

Význam s metabolismem asociované steatózy jater a její terapie

Adam Vašura^{1,2}, Evžen Machytka^{1,3}, Marek Bužga^{4,5}, Jitka Macháčková^{1,6}, Jan Král⁷

¹Oddělení gastroenterologie, hepatologie a pankreatologie, Interní a kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava

²Katedra interních oborů, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

³Gastroenterologické a hepatologické oddělení, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

⁴Ústav laboratorní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

⁵Ústav fyziologie a patofyziologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

⁶Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

⁷Interní klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol, Praha

Nealkoholová tuková choroba jater (NAFLD), jež patří mezi nejvýznamnější chronické jaterní choroby a má úzký vztah k metabolickému syndromu, byla v květnu 2023 přejmenována na s metabolismem asociovanou steatotickou chorobu jater (MASLD). Tato choroba v posledních dekádách zažívá celosvětový nárůst prevalence, jež aktuálně činí 32 % především v souvislosti se zvýšením počtu obézních pacientů ve všech regionech a kopíruje nárůst prevalence metabolického syndromu. Po této chorobě je potřebné aktivně pátrat a využívat dostupných diagnostických nástrojů, jež tuto nemoc nejen odhalí, ale pomůžou i vyselektovat rizikové pacienty, u kterých hrozí progresse onemocnění do významné jaterní fibrózy a cirhózy. Pacienti s MASLD však nejsou ohroženi jen jaterními komorbiditami, ale v důsledku provázanosti s metabolickým syndromem mají vyšší výskyt jeho jednotlivých komponent a dominují u nich především kardiovaskulární komplikace. Terapeutickým základem jsou především dietní a pohybová opatření, ale hledá se také účinná farmakoterapie. Při selhání konzervativních metod léčby můžeme u obézních pacientů využít možnosti bariatrické chirurgie a endoskopie.

Klíčová slova: steatóza jater, MASLD, NAFLD, steatohepatitida, metabolický syndrom, kardiovaskulární nemoci, fibróza jater, cirhóza jater, zdravá životospráva.

The significance of metabolism-associated steatotic liver disease and its treatment

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most important chronic liver diseases, which is closely related to metabolic syndrome. It was renamed to metabolic-dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in May 2023. In recent decades, this disease has experienced a global prevalence increase, which is currently 32 %, mainly in connection with the increase of obese patients in all regions. MASLD prevalence copies the increase of metabolic syndrome. It is necessary to actively search for this disease and use available diagnostic tools, which will detect this disease and also will help with selection of high-risk patients who are at risk of progression of this disease to significant liver fibrosis and cirrhosis. However, patients with MASLD are not only at risk of liver comorbidities, but due to their interconnection with metabolic syndrome, they have a higher incidence of its components. Dominant comorbidities are cardiovascular diseases. The main therapeutic approach is dietary and exercise measures, but we are looking for effective pharmacotherapy. If conservative treatment methods fail, we can use the option of bariatric surgery and endoscopy in obese patients.

Key words: liver steatosis, MASLD, NAFLD, steatohepatitis, metabolic syndrome, cardiovascular diseases, liver fibrosis, liver cirrhosis, healthy lifestyle.

MUDr. Adam Vašura

Oddělení gastroenterologie, hepatologie a pankreatologie, Interní a kardiologická klinika, FN Ostrava
adam.vasura@fno.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2025;71(1):29-36

Článek přijat redakcí: 21. 11. 2024

Článek přijat po recenzích: 22. 1. 2025

Epidemiologie a definice

Jaterní choroby patří mezi významná onemocnění, jelikož celosvětově ovlivňují výrazně morbiditu a mortalitu populace, kdy samotná jaterní cirhóza je v žebříčku nejčastějších příčin úmrtí uváděna na 11. místě (1). Mezi nejčastější příčiny chronického jaterního onemocnění na světě patří především infekční virové hepatitidy typu B a C a příjem alkoholu (2). Nicméně poslední desetiletí především ve vyspělých zemích začíná dominovat další onemocnění, jehož nárůst souvisí s nezdravým životním stylem. Jedná se o nealkoholovou tukovou chorobu jater (NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease) spolu se svojí podjednotkou nealkoholovou steatohepatitidou (NASH). Celosvětová prevalence NAFLD podle posledních dat činí 30–32 % (3, 4).

V květnu roku 2023 došlo na základě konsenzu zástupců řady odborných organizací k přejmenování a úpravě definice nemoci (5). Důvodem byla snaha se vyhnout stigmatizaci pacientů pojmem „fatty“, potřeba vyvarovat se negativní definici NAFLD (pojmem „nealkoholová“) a vyjádřit úzké provázání této nemoci s metabolickým syndromem. Dnes ji označujeme jako s metabolickou dysfunkcí asociovanou steatotickou chorobou jater (MASLD – metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease). Diagnóza je postavená na detekci akumulace tuku v játrech spolu s výskytem alespoň jednoho z kardiometabolických rizikových faktorů (KRF) u pacienta. Tyto KRF jsou shodné s parametry potřebnými pro definici metabolického syndromu viz tabulka 1 (5–7).

Ve chvíli, kdy se k akumulaci tuku v jaterní tkáni přidá i zánětlivý proces, mluvíme o s metabolickou dysfunkcí asociované steatohepatitidě (MASH – metabolic dysfunction-associated steatohepatitis). Když

má pacient průměrný příjem alkoholu ≥ 20 g/den u žen a ≥ 30 g/den u mužů a zároveň nepřesahuje 50 g/den u žen a 60 g/den u mužů, hovoříme o MASLD se středně významným příjmem alkoholu (MetALD) (7).

