

NAFLD z pohledu hepatologa

NAFLD from a hepatologist's point of view

Jan Štoviček

Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole

✉ MUDr. Jan Štoviček, Ph.D. | jan.stovicek@lfmotol.cuni.cz | www.lf2.cuni.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 3. 6. 2021

Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 30. 6. 2021

Abstrakt

Nealkoholové steatotické onemocnění jater (NAFLD) je populační nemocí, kterou lze považovat především za marker kardiovaskulárního rizika. Přes relativně malé riziko progresse jaterního onemocnění v pokročilejší stadia onemocnění včetně cirhózy je s ohledem na vysoký výskyt v populaci významným hepatologickým problémem. Ve vyhledávání osob s pokročilejší formou onemocnění, především v primární péči, lze využít metod neinvazivní diagnostiky – ať již na principu kalkulovaných indexů z laboratorně stanovených biomarkerů nebo některé z elastografických metod. Základem terapie je v tuto chvíli snaha o ovlivnění životního stylu a s ním související redukcí tělesné hmotnosti. Farmakoterapeutické možnosti léčby jsou v současné době omezené a měly by být vyhrazeny pro selektované pacienty s nealkoholickou steatohepatitidou NASH, s vyšším stupněm fibrózy.

Klíčová slova: cirhóza – kardiovaskulární riziko – nealkoholové steatotické onemocnění jater (NAFLD) – nealkoholová steatohepatitida (NASH)

Abstract

NAFLD is a population disease that can be primarily considered a marker of cardiovascular risk. Despite the relatively small risk of progression of liver disease into more advanced stages, including cirrhosis, it is also a significant hepatologic problem due to its high incidence in the population. Non-invasive diagnostic methods can be used in the search for people with more advanced forms of the disease, especially in primary care – either on the principle of calculated indices from laboratory-determined biomarkers or some of the elastographic methods. At the moment, the basis of therapy is an effort to influence the lifestyle and reduce weight. Pharmacotherapeutic treatment options are currently limited and should be reserved for selected patients with NASH with a higher stage of fibrosis.

Key words: cardiovascular risk – cirrhosis – non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) – nonalcoholic steatosis and steatohepatitis (NASH)

Úvod

Pod termín nealkoholová steatotické onemocnění jater (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease – NAFLD) jsou tradičně zahrnovány 3 stadia onemocnění: prostá jaterní steatóza, nealkoholická steatohepatitida (Nonalcoholic Steatosis and Steatohepatitis – NASH) a jaterní cirhóza.

Podle klasifikace doporučené Evropskou asociací pro studium jater (European Association for the Study of the Liver – EASL) lze NAFLD rozdělit na 2 patologické jednotky s rozdílnou prognózou: ztučnělá játra (non-alcoholic fatty liver, NALF) a nealkoholickou steatohepatitidu (NASH), pod kterou lze zahrnout širší spektrum závažnějších forem onemocnění s různým stupněm fibrózy až po jaterní cirhózu s rizikem vzniku hepatocelulárního karcinomu [1].

Epidemiologie a průběh onemocnění

V průmyslově vyspělých zemích se jedná o nejčastější onemocnění jater, postihující 17–46 % dospělé populace [2]. Toto číslo koreluje s prevalencí metabolického syndromu a jeho jednotlivých komponent. Například u pacientů s diabetem 2. typu je udávána prevalence NAFLD více než 60% a u obézních téměř 100% [3]. Ovšem NAFLD se vyskytuje i 7 % štíhlých jedinců [4].

Průběh onemocnění je obvykle relativně pomalý a jen u malé části postižených jedinců progresivní. Odhaduje se, že ze 100 pacientů s diagnózou prosté jaterní steatózy dojde do 20 let trvání onemocnění u přibližně pouze 5 z nich k rozvoji jaterní cirhózy. Jen u 2–3 z nich pak po dalších 5–10 letech onemocnění progreduje k symptomatické dekompenzaci jater-

ního onemocnění. A z těchto pacientů během dalších 1–5 let 1–2 jedinci zemřou nebo podstoupí jaterní transplantaci [5].

Vzhledem k vysoké prevalenci onemocnění i relativně malé riziko progresu představuje v absolutních číslech významné množství jedinců s pokročilou jaterní chorobou. V neposlední řadě lze NAFLD považovat i za významný marker kardiovaskulárního rizika: Kardiovaskulární onemocnění jsou nečastější příčinou úmrtí pacientů s NAFLD, kardiovaskulární mortalita dosahuje podílu až 43 %, a navíc není pro pacienty s prosou jaterní steatózou a NASH zásadně odlišná [6]. Vztahem NAFLD a kardiovaskulárního aparátu se podrobně zabývá jiný článek v tomto čísle časopisu a dále se proto budeme věnovat hepatologickým souvislostem onemocnění.

