

»Dan Jeter«

ZBORNİK PREDAVANJ



Hotel City, Maribor, 16. april 2025

Urednik: Vanja Kalacun, dr. med.

Založnik: Univerzitetni klinični center Maribor,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Priprava: Dravski tisk, Maribor
2025

Objavljeno: <https://www.ukc-mb.si/strokovna-srecanja/zborniki>

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Univerzitetna knjižnica Maribor

ISBN 978-961-7196-72-6

Strokovni - organizacijski odbor

Vanja Kalacun,

Davorin Čeranić,

Darinka Purg,

Pavel Skok,

Andreja Očepek,

Tina Škerbinc Muzlović

Rdeča nit srečanja: **Multidisciplinarni pristop
k zdravljenju MASLD in redkih jetrnih bolezni**

Program srečanja:

12.00-12.30	<i>registracija</i>	<i>kava</i>
Sklop 1. Multidisciplinarni pristop k zdravljenju MASLD		
12.30-12.40	Uvodni pozdrav Davorin Čeranić, Robert Ekart	
12.40- 13.00	Vanja Kalacun	MASLD – kaj bi moral vedeti vsak zdravnik?
13.00-13.20	Nika Kravos	Zdravljenje sladkorne bolezni pri bolniku z MASLD
13.20-13.40	Mitja Krajnc	Obravnava debelosti pri bolniku z MASLD
13.40-14.00	David Šuran	Zdravljenje hiperlipidemije pri bolniku z MASLD
14.00-14.20	Meta Penko	Zdravljenje arterijske hipertenzije pri bolniku z MASLD
14.20-14.30	diskusija	
14.30-15.30	<i>odmor</i>	<i>kosilo</i>
Sklop 2. Redke jetrne bolezni		
15.30-15.50	Vanja Kalacun	Hiperlipidemija in hepatopatija – prikriti diagnostični izzivi v hepatologiji sateliški simpozij AstraZeneca
15.50-16.10	Darinka Purg	Wilsonova bolezen sateliški simpozij Lenis
16.10-16.30	Andreja Ocepek	Akutna intermitentna porfirija (AIP) – redka bolezen s tisočnimi obrazi
16.30-16.50	Daniel Dodić	Sodobno zdravljenje akutne hepaticne porfirije (AHP) sateliški simpozij Genesis Pharma
16.50-17.10	Taja Lah	Tromboza vene porte
17.10-17.30	Danijela Oikonomidis	Antikoagulantna terapija pri bolniku z jetrno cirozo
17.30-17.50	Davorin Čeranić	Zaključek

KAZALO

<i>METABOLIČNI MOTNJI PRIDRUŽENA STEATOTIČNA JETRNA BOLEZEN</i>	
Vanja Kalacun	9
<i>ZDRAVLJENJE SLADKORNE BOLEZNI PRI BOLNIKU Z MASLD</i>	
Asist.dr. Nika A. Kravos Tramšek, dr.med., spec. interne medicine	17
<i>OBRAVNAVA DEBELOSTI PRI BOLNIKU Z MASLD</i>	
Doc. dr. Mitja Krajnc, dr. med.	25
<i>ZDRAVLJENJE HIPERLIPIDEMIJE PRI BOLNIKU Z MASLD</i>	
Doc. dr. David Šuran, dr. med., spec. kardiologije, vaskularne in interne medicine	35
<i>ZDRAVLJENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE PRI BOLNIKU Z MASLD</i>	
Dr. Meta Penko, dr. med.	45
<i>POMANJKANJE LIZOSOMSKE KISLE LIPAZE PRI ODRASLIH</i>	
Vanja Kalacun	51
<i>WILSONOVA BOLEZEN</i>	
Darinka Purg	59
<i>AKUTNA HEPATIČNA PORFIRIJA</i>	
Daniel Dodić, Andreja Ocepek	67
<i>TROMBOZA PORTALNE VENE</i>	
Taja Lah	75
<i>ANTIKOAGULACIJSKA TERAPIJA PRI BOLNIKU Z JETRNO CIROZO</i>	
Danijela Oikonomidis	85

UVODNA BESEDA

V imenu organizacijskega odbora se iskreno zahvaljujem vsem za sodelovanje na strokovnem srečanju »**Dan jeter**«, ki bo **16. aprila 2025 v Hotelu City** v Mariboru. Namen tokratnega srečanja je osvetliti aktualne izzive in smernice pri obravnavi metabolični motnji pridružene steatotične jetrne bolezni (MASLD), ter redkih jetrnih bolezni, s poudarkom na multidisciplinarnem pristopu pri diagnostiki in zdravljenju teh bolnikov. V prizadevanju za boljšo obravnavo teh bolnikov so se nam pridružili sodelavci dveh drugih oddelkov Klinike za Interno medicino, in sicer Oddelka za endokrinologijo in Kliničnega oddelka za kardiologijo.

MASLD je najpogostejša kronična bolezen jeter na svetu, ki trenutno prizadene več kot 30 % svetovne odrasle populacije. V preteklosti je bila MASLD znana kot nealkoholna zamaščenost jeter (NAFLD) in predstavlja jetrno manifestacijo metabolnega sindroma, ki je multisistemska bolezen. Glavno vlogo pri tej bolezni ima inzulinska rezistenca in s tem povezane presnovne motnje, ki vodijo h kopičenju maščob v jetrih. MASLD zajema širok spekter bolezni, kjer ločimo enostavno obliko, značilno po enostavni steatozi, in napredovalo obliko, imenovano MASH (metabolic associated steatohepatitis), kjer je prisotno pomembno vnetje in znaki poškodbe hepatocitov, ki lahko napreduje v fibrozo in cirozo jeter z vsemi zapleti. Sočasno pa so pri bolnikih z MASLD lahko prisotni tudi izvenjetrni zapleti kot so kardiovaskularne bolezni (KVB), sladkorna bolezen tipa 2, kronična ledvična bolezen (KLB) in nekatere vrste izvenjetrnih rakov.

Brez ustreznega zdravljenja, lahko MASLD povzroči resno okvaro jeter, zato sta zgodnja diagnoza in zdravljenje ključna za preprečevanje razvoja nešteti zapletov. In kar je najpomembnejše, >>osnovno zdravilo<< je enostavno, bolnik mora spremeniti življenjski slog in **shujšati**, s čimer zmanjša tveganje za zaplete.

Naše strokovno srečanje bo zaokroženo tudi s prikazom nekaterih redkih jetrnih bolezni.

Zahvaljujem se vsem za prispevane prispevke in udeležencem želim obilo novega znanja in strokovnega druženja.

Dr. Davorin Čeranić, v.d. predstojnika oddelka

METABOLIČNI MOTNJI PRIDRUŽENA STEATOTIČNA JETRNA BOLEZEN

METABOLIC DYSFUNCTION ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE (MASLD)

Vanja Kalacun

*Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center
Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija*

Izvleček

Metabolični motnji pridružena steatotična jetrna bolezen (angl. Metabolic dysfunction Associated Steatotic Liver Disease - MASLD) predstavlja najpogostejšo obliko kronične jetrne okvare, ki je tesno povezana z elementi metabolnega sindroma. MASLD zajema spekter bolezni od enostavne steatoze do metaboličnega steatohepatitisa (MASH), ki lahko vodi v napredovalo fibrozo in cirozo jeter. Bolezen je pogosto asimptomatska, zato je zgodnje prepoznavanje ključnega pomena. Diagnoza temelji na kombinaciji kliničnih in laboratorijskih pokazateljev, potrditvi steatoze ter neinvazivni oceni stopnje jetrne fibroze. Glavni cilji zdravljenja so preprečevanje napredovanja jetrne bolezni, zdravljenje komponent metabolnega sindroma ter izboljšanje kakovosti življenja, kar zahteva multidisciplinarni pristop in individualizirano obravnavo.

Ključne besede: MASLD, MASH, steatoza jeter, fibroza, metabolni sindrom

Abstract

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) represents the most prevalent form of chronic liver disease and is strongly associated with the components of metabolic syndrome. MASLD encompasses a spectrum of liver diseases, ranging from simple steatosis to metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH), which may progress to advanced liver fibrosis and cirrhosis. The disease is often asymptomatic, making early recognition essential. The diagnosis relies on a combination of clinical and laboratory indicators, confirmation of hepatic steatosis and non-invasive assessment of fibrosis. The main objectives of treatment are to prevent disease progression, manage metabolic comorbidities and improve the quality of life, which requires a multidisciplinary approach and individualized treatment.

Keywords: MASLD, MASH, hepatic steatosis, fibrosis, metabolic syndrome

Uvod

Metabolični motnji pridružena steatotična jetrna bolezen (angl. Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease - MASLD) prej znana kot nealkoholna zamaščenost jeter (angl. non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD), je najpogostejša jetrna bolezen na svetu, ki prizadene približno tretjino svetovne populacije (1). Prevalenca bolezni narašča vzporedno z globalno epidemijo debelosti in sladkorne bolezni tipa 2, ki predstavljata glavna dejavnika tveganja. Zaradi jasne povezanosti NAFLD z elementi metabolnega sindroma je bila najprej leta 2020 predlagana sprememba nomenklature in poimenovanja bolezni iz NAFLD v MAFLD (angl. metabolic associated fatty liver disease), ki je nato leta 2023 preimenovan v MASLD (2).

MASLD zajema spekter bolezni za katere je značilna prisotnost steatoze jeter ob prisotnosti vsaj enega kardiometabolnega dejavnika tveganja pri osebah, ki ne uživajo čezmernih količin alkohola in imajo izključene druge vzroke jetrne okvare (3).

V okviru MASLD razlikujemo enostavno steatozo (angl. metabolic dysfunction-associated steatotic liver, MASL) in napredovalo obliko bolezni imenovano metabolični motnji pridružen steatohepatitis (angl. metabolic dysfunction-associated steatohepatitis - MASH), kjer je prisotno pomembno vnetje in poškodba hepatocitov, ki lahko napreduje v fibrozo in cirozo jeter.

Svetovna prevalenca MASH znaša približno 5 %, pri čemer je tveganje za napredovanje bolezni večje ob sočasni prisotnosti več kardiometaboličnih dejavnikov tveganja, zlasti sladkorne bolezni tipa 2 in debelosti, pri moških starosti nad 50 let ter ženskah v pomenopavznem obdobju (2). Prognoza bolezni je odvisna od stopnje fibroze, ki je glavni napovedni dejavnik tveganja za umrljivost zaradi zapletov jetrne ciroze (4).

Patogeneza

Prekomeren vnos glukoze, fruktoze in nasičenih maščobnih kislin spodbuja de novo lipogenezo v jetrih in subklinično vnetje ter inzulinsko rezistenco v jetrih, mišicah in maščobnem tkivu. Prisotnost hiperinzulinemije in hiperglikemije v sklopu inzulinske rezistence dodatno povečata jetrno lipogenezo, kar povzroči mitohondrijsko disfunkcijo, oksidativni stres in aktivacijo jetrnih makrofagov.

Posledično pride do fibrogeze in napredovanja bolezni v MASH s postopnim prehodom v cirozo. K napredovanju bolezni dodatno prispeva vnetje visceralnega maščobnega tkiva, prisotnost vnetnih citokinov ter sprememba črevesne mikrobiote (5).

Klinična slika

Bolezen je asimptomatska in jo najpogosteje odkrijemo naključno, zaradi blago povišanih vrednosti jetrnih transaminaz ali s slikovnimi preiskavami, kot je ultrazvok (UZ) trebuha, kjer ugotovimo steatozo jeter. V napredujočih stadijih bolezni se lahko pojavijo simptomi, kot so utrujenost in nelagodje v zgornjem desnem kvadrantu ali klinični znaki in simptomi jetrne ciroze in zapletov portalne hipertenzije.

Diagnostična obravnava

Na MASLD posumimo pri bolnikih s prisotnimi elementi metabolnega sindroma (debelost, sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija, dislipidemija). V okviru diagnostične obravnave vzroka hepatopatije je izrednega pomena zbrati podrobne anamnestične podatke, vključno s podatki o uživanju alkohola, prisotnosti elementov metabolnega sindroma, uporabi potencialno hepatotoksičnih zdravil, tveganju za okužbo z virusnimi hepatitisom, družinsko anamnezo ter pridruženih boleznih. Dodatno opravimo nabor laboratorijskih preiskav, ki vključuje presejanje na okužbo z virusnim hepatitisom B in hepatitisom C ter HIV, imunološke jetrne teste in imunoglobuline za izključitev avtoimunskih jetrnih bolezni, serološke označevalce za celiakijo, oceno metabolizma železa z določitvijo feritina in nasičenosti transferina, HbA1c, lipidogram, teste za oceno delovanja ščitnice ter nivo alfa-1 antitripsina. Pri mlajših od 50 let, pozitivni družinski anamnezi ali sočasno prisotni sistemski prizadetosti pomislimo na redke genetske bolezni, kot so Wilsonova bolezen, porfirija, pomanjkanje lizosomske kisle lipaze, hipobetalipoproteinemija ali lipodistrofija (2).

S slikovno diagnostiko, običajno z UZ trebuha, potrdimo prisotnost steatoze jeter. Za postavitev diagnoze MASLD je ob slikovno potrjeni steatozi jeter potrebna sočasna prisotnost vsaj enega od naslednjih kardiometabolnih dejavnikov tveganja:

- indeks telesne mase (ITM): $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ali obseg pasu $> 94 \text{ cm}$ pri moških in $> 80 \text{ cm}$ pri ženskah;
- sladkorna bolezen tipa 2 ali povišana raven glukoze na tešče $\geq 5,6 \text{ mmol/L}$ ali $\text{HbA1c} \geq 5,7 \%$;
- povišan krvni tlak $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ ali uporaba antihipertenzivnih zdravil;
- hiperlipidemija: trigliceridi $\geq 1,7 \text{ mmol/L}$ ali HDL-holesterol $\leq 1,0 \text{ mmol/L}$ pri moških in $\leq 1,3 \text{ mmol/L}$ pri ženskah oz. uporaba hipolipemičnih zdravil (6).

Razlikovanje enostavne steatoze od MASH je pogosto zahtevno, saj povišane vrednosti jetrnih transaminaz (aspartat aminotransferaze AST in alanin aminotransferaze ALT) niso zanesljiv pokazatelj prisotnosti vnetja ali stopnje jetrne okvare. Transaminaze so lahko v normalnem območju tudi pri napredovali fibrozi, zato ne korelirajo dobro s histološkimi spremembami. Tveganje za MASH je posebej izraženo pri bolnikih z metaboličnim sindromom, zlasti ob prisotnosti sladkorne bolezni tipa 2 in debelosti.

Po postavitvi diagnoze MASLD je ključno, da se opravi neinvazivna ocena prisotnosti fibroze, saj je napredovala fibroza odličen pokazatelj tveganja za zaplete in povečano umrljivost. Uporabljamo stopenjski diagnostični pristop, pri katerem v prvem koraku izračunamo klinične točkovnike za oceno fibroze, običajno FIB – 4 (angl. Fibrosis-4) ali NFS (angl. NAFLD Fibrosis Score), v drugem pa elastografijo jeter oz. specifični laboratorijski test, kot je ELT (angl. Enhanced liver fibrosis) test.

Bolnike z nizkim tveganjem za napredovalo fibrozo ($\text{FIB-4} < 1,3$ ali $< 2,0$ pri starejših od 65. let) naprej spremlja izbrani osebni zdravnik, ki ob tem aktivno zdravi elemente metaboličnega sindroma ter neinvazivno oceno fibroze s FIB-4 ponavlja vsakih 1-3 let.

Bolnike s srednjim ali visokim tveganjem za napredovalo fibrozo (FIB-4 od 1,3 do 2,67) v naslednjem koraku napotimo na elastografijo jeter ali opravimo ELF test. V kolikor rezultati slednjih potrdijo prisotnost pomembne fibroze, bolnike napotimo v gastroenterološko ambulantno za dodatno opredelitev in vodenje. Bolnike z ugotovljeno cirozo je potrebno redno slediti in obravnavati v skladu s smernicami, vključno s presejanjem za jetrnocelični karcinom in obravnavo portalne hipertenzije.

Ob postavitvi diagnoze MASLD in nadaljnjih kontrolah je potrebno opraviti dodatno oceno prisotnosti najpogostejših pridruženih bolezni, kot so

sladkorna bolezen tipa 2, dislipidemija, arterijska hipertenzija, kronična ledvična bolezen, apneja v spanju in sindrom policističnih jajčnikov ter bolnike napotiti k ustreznim specialistom. Vsem bolnikom je potrebno opraviti oceno srčno-žilnega tveganja, saj so glavni vzrok umrljivosti pri MASLD prav srčno-žilne bolezni. Multidisciplinarni pristop, ki vključuje družinskega zdravnika, gastroenterologa, endokrinologa in kardiologa pomembno pripomore k izboljšanju kliničnih izidov zdravljenja in prognoze bolnikov z MASLD.

Zdravljenje

Glavni cilj zdravljenja MASLD je preprečevanje napredovanja bolezni iz enostavne steatoze v steatohepatitis (MASH), jetrno fibrozo in cirozo (2,5). Temeljno zdravljenje predstavlja sprememba življenjskega sloga, ki dokazano vpliva na zmanjšanje jetrne steatoze, izboljšanje inzulinske rezistence ter upočasnitev napredovanja fibroze .

Vsem bolnikom priporočamo uživanje mediteranske diete, redno telesno aktivnost, in sicer vsaj 150 minut zmerne ali 75 minut intenzivne telovadbe tedensko, znižanje oz. vzdrževanje normalne telesne teže ter opustitev kajenja in alkohola. Prekomerno prehranjenim osebam svetujemo znižanje telesne teže z dieto in telovadno za vsaj 5 % s hitrostjo 0,5 kg do 1 kg na teden s ciljem zmanjšanja steatoze. Za bolnike s sumom na MASH je ciljna izguba telesne teže višja (7 – 10 %) (7). Za pomoč pri doseganju ciljev svetujemo napotitev v Center za krepitev zdravja in ev. dodatno obravnavo v ambulantni za klinično prehrano. Če kljub intenzivni nefarmakološki obravnavi ni dosežen ustrezen učinek, se pri posameznih bolnikih odločimo za uvedbo farmakološkega zdravljenja ali napotitev in obravnavo k endokrinologu za ev. bariatrično kirurško zdravljenje.

