

Jaterní manifestace metabolického syndromu se nyní jmenuje MASLD – aktuální pohled na nejčastější onemocnění jater současnosti

Václav Šmíd¹, Karel Dvořák^{1,2}

¹IV. interní klinika – klinika gastroenterologie a hepatologie, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
a 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

²Oddělení gastroenterologie a hepatologie, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

Nealkoholová tuková choroba jater (NAFLD) představuje spolu s alkoholovou chorobou jater nejčastější chronická onemocnění jater české populace. Obě jednotky mohou nabývat v závislosti na pokročilosti onemocnění celé spektrum klinických obrazů od prosté steatózy až po cirhózu jater s jejími závažnými komplikacemi – zejména portální hypertenzí a hepatocelulárním karcinomem. S rostoucí prevalencí diabetu mellitu 2. typu a obezity vzrůstá význam zejména první výše jmenované choroby, o jejíž diagnostice a léčbě pojednává tento článek. Současně si autoři dovoluují čtenáře upozornit na komplexní změnu nomenklatury jaterních onemocnění, která klade mnohem větší důraz na kardiometabolická rizika s nimi spojená. Současně bylo reflektováno přání pacientů ve vztahu k vynechání stigmatizujících pojmů „(ne)alkoholová“ a „tuková“ v názvu onemocnění. Jako zastřešující termín byl zvolen název steatotické jaterní onemocnění (SLD; steatotic liver disease), který zahrnuje různé etiologie steatózy. Původní NAFLD se nyní nazývá MASLD (z angl. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease), tedy jaterní steatóza asociovaná s metabolickou dysfunkcí. MASLD zahrnuje pacienty, kteří mají steatózu jater, jeden z pěti kardiometabolických rizikových faktorů a prakticky nepijí alkohol. Termín steatohepatitida je stále považován za důležitý patofyziologický koncept a byl proto zachován. Preferovaný název je nyní MASH – steatohepatitida asociovaná s metabolickou dysfunkcí (z angl. Metabolic-Associated SteatoHepatitis).

Klíčová slova: jaterní cirhóza, jaterní fibróza, jaterní steatóza, MASLD, metabolický syndrom, steatohepatitida.

The liver manifestation of metabolic syndrome is now called MASLD – an up-to-date view of the most common liver disease today

Non-alcoholic fatty liver disease together with alcohol-related liver disease represent the most common chronic liver diseases in the Czech population. Both could – according to their severity – manifest as a whole spectrum of clinical pictures from simple steatosis to cirrhosis with its serious complications, especially portal hypertension and hepatocellular carcinoma. Due to increasing prevalence of diabetes mellitus type 2 and obesity, the first disease mentioned above gains importance and this article is discussing its diagnosis and treatment options. At the same time, the authors take the liberty of drawing the reader's attention to a significant change in the nomenclature of liver diseases placing much greater emphasis on the associated cardiometabolic risks. At the same time, the wishes of the patients were reflected and stigmatizing terms „non-alcoholic“ and „fatty“ were omitted. The name steatotic liver disease (SLD), which affects various etiologies of steatosis, was chosen as an umbrella term. The original NAFLD is now called MASLD (Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease), i.e. liver steatosis associated with metabolic dysfunction. MASLD includes patients who have hepatic steatosis, one of the five cardiometabolic risk factors and drink minimal amounts of alcohol. The term steatohepatitis is still considered an important pathophysiological concept and has therefore been retained. The preferred name is now MASH – Metabolic-Associated SteatoHepatitis.

Key words: liver cirrhosis, liver fibrosis, liver steatosis, MASLD, metabolic syndrome, steatohepatitis.

MUDr. Václav Šmíd, Ph.D.

IV. interní klinika – klinika gastroenterologie a hepatologie, VFN a 1. LF UK, Praha
vaclav.smid@lf1.cuni.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2024;70(1):E8-E14

Článek přijat redakcí: 10. 10. 2023

Článek přijat po recenzích: 18. 1. 2024

Úvod

Změna nomenklatury jaterních onemocnění

Nealkoholová tuková choroba jater (NAFLD z angl. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) je nejčastější onemocnění jater současnosti. Jeho prevalence ve vyspělých zemích již v některých oblastech přesáhla 35 % (1) a odhaduje se, že v roce 2035 bude atakovat 50 % (2). NAFLD může nabývat několika stadií: jaterní steatóza, steatohepatitida +/- jaterní fibróza a v neposlední řadě jaterní cirhóza a její komplikace spojené zejména s portální hypertenzí a jaterní insuficiencí. Vzhledem k úzkému vztahu NAFLD s civilizačními chorobami byla v posledních letech hojně diskutována změna názvu tohoto onemocnění. Výsledkem je přijetí komplexní změny nomenklatury onemocnění jater v rámci tzv. Delphi panelu z června loňského roku (3). Pojmy „(ne)alkoholový“ a „tukový“ v názvu považovalo za stigmatizující 61, resp. 66 % respondentů. Název steatotické jaterní onemocnění (SLD) byl zvolen jako zastřešující termín, který zahrnuje různé etiologie steatózy. Název vybraný jako náhrada za NAFLD je MASLD (z angl. Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease). Termín steatohepatitida je stále považován za důležitý patofyziologický koncept a byl zachován, je doporučeno užívat termín MASH (z angl. Metabolic dysfunction-Associated SteatoHepatitis). Panovala shoda na úpravě definice tak, aby zahrnovala přítomnost alespoň jednoho z pěti kardiometabolických rizikových faktorů (nadváha/obezita, (pre)diabetes, arteriální hypertenze, dyslipidemie) (Obr. 1). Osoby bez metabolických rizik a bez známé příčiny steatózy jsou považovány za osoby s kryptogenní SLD. Současně byla definována nová kategorie mimo čistě „nealkoholové“ MASLD, nazvaná MetALD. Ta zahrnuje osoby konzumující větší množství alkoholu za

