

Budúcnosť farmakologickej liečby nealkoholovej steatohepatitídy z pohľadu kľúčových patofyziologických mechanizmov

Marek Rác^{1,2}, Ľubomír Skladaný³

¹Hepatologická ambulancia Internej kliniky FN Nitra, Slovenská republika

²Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety, Bratislava, Slovenská republika

³Hepatologické, gastroenterologické a transplantačné oddelenie II. internej kliniky SZU a FNŠP F. D. Roosevelta Banské Bystrica, Slovenská republika

Súhrn

Obezita dosahuje rozmery globálnej epidémie. Priamo prispieva k nárastu prevalencie systémových ochorení asociovaných s obezitou. Obezita a nadváha globálne spôsobia ročne 3,5 miliónov úmrtí [1]. Nealkoholová tuková choroba pečene sa stala najčastejším chronickým pečenným ochorením v rozvinutých krajinách a je považovaná za pečennú manifestáciu metabolického syndrómu. Rozsah a bremeno choroby stále rastie a dosahuje epidemické rozmery práve pre svoju úzku spojitosť s epidemiou obezity a diabetes mellitus 2. typu. Postihuje 30 % dospeljej populácie [2]. Alarmujúci je nárast prevalencie u detí a mladistvých. V skupine pacientov s vysokým kardiometabolickým rizikom je prevalencia NAFLD významne vyššia. Prevalencia u obéznych pacientov dosahuje 75–92 %, prevalencia u diabetikov sa pohybuje medzi 60–70 % [3]. Významná časť pacientov s NAFLD bude trpieť progresívnou formou ochorenia – nealkoholovou steatohepatitídou (NASH), ktorá sa spája s rozvojom pokročilej pečenej fibrózy, cirhózy a jej komplikáciami. Rastúca prevalencia NASH v blízkej budúcnosti privedie do štádia pokročilej choroby pečene obrovskú kohortu našich pacientov. Ak sa nepodari zvrátiť nepriaznivý epidemiologický trend, tak v nasledujúcej dekáde bude najčastejším dôvodom transplantácie pečene práve NASH. Neustále rastúci trend možno pozorovať v náraste počtu prípadov hepatocelulárneho karcinómu v kauzálnnej súvislosti s NASH [4]. Liečba založená na ovplyvnení kľúčových patofyziologických mechanizmov by mohla zmeniť individuálnu budúcnosť chorých, ale aj globálne bremeno vyplývajúce z NASH. Kľúčovú rolu v budúcnosti budú zohrávať nové molekuly s protizápalovým a antifibrotickým efektom.

Kľúčové slová: cirhóza pečene – inzulínová rezistencia – metabolický syndróm – NASH

Future of pharmacological treatment of non-alcoholic steatohepatitis in terms of key pathophysiological mechanisms

Summary

Obesity reaches the dimensions of the global epidemic. It directly contributes to an increase in the prevalence of systemic diseases associated with obesity. Obesity and overweight globally cause 3.5 million deaths annually [1]. Non-alcoholic fatty liver disease has become the most common chronic liver disease in developed countries and is considered to be a liver manifestation of metabolic syndrome. The extent and burden of the disease are increasing and reaching epidemic proportions because of its close association with the epidemic of obesity and diabetes mellitus type [2]. It affects 30 % of the adult population [2]. There is an alarming increase in prevalence among children and adolescents. However, in the group of patients with high cardiometabolic risk, we can see a significantly higher prevalence of NAFLD. Prevalence in obese patients is 75–92 %, in diabetic patients prevalence is between 60–70 % [3]. A significant proportion of patients with NAFLD will suffer from a progressive form of the disease – non-alcoholic steatohepatitis (NASH), which is associated with the development of advanced liver fibrosis, cirrhosis, and its complications. The growing prevalence of NASH in the near future will bring the advanced cohort of our patients to the stage of an advanced liver disease. If the adverse epidemiological trend is not reversed, in the next decade the most common cause of liver transplantation will be NASH. A steadily rising trend can be seen in an increase in the number of cases of hepatocellular carcinoma causally related to NASH [4]. Treatment based on the influence of key pathogenetic mechanisms could alter the individual's future as well as the global burden arising with NASH. New molecules with anti-inflammatory and antifibrotic effects will play a key role in the future.

Key words: cirrhosis – insulin resistance – metabolic syndrome – NASH

Úvod

Nealkoholová tuková choroba pečene predstavuje z globálneho pohľadu emergentný stav, nakoľko postihuje až tretinu dospelých populácie [2]. Je charakterizovaná zvýšenou akumuláciou tukov v pečeni, prevažne triacylglycerolov. Histologicky býva ľahko rozpoznaná pre makrovezikálny typ steatózy. Klinický priebeh choroby dovoľuje principiálne delenie na dva subtypy/fenotypy. **Nealkoholová steatóza** (non alcoholic fatty liver disease – NAFL) je prevádzaná steatózou pečene, prakticky bez zápalového postihnutia a fibrózy. Druhý subtyp je **nealkoholová steatohepatitída** (non alcoholic steatohepatitis – NASH). NASH je sprevádzaná steatózou, ku ktorej sa pridáva poškodenie hepatocytov, balónovanie, inflamácia a fibrogenéza. Fibróza pri NASH môže byť v závislosti od štádia minimálna až pokročilá, keď NASH procesom fibrogenézy prejde do štádia cirhózy a následne jej komplikácií [5]. Diabetes mellitus a obezita sú spájané s NASH a predstavujú významný faktor progresie choroby. Sú spájané s cirhózou aj rozvojom hepatocelulárneho karcinómu (hepatocellular carcinoma – HCC).