Zdravljenje spremljajočih kardiometabolnih bolezni mora potekati v skladu z veljavnimi strokovnimi smernicami in predstavlja pomemben del celostne oskrbe bolnikov z MASLD.

V lanskem letu je bilo predstavljeno prvo specifično zdravilo za zdravljenje MASH, resmetirom, selektivni agonist ščitničnega receptorja beta, ki je indiciran za bolnike z jetrno fibrozo stopnje F2/F3 (8). V Sloveniji zdravilo trenutno še ni dostopno v redni klinični uporabi. Vitamin E se lahko uporablja pri ne-diabetičnih bolnikih z MASH, pioglitazon pa pri bolnikih s sočasno

sladkorno boleznijo tipa 2, ob seveda skrbnem premisleku glede možnih stranskih učinkov.

Bolniki z že razvito cirozo jeter morajo biti napoteni h gastroenterologu zaradi rednega spremljanja in vodenja zapletov jetrne ciroze.

Zaključek

MASLD je najpogostejša kronična jetrna bolezen v razvitem svetu z naraščajočo prevalenco, ki sledi epidemiji debelosti, sladkorne bolezni in drugih komponent metabolnega sindroma. Ključno je, da zdravniki v primarnem zdravstvu pravočasno prepoznajo bolnike z MASLD in jih ustrezno obravnavajo. Temelj zdravljenja ostaja sprememba življenjskega sloga, vse več pa je možnosti tudi za ciljno farmakološko obravnavo. Multidisciplinaren pristop, redno spremljanje in obvladovanje kardiometabolnih dejavnikov tveganja so ključnega pomena za preprečevanje zapletov in izboljšanje dolgoročne prognoze.

Literatura

1. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023 Apr 1;77(4):1335–47.
2. Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, Ratziu V, Bugianesi E, Francque S, et al. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol*. 2024 Sep 1;81(3):492–542.
3. Kanwal F, Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Rinella ME. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Update and impact of new nomenclature on the American Association for the Study of Liver Diseases practice guidance on nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2024 May 1;79(5):1212–9.
4. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017 May 1;65(5):1557–65.
5. Stefan N, Yki-Järvinen H, Neuschwander-Tetri BA. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: heterogeneous pathomechanisms and effectiveness of metabolism-based treatment. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2025 Feb 1;13(2):134–48.
6. Kanwal F, Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Rinella ME. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Update and impact of new nomenclature on the American Association for the Study of Liver Diseases practice guidance on nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2024 May 1;79(5):1212–9.
7. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol*. 2017 Oct 1;67(4):829–46.
8. Chen VL, Morgan TR, Rotman Y, Patton HM, Cusi K, Kanwal F, et al. Resmetirom therapy for metabolic dysfunction-Associated steatotic liver disease: October 2024 updates to AASLD Practice Guidance. *Hepatology*. 2024 Jan;

ZDRAVLJENJE SLADKORNE BOLEZNI PRI BOLNIKU Z MASLD

asist.dr. Nika A. Kravos Tramšek,
dr.med., spec. interne medicine

Oddelek za endokrinologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija

Izvleček

Metabolni motnji pridružena steatotična jetrna bolezen (MASLD) je najpogostejši vzrok bolezni jeter in kar dvakrat poveča tveganje za pojav sladkorne bolezni tipa 2. Bolezni imata skupne patofiziološke mehanizme in eden lahko vodi v drugega.

Po definiciji se pojavlja sočasno s presnovnimi motnjami kot so inzulinska rezistenca, SB2, prekomerna telesna teža ali debelost. Temelj zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2 pri MASLD je sprememba življenjskega sloga, med zdravili pa najpogosteje uporabljamo zaviralce natrijevega glikemičnega kotransporterja-2 in agoniste receptorjev za glukagonu podoben peptid-1 zaradi dodatnih ugodnih učinkov. Obe vrsti zdravil ugodno vplivata na glikemijo in zniževanje telesne teže kar vpliva na steatozo, hkrati pa imata neposredni vpliv na patofiziologijo MASLD z odpravljanjem jetrne steatoze, nekroze hepatocitov, vnetja in fibroze.

Ključne besede: MASLD, sladkorna bolezen tipa 2, SGLT-2 zaviralci

Abstract

Metabolic dysfunction–associated liver disease (MASLD) is the most common cause of liver disease and doubles the risk of type 2 diabetes. The two diseases share common pathophysiological mechanisms and one can lead to the other.

By definition, MASLD co-occurs with metabolic disorders such as insulin resistance, type 2 diabetes, overweight or obesity. The cornerstone of treatment of type 2 diabetes in MASLD is lifestyle modification, with drugs such as sodium-glycaemic cotransporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists being the most commonly used because of their additional beneficial effects. Both types of drugs have beneficial effects on glycaemia and weight reduction, which in turn affect steatosis, while having a direct impact on the pathophysiology of MASLD by reversing hepatic steatosis, hepatocyte necrosis, inflammation and fibrosis.

Key words: MASLD, type 2 diabetes, SGLT-2 inhibitors

Uvod

Nealkoholna zamaščenost jeter (NAFLD) je najpogostejši vzrok kronične bolezni jeter po vsem svetu in obsega spekter, ki vključuje jetrno steatozo, nealkoholni steatohepatitis (NASH), napredovalo fibrozo jeter, cirozo in hepatocelularni karcinom. Trenutno ima NAFLD vsak četrti prebivalec sveta. Sčasoma bo zaradi bolezni jeter, povezanih z NAFLD, umrlo 20 milijonov ljudi. Nedavna metaanaliza je pokazala, da NAFLD za približno dvakrat poveča tveganje za pojav sladkorne bolezni tipa 2. Sladkorna bolezen tipa 2 (SB2) je svetovno javnozdravstveno breme, ki predstavlja približno 90-95 % sladkorne bolezni. V zadnjih 40 letih se je število odraslih oseb s sladkorno boleznijo v svetu povečalo s 108 milijonov na 463 milijonov. Skupna globalna prevalenca SB2 med bolniki z NAFLD ali MASLD je bila 28,1 %, pri čemer je bila najnižja stopnja razširjenosti opažena v vzhodni Aziji (1).

MASLD in SB2

Metabolni motnji pridružena steatotična jetrna bolezen (MASLD) je steatoza, ki se pojavi ob presnovnem tveganju, kot je SB2, saj imata namreč skupne patofiziološke mehanizme in eden lahko vodi v drugega. Zaradi pomanjkanja oz. neenotnosti smernic za presejanje za MASLD, ki je v zgodnjih fazah asimptomatska, se pogosto diagnoza postavi prepozno.

Po definiciji se pojavlja sočasno s presnovnimi motnjami kot so inzulinska rezistenca, SB2, prekomerna telesna teža ali debelost. Diagnosticiranje MASLD se iz bolezni izključevanja spreminja v bolezen vključevanja. Diagnoza temelji na prepoznavanju osnovnih nepravilnosti v presnovnem zdravju, pri čemer se sprejema dejstvo, da lahko MAFLD pogosto obstaja sočasno z drugimi boleznimi (2).

Diagnostična merila za MASLD in merila za presnovni sindrom pri kavkaški populaciji

1. Dokaz za steatozo jeter:

- s slikovno tehniko,
- in/ali s pozitivnostjo ene od ocen na podlagi laboratorijskih in antropometričnih parametrov (kot je indeks zamaščenosti jeter),
- in/ali s histologijo jeter,

+

2. Prisotnost presnovnega tveganja :

- prekomerna telesna teža/debelost,
- in/ali sladkorna bolezen tipa 2,
- in/ali presnovni sindrom, katerega diagnostična merila so :
 - obseg pasu $\geq 94/80$ cm za belopolte moške/ženske z ≥ 2 drugimi merili:
 - arterijski tlak $\geq 130/85$ mmHg ali zdravljenje hipertenzije
 - glukoza na tešče $\geq 6,1$ mmol/L (ali predhodna diagnoza SB2)
 - serumski trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L ali zdravljenje dislipidemije
 - holesterol HDL $\leq 1,0/1,3$ mmol/L za moške/ženske ali zdravljenje dislipidemije

Jetra so ključni organ v sistemski presnovi in bistveno prispevajo k razvoju inzulinske rezistence in SB2. Mehanizmi niso povsem razumljivi, vendar vključujejo kopičenje jetrne maščobe, spremembe energijske presnove in vnetne signale, ki izvirajo iz različnih vrst celic, vključno z imunskimi celicami. Poleg tega kronična hiperinzulinemija zaradi inzulinske rezistence spodbuja nastajanje jetrne maščobe, akumulacijo in izvoz lipoproteinov, bogatih s trigliceridi, ter spodbuja jetrno inzulinsko rezistenco in spodbuja aterogeno dislipidemijo. Kombinacija nizkega holesterola v lipoproteinih visoke gostote (HDL-C) in hipertrigliceridemije je ključni dejavnik kardiovaskularnega tveganja pri debelosti in SB2. Lipotoksini, mitohondrijska disfunkcija, citokini in adipocitokini imajo glavno vlogo tako pri MASLD in SB2.

Klinično je medsebojna povezanost posledica neuravnotežene prehrane in jetrne inzulinske rezistence, ki je pomemben korak k razvoju SB2. Bolezni vmedsebojno negativno vplivata druga na drugo. SB2 lahko poslabša MASLD, saj spodbuja napredovanje v NASH ali fibrozo, medtem ko MASLD poslabša mikrovaskularne zaplete SB2 kot sta nefropatija in retinopatija (1).

Zdravljenje MASLD pri SB2

Trenutno je temelj zdravljenja sprememba življenjskega sloga kot je telesna dejavnost, kalorična omejitev, sredozemska dieta, zmanjšanje količine vnosa fruktoze, zmanjšanje telesne teže za 7-10 %, abstinenca od alkohola. Največji učinek na MASLD ima sredozemska dieta, saj vsebuje nizko vsebnost nasičenih maščob in živalskih beljakovin, veliko antioksidantov in prehranskih vlaknin ter ima ustrezno razmerje maščob omega-3 in omega-6. Izguba telesne mase lahko upočasni bolezen jeter ter hkrati zmanjšuje tveganje za srčno-žilne bolezni in uredi sladkorno bolezen (3).

Pomembno je sočasno zdravljenje presnovnih značilnosti, npr. dislipidemije, nadzor glikemije in debelosti. V splošnem vsa zdravila vplivajo na MASLD preko nadzora glikemije, med zdravili za zdravljenje SB2 pa se najpogosteje uporabljajo zaviralci natrijevega glikemičnega kotransporterja-2 (SGLT-2) in agonisti receptorjev za glukagonu podoben peptid-1 (GLP1-RA) zaradi dodatnih ugodnih učinkov.

Metformin, ki je sicer temelj zdravljenja SB2 in velja za posredni inzulinski senzibilizator, se za zdravljenje MASLD ne uporablja. Po trenutnih smernicah za MASLD se **šteje za nevtralnega, saj ne vpliva na odpravo NASH ali fibroze.**

Med zaviralci DPP-4 je bil najpogosteje proučevan sitagliptin, ki vpliva na MASLD preko znižanja telesne teže in zmanjšanja HbA1c v serumu.

GLP1-RA spadajo v družino inkretinskih mimetikov, izboljšajo nadzor glikemije in zmanjšajo telesno težo. Z močnim učinkom na zniževanje glukoze in proteinurijo delujejo tudi pri zmanjševanju

srčno-žilnega tveganja, ne glede na znižanje glukoze ali zmanjšanje telesne teže. Imajo tudi številne na videz koristne presnovne **učinke**, ki so pomembni za patofiziologijo MASLD (1, 4).

SGLT2 zaviralci dokazano izboljšajo homeostazo glukoze ter zagotavljajo srčno-ledvično zaščito prek več načinov mehanizmov. Vedno več študij poroča o pomembnih prednostih pri odpravljanju jetrne steatoze, nekroze hepatocitov, vnetja in fibroze (5). Zaščitna vloga SGLT-2 zaviralcev pred napredovanjem MASLD je odvisna tudi od učinkov, ki ne vplivajo le na telesno težo. Pokazalo se je namreč, da zdravljenje s SGLT-2 zaviralci (zlasti empagliflozin) izboljša inzulinsko rezistenco in izboljša znotrajcelično kopičenje prostih maščobnih kislin, skupnega holesterola in trigliceridov z zmanjšanjem izražanja genov, vključenih v de novo lipogenezo, privzem maščobnih kislin in jetrno izločanje trigliceridov, hkrati pa spodbuja izražanje ključnih regulatornih genov β -oksidacije maščobnih kislin. Spremembe so vidne tako v laboratorijskih izvidih (razmerje AST in trombocitov, ocena fibroze FIB-4) kot tudi na slikovnih diagnostičnih preiskavah (elastografija z UZ ali MR in jetrna biopsija) (6).

Glede patofiziologije izboljšanja NAFLD pri zdravljenju s SGLT-2 zaviralci so bili predlagani različni mehanizmi in sicer znižanje ravni glukoze in inzulina (zlasti pri bolnikih s SB2), zaradi česar se močno zmanjša jetrna de novo sinteza lipidov. Alfa celice trebušne slinavke izražajo SGLT-2, zato dajanje SGLT-2 zaviralcev spodbuja izločanje glukagona. Posledično povišana raven glukagona v plazmi spodbuja β -oksidacijo, ta premik s presnove ogljikovih hidratov na presnovo maščobnih kislin vodi do zmanjšanja vsebnosti trigliceridov v jetrih in posledično jetrne steatoreje. Drugi možni mehanizem je posredovan z antioksidativnimi učinki SGLT-2 zaviralcev, ki zmanjšujejo nastajanje prostih radikalov, zavirajo prooksidante in uravnavajo antioksidativne sisteme, kot so superoksidne dismutaze in glutationske peroksidaze (4).

Zaključek

Za pravočasno zdravljenje je ključno zgodnje prepoznavanje obeh bolezni in poznavanje povezanosti MASLD in SB2. Z uvedbo SGLT-2 zaviralcev ali GLP-1 RA lahko ključno vplivamo na obe bolezni hkrati na več nivojih.

Literatura

1. Cao L, An Y, Liu H, Jiang J, Liu W, Zhou Y, Shi M, Dai W, Lv Y, Zhao Y, Lu Y, Chen L, Xia Y. Global epidemiology of type 2 diabetes in patients with NAFLD or MAFLD: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2024 Mar 6;22(1):101.
2. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, Zelber-Sagi S, Wai-Sun Wong V, Dufour JF, Schattenberg JM, Kawaguchi T, Arrese M, Valenti L, Shiha G, Tiribelli C, Yki-Järvinen H, Fan JG, Grønbaek H, Yilmaz Y, Cortez-Pinto H, Oliveira CP, Bedossa P, Adams LA, Zheng MH, Fouad Y, Chan WK, Mendez-Sanchez N, Ahn SH, Castera L, Bugianesi E, Ratziu V, George J. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020 Jul;73(1):202-209.
3. Volčanšek Š, Novak K: Nealkoholna zamaščenost jeter. V: Pongrac Barlovič D (Ur.) Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2. Ljubljana, 2022.
4. Maldonado-Rojas ADC, Zuarth-Vázquez JM, Uribe M, Barbero-Becerra VJ. Insulin resistance and Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): Pathways of action of hypoglycemic agents. *Ann Hepatol.* 2024 Mar-Apr;29(2):101182.
5. Binet Q, Loumaye A, Preumont V, Thissen JP, Hermans MP, Lanthier N. Non-invasive screening, staging and management of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) in type 2 diabetes mellitus patients: what do we know so far ? *Acta Gastroenterol Belg.* 2022 Apr-Jun;85(2):346-357.
6. Androutsakos T, Nasiri-Ansari N, Bakasis AD, Kyrou I, Efstathiopoulos E, Randeva HS, Kassi E. SGLT-2 Inhibitors in NAFLD: Expanding Their Role beyond Diabetes and Cardioprotection. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 13;23(6):3107.

OBRAVNAVA DEBELOSTI PRI BOLNIKU Z MASLD

MANAGEMENT OF OBESITY IN A PATIENT WITH MAFLD

Doc. dr. Mitja Krajnc, dr. med.

Oddelek za endokrinologijo in diabetologijo UKC Maribor, Ljubljanska
ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija
e-pošta: mitja.krajnc@ukc-mb.si

Izvleček

Epidemija debelosti pomembno prispeva k porastu MAFLD/MASLD. Za slednjo je značilna zamaščenost jeter ob prisotnosti vsaj enega kardiometabolnega dejavnika tveganja in ob odsotnosti škodljivega uživanja alkohola. Evropske smernice EASL, EASD in EASO priporočajo presejanje za MASLD (in jetrno fibrozo) pri posameznikih z debelostjo in vsaj enim dodatnim kardiometaboličnim dejavnikom tveganja. Večje tveganje za napredovanje bolezni imajo starejši moški, pomenopavzalne ženske in osebe z več dejavniki tveganja, povezano pa je tudi s stopnjo in trajanjem debelosti. Smernice priporočajo stopenjski pristop za oceno jetrne fibroze na osnovi kombinacije krvnih preiskav in v drugem koraku slikovne preiskave (npr. elastografijo). Pri MASLD s čezmerno telesno težo ali debelostjo je potrebno vsaj ≥ 5 % zmanjšanje telesne teže za izboljšanje steatoze, ≥ 7 -10 % pa za izboljšanje MASH in ≥ 10 % za izboljšanje

fibroze. Zdravljenje vključuje nefarmakološke ukrepe, od zdravil pa je z vidika jetrnih in kardiometabolnih izidov na voljo največ dokazov za receptorske agoniste GLP-1 (zlasti semaglutid) in tirzepatid. Pri nekaterih osebah ima lahko pomembno vlogo bariatrično kirurško zdravljenje. Potrebne bodo še dolgoročne in podrobnejše študije jetrnih in povezanih izidov.

