinců v riziku MASLD nebo ALD podstoupilo základní hepatologické vyšetření a edukaci týkající se nadměrného pití alkoholu nebo změny stravovacích návyků, zvýšení fyzické aktivity a poklesu tělesné hmotnosti. Výsledky po 6 měsících a po 2 letech ukázaly významný efekt této edukace, který nebyl omezen jen jedince s pozitivním záchytem MASLD nebo ALD [19].

Kazuistika

Muž narozený v roce 1961 byl vyšetřen v gastroenterologické ambulanci v březnu 2021. Jednalo se o jedince s nadváhou/preobezitou (BMI 29,85 kg/m²), který měl ve zdravotní dokumentaci od praktického lékaře v posledních 10 letech zvýšený jaterní testy 2–3násobně nad normální hodnoty (ALT

1,5–2,0 $\mu\text{kat/l}$, AST 0,9–1,6 $\mu\text{kat/l}$, GGT 5–8 $\mu\text{kat/l}$). Pokud by bylo v té době stanoveno skóre FIB4, pohybovalo by se trvale okolo hodnoty 2,5. Tento nález byl terapeuticky řešen pouze intermitentně užíváním potravinových doplňků (ostropestřec). Pacient nikdy nepodstoupil ultrasonografické (USG) vyšetření ani u něj nebyl proveden staging nebo stanovení stupně fibrózy.

První manifestací kardiometabolického syndromu u tohoto pacienta byla ischemická choroba srdeční. V roce 2019 prodělal infarkt myokardu, který byl řešen implantací by-passu (CABG). V propouštěcí zprávě byla pouze doporučena sekundární prevence KVO, ale na hepatologické vyšetření odeslán nebyl. Hodnoty jaterních testů přitom narůstaly – v té době měl AST 2,59 $\mu\text{kat/l}$, ALT 2,62 $\mu\text{kat/l}$ a GGT 4,24 $\mu\text{kat/l}$, glykemie byla v normě, nebyla přítomna dyslipidemie, počet trombocytů byl $146 \times 10^9/l$. Pokud by bylo v té době stanoveno skóre FIB4, ukázalo by hodnotu 3,82, tedy progresi jaterního postižení, která je prognosticky nepříznivou známkou.

V březnu 2021 měl pacient podstoupit operaci kýly. V mezidobí došlo ke změně praktického lékaře a pacient byl v rámci předoperačního vyšetření pro zvýšené jaterní testy odeslán na hepatologické vyšetření. Vyloučena byla jiná jaterní onemocnění (virové hepatitidy apod) i alkoholizmus. Již vstupní USG-vyšetření prokázalo morfologické známky jaterní cirhózy s hraničními projevy portální hypertenze. Navíc bylo zachyceno suspektní ložisko v centru levého laloku, periferně dilatované žlučovody nebo větve vena portae. Rychle byla provedena PET MRI, která ukázala multifokální hepatocelulární karcinom s invazí do levé větve vena portae. Zjištěno bylo také metastatické postižení krčních lymfatických uzlin a vzdálená metastáza v kalvě, prokazatelná i palpačně. Indikována byla tenkojehlová biopsie jaterního ložiska pod USG-kontrolou. Histologické vyšetření ukázalo významnou steatózu a cirhózu a dobře diferencovaný hepatocelulární karcinom. Výsledek vyšetření AFP (α -1 fetoprotein) byl negativní (10 IU/ml) stejně jako další nádorové markery.

Po konzultaci s onkologem byla u nemocného indikována cílená léčba sorafenibem, která byla zahájena v červenci 2021. Léčba byla komplikována intolerancí, pacient byl přijat k symptomatické terapii pro celkové zhoršení stavu, zvracení, snížený perorální příjem a bolesti v epigastriu. Léčba sorafenibem byla přerušena na konci srpna 2021. Pacient měl i nadále gastrointestinální potíže (zvracení, průjem), byl převeden na symptomatickou a paliativní terapii, léčba sorafenibem byla ukončena a pacient velmi záhy zemřel.