NAFLD sa spája s obezitou a diabetes mellitus 2. typu. Kľúčovým patofyziologickým mechanizmom je inzulínová rezistencia [3]. Napriek tomu, že sa podarilo preniknúť hlboko do genetických a patofyziologických dejov spoločných pre metabolický syndróm, stále chýba prelomový objav alebo stratégia v zmysle účinnej prevencie. Definovaný fenotyp troch úderov: sedentárne správanie, nedostatočná fyzická aktivita a nevhodná strava naznačujú možnosti účinného ovplyvnenia režimovou liečbou.

Režimové opatrenia, fyzická aktivita, diéta

Za prvý krok v liečbe NASH treba považovať redukciu telesnej hmotnosti. Farmakologická liečba môže napomôcť poklesu, avšak jej aditívny benefit za horizontom poklesu váhy je nejasný [6]. Zmena životného štýlu, zanechanie sedentárneho spôsobu života, dostatočná fyzická aktivita a diétne opatrenia tvoria základnú triádu liečebných opatrení. Z klinických skúšaní je zrejme, že pokles hmotnosti o 7 % prináša histologicky preukázateľné zmeny v stupni závažnosti NASH. 10% pokles telesnej hmotnosti sa spája s takmer univerzálnym účinkom na NASH. Jednak dochádza k vymiznutiu NASH v histologickom obraze a pozorovalo sa zlepšenie štádia fibrózy minimálne o jeden stupeň [7]. Významný pokles hmotnosti sa spája nielen so zlepšením histológie pri NAFLD, ale preukázateľne redukuje riziko diabetu a kardiovaskulárnych ochorení (schéma 1).

Farmakologická liečba

Vzhľadom na vysokú prevalenciu a stúpajúcu incidencia NAFLD je absencia dostupnej a schválenej farmakoterapie zárazujúca. Hlavným pilierom liečby NAFLD je strata hmotnosti. Je však ťažké pokles hmotnosti dosiahnuť a ešte ťažšie ho udržať. Z toho vyplýva ešte naliehavejšia potreba efektívnej farmakoterapie. Nové poznatky a pochopenie patogenézy NAFLD mali za následok vývoj nových tried liekov a opätovné použitie súčasne dostupných liekov. Dominantný prístup sa zameriava na akumuláciu pečeneového tuku a výsledný metabolický stres s kaskádou inflamačných procesov a fibrogenézou.

Farmakologickú liečbu cieľime aktuálne na pacientov s pokročilou pečeneovou chorobou a na skupinu rizikových z pohľadu rýchlej progresie NASH. Podobne ako je tomu pri ostatných chorobách pečene, pokročilú NASH charakterizuje a definuje pokročilá fibróza či cirhóza. Ako zadefinovať „riziko rýchlej progresie“ je však diskutabilné a menej exaktné. Klinické štúdie na podklade bioptických nálezov a observačné klinické skúšania preukázali, že nekroinflamácia je najlepší prediktor progresie fibrózy [8]. NASH na rozdiel od jednoduchšej steatózy predstavuje faktor rýchlej progresie [9]. Preukázanie balónovania hepatocytov, zápalový infiltrát, prítomnosť hoci miernej fibrózy (perisinusoidálnej, portálnej fibrózy), hlavne za prítomnosti klinických a genetických faktorov progresie, charakterizuje pacientov vo vysokom riziku [10]. Najvýznamnejšie klinické rizikové faktory fibrózy sú práve obezita, diabetes mellitus, mužské pohlavie a vek nad 50 rokov [8].

NASH, diabetes mellitus 2. typu, ateroskleróza zdieľajú rovnaký biologický podklad. Typická je patologická akumulácia tuku, inflamácia a fibrogenéza v cieľových orgánoch. Preto väčšina úmrtí pacientov s NAFLD pripadá na kardiovaskulárne príhody v teréne systémového zápalového milieua [11]. Centrálnu úlohu zohráva obezita, metabolický syndróm s inzulínovou rezistenciou ako promótorom patologických dejov. 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 do pečene [12]. Hyperglykémia a hyperinzulinémia vedú priamo v pečeni k poruche metabolizácie mastných kyselín, k inhibícii odbúravania lipidov β -oxidáciou. Chronický nadbytok mastných kyselín vyúsťuje do tvorby toxických derivátov, ktoré vytvárajú tlak na bunky pečene a dochádza k funkčnej poruche endoplazmatického retikula a mitochondrií. Početné tukové molekuly vedú k po-

Schéma 1. Prírodný vývoj, progresia NAFLD



škodeniu pečene cez mnohé metabolické cesty. Najdôležitejšie sa javia oxidačný stres, porucha mitochondrií, stres endoplazmatického retikula a apoptotické deje [13]. Patologické deje vedú k poškodeniu buniek pečene, následnej inflamácii, ktorej odpoveď býva „negatívne“ modulovaná hormonálnou aktivitou tukového tkaniva. V horizonte chronického priebehu vedú uvedené deje k rozvoju fibrózy.

