

# Terapie nealkoholové steatohepatitidy (NASH)

MUDr. Tomáš Fejfar, Ph.D.<sup>1</sup>, prof. MUDr. Petr Hůlek, CSc.<sup>1</sup>, MUDr. Irma Dresslerová<sup>2</sup>

<sup>1</sup>II. interní gastroenterologická klinika, FN Hradec Králové

<sup>2</sup>I. interní kardiologická klinika, FN Hradec Králové

Výskyt nealkoholové steatohepatitidy (NASH) jako součásti nealkoholového onemocnění jater má stále vzrůstající tendenci a NASH a jeho komplikace se stávají jednou z nejčastějších indikací k jaterní transplantaci. Vyhledávání nemocných s NASH v rizikových skupinách a její diagnostika je stále obtížná a v řadě případů se neobejde bez jaterní biopsie. Léčba je stále v počátcích a je založena na režimových opatřeních s úpravou životního stylu, diety a redukci hmotnosti. Ve farmakoterapii se kromě léčby asociovaných onemocnění, jako jsou diabetes melitus II. typu, arteriální hypertenze a dyslipidemie u vybraných nemocných uplatňuje podávání vitaminu E nebo pioglitazonu. Brzy však již můžeme očekávat výsledky prospektivních randomizovaných studií s novými slibnými léky, které nyní probíhají.

**Klíčová slova:** steatohepatitida, nealkoholová, terapie.

## Therapy of nonalcoholic steatohepatitis (NASH)

Incidence of nonalcoholic steatohepatitis as a part of non-alcoholic fatty liver disease is still increasing and NASH and its complications are becoming one of the most common indications for liver transplantation. Screening of NASH in high risk subgroups and its diagnosis is still difficult with a need of liver biopsy. Management of NASH is based on lifestyle intervention, diet and weight loss. Cornerstone of pharmacotherapy is the treatment of associated diabetes, arterial hypertension and dyslipidemia and there is an indication for the treatment with vitamin E and pioglitazone in some patients. The prospective randomised trials with some new promising drugs are still ongoing and result are awaited.

**Key words:** steatohepatitis, nonalcoholic, therapy.

## Úvod

Nealkoholová jaterní steatohepatitida (NASH), poprvé definovaná Ludwigem v roce 1980, patří do velké skupiny nealkoholové jaterní choroby (NAFLD). Data ukazují vysokou prevalenci NAFLD v populaci, která se pohybuje v závislosti na výskytu rizikových faktorů metabolického syndromu, zejména obezity, od 15 do 40%. Výskyt NASH je u nemocných s NAFLD popisován u 10–40%. Ještě vyšší je výskyt v obézní populaci (55–74%) a u diabetiků II. typu (21–78%) (1–3). Na rozdíl od prosté jaterní steatózy (NAFL – non alcoholic fatty liver), která není spojena s rozvojem zánětlivých změn a rizikem rozvoje jaterní fibrózy, NASH (nonalcoholic steatohepatitis) toto riziko rozvoje závažné

jaterní fibrózy (15–50%) nebo cirhózy (7–16%) nemocnému již přináší (1). V pokročilejších stadiích roste riziko i dalších komplikací, jako je vznik hepatocelulárního karcinomu a rozvoj závažné portální hypertenze. V posledních desetiletích se tato choroba stává i významným socioekonomickým problémem a jednou z nejčastějších nemocí vedoucích k potřebě jaterní transplantace (v USA již 2. místo). Základním patofyziologickým znakem u nemocných s NASH je přítomná inzulinová rezistence s poruchou regulace lipidového a glycidového metabolismu (4). Jejich ovlivnění je tedy hlavním cílem naší terapeutické intervence. Přes intenzivní výzkum jsou ale stále naše možnosti odhadu rizika rozvoje pokročilejších stadií NAFLD a terapeutické možnosti stále velmi

omezené a neuspokojivé. Obtížné je i hodnocení efektu již dostupné léčby, které si stále ve většině případů vyžaduje použití jaterní biopsie.

## Léčba asociovaných onemocnění

NASH je ze své patofyziologické podstaty asociován s dalšími chorobami patřícími k metabolickému syndromu, jako je porucha glukózové tolerance nebo diabetes melitus II. typu, dyslipidemie a arteriální hypertenze. Léčba asociovaných chorob patří tedy k základním kamenům komplexní péče o nemocného s metabolickým syndromem a NASH. Zde je třeba zdůraznit prokázanou bezpečnost léčby hypercholesterolemie pomocí statinů i u nemocných s elevací

jaterních aminotransferáz na podkladě NASH. U nemocných s arteriální hypertenzí je vhodnou volbou AT II blokátor, popřípadě ACEi. U těchto léků byl prokázán pozitivní vliv na snížení rizika rozvoje jaterní fibrózy (5).