Přirozený průběh nemoci a komplikace

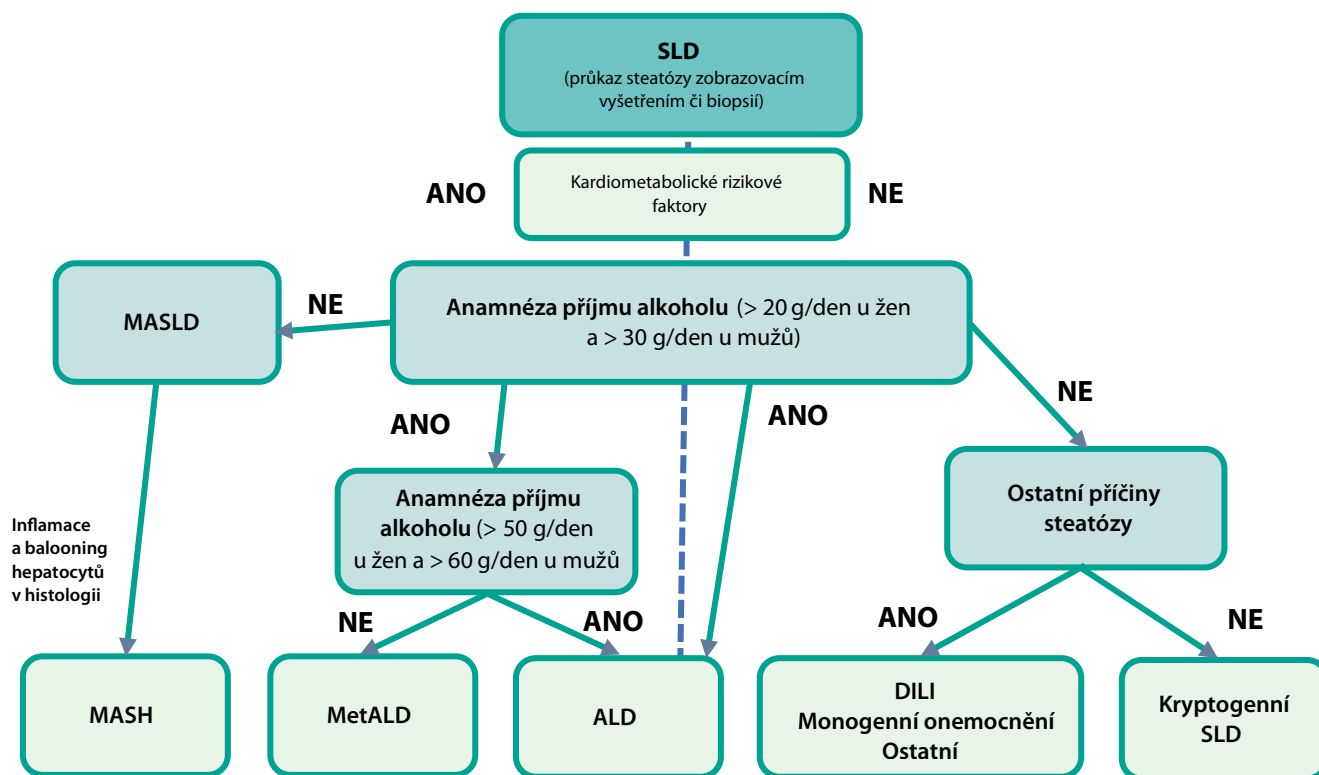
MASLD je spojená s vyšším rizikem mimojaterních komplikací a celkové mortality úměrně počtu přítomných KRF (4, 8, 9). U pacientů s MASLD stoupá se stadiem jaterní fibrózy jednak celková mortalita, a exponenciálně mortalita z jaterních příčin (10, 11). Tento závěr potvrdila i recentní metaanalýza, kdy u pacientů s MASLD s pokročilou fibrózou ($\geq F3$) je třikrát vyšší riziko celkové mortality a desetkrát vyšší

Tab. 1. Hodnoty pro definici metabolického syndromu platící pro ČR, potřeba přítomnosti 3 a více kritérií (6)

Definice metabolického syndromu pro českou populaci – 3 a více kritérií	
Abdominální obezita – obvod pasu či BMI	muži > 94 cm
	ženy > 80 cm
	BMI ≥ 25 kg/m ²
Zvýšené TAG nebo hypolipidemická terapie	$\geq 1,7$ mmol/l
Snížení HDL cholesterolu	muži < 1,0 mmol/l
	ženy < 1,3 mmol/l
Zvýšený arteriální tlak či jeho terapie	sTK ≥ 130 mm Hg nebo dTK ≥ 85 mm Hg
DM 2. typu či jeho terapie, IGT či IFG	$\geq 5,6$ mmol/l

BMI – body mass index; TAG – triacylglyceroly; HDL – lipoprotein s vysokou hustotou; sTK – systolický tlak krve; dTK – diastolický tlak krve; DM 2. typu – diabetes mellitus 2. typu; IGT – zhoršená glukózová tolerance; IFG – zvýšená glykémie na lačno

Obr. 1. Subkategorie steatotického jaterního onemocnění a jeho dělení (7)



SLD – steatotické jaterní onemocnění (steatotic liver disease), ALD – onemocnění jater související s alkoholem (alcohol-related liver disease), MASLD – s metabolickou dysfunkcí asociovaná steatotická choroba jater (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease), MASH – s metabolickou dysfunkcí asociovaná steatohepatitida (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis), DILI – lékové poškození jater (drug-induced liver injury)

Inzerce

riziko mortality z jaterních příčin ve srovnání s pacienty s nepokročilou fibrózou (F0-2) (12). U pacientů s MASLD se předpokládalo, že progresí do pokročilejších stádií jaterní fibrózy jsou ohroženi především pacienti s MASH. Samotná rychlost progresu fibrózy je velmi pomalá, u MASLD činí zhoršení zhruba o 0,03 stadia fibrózy ročně (13). Zdá se, že rozdíl mezi MASLD a MASH je především v rychlosti progresu fibrózy, kdy zhoršení o jeden stupeň trvá u MASLD zhruba 14 let, zatímco u MASH trvá 7 let (14).