Tieto patofyziologické deje sa javia ako relevantné z pohľadu mechanizmu účinku potenciálnej farmakoterapie. Lieky s potenciálom ovplyvnenia NASH možno schematicky rozdeliť na 2 široké skupiny. Prvú tvoria lieky ovplyvňujúce preexistujúce metabolické podmienky vedúce k perpetuácii NASH (skupina metabolických modulátorov). Druhú skupinu tvoria lieky zasahujúce patologické deje v pečeni (inflamácia, fibrogenéza). Niektoré molekuly v ideálnom prípade budú pozitívne zasahovať do oboch spomenutých skupín. Podľa mechanizmu účinku možno pomenovať 5 skupín:

- prevencia nadmerného príjmu a ovplyvnenie utilizácie substrátov, lieky ovplyvňujúce hmotnosť (napr. PPAR, GLP1 augmentácia, blokáda kanabinoidných receptorov, TGR5, farnesoid X receptor – FXR)
- inzulínové senzitizery
- antidiabetiká s antihyperglykemickým vlastnosťami
- protizápalovo pôsobiace „hepatiká“ (CCR 2/5 inhibícia, anti-TNF, IL17)
- protifibrotizujúco pôsobiace „hepatiká“ (LOXL2, CCR2/5 inhibícia, galectin inhibícia)

S množstvom potenciálnych cieľov a rastúcim počtom nových molekúl sa črtá kombinovaná a individualizovaná účinná liečba ušitá na mieru pacienta (schéma 2).

Agonisti farnesoid X receptora (FXR)

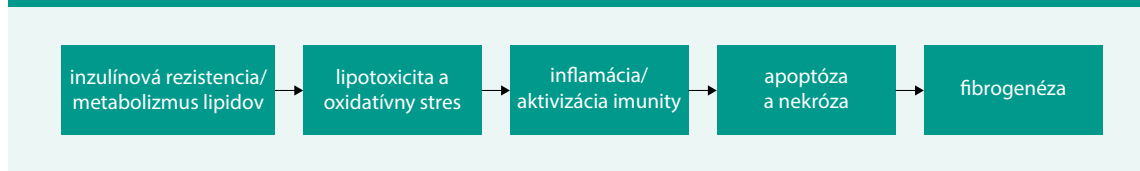
Aktuálne objavy viedli k rozpoznaní úlohy žľových kyselín (ŽK). ŽK predstavujú regulačné molekuly homeostázy a metabolizmu pečene buniek. Ich účinok je sprostredkovaný hormonálnym jadrovým receptorom. Aktuálne majú terapeutický potenciál dva systémy jadrových receptorov, farnesoid X receptor (FXR) a TGR5 [14]. Aktivácia FXR vedie primárne k redukcii syntézy žľových kyselín z cholesterolu cez redukcii exprese génov, hlavne však potlačením/downreguláciou cytochrómu CYP7A1. Takto dochádza k poklesu množstva cirkulujúcich toxických žľových kyselín a podpore cholerézy. Výsledkom je ochrana buniek pred akumuláciou toxických žľových kyselín. Prvým agonistom FXR je obeticholová kyselina (OCA). OCA je syntetická žľová kyselina s agonistickou aktivitou voči FXR [15].

Aktivácia FXR prináša so sebou široké metabolické účinky. Dochádza k poklesu hepatálnej produkcie glukózy, útlmu lipogenézy, zosilneniu β -oxidácie mastných kyselín a zlepšeniu periférnej inzulínovej senzitivity. Aktivácia FXR prináša so sebou aj protizápalový účinok a antifibrotický účinok pri NASH [16,17]. Liečba OCA viedla k predčasnému zastaveniu klinickej štúdie FLINT. 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. V štúdiu liečba OCA viedla k zlepšeniu histologických parametrov vrátane fibrózy pri NASH. Napriek tomu, že uvedená štúdia necielila na fibrózu, v liečebnom ramene došlo k významnej redukcii skóre fibrózy (35 % vs 19 %). Redukcia fibrózy bola pozorovaná nezávisle na štádiu fibrózy pred začatím liečby [18]. Vzhľadom na pomerne malý počet účastníkov štúdie bude potrebné uvedené tvrdenia potvrdiť. Nepriaznivo vyznievajú nežiaduce účinky OCA v zmysle pruritu a zvýšenia LDL-cholesterolu. Pruritus sa vyskytol u 23 % liečených pacientov. Liečbu z dôvodu pruritu bolo nutné vysadiť u 1 pacienta. Zvýšenie LDL-cholesterolu vznikne krátko po zahájení liečby OCA, dosiahne plateau počas užívania a po ukončení poklesne. Statín podávaný súčasne s OCA dokáže uvedenú eleváciu LDL mitigovať. Je potrebné preskúmať účinok OCA na alteráciu lipidogramu a jej klinické dôsledky na kardiovaskulárne riziko. Štúdie na hlodavcoch preukázali efekt FXR na spomalenie procesu aterosklerózy a endotelialny zápal. Dnes nie je jasné, či OCA bude mať efekt a vplyv na cirhózu. FXR agonisti redukujú bakteriálnu translokáciu a normalizujú signalizáciu endotoxin – TLR4 [19]. Experimentálne dáta preukázali potenciál FXR agonistov na redukcii intrahepatálnej vaskulárnej rezistencie a pozitívny efekt na zlepšenie aktivity hepatálnej e-NOS [20]. Oba tieto efekty by mohli v konečnom dôsledku pozitívne ovplyvniť vývoj komplikácií cirhózy vyplývajúcich z portálnej hypertenzie.