## Úprava životního stylu a diety

Úprava životního stylu nemocných s NASH, který je většinou spojený s nízkou konzumací vlákniny, hyperkalorickým příjmem s převahou tuků, cukrů (zejména fruktózy) a nízkým kalorickým výdejem je hlavním terapeutickým cílem. U nemocných s nadváhou je třeba usilovat o její redukci. Pravidelné, nejlépe každodenní aerobní i silové cvičení po dobu 30–60 minut je jedním z hlavních a zásadních opáření. Intervenční studie ukázaly vliv na snížení inzulínové rezistence, pozitivní ovlivnění tukového metabolismu a zejména ovlivnění jaterní steatózy i tíže jaterní steatohepatitidy včetně jaterní fibrózy (6).

Úprava diety s preferencí rostlinných nenasycených mastných kyselin, dostatkem vlákniny, bílkovin, snížením příjmu zejména umělé fruktózy většinou vyžaduje konzultaci s nutričním terapeutem. Obecně lze ale říci, že naším cílem je dieta blízká středomořskému typu stravování s vyšším příjmem jak mono, tak zejména polynenasycených mastných kyselin. Cílem těchto intervencí je snížení hmotnosti nemocného na optimální úroveň, alespoň o 7–10 %. Toto snížení již přináší prokazatelné zlepšení nejen laboratorních parametrů, ale i ovlivnění nekroinflammatorních změn v jaterním parenchymu. Pokles hmotnosti o více než 10 % je spojen i s ovlivněním jaterní fibrózy (7). V posledních 10 letech se objevuje stále více informací prokazujících i prospěch pravidelné konzumace kávy (8).

## Farmakoterapie

Cílem farmakoterapie, stejně jako u režimových a dietních opatření, je ovlivnit zánětlivé změny poškozující hepatocyty a zabránit jaterní fibróze. Naším cílem může být jednak zlepšení laboratorního nálezu (snížení aminotransferáz), zlepšení inzulínové senzitivity s úpravou narušené regulace tukového a glycidového metabolismu, přímé ovlivnění metabolismu hepatocytu, nebo i přímé působení na jaterní fibroprodukcii na úrovni stelátových buněk.

Mezi léky, které ovlivňují inzulínovou rezistenci, uvolňování volných mastných kyselin

z tukové tkáně a zánětlivou odpověď v játrech jako cílovém orgánu, lze řadit thiazolidiony (glitazony). Patří jako biguanidy mezi inzulínové senzitivizéry a jsou v současné době užívány v terapii diabetu melitu II. typu. Tyto PPARy agonisté, mezi které patří *pioglitazon* a *rosiglitazon* ovlivňují metabolismus lipidů, diferenciaci adipocytů a produkci adiponektinu. Mají také protizánětlivý účinek. Nejlépe zdokumentovaný je účinek pioglitazonu ve studii PIVENS, s prokázaným účinkem na snížení aktivity steatohepatitidy (9). Na základě těchto dat je dle doporučení AASLD (1) pioglitazon jedním z léků volby u nemocných s vysokou aktivitou zánětu. Podobné účinky byly dokumentovány na menším počtu nemocných i u rosiglitazonu. Nejčastějším nežádoucím účinkem u nemocných užívajících glitazony je vzestup hmotnosti a retence tekutin. Přestože *metformin* patřící mezi biguanidy též prokazatelně pozitivně ovlivňuje inzulínovou rezistenci, jeho účinky na zánětlivé změny při NASH nejsou dosud jednoznačně prokázány, a u nemocných bez současného diabetu II. typu není proto užíván.

Mezi další léky v současné době užívané v terapii DM II. typu patří i skupina takzvaných inkretinových mimetik, což jsou agonisté glukagon-like receptoru 1 (GLP-1R). Tyto léky zvyšují produkci inzulínu v  $\beta$  buňkách, snižují produkci glukagonu a zpomalují vyprazdňování žaludku. Na úrovni hepatocytu ovlivňují též PPAR $\alpha/\gamma$  expresi s aktivací beta oxidace mastných kyselin, ovlivněním lipidového transportu a zlepšením inzulínové senzitivity. Mezi zástupce této skupiny patří *liraglutid*, u kterého je v dávkách 3mg/d prokázán i efekt na snížení hmotnosti, jaterní steatózy i zánětlivé složky (10). V současné době je již FDA povolen v léčbě obezity. U nemocných s NASH v současné době probíhají studie fáze III k potvrzení pozitivního efektu na úrovni jaterního parenchymu.

V již zmíněné studii PIVEN (9) a v některých dalších menších studiích byl u nemocných s NASH bez asociovaného diabetu melitu dokumentován pozitivní účinek dlouhodobého užívání *vitaminu E* (800 IU/d). Pozitivní účinek spočívá pravděpodobně v antioxidačním efektu, zábraně poškození mitochondriální funkce, ovlivnění apoptózy a zánětlivé odpovědi regulované cestou NF- $\kappa$ B. U nemocných s NASH jeho dvouleté podávání vedlo ke snížení aktivity aminotransferáz i ke zlepšení histologic-

kého nálezu (steatóza, balónová degenerace) včetně fibrózy. Otázkou jsou ale jeho možné nežádoucí účinky při dlouhodobém užívání (déle než 5–7 let), zejména možné zvýšení rizika karcinomu prostaty u mužů ve věku nad 50 let (11).