Nemoci asociované s MASLD

Nemoci, které mají velkou vazbu na MASLD, jsou především jednotlivé složky metabolického syndromu.

Obezita

Vyšší riziko progresu MASLD koreluje s přítomností obezity, jejího trvání a stupni obezity, kdy celosvětový nárůst obezity je kopírován nárůstem prevalence MASLD (7, 15). Hlavním mechanismem rozvoje obezity je energeticky pozitivní bilance. MASLD je přibližně 2× četnější u pacientů s nadváhou a 4× četnější u obézních pacientů (16). Androidní typ distribuce tuku charakteristický především akumulací viscerálního tuku s sebou nese vyšší riziko inzulinové rezistence (IR) a progresu jaterní fibrózy bez ohledu na hodnotu BMI (17). Při dysfunkci tukové tkáně a přítomnosti zánětu v ní dochází k progresivnímu zhoršení IR a nepřiměřenému uvolnění mastných kyselin do oběhu, jež vedou k akumulaci tuku v játrech (15, 18). S obezitou je spojené i vyšší riziko vzniku hepatocelulárního karcinomu (HCC) (19).

DM 2. typu

Hlavním faktorem, který u pacientů s MASLD zvyšuje rychlost progresu fibrózy a zvyšuje riziko vzniku HCC, je přítomnost a doba trvání DM 2. typu, kdy spojujícím článkem je především přítomná IR (7, 15, 20). Celosvětově je výskyt MASLD u pacientů s DM 2. typu uváděn 55,5 % a MASH 37,3 % a přítomnost fibrózy je u těchto pacientů uváděna 17 % (21). Tento vztah platí i opačně, kdy u pacientů s již přítomným MASLD je v budoucnosti 2–5× vyšší riziko rozvoje DM 2. typu (15).

Dyslipidemie

Pacienti, kteří mají MASLD, mají 2× větší pravděpodobnost ve výskytu abnormalit lipidogramu než pacienti bez MASLD, a navíc jednotlivé frakce lipidů jsou u pacientů s MASLD mnohem více aterogenní (15, 22).

Arteriální hypertenze

Neobézní pacienti s arteriální hypertenzí a normálními jaterními testy mají signifikantně vyšší výskyt MASLD a vyšší míru IR a dále je hypertenze spojená s vyšším rizikem progresu MASLD do fibrózy (15, 23). Pacienti, kteří mají přítomnou jak hypertenzi, tak i dyslipidemii, mají 1,8× vyšší riziko progresu MASLD do cirhózy či vzniku HCC ve srovnání s pacienty bez KRF (7, 24).

Další onemocnění

Základní vedoucí příčinou úmrtnosti pacientů s MASLD jsou především kardiovaskulární nemoci, kdy jaterní příčiny jsou až třetí v pořá-

dí (25). Pacienti s MASLD jsou ohroženi vyšším rizikem výskytu fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod (26). Další skupinou nemocí, jež mají vazbu na MASLD, jsou chronická onemocnění ledvin (CKD). Pacienti s MASLD mají 2× častěji CKD a tento výskyt stoupá se stupněm jaterní fibrózy (15, 27). Jinou asociovanou chorobnou jednotkou je obstrukční spánková apnoe, u které mají pacienti vyšší riziko pokročilejších histologických změn u MASLD/MASH (28). S MASLD je také spojen syndrom polycystických ovaríí, u kterého jsou opět popsány pokročilejší histologické změny v játrech (29).

Diagnostika a screening

Správná diagnóza MASLD/MASH má svá úskalí a v praxi můžeme za pacienta narazit při náhodně zjištěné jaterní steatóze po některém ze zobrazovacích vyšetření z jiné indikace, kdy následně pátráme, zda se jedná o steatózu spojenou s metabolickou dysfunkcí a hledáme složky metabolického syndromu a zároveň se snažíme vyšetřit jiné možné příčiny jaterních chorob, jež mohou vést k jaterní steatóze (15). O MASLD se jedná, když k přítomné steatóze prokážeme alespoň jeden KRF (5). Opačná situace je u pacientů s abnormalitou ve vyšetřených jaterních enzýmech, kdy v přítomnosti komponent metabolického syndromu myslíme na možnou MASLD a následně doplňujeme zobrazovací vyšetření k průkazu steatózy.

Jak správně postupovat záleží na tom, zda se pacient objeví ve specializované ambulanci gastroenterologa, jiného odborníka či u praktického lékaře. Základem je podrobná osobní a rodinná anamnéza zaměřená i na KRF, v lékové anamnéze nezapomenout i na užívání volně prodejných léků a preparátů, velký důraz klademe na toxikologickou anamnézu apod. Následně cílíme široké laboratorní vyšetření k posouzení jiných příčin jaterní léze. Odhalení jaterní steatózy pomocí jaterní ultrasonografie je poměrně jednoduché, ale v případech mírnějších forem steatózy ji nedokážeme spolehlivě detekovat. Zobrazovací metody vykazují v detekci fibrózy/cirhózy jater nedostatečnou senzitivitu. Pro tento účel je nutné použít jiné metody, o kterých bude pojednáno dále.