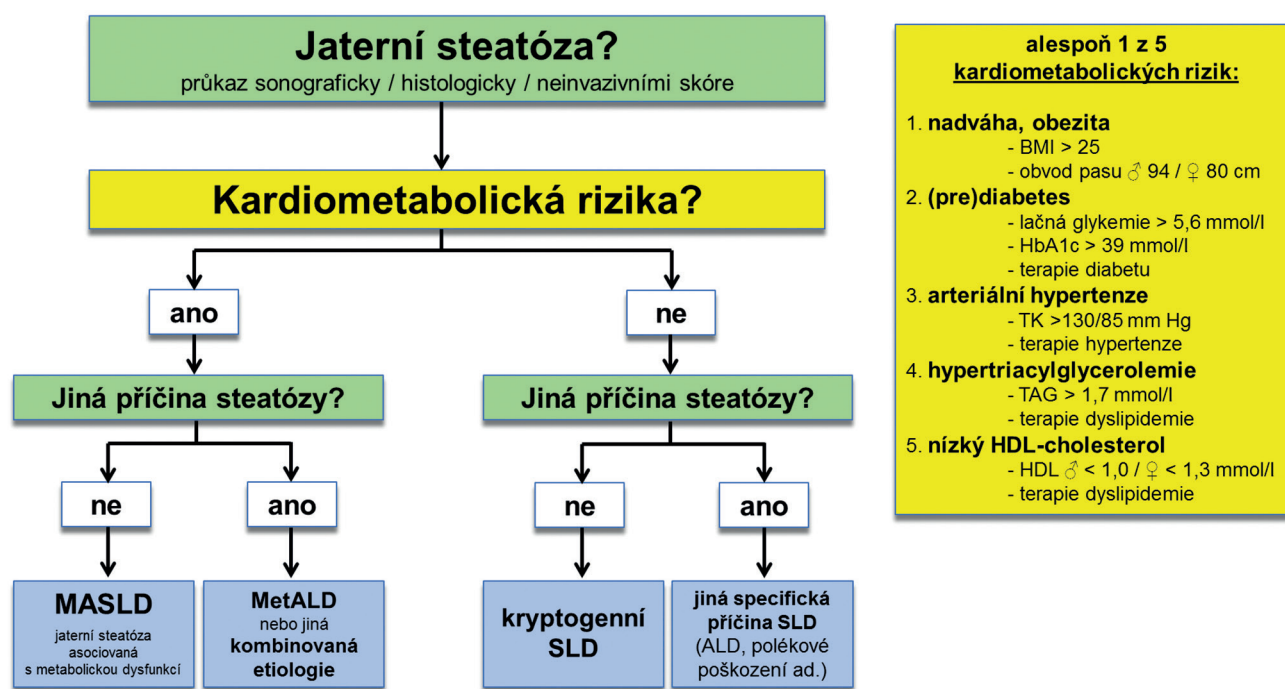
týden (140 až 350 g/týden u žen a 210 až 420 g/týden u mužů), které však nemají ryze alkoholovou chorobu jater (ALD z angl. Alcohol-related Liver Disease; více než 350 g resp. 420 g čistého lihu týdně) (Obr. 2). To i podle našeho názoru pravděpodobně lépe vystihuje reálnou klinickou situaci významné části našich pacientů.

Autoři tohoto sdělení se domnívají, že převzetí nové nomenklatury a jeho překlad do češtiny by měly odrážet jak jazykové, tak lokální vlivy z pohledu patogeneze diskutovaných onemocnění. Současně by měla být snaha názvosloví zjednodušovat, aby jej mohli snáze přijmout lékaři jiných odborností a také pacienti, kterým by mělo být srozumitelné. Proto budou v textu dále užívány zkratky SLD a MASLD, kdy za jejich nejvhodnější překlad považujeme pojmy jaterní steatóza a jaterní steatóza asociovaná s metabolickou dysfunkcí. Dle našeho názoru je v běžné praxi obtížné u pacientů s jaterním onemocněním zcela exaktně a spolehlivě kalkulovat konzumaci alkoholu v řádu desítek gramů, tedy stanovit přesnou hranici, kdy lze alkohol považovat za hlavní faktor vzniku jaterního onemocnění. Jakákoli konzumace alkoholu nad 200 g týdně (cca 2 piva/1,5 sklenice vína denně) je prokazatelně škodlivá a zásadní měrou se podílí na vývoji jaterního onemocnění. Pacienty konzumující větší množství alkoholu bychom tudíž měli motivovat k abstinenci. Je třeba také zdůraznit, že škodlivé působení alkoholu na játra je velmi individuální a účinky jsou modifikovány řadou faktorů (včetně genetické predispozice).

MASLD je komplexní onemocnění s řadou komorbidit

Nadváha a obezita v evropském regionu dosáhly epidemických rozměrů a postihují téměř 60 % dospělých, až třetinu školou povinných dětí a cca 8 % dětí mladších 5 let (4). Staly se tak hlavními determinanty

Obr. 1. Kardiometabolická kritéria při hodnocení MASLD



Středobodem v diagnostice MASLD je průkaz jaterní steatózy a alespoň jednoho z pěti kardiometabolických rizikových faktorů: nadváha/obezita, (pre)diabetes, arteriální hypertenze a/nebo dyslipidemie. Osoby bez metabolických rizik a bez známé příčiny steatózy jsou považovány za osoby s kryptogenní SLD.