PPRA α / δ -agonisti a elafibranor

Inovatívny inzulínový senzitizer elafibranor je duálny agonista PPRA α / δ . PPRA sú nukleárne receptory aktívované mastnými kyselinami, ktoré majú široké spektrum fyziologických účinkov. PPRA δ vykazuje metabolický regulačný efekt ovplyvňujúci β -oxidáciu mastných kyselín, inhibíciu pečenej lipogenézy a redukcii pečenej tvorby glukózy [21]. Nemenej významný je proti-

Schéma 2. Perspektívne cieľe liečby



zápalový efekt PPRA δ aktivácie v pečeni [22]. PPRA α je hlavný regulátor metabolizácie mastných kyselín cestou mitochondriálnej β -oxidácie. Má taktiež protizápalový efekt, redukuje expresiu prozápalových génov indukovaných NF- κ B, redukuje expresiu génov akútneho zápalu indukovaných IL6 [23]. Táto priaznivá kombinácia účinkov môže mať vplyv na viaceré patologické procesy v patogenéze NASH. Experimentálne dáta preukázali pozitívny vplyv skúšaného produktu GFT505 na NASH, redukcii steatózy, zápalu a expresiu prozápalových génov. Pozitívny antifibrotický efekt bol nezávislý na metabolických abnormalitách a inzulínovej rezistencii [24]. Elafibranor moduluje PPRA odpoveď, preferenčne cez PPRA α . Podlieha enterohepatálnemu obehu a účinkuje preferenčne v pečeni [24]. U pacientov s metabolickým syndrómom, obezitou, inzulínovou rezistenciou GFT505 preukázateľne zlepšuje periférnu a hepatálnu inzulínovú senzitivitu, dyslipidémiu, hepatálne testy a zápalovú aktivitu [25]. V medzinárodnej randomizovanej klinickej štúdii GOLDEN505 bolo 274 pacientov s NASH [26]. Pacienti boli randomizovaní do 3 ramien, v prvom brali počas jedného roka elafibranor v dávke 80 mg/deň, v druhom 120 mg/deň a v treťom placebo. Nižšia dávka nepreukázala zmeny v histológii. Pri vyššej dávke však došlo k štatisticky významnej odpovedi v zmysle rezolúcie NASH bez zhoršenia fibrózy. Počas ročného intervalu však neprišlo k štatisticky významnej redukcii fibrózy [27]. Na rozdiel od nonresponderov však v podskupine pacientov s úpravou/rezolúciou NASH došlo k zlepšeniu fibrózy. Preukázal sa predpokladaný efekt elafibranoru na zlepšenie parametrov lipidového spektra, homeostázu glukózy, inzulínovej senzitivity a redukcii markerov systémového zápalu. Liečba bola dobre tolerovaná. U malého množstva pacientov došlo podobne ako pri fibrátoch k zvýšeniu kreatinínu. Nárast bol však miernejší a zmeny boli reverzibilné s bezprostrednou úpravou po prerušení liečby.

Inzulínové senzitizerý

Nie je zrejme prekvapením, že veľké nádeje v liečbe NASH sa sústredili práve na skupinu liečiv zvaných inzulínové senzitizerý. Inzulínová rezistencia je pri NASH hnacou silou choroby. Spôsobuje excesívnu akumuláciu lipidov v pečeni, hrá kľúčovú úlohu v perpetuácii steatohepatitídy a pri progresii fibrózy. Hlavným zdrojom voľných mastných kyselín smerujúcich do pečene je práve inzulín rezistentné tukové tkanivo. Glitazóny majú za sebou najväčšie množstvo klinických štúdií, dôkazov a aj patogenetický substrát, o ktorý sa opierame v ich používaní. V konečnom dôsledku redukovujú ukládanie tukov v orgánoch iných ako v tukovom tkanive. Vedú k zlepšeniu citlivosti na inzulín zvýšením produkcie adiponektínu, ktorý pôsobí senzibilizujúco na inzulín a antisteatogénne na tkanivá. Adiponektín vedie k zvýšeniu β -oxidácie mastných kyselín v pečeni a svaľoch [28]. Pioglitazón je najlepšie preskúmaným liekom tejto skupiny. V štúdii PIVENS sa porovnával efekt pioglitazónu voči vitamínu E a placebo počas 2 rokov u pa-

cientov s diabetes mellitus 2. typu. Pioglitazón preukázateľne zlepšil histológiu (okrem ovplyvnenia fibrózy). K vymiznutiu steatohepatitídy došlo častejšie v porovnaní s placebom. Pozoroval sa pozitívny vplyv na aktivitu transamináz a zlepšenie inzulínovej senzitivity [29].