Ključne besede: debelost, z metaboličnim sindromom povezana zamaščenost jeter, MAFLD, MASLD, smernice EASL.

Abstract

The obesity epidemic significantly contributes to the increase in MAFLD/MASLD. MASLD is characterised by liver steatosis in the presence of at least one cardiometabolic risk factor and the absence of excessive alcohol consumption. European guidelines by EASL, EASD, and EASO recommend screening for MASLD (and liver fibrosis) in individuals with obesity and at least one additional cardiometabolic risk factor. Higher risk of disease progression is seen in older men, postmenopausal women, and individuals with multiple risk factors, and is also related to the degree and duration of obesity. The guidelines suggest a stepwise approach to fibrosis assessment, beginning with blood tests followed by imaging (e.g., elastography). In MASLD with overweight or obesity, a weight loss of $\geq 5\%$ is needed to improve steatosis, $\geq 7\text{--}10\%$ for MASH, and $\geq 10\%$ for fibrosis. Treatment includes non-pharmacological measures, while among medications, the most evidence regarding liver and cardiometabolic outcomes supports GLP-1 receptor agonists (especially semaglutide) and tirzepatide. Bariatric surgery may also play an important role for some patients. Long-term and more detailed studies on liver and related outcomes are still needed.

Keywords: obesity, metabolic syndrome-associated fatty liver disease, MAFLD, MASLD, EASL guidelines.

Uvod

Epidemija debelosti je eden od ključnih dejavnikov, ki prispevajo k epidemiji z metaboličnim sindromom povezane zamaščenosti jeter (angl. MAFLD, metabolic dysfunction associated fatty liver disease, ali MASLD, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease), predhodno poimenovane nealkoholna zamaščenost jeter (angl. NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease). Za stanje je značilna zamaščenost jeter ob prisotnosti vsaj enega kardiometaboličnega dejavnika tveganja in ob odsotnosti škodljivega uživanja alkohola. Stanje je povezano tudi s sladkorno boleznijo tipa 2, arterijsko hipertenzijo, dislipidemijo in drugimi presnovnimi dejavniki tveganja, ob čemer je povečano tveganje srčno-žilnih dogodkov, kronične ledvične bolezni, malignomov, jetrne odpovedi in hepatocelularnega karcinoma. Povečana je tudi celokupna smrtnost (1,2). Za z metabolično disfunkcijo povezen steatohepatitis (angl. MASH, metabolic dysfunction-associated steatohepatitis) sta histološko značilna baloniranje jetrnih celic in lobularno vnetje (2). Klinična debelost je kronična sistemska bolezen, pri kateri pride do sprememb delovanja organov, tkiv ali organizma zaradi čezmerne količine maščobnega tkiva (3).

Globalno je na osnovi indeksa telesne mase (ITM) debelih 13 % odraslih (3), v Sloveniji pa je po podatkih iz leta 2020 med odraslimi med 25. in 74. letom približno 20 % ljudi debelih, 39 % pa ima čezmerno telesno težo. Višji delež debelosti je prisoten pri slovenskih moških, starejših in nižje izobraženih. Po statističnih regijah je prevalenca debelosti največja v pomurski, podravski, posavski in zasavski regiji ter jugovzhodni Sloveniji. V naši državi nam še ni uspelo ublažiti trenda naraščanja debelosti pri odraslih. Leta 2022 so izšla slovenska priporočila za farmakološko zdravljenje debelosti (4). Ocenjujejo, da je NAFLD prisotna pri 30 % svetovnega prebivalstva, od česar se bo pri 5-10 % pojavila napredovala jetrna bolezen (1).

Povezava debelosti in MASLD: smernice EASL, EASD in EASO

Skupne evropske klinične smernice evropskih združenj za preučevanje jeter, sladkorne bolezni in debelosti EASL, EASD in EASO pri obravnavi oseb z MASLD priporočajo izvajanje strategij za prepoznavanje MASLD z jetrno fibrozo pri ljudeh s kardiometabolnimi dejavniki tveganja, povišanimi jetrnimi encimi in/ali radiološkimi znaki steatoze s pomočjo neinvazivnih testov, še posebej pri znani SB2 ali pri debelosti z vsaj enim spremljajočim presnovnim dejavnikom tveganja, prav tako pa pri povišanih jetrnih testih. Za omenjeno obstaja jasno dokazno ozadje (2).

Kot kardiometabolni dejavniki tveganja so v smernicah opredeljeni prekomerna telesna teža ali debelost (pomemben je tudi obseg pasu kot kazalec centralne debelosti, tveganje za MASLD prične naraščati nad 94 cm pri moških ali 80 pri ženskah), sladkorna bolezen tipa 2 ali prediabetes, plazemski trigliceridi 1,7 mmol/l ali več, HDL 1,0 mmol/l ali manj pri moških in 1,3 ali manj pri ženskah ali hipolipemično zdravljenje ter vrednost krvnega tlaka 130/85 mmHg ali več ali antihipertenzivno zdravljenje. Prisotnost debelosti je pri ljudeh z MASLD povezana z napredovanjem jetrne fibroze, cirozo in večjo verjetnostjo hepatocelularnega karcinoma. Za napredovanje fibroze in razvoj ciroze so najbolj ogroženi moški, starejši od 50 let, pomenopavzalne ženske in posamezniki z večimi kardiometabolnimi dejavniki tveganja (2).

Z vidika MASLD je pomembno trajanje in stopnja debelosti. Večje tveganje fibroze je prisotno pri porastu telesne teže nad 5 kg, večji inzulinski rezistenci ter izrazitejši jetrni steatozi. Pri debelih bolnikih s kompenzirano cirozo obstaja pomembno večje tveganje dekompenzacije, prav tako je povečano tveganje za pojav HCC. Zgodnja diagnoza fibroze in sledeča obravnava lahko preprečijo napredovanje v cirozo in njene zaplete, kar upravičuje presejanje pri ljudeh s povečanim tveganjem (2).

Pri oceni oseb z debelostjo in vsaj enim dodatnim kardiometabolnim dejavnikom tveganja se priporoča stopenjski

pristop za oceno fibroze na osnovi kombinacije krvnih preiskav, npr. sistema FIB-4, in v drugem koraku slikovne preiskave (ki oceni mehanične lastnosti in/ali vsebnost maščobe, npr. elastografije), kar je natančnejše kot standardno določanje jetrnih transaminaz. Pri osebah z nadpraznimi vrednostmi se priporoča nadaljnja hepatološka obravnava. Pri ugotovljenem MASLD je potrebno oceniti prisotnost morebitnih spremljajočih kardiometabolnih dejavnikov tveganja in srčno-žilno tveganje. Za obvladovanje različnih komponent se priporoča multidisciplinarni pristop (2).

Zdravljenje debelosti pri MASLD

Skupne smernice predstavljajo algoritem nefarmakoloških ukrepov pri MASLD. Glede prehrane se priporoča uravnotežena prehrana v smislu mediteranske diete z zmanjšanjem vnosa procesiranih mesnin ter ultraprocesirane hrane in sladkanih pijač. Tako prehrano kot telesno aktivnost je potrebno prilagoditi posamezniku: v splošnem zadostuje vsaj 150 min zmerne ali vsaj 75 min intenzivne telesne aktivnosti tedensko, priporoča se zmanjšanje časa v sedečem položaju. Pri MASLD s čezmerno telesno težo ali debelostjo je potrebno vsaj ≥ 5 % zmanjšanje telesne teže za izboljšanje steatoze, ≥ 7 -10 % pa za izboljšanje MASH in ≥ 10 % za izboljšanje fibroze. Največ dokazov o učinkovitosti obstaja za inkretinsko zdravljenje in bariatrični kirurški poseg. Tudi pri MASLD z normalno telesno težo lahko pomaga 3-5 % zmanjšanje telesne teže. Z omenjenimi ukrepi želimo izboljšati kakovost življenja in preživetje, zagotoviti srčno-žilne koristi, preprečiti cirozo, HCC in sladkorno bolezen tipa 2 (SB2). Glede učinka nefarmakoloških ukrepov na jetrne izide je zaenkrat malo podatkov. V opazovalnih študijah je bilo pitje kave povezano z izboljšanjem nekaterih jetrnih izidov. Z nefarmakološkimi ukrepi manj kot 10 % ljudi doseže zadostno izgubo telesne teže. Zaradi sinergističnega učinka na jetrno bolezen smernice priporočajo abstinenco od alkohola, še posebej pri zmernem ali velikem vnosu, popolna in trajna abstinenca je zlasti pomembna pri napredovali fibrozi (2).

V zadnjih letih se je zaradi navedenega izrazito povečalo zanimanje za zdravila, ki bi vplivala tako na debelost kot MASLD. V Sloveniji so leta 2022 izšla strokovna priporočila za medikamentozno zdravljenje debelosti (5). Semaglutid in tirzepatid v tedenski podkožni injekciji sta indicirana za zdravljenje debelosti in SB2, objavljeni podatki pa kažejo tudi na ugodne jetrne izide. Maksimalni odmerki so za debelost večji kot za SB2. Zaenkrat ne obstaja dovolj zanesljivih podatkov za zdravljenje MASH z receptorskimi agonisti GLP-1 (GLP1RA), so pa pri tem stanju varni ob odsotnosti dekompenzirane ciroze in se priporočajo za zdravljenje svojih osnovnih indikacij in izboljšanje kardiometabolnih izidov. Enako velja za zaviralce SGLT2 in metformin. Pri pomembni izgubi telesne teže s pomočjo GLP1RA pričakujemo tudi izboljšanje histološko dokumentiranih jetrnih izidov, kar pa še ni obširneje dokumentirano (2,6).

Bariatrično kirurško zdravljenje je pri osebah z MASLD brez ciroze ob veljavnih indikacijah povezano z dolgoročnim izboljšanjem jetrnih izidov, izboljšanjem kardiometabolnih dejavnikov tveganja in remisijo SB2. Posebna previdnost in multidisciplinarna obravnava sta potrebni pri ljudeh z napredovalo jetrno boleznijo (2).

Pri bolnikih z MASH in jetrno fibrozo (stopnje F2/3) je bilo zdravljenje z resmetiromom povezano z resolucijo MASH in izboljšanjem fibroze za vsaj eno stopnjo po enem letu. Za cirotično fazo MASH zaenkrat usmerjeno zdravljenje ni priporočljivo (7).

Gastaldelli je s sodelavci v podštudiji SURPASS-3 preučeval učinek tirzepatida na jetrno vsebnost maščobe (angl. LFC, liver fat content) v primerjavi z inzulinom pri osebah s SB2 in NAFLD, zdravljenih z metforminom (z ali brez zaviralca SGLT2). Zdravljenje s tirzepatidom v je bilo povezano z zmanjšanjem LFC v odvisnosti od odmerka, kar je koreliralo z izgubo telesne mase in visceralnega in podkožnega trebušnega maščevja (8). V študijo SYNERGY-NASH so vključili 190 ljudi z biopsijo potrjenim MASH (z metabolnim sindromom povezanim steatohepatitisom),

ITM med 27 in 50 in zmerno ali hudo jetrno fibrozo (stadij F2 ali F3). Zdravljenje s tirzepatidom v odmerku vsaj 5 mg tedensko je bilo povezano z resolucijo MASH brez poslabšanja fibroze: pri odmerku 5 mg pri 44 %, pri 15 mg pa pri 62 %. V povezavi z zdravljenjem so ugotovili tudi večji delež preiskovancev, pri katerih je prišlo do izboljšanja stopnje fibroze brez poslabšanja MASH. Vključeni so bili tudi preiskovanci s SB2. Za to indikacijo bodo potrebne večje in daljše študije glede učinkovitosti in varnosti (9).

Pri bolnikih z NASH (povprečni ITM je bil 36) je bilo zdravljenje s semaglutidom povezano s pomembno večjo verjetnostjo resolucijo NASH brez poslabšanja fibroze, niso pa dokazali razlike v primerjavi s placebom pri deležu bolnikov z izboljšanjem stopnje fibroze (10). V retrospektivni študiji je bil tirzepatid primerjalno glede na semaglutid povezan z manjšim tveganjem kardiovaskularnih in cerebrovaskularnih dogodkov in napredovanja v jetrno fibrozo ali HCC pri odraslih z debelostjo in MASLD/MASH (11). Pri bolnikih z NASH in kompenzirano cirozo semaglutid v primerjavi s placebom ni pomembno izboljšal vplival na fibrozo ali resolucijo NASH (12). Wang s sod. v nedavno objavljenem preglednem članku obravnava neposredne in posredne mehanizme delovanja GLP1RA na jetra, jetrne izide pri zdravljenju z GLP1RA in možnosti prihodnjih raziskav (13).

Zaključek

Debelost je eden ključnih dejavnikov pri razvoju MASLD, ki je pomembno povezana s srčno-žilnimi boleznimi, fibrozo, cirozo in rakom jeter ter povečano smrtnostjo. Za učinkovito obvladovanje bolezni so ključni zgodnje odkrivanje s pomočjo neinvazivnih testov, spremembe življenjskega sloga (uravnotežena prehrana, telesna aktivnost, izguba telesne teže) ter multidisciplinarna obravnava. Farmakološko zdravljenje z zdravili, kot sta semaglutid in tirzepatid, ter bariatrična kirurgija lahko pomembno izboljšajo jetrne in presnovne izide, bodo pa potrebne še dolgoročne raziskave.

Literatura

1. Verdelho Machado M, Cortez-Pinto H. NAFLD, MAFLD and obesity: brothers in arms? *Nat Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2023;20:67-8.
2. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol* 2024;81:492-542.
3. Lingvay I, Cohen RV, LeRoux CW, et al. Obesity in Adults. *Lancet* 2024;404:972-87.
4. Determinante zdravja – dejavniki tveganja: čezmerna hranjenost in debelost. Ljubljana, NIJZ, Zdravstveni statistični letopis Slovenije 2022. https://nijz.si/wp-content/uploads/2024/03/3.2_Cezmerna_hranjenost_in_debelost_2022-Z.pdf. Dostop 15. 1. 2025.
5. Janež A, Epšek M, Klen J, et al. Strokovna priporočila za zdravljenje debelosti z zdravili. Ljubljana: Slovensko osteološko društvo, 2022.
6. Rong L, et al. Advancements in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Front Endocrinol* 2023;12:doi:10.3389/fendo.2022.1087260.
7. Harrison SA, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *NEJM* 2024;390:497-509.
8. Gastaldelli A, et al. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on live fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel group, phase 3 SURPASS-3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 393-406.
9. Loomba R, et al. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *NEJM* 2024; 391:299-310.
10. Newsome PN, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *NEJM* 2021;384:1113-24.
11. Olanrewaju A, et al. Tirzepatide vs Semaglutide in Obese Patients With MAFLD and MASH: A Comparative Analysis of Cardiovascular and Gastrointestinal Outcomes, and the Risk of Progression to Fibrosis or Hepatocellular Carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2024;119:1221-22.
12. Loomba R, et al. Semaglutide 2.4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2023;6:511-22.
13. Wang MW, Lu LG. Current Status of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists in Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease: a Clinical Perspective. *J Clin Translational Hepatol* 2025;13:47-61.

ZDRAVLJENJE HIPERLIPIDEMIJE PRI BOLNIKU Z MASLD

CONTEMPORARY TREATMENT OF HYPERLIPIDEMIA IN A PATIENT WITH MASLD

doc. dr. David Šuran, dr. med., spec. kardiologije, vaskularne in interne medicine

Klinični oddelek za kardiologijo in angiologijo, Klinika za interno medicino Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija

Izvleček

Metabolični motnji pridružena steatotična jetrna bolezen (angl. metabolic dysfunction associated steatotic liver disease, MASLD) je pogost zaplet pri bolnikih z visceralno debelostjo, presnovnim sindromom in sladkorno boleznijo tipa 2. Pri večini bolnikov ugotovimo mešano hiperlipidemijo s povišanimi trigliceridi in holesterolom v delci nizke gostote (LDL). Hiperlipidemijo zdravimo po enakih načelih kot pri bolnikih brez MASLD. Ciljna raven LDL-holesterola je odvisna od ocenjene srčno-žilne ogroženosti. Temelj zdravljenja hiperlipidemije so statini, ki jih pogosto kombiniramo z zaviralcem absorpcije holesterola – ezetimibom. Pri bolnikih z največjo srčno-žilno ogroženostjo statine in ezetimib pogosto kombiniramo z zdravili, ki zavirajo proprotein konvertazo subtilizin/keksin tipa 9 (PCSK9) in tako povečajo odstranjevanja LDL-

holesterola iz krvi. V to skupino spadajo monoklonska protitelesa proti PCSK9 in inklisiran. Z monoklonskimi protitelesi (evolokumab, alirokumab) zavremo v krvi krožeči PCSK9. Inklisiran je mala interferenčna ribonukleinska kislina, ki zmanjša nastajanje PCSK9 v jetrih. Bolnikom z vztrajanjem izrazite hipertrigliceridemije kljub spremembi življenjskega sloga in statinu dodatno predpišemo fenofibrat ali omega-3 maščobne kisline.

Ključne besede: MASLD; Hipertrigliceridemija; Hiperholesterolemija; Srčno-žilno tveganje; Aterosklerotična srčno-žilna bolezen

Abstract

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is a common complication in patients with visceral obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes. Most patients present with mixed hyperlipidemia, which is managed according to the same principles as in individuals without MASLD. The target level of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol depends on the estimated cardiovascular risk.

Statins are the cornerstone of hyperlipidemia treatment and are often combined with a cholesterol absorption inhibitor – ezetimibe. In patients at the highest cardiovascular risk, statins and ezetimibe are frequently used in combination with drugs that inhibit proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), thereby enhancing LDL cholesterol clearance from the bloodstream. This group includes monoclonal antibodies against PCSK9 and inclisiran. Monoclonal antibodies (evolocumab, alirocumab) inhibit circulating PCSK9, while inclisiran is a small interfering RNA that reduces PCSK9 production in the liver. For patients with persistent severe hypertriglyceridemia despite lifestyle modifications and statin therapy, fenofibrate or omega-3 fatty acids are additionally prescribed.