MASLD – jaterní steatóza asociovaná s metabolickou dysfunkcí; SLD – steatotické onemocnění jater/jaterní steatóza

Obr. 2. Nová klasifikace jaterních chorob se zaměřením na steatotické jaterní onemocnění (Steatotic Liver Disease; SLD)

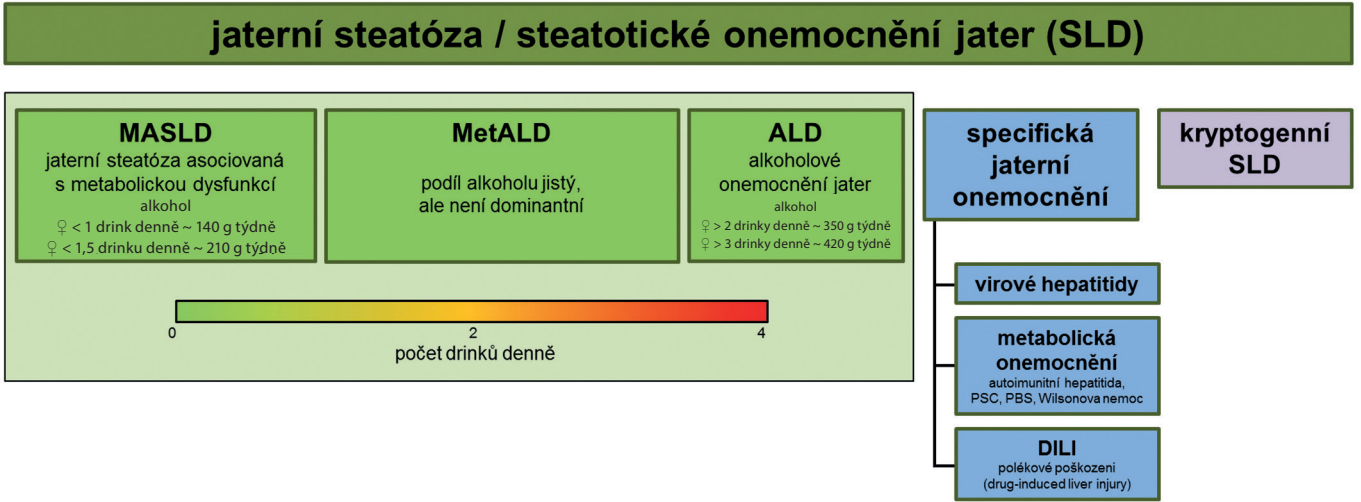


Schéma nové klasifikace jaterních chorob definuje steatotické jaterní onemocnění (SLD), které má mnoho potenciálních etiologií. Nejčastější příčinu SLD představuje MASLD, jež je kromě přítomnosti jaterní steatózy asociována vždy alespoň s jedním kardiometabolickým rizikem, a alkoholová choroba jater (ALD). Současně byla definována nová kategorie mimo ryze „nealkoholovou“ MASLD, nazvaná MetALD. Ta zahrnuje osoby konzumující větší množství alkoholu za týden, které ale nemají čistě ALD. Nová klasifikace také zohledňuje situace, kdy může koexistovat více etiologií steatózy, např. MASLD + autoimunitní hepatitida, nebo virová hepatitida. ALD – alkoholové jaterní onemocnění; MASLD – jaterní steatóza asociovaná s metabolickou dysfunkcí; SLD – steatotické onemocnění jater/jaterní steatóza

nemocnosti a úmrtnosti v Evropě. Prevalence MASLD mezi pacienty s nadváhou a obezitou dosahuje téměř 80 % a MASH (potenciálně progresivní formy) cca 30 %. Pacienti s MASLD mají 2–5x vyšší riziko vzniku diabetu 2. typu (DM2). Vztah je však obousměrný – stejně tak pacienti s DM2 mají signifikantně vyšší riziko vzniku a progresu MASLD, kdy cca 70 % diabetiků v EU má některý ze stupňů MASLD. Prevalence MASH mezi diabetiky se pohybuje mezi 20–37 procenty. V jaterní biopsii jedinců s DM2 a MASLD má pokročilou fibrózu cca 17 % z nich (5), to platí i v české populaci (6). U pacientů s MASLD se významně častěji vyvíjí inzulinová rezistence, dyslipidemie, arteriální hypertenze a další kardiovaskulární onemocnění (arytmie, infarkt myokardu ad.), chronické onemocnění ledvin, syndrom spánkové apnoe, psychiatrické poruchy či sexuální dysfunkce (7, 8). Nezanedbatelné je také zvýšené riziko onkologických onemocnění včetně hepatocelulárního karcinomu (HCC). Ten u MASLD velmi často vzniká v necirhotickém terénu (až 39 % případů) a ve srovnání s ALD (HCC v necirhotickém terénu pouhých 9 %) tak prakticky uniká možnostem surveillance, resp. časného zachytu (9, 10).

Diagnostika

Diagnostika MASLD zahrnuje kombinaci hodnocení anamnézy, fyzikálního vyšetření, laboratorních parametrů, zobrazovacích metod a specifických nástrojů pro hodnocení steatózy a především jaterní fibrózy. Základním předpokladem je také vyloučení ostatních jaterních chorob. Pro posouzení rizikových faktorů spojených s MASLD je nezbytný pečlivý odběr anamnézy. U pacientů je potřeba zhodnotit konzumaci alkoholu, stravovací návyky a pohybovou aktivitu, rodinnou anamnézu (onemocnění jater včetně MASH cirhózy u příbuzných) a přítomnost komorbidit, zejména těch spojených s metabolickým syndromem – inzulinové rezistence/DM2, nadváhy/obezity, dyslipidemie a arteriální hypertenze (Obr. 1). Klinická manifestace zejména časných stadií MASLD je velmi chudá. Nemalá část pacientů, často až při cíleném dotazu, připouští tlaky v pravém podžebří. Středobodem v diagnostice MASLD je průkaz jaterní steatózy za současného vyloučení jiné jaterní choroby (virové hepatitidy, autoimunitní choroby, cholestatické syndromy či vzácná metabolická onemocnění) (Tab. 1). Senzitivita sonografie není u mírné steatózy