Závěr

Kazuistika popisuje pacienta s dlouhodobě zvýšenými a postupně se neustále zvyšujícími jaterními testy, který byl však navzdory tomuto varujícímu symptomu poprvé vyšetřen hepatologem až po mnoha letech a bylo zjištěno, že se nachází ve stadiu pokročilé jaterní cirhózy. První USG-vyšetření jater zachytilo známky hepatocelulárního karcinomu (HCC), který byl potvrzen již v generalizovaném stadiu a pacienta do 6 měsíců usmrtil.

Diskuse

Jako problematické se může jevit posouzení konzumace alkoholu u pacientů s jaterní steatózou/fibrózou. Hepatologové vycházejí převážně z anamnestického rozhovoru a podle jejich zkušeností pacienti obvykle ochotně referují množství konzumovaného alkoholu, pokud je ve společensky přijatelných mezích. Někdy je možné využít dotazníky. Hodnotit je třeba počet zkonsumovaných jednotek alkoholu za týden. Zvýšení jaterních testů, především GGT, dává velká část lékařů do souvislosti s pitím alkoholu, a to i u nemocných s jasnými projevy metabolického syndromu, u nichž metabolické příčiny zjevně převažují nad dopadem alkoholu na jaterní tkáň. Alkoholové poškození jater není pravděpodobné u jedinců konzumujících ≤ 210 g alkoholu týdně (muži), což odpovídá 2 standardním drinkům denně, a ≤ 140 g týdně (ženy), což odpovídá zhruba 1 drinku denně.

Index FIB4 a úskalí jeho využití v klinické praxi

Václav Šmíd

Je nutné zdůraznit a připomínat, že u každého pacienta se zvýšeným rizikem jaterního onemocnění je třeba pátrat po jaterní steatóze a ideálně vyloučit přítomnost jaterní fibrózy.

V současnosti je pro tento „screening“ standardní metodou jaterní elastografie. Biopsie jater se používá pouze v případech diagnostických nejasností.

Elastografie však není snadno dostupná, proto je v prvním kroku doporučen neinvazivní test. Nejpoužívanější je **index/skóre FIB4**, který se vypočítá jako:

$$\text{index FIB4} = \frac{\text{věk (roky)} \times \text{hodnota AST (U/l)}}{\text{počet trombocytů (} 10^9/l) \times \sqrt{\text{ALT (U/l)}}$$

Nevyžaduje žádné další hodnoty jako BMI, obvod pasu, přítomnost diabetu aj. Je-li **index FIB4 < 1,3 u jedinců do 65 let věku** nebo **< 2,0 u jedinců nad 65 let věku**, je riziko jaterní fibrózy **nízké** a vyšetření se opakuje po 1–3 letech dle přítomnosti rizikových faktorů. Vyšší hodnota indexu FIB4 $\leq 2,6$ znamená **střední riziko** a hodnota $> 2,6$ **vysoké riziko** jaterní fibrózy. Tito jedinci by měli být odesláni k elastografickému vyšetření (schéma 4) [18].

Výhodami indexu FIB4 jsou uspokojivá specifická a senzitivita (zejména ve věku 35–65 let), automatická kalkulace, časová nenáročnost a prakticky nulové náklady. Nevýhody zahrnují nižší senzitivitu ve věku nad 65 let, nutnou klinickou expertízu s posouzením validity vstupů (trombocyty, akutní jaterní léze) a výsledné hodnoty indexu a potřebu verifikace nálezu druhým testem (elastografie).