Průkaz jaterní steatózy

Ultrazvuk je nejrozšířenější metodou, jejíž výhodou je dobrá dostupnost, nízká cena a neinvazivní povaha. Přítomnost steatózy hodnotíme pomocí srovnání vyšší echogenity jaterního parenchymu vůči echogenitě zdravé pravé ledviny, nicméně se jedná o subjektivní hodnocení. Další známky jako dorzální zeslabení ultrazvukového signálu či zneostření jaterních cév mohou přítomnost steatózy podpořit. Při průkazu středně těžké až těžké steatózy má ultrazvuk senzitivitu kolem 85 % a specifitu až 98 %, avšak u mírné steatózy je přesnost horší (30). Aktuálně jsou dostupné nové ultrazvukové metody, které dovedou objektivizovat a kvantifikovat množství tuku v játrech, například parametr CAP (controlled attenuation parameter) využívající zeslabení ultrazvukového signálu při provedení transienční elastografie (TE) na přístroji Fibroscan (15). Z jiných pokročilých modalit lze využít CT s duální energií, nevýhodou je však riziko nefrotoxicity kontrastní látky a radiační zátěž. Další jsou metody magnetické rezonance. Různé sekvence MRI jsou schopné detekovat tuk v játrech, kdy je nej přesnější magnetická rezonanční spektroskopie (MRS) či stano-

vení tzv. proton denzity fat fraction (PDFF), obojí je však limitované dostupností a cenou (15).

Průkaz jaterní fibrózy

Přítomnost jaterní fibrózy je zásadní, jelikož jak bylo uvedeno výše, s její progresí se zvyšuje celková mortalita i mortalita z jaterních příčin. Tuhost jaterní tkáně je fyzikální vlastnost, která narůstá spolu s progresí fibrózy. Pro její měření je nejčastěji užívána ultrazvuková elastografie (31). Možné je měření pomocí TE na přístroji Fibroscan nebo dnes už u mnoha výrobců zavedených ultrazvukových přístrojů metodou tzv. shear wave elastografie (SWE), u které je výhodou implementace do klasických abdominálních ultrazvukových sond (15). Jinou metodou měřící tuhost jater je magnetická rezonanční elastografie (MRE), jejíž praktické uplatnění je limitováno cenou a dostupností.

Využití skórovacích systémů a screening velkých populací

Pro potřebu vyšetřování velkých populací (například mezi pacienty s přítomnými KRF) je vhodné mít levný a jednoduše dostupný test, který nám pomůže pátrat po významné steatóze a především fibróze. Můžeme využít různé biochemické markery, které ve vhodné kombinaci stratifikují pacienty na ty s vyšším rizikem významné steatózy a především fibrózy. Skórovacích systémů existuje mnoho, lze je však rozdělit na 2 základní skupiny. První jsou skóre nespécifická, která využívají běžně stanovené markery (jako je aktivita ALT, AST, koncentrace trombocytů a další) např. volně dostupné FIB-4 skóre. Druhou skupinou jsou skórovací systémy využívající přímo speciální markery, které jsou spojené s tvorbou vaziva v jaterním parenchymu, například ELF skóre (Enhanced liver fibrosis), jež dosahuje o něco vyšší přesnosti, ale jeho analýza je dražší a není všude volně dostupné (15). Pro screening větších populací se jeví jako nejlepší kombinace víceúrovňového vyšetřování, kdy v první linii používáme některé z uvedených skóre, která dostatečně spolehlivě dokážou identifikovat nízké rizikové jedince. Zbylí rizikovější pacienti podstupují ve druhé linii přesnější metodu, a to jaterní elastografii, jež odhalí ty s významnou fibrózou jater (7, 15). Schéma doporučeného diagnostického algoritmu pro primární screening velkých populací viz obrázek 2 (31).

Detekce MASH

Pro diagnostiku pacientů s MASH, kteří jsou ohroženi rychlejší progresí nemoci, dosud nemáme adekvátní neinvazivní test a jediná diagnostická metoda je biopsie jater (15).

Terapie MASLD

Jedním z hlavních opatření u pacientů s MASLD je především navození negativní energetické bilance změnou životosprávy, především zdravou dietou a pravidelnou fyzickou aktivitou. Jelikož MASLD není jen jaterní onemocnění, ale velmi úzce souvisí se samotným metabolickým syndromem, pro optimalizaci terapie je vhodné, aby se o pacienta staral multidisciplinární tým složený nejen z hepatogastroenterologa, ale také z dalších odborností, jako je diabetolog, kardiolog, nutricionista, dietolog, obezitolog, psycholog a eventuálně další obory (15). Ve chvíli,

kdy režimová opatření selžou, je nutné se uchýlit k dalším možnostem, jako je farmakoterapie, kam patří i léčba jednotlivých komponent metabolického syndromu, ale i další možnosti, například využití metod bariatrické chirurgie či endoskopie.