Metformín je biguanid používaný v liečbe diabetes mellitus 2. typu. Redukuje hepatálnu produkciu glukózy a zvyšuje periférnu utilizáciu glukózy. Nemá však svoje miesto v liečbe NASH, jeho použitie nemá zásadný vplyv na histologické zmeny pri NASH [30]. Vysvetľuje sa to chýbajúcim antisteatogénnym efektom metformínu a absenciou vplyvu na adiponektín. Existujú limitované dáta podporujúce antitumorigénny efekt metformínu na vznik HCC [31].

Chemokíny a cenicriviroc

Chemokíny a chemotaktické cytokíny zohrávajú dôležitú regulačnú úlohu v mieste poškodenia tkaniva, zápalu, fibrogenézy. Chemokíny a ich receptorový systém 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 [32]. CCR2 a CCR5 sú dôležité pri vzniku a promócií inflamácie a fibrogenézy v pečeni a tukovom tkanive [31–33]. Cenicriviroc je selektívny inhibítor CCS2 a CCS5. Blokuje väzbu MCP1 (monocyte chemoattractant protein 1) na CCR2 a RANTES (MIP1 α a MIP1 β – 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 signálnych dráh, s následným znížením aktivity a migrácie Kupfferových buniek a hviezdicových buniek. V dôsledku tohto účinku dochádza k redukcii fibrogenézy [33]. Efekt cenicriviroku bol preukázaný nielen pri modeloch poškodenia v rámci NASH, ale aj v rámci nonNASH etiológie. Efekt preukázal nielen pri procese fibrogenézy v pečeni, ale aj pri poškodení obličiek. Realizované štúdie na malom počte pacientov zatiaľ nepreukázali významné bezpečnostné riziko. Aktuálne beží veľká klinická štúdia 2. fázy (CENTAUR). Ide o štúdiu, ktorá porovnáva efekt cenicrivirocu vs placebo počas 2 rokov v liečbe pacientov s fibrizujúcou NASH, ev. NASH s vysokým rizikom progresie [34]. Priebežné výsledky po roku liečby preukázali, že pacienti liečení cenicrivirocom majú častejšie regresiu fibrózy proti placebovej skupine. Očakávané výsledky po 2. roku liečby budú dôležité a smerodajné pre potenciálne použitie v indikácii NASH a fibrózy.

Konjugáty mastných a žlčových kyselín

Aramchol je prvá molekula v tejto skupine. Ide o malú syntetickú molekulu vytvorenú konjugáciou prírodných komponentov. Konjugáciou mastnej kyseliny a žlčovej kyseliny (kyselina cholová) cez amidovú väzbu vznikla molekula s primárnym cieľom použitia v indikácii liečby žlčových kameňov. Nasýtená mastná kyselina má poten-

ciál solubilizácie cholesterolu, žľčová kyselina umožňuje vylučovanie žľčou a enterohepatálny obeh. Experimenty na zvieratách však preukázali efekt na redukcii obsahu tuku v pečeni oveľa skôr, ako došlo k disolúcii žľčových kameňov [35]. Antisteatogénny efekt je zrejme spôsobený inhibíciou stearyl-CoA-desaturázy-1 (SCD1) [36]. Uvedený efekt spôsobuje pokles tvorby a zásob mononenasytených mastných kyselín a triacylglycerolu. Aramchol pôsobí aktívne na ABCA1 transportér, ktorý je univerzálnou pumpou efluxu cholesterolu [37]. Pri experimentoch na zvieracích modeloch pôsobí antiaterogénne. Na rozdiel od ostatných molekúl v tejto skupine, aramchol postradá vážne nežiadúce účinky vyplývajúce z inhibície SCD1. Systémová inhibícia viedla u zvierat k poškodeniu zraku a vážnemu poškodeniu kože [38]. Aramchol však tieto nežiadúce efekty nemá, dôvodom môže byť izolované pôsobenie v pečeni alebo neúplná inhibícia SCD1. V doposiaľ realizovaných klinických skúšaní sa nepotvrdili bezpečnostné obavy. V štúdiách 2 fázy sa preukázala redukcia obsahu tuku kvantifikovaná MR spektroskopicky. Pozorovaný bol priaznivý vplyv na zvýšenie sérového adiponektínu a zlepšenie dysfunkcie endotelu [39,40]. Aktuálne beží druhá fáza veľkej klinickej štúdie, pri ktorej sa MR spektroskopicky kvantifikuje obsah tuku v pečeni u pacientov s histologicky potvrdenou NASH. Hlavným cieľom štúdie je redukcia obsahu tuku v pečeni (MRS) a zlepšenie histológie.