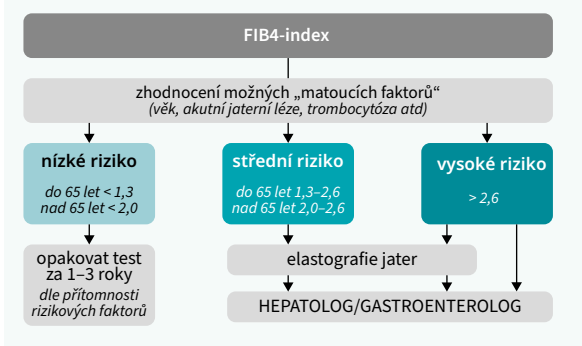
Nedávná práce ukázala, že stratifikace pacientů podle FIB4 (nízké/střední/vysoké riziko) umožní určit skupinu pacientů s vyšším rizikem nejen časné dekompenzace jaterního postižení, ale i úmrtí z jakýchkoliv příčin [20]. Bylo ale také doloženo, že u pacientů s nízkým stupněm jaterní fibrózy, tj. s výsledkem elastografie okolo hodnoty 8 kPa je pro odhad rizika jaterní fibrózy přesnější prostý obvod pasu, zatímco u jedinců s výsledkem elastografie okolo hodnoty 12 kPa se odhad rizika pomocí FIB4 vyrovná indexu NFS (NAFLD-skóre fibrózy) zahrnujícímu věk, BMI, glykemii, AST, ALT, trombocyty a sérový albumin. Každý diagnostický nástroj má svá úskalí a je k tomu třeba s tímto vědomím přistupovat.

Diskuse

V řadě interních ambulancí se již běžně používá automatický výpočet FIB4. V dnešní době by mohla být problémem dostupnost elastografie, pokud by se zvýšil záchyt pacientů indikovaných k tomuto vyšetření. Jedním z důvodů této možné nedostupnosti krom přístrojové kapacity je i stanovení úhrady ze zdravotního pojištění, protože je v současnosti hrazena pouze tranzientní elastografie (na přístroji FibroScan®). Ovšem tzv. pasivní „strain“ elastografií lze dnes provádět na každém středně kvalitním USG-přístroji,

a proto směřují současné snahy k úhradě tohoto typu vyšetření. Součástí těchto snah je i zařazení indexu FIB4 na seznam laboratorních vyšetření. Cílem je zvýšit povědomí lékařů o významu tohoto indexu, jeho používání, schopnost jeho interpretace a stratifikace pacientů lékaři podle rizika a jejich doporučení k elastografickému vyšetření. Zkušenosti hepatologů ukazují, že pacienti jsou k elastografii odesíláni pozdě až po dlouhodobém zvýšení jaterních testů, často např. až po změně praktického lékaře. **Hodnota indexu FIB4 > 2,6** přitom obvykle odpovídá již vyššímu stupni fibrózy (F2/F3), což ukazuje na dobrou výpočetní hodnotu tohoto indexu.

Schéma 4 | Využití indexu FIB4 u jedinců se zvýšeným rizikem jaterního postižení ke stanovení rizika jaterní fibrózy a k indikaci elastografie. Upraveno podle [18]



FIB4 – Fibrosis Index Based on 4 Factors/index pro jaterní fibrózu založený na 4 faktorech

Budeme mít v blízké době cílenou účinnou léčbu?

Radan Brůha

MASLD je časté onemocnění s mnoha léčebnými směry. Vyžaduje individualizovaný a mnohdy mezioborový přístup. Léčba se zaměřuje na příčinu MASLD, tj. obvykle nadváhu (preobezitu)/obezitu. Dále je potřebná léčba průvodních onemocnění, často diabetu 2. typu, dyslipidemie, hypertenze a kardiovaskulárních onemocnění. Třetí součástí terapeutického přístupu je léčba cílená na ovlivnění fibrózy/zánětu jaterní tkáně.

Základem léčby jsou tedy režimová opatření. Analýza 17 kohortových studií zahrnující téměř 227 000 jedinců sledovaných po 7 let ukázala, že pouhý počet kroků za den je schopen ovlivnit míru celkové mortality i mortality z KV-příčin. Denní zvýšení počtu kroků o 500 bylo spojeno se 7% poklesem mortality z KV-příčin a zvýšení počtu kroků o 1 000 s 15% poklesem celkové mortality [21]. Pokud se týká léčby diabetu, má u pacientů s MASLD význam volba antidiabetika. Bylo doloženo, že podávání SGLT2-inhibitorů je

u pacientů s diabetem a MASLD spojeno s regresí jaterního postižení a nižší incidencí nežádoucích jaterních příhod [22].

Cílená léčba jaterního poškození je indikována u pacientů s pokročilou fibrózou a zánětlivou složkou jaterního poškození. Identifikace těchto nemocných zatím není jednoznačně definována, pravděpodobně budou využívány neinvazivní testy.