Režimová opatření

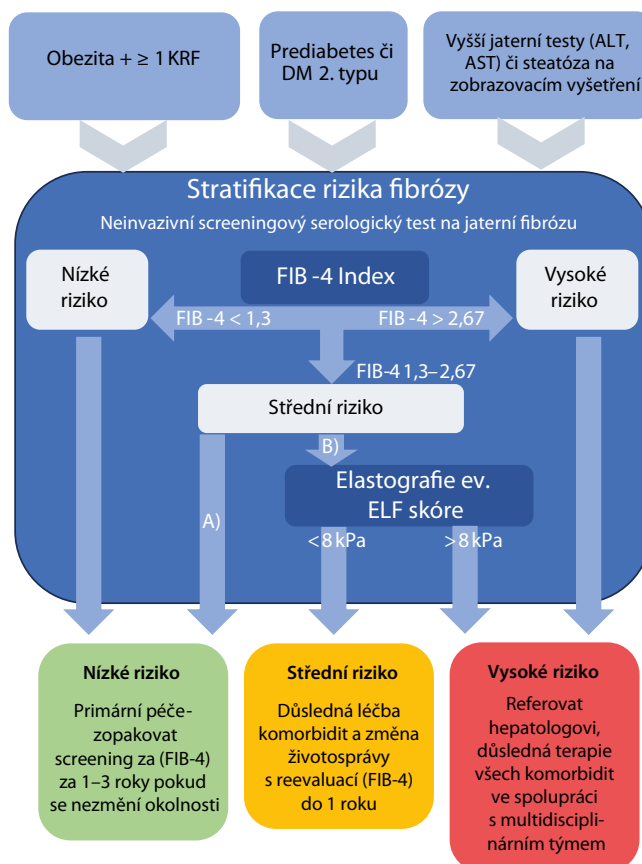
Redukce hmotnosti

Toto opatření je především vhodné u pacientů s nadváhou a obezitou. Doporučuje se ideálně pokles hmotnosti o více než 10 %, jež zlepšuje histologické známky MASLD, především zánět a fibrózu, ale i již menší pokles hmotnosti přesahující 5 % redukuje množství tuku v jaterním parenchymu (7). Pokud dojde k poklesu váhy i u neobézních pacientů s MASLD o pouhých 3–5 %, tak u poloviny pacientů dochází k remisi steatózy (32). U pacientů s jaterní cirhózou při redukcí hmotnosti alespoň o 10 % dochází k redukcí portosystémového gradientu (33).

Cvičení

Díky cvičení se zvyšuje energetický výdej a pacient snáze hubne, avšak fyzická aktivita vede ke zlepšení MASLD i nezávisle na redukcí hmotnosti. Pravidelné cvičení střední intenzity alespoň pětikrát týdně o celkové době trvání 150 minut či zvýšení fyzické aktivity o více než 60 minut týdně vede ke zlepšení MASLD (15). Při srovnání různých typů cvičení bylo zjištěno, že jak aerobní, tak i rezistenční trénink byly oba

Obr. 2. Algoritmus screeningu velkých populací k odhalení pacientů s rizikem významné fibrózy (spodní cut off hodnota FIB-4 indexu při věku > 65 let je místo 1,3 vyšší - 2,0 z důvodu falešné positivity), volně dle (7, 31)



Tab. 2. Uvedené doporučené konkrétní změny životosprávy při terapii MASLD; volně dle (37)

Oblast	Intervence
Příjem energie	Snížit o 500–1000 kcal/den
Složení makronutrientů	Přizpůsobit složení středomořské stravy Vysokoproteinová dieta či dieta ketogenní s nízkým obsahem sacharidů Dieta s nízkým až středním obsahem tuků a středním až vyšším obsahem sacharidů
Příjem fruktózy	Vyvarovat se jídlu a nápojům s vysokým obsahem fruktózy
Pití kávy	Bez limitací z jaterních příčin
Příjem alkoholu	Striktně se držet minimálního množství alkoholu (M < 30 g, Ž < 20 g alkoholu/den)
Mikronutrienty	Krátkodobá terapie vitamínem E (800 IU/den) u pacientů s biopsicky prokázaným NASH bez diabetu a bez známé cirhózy
Hubnutí	Týdně ideálně pokles váhy o 0,5–1 kg 7–10% pokles váhy jako ideální cíl pro MASLD pacienty s nadváhou a obezitou (nezbytný pokles alespoň 3–5 %) Kognitivně behaviorální přístup zaměřený k udržení váhy pomocí fyzické aktivity
Fyzická aktivita/cvičení	Preference aerobního cvičení střední intenzity po dobu 150–200 min/týden ve 3–5 sezeních (rychlá chůze, jízda na kole apod.) Rezistentní trénink prokázal svou efektivitu a vede k muskuloskeletální zdatnosti s efektem na metabolické rizikové faktory Vysoká míra únavy a denní ospalosti vyvolané inaktivitou vede k horší complianci se cvičením

srovnatelně efektivní v redukci steatózy u MASLD. Výhodný může být rezistenční trénink u kardiorepiračně méně zdatných jedinců, jelikož bývá lépe tolerován (34).

Složení potravy

Velmi negativní vliv má dieta s vysokým obsahem kalorií, jako je strava s nadbytečným množstvím rafinovaných cukrů, především fruktózy, a satureovaných tuků, která je spojena s výskytem MASLD (35). Jako zástupce vhodné stravy je uváděna středomořská dieta, která vykazuje pozitivní

vliv na kardiovaskulární i jaterní morbiditu, zlepšuje jaterní steatózu a fibrózu, přičemž tento vliv je nezávislý na míře kalorické restrikce (7, 35). Nevhodný je tzv. západní styl stravování s vysokým obsahem rafinovaných cukrů, satureovaných tuků, solí, červeného masa, s malým obsahem polynenasycených mastných kyselin – typicky zastoupený tzv. vysoce zpracovanými potravinami (7, 15). Dalším prospěšným nutriem je káva, která nezávisle na obsahu kofeinu při užívání více než 3 šálků denně vede ke snížení rizika vzniku MASLD a fibrózy jater (36). Přehled doporučených změn životosprávy uvádíme v tabulce 2.