Keywords: MASLD; Hypertriglyceridemia; Hypercholesterolemia; Cardiovascular risk; Atherosclerotic cardiovascular disease

1. Uvod

Metabolični motnji pridružena steatotična jetrna bolezen (angl. metabolic dysfunction associated steatotic liver disease, MASLD) nastane zaradi kopičenja trigliceridov in drugih škodljivih presnovkov maščob v jetrih, kar je posledica (1,2):

- pospešenega sproščanja prostih maščobnih kislin iz maščobnega tkiva zaradi odpornosti tkiv na inzulin (visceralna debelost, sladkorna bolezen tipa 2),
- povečanega vnosa maščob s hrano,
- sinteze maščobnih kislin iz ogljikovih hidratov v jetrih.

Jetra iz prostih maščobnih kislin tvorijo trigliceride, pri čemer presežek trigliceridov izločijo v krvni obtok v delcih zelo nizke gostote (VLDL). VLDL-delci se nato s pomočjo lipoproteinske lipaze v perifernih tkivih presnavljajo v delce zmerne gostote (IDL) in LDL-delce, ki so močno aterogeni (1,2). MASLD pri 60-70 % bolnikov spremlja mešana hiperlipidemija, za katero je značilno (1,2):

- povečana raven s trigliceridi bogatih VLDL delcev – hipertrigliceridemija,
- povečana raven močno aterogenih majhnih in gostih LDL delcev – hiperholesterolemija,
- znižana raven zaščitnih lipoproteinov visoke gostote (HDL).

2.1 Ocena srčno-žilne ogroženosti

Bolniki z MASLD imajo pogosto pomembno povečano tveganje za srčno-žilne (SŽ) zaplete (3,4). Cilj zdravljenja hiperlipidemije je upočasnitev MASLD in zmanjšanje SŽ tveganja.

Pri zdravljenju hiperlipidemije evropska kardiološka priporočila še vedno v prvi vrsti poudarjajo znižanje LDL-holesterola, saj imamo največ dokazov o povezavi LDL-holesterola s SŽ tveganjem. Znižanje holesterola v ne-HDL delcih, bogatih s trigliceridi (VLDL, IDL, lipoproteinski ostanki), je sekundarni cilj zdravljenja. Pred pričetkom zdravljenja moramo opredeliti stopnjo bolnikove

SŽ ogroženosti, saj na oceni ogroženosti temelji intenzivnost zdravljenja (3,4).

Zelo visoko ogroženi bolniki so tisti z že razvito aterosklerotično SŽ boleznijo, bodisi po prebolelem SŽ dogodku ali s klinično pomembno aterosklerozo, ki smo jo opredelili s slikovnimi preiskavami. V to skupino spadajo tudi sladkorni bolniki z zapleti sladkorne bolezni ter bolniki z napredovalo kronično ledvično boleznijo 4. in 5. stopnje. Pri navidežno zdravih posameznikih v primarni preventivi stopnjo ogroženosti določimo s tabelami, ki upoštevajo bolnikovo starost, spol in dejavnike tveganja. Zadnja evropska priporočila za preventivno kardiologijo svetujejo uporabo SCORE-2 tabel za oceno SŽ tveganja pri bolnikih med 40-70 letom in SCORE2-OP za starejše od 70 let. Pri zelo visoko ogroženih bolnikih priporočila svetujejo znižanje LDL-holesterola za vsaj 50 % oziroma pod 1,4 mmol/L. Pri najbolj ogroženi skupini bolnikov s ponavljajočimi se dogodki kljub zdravljenju pa evropska priporočila svetujejo znižanje LDL-holesterola pod 1 mmol/ (3).

V skupino visoko ogroženih spada večina bolnikov s sladkorno boleznijo brez zapletov, mladi bolniki z družinsko hiperholesterolemijo, ki še nimajo izražene klinično pomembne ateroskleroze, bolniki s kronično ledvično boleznijo 3. stopnje (očistkom kreatinina nad 30-60 ml/min/1,73m²) ter bolniki v primarni preventivi z visoko ogroženostjo glede na tabelo SCORE2/SCORE2-OP. Pri teh bolnikih priporočila svetujejo znižanje LDL-holesterola vsaj za polovico oziroma pod 1,8 mmol/L (3).

Pri vseh ostalih bolnikih z nizko in zmerno ogroženostjo priporočila evropska priporočila svetujejo prilagoditev življenjskega sloga s ciljno vrednostjo LDL-holesterola pod 2,6 mmol/L (3,4). Zaenkrat ne opredeljujejo ciljnih vrednosti LDL-holesterola pri bolnikih z MASLD, so pa ti bolniki zaradi pogosto pridružene sladkorne bolezni večinoma v skupini visokega tveganja ali v primeru že razvite ateroskleroze v skupini zelo visokega SŽ tveganja (3,4).

2.2. Zdravljenje hiperholesterolemije pri bolniku z MASLD

Hiperlipidemijo pri bolnikih z MASLD zdravimo tako kot pri ostalih bolnikih, pri čemer je vodilo intenzivnosti zdravljenja stopnja SŽ ogroženosti. Ti bolniki imajo večinoma prekomerno telesno maso z visceralnim tipom debelosti, zato je hujšanje najpomembnejši ukrep (3,4). Svetujemo zmanjšan vnos nasičenih maščob, ogljikovih hidratov, zmanjšanje dnevnega kaloričnega vnosa ter redno in zmerno fizično aktivnost. Pri sladkornih bolnikih je nujna dobra ureditev glikemije. Pri bolnikih z visoko in zelo visoko SŽ ogroženostjo je najpomembnejši cilj zdravljenja razpoloviti vrednosti LDL-holesterola, zato ob nefarmakoloških ukrepih vedno predpišemo tudi zdravila. Temeljna zdravila so statini, ki obenem ugodno vplivajo na MASLD in zmanjšujejo vnetje. Predpišemo jih kljub pogosto blago povišanim vrednostim jetrnih transaminaz ALT in AST (do 3x nad zgornjo mejo normale), svetujemo pa redne laboratorijske kontrole (3,4). V primeru nezadostnega učinka statine kombiniramo z ezetimibom (3,4). Ezetimib v kombinaciji s statinom dodatno zniža LDL-holesterol za 20-25 %. Kadar kombinacija statina in ezetimiba ne zadostuje, predpišemo zdravila, ki zmanjšajo učinek encima »proprotein konvertaze subtilizin/keksin tipa 9« (PCSK9) (6-9). V kliničnih raziskavah so ugotovili korist zniževanja LDL-holesterola z zdravili, pri čemer z znižanjem LDL-holesterola za vsak 1 mmol/L zmanjšamo tveganje za srčno-žilne dogodke za približno 22 % ne glede na vrsto uporabljenega zdravila (5).

Encim PCSK9 nastaja večinoma v jetrih in zmanjša količino LDL-receptorjev na jetrnih celicah. LDL-receptorji so ključni za homeostazo LDL-holesterola, saj predstavljajo osrednjo pot izločanja odvečnega LDL-holesterola iz krvi. Posledica delovanja PCSK9 in zmanjšanja količine LDL-receptorjev je povišanje LDL-holesterola v krvi (6). Z inkulisiranim zavremo nastanek PCSK9 v jetrih, z monoklonskimi protitelesi pa delovanje že nastalega PCSK9 v krvi (6-8).

Monoklonska protitelesa proti PCSK9 (evolokumab in alirokumab) si bolniki vbrizgajo v podkožje večinoma dvakrat, lahko pa v višjem odmerku tudi enkrat mesečno. Učinkovito zavrejo delovanje v krvi krožečega PCSK9 in tako znižajo LDL-holesterol za približno 50-60 % ter pomembno zmanjšajo ŠŽ dogodke (6-9). Inkulisiran je dvojnovijačna mala interferenčna ribonukleinska kislina (RNA), ki v citoplazmi jetrne celice razgradi informacijsko RNA za PCSK9 in tako prepreči njen nastanek (8,9). Inkulisiran se odmerja po treh mesecih in nato dvakrat letno z vbrizganjem v podkožje iz prednapolnjenega injekcijskega peresnika. V kliničnih raziskavah faze 3 (ORION 9, 10, 11) je inkulisiran znižal LDL-holesterol za približno 50 % v primerjavi s kontrolno skupino. Na površini ima vezano monosahardino molekulo (N-acetil galaktozamin), ki mu omogoča selektivni vstop v jetrno celico, njegova koncentracija v krvi pa posledično zelo hitro pade in je nemerljiva 48 ur po aplikaciji (8,9). Oslabljeno ledvično delovanje nima pomembnega vpliva na razporeditev zaviralcev PCSK9 (monoklonskih protiteles in inkulisirana), prav tako ni znanih interakcij z drugimi zdravili (9).

2.3 Kriteriji za predpis zaviralcev PCSK9

Upoštevamo z Zavodom za zdravstveno zavarovanje Slovenije dogovorjene kriterije, ki so enaki za monoklonska protitelesa (evolokumab, alirokumab) in inkulisiran. Zdravilo lahko predpišemo bolnikom z znano aterosklerotično srčno-žilno boleznijo, pri katerih je LDL-holesterol kljub največjemu prenosljivemu odmerku statina in ezetimibu višji kot 3,6 mmol/L oziroma v primeru hitro napredujoče bolezni ali dodatnih stanj s povečanim ŠŽ tveganjem pri LDL-holesterolu nad 2,6 mmol/L. Zaviralec PCSK9 lahko predpišemo tudi bolnikom v sekundarni preventivi z doseženim ciljnim LDL-holesterolom in močno povišanim lipoproteinom(a) > 1000 mg/L ob dokumentiranem napredovanju ateroskleroze. Druga skupina so bolniki z družinsko hiperholesterolemijo, kadar je LDL-holesterol kljub zdravljenju s statinom in ezetimibom višji od 4,5 mmol/L oziroma v primeru dodatnih stanj s povečano

srčno-žilno ogroženostjo presega vrednost 3,6 mmol/L. Če bolnik ne prenašanja statinov, mu predpišemo ezetimib in v primeru izpolnjevanja zgoraj omenjenih kriterijev za predpis zaviralca PCSK9, dodatno inkisiran ali monoklonsko protitelo proti PCSK9 (10).

2.4 Zdravljenje hipertrigliceridemije pri bolniku z MASLD

Bolniki s presnovnim sindromom in MASLD imajo zelo pogosto hipertrigliceridemijo in znižano koncentracijo HDL-holesterola. Pri zdravljenju hipertrigliceridemije je najpomembnejši ukrep dieta z nizkim vnosom maščob in ogljikovih hidratov, pomemben je nizek kalorični vnos in izogibanje alkoholu (2,3). Nadalje je nujna dobra ureditev sladkorne bolezni. Zdravila za zdravljenje hipertrigliceridov so statini, fibrati in omega-3 maščobne kisline (ikozapentetil). Gemfibrozil je fibrat s pomembnimi interakcijami s statini in močno poveča nevarnost mišičnih stranskih učinkov statinov. V praksi raje uporabljamo fenofibrat, ki ima precej ugodnejši varnostni profil. Hipertrigliceridemijo zdravimo s fibrati v primeru vztrajanja zelo visokih vrednosti nad 5,6 mmol/L, saj se poveča nevarnost nastanka akutnega vnetja trebušne slinavke. Evropska kardiološka priporočila svetujejo zdravljenje hipertrigliceridemije s fibrati pri bolnikih z visokim in zelo visokim SŽ tveganjem, kadar so trigliceridi kljub nefarmakološkim ukrepom in statinom pomembno povišani nad 2,3 mmol/L. V vsakdanji praksi to najpogosteje vidimo pri sladkornih bolnikih in pri debelosti (2,3).

2.5 Posebnosti zdravljenja hiperlipidemije pri bolniku s cirozo jeter

Zdravila za zdravljenje hiperholesterolemije (statine, ezetimib, zaviralce PCSK9) lahko uporabljamo pri bolniku s kompenzirano cirozo jeter (razreda A in B po Child-Pughu), medtem ko pri bolnikih z napredujočo dekompenzirano cirozo jeter (razreda C po Child-Pughu) zdravljenje hiperlipidemije ni smiselno, večina zdravil pri tej populaciji bolnikov ni bila preizkušena. Pri bolnikih s cirozo jeter je zaradi poti presnove manj primeren atorvastatin, večinoma predpisujemo nižje in zmerne odmerke rosuvastatina in pravastatina (rosuvastatin 5-10 mg, pravastatin 20-40 mg). Uporaba fenofibrata je pri bolnikih s cirozo jeter odsvetovana (3,4).

3. Zaključek

MASLD je dejavnik tveganja za SŽ zaplete. Bolniki z MASLD imajo pogosto presnovni sindrom s prekomerno telesno maso, visceralno debelostjo, sladkorno boleznijo tipa 2 in pridruženo mešano hiperlipidemijo z odlaganjem maščob v jetrnih celicah in vnetjem. Večina bolnikov z MASLD ima visoko ali zelo visoko SŽ tveganje, zato je ob spremembi življenjskega sloga pogosto indicirano zdravljenje z zdravili. Temeljna zdravila so statini, v primeru nezadostnega učinka pa jih kombiniramo z ezetimibom in ob ustrezni indikaciji tudi z zaviralci PCSK9. V primeru vztrajanja izrazite hipertrigliceridemije ob dieti in statinu predpišemo fenofibrat ali omega-3 maščobne kisline (ikozapentil).

4. Literatura

1. Carli F, Della Pepa G, Sabatini S, Vidal Puig A, Gastaldelli A. Lipid metabolism in MASLD and MASH: From mechanism to the clinic. *JHEP Rep.* 2024 Aug 9;6(12):101185.
2. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord.* 2022;22(1):63.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020 Jan 1;41(1):111-188.
4. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021 Sep 7;42(34):3227-3337.
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012 Aug 11;380(9841):581-90.
6. Barale C, Melchionda E, Morotti A, Russo I. PCSK9 Biology and Its Role in Atherothrombosis. *Int J Mol Sci.* 2021 May 30;22(11):5880.
7. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 May 4;376(18):1713-1722.
8. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, Jaros M, Koenig W, et al. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Mar 9;77(9):1182-1193.
9. Wright RS, Collins MG, Stoeckenbroek RM, Robson R, Wijngaard PLJ, Landmesser U, et al. Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Inclisiran: An Analysis of the ORION-7 and ORION-1 Studies. *Mayo Clin Proc.* 2020 Jan;95(1):77-89.
10. Fras Z, Blinc A, Cevc M, Černič Šuligoj N, Čokolič M, Jug B, et al. Klinična pot bolnika, ki je kandidat za zdravljenje z zaviralcem PCSK9 in algoritmi za zdravljenje. Ljubljana: Združenje kardiologov Slovenije, 2018.

ZDRAVLJENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE PRI BOLNIKU Z MASLD

dr. Meta Penko, dr. med.

Klinični oddelek za kardiologijo in angiologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija

Izveček

Metabolični motnji pridružena steatotična jetrna bolezen (Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease, MASLD) predstavlja skupino bolezni za katero je značilno kopičenje maščob v jetrih. Predstavlja najpogostejšo jetno bolezen na svetu. Običajno je asimptomatska. Prisotnost debelosti ali sladkorne bolezni tipa 2 poveča tveganje za njen razvoj. Bolniki z MASLD imajo večje tveganje za srčno-žilne bolezni.

Ključne besede: MASLD, arterijska hipertenzija

Abstract

Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) is a group of diseases when fat builds up in liver. It is the most common liver disorder worldwide. MASLD may not cause symptoms. Having obesity or Type 2 diabetes increases the risk of developing it. Patients with MASLD have greater cardiovascular risk.

Key words: MASLD, arterial hypertension

Metabolični motnji pridružena steatotična jetrna bolezen (angl. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease, MASLD) je klinično-histopatološka entiteta s histološkimi značilnostmi, ki spominjajo na poškodbo jeter zaradi alkohola, vendar se po definiciji pojavi pri bolnikih z malo ali nič uživanja alkohola v anamnezi. Histološka slika lahko kaže od kopičenja maščobe v hepatocitih brez sočasnega vnetja ali fibroze (enostavna jetrna steatoza) do jetrne steatoze z nekrotično vnetno komponento (steatohepatitis) z ali brez pridružene fibroze. (1). Steatohepatitis lahko napreduje v cirozo (tudi z zapleti, vključno z nastankom hepatocelularnega karcinoma) (2).

Patogeneza MASLD ni popolnoma pojasnjena. Raziskave kažejo, da je ključnega pomena pri nastanku MASLD insulinska rezistenca. Bolniki z MASLD imajo pogosto pridruženo sladkorno bolezen in debelost, ki sta znani stanji povezani s periferno insulinsko rezistenco. Vendar so insulinsko rezistenco opazovali tudi pri nekaterih bolnikih z MASLD, ki nimajo sladkorne bolezni ali prekomerne telesne teže (3,4). Tako bi naj ob insulinski rezistenci pri nastanku MASLD sodelovali tudi dodatni mehanizmi oz. oksidativna poškodba (nivo železa v hepatocitih, pomanjkanje antioksidantov, črevesne bakterije..); hkrati pa ne smemo zanemariti tudi dedne komponente (5).

Prevalenca MASLD je visoka, približno 38 % odraslih po vsem svetu (leta 2016–2019), kar je 50 % povečanje od leta 1990–2006 (6). Prevalenca je največja v Latinski Ameriki (44,4 %) in najmanjša v Zahodni Evropi (25,1 %). Projekcije kažejo, da se bo v prihodnjih letih število bolnikov še povečalo (do leta 2040 porast prevalence na 55,4 % (6)).