V březnu 2024 byl v USA schválen první lék pro léčbu NASH s pokročilou fibrózou (v původní nomenklatuře, tedy v současnosti MASLD) – agonista receptoru tyroidního hormonu beta (Thyroid Hormone Receptor Beta – THRβ) **resmetirom**. Schválení je podmíněné po první části klinické studie fáze 3, dosud chybějící dlouhodobá data. Lék je cílený pouze na játra a prokázal ústup NASH u třetiny pacientů a zmírnění fibrózy u čtvrtiny léčených. FDA navíc neurčuje, jak stanovit „NASH s pokročilou fibrózou“ a jak hodnotit efekt léčby. V Evropě čeká resmetirom na schválení.

Jako slibnější se jeví další hodnocené léky, u nichž jsou k dispozici výsledky klinických studií fáze 2b a v současné době jsou hodnoceny ve studiích fáze 3: první zástupce třídy agonistů pan-PPAR **lanifibranor** (agonista všech izotypů receptorů aktivovaných proliferátory peroxizomů), léky již používané v diabetologii a obezitologii – agonista GLP1-receptorů **semaglutid** a duální agonista receptorů GLP1/GIP **tirzepatid** – a také kombinace analog FGF21 (fibroblastového růstového faktoru 21) **efruxifermin** + **pegozafermin**. Tyto přípravky mají potenciál ovlivnit i průvodní onemocnění u MASLD.

Dále jsou k dispozici preparáty ovlivňující „surogátní markery“ pro jaterní choroby i komorbidity. Pro ně však není dostatek dat, aby mohly být zařazeny do doporučení pro léčbu MASLD. Proto je dnes stále základem léčby MASLD úprava životního stylu.

Diskuse

Nabízí se otázka, zda by mohla v budoucnu cílená léčba jaterní steatózy rozetnout bludný kruh metabolického postižení. Pravděpodobně bude ale potřeba ovlivnit více komponent metabolického syndromu a stále bude nutný komplexní přístup a společné působení jednotlivých složek léčby proti systémovému zánětu. Cena prvního specifického léku resmetiromu je zatím velmi vysoká a neúnosná pro běžné používání u všech pacientů s těžší jaterní fibrózou. Kompliance nemocných s tímto postižením k režimovým opatřením je relativně dobrá. Potřebné je vysvětlit jim všechna rizika, včetně progresse onemocnění, možné nutnosti transplantace jater, vzniku zhoubného nádoru a absenci specifické léčby. V praxi lze sledovat regresi fibrózy u pacientů s poklesem tělesné hmotnosti a tyto výsledky jsou zřetelné i pro pacienta.

Kyselina ursodeoxycholová v léčbě MASLD – ANO, či NE?

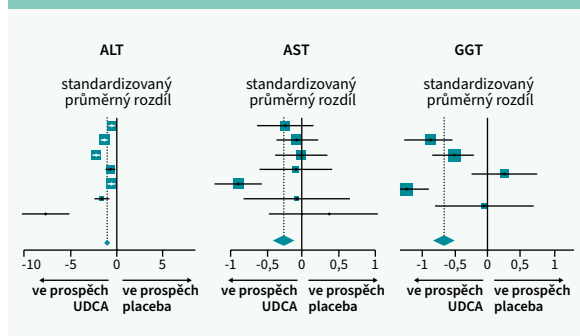
Klára Chmelová

Mechanismus působení UDCA

Kyselina ursodeoxycholová (ursodeoxycholic acid – UDCA) je fyziologická sekundární žlučová kyselina, která vzniká z kyseliny chenodeoxycholové působením střevní mikrobioty ve střevním lumen. Cirkuluje v enterohepatálním oběhu a u člověka tvoří 4 % objemu žlučových kyselin. Je hydrofilnější než jiné žlučové kyseliny, což je výhodné v případě poškození cholangiocytů a hepatocytů detergentním působením žluči. UDCA se používá u cholestatických syndromů, jako jsou primární biliární cholangitida (PBC), primární sklerotizující cholangitida (PSC), poruchy jaterního transportu žlučových kyselin a bilirubinu, těhotenská intrahepatální cholestáza nebo progresivní intrahepatální familiární cholestáza, v dávce 13–15 mg/kg/den.