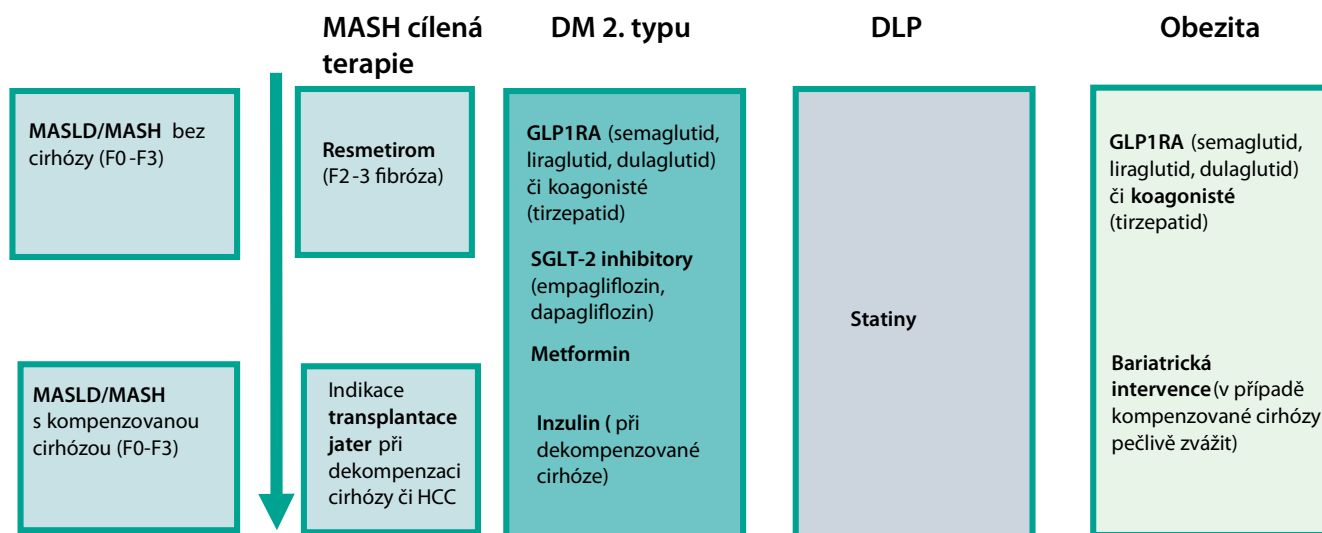
Farmakoterapie

Pokud u pacientů selžou režimová opatření či mají pokročilejší formu MASLD, je vhodné přistoupit k zahájení medikamentózní léčby.

Antidiabetika

Inkretinová mimetika

Jedná se o glukagon-like peptid 1 (GLP1) agonisty, dále také o takzvané duální agonisty, kde kromě vazby na receptor pro GLP1 se vážou také na receptor glukózo-dependentního inzulinotropního polypeptidu (GIP) se zástupcem tirzepatidem či na glukagonový receptor se zástupcem survodutidem či cotadutidem. Mezi triple inkretinové agonisty (GLP1, GIP a agonisty glukagonového receptoru) patří například retatrutid (38). Zástupci těchto skupin mají slibné výsledky u terapie DM 2. typu a některé z nich jsou indikovány k terapii obezity (liraglutid, semaglutid a tirzepatid), kdy prokázaly pozitivní vliv na kardiovaskulární a renální rizika (7). Mají multipotentní účinky, kdy zlepšují prandiální sekreci inzulinu, zvyšují pocit sytosti ať už centrálně, tak i přes snížení gastrické motility. U velké studie se semaglutidem u pacientů s MASH ve srovnání s placebem bylo prokázáno histologické zlepšení MASH, avšak bez zlepšení fibrózy (39). Tirzepatid u pacientů s histologicky prokázanou MASH s fibrózou stadia F2-3 prokázal efekt na histologickou regresi MASH bez zhoršení fibrózy a také ve srovnání s placebem u většího zastoupení pacientů došlo k regresi fibrózy o jeden stupeň

Obr. 3. Přehled komplexního přístupu farmakoterapie a dalších intervencí u MASLD; volně dle (7)

GLP1RA – agonisté receptoru glukagon-like peptidu 1, SGLT-2 – sodíko-glukózový transportér typu 2, HCC – hepatocelulární karcinom.

bez zhoršení histologie MASH (40). Survodutid ve srovnání s placebem také prokázal u histologicky potvrzené MASH s fibrózou stadia F1-3 efekt na zlepšení MASH histologie bez zhoršení fibrózy, vedl k redukci tuku v játrech a u malého procenta vedl také k redukci fibrózy (41).

Další studie zaměřené na vliv těchto léků na jaterní histologii u MASLD zatím probíhají a tyto léky zatím nejsou doporučovány jako cílená terapie (7).

Antagonisté sodíko-glukózového transportéru typu 2 (glifloziny)

Mechanismus jejich účinku je přes inhibici reabsorpce glukózy v ledvinných tubulech pomocí vazby na sodíko-glukózový transportér typu 2 (SGLT-2), což vede ke glykosurii, poklesu hmotnosti a redukci tlaku krve. Tyto léky se ukázaly jako velmi účinné v terapii DM 2. typu. Empagliflozin a dapagliflozin mají i pozitivní vliv na kardiovaskulární a renální rizika (7). Jednoznačné studie zaměřené na ovlivnění histologie u MASLD zatím chybí, ale léky jako empagliflozin, dapagliflozin a licogliflozin prokázaly schopnost redukce obsahu tuku v játrech (7).