Tab. 1. Vyloučení ostatních jaterních chorob

	základní test	rozšířený test
virové hepatitidy	HBsAg, anti-HCV	PCR HBV DNA HCV RNA
přetížení Fe	ferritin saturace transferinu	genetické testování (hemochromatóza)
autoimunitní choroby (AIH, PBC, PSC)	AMA, SMA, ANA, imunoglobuliny	anti-LKM, anti-SLA, ANCA, celiakie
metabolické choroby	alfa-1-antitrypsin, štítná žláza, ceruloplazmin, odpady Cu do moči	
alkoholová choroba jater	kvantifikace konzumace alkoholu (včetně minulosti) AUDIT-C dotazník (< 5 = OK)	
Nedílnou součástí diagnostiky MASLD je vyloučení přítomnosti jiné jaterní choroby, zejména alkoholové choroby jater, virových hepatid, autoimunitní hepatitidy, cholestatických syndromů či vzácných metabolických onemocnění (Wilsonova choroba, hemochromatóza ad.).		
AIH – autoimunitní hepatitida; AMA – antimitochondriální protilátky; ANA – antinukleární protilátky; ANCA – protilátky proti cytoplasmě neutrofilů; HBV – virus hepatitidy B; HCV – virus hepatitidy C; PBC – primární biliární cholangioitida; PSC – primární sklerozující cholangioitida; SLA – rozpustný jaterní antigen; SMA – protilátky proti hladkým svalům		

(cca do obsahu 10 % tuku) dostatečná a pohybuje se kolem 55 %, jsme tedy schopni detekovat pouze každého druhého pacienta s mírným stupněm steatózy. Moderní sonografické přístroje navíc umožňují určitou kvantifikaci steatózy na základě hodnocení dorzální atenuace akustického signálu. Tuto metodu také využívá tzv. CAP (z angl. Controlled Attenuation Parameter), který je součástí FibroScan®. Téměř shodnou senzitivitu v detekci steatózy jako sonografické přístroje mají některé indexy využívající běžně dostupné laboratorní a klinické parametry (Fatty Liver Index nebo Hepatic Steatosis Index). Představují ideální screeningový nástroj například při preventivních vyšetřeních praktickými lékaři a umožňují časnou a cílenou intervenci v oblasti životního stylu ještě před rozvojem mnoha komponent metabolického syndromu. Jejich použití je bohužel limitováno vyčerpáním daných lékařů.

U každého pacienta s jaterní steatózou musíme vždy vyloučit přítomnost jaterní fibrózy. Většina doporučení zcela jasně uvádí, že prvním krokem je kalkulace FIB-4 skóre (věk, AST, ALT, trombocyty). Pokud je hodnota nízká (obvykle < 1,3), test se opakuje za 1–3 roky v závislosti na přítomnosti rizikových faktorů (DM2, dyslipidemie, obezita ad.). Nejlepší neinvazivní metodou kvantifikace jaterní fibrózy je jaterní elastografie. Ta má být provedena vždy, pokud je hodnota FIB-4 vyšší než 1,3. Podle výsledku dále pacienta dispenzarizujeme (Obrázek 3). Pacienti s hodnotami FIB-4 nad 2,6, a/nebo elastograficky prokázanými pokročilejšími formami jaterní fibrózy (F2, F3) a cirhózy (F4) vždy odesíláme specialistovi – optimálně hepatologovi. Kromě FIB-4 existují další skórovací systémy (NAFLD Fibrosis Score, ELF™ test a další).

Zlatým standardem v detekci a kvantifikaci jaterní steatózy jsou metody založené na magnetické rezonanci – MR spektroskopie (MRS)

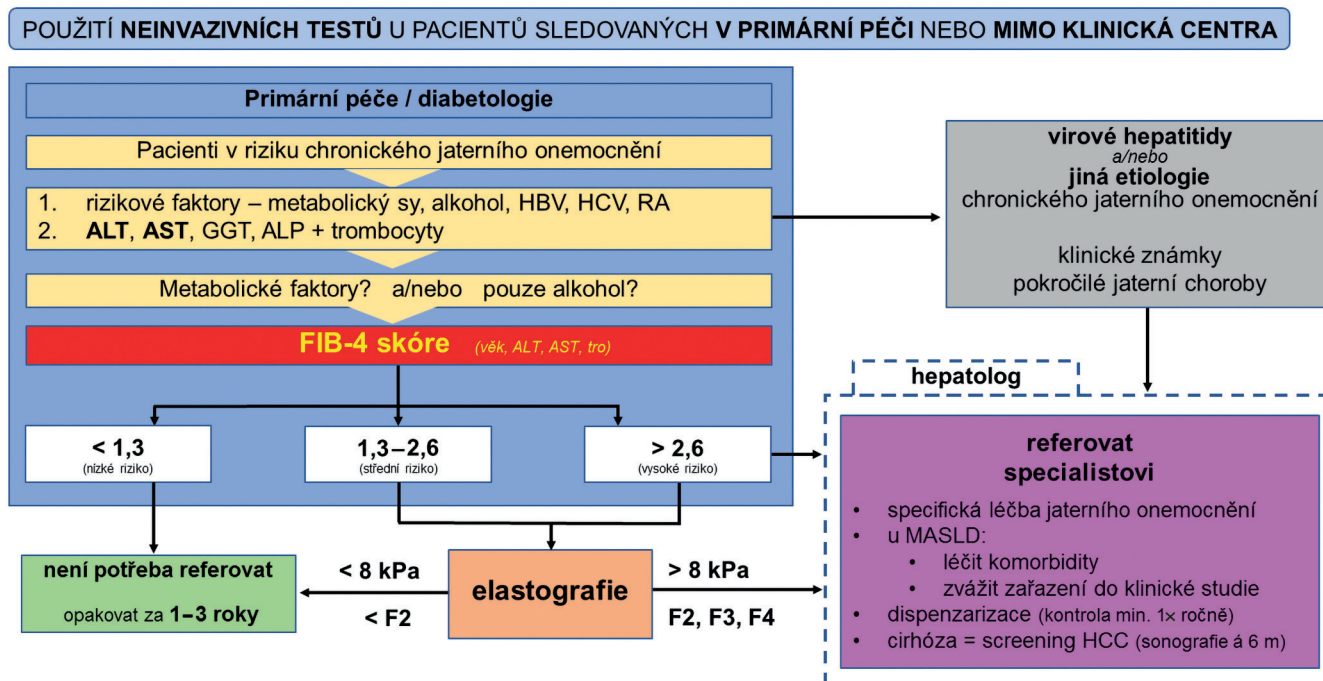
a MR-proton density fat fraction (MR-PDFF). Tyto metody bývají využívány zejména v klinických studiích, ačkoli potřebný software bývá běžnou součástí moderních MR přístrojů. Jaterní biopsie je jedinou modalitou umožňující diagnostiku MASH (tedy nekroinflatorních změn). V současné době ji v klinické praxi provádíme zejména v situaci diagnostických nejasností a v rámci klinických hodnocení léčiv. Rutinní využití necílené jaterní biopsie v detekci steatózy či fibrózy bylo v současnosti nahrazeno metodami neinvazivními.