Mimetiká inkretínu a liraglutid

Z existujúcich liekov na cukrovku sa veľké nádeje v zmysle zvrátenia NASH vkladali do inkretínových mimetik. Mechanizmom účinku sú to syntetické dlho pôsobiace molekuly s agonizmom GLP1R (glucagon-like-peptid-1 receptor). GLP1 je peptidická molekula tvorená v tenkom čreve a proximálnom kolone L-bunkami. Pôsobí stimulačne na inzulínovu produkciu B-bunkami a inhibične na tvorbu a sekréciu glukagónu. Ovplyvňuje pocit sýtosti a spomaľuje evakuáciu žalúdka [41]. GLP1 receptor v pečeni je prostriedníkom k zlepšeniu hepatálnej inzulínovej senzitivity [42]. Väzbou ligandu na GLP1 receptor v hepatocyte dochádza k expresii génov PPAR α a γ . Metabolické štúdie preukázali pri NAFLD pokles hepatálnej lipogenézy, pokles lipolýzy v tukovom tkanive a pokles hepatálnej tvorby glukózy po podaní liraglutidu [43]. Liraglutid je pre indukciu poklesu hmotnosti indikovaný v liečbe diabetes mellitus 2. typu pri obezite a komorbiditách. Niektoré pozitívne efekty molekúl z tejto skupiny budú zrejme nezávislé na poklese hmotnosti. Podanie exenatidu zlepšilo hepatálnu a periférnu inzulínovú senzitivitu bezprostredne, skôr ako sa dostaví pokles váhy. Údaje z registračných štúdií liraglutidu preukázali pokles aktivity hepatálnych enzýmov. V CT obraze došlo k zmierneniu steatózy [44]. Štúdia z Británie randomizovala 52 pacientov s NASH, v dvoch ramenách boli pacienti liečení liraglutidom a placebom počas 1 roka. V ramene s liraglutidom bola pozorovaná častejšie rezolúcia NASH oproti skupine placebovej (39 % vs 9 %). Tak tiež bola zjavná a menej častá progresia fibrózy [45].

Látky pôsobiace antifibroticky, simtuzumab a 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 rizikovú skupinu pacientov, ktorá vyžaduje intenzívnu snahu s cieľom dosiahnutia primeranej telesnej hmotnosti, metabolickej kontroly a eventuálne regresie fibrózy s cieľom redukcie rizika vzniku pečenej a kardiovaskulárnych komplikácií a rizika vzniku neoplázií vrátane hepatocelulárneho karcinómu. Terapeutickým cieľom antifibroticky pôsobiacej molekuly je spomalenie alebo zvrátenie pečenej fibrogenézy a oddialenie vzniku cirhózy. Perspektívne sa jedná o kľúčovú skupinu liekov. Skupina LOXL (lysyl oxidase/lysyl oxidase like) pozostáva zo skupiny enzýmov exprimovaných a secerňovaných bunkami aktívnymi v procese fibrogenézy. Sú aktívne v procese oxidatívnej deaminácie pri vzniku prekursorov kolagénu a elastínu [46]. Konkrétne expresia LOXL2 je v hepatocytoch zvýšená pri fibrogenéze v rámci širokého spektra chorôb pečene a koreluje s depozíciou kolagénu. V experimente sa spájal blokujúci účinok inhibičnej monoklonálnej protilátky na LOXL2 s regresiou fibrózy v pečeni a pľúcach [47]. Simtuzumab je humanizovaná monoklonálna IgG4 protilátka s dlhým biologickým polčasom (10–20 dní), vhodná na parenterálne podanie. Aktuálne bežia 2 klinické štúdie s cieľom preukázania redukcie fibrózy makromorfometricky a vplyvu na portálnu hypertenziu (hepatic venous pressure gradient – HVPG). Aktuálne dostupné výsledky však neposkytujú presvedčivé výsledky v uvedených cieľoch [48]. Galektíny sú skupinou proteínov viažucou galaktózoové zvyšky na glykoproteínoch komponentov extracelulárnej matrix (kolagén, elastín, laminin, fibronektín, integrín). Preukázateľne sa viažu aj na povrchové štruktúry a proteíny ako napr. CD4, CD8, TGF β receptor. Konkrétne galektín 3 regulujúci mnohé fyziologické procesy vrátane adhézie, migrácie, imunitnej funkcie a zápalovej aktivity makrofágov je vo zvýšenej forme exprimovaný pri hepatálnej fibróze [49]. Prebiehajú experimenty s GR-MD-02, komplexným polysacharidovým polymérom. Farmakologicky sa jedná o inhibitor 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 [50]. Aktuálne prebiehajú klinické skúšania vo včasnej fáze zamerané na bezpečnosť a s cieľom určenia dávky GR-MD-02 [51]. Jedná sa o sľubný terapeutický cieľ s dvojakým účinkom na zápal a fibrózu nielen pri NASH.