MASLD je povezana s povečanim tveganjem za razvoj srčnožilnih bolezni in njenih zapletov.(7) To, ali je MASLD neodvisni dejavnik tveganja za srčnožilne bolezni ostaja predmet bodočih raziskav, dejstvo pa je, da imajo bolniki z MASLD večjo prevalenco srčnožilnih bolezni kot bolniki brez jetrne steatoze. Prav tako so

Arterijska hipertenzija je vodilni dejavnik tveganja za razvoj srčnožilnih bolezni in umrljivosti in predstavlja velik globalni javnozdravstveni problem (9). Hkrati predstavlja dejavnik, ki bi ga lahko uspešno preprečili. Prevalenca AH je 31% in še narašča (zaradi staranja populacije in zaradi povečane izpostavljenosti dejavnikom tveganja, vključno z nezdravo prehrano in pomanjkanjem telesne aktivnosti (10).

Bolniki s MASLD imajo pogosto pridruženo AH, saj so jima skupni številni dejavniki tveganja, kor so starost, debelost in insulinska rezistenca (10, 11).

Pri zdravljenju arterijske hipertenzije pri bolnikih z MASLD je potrebno upoštevati stopnjo jetrne okvare (8). Priporočila glede višine tarčnega krvnega tlaka so enaka kot pri ostali populaciji, željene vrednosti krvnega tlaka so pod 130mmHg sistolični in pod 80 mmHg distolični (8). Pozorni moramo biti predvsem na zdravljenje tistih bolnikov, ki so visoko rizični in imajo dekompenzirano jetrno cirozo. Pri teh se izogibamo uporabi ACE zaviralcev in sartanov (saj lahko dodatno poslabšajo tudi ledvično funkcijo), pozorni moramo biti tudi pri uporabi diuretikov.

Literatura

1. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116:1413.
2. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, et al. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999; 29:664.
3. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 35:373.
4. Willner IR, Waters B, Patil SR, et al. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2957.
5. Loomba R, Schork N, Chen CH, et al. Heritability of Hepatic Fibrosis and Steatosis Based on a Prospective Twin Study. *Gastroenterology* 2015; 149:1784.
6. Fouad, Y., Alboraeie, M. & Shiha, G. Epidemiology and diagnosis of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Hepatol Int* **18** (Suppl 2), 827–833 (2024).
7. Peng D, Yu Z, Wang M, Shi J, Sun L, Zhang Y, Zhao W, Chen C, Tang J, Wang C, et al. Association of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease with left ventricular diastolic function and cardiac morphology. *Front Endocrinol.* 2022;13:935390.
8. Cusi, Kenneth et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings. *Endocrine Practice* , Volume 28, Issue 5, 528 - 562
9. McEvoy JV , McCarthy CP, Bruno RM , et al. ESC Scientific Document Group , 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO), *European Heart Journal*, 2024;38:3912–4018.
10. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol.* 2020 Apr;16(4):223-237.
11. Mengqin Yuan M, Jian He J, Xue Hu X, et al. Hypertension and NAFLD risk: Insights from the NHANES 2017-2018 and Mendelian randomization analyses.

POMANJKANJE LIZOSOMSKE KISLE LIPAZE PRI ODRASLIH

LYSOSOMAL ACID LIPASE DEFICIENCY (LAL-D) IN ADULTS

Vanja Kalacun

Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija

Izveleček

Pomanjkanje lizosomske kisle lipaze (ang. Lysosomal acid lipase deficiency – LAL-D) je redka avtosomno recesivna genetska bolezen, ki jo povzroča mutacija v LIPA genu, kar vodi do zmanjšanja ali popolne izgube aktivnosti encima lizosomske kisle lipaze (LAL). LAL je ključen encim, odgovoren za hidrolizo holesterilnih estrov in trigliceridov v lizosomih. Pomanjkanje LAL encima povzroči kopičenje holesterilnih estrov in trigliceridov v lizosomih, predvsem v hepatocitih in makrofagih ter različnih organih. LAL-D se kaže na različne načine glede na preostalo aktivnost LAL encima in starost, v kateri se bolezen manifestira. Razlikujemo zgodnjo, hujšo obliko bolezni, ki se pojavi v otroštvu, in pozno obliko bolezni, ki se lahko pojavi v katerikoli starosti. Glavne značilnosti LAL-D pri odraslih vključujejo hepatopatijo, hepatomegalijo, splenomegalijo, dislipidemijo in pospešeno aterosklerozo. Ta prispevek se osredotoča na klinični spekter, diagnozo in zdravljenje LAL-D pri odraslih, pri čemer je poudarek

na pomenu zgodnjega odkrivanja in pravočasne uvedbe nadomestnega encimskega zdravljenja.

Ključne besede: lizosomska kislipaza, steatoza jeter, hepatomegalija, dislipidemija, srčno-žilne bolezni

Abstract

Lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D) is a rare autosomal recessive genetic disorder caused by mutations in the LIPA gene, resulting in reduced or absent activity of lysosomal acid lipase (LAL). LAL is a crucial enzyme responsible for hydrolysis of cholesteryl esters and triglycerides within lysosomes. LAL deficiency leads to the accumulation of lysosomal cholesteryl esters and triglycerides, primarily in hepatocytes, macrophages, and various other organs. The clinical course of LAL-D can vary depending on the residual LAL activity and the age at which the disease manifests. We can differentiate an early-onset, more severe form of the disease typically seen in early childhood, and late-onset form that can appear at any age. In adults, the key features of LAL-D include hepatopathy, hepatomegaly, splenomegaly, dyslipidemia, and accelerated atherosclerosis. This paper focuses on the clinical spectrum, diagnosis, and management of LAL-D in adults, emphasizing the importance of early diagnosis and timely initiation of enzyme replacement therapy.

Key words: lysosomal acid lipase, liver steatosis, hepatomegaly, dyslipidemia, cardiovascular diseases

Uvod

Pomanjkanje lizosomske kisle lipaze (ang. Lysosomal acid lipase deficiency – LAL-D) je redka avtosomno recesivna genetska bolezen, ki jo povzroča mutacija v LIPA genu, ki se nahaja na 10. kromosomu. To vodi do zmanjšanja ali izgube aktivnosti encima lizosomske kisle lipaze (LAL) (1, 2). LAL ima ključno vlogo pri hidrolizi holesterilnih estrov in trigliceridov v lizosomih. Pomanjkanje tega encima vodi do kopičenja holesterilnih estrov in trigliceridov v lizosomih, predvsem hepatocitov in makrofagov, kar povzroči okvaro tarčnih organov (1, 3).

LAL-D prizadene posameznike vseh starosti, od novorojenčkov do odraslih in je povezana z znatno obolevnostjo in smrtnostjo (4-6). Gre za redko bolezen, vendar se prevalenca razlikuje glede na obliko bolezni. Otroška oblika prizadene od 0,3 do 1,1 primera na milijon prebivalcev, medtem ko lahko odraslo obliko LAL-D odkrijemo pri povprečno 3,5 do 6 osebah na milijon prebivalcev (7).

Klinični potek in resnost bolezni je odvisna od rezidualne aktivnosti LAL encima in starosti, v kateri se bolezen manifestira. Otroška oblika bolezni, prej znana kot Wolmanova bolezen, je najhujša oblika bolezni, za katero je značilna popolna odsotnost ali hudo pomanjkanje LAL encima (< 1 %). Običajno se kaže pri dojenčkih, kot nujno zdravstveno stanje s hitrim napredovanjem bolezni in smrtjo v prvih 6 – 12 mesecih življenja zaradi odpovedi jeter. Pri odraslih se običajno pojavi blaga oblika bolezni, prej znana kot bolezen kopičenja holesterilnih estrov (ang. Cholesteryl ester storage disease – CESD) za katero je značilno počasno napredovanje s prizadetostjo jeter, dislipidemijo in pospešeno aterosklerozo (1,2).

Patogeneza

Lizosomska kislina lipaza (LAL) je encim, ki razgrajuje holesterilne estre in trigliceride v lizosomih. Pomanjkanje tega encima povzroči kopičenje holesterilnih estrov in trigliceridov v hepatocitih in

makrofagih. Omenjeno kopičenje lipidov povzroči okvaro celic in povečanje velikosti organov, predvsem jeter in vranice. Kopičenje maščob v jetrih se najprej kaže z izrazito steatozo, kar sproži vnetni odgovor, inducira fibrogenezo ter postopoma vodi v progresivno fibrozo in cirozo jeter. Kopičenje maščob v endotelinih celicah oz. v stenah arterij povzroči prezgodnjo aterosklerozo in poveča tveganje za srčno-žilne bolezni, kar je pogost zaplet pri odraslih z LAL-D (2,3,6).

Klinična slika

Klinična slika LAL-D pri odraslih se razvija postopoma, simptomi pa se pogosto kažejo šele čez nekaj let. Ti simptomi so pogosto nespecifični, kar otežuje diagnozo. Prizadetost jeter, ki se v začetku kaže kot izrazita steatoza jeter z blago povišanimi vrednostmi transaminaz (ALT – alanin aminotransferaza, AST – aspartat aminotransferaza) in hepatomegalijo, je eden izmed prvih znakov LAL-D in se pojavi pri večini odraslih bolnikov. Ko bolezen napreduje, se jetrna funkcija postopoma slabša, kar vodi v fibrozo, cirozo ter v nekaterih primerih tudi odpoved jeter (1,2,5,6).

Splenomegalija nastane zaradi kopičenja lipidov v vranici in je pogost znak pri LAL-D. Povečanje vranice lahko povzroči bolečine v trebuhu ali občutek napihnjenosti, v laboratorijskih izvidih pa pogosto zasledimo trombocitopenijo in anemijo (1,2). Kopičenje lipidov v črevesni steni povzroči steatorejo, malabsorpcijo in zaostanek v rasti (2,9).

Prisotnost aterogene dislipidemije s povišanimi koncentracijami lipoproteinov nizke gostote oz. LDL holesterola in trigliceridov ter znižano koncentracijo lipoproteinov visoke gostote oz. HDL-holesterola je značilna za LAL-D. Vztrajna dislipidemija in kopičenje maščob v stenah arterij pri bolnikih z LAL-D vodi v izrazito pospešeno aterosklerozo z zgodnjimi srčno-žilnimi zapleti, kot so srčni infarkt ali možganska kap (3).

V klinični praksi se pogosto srečujemo z bolniki s steatozo jeter,

zato je izredno pomembno, da pri bolnikih s sočasno prisotno steatozo jeter, hepatosplenomegalijo in dislipidemijo pomislimo na LAL-D, še posebej, če niso prisotni drugi elementi metabolnega sindroma (2). Aterogeno dislipidemijo, poglaviti znak LAL-D, pogosto opazimo tudi pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, metabolnim sindromom ali družinsko mešano hiperlipidemijo. Zato je, pri bolnikih z aterogeno dislipidemijo, ki nimajo drugih spremljajočih komponent metabolnega sindroma in pri katerih je izključena družinska hiperholesterolemija, treba pomisliti na LAL-D. V takih primerih je priporočljivo opraviti kontrolo jetrnih testov in ultrazvok trebuha za izključitev hepatosplenomegalije. Za razliko od običajnega ugodnega odziva na spremembe življenjskega sloga in zdravljenje s statini ter fenofibrati, se bolniki z LAL-D na te ukrepe praktično ne odzovejo. Odsotnost odziva na standardno zdravljenje dislipidemije s statini bi morala vzbuditi sum na LAL-D, ki jo je treba izključiti pred stopnjevanjem hipolipemične terapije in uvedbo zaviralcev PCSK9 (zdravila, ki zavirajo proprotein konvertazo subtilizin/keksin tipa 9) (2).

Diagnoza

Diagnoza LAL-D zahteva visoko stopnjo kliničnega suma, zlasti pri odraslih z nepojasnjeno hepatomegalijo, dislipidemijo ali zgodnjo pojavnostjo srčno-žilnih bolezni. Diagnozo potrdimo s testiranjem encimske aktivnosti v suhi kaplji krvi in genetskim testiranjem za ugotavljanje mutacij LIPA gena (2,3).

Zdravljenje

Temeljno zdravljenje LAL-D predstavlja nadomestna encimska terapija s sebelipazo alfa, rekombinantno obliko človeškega LAL encima (10). Pomembno je, da se zdravljenje uvede čim prej po postavitvi diagnoze. Zdravljenje s sebelipazo alfa uspešno zniža vrednost transaminaz, izboljša jetrno funkcijo, zmanjša velikost jeter in vranice, zniža koncentracijo LDL holesterola in trigliceridov ter zviša koncentracijo HDL holesterola. Dodatno

podporno zdravljenje dislipidemije s hipolipemično terapijo ima za cilj preprečevanje srčno-žilnih zapletov (11). Bolnike z že razvito cirozo jeter spremljamo po priporočilih za jetrno cirozo in v primeru napredovanja bolezni ali pojava zapletov predstavimo na konziliju za presaditev jeter. Redno spremljanje jetrne funkcije, lipidograma in dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni je ključnega pomena za dolgoročno obvladovanje bolezni (5,11).

Zaključek

LAL-D je redka progresivna genetska bolezen za katero je značilna delna ali popolna odsotnost aktivnosti LAL encima s posledično dislipidemijo in hudim kopičenjem maščob, kar vodi v hepatomegalijo in progresivno jetrno okvaro, splenomegalijo ter pospešeno aterosklerozo. Diagnoza LAL-D pri odraslih pogosto ostane spregledana zaradi nespecifičnih simptomov, kar otežuje diferencialno diagnozo z drugimi vzroki za dislipidemijo ali jetrno okvaro. Zelo pomembno je, da pri odraslih z nepojasnjeno povišanimi vrednostmi transaminaz, dislipidemijo in hepatosplenomegalijo pomislimo na LAL-D. Zgodnje prepoznavanje bolezni in pravočasna uvedba zdravljenja z nadomestno encimsko terapijo lahko bistveno izboljšata jetrno funkcijo in preprečita pojav srčno-žilnih zapletov.

Literatura

1. Bernstein DL, Hülkova H, Bialer MG, Desnick RJ. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol.* 2013;58(6):1230-1243.
2. Streibinger G, Müller E, Feldman A, Aigner E. Lysosomal acid lipase deficiency - early diagnosis is the key. *Hepat Med.* 2019;11:79-88.
3. Reiner Ž, Guardamagna O, Nair D, Soran H, Hovingh K, Bertolini S, et al. Lysosomal acid lipase deficiency—an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis.* 2014;235(1):21-30.
4. Jones SA, Valayannopoulos V, Schneider E, Eckert S, Banikazemi M, Bialer M, et al. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. *Genet Med.* 2016;18(5):452-458.
5. Burton BK, Deegan PB, Enns GM, Guardamagna O, Horslen S, Hovingh GK, et al. Clinical features of lysosomal acid lipase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(6):619-625.

6. Burton BK, Silliman N, Marulkar S. Progression of liver disease in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(7):1211-1214.
7. Del Angel G, Hutchinson AT, Jain NK, Forbes CD, Reynders J. Large-scale functional LIPA variant characterization to improve birth prevalence estimates of lysosomal acid lipase deficiency. *Hum Mutat.* 2019;40(11):2007-2020.
8. Hirth A, McDonald M, Arai S, et al. Genetic and clinical features of lysosomal acid lipase deficiency: insights into its pathophysiology. *Expert Opin Orphan Drugs.* 2020;8(1):3-13.
9. Pericleous M, Kelly C, Wang T, Livingstone C, Ala A. Wolman's disease and cholesteryl ester storage disorder: the phenotypic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(9):670-679.
10. Erwin AL. The role of sebelipase alfa in the treatment of lysosomal acid lipase deficiency. *Ther Adv Gastroenterol.* 2017;10(7):553-562.
11. Kohli R, Ratzu V, Fiel MI, Waldmann E, Wilson DP, Balwani M. Initial assessment and ongoing monitoring of lysosomal acid lipase deficiency in children and adults: Consensus recommendations from an international collaborative working group. *Mol Genet Metab.* 2020;129(2):59-66.

WILSONOVA BOLEZEN

WILSON'S DISEASE

Darinka Purg

Oddelek za gastroenterologijo, UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija

Izvleček

Wilsonova bolezen je avtosomno recesivna motnja v metabolizmu bakra, ki jo povzroča mutacija ATP7B gena in se izraža s prekomernim kopičenjem bakra v jetrih, centralnem živčnem sistemu in drugih organih. Bolezen se lahko pojavi v kateri koli starosti, najpogosteje pa med 5. in 35. letom starosti. Zaradi kopičenja bakra v tkivih povzroča prizadetost jeter, možganov in nekaterih drugih organskih sistemov. Pri postavitvi diagnoze si pomagamo z Leipzigovim točkovnikom. Zdravimo jo lahko z zdravili ali s presaditvijo jeter.

Ključne besede: Avtosomno recesivna motnja, metabolizem bakra, centralni živčni sistem, akutna jetrna odpoved, Kayser – Fleischerjev obroč

Abstract

Wilson's disease is an autosomal recessive disorder caused by a mutation in the ATP7B gene, that affects copper metabolism. It is characterized by the excessive accumulation of copper in the liver, central nervous system, and other organs. While it can manifest at any age, it is most commonly diagnosed between the ages of 5 and 35. The build-up of copper in body tissues leads to damage to the liver, brain, and other organs. Diagnosis is supported using the Leipzig scoring system. Treatment options include medication or liver transplantation.

Key words: Autosomal recessive disorder, copper metabolism, central nervous system, acute liver failure, Kayser-Fleischer rings

Uvod

Wilsonova bolezen je avtosomno recesivna motnja v metabolizmu bakra, ki jo povzroča mutacija ATP7B gena na 13. kromosomu in se izraža s prekomernim kopičenjem bakra v jetrih, centralnem živčnem sistemu in drugih organih. Bolezen se najpogosteje izraža s prizadetostjo jeter in nevropsihiatričnimi motnjami (1 - 2). Spada med redke bolezni, prevalenca obolelih je 3/100 000 prebivalcev (2 - 3).