Jako velmi důležitý se jeví aktivní screening kardiovaskulárních onemocnění, které představují nejčastější příčinu úmrtí osob s MASLD a prevalence těchto onemocnění je u nich oproti běžné populaci významně zvýšena (12). Nabíráme lipidový a glykemický panel, optimálně cholesterol (celkový, LDL, HDL), triacylglyceroly, lačnou glykemii a glykovaný hemoglobin (HbA1c). Screening potenciální inzulínové rezistence a diabetu je u pacientů s MASLD doporučován. Stejně tak diabetologické asociace doporučují aktivně pátrat po MASLD u pacientů s DM2 (11). Proaktivní bychom měli být také ve screeningu a prevenci onkologických onemocnění, jejichž prevalence je u pacientů s MASLD také zvýšena. Screening HCC u pacientů s MASLD není definován, vyjma pacientů s jaterní cirhózou, kteří by měli podstupovat standardní screeningový proces (ultrazvuk břicha každých 6 měsíců). Screening kolorektálního karcinomu a dalších nádorových onemocnění se řídí standardními doporučeními.

Terapie

V současné době neexistuje žádný lék schválený Evropskou léčkovou agenturou (EMA) či americkým Úřadem pro kontrolu potravin

Obr. 3. Diagnostika pokročilé jaterní choroby v běžné praxi, resp. mimo klinická centra



U každého pacienta s jaterní steatózou musíme vždy zhodnotit přítomnost jaterní fibrózy. Většina doporučení zcela jasně uvádí, že prvním krokem je kalkulace FIB-4 skóre, které je snadno dostupné i v běžné praxi a mimo klinická centra. Pokud je jeho hodnota nízká (obvykle < 1,3), test se opakuje za 1–3 roky v závislosti na přítomnosti rizikových faktorů (DM2, dyslipidemie, obezita ad.). Nejlepší neinvazivní metodou kvantifikace jaterní fibrózy je jaterní elastografie. Ta má být provedena vždy, pokud je hodnota FIB-4 vyšší než 1,3. Pacienti s hodnotami FIB-4 nad 2,6, a/nebo elastograficky prokázanými pokročilejšími formami jaterní fibrózy (F2, F3) a cirhózy (F4) vždy odesíláme specialistovi – optimálně hepatologovi.

DM2 – diabetes mellitus 2. typu; FIB-4 – Fibrosis-4 Index

a léčiv (FDA) k léčbě MASLD. Jedním z hlavních problémů nalezení účinné farmakoterapie je velmi komplexní patogeneze onemocnění zahrnující vlivy prostředí, stravy, fyzické aktivity, složení mikrobiomu a v neposlední řadě genetické faktory. Základním mechanismem vzniku a progresu MASLD je metabolická dysfunkce a inflexibilita (zahrnující mj. dysregulaci tukové tkáně) vyplývající z výrazné nerovnováhy mezi příjmem a výdejem energie.

Základem léčby MASLD je komplexní změna životního stylu, jejímž cílem je rozrušení tzv. trojího negativního fenotypu chování zahrnujícího sedavý způsob života, nedostatek fyzické aktivity a nevhodné dietní návyky. Pacienti s MASLD bychom měli vždy motivovat k přijetí zásad vyvážené a pestré stravy bohaté na zeleninu, zvýšení úrovně fyzické aktivity a udržení přiměřené tělesné hmotnosti. Ke zdravému životnímu stylu samozřejmě patří i vyhýbání se nadměrné konzumaci alkoholu, který je (mimo svoji toxicitu) také velmi denzním zdrojem energie (energetický příjem z tří desetistupňových piv je roven 100 g mléčné čokolády). Jako neefektivnější se jeví vyloučení příjmu přidaných cukrů, fruktózy (zejména ve slazených nápojích a džusech), rafinovaných sacharidů, nasycených mastných kyselin a průmyslově zpracovaných potravin. Cílem je snížení kalorického příjmu o cca 500 kcal denně. Pacienti s MASLD velmi často přijímají také nadbytečné množství bílkovin. Doporučujeme proto vyváženou stravu bohatou na zeleninu, celozrnné výrobky, více vlákniny, ovoce a ryb. Jako nejvhodnější se jeví tzv. středomořská dieta (Obr. 4). Je však třeba pacienty poučit, co přesně toto označení znamená. Recentní průzkum mezi českými pacienty s MASLD odhalil, že nemalá část pacientů (41 %) neví, co středomořská dieta je, a cca 15 % do ní řadí primárně konzumaci pizzy (13). Pacienti s MASLD neodrazujeme od pití kávy, která dle posledních poznatků vykazuje prospěšné účinky v patogenezi MASLD (14).