Záver

NAFLD/NASH je najčastejšou chronickou pečnovou chorobou. Predstavuje v západnom svete asi 60 % všetkých ochorení pečene. Epidémia NAFLD kopíruje nárast prevalencie diabetu. Spája sa so zvýšením morbidít a mortality nielen pečenej. Veľkú proporciu zaisťáva kardiovaskulárna a nádorová mortalita. NAFLD je charakterizovaná zvýšeným množstvom intrahepatálneho tuku. Zjednodušene sa vyskytuje v dvoch formách. Prvou je NAFL (nealkoholová steatóza) a druhou je progresívne sa správajúca NASH (nealkoholová steatohepatitída). NASH na rozdiel od NAFLD predstavuje podskupinu nielen so zvýšeným rizikom progresie fibrózy, cirhózy či vzniku HCC, ale aj zvýšenie incidence kardiovaskulárnych príhod. Kľúčovú úlohu v liečbe zohráva modifikácia životného štýlu a diétne opatrenia. Aktuálne nie je dostupná žiadna špecifická liečba s indikáciou NAFLD/NASH. V klinickom skúšaní sa aktuálne nádejne javia viaceré molekuly, ktoré zasahujú do kľúčových patogenetických procesov v rámci prirodzeného vývoja choroby. Najväčšie nádeje sú vkladane do liečiv, ktoré budú mať protizápalový a protifibrotický efekt. Očakáva sa od nich ovplyvnenie nekroinflatčných dejov, regresia fibrózy a pokles pečenej mortality. Efekt na kardiometabolické riziko a kardiovaskulárnu mortalitu však odhadnúť nie je možné a túto paradigmu bude potrebné pri dostupnosti nových molekúl overiť.

Literatúra

- Ng M, Fleming T, Robinson M et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384(9945): 766–781. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60460-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8)>.
- Younossi Z, Anstee QM, Marietti M et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15(1):11–20. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>>.
- Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10(6): 330–344. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2013.41>>.
- Rác M, Koller T, Klepanec A et al. Nealkoholová tuková choroba pečene a hepatocelulárny karcinóm: prehľad a analýza nitrianskeho súboru. *Interná Med* 2017; 17(4): 167–174.
- Angulo P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med* 2002; 346(16): 1221–1231. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr011775>>.
- Harrison SA, Fecht W, Brunt EM et al. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. *Hepatology* 2009; 49(1): 80–86. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.22575>>.
- Hannah WN, Harrison SA. Effect of Weight Loss, Diet, Exercise, and Bariatric Surgery on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis* 2016; 20(2): 339–350. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2015.10.008>>.
- McPherson S, Hardy T, Henderson E et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: Implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015; 62(5): 1148–1155. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.034>>.
- Ekstedt M, Hagström H, Nasr P et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015; 61(5): 1547–1554. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.27368>>.
- Bedossa P. [FLIP Pathology Consortium]. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014; 60(2): 565–575. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.27173>>.
- Adams LA, Lymp JF, St. Sauver J et al. The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Cohort Study. *Gastroenterology* 2005; 129(1): 113–121.
- Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: The central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology* 2010; 52(2): 774–788. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.23719>>.
- Peverill W, Powell L, Skoien R. Evolving Concepts in the Pathogenesis of NASH: Beyond Steatosis and Inflammation. *Int J Mol Sci* 2014; 15(5): 8591–8638. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/ijms15058591>>.
- Ratzliff 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.04.008>>.
- Adorini L, Pruzanski M, Shapiro D. Farnesoid X receptor targeting to treat nonalcoholic steatohepatitis. *Drug Discov Today* 2012; 17(17–18): 988–997. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2012.05.012>>.
- 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/aps.2014.116>>.
- Verbeke L, Mannaerts I, Schierwagen R et al. FXR agonist obeticholic acid reduces hepatic inflammation and fibrosis in a rat model of toxic cirrhosis. *Sci Rep* 2016; 6: 33453. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/srep33453>>.
- Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9972): 956–965. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61933-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61933-4)>. Erratum in *Lancet* 2015; 385(9972): 946.
- Verbeke L, Farre R, Verbinnen B et al. The FXR Agonist Obeticholic Acid Prevents Gut Barrier Dysfunction and Bacterial Translocation in Cholestatic Rats. *Am J Pathol* 2015; 185(2): 409–419. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.10.009>>.
- Verbeke L, Farre R, Trebicka J et al. Obeticholic acid, a farnesoid X receptor agonist, improves portal hypertension by two distinct pathways in cirrhotic rats. *Hepatology* 2014; 59(6): 2286–2298. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.26939>>.
- Qin X, Xie X, Fan Y et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- δ induces insulin-induced gene-1 and suppresses hepatic lipogenesis in obese diabetic mice. *Hepatology* 2008; 48(2): 432–441. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.22334>>.
- Barish GD, Narkar VA, Evans RM. PPAR: a dagger in the heart of the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116(3): 590–597. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1172/JCI27955>>.
- Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. Molecular mechanism of PPAR α action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2015; 62(3): 720–733. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.10.039>>.
- Staels B, Rubenstrunk A, Noel B et al. Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor α/δ agonist, GFT505, in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2013; 58(6): 1941–1952. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc12-2012>>.
- Ratzliff V, Harrison SA, Francque S et al. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α and - δ , Induces Re-