Metabolizem bakra

Baker se absorbira v proksimalnem delu tankega črevesa. S portalnim venskim obtokom ga večina vstopi v jetra. Baker je sestavni del več esencialnih encimov, kot npr. različne oksidaze, superoksidna dismutaza, tirozinaza in drugi. V jetrih se baker vgradi v apoceruloplazmin, da nastane ceruloplazmin. To je encim, ki sodeluje v presnovi železa. V presnovi bakra ne sodeluje. Baker, vezan v ceruloplazmin, predstavlja več kot 90 % bakra v plazmi in posredno kaže na presnovo bakra v jetrih. Večina oralno zaužitega bakra se izloči v žolč in z blatom iz telesa, le majhen delež se ga izloči preko ledvic v urin (4).

Klinična slika

Bolezen se lahko pojavi v kateri koli starosti, najpogosteje pa med 5. in 35. letom starosti. Zaradi kopičenja bakra v tkivih povzroča prizadetost jeter, centralnega živčnega sistema in nekaterih drugih organskih sistemov. Najpogostejši klinični simptomi in znaki so povzeti v Tabeli 1 (1).

Prizadetost jeter	Nevrološka prizadetost	Psihiatrični znaki	Prizadetost drugih organov
Hepatomegalija, splenomegalija	Tremor, dizartrija	Motnje razpoloženja	Kayser – Fleischerjev obroč
Zamaščenost jeter	Horea / atetoza	Spremembe osebnosti	Ledvična okvara
Povišane vrednosti transaminaz	Ataksija, distonija	Depresija	Kardiomiopatija
Simptomi in znaki portalne hipertenzije	Parkinsonizem, disfagija, slinjenje	Anksioznost	Pankreatitis
Simptomi dekompenzirane jetrne bolezni	Kognitivne spremembe, težave s pisanjem	Psihoza	Artropatije in druge mišično skeletne težave
Posnemanje avtoimunskega hepatitisa	Motnje spanja, epileptični napadi		Hipoparatiroidizem, neplodnost

Tabela 1: Klinično znaki Wilsonove bolezni (WB) (povzeto po 1,5)

Kayser – Fleischerjev (KF) obroč predstavlja nalaganje bakra v Descemetovi membrani, redko so vidni s prostim očesom, večinoma pa je za potrditev potreben pregled oftalmologa s špranjso svetilko. KF se pojavlja pri 95% bolnikov z in do 50% bolnikov brez nevroloških simptomov. KF obroč ni specifičen za WB, saj se lahko pojavlja pri bolnikih s holestatskimi boleznimi jeter (1).

Prizadetost jeter se lahko kaže vse od blago povišanih jetrnih encimov pa do razvite jetrne ciroze z zapleti ali akutne jetrne odpovedi s koagulopatijo, hudo zlatenico, hepatično encefalopatijo in hemolitično anemijo z negativnim Coombsovim testom. Na WB pomislimo pri vseh bolnikih z jetrno boleznijo in nevrološkimi simptomi (1).

Postavitev diagnoze

Na WB posumimo pri vsakem bolniku s kronično jetrno boleznijo neznane etiologije. Nato je potrebno ugotoviti, ali gre za odstopanja v metabolizmu bakra, kar ocenimo z določitvijo serumskega ceruloplazmina in izločenega bakra v 24-urnem urinu. Priporoča se še določitev »relativnega izmenjujočega bakra v serumu« (Engl. relative exchangeable copper determination in serum ali REC), ki pa zaenkrat v Sloveniji še ni dostopen. Iščemo tipične znake prizadetosti drugih organov, kot so KF obroč, nevrološka prizadetost, hemolitična anemija. Pri postavitvi diagnoze si pomagamo z Leipzgovim točkovnikom, ki je prikazan v Tabeli 2 (1).

Število točk	-1	0	1	2	4
KF obroč		odsoten		prisoten	
Nevropsihiatrični simptomi in/ali tipične spremembe na MR glave		odsotni		prisotni	
Coombs negativna hemolitična anemija in visok serumski baker		odsotna	prisotna		
Količina izločenega bakra v 24 - urnem urinu (v odsotnosti akutnega hepatitisa)		normalna	1 – 2 x ZNV	> 2 x ZNV ali normalna, vendar > 5 x ZNV po D – penicilaminskem testu*	
Količina bakra v parenhimu jeter	normalna		< 5 x ZNV (< 250 µg/g)	> 5 x ZNV (< 250 µg/g)	
Rhodanine pozitivni hepatociti		Odsotni	prisotni		
Serumski ceruloplazmin		> 0,2 g/L	0,1 – 0,2 g/L	< 0,1 g/L	
Prisotna genska mutacija		ne	Na 1 kromosomu		Na 2 kromosomih
Ocena diagnostične verjetnosti WB					
0 – 1: malo verjetna	2 – 3: verjetna		4 ali več: zelo verjetna		

Tabela 2: Diagnostični Leipzigov točkovnik za WB (povzeto po 1)
 (ZNV – zgornja normalna vrednost; * zaradi nedostopnosti D – penicilamina v Sloveniji test trenutno ni izvedljiv)

Diagnozo potrdimo z gensko analizo ATP7B gena na 13. kromosomu. V primeru nejasnosti diagnoze kljub genski analizi lahko opravimo še biopsijo jeter z določitvijo bakra v parenhimu jeter (1). V Tabeli 3 prikazujemo vrednosti bakra, ceruloplazmina in REC pri preiskovancu, ki nima WB in pri bolniku z zelo verjetno WB.

	Normalna vrednost	Zelo verjetna WB
Serumski ceruloplazmin	20 – 40 mg/dl (* 0,22 – 0,61 g/l)	< 10 mg/dl
Količina bakra v 24 urnem urinu	< 50 µg oz. < 0,8 µmol (odrasli)	> 100 µg oz. > 1,6 µmol
REC (%)	3,4 – 8%	> 15%
Količina bakra v parenhimu jeter	< 50 µg/g suhe teže	> 250 µg/g suhe teže (> 4 µmol/g suhe teže)

*Tabela 3: Diagnostične vrednosti parametrov v metabolizmu bakra (povzeto po 1; * normalno referenčno območje za laboratorij UKC Maribor).*

Zdravljenje

WB zdravimo z odstranjevanjem bakra iz prizadetih oz. tarčnih organov. Zdravimo jo lahko z zdravili ali s presaditvijo jeter. Od zdravil se pri prizadetosti jeter poslužujemo kelatorjev, pri bolnikih brez ali z malo simptomi pa lahko zdravimo s cinkom (1,6). Od kelatorjev je v Sloveniji dostopen trientin. Zdravljenje pričnemo počasi in postopno zvišujemo odmerke, saj lahko ob previsokem začetnem odmerku ali prehitrem višanju odmerkov pride do poslabšanja nevroloških simptomov ali pojava resnih neželenih učinkov zdravljenja. Učinek zdravljenja redno spremljamo klinično in laboratorijsko vsaj 1 – 2 – krat letno. Bolnike, ki kljub zdravljenju razvijejo jetrno cirozo, spremljamo po priporočilih za jetrno cirozo. V primeru akutne jetrne odpovedi ali kronične jetrne bolezni z razvitimi zapleti jetrne ciroze se lahko bolnike z WB zdravi s presaditvijo jeter. Po presaditvi jeter v transplantiranem

organu genska okvara ni prisotna, zato zdravljenje s kelatorji več ni potrebno. Simptomi prizadetosti centralnega živčnega sistema po presaditvi ne napredujejo, vprašljivo pa je izboljšanje (2).

Literatura:

1. European Association for the Study of the Liver. EASL-ERN Clinical Practice Guidelines on Wilson's disease. *J Hepatol.* 2025 Feb 22:S0168-8278(24)02706-5. doi: 10.1016/j.jhep.2024.11.007. Epub ahead of print. PMID: 40089450.
2. Košnik M, Štajer D, Jug B, Kocjan T, Koželj M, ur. *Interna medicina*, 6. izdaja. Ljubljana: Medicinska fakulteta Ljubljana, Knjigotštvo Buča d.o.o.; 2022. p. 684-7.
3. Kasztelan-Szczerbinska B, Cichoz-Lach H. Wilson's Disease: An Update on the Diagnostic Workup and Management. *J Clin Med.* 2021 Oct 30;10(21):5097. doi: 10.3390/jcm10215097. PMID: 34768617; PMCID: PMC8584493.
4. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, Chung RT, Rubin DT, Wilcox CM, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 11th ed. Vol 2. Elsevier; 2020. p. 1180-3.
5. Schilsky ML, Roberts EA, Bronstein JM, Dhawan A, Hamilton JP, Rivard AM, et al. A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Wilson disease: Executive summary of the 2022 Practice Guidance on Wilson disease from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2023 Apr 1;77(4):1428-1455. doi: 10.1002/hep.32805. Epub 2022 Dec 7. PMID: 36152019.
6. Alkhouri N, Gonzalez-Peralta RP, Medici V. Wilson disease: a summary of the updated AASLD Practice Guidance. *Hepatol Commun.* 2023 May 15;7(6):e0150. doi: 10.1097/HC9.000000000000150. PMID: 37184530; PMCID: PMC10187853.

AKUTNA HEPATIČNA PORFIRIJA

ACUTE HEPATIC PORPHYRIA

Daniel Dodić, Andreja Ocepek

Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija

Izvleček

Akutna hepatična porfirija (AHP) je družina redkih presnovnih bolezenskih stanj, ki nastanejo zaradi genetske napake na enem od osmih korakov na poti biosinteze hema. Značilni so akutni napadi trebušne bolečine z ostalimi nevro-visceralnimi simptomi ter kronični nespecifični simptomi med napadi. V prispevku bomo predstavili trenutno znana dejstva o naravi te bolezni in priporočila za diagnostično-terapevtsko obravnavo.

Ključne besede: *akutna hepatična porfirija, abdominalna bolečina, redka genetska bolezen, givosiran*

Abstract

Acute hepatic porphyria (AHP) is a group of rare metabolic disorders caused by a genetic defect at one of the eight steps in the heme biosynthesis pathway. It is characterized by acute attacks of severe abdominal pain accompanied by other neurovisceral symptoms, as well as chronic, nonspecific symptoms between attacks. In this article, we will present the currently known information about the nature of this disease and recommendations for the diagnostic and therapeutic management of AHP.

Keywords: *acute hepatic porphyria, abdominal pain, rare genetic disease, givosiran*

Uvod

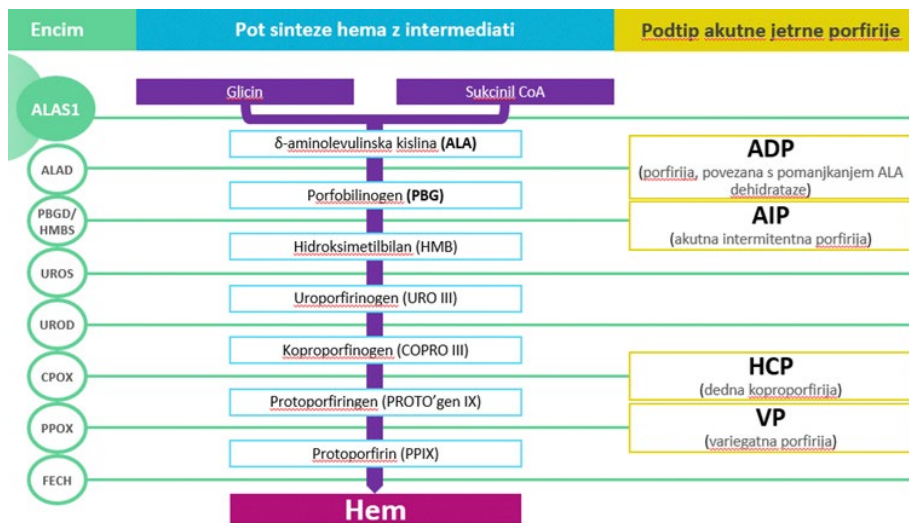
Akutna hepatična porfirija (AHP) je podskupina redkih genetskih bolezni imenovanih porfirije. Predstavlja štiri od osmih vrst porfirij, bolezni, ki nastanejo zaradi pomanjkanja encimov v biosintezi hema. Kot posledica pomanjkanja teh specifičnih encimov v jetrih pride do prekomernega nastajanja prekursorjev porfirinov kot sta δ -aminolevulinska kislina (ALA) in porfobilinogen (PBG), ki se kopičijo v telesu. Povečana koncentracija in kopičenje porfirinskih prekursorjev ima v začetku nevrotoksični učinek s prizadetostjo živčnega sistema. Sekundarni učinki so še vazokonstriktorni, nefrotoksični in kancerogeni. Predstavlja redko genetsko bolezen, ki lahko ima resne posledice, če ni pravočasno diagnosticirana in zdravljena. Posledično se zadnja leta vlagajo napori v ozaveščanje o bolezni ter v razvoj zdravil.

Oblike AHP

V AHP uvrščamo štiri glavne podtipe:

- akutno intermitentno porfirijo (AIP),
- variegatno porfirijo (VP),
- hereditarno koproporfirijo (HCP) in
- porfirijo povezano s pomanjkanjem ALA dehidrataze (ADP).

Razdelitev temelji na osnovi pomanjkanja encima, ki omejuje biosintezo hema (slika 1). Vse oblike so dedne in se dedujejo avtosomno dominantno, razen ADP, ki je avtosomno recesivna. Najpogostejša je AIH, ki predstavlja okrog 80% primerov AHP. Prevalenca vseh podtipov AHP je ocenjena na približno 5 primerov/100000 vendar je ta ocena zelo verjetno podcenjena, ker temelji samo na številu simptomatskih bolnikov in ne vseh oseb z encimsko napako (1).



ALAS1: sintaza δ-aminolevulinske kisline 1, PBGD/HMBS: porfobilinogen deaminaza, UROS: uroporfirinogen III sintaza, UROD: uroporfirinogen dekarboksilaza, CPOX: koproporfirinogen oksidaza, PPOX: protoporfirinogen oksidaza, FECH: feroelataza
 1. Bissell et al. *N Engl J Med*. 2017;377:862-872; 2. Bissell and Wang. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26.

Slika 1. Pomanjkanje encimov pri podtipih AHP (2)

Korak, ki omejuje pot biosinteze hema, je tvorba ALA, ki jo v jetrih katalizira ALAS1.²

Patofiziološko je neodvisno od podtipa encimske motnje končna posledica pomanjkanje hema. Slednji po poti negativne povratne zanke poveča nastanek jetrnega encima δ -aminolevulonske sintetaze (ALAS1), ki je odgovoren za prekomerno proizvodnjo nevrotoksičnih metabolitov, ALA in PBG. Pri pojavu simptomov same bolezni so ključni še zunanji dejavniki kot so dieta z nizko vsebnostjo ogljikovih hidratov, kajenje, prekomerno uživanje alkohola, okužbe, čustveni in fizični stres, nekatera zdravila (2,3). Ti dejavniki delujejo kot sprožilci napadov AHP.

Klinična slika

Najpogostejše se AHP izraža z epizodami akutnih napadov, ki lahko trajajo več dni ali celo tednov. Čeprav poimenovana *akutna* hepatična porfirija gre dejansko za kronično izčrpavajočo bolezen, ki je lahko celo življenjsko nevarna. Znaki in simptomi prevladujejo pri ženskah v rodni dobi, vendar se lahko bolezen pojavi tudi pri moških. Simptomi AHP so redki pred puberteto, napadi so po menopavzi manj verjetni (2,3).

95% bolnikov poroča o napadih močne trebušne bolečine brez jasnega vzroka in brez jasne lokalizacije. Lahko imajo še enega ali več simptomov kot so šibkost ali bolečine v okončinah, periferna nevropatija in progresivna pareza zaradi prizadetosti perifernega živčnega sistema, anksioznost, nespečnost, zmedenost ali halucinacije zaradi prizadetosti centralnega živčnega sistema ter slabost, bruhanje, tahikardija zaradi prizadetosti avtonomnega živčnega sistema (3). 25-32 % bolnikov z AHP ima hiponatriemijo, značilno za bolezen je tudi rdeče obarvanje urina, če ga izpostavimo svetlobi. Kožne lezije na predelih izpostavljenih soncu so lahko prisotne pri podtipih VP in HCP (3).

Postavitev diagnoze

Bolezen zaradi raznolikih in nespecifičnih simptomov praviloma ostane dolgo neprepoznana ali napačno diagnosticirana. Povprečni čas od nastopa prvih simptomov do postavitve

diagnoze lahko traja tudi do 15 let. Sum na AHP potrdimo s testiranjem naključnega vzorca urina na porfirinske prekursorje ALA in PBG. Ob povečani koncentraciji ALA in PBG v urinu diagnozo dokončno potrdimo z genetskim testiranjem za mutacije v ustreznih genih. Hitra diagnoza je ključnega pomena, saj lahko preprečimo akutne napade bolečin, nepotrebne abdominalne operacije in nadaljne nevrološke poškodbe (3,4).

Zdravljenje

Med akutnim napadom je ključna zapolnitev zalog ogljikovih hidratov, kar zagotovimo z glukoznimi napitki ali infuzijo glukoze, tako da je vnos 300-400 mg glukoze dnevno. Pomembno je zagotoviti analgezijo z opioidnimi analgetiki, popraviti elektrolitsko neravnovesje, predvsem hiponatremijo, odstraniti sprožilne dejavnike, vključno z določenimi zdravili, alkoholom in stradanjem.

Edino specifično zdravilo, ki je indicirano za zdravljenje akutnih napadov je hemin. Gre za metaloporfirin, ki zavira aktivnost ALAS1 v jetrih in zmanjša nastajanje ALA in PBG. Odmerek je 1-4 mg/kg telesne mase v infuziji, ki teče 10-15 min, štiri dni zapored, kolikor praviloma trajajo znaki akutnega napada. Hemin ni indiciran za preprečevanje akutnih napadov, ne lajša kronične bolečine in nima učinka na kakovost življenja (5,6).