Metody přerušovaného půstu (známé jako „intermittent fasting“ nebo koncentrace příjmu potravy do několikahodinového okna během dne) se taktéž jeví jako efektivní (15). Redukce tělesné hmotnosti je neefektivnější způsob zlepšení histopatologických známek MASLD.

Pokles již o 5 % tělesné hmotnosti vede k významné redukci jaterní steatózy a částečně také nekroinflammatorních změn. Za optimální se považuje snížení o 7–10 %, kterého však dosáhne a udrží jej pouze zlomek pacientů (cca 10 %) (16). Pacientovi je vždy třeba zdůraznit, že redukcí tělesné hmotnosti významně snižuje také riziko kardiovaskulárních a onkologických onemocnění.

Neodmyslitelnou součástí změny životního stylu je dostatečná fyzická aktivita. Je důležité ji vnímat ve dvou rovinách: běžnou denní aktivitu spojenou s denním rytmem (cesta do/ze zaměstnání, pohyb v zaměstnání apod.) a na cílenou, tj. plánovanou a pravidelnou fyzickou aktivitu střední intenzity (cvičení pro zdraví). Ta by měla dosahovat ideálně 130–150 minut týdně. Při jejím výběru vždy zohledňujeme zdravotní stav pacienta a jeho preference.

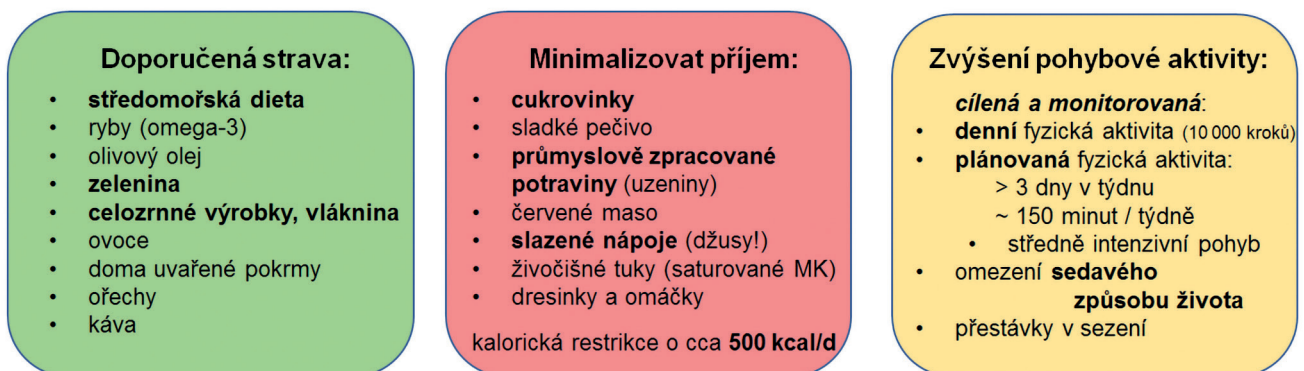
Zvýšení fyzické aktivity umožňuje udržet pokles tělesné hmotnosti a přináší také řadu „extrahepatálních“ výhod: zlepšuje kardiorepirační zdatnost, parametry krevního tlaku, příznivě ovlivňuje inzulinovou rezistenci, snižuje množství viscerálního tuku a míru lipotoxicity, zlepšuje spánek, náladu, sebevědomí a zvyšuje svalovou sílu i objem a také kostní denzitu. Zvýšení kardiorepirační zdatnosti a svalové síly napomáhá udržet a zlepšit schopnost vykonávat každodenní činnosti a zlepšuje tak celkově kvalitu života pacientů s MASLD.

Velmi důležitou součástí změn životního stylu je také minimalizace času stráveného před obrazovkou a snaha o redukci doby sezení s jejím pravidelným a plánovaným přerušováním. Aplikovat výše uvedené postupy do praxe významně ulehčuje využití moderních technologií, zejména „chytrých“ hodinek, náramků či prstenů.

Léčba komorbidit

U pacientů s MASLD nikdy neléčíme pouze jaterní onemocnění. Vždy aktivně pátráme po přítomnosti dalších komorbidit spjatých s metabolickým syndromem, které často akcelerují vývoj MASLD a představují pro pacienty mnohdy větší zdravotní riziko než samotná jaterní choroba. Málokterý dosud s ničím neléčený pacient s jaterní steatózou bývá skutečně zcela zdravý.

Obr. 4. Doporučené postupy vedoucí ke komplexní změně životního stylu



Terapie MASLD se při neexistující kauzální farmakoterapii opírá o komplexní změnu životního stylu vedoucí k poklesu tělesné hmotnosti. Ta je ve své podstatě nejúčinnější terapií a vede také k redukci rizika kardiovaskulárních a onkologických onemocnění. Z dietních opatření můžeme doporučit tzv. středomořskou dietu, mj. vedoucí k redukci kalorického příjmu (ideálně o cca 500 kcal denně). Dostatečná pohybová aktivita je neodmyslitelnou součástí změn životního stylu, a kromě běžné denní aktivity se opírá o pravidelné a systematicky plánované cvičení v rozsahu alespoň 150 minut týdně. Nárůst fyzické aktivity přináší řadu „extrahepatálních“ výhod, umožňuje udržet pokles tělesné hmotnosti a zvyšuje kardiorepirační zdatnost. Komplexní změny životního stylu ve svém důsledku zlepšují kvalitu života pacientů s MASLD.

