

Název přednášky: **Steatotické jaterní onemocnění asociované s metabolickou dysfunkcí (MASLD) – patogeneze, diagnostika a léčba v běžné klinické praxi**

Steatotické jaterní onemocnění asociované s metabolickou dysfunkcí (MASLD; dříve NAFLD) je nejčastější chronické onemocnění jater postihující více než 30 % dospělé populace ekonomicky vyspělých zemí. MASLD začíná jako prostá steatóza, avšak u nemalé části pacientů dochází k rozvoji nekroinflamatorních změn jaterního parenchymu označovaných jako MASH (z *angl.* Metabolic dysfunction-Associated SteatoHepatitis), který je doprovázen vznikem jaterní fibrózy s následnou progresí onemocnění do jaterní cirhózy se všemi jejími závažnými komplikacemi.

Prezentované výsledky přinášejí nové poznatky z oblasti patogeneze, diagnostiky a léčby MASLD. Za rozvojem tohoto onemocnění stojí nerovnováha mezi přísunem a využitím lipidů, jejich následná akumulace v játrech, časný rozvoj inzulinové rezistence a chronický zánět mírného stupně. V rámci našeho výzkumu jsme popsali vztah mezi akumulací tuku v játrech a současným příjmem glukózy a/nebo fruktózy, kdy pacienti s MASLD mají významně vyšší sklon k akumulaci tuku v játrech po podání vysokotukové stravy ve srovnání se zdravými jedinci. Dále jsme prokázali, že u pacientů s MASLD dochází k významné dysregulaci metabolismu bilirubinu, jednoho z klíčových faktorů organismu v ochraně před oxidačním stresem, a v rámci mezinárodní spolupráce jsme analýzou plazmatického lipidomu identifikovali tři fenotypy pacientů s MASLD dle jejich kardiovaskulárního rizika. Využití pokročilých metabolických analýz představuje velmi slibný nástroj umožňující individualizaci péče o pacienty s MASLD. V neposlední řadě se nám podařilo identifikovat doposud nepopsanou variantu genu PNPLA3 (sekvence LINE-1 ve druhém intronu), která může mít zásadní význam při genotypování patologické alely I148M tohoto genu, která je silně asociována s vyšším obsahem tuku v játrech.

Námi publikované práce na poli diagnostiky MASLD přinesly nové poznatky o významu neinvazivních markerů v diagnostice pokročilých forem MASLD a klinicky významné portální hypertenze. V našem souboru pacientů s MASLD jsme prokázali, že neinvazivní sérové markery dokáží s vysokou přesností odlišit pacienty s MASH a jaterní fibrózou od těch s prostou steatózou. Stejně tak některé sérové žlučové kyseliny vykazují vynikající senzitivitu při identifikaci pacientů s portální hypertenzí. Námi vytvořený prognostický index zahrnující mj. taurochenodeoxycholovou kyselinu dokázal s 95% senzitivitou odhalit jedince s klinicky signifikantní portální hypertenzí.

Vzhledem k absenci cílené farmakoterapie a vysoké prevalenci MASLD lze za nejdůležitější výsledek považovat prezentovaná zjištění týkající se suplementace omega-3 nenasycenými mastnými kyselinami (n-3-PUFA). Jak v experimentálním myším modelu, tak zejména v rámci randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii jsme prokázali příznivý účinek na řadu biochemických parametrů (např. pokles aktivity GGT) a schopnost potencovat redukci tuku v játrech při hubnutí. n-3-PUFA prospěšným způsobem upravují plazmatický i jaterní lipidom a ve svém důsledku tak jejich podávání vede k obnovení abnormalit metabolismu lipidů, jehož dysregulace je ve vývoji a progresi MASLD klíčová. Výsledky dvou předkládaných prací přináší důkazy o významu suplementace n-3-PUFA, která by mohla představovat vhodný terapeutický postup v prevenci vzniku a oddálení progresu MASLD.

V neposlední řadě jsme se zabývali efektem hepatoprotektiv a upozornili na jejich sporný přínos v léčbě MASLD a jaterních chorob obecně. S kolegy z výboru České hepatologické společnosti ČLS JEP jsme připravili aktuálně platný doporučený postup pro diagnostiku a léčbu pacientů s MASLD.

Tři nejvýznamnější publikace se vztahem k tématu přednášky:

1. **Šmíd V.**, Dvořák K., Šedivý P., Kosek V., Leníček M., Dezortová M., Hajšlová J., Hájek M., Vitek L., Bechyňská K., Brůha R.: Effect of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Lipid Metabolism in Patients With Metabolic Syndrome and NAFLD. *Hepatology Communications*, 2022 Jun;6(6):1336-1349. **IF₂₀₂₂ = 5,1**
2. **Šmíd V.**, Dvořák K., Stehnová K., Strnad H., Rubert J., Strítěský J., Staňková B., Stránská M., Hajšlová J., Brůha R., Vitek L.: The Ameliorating Effects of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Liver Steatosis Induced by a High-Fat Methionine Choline-Deficient Diet in Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(24), 17226 (1-21). **IF₂₀₂₂ = 5,6**
3. Leníček M., **Šmíd V.**, Pajer P., Nazarova A., Dvořák K., Subhanová I., Brůha R., Vitek L.: Clinically silent LINE 1 insertion in the PNPLA3 gene may impede genotyping of the p.I148M variant. *Scientific Reports*. 2021 Oct 22;11(1):20924. **IF₂₀₂₁ = 4,997**