Napredek v razvoju genske terapije je pripeljal do novega zdravila givosiran. Givosiran je mala sintetična interferenčna RNK (siRNK), ki zmanjšuje aktivnost ALAS1 v jetrih in posledično nastajanje in kopičenje nevrotoksičnih porfirinskih prekursorjev. S tem bistveno zmanjša verjetnost akutnega poslabšanja AHP. Ponuja obetavno možnost zdravljenja za preprečevanje napadov pri bolnikih s pogosto ponavljajočimi se epizodami. Aplicira se v obliki podkožne injekcije, enkrat mesečno v odmerku 2,5 mg/kg telesne mase. Leta 2020 je bil givosiran odobren v Evropi za zdravljenje AHP pri odraslih in mladostnikih nad 12 let na osnovi registracijske raziskave ENVISION. Slednja je dvojno slepa študija

faze 3, ki je pokazala da givosiran za 74% zmanjša verjetnost akutnega poslabšanja AHP v primerjavi s placebom (5). V 18-mesečnem podaljšanem obdobju sledenja kar 85 % bolnikov, ki so nadaljevali zdravljenje z givosiranom, ni poročalo o zagonih bolezni. Študija je pokazala, da redno zdravljenje zmanjša potrebo po hospitalizacijah in zdravljenju s heminom ter zmanjša z boleznijo povezane nevrološke in gastrointestinalne zaplete. Zmanjšala se je potreba po rabi opioidnih analgetikov, bolniki so poročali o boljši kakovosti življenja. Sekundarno se je zmanjšalo tveganje za kronične zaplete, kot sta jetrnocelični karcinom in ledvična insuficienca. Kljub učinkovitosti je potrebno sledenje bolnikov na terapiji z givosiranom zaradi morebitnih neželenih učinkov, kot so blage reakcije na mestu injiciranja, povišanje vrednosti jetrnih encimov in zmanjšanje ravni homocisteina, kar lahko vpliva na presnovo aminokislin (6).

Zaključek

AHP je kompleksna in pogosto neprepoznana bolezen, ki lahko povzroči resne zdravstvene zaplete. Zgodnja diagnostika, ustrezno zdravljenje in izogibanje sprožilnim dejavnikom so ključni za izboljšanje prognoze bolezni. V cilju pravočasnega diagnosticiranja je potrebno vztrajno ozaveščanje javnosti o bolezni in redno izobraževanje zdravnikov. Z boljšim razumevanjem molekularnih mehanizmov AHP ter napredkom v genski terapiji se odpirajo nove možnosti za učinkovitejšo obravnavo in zdravljenje te redke, a resne bolezni.

Literatura

1. Simon A, Pompilus F, Querbes W, Wei A, Strzok S, Penz C, Howe DL, Hungate JR, Kim JB, Agarwal S, Marquis P. Patient Perspective on Acute Intermittent Porphyrria with Frequent Attacks: A Disease with Intermittent and Chronic Manifestations. *Patient*. 2018 Oct;11(5):527-37.
2. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyrria. *N Engl J Med*. 2017 Aug 31;377(9):862-72.
3. Anderson KE. Acute hepatic porphyrias: Current diagnosis & management. *Mol Genet Metab*. 2019 Nov;128(3):219-27.
4. Ventura P, Cappellini MD, Biolcati G, Guida CC, Rocchi E; Gruppo Italiano Porfiria (GrlP). A challenging diagnosis for potential fatal diseases: recommendations for diagnosing acute porphyrias. *Eur J Intern Med*. 2014 Jul;25(6):497-505.
5. Wang B, Ventura P, Takase KI, Thapar M, Cassiman D, Kubisch I, Liu S, Sweetser MT, Balwani M. Disease burden in patients with acute hepatic porphyria: experience from the phase 3 ENVISION study. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Aug 26;17(1):327.
6. Syed YY. Givosiran: A Review in Acute Hepatic Porphyrria. *Drugs*. 2021 May;81(7):841-8.

TROMBOZA PORTALNE VENE

PORTAL VEIN THROMBOSIS

Taja Lah

*Oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Maribor,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija*

Izvleček

Tromboza portalne vene je okluzija (popolna ali delna) portalne vene s trombom. Portalna vena nastane s združitvijo vranične in zgornje mezenterične vene. Klinična slika je raznolika in sega od asimptomatskih bolnikov do simptomov povezanih s kongestivnim infarktom črevesja. Za postavitev diagnoze je potrebna slikovna diagnostična obravnava, v prvi vrsti večfazna računalniška tomografija trebušnih organov s kontrastnim sredstvom. Akutno trombozo v prvi vrsti zdravimo z antikoagulantmi, če niso pridružne kontraindikacije za uvedbo. Z zdravljenjem preprečimo napredovanje strdka v mezenterične vene, kot tudi razvoj kronične tromboze portalne vene s kavernožno transformacijo in razvojem zapletov portalne hipertenzije. Pri bolnikih brez jetrne ciroze je potrebna diagnostična obdelava za opredelitev vzroka, ki je lahko lokalno vnetno ali maligno obolenje, sistemsko vnetno dogajanje, mieloproliferativne bolezni ter pridobljene in prirojene trombofilije.

Ključne besede: tromboza portalne vene, jetrna ciroza, trombofilije, antikoagulacijsko zdravljenje

Abstract

Portal vein thrombosis is the occlusion (complete or partial) of the portal vein by a thrombus. The portal vein is formed by the confluence of the splenic and superior mesenteric veins. The clinical picture is diverse and ranges from asymptomatic patients to symptoms associated with congestive intestinal infarction. Diagnostic imaging is required to establish the diagnosis, primarily multiphase computed tomography of the abdominal organs with contrast agent. Acute thrombosis is primarily treated with anticoagulants, if there are no associated contraindications. Treatment prevents the progression of the clot to the mesenteric veins, as well as the development of chronic portal vein thrombosis with cavernous transformation and the development of complications of portal hypertension. In patients without liver cirrhosis, diagnostic workup is necessary to determine the cause, which may be a local inflammatory or malignant disease, systemic inflammatory processes, myeloproliferative diseases and acquired or inherited thrombophilias.

Key words: portal vein thrombosis, liver cirrhosis, thrombophilia, anticoagulant therapy

UVOD

Portalno veno tvorita vranična (vena lienalis) in zgornja mezenterična vena (vena mesenterica superior), ki odvajata kri iz področja vranice in tankega črevesa. Okluzija portalne vene zaradi tromba oz. tromboza portalne vene (PVT) se tipično pojavi pri bolnikih z jetrno cirozo ali s trombofilijami. Lahko pa se pojavi tudi pri bolnikih brez osnovne bolezni. Strdek je lahko omejen na portalno veno ali pa sega v mezenterično ali vranično veno. (1-4)

PVT delimo glede na čas nastanka:

- Akutna oz. nedavna PVT – razvila se je pred manj kot šestimi meseci in nima značilnosti kronične PVT, kot je kolateralna cirkulacija ob kavernozi transformaciji tromba ali portalna hipertenzija.
- Kronična PVT – traja več kot šest mesecev.

PVT delimo tudi po obsegu okluzije

- Popolna okluzija
- Delna okluzija, ki zajema več kot 50% lumna žile
- Minimalna okluzija, ki obsega manj kot 50% lumna. (1-4)

KLINIČNA SLIKA TROMBOZE PORTALNE VENSKE

Klinične značilnosti akutne PVT se razlikujejo glede na obseg in čas venske okluzije in se giblje od asimptomatskih bolnikov do tistih s hudimi bolečinami v trebuhu, ki jih lahko spremlja povišana telesna temperatura in simptomi, povezani s črevesno ishemijo (npr. napihnjenost trebuha).

Simptomi so lahko resnejši, če tromboza povzroči omejen pretok krvi in vensko kongestijo tankega črevesa in posledično črevesno ishemijo. Ta pojav je pogostejši pri bolnikih brez ciroze ali pri bolnikih s trombozo zgornje mezenterične vene. Bolečini, ki traja več kot pet dni in lahko seva proti hrbtu, so pridruženi napihnjenost in krvave driske. Vročina, mrzlica in občutljiva hepatomegalija pa lahko kažejo na septično PVT, imenovano tudi pileflebitis. Pileflebitis je lahko zaplet intraabdominalne sepe

katerekoli etiologije, najpogostejši vzrok sta akutni apendicitis in divertikulitis.

Bolniki imajo lahko tudi simptome, povezane z osnovnim stanjem, zaradi katerega so nagnjeni k razvoju PVT, kot sta vnetna črevesna bolezen ali akutni pankreatitis.

Pri bolnikih s cirozo se lahko pojavijo znaki jetrne dekompenzacije, torej novonastali ascites, krvavitev iz varic.

Kronična PVT se najpogosteje pokaže z znaki akutne krvavitve, ki so posledica razvoja portosistemskih kolateral ob razviti portalni hipertenziji.

Posebna entiteta kronične PVT pa je portalna holangiopatija, ki je posledica stiskanja velikih žolčnih vodov z venskimi kolateralami. Klinična slika obsega obstruktivno zlatenico, pruritus, žolčne kolike ali holangitis, večina bolnikov sicer ostane asimptomatskih.

V laboratorijskih izvidih pri bolnikih z aktuno PVT lahko opazimo:

- Povišane ravni beljakovin akutne faze (npr. C-reaktivnega proteina, feritin).
- Normalne ali prehodno povišane aminotransferaze (alanin aminotransferaza - ALT in aspartat aminotransferaza - AST). Jetrni encimi so običajno normalni, zaradi jetrnega arterijskega pretoka, ki kompenzira zmanjšan portalni dotok. Sicer pa opazimo zmerno povišanje (< 5-kratna zgornja meja normale) jetrnih encimov nekaj dni po akutnem dogodku.
- Pri bolnikih s črevesno ishemijo je prisotna levkocitoza s prevlado nezrelih belih krvnih celic, povišan hematokrit ob hemokoncentraciji in presnovno acidozo.
- V mikrobioloških preiskavah ob septični PVT zaradi akutnega intraabdominalnega procesa pa poraste polimikrobna flora.
- Pri bolnikih s cirozo pa ugotavljamo znake dekompenzacije kot so povišan bilirubin, trombocitopenija, podaljšano mednarodno normalizirano razmerje (INR) in ledvično insuficienco. (1-4)

DIAGNOSTIČNA OBRAVNAVA

Pri bolnikih z jetrno cirozo, ki imajo na novo bolečine v trebuhu in znake dekompenzacije bolezni, je potrebno pomisliti na PVT. Prav tako tudi pri bolnikih z znanimi trombofilijami, ki imajo akutno bolečino v trebuhu. Izključiti pa jo je potrebno tudi pri bolnikih s trdovratno, nepojasnjeno bolečino.

Za potrditev diagnoze je običajno potrebna večfazna računalniška tomografija (CT) trebušnih organov z intravenskim kontrastom. Ta nam pomaga tako pri postavitvi diagnoze, oceni obsega ter že razvitih zapletov kronične tromboze. V pomoč pa nam je tudi za razjasnitev povezanih stanj (npr. intraabdominalna okužba), ki so lahko privedli do tromboze, in za oceno morebitne črevesne ishemije oziroma infarkta.

Alternativa računalniški tomografiji je večfazna abdominalna magnetna resonanca (MRI) z intravenskim kontrastom. MRI se izogiba sevanju in ima primerljivo diagnostično natančnost.

Alternativa ob nedosegljivosti CT in MRI je ultrazvok z Dopplerjevo študijo, vendar je manj natančen ob za prepoznavo pridruženih stanj in oceno ishemije črevesa.

Pri bolnikih, ki nimajo jetrne ciroze iščemo dejavnike, ki so privedli do PVT. Torej iščemo vnetno dogajanje v trebušni votlini, kot so akutna vnetja (pankreatitis, holecistitis, divertikulitis), malignome tega področja, kot tudi sistemske vnetne bolezni, npr. revmatološka obolenja ter mieloproliferativne bolezni. Prav tako pa je potrebno izključiti trombofilije (pridobljene in prirojene). Do PVT lahko privedejo tudi poškodbe in posegi v trebušni votlini (1-4).

Pridboljena trombofilija
• Antifosfolipidni sindrom • Paroksizmalna nočna hemoglobinurija (PNH)
Prirojena trombofilija
• Pomanjkanje antitrombina • Faktor V Leiden • Mutacija gena za protrombin G20210A • Pomanjkanje beljakovin C in S
Lokalni dejavniki
• Poškodbe trebuha • Malignom v trebušni votlini (npr. rak trebušne slinavke, hepatocelularni karcinom) • Abdominalna kirurgija (npr. splenektomija, presaditev jeter) • Endoskopska skleroterapija • Intraabdominalni vnetni proces (npr. holecistitis, divertikulitis, pankreatitis) • Transjugularni intrahepatični portosistemski šant (TIPS)
Sistemske motnje
• Behçetov sindrom • Jetrna ciroza • Kolagenska vaskularna bolezen (npr. sistemski eritematozni lupus) • Vnetna črevesna bolezen • Mieloproliferativni bolezni (npr. policitemija vera) - JAK2, CALR in MPL mutacije • Nosečnost ali uporaba eksogenih hormonov

*Tabela 1 – Dejavniki tveganja za nastanek tromboze portalne vene
(povzeto po: UpToDate, Inc.)*

ZDRAVLJENJE

Splošni ukrepi vključujejo obvladovanje osnovnega stanja in zdravljenje tega. Oceniti moremo tveganje za krvavitve preden uvedemo zdravljenje. Uporabljamo podobne modele ocene tveganja kot za vensko trombozo na drugih.

Pri bolnikih s cirozo in znano portalno hipertenzijo je pred uvedbo zdravljenja smiselno opraviti tudi endoskopijo zgornjih prebavil za odkrivanje varic z visokim tveganjem za krvavitve.

Antikoagulacijsko zdravljenje je prva izbira pri bolnikih z akutno PVT, ki nimajo ciroze ali kontraindikacij za uvedbo zdravljenja kot je aktivna krvavitev, čezmerno tveganje za krvavitve. Cilj zdravljenja je obnoviti prehodnost tromboziranih ven – rekanalizacija in preprečiti razširitev strdka na mezenterične in vranične vene, ki lahko privede do kongestivne ishemije črevesna. Želimo pa preprečiti tudi razvoj kronične PVT, ki lahko privede do portalne hipertenzije in njenih zapletov.

Pri bolnikih, ki se ne odzivajo na antikoagulacijsko zdravljenje in imajo vztrajne simptome ali celo znake napredujoče bolezni pa moremo razmišljati tudi o farmakološki ali endovaskularni trombolizi (1-5).

Trombofilije	Akutna tromboza	Terapija s heparinom	Terapija z varfarinom	Dirktni oralni antikoagulant (DOAK)
Faktor V Leiden	✓	✓	✓	✓
Protrombin G20210A	✓	✓	✓	✓
Pomanjkanje protein C	✓	✓	Ni merljiv	Ni merljiv
Pomanjkanje proteina S	Lahko znižan	✓	Ni merljiv	Ni merljiv
Pomanjkanje antiitrombina (AT)	Lahko znižan	Znižan	✓	Ni merljiv
Antifosfolipidna protitelesa	✓	✓	✓	✓
Lupus antikoagulant ^s	✓	Ni merljiv	Lahko lažno pozitiven	Ni merljiv
Povišana aktivnost faktorja VIII	Beljakovina akutne faze. Ob akutnem vnetju je ne določamo.			

Tabela 2 – Kdaj testirati za trombofilije in vpliv terapije na rezultate (povzeto po: UpToDate, Inc.)

Pridobljeno pomanjkanje antiitrombina:
Neonatalno obdobje, nosečnost, bolezni jeter, diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK), nefrotski sindrom, veliki kirurški posegi, akutna tromboza, zdravljenje L-asparaginazo, heparinom in estrogeni
Pridobljeno poamnjanje proteinca C:
Neonatalno obdobje, bolezni jeter, pomanjkanje vitamina K, DIK, terapija s ciklofosamidom, metotreksatom, 5-fluorouracilom, varfarinom, L-asparaginazo, vnetje
Pridobljeno poamnjanje proteinca S:
Neonatalno obdobje, nosečnost, bolezni jeter, pomanjkanje vitamina K, DIK, zdravljenje z varfarinom, L-asparaginazo in estrogeni

Tabela 3 – stanja, ki lahko privedejo k pomanjkanju faktorjev v koagulacijski kaskadi (povzeto po: UpToDate, Inc.)

Antikoagulacijska terapija

Za začetno antikoagulacijsko terapijo običajno uporabljamo heparin z nizko molekulsko maso (NMH). Ko se bolniki simptomi izboljšajo in ni načrtovanih invazivnih postopkov pa preidemo na peroralni antikoagulant. Tradicionalno se uporabljajo antagonist vitamina K (VKA) kot sta varfarin in acenokumarol. Ciljne vrednosti INR so pri zdravljenju PVT od 2 do 3.

Alternativa VKA so peroralni antikoagulanti z neposrednim delovanjem (DOAK). Previdnost pa je potrebna pri bolnikih s črevesnim edemom zaradi PVT, kjer je njihova absorpcija lahko motena in s tem omejena učinkovitost.

Na splošno uporabljamo antikoagulacijsko zdravljenja vsaj šest mesecev pri vseh bolnikih. Odločitev za uporabo dolgoročne antikoagulacije je odvisna od številnih dejavnikov, vključno z obsegom tromboze, kroničnimi dejavniki tveganja za tromboembolijo in prisotnostjo ciroze.

Po šestih mesecih zdravljenja opravimo slikanje s kontrastno CT ali MRI, da ocenimo rekanalizacijo. Če pride do rekanalizacije portalne vene, se to običajno zgodi v 6 do 12 mesecih po začetku zdravljenja. Po zaključenem zdravljenju je smiselno opraviti dodatno kontrolno slikanje čez 3 mesece, nato pa lahko nadaljujemo spremljanje z abdominalnim ultrazvokom z Dopplerjevo študijo enkrat letno.

Pri bolnikih z minimalno PVT (< 50% lumna portalne vene) se lahko odločimo tudi za aktivno spremljanje, kjer ocenjujemo simptome ter opravljamo transabdominalni ultrazvok z Dopplerjem čez en do tri mesece. Če strdek ne napreduje nadaljujemo s serijskimi ultrazvoki z Dopplerjem vsake tri mesece naslednjih šest mesecev in nato vsakih šest mesecev. Ob napredovanju strdka (npr. >50-odstotna luminalna venska obstrukcija, razširitev v mezenterične vene) pa ponovno ocenimo bolnika za uvedbo antikoagulacijske terapije(5).