Z dalších nověji testovaných léků se jako velmi slibný jeví účinek nového FXR agonisty-*obeticholové kyseliny* (OCA, derivát chenodeoxycholové kyseliny). Tento lék byl primárně spíše vyvíjen k terapii cholestatických jaterních onemocnění a FDA je již spolu s ursodeoxycholovou kyselinou schválen pro terapii primární biliární cholangitidy (PBC). Aktivace FXR (jaderný receptor žlučových kyselin) ovlivňuje též metabolismus glukózy, periferní inzulínovou senzitivitu, beta oxidaci mastných kyselin i jaterní zánětlivé procesy. Ve studii FLINT, ve které byl porovnáván efekt 72týdenního podávání 25 mg OCA/d. proti placebo, bylo prokázáno zlepšení histologických změn provázejících NASH včetně fibrózy (12). Častým nežádoucím účinkem byl ale rozvoj pruritu a zvýšení hladin LDL cholesterolu. Dlouhodobější efekt je nyní studován v dalších studiích fáze III a zejména dlouhodobý efekt zvýšení hladin LDL čeká na zodpovězení. *Ursodeoxycholová kyselina* nepůsobí na FXR receptor, ale již dlouho je znám její imunomodulační, antiapoptotický a antifibrotický efekt. Řadu desetiletí je užívána v terapii chronických cholestatických onemocnění jater a byla zkoušena též jako možná léčba NASH. Výsledky randomizovaných studií jsou však dosud z větší části rozporuplné, i když některá data její použití podporují (13).

Zajímavým lékem se jeví i běžně jako reologikum užívaný pentoxifylin. Ve studiích se zvířaty i u lidí byl prokázán jeho vliv na snížení transkripce TNF  $\alpha$ , který hraje v patofyziologii NASH významnou roli. V několika randomizovaných studiích, i když na malém počtu nemocných, byl prokázán jeho účinek na snížení hodnot aminotransferáz a taktéž zlepšení histologického nálezu (14).

V současné době probíhají prospektivní studie fáze II a III i s dalšími léky. Zejména s dalším PPAR  $\alpha/\gamma$  duálním agonistou, látkou označovanou jako GFT 505 (elafibranor), která ovlivňuje metabolické a zánětlivé pochody na úrovni genové exprese. Dále s monoklonální protilátkou s antifibrózními účinky sim-

tuzumabem a dalším derivátem žlučových kyselin, aramcholem, který inhibuje Stearoyl Coenzym A desaturázu 1 (SCD1), a snižuje tak produkci mastných kyselin (15).

Na výsledky těchto probíhajících studií si však budeme muset ještě několik let počkat.

## Závěr

S ohledem k současným znalostem je léčba nemocných s NASH stále velmi obtížná a je postavena zejména na motivaci nemocných k úpravě životního stylu a dietních zvyklostí s redukcí hmotnosti. U nemocných s vysokou

aktivitou inflamatorních změn bez asociovaného diabetu melitu lze v prvním kroku přikročit k podávání vitamínu E, eventuálně pioglitazonu. Do budoucna se jako velmi slibná jeví zejména léčba pomocí obeticholové kyseliny či liraglutidu.

## LITERATURA

1. Chalasani N, et al. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012; 55(6): 2005–2023.
2. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004; 40(6): 1387–1395.
3. Liangpunsakul S, Chalasani N. Unexplained elevations in alanine aminotransferase in individuals with the metabolic syndrome: results from the third National Health and Nutrition Survey (NHANES III). *J Clin Gastroenterol*. 2004; 38(10): 891–897.
4. Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol* 2015; 62: S47–64.
5. Goh GB, Pagadala MR, Dasarthy J, et al. Renin-angiotensin system and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2015; 35(3): 979–985.
6. Kistler KD, Brunt EM, Clark JM, et al. Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106(3): 460–468.
7. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015; 149(2): 367–378.
8. Shen H, Rodriguez AC, Shiani A, et al. Association between caffeine consumption and non-alcoholic fatty liver disease: a systemic review and meta-analysis. *Ther Adv Gastroenterol* 2016; 9(1): 113–120.
9. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1675–1685.
10. Armstrong MJ, Gaunt P, 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.
11. Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2011; 306(14): 1549–1556.
12. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ. 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.
13. Ratzliff V, de Ledinghen V, Oberti F, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2011; 54(5): 1011–1019.
14. Du J, Ma YY, Yu CH, et al. Effects of pentoxifylline on non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20(2): 569–577.
15. Ratzliff V, Goodman Z, Sanyal AJ. Current efforts and trends in the treatment of NASH. *J Hepatol* 2015; 62: S65–75.