MASLD – jaterní steatóza asociovaná s metabolickou dysfunkcí

Léčba dyslipidemie by měla být zahájena co nejdříve a neměla by být přerušována. U pacientů s MASLD je užití statinů bezpečné. Je doporučeno zejména pro redukcí kardiovaskulárního rizika, a to u všech stadií onemocnění včetně kompenzované jaterní cirhózy. Léčba statiny je asociovaná s poklesem aktivity jaterních transamináz. Navíc u pacientů s mírně až středně zvýšenými aktivitami aminotransferáz je redukce kardiovaskulárního rizika výraznější ve srovnání s jedinci s normálními jaterními testy. Použití u pacientů s dekompenzovanou cirhózou je otázné, doporučuje se pouze u pacientů s velmi rizikovým kardiologickým profilem. Po nasazení statinů často dojde k přechodnému vzestupu aktivity transamináz, který nevyžaduje přerušení léčby ani úpravu dávky. Užití fibrátů u hypertriacylglycerolemie není kontraindikováno.

Zcela zásadní je léčba diabetu. Vznik inzulinové rezistence je jedním z klíčových patofyziologických kroků vzniku MASLD a správná léčba DM2 významnou měrou oddaluje vznik MASH a jaterní fibrózy, resp. její progresi. U pacientů s MASLD by diabetolog měl vždy zvážit užití nejmodernějších preparátů, zejména agonistů glukagon-like peptidu-1 (GLP-1 RA) a gliflozinů (inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2), které vedou k redukci tělesné hmotnosti (18). U pacientů s pokročilými formami MASLD (MASH a pokročilá jaterní fibróza (> F2)) bychom tyto preparáty měli použít preferenčně (19, 20). Použití glitazonů (pioglitazon) bylo doporučováno u MASH, avšak je nutné zvážit reálné riziko asociovaného nárůstu hmotnosti, které tuto léčbu může provázet. Glitazony by proto neměly být po metforminu léčbou první volby.

Metody bariatrické chirurgie účinně řeší MASLD a MASH u většiny pacientů bez cirhózy, snižují mortalitu na kardiovaskulární a onkologická onemocnění a měly by být zvažovány jako terapeutická možnost u pacientů, kteří splňují příslušná kritéria. Po vyčerpání možností moderní farmakoterapie tak představují dobrou možnost, jak lze dosáhnout dlouhodobé redukce hmotnosti. U pacientů s cirhózou je nutné důsledně zvažovat poměr rizika a přínosu v rámci multidisciplinárního týmu. Při dekompenzaci jaterní cirhózy jsou tyto metody kontraindikovány.

Výhled do (blízké?) budoucnosti – cílená farmakoterapie MASLD

Nalezení účinné farmakoterapie je předmětem intenzivního výzkumu. I přes mimořádné úsilí a enormní objem vynaložených prostředků dosud nebyla objevena molekula či jejich kombinace, která by účinně ovlivnila steatohepatitidu (tedy nekroinflatorní změny) a současně vedla k regresi jaterní fibrózy v obvyklém časovém rozmezí většiny klinických hodnocení, tedy během cca jednoho roku. Vzhledem k počtu neúspěšných studií někteří autoři dokonce hovoří o tzv. „hrbitovu molekul v léčbě MASLD“ (21). Jedním z hlavních úskalí je nutnost provedení jaterní biopsie a její obtížné hodnocení (22).

Většina klinických hodnocení cílí na pacienty s vysokým stupněm aktivity choroby a středně pokročilou až pokročilou jaterní fibrózou.

Jako nejslibnější se v současné době jeví použití GLP-1 RA (semaglutid, liraglutid, dulaglutid, exenatid) či PPAR agonistů (lanifibranor), event. jejich kombinace. Mezi další slibné molekuly patří tirzepatid, který prokázal podstatně větší glykemickou kontrolu a pokles hmotnosti ve srovnání se selektivním dulaglutidem (GLP-1 RA). Tirzepatid je duální na glukóze závislý inzulinotropní polypeptid (GIP) a GLP-1 RA, jež řadíme mezi inkretiny, které stimulují sekreci inzulinu z pankreatických β buněk v reakci na požití potravy (23).

Závěr

Recentní změna nomenklatury týkající se nejčastějších jaterních chorob současnosti nás má vést ke komplexnímu pohledu na pacienta s jaterní steatózou. Vždy musíme vyloučit přítomnost pokročilého jaterního onemocnění (= pokročilá fibróza), které běžnou sonografií nejsme schopni prokázat. U pacientů rizikových z pohledu vzniku a progresu jaterního onemocnění (alkohol, (pre)diabetes, dyslipidemie, obezita) bychom měli v pravidelných intervalech kalkulovat FIB-4 skóre event. provést jaterní elastografii (interval 1–3 roky). V běžné klinické praxi odesíláme ke specialistovi (optimálně hepatologovi) pacienty s FIB-4 $\geq 2,6$ a/nebo elastograficky prokázanou jaterní fibrózou ($\geq F2$).

Péče o pacienty s MASLD by měla vycházet z platných doporučení České hepatologické společnosti (24), event. Evropské společnosti pro studium jater (EASL) (25). Kauzální farmakologická léčba MASLD dosud neexistuje. Zásadní je komplexní změna životního stylu vedoucí k redukcí tělesné hmotnosti (středomořská dieta, zvýšení běžné denní aktivity a aktivní systematicky plánované cvičení). Tyto změny včetně zvýšení fyzické aktivity umožňují navodit a udržet pokles tělesné hmotnosti, přinášejí řadu „extrahepatálních“ výhod a vedou ke zvýšení kardiorepirační zdatnosti. Celkově tak zlepšují kvalitu života pacientů s MASLD.