- solution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology* 2016; 150(5): 1147–1159.e5. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.01.038>>.
27. Ratziu V, Francque S, Harrison SH et al. Improvement in NASH histological activity highly correlates with fibrosis regression. *Hepatology* 2016; 64(Suppl 1).
28. Yu JG, Javorschi S, Hevener AL et al. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2002; 51(10): 2968–2974.
29. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0907929>>.
30. Lavine JE, Schwimmer JB, Natta ML Van et al. Effect of Vitamin E or Metformin for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents. *JAMA* 2011; 305(16): 1659. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.520>>.
31. Zhang P, Li H, Tan X et al. Association of metformin use with cancer incidence and mortality: A meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2013; 37(3): 207–218. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2012.12.009>>.
32. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1172/JCI41732>>.
33. 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.
34. Friedman S, Sanyal A, Goodman Z et al. Efficacy and safety study of cenicriviroc for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis in adult subjects with liver fibrosis: CENTAUR Phase 2b study design. *Contemp Clin Trials* 2016; 47: 356–365. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cct.2016.02.012>>.
35. Gilat T, Somjen GJ, Mazur Y et al. Fatty acid bile acid conjugates (FABACs) – new molecules for the prevention of cholesterol crystallisation in bile. *Gut* 2001; 48(1): 75–79.
36. Leikin-Frenkel A, Gonen A, Shaish A et al. Fatty Acid Bile Acid Conjugate Inhibits Hepatic Stearoyl Coenzyme A Desaturase and Is Non-atherogenic. *Arch Med Res* 2010; 41(6): 397–404. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2010.09.001>>.
37. Goldiner I, van der Velde AE, Vandenbergh KE et al. ABCA1-dependent but apoA-I-independent cholesterol efflux mediated by fatty acid–bile acid conjugates (FABACs). *Biochem J* 2006; 396(3): 529–536. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1042/BJ20051694>>.
38. Powell DA. An overview of patented small molecule stearoyl coenzyme-A desaturase inhibitors (2009–2013). *Expert Opin Ther Pat* 2014; 24(2): 155–175. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1517/13543776.2014.851669>>.
39. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.04.038>>.
40. Villanova N, Moscattello S, Ramilli S et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42(2): 473–480. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.20781>>.
41. Mells J, Anania F. The Role of Gastrointestinal Hormones in Hepatic Lipid Metabolism. *Semin Liver Dis* 2013; 33(4): 343–357. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1358527>>.
42. Mells JE, Fu PP, Sharma S et al. Glp-1 analog, liraglutide, ameliorates hepatic steatosis and cardiac hypertrophy in C57BL/6J mice fed a Western diet. *AJP Gastrointest. Liver Physiol* 2012; 302(2): G225–G235. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00274.2011>>.
43. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.08.038>>.
44. Armstrong MJ, Houlihan DD, Rowe IA et al. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes with elevated liver enzymes: individual patient data meta-analysis of the LEAD programme. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37(2): 234–242. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/apt.12149>>.
45. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multi-centre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; 387(10019): 679–690. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00803-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00803-X)>.
46. Kagan HM. Lysyl Oxidase: Mechanism, Regulation and Relationship to Liver Fibrosis. *Pathol Res Pract* 1994; 190(9–10): 910–919. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0344-0338\(11\)80995-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0344-0338(11)80995-7)>.
47. Barry-Hamilton V, Spangler R, Marshall D et al. Allosteric inhibition of lysyl oxidase-like-2 impedes the development of a pathologic microenvironment. *Nat Med* 2010; 16(9): 1009–1017. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nm.2208>>.
48. Sanyal A, Abdelmalek MF, Diehl AM et al. Efficacy and safety of simtuzumab for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with bridging fibrosis or cirrhosis: results of two phase 2b, dose-ranging, randomized, placebo-controlled trials. *J Hepatol* 2017; 66(1 Suppl): S54. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(17\)30370-7](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(17)30370-7)>.
49. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL et al. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103(13): 5060–5065. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0511167103>>.
50. Traber PG, Chou H, Zomer E et al. Regression of Fibrosis and Reversal of Cirrhosis in Rats by Galectin Inhibitors in Thioacetamide-Induced Liver Disease. *PLoS One* 2013; 8(10): e75361. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0075361>>.
51. Harrison SA, Marri SR, Chalasani N et al. Randomised clinical study: GR-MD-02, a galectin-3 inhibitor, vs. placebo in patients having non-alcoholic steatohepatitis with advanced fibrosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44(11–12): 1183–1198. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/apt.13816>>.

MUDr. Marek Rác

✉ marek.rac@me.com

Interná klinika, hepatologická ambulancia, FN Nitra,
Slovenská republika

www.fnnitra.sk

Doručeno do redakcie 22. 1. 2018

Prijato po recenzii 27. 2. 2018