UDCA ale nevede jen ke zvýšení hydrofility žluči, má také imunomodulační efekt, např. snižuje účinky T-lymfocytů na cholangiocyty. Žlučové kyseliny fungují také v buněčné signalizaci jako ligandy cytoplazmatických i nukleárních receptorů. Příkladem je farnesoid-X-Receptor (FXR) přítomný v tenkém střevě a v játrech nebo TGR5-receptor (G-protein-coupled bile acid receptor), který se nachází v cytoplazmatické membráně řady tkání včetně tenkého střeva. Žlučové kyseliny touto cestou stimulují glukagonu podobný peptid 1 (GLP1), čímž významně zasahují do metabolismu glukózy [23–25]. Uvedené mechanismy se překrývají s patogenetickými pochody u MASLD, z čehož vyplývá možnost jejich terapeutického využití i u tohoto onemocnění.

Graf | Pokles hodnot jaterních enzymů u pacientů s MASLD při léčbě UDCA – metaanalýza 7 studií. Upraveno podle [26]



ALT – alaninaminotransferáza AST – aspartátaminotransferáza GGT – gama-glutamyltransferáza UDCA – UrsoDeoxyCholic Acid/kyselina ursodeoxycholová

Klinické důkazy o účinnosti UDCA u MASLD

- Jak ukazují výsledky klinických studií, 6měsíční až 2leté podávání UDCA vede ke statisticky významnému snížení hladiny LDL-cholesterolu a skóre FIB4 [24].
- Metaanalýza všech 7 hlavních studií s podáváním UDCA v různých dávkách u pacientů trpících onemocněním MASLD publikovaných po roce 2000 dokládá, že tato léčba je spojena s poklesem jaterních enzymů, především aminotransferáz a GGT (graf) [26]. Limitem prací je absence důkazu o histologické regresi fibrózy. Potřebná jsou i data z prospektivních studií o dlouhodobém přínosu UDCA.

Diskuse

Mnozí pacienti s MASLD užívají v léčbě potravinové doplňky, např. ostropestřec. Hepatologové ale konstatují, že se jedná o výrobky bez prokázané účinnosti považované za placebo a jejich užívání představuje zbytečně vynaložené fi-

nance za přípravky bez efektu na proces fibrotizace, které mohou mít navíc jiné vedlejší škodlivé účinky.

Ani hepatoprotektiva nemají příliš přesvědčivé účinky s výjimkou UDCA. Nejdůležitější tedy zůstává nasměrovat pacienty k úpravě životního stylu.

Současný výzkum se zabývá také otázkou cholestatické složky u MASLD, protože intracelulární cholestáza v patogenezi MASLD dosud není dobře objasněna. Žlučové kyseliny jsou potentními signalizačními molekulami, které zasahují do metabolických drah a ovlivňují GLP1, což poukazuje i na význam využívání moderních antidiabetik u pacientů s MASLD a diabetem 2. typu. Do klinického uvažování je třeba zařadit fakt, že léčba MASLD je součástí terapeutického přístupu u pacientů s kardiometabolickým syndromem.