Agonisté jaterního thyroidního receptoru

Účinek tzv. liver-directed thyroid hormone receptor agonistů vychází z faktu, že u pacientů s MASLD a MASH je vyšší výskyt klinické a subklinické hypotyreózy. Thyroidní hormony jsou schopné redukovat množství tuku v játrech přes stimulaci jaterní lipofagie, mitochondriální biogeneze a inhibici lipogeneze (7). A právě toho využívají speciální tyreomimetika, která se vážou na β podtyp receptoru pro thyroidní hormony, který je exprimován především v jaterní tkáni (7, 42). Jejich zástupcem je resmetirom, jež se vysoce selektivně váže na $\beta 1$ receptor, a který dle III. fáze registrační studie prokázal u pacientů s MASH bez přítomné cirhózy, že zlepšuje známky steatohepatitidy a fibrózy ve srovnání s placebem (43). Tyto výsledky byly tak slibné, že v USA byl lék v dubnu roku 2024 u FDA registrován jako historicky první lék indikovaný přímo k terapii MASH.

Statiny

V případě terapie přidružené dyslipidemie se doporučují statiny, jejichž podání u MASLD je bezpečné (7). Recentní metaanalýza hodnotila efekt statinů přímo u MASLD, kdy bylo prokázáno zlepšení jaterních enzymů, ale nebyl hodnocen efekt na jaterní fibrózu či steatózu (44).

Chirurgická a endoskopická bariatrie

Bariatrická chirurgie je efektivní metoda terapie obezity a je indikovaná u pacientů, u kterých selhaly předchozí konzervativní metody. Pacienti by měli mít BMI ≥ 40 kg/m² nebo BMI ≥ 35 –40 kg/m² spolu s přítomnými dalšími komorbiditami či u pacientů s BMI ≥ 30 –35 kg/m² a DM 2. typu či arteriální hypertenzí se špatnou kontrolou navzdory

adekvátní farmakoterapii (7). Bariatrická chirurgie prokázala efekt u pacientů s MASLD, kdy vedla ke zlepšení stupně steatózy, zánětu i fibrózy v játrech (45). Avšak malá část bariatrických pacientů vykazovala známky zhoršení jaterních parametrů někdy až s progresí do jaterní cirhózy (46). Možným vysvětlením může být efekt malabsorpčních výkonů, jako je například biliopankreatická diverze, distální gastrický bypass či bypass s jednou anastomózou s biliopankreatickou kličkou delší než 200 cm, kdy dochází k tak výrazné malabsorpci spojené s rapidním poklesem hmotnosti, že dochází k alteraci lipidového metabolismu a následně akumulaci volných mastných kyselin v jaterní tkáni (46). Mezi hojně rozšířené bariatrické chirurgické metody patří laparoskopická sleeve gastropластика, laparoskopický Roux-Y gastrický bypass, gastrický bypass s jednou anastomózou a další, a metody se zdají být v efektu na MASLD srovnatelné (7).

Endoskopická bariatrie a metabolická terapie (EBMT)

Vzhledem k invazivitě klasické bariatrické chirurgie, možným komplikacím a finanční náročnosti se nabízí využití endoskopie, i když efektivita na pokles váhy může být o něco nižší (47). Tato metoda je však efektivnější než samotná režimová opatření a změna životního stylu. Dle recentní rozsáhlejší metaanalýzy byly hodnoceny různé metody EBMT (intragastriční balony, endoskopická gastropластика, aspirační terapie) ve vztahu k MASLD a bylo zjištěno, že po šesti měsících od výkonu došlo signifikantně ke zlepšení ve skóre jaterní fibrózy a steatózy a v některých analyzovaných studiích došlo i ke zlepšení histologických změn u MASLD (48).