Diagnostika

Diagnóza NAFLD je v zásadě exkluzivní: předpokladem je vyloučení sekundární etiologie a vyloučení konzumpce alkoholu. Hranice denní dávky alkoholu pro vyloučení ALF je < 30 g alkoholu a den pro muže a 20 g pro ženy. Protože vliv alkoholu na játra je dán řadou vlivů (délka doby požívání, frekvence, typ alkoholických nápojů, individuální/genetická citlivost k alkoholu), jsou tyto hodnoty určené spíše arbitrárně. V běžném životě se mohou obě klinické jednotky překrývat.

Diagnostický přístup i léčebné možnosti podrobně popisují doporučené postupy EASL z roku 2016 [1]. Bohužel k zásadnímu průlomů od vydání tohoto dokumentu, co se terapie týče, nedošlo.

Pacient s možnou inzulinovou rezistencí a s metabolickým syndromem by podle doporučení EASL měl být aktivně vyšetřen na přítomnost jaterní steatózy, i v případě normálních jaterních testů.

Druhou skupinou, která by měla být aktivně vyšetřena k průkazu NAFLD jsou pacienti s perzistentně zvýšenými jaterními testy. Populační screening bez příznakových a nerizikových jedinců se nejeví jako přínosný.

Následně jedinec se sonograficky potvrzenou steatózou by měl být aktivně screenován pro přítomnost jiných možných příčin steatózy, čímž je myšleno především pití alkoholu.

Při ultrasonografickém nálezů steatotických jater a při nálezů vyšších hodnot u jaterních testů by měl být pacient aktivně vyšetřen k vyloučení jiných chronických onemocnění jater. Není možné paušálně definovat rozsah potřebného hepatologického dovyšetření – v tomto ohledu je potřebné postupovat individuálně, například s přihlédnutím k věku pacienta a dalším rizikovým faktorům. Ale za nepodkročitelné minimum lze považovat screeningový test k vyloučení chronických hepatitidy B a C.

Vyšší riziko závažnějšího stadia a průběhu jaterního onemocnění mají pacienti ve věku nad 50 let, s diabetem a metabolickým syndromem. Zásadní je odlišit pacienty v riziku od ostatních – tedy ty, u kterých má onemocnění charakter steatohepatitidy s postupnou fibrotizací.

Neinvasivní v tuto chvíli umožňují vyloučit riziko pokročilého onemocnění ve smyslu pokročilé fibrózy a cirhózy. Teoreticky mají větší potenciál: v identifikaci rizikových jedinců

progrese choroby a ve sledování průběhu/progrese onemocnění. Jejich spolehlivost ale není zatím prokázána (podle doporučených postupů EASL stupeň vědecké evidence B-C, stupeň doporučení panelu expertů 2). Přesto jsou tyto metody stále častěji využívány a dostupnější. Jejich dalšímu rozšíření pro běžnou klinickou praxi brání především ekonomické důvody – definice a výše úhrady kódů pro elastografii a ochota pojišťoven tyto kódy nasmlouvat většímu množství ambulantních poskytovatelů péče tak, aby metoda byla dostupná.

Neinvasivní metody zhodnocení pokročilosti NAFLD vychází ze 2 základních principů: stanovení biomarkerů v séru a využití zobrazovacích metod. Několik laboratorních skórovacích systémů lze považovat za validované k odhadu stágingu jaterní fibrózy [7–9].

Ze zobrazovacích metod je asi nejlépe dokumentovanou metodou **tranzientní elastografie**. Metoda je postavena na principu hodnocení průchodu rázové vlny o nízké frekvenci 50 Hz jaterní tkání, při němž je pomocí ultrasonografie (USG) sledována její průměrná rychlost. Rázová vlna je vyvolána sondou přiloženou do mezižebního prostoru, která je zároveň i sondou ultrazvukovou. Výsledky odpovídající tuhosti jater jsou pak udávány v kilopascalích (kPa) v rozmezí 2,5–75 kPa. Vlastní provedení je relativně jednoduché a výsledky na vyšetřujícím a jeho zkušenostech relativně málo závislé [10]. Na podobném principu je postavena metoda – **ARFI** (Acoustic Radiation Force Impuls imaging), která využívá měření rychlosti ultrazvukové vlny (shear-wave elastografie). Výhodou tohoto přístupu je jeho integrace do běžného USG-přístroje [11].