U pacientů s diagnostikovanou MASLD se nikdy nemůžeme zaměřit pouze na hepatologickou problematiku, nýbrž léčíme pacienta komplexně. Vždy musíme aktivně pátrat po kardiometabolických rizikových faktorech a provádět screening onkologických onemocnění. Jako zcela zásadní se jeví proaktivní léčba přidružených komorbidit, zejména diabetu, dyslipidemie a arteriální hypertenze.

MASLD je stále podceňovaným zdravotním rizikem a jeho význam bude v budoucnu dále narůstat. Jedním z hlavních problémů je nedostatečná informovanost, absence časných příznaků onemocnění a nízká míra diagnostikovaných pacientů s pokročilou jaterní fibrózou v rizikových skupinách, v nichž je prevalence MASLD velmi vysoká. Identifikace a časná intervence dokáže u řady těchto pacientů zabránit progresi onemocnění do jaterní cirhózy. Kromě dosud chybějící kauzální farmakoterapie považujeme za významný problém rovněž absenci preventivních programů pro širokou veřejnost podporující zdravý životní styl. Jedná se o obdobný problém jako u chorob spjatých s pitím alkoholu.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Autoři prohlašují, že článek je původní a nebyl nabídnut k publikaci žádnému jinému subjektu. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Práce byla podpořena granty MZČR RVO-VFN00064165 a AZV-NU23-01-00288 a dále grantem KNL VR 180310. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Riaz K, Azhari H, Charette JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7:851-861. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0.
2. Le MH, Yeo YH, Zou B, et al. Forecasted 2040 global prevalence of nonalcoholic fatty liver disease using hierarchical bayesian approach. *Clin Mol Hepatol*. 2022;28:841-850. DOI: 10.3350/cmh.2022.0239.
3. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Ann Hepatol*. 2023;101133. DOI: 10.1016/j.jaohep.2023.101133.
4. WHO European Regional Obesity Report 2022. ISBN 978-92-890-5773-8. 2022.
5. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64:73-84. DOI: 10.1002/hep.28431.
6. Dvorak K, Hainer R, Petrtýl J, et al. The prevalence of nonalcoholic liver steatosis in patients with type 2 diabetes mellitus in the Czech Republic. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2015;159:442-8. DOI: 10.5507/bp.2014.033.
7. Yip TC, Vilar-Gomez E, Petta S, et al. Geographical similarity and differences in the burden and genetic predisposition of NAFLD. *Hepatology*. 2023;77:1404-1427. DOI: 10.1002/hep.32774.
8. Mantovani A, Petracca G, Csermely A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of new-onset heart failure: an updated meta-analysis of about 11 million individuals. *Gut*. 2022. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327672.
9. Tan DJH, Ng CH, Lin SY, et al. Clinical characteristics, surveillance, treatment allocation, and outcomes of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2022;23:521-530. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00078-X.
10. Shah PA, Patil R, Harrison SA. NAFLD-related hepatocellular carcinoma: The growing challenge. *Hepatology*. 2023;77:323-338. DOI: 10.1002/hep.32542.
11. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43:487-493. DOI: 10.2337/dci19-0066.
12. Mantovani A, Csermely A, Petracca G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6:903-913. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00308-3.
13. Halámková V. Healthy lifestyle parameters assessment in patients with type 2 diabetes mellitus and fatty liver. 2023, 83 s. Bakalářská práce (Bc.), Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta 2023.
14. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Ungprasert P. Coffee consumption and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29:e8-e12. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000776.
15. Memel ZN, Wang J, Corey KE. Intermittent Fasting as a Treatment for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: What Is the Evidence? *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2022;19:101-105. DOI: 10.1002/cld.1172.
16. Romero-Gomez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol*. 2017;67:829-846. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.05.016.
17. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362:1675-85. DOI: 10.1056/NEJMoa0907929.
18. Kuchay MS, Misra A. Role of diabetologists in the management of nonalcoholic fatty liver disease: Primary prevention and screening/management of fibrosis and cirrhosis. *Diabetes Metab Syndr*. 2022;16:102446. DOI: 10.1016/j.dsx.2022.102446.
19. Akuta N, Kawamura Y, Fujiyama S, et al. SGLT2 Inhibitor Treatment Outcome in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Complicated with Diabetes Mellitus: The Long-term Effects on Clinical Features and Liver Histopathology. *Intern Med*. 2020;59:1931-1937. DOI: 10.2169/internalmedicine.4398-19.
20. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384:1113-1124. DOI: 10.1056/NEJMoa2028395.
21. Drenth JPH, Schattenberg JM. The nonalcoholic steatohepatitis (NASH) drug development graveyard: established hurdles and planning for future success. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020;29:1365-1375. DOI: 10.1080/13543784.2020.1839888.
22. Brunt EM, Clouston AD, Goodman Z, et al. Complexity of ballooned hepatocyte feature recognition: Defining a training atlas for artificial intelligence-based imaging in NAFLD. *J Hepatol*. 2022;76:1030-1041. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.01.011.
23. Targher G, Mantovani A, Byrne CD. Mechanisms and possible hepatoprotective effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and other incretin receptor agonists in non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8:179-191. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00338-7.
24. Bruha R, Dvorak K, Fejfar T, Smid V, Trunecka P. Doporučený postup České hepatologické společnosti ČLS JEP pro diagnostiku a léčbu Nealkoholové tukové choroby jater (NAFLD). *Gastroent Hepatol*. 2020;74(2):103-110. DOI: 10.14735/amgh2020103.
25. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64:1388-402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.