Literatura

- Schuppan D, Schattenberg JM. Non-alcoholic steatohepatitis: pathogenesis and novel therapeutic approaches. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28(Suppl 1): 68–76. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1111/jgh.12212>.
- Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2011; 54(1): 344–353. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1002/hep.24376>.
- Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 2010; 52(5): 1836–1846. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1002/hep.24001>.
- Abenavoli L, Scarlata GGM, Scarpellini E et al. Metabolic-Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease and Gut Microbiota: From Fatty Liver to Dysmetabolic Syndrome. *Medicina (Kaunas)* 2023; 59(3): 594. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.3390/medicina59030594>.
- Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015; 62(1 Suppl): S47–64. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012>.
- Puri P, Liangpunsakul S, Christensen JE et al. [TREAT Consortium]. The circulating microbiome signature and inferred functional metagenomics in alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2018; 67(4): 1284–1302. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1002/hep.29623>.
- Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V et al. [NAFLD Nomenclature consensus group]. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology* 2023; 78(6): 1966–1986. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1097/HEP.0000000000000520>.
- Staufer K, Huber-Schönauer U, Strebinger G et al. Ethyl glucuronide in hair detects a high rate of harmful alcohol consumption in presumed non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2022; 77(4): 918–930. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1016/j.jhep.2022.04.040>.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* 2017; 389(10064): 37–55. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1016/S0140-6736(16)31919-5>.
- Riazzi K, Azhari H, Charette JH et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7(9): 851–861. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0>.
- Le MH, Yeo YH, Zou B et al. Forecasted 2040 global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease using hierarchical bayesian approach. *Clin Mol Hepatol* 2022; 28(4): 841–850. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.3350/cmh.2022.0239>.
- Estes C, Razavi H, Loomba R et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 2018; 67(1): 123–133. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1002/hep.29466>.
- Ratzliff V, Goodman Z, Sanyal A. Current efforts and trends in the treatment of NASH. *J Hepatol* 2015; 62(1 Suppl): S65–S75. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.041>.
- Rinella ME, Lominadze Z, Loomba R et al. Practice patterns in NAFLD and NASH: real life differs from published guidelines. *Therap Adv Gastroenterol* 2016; 9(1): 4–12. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1177/1756283X15611581>.
- Zelber-Sagi S, Godos J, Salomone F. Lifestyle changes for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a review of observational studies and interventional trials. *Therap Adv Gastroenterol* 2016; 9(3): 392–407. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1177/1756283X16638830>.
- Lazarus JV, Mark HE, Villota-Rivas M et al. [NAFLD policy review collaborators]. The global NAFLD policy review and preparedness index: Are countries ready to address this silent public health challenge? *J Hepatol* 2022; 76(4): 771–780. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1016/j.jhep.2021.10.025>.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol* 2021; 75(3): 659–689. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1016/j.jhep.2021.05.025>.
- Česká hepatologická společnost. Doporučený postup ČHS pro diagnostiku a léčbu NAFLD 2019 & 2023. Dostupné z WWW: <https://www.ces-hep.cz/doporucene-postupy-ceske-hepatologicke-spolecnosti>.
- Kjaergaard M, Lindvig KP, Thorhauge KH et al. Screening for Fibrosis Promotes Lifestyle Changes: A Prospective Cohort Study in 4796 Individuals. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024; 22(5): 1037–1047.e9. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1016/j.cgh.2023.12.018>.
- Sanyal AJ, Munoz B, Cusi K et al. [TARGET-NASH Investigators]. Validation of a Clinical Risk-based Classification System in a Large Nonalcoholic Fatty Liver Disease Real-world Cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21(11): 2889–2900.e10. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1016/j.cgh.2023.02.024>.
- Banach M, Lewek J, Surma S et al. The association between daily step count and all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2023; 30(18): 1975–1985. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1093/eurjpc/zwad229>.
- Jang H, Kim Y, Lee DH et al. Outcomes of Various Classes of Oral Antidiabetic Drugs on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA Intern Med* 2024; 184(4): 375–383. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1001/jamainternmed.2023.8029>.
- Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid ,mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders'. *J Hepatol* 2001; 35(1): 134–146. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1016/S0168-8278(01)00092-7>.
- Elhini SH, Wahsh EA, Elberry AA et al. The Impact of an SGLT2 Inhibitor versus Ursodeoxycholic Acid on Liver Steatosis in Diabetic Patients. *Pharmaceuticals (Basel)* 2022; 15(12): 1516. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.3390/ph15121516>.
- Shen H, Zhang Y, Ding H et al. Farnesoid X receptor induces GLUT4 expression through FXR response element in the GLUT4 promoter. *Cell Physiol Biochem* 2008; 22(1–4): 1–14. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1159/000149779>.
- Simental-Mendía M, Sánchez-García A, Simental-Mendía LE. Effect of ursodeoxycholic acid on liver markers: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 2020; 86(8): 1476–1488. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1111/bcp.14311>.