Závěr

MASLD patří mezi nejčastější jaterní choroby celosvětově a v blízké budoucnosti se dále očekává její nárůst spolu s přibýváním pacientů s metabolickým syndromem. Důsledky onemocnění pro pacienta nejsou jen riziko rozvoje jaterní fibrózy a cirhózy, ale také vyšší riziko HCC a úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Je nezbytné se věnovat jak prevenci, tak i adekvátní multidisciplinární terapii MASLD. Potřebné je využití celého spektra terapeutických možností, kdy základem jsou režimová opatření vedoucí ke změně životního stylu ve smyslu zdravé výživy a pravidelného pohybu. Využit se dá účinná farmakoterapie, ať už přímo cílená na samotnou MASLD, či řada dalších léků určených k terapii asociovaných komorbidit, především ze skupiny antidiabetik. Ve chvíli, kdy veškeré výše uvedené postupy selžou, tak u obézních pacientů můžeme využít jak klasické bariatrické chirurgie, tak i méně invazivní endoskopické bariatrické a metabolické terapie. V budoucnosti by se snad díky novým možnostem diagnostiky a léčby mohlo podařit zvrátit neblahý trend nárůstu výskytu MASLD a jejich komplikací.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Práce byla podpořena grantem MZ ČR – RVO (FNO, IČO 00843989) 04/RVO-FNOs/2021. **Poděkování:** Rád bych poděkoval celému týmu našeho a spolupracujících pracovišť, jež se podílí na našem projektu zaměřeném na problematiku MASLD. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, et al. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*. 2019;70:151-71.
- Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, et al. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol*. 2023;79:516-37.
- Riazi K, Azhari H, Charette JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7:851-61.
- Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77:1335-47.
- Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78:1966.
- Karen I, Rosolová H, Souček M, et al. Metabolický syndrom. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Novelizace 2019. Anotace. [cit. 2025-01-21]. Available from: <https://www.svl.cz/svl-docs/doporucene-postupy/43/metabolicky-syndrom-2019.pdf>.
- European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO), European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol*. 2024;81:492-542.
- Liu Y, Zhong GC, Tan HY, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2019;9:11124.
- Golabi P, Paik JM, Kumar A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and associated mortality in individuals with type 2 diabetes, pre-diabetes, metabolically unhealthy, and metabolically healthy individuals in the United States. *Metabolism*. 2023;146:155642.
- Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017;65:1557-65.
- Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020;158:1611-1625.e12.
- Ng CH, Lim WH, Hui Lim GE, et al. Mortality Outcomes by Fibrosis Stage in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21:931-939.e5.
- Roskilly A, Hicks A, Taylor EJ, et al. Fibrosis progression rate in a systematic review of placebo-treated nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int*. 2021;41:982-95.
- Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:643-54.e1-9; quiz e39-40.
- Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77:1797-835.
- Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:274-85.
- van der Poorten D, Milner KL, Hui J, et al. Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology*. 2008;48:449-57.
- Lomonaco R, Bril F, Portillo-Sanchez P, et al. Metabolic Impact of Nonalcoholic Steatohepatitis in Obese Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39:632-8.
- Borena W, Strohmaier S, Lukanova A, et al. Metabolic risk factors and primary liver cancer in a prospective study of 578,700 adults. *Int J Cancer*. 2012;131:193-200.
- Ajmera V, Cepin S, Tesfai K, et al. A prospective study on the prevalence of NAFLD, advanced fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in people with type 2 diabetes. *J Hepatol*. 2023;78:471-8.
- Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019;71:793-801.
- Patel S, Siddiqui MB, Roman JH, et al. Association Between Lipoprotein Particles and Atherosclerotic Events in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021;19:2202-4.
- Donati G, Stagni B, Piscaglia F, et al. Increased prevalence of fatty liver in arterial hypertensive patients with normal liver enzymes: role of insulin resistance. *Gut*. 2004;53:1020-3.
- Kanwal F, Kramer JR, Li L, et al. Effect of Metabolic Traits on the Risk of Cirrhosis and Hepatocellular Cancer in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2020;71:808-19.
- Mantovani A, Scorletti E, Mosca A, et al. Complications, morbidity and mortality of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2020;111S:154170.
- Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:948-63.
- Musso G, Gambino R, Tabibian JH, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;11:e1001680.
- Mesarwi OA, Loomba R, Malhotra A. Obstructive Sleep Apnea, Hypoxia, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:830-41.
- Sarkar M, Terrault N, Chan W, et al. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is associated with NASH severity and advanced fibrosis. *Liver Int*. 2020;40:355-9.
- Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*. 2011;54:1082-90.
- Šmíd V, Dvořák K. FIB-4 index – interpretace získaného výsledku a doporučení dalšího postupu 2023. Doplnění Doporučeného postupu České hepatologické společnosti ČLS JEP pro diagnostiku a léčbu NAFLD. Anotace. [cit. 2025-01-21]. Available from: <https://www.ces-hep.cz/file/746/doplneni-dop-postupu-fib-4-schvaleno-05-12-2023.pdf>.
- Wong VW-S, Wong GL-H, Chan RS-M, et al. Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;69:1349-56.
- Berzigotti A, Albillos A, Villanueva C, et al. Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: The Sport-Diet study. *Hepatology*. 2017;65:1293-305.
- Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol*. 2017;66:142-52.
- Mai BH, Yan LJ. The negative and detrimental effects of high fructose on the liver, with special reference to metabolic disorders. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity* 2019;12:821-6.
- Chen YP, Lu FB, Hu YB, et al. A systematic review and a dose-response meta-analysis of coffee dose and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr*. 2019;38:2552-7.
- Parra-Vargas M, Rodriguez-Echevarria R, Jimenez-Chillaron JC. Nutritional Approaches for the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Evidence-Based Review. *Nutrients*. 2020;12:1-22.
- Singh A, Sohal A, Batta A. GLP-1, GIP/GLP-1, and GCGR/GLP-1 receptor agonists: Novel therapeutic agents for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2024;30:5205-11.
- Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*. 2021;384:1113-24.
- Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, et al. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *N Engl J Med*. 2024;391:299-310.
- Sanyal AJ, Bedossa P, Fraessdorf M, et al. A Phase 2 Randomized Trial of Survodutide in MASH and Fibrosis. *N Engl J Med*. 2024;391:311-9.
- Kelly MJ, Pietranico-Cole S, Larigan JD, et al. Discovery of 2-[3,5-dichloro-4-(5-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yloxy)phenyl]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro[1,2,4]triazine-6-carbonitrile (MGL-3196), a Highly Selective Thyroid Hormone Receptor β agonist in clinical trials for the treatment of dyslipidemia. *J Med Chem*. 2014;57:3912-23.
- Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *N Engl J Med*. 2024;390:497-509.
- Zhou H, Toshiyoshi M, Zhao W, et al. Statins on nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of 14 RCTs. *Medicine*. 2023;102:e33981.
- Lee Y, Doumouras AG, Yu J, et al. Complete Resolution of Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:1040-1060.e11.
- Kehagias D, Mulita F, Drakos N, et al. Bariatric surgery: blessing or sometimes curse for the liver? *Prz Menopauzalny*. 2021;20:108-11.
- Král J, Machytka E, Horká V, et al. Endoscopic Treatment of Obesity and Nutritional Aspects of Bariatric Endoscopy. *Nutrients*. 2021;doi: 10.3390/nu13124268.
- Jirapinyo P, McCarty TR, Dolan RD, et al. Effect of Endoscopic Bariatric and Metabolic Therapies on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20:511-524.e1.