Jaterní biopsie není zatím nahraditelná pro diagnózu steatohepatitidy a v přesném stágingu onemocnění. Z tohoto důvodu EASL doporučuje i opakování biopsie po 5 letech u vybraných jedinců. Jaterní biopsie je ovšem výkon invazivní, zatížený možnými komplikacemi a pro pacienty s NAFLD obtížně akceptovatelný. Selektce pacientů k jaterní biopsii není vždy jednoduchá, ale měla by být zvažována především v následujících situacích:

- elevace jaterní testů u pacientů s diabetem/signifikantní obezitou > 45 let věku
- pacienti s abnormálními hodnotami železa, feritinu, saturací transferinu
- pacienti s leukopenií, trombocytopenií, splenomegalií
- výrazné zhoršení hodnot jaterních testů v průběhu sledování

Terapie

Terapie onemocnění je především zaměřena na ovlivnění životního stylu a redukci tělesné hmotnosti. Již relativně malý váhový úbytek může vést k zlepšení inzulinové rezistence a redukci jaterní steatózy [12,13]. 7% snížení tělesné hmotnosti bylo provázeno zlepšením histologického nálezu – vymizením steatohepatitidy v 64 %, regresi stupně fibrózy v 50 % i steatózy v 76 % případů. Základním opatřením by tedy měla být modifikace stravovacích návyků a zvýšení pohybové aktivity [14,15].

Farmakoterapeutické možnosti léčby jsou v současné době omezené a měly by být vyhrazeny pro selektované pacienty s NASH s vyšším stupněm fibrózy (stage F2).

Výzkum možné farmakoterapeutické intervence vychází z možností ovlivnění etiopatogeneze NAFLD. Většina prací byla zacílena na pacienty s NASH a cílovými hodnocenými faktory byly známky zlepšení histologického nálezu. Limitem většiny randomizovaných progresivních studií je jednak délka sledování a jednak potřeba histologického ověření.

Výzkum se zaměřuje na různé mechanismy patogenetického procesu: Lipotoxicita (suprese lipogeneze de novo, např. aramchol, selektivní inhibitor karboxylázy acetyl-koenzymu A, zvýšený export tuků z jater – agonisté PPAR γ -receptoru, například pioglitazon), ovlivnění inzulinové rezistence (agonisté PPAR γ -receptoru – pioglitazon, elafbirinor, agonisté GLP1-receptoru + analoga – například liraglutid), oxidativní stres (vitamin E), ovlivnění zánětu a apoptózy, ovlivnění fibrotizace (inhibitory galektinu 3), blokáda enterohepatálního cyklu žlučových kyselin, agonisté receptoru pro Farnesoid X, ovlivnění střevní mikroflóry (probiotika, antibiotika, transplantace stolice).

Pro pacienty s diabetem lze v terapii NAFLD zvážit tiazo- lidindiony. Ve studii PIVENS (Pioglitazone versus Vitamin E versus placebo for the treatment of non-diabetic patients with Non-alcoholic Steatohepatitis) byla srovnávána léčba pioglitazonem ve srovnání s vitaminem E a placebem u pacientu nediabetiků léčených po 2 roky. Léčba pioglitazonem vedla častěji k zlepšení histologického nálezu ve smyslu redukce steatohepatitidy [16]. Praktické využití pioglitazonu u nediabetiků je problematické vzhledem k indikačním omezením tohoto léku i z obav z nežádoucích účinků při dlouhodobém užívání.

Relativně pozitivní data byla publikována o vitaminu E. V již zmíněné studii PIVENS dávka 800 IU/den vedla v kontrolních biopsiích k zlepšení histologického nálezu u 36 % pacientů [16]. Ve studii TONIC (Treatment Of NAFLD In Children u pediatrické populace došlo při terapii vitaminem E taktéž k částečnému zlepšení histologického nálezu oproti placebo [17]. Dávka použitá ve studii PIVENS vyvolává obavy z možných nežádoucích účinků při dlouhodobé léčbě. Eventuálně je doporučováno zvážit u pacientů s NASH a fibrózou terapii v dávce 400 IU/den. Optimální doba délky léčby není známá.

Slibné jsou práce s agonisty GLP1-receptoru. Ve studiích s liraglutidem a semaglutidem byla popsána výrazná regrese NASH u léčených pacientů (40 % u liraglutidu, 36–59 % v závislosti na dávce u semaglutidu). Obě práce mají své limity: V prvním případě šlo o malou studii s 22 pacienty, ve druhém případě byly zaznamenány častěji nežádoucí gastrointestinální účinky a histologicky nebyla prokázána signifikantní regrese fibrózy [18–19].

Ursodeoxycholová kyselina (UDCA) je molekulou se slibnými výsledky v experimentálních pracích. Mechanismus účinku UDCA je nejspíše pluripotentní, částečně se může na jeho efektu podílet i ovlivnění mikrobiomu [20]. V prospektivních randomizovaných studiích ovšem efekt UDCA prokázán

nebyl [21–22]. Při vyšších dávkách došlo k zlepšení jaterních testů, eventuálně laboratorních markerů fibrogeneze, efekt ovšem nebyl prokázán histologicky [23–24].

Studie FLINT (Farnesoid X receptor Ligand obeticholic acid in NASH Treatment) byla zaměřena na efekt obeticholové kyseliny u pacientů s NASH. Terapie vedla k signifikantnímu snížení stupně NASH oproti placebo, ale léčba byla provázena i zvýšenou hladinou LDL a nežádoucími účinky. Eventuální potvrzení účinku obeticholové kyseliny by měla přinést studie Renegerate, jejíž výsledky však lze očekávat až v roce 2022 [25].

Vzhledem k předpokládané multifaktoriální etiologii NAFLD je pravděpodobně k úspěchu terapie potřebný terapeutický zásah na více úrovních. Ve studii s vitaminem E a pioglitazonem byla potvrzena účinnost léčby ve skupině kombinované terapie vitaminem E s pioglitazonem vyšší než placebo. Terapie samotným vitaminem E ve srovnání s placebem nevedla k zásadní změně histologického nálezu [26]. Obdobně v jedné z výše zmíněných prací s UDCA došlo k signifikantnímu zlepšení NASH ve větvi kombinující UDCA s vitaminem E [22].

Přes slibné výsledky výše uvedených studií nelze průlom ve farmakoterapii NAFLD v nejbližším období očekávat.

Literatura

1. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64(6): 1388–1402. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>>.
2. 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(3): 274–285. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x>>.
3. Rinella M, Charlton M. The globalization of nonalcoholic fatty liver disease: Prevalence and impact on world health. *Hepatology* 2016; 64(1): 19–22. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.28524>>.
4. Younossi ZM, Stepanova M, Negro F et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91(6): 319–327. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e3182779d49>>.
5. de Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol* 2008; 48(Suppl 1): S104–112. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2008.01.009>>.
6. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med* 2010; 363(14): 1341–1350. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0912063>>.
7. Angul P, Hui JM, Marchesini G et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45(4): 846–854. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.21496>>.
8. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL et al. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* 2008; 57(10): 1441–1447. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/gut.2007.146019>>.
9. Shah AG, Lydecker A, Murray K et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 7(10): 1104–1112. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2009.05.033>>.
10. Castera L, Vilgrain V, Angulo P. Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10(11): 666–675. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2013.175>>.
11. Friedrich-Rust M, Romen D, Vermehren J et al. Acoustic radiation force impulse-imaging and transient elastography for non-invasive assessment

- of liver fibrosis and steatosis in NAFLD. *Eur J Radiol* 2012; 81(3): e325–331. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.10.029>>.
12. Petersen KF, Dufour S, Befroy D et al. Reversal of Nonalcoholic Hepatic Steatosis, Hepatic Insulin Resistance, and Hyperglycemia by Moderate Weight Reduction in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2005; 54(3): 603–608. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.54.3.603>>.
 13. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51(1): 121–129. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.23276>>.
 14. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol* 2017; 67(4): 829–846. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.016>>.
 15. Rodriguez B, Torres DM, Harrison SA. Physical activity: an essential component of lifestyle modification in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9(12): 726–731. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2012.200>>.
 16. 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>>.
 17. Lavine JE, Schwimmer JB, van Natta ML et al. Effect of Vitamin E or Metformin for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: The TONIC Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011; 305(16): 1659–1668. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.520>>.
 18. Armstrong M, Gaunt JP, Aithal GP et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, 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)>.
 19. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021; 384(12): 1113–1124. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2028395>>.
 20. Kim DJ, Yoon S, Ji SC et al. Ursodeoxycholic acid improves liver function via phenylalanine/tyrosine pathway and microbiome remodelling in patients with liver dysfunction. *Sci Rep* 2018; 8(1): 11874. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-30349-1>>.
 21. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009; 50(3): 808–814. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.23082>>.
 22. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(12): 1537–1543. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2006.09.025>>.
 23. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010; 52(2): 472–479. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.23727>>.
 24. Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2011; 54(5): 1011–1019. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.08.030>>.
 25. Ratziu V, Sanyal AJ, Loomba R et al. REGENERATE: Design of a pivotal, randomised, phase 3 study evaluating the safety and efficacy of obeticholic acid in patients with fibrosis due to nonalcoholic steatohepatitis. *Contemp Clin Trials* 2019; 84: 105803. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cct.2019.06.017>>.
 26. Bril F, Biernacki DM, Kalavalapalli S et al. Role of Vitamin E for Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 2019; 42(8): 1481–1488. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc19-0167>>.