Farmakološka ali endovaskularna tromboliza

O njeni razmišljamo pri bolnikih z napredovanjem tromba ali črevesne ishemije z ali brez znakov bližajočega se črevesnega infarkta.

Farmakološka ali endovaskularna tromboliza sta smiselni pri bolnikih z napredujočo boleznijo, ki ne potrebujejo kirurškega posega. Gre za dajanje trombolitičnega sredstva sistemsko ali lokalno s katetrom (transjugularno ali transhepatično). Terapija je povezana s številnimi neželenimi dogodki(6).

Kirurška trombektomija

Je alternativa, ki je običajno rezervirana za bolnike, ki so podvrženi laparotomiji zaradi črevesnega infarkta(6).

ZAKLJUČEK

Večina bolnikov ima dobro prognozo, če se antikoagulacijska terapija uvede pred pojavom črevesnega infarkta. Omejeni podatki kažejo, da je bila spontana rekanalizacija portalne vene redka pri bolnikih brez ciroze, ki niso prejeli antikoagulantov. Akutna PVT, tako zdravljena kot nezdravljena, lahko napreduje v kronično PVT. Posledično pa privede do zapletov portalne hipertenzije (ascites, portosistemske kolaterale, hepatična encefalopatija...)(1-5).

LITERATURA

1. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII - Obnovitev soglasja pri portalni hipertenziji. *J Hepatol* 2022; 76:959.
2. Evropsko združenje za preučevanje jeter. Elektronski naslov: easloffice@easloffice.eu. Smernice klinične prakse EASL: Žilne bolezni jeter. *J Hepatol* 2016; 64:179.
3. Ameriško gastroenterološko združenje (AGA): Posodobitev klinične prakse o zdravljenju tromboze portalne vene pri bolnikih s cirozo – Strokovni pregled (2025)
4. Northup PG, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G, et al. Vaskularne jetrne bolezni, tromboza portalne vene in krvavitve pri bolnikih z jetrnimi boleznimi: Praktične smernice 2020 Ameriškega združenja za preučevanje jetrnih bolezni. *Hepatologija* 2021; 73:366.
5. <https://www.uptodate.com/contents/recent-portal-vein-thrombosis-in-adults-clinical-features-diagnosis-and-management>
6. Guerrero A, Campo LD, Piscaglia F, et al. Antikoagulacija izboljša preživetje pri bolnikih s cirozo in trombozo portalne vene: metaanaliza konkurenčnega tveganja IMPORTAL. *J Hepatol* 2023; 79:69.
7. Rosenqvist K, Eriksson LG, Rorsman F, et al. Endovaskularno zdravljenje akutne in kronične tromboze portalne vene pri bolnikih s cirozo in necirozo jeter. *Acta Radiol* 2016; 57:572.

ANTIKOAGULACIJSKA TERAPIJA PRI BOLNIKU Z JETRNO CIROZO

ANTICOAGULATION THERAPY IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

Danijela Oikonomidis

Klinični oddelek za kardiologijo in angiologijo, Klinika za interno medicino, UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Izvleček

Rastoča populacija bolnikov z jetrno cirozo in indikacijo za antikoagulacijsko zdravljenje ter vse več znanstvenih podatkov na tem področju je privedlo do spremembe v pristopu in načinu antikoagulacijskega zdravljenja te skupine bolnikov. Jetrna ciroza je s svojim kompleksnim patofiziološkim mehanizmom in posledičnim neravnovesjem v koagulacijskem sistemu povezana s povečanim tveganjem tako za krvavitev kakor tudi za trombozo. Antikoagulacijska terapija (AT) ima pomembno vlogo tako v terapevtskem kot tudi v profilaktičnem zdravljenju bolnikov z jetrno cirozo. Uspešno antikoagulacijsko zdravljenje je povezano z manjšo pojavnostjo poslabšanj jetrne ciroze v smislu dekompenzacije ter z izboljšanjem preživetja. Zlati standard v antikoagulacijskem zdravljenju pri bolnikih z jetrno cirozo so nizko molekularni heparini in zaviralci vitamina K. Novejši podatki kažejo da se lahko tudi neposredna oralna antikoagulacijska zdravila (NOAK) učinkovito in varno uporabljajo pri bolnikih z jetrno cirozo.

Ključne besede: ciroza, antikoagulacijska terapija, tromboza, krvavitev

Abstract:

The growing population of patients with liver cirrhosis and an indication for anticoagulation treatment, as well as more and more scientific data in this area, has led to a change in the approach and method of anticoagulation treatment of this group of patients. With its complex pathophysiological mechanism and resulting imbalance in the coagulation system, liver cirrhosis is associated with an increased risk of both bleeding and thrombosis. Anticoagulation therapy (AT) plays an important role in both therapeutic and prophylactic treatment of patients with liver cirrhosis. Successful anticoagulation treatment is associated with a lower incidence of liver cirrhosis exacerbations in terms of decompensation and improved survival. The gold standard in anticoagulation treatment in patients with liver cirrhosis is low molecular weight heparins and vitamin K antagonists. Recent data show that direct oral anticoagulants (NOACs) can also be used effectively and safely in patients with liver cirrhosis

Keywords: cirrhosis, anticoagulation therapy, thrombosis, bleeding

Uvod

Jetрна ciroza ima kompleksno patofiziologijo, ki je povezana z nestabilnim hemostatskim ravnovesjem, saj privede do sprememb hemostatskih komponent in poruši ravnovesje med pro-trombogenimi (povišan von Willebrand faktor in faktor VIII, znižan ADAMTS13, naravni antikoagulansi) in pro-hemoragičnimi komponentami (znižani faktorji koagulacije razen f. VIII, trombocitopenija, povečana fibrinoliza), kar je prikazano v tabeli 1 (1).

Konvencionalni pristop je menil, da so bolniki z jetrno cirozo »naravno oz. avto-antikoagulirani« in da imajo izrazito povečano tveganje za krvavitev, zato se jim antikoagulacijska terapija ni predpisovala v meri, v kateri so indikacije to zahtevale, predvsem zaradi trombocitopenije in podaljšanega mednarodnega umerjenega razmerja

(angl. International Normalized Ratio ali s kratico INR). Nedavne študije so pokazale da je koagulacijsko neravnovesje pri bolnikih z jetrno cirozo daleč bolj kompleksno in vključuje številne komponente koagulacijske kaskade. Posledično se je razvila hipoteza, da je pro-koagulantno stanje lahko delno odgovorno za nadaljnji progres bolezni zaradi formiranja mikrotrombov v jetrnem parenhimu, ki nato privedejo do hepatične kongestije in fibroze. Spremembe v konceptu in razumevanju koagulopatije pri bolnikih z jetrno cirozo so privedle do boljšega razumevanja in uporabe antikoagulacijske terapije (2).

	Trombocitno-žilna interakcija	Tvorba trombina	Dilucija fibrina
Pro-hemostatični mehanizmi	↑ vWF	↓ AT, PC, PS, TFPI	↑ PAI-1
	↓ ADAMTS-13	↑ FVIII	↓ Plazminogen
Anti-hemostatični mehanizmi	↓ Trombociti	↓ Faktor XI, IX, X, VII, II, V, I	↑ tPA
			↓ TAFI, anti-plazmin

Tabela 1. Porušeno koagulacijsko ravnovesje pri bolnikih z jetrno cirozo (1)

Standardni koagulacijski testi (PČ, INR, APTČ) ne odražajo realnega stanja hemostaze pri bolnikih z jetrno cirozo. PČ in INR so koagulacijski testi, ki odražajo stanje hemostaze pri bolnikih, ki prejemajo antagoniste vitamina K (3).

Indikacije za antikoagulacijsko zdravljenje

Atrijska fibrilacija

Atrijska fibrilacija je najpogostejša motnja ritma in najpogostejša indikacija za antikoagulacijsko zdravljenje. Bolniki z jetrno cirozo imajo večje tveganje za razvoj atrijske fibrilacije. Pri bolniki z jetrno cirozo in atrijsko fibrilacijo je predvsem potrebno oceniti korist in morebitno škodo antikoagulacijskega zdravljenja. AT se predpisuje glede na tveganje za trombembolične zaplete in se v ta namen uporablja že dobro uveljavljeni in validirani CHA₂DS₂-VA točkovnik. Prvotne študije so primerjale bolnike z jetrno cirozo, ki niso prejeli AT in tiste, ki so prejeli antagoniste vitamina K. Podatki so pokazali manjše tveganje za ishemično možgansko kap v primeru uporabe AT. Pri bolnikih s cirozo stopnje Child-Pugh (CP) A je tveganje za krvavitev bilo primerljivo med skupinami, medtem ko je pri stopnji CP B ali C tveganje za krvavitev bilo večje, so pa študije s tega področja bile nekonsistentne. Novejše študije kažejo na to, da je uporaba NOAK-ov zmanjšala

umrljivost v primerjavi z »ne-antikoagulacijsko« strategijo ter da je povezana z manjšim tveganjem za krvavitev v primerjavi z antagonistami vitamina K. Pogosta omejitev teh podatkov je, da so retrospektivne narave in da pogosto ne upoštevajostopnje ciroze (2).

Venski tromboembolizmi (VTE)

Bolniki z jetrno cirozo imajo 1,9% višje absolutno tveganje za VTE kot bolniki brez ciroze (4). Najpogostejša je tromboza vene porte (PVT), sledita globoka venska tromboza in pljučna embolija. Zdravljenje VTE pomeni preprečevanje oz. primarno ali sekundarno preprečevanje in zdravljenje VTE. Preprečevanje VTE se priporoča enako kot pri bolnikih brez jetrne ciroze, saj ni dokazov da bi le-to pomembno povečalo tveganje za krvavitev (3). V ta namen se lahko uporabljajo točkovniki kot so Padua (Padua Prediction Score for Risk of VTE), IMPROVE (IMPROVE Risk Score for Venous Thromboembolism).

Metaanaliza IMPORTAL je pokazala, da antikoagulacijsko zdravljenje lahko zmanjša celokupno umrljivost in umrljivost zaradi jetrne ciroze. Randomizirana kontrolirana študija od Villa et al. pri bolnikih z jetrno cirozo je pokazala pomembno zmanjšanje umrljivosti, dekompenzacije jetrne ciroze pri bolnikih, ki so prejeli enoksaparin v profilaktičnem odmerku v primerjavi s fistimi, ki ga niso. Avtorji smatrajo da razen preprečevanja portalne tromboze k temu prispevajo tudi drugi patofiziološki mehanizmi kot je preprečevanje tromboze malih žil in razvoj sekundarne hepatalne fibroze (1).

Vsekakor je akutno VTE (do 6 mes.) potrebno takoj in ne odloženo zdraviti za obdobje vsaj treh do šestih mesecev, nato sledi odločitev o sekundarnem preprečevanju VTE. Le-ta je smiselna pri bolnikih, ki imajo od tega koristi in je seveda slednja izrazitejša od tveganja za krvavitev. Ne samo, da se je AT izkazala kot bolj učinkovita, tudi ni bilo razlike v tveganju za pomembno krvavitev v primerjavi z bolniki brez AT (2). Odločitev o nadaljevanju antikoagulacijskega zdravljenja je individualna in je odvisna od

več faktorjev, ki se morajo skrbno pretehtati. AT pri bolnikih z jetrno cirozo in PVT po priporočilih Ameriškega gastroenterološkega združenja je smiselno podaljšati kot sekundarno prevencijo pri bolnikih, ki imajo za več kot 50 % zajeto glavno portalno ali mezenterično veno, zajetim več kot enim vaskularnim področjem, s progresom tromboze, so predvideni za jetrno transplantacijo in bolnikih z znano trombofilijo. AT ni priporočljiva za kronično PVT s popolno okluzijo in razvitimi kolateralami (5).

Izbor antikoagulacijskega zdravila

Antagonisti vitamina K

Antagonisti vitamina K (VKA) zavirajo od vitamina K odvisne faktorje koagulacije (II, VII, IX, X) in naravne antikoagulate (protein C/protein S). VKA imajo ozko terapevtsko okno, znani so po številnih interakcijah s hrano in zdravili in zahtevajo reden monitoring. Pri bolnikih z jetrno cirozo je INR že porušeno. Študija Lee et al. je pokazala, da je uporaba VKA bila odgovorna za večje tveganje za krvavitev pri bolnikih s cirozo CP stopnjo B in C. VKA se priporočajo predvsem pri bolnikih z jetrno cirozostopnje CP A, saj je v nasprotnem oteženo doseganje terapevtskega območja INR (2).

Nizkomolekularni heparini

Nizkomolekularni heparini (NMH) imajo predvsem indirektno antikoagulacijsko delovanje, saj povečajo aktivnost antitrombinske inhibicije na aktivirane serinske proteaze, predvsem faktor Xa. Glavna omejitev pri NMH je njihova subkutana aplikacija. NMH so zdravila, ki so desetletja predstavljala zlati standard AT pri bolnikih z jetrno cirozo, je pa njihovo delovanje zaradi odvisnosti od antitrombina pri bolnikih z jetrno cirozo včasih težko predvideti. Pogosta je tudi nagnjenost k predoziranju te skupine bolnikov zaradi otežene ocene telesne teže ob prisotnem ascitesu in pogosto pridruženi ledvični okvari. So pa NMH še vedno zdravilo izbora glede na njihovo znano

učinkovitost in varnost (1).

Neposredna peroralna antikoagulacijska zdravil

NOAK-i so v velikih kontroliranih randomiziranih študijah dokazali učinkovitost in varnost pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo in VTE. Spremenili so doktrino AT s svojim bolj enostavnim režimom odmerjanja, peroralno uporabo, brez potrebe po stalnem monitoringu ter z manj znanimi interakcijami s hrano in zdravili. V raziskavah se je izkazal njihov ugoden varnostni profil in pomembno znižanje intrakranialnih krvavitev v primerjavi z zaviralci vitamina K. Na žalost so bolniki z napredovalo jetrno cirozo CP stopnje B in C pogosto iz študij izključeni. Dodatne retrospektivne študije kažejo da NOAK-i niso slabši v primerjavi z drugo AT v smislu učinkovitosti in varnosti pri tej skupini bolnikov. Metabolizem NOAK-ov je odvisen od vrste zdravila. V največji meri se preko citokroma p 450 (CYP 450) metabolizira rivaroksaban v nekje 66%, nato apiksaban in edoksaban. Apiksaban se večinoma izloča po ne-renalni poti, v 75% hepatobiliarno, ena tretjina rivaroksabana se izloča kot neaktivni metabolit po renalni in fekalni poti, edoksaban se v enaki meri izloča preko ledvic in hepatobiliarno, dokler se dabigatran izloča predvsem preko ledvic. Višje koncentracije NOAK-ov v serumu se lahko pričakujejo, ko je biliarno izločanje znižano. Dabigatran se delno bio-konvertira v aktivno obliko v jetrih, tako da se nižje koncentracije zdravila lahko pričakujejo pri jetrni okvari. Glede na omenjeno se NOAK-i priporočajo pri bolnikih s kompenzirano jetrno cirozo CP stopnje A in B, dokler so pri stopnji C odsvetovani ravno zaradi nepredvidljivega metabolizma in pomanjkanja znanstvenih podatkov (1,5).

Tveganje za krvavitve

Pred uvedbo AT je potrebno oceniti tveganje za krvavitve pri posameznem bolniku. V ta namen se uporabljajo različni točkovniki kot so npr. HAS - BLED, ki upošteva jetrno okvaro kot dejavnik tveganja za krvavitve. Obstajajo tudi drugi točkovniki kot

so HEMORR₂HAGES, ATRIA, IMPROVE, večina njih je preizkušena pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo. Tveganje za krvavitve je pri bolnikih z jetrno cirozo povečano, najpogostejše so krvavitve iz varic požiralnika ali želodca, s pojavnostjo 5% letno in so povezane bolj s povišanim portalnim tlakom kot s porušeno koagulacijo. AT lahko poveča obseg rekanalizacije PVT brez povečanja tveganja za krvavitev in s tem zniža pojavnost krvavitev iz varic (6).

Inhibitorji faktorja XI

Na obzorju so inhibitorji faktorja XI, ki zavirajo intrizično pot koagulacijske kaskade z zaviranjem faktorja XI in s tem preprečujejo trombozo z minimalnim vpletanjem v koagulacijski proces(7). Zaenkrat pri bolnikih z blago do zmerno jetrno cirozo obstajajo podatki o farmakokinetiki za Milvexian, zaviralec aktiviranega faktorja XI, kjer niso beležili farmakokinetičnih sprememb v koncentraciji, ki bi zahtevale prilagajanje odmerka zdravila pri tej skupini bolnikov.

Zaključek

Jetrna ciroza je bolezen, ki je povezana s pro - koagulantnim stanjem in je tromboza eden od pogostih zapletov bolezni. Pri bolnikih z jetrno cirozo antikoagulacijsko zdravljenje ne samo da zmanjša pojavnost trombemboličnih zapletov pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo in pojavnost VTE, ampak izboljša tudi preživetje in zmanjša tveganje za poslabšanje jetrne ciroze z dekompenzacijo. Izbira vrste in dolžine antikoagulacijskega zdravljenja je individualna. VKA, NMH in NOAK-i se priporočajo pri bolnikih z jetrno cirozo stopnje CP A in B, dokler se NMH priporočajo pri bolnikih z jetrno cirozo CP stopnje C.

Literatura

1. Pereira Portela C, Gautier LA, Zermatten MG, Fraga M, Moradpour D, Bertaggia Calderara D, et al. Direct oral anticoagulants in cirrhosis: Rationale and current evidence. *JHEP Rep.* 2024 May 9;6(8):101116.
2. Protopapas AA, Savopoulos C, Skoura L, Goulis I. Anticoagulation in Patients with Liver Cirrhosis: Friend or Foe? *Dig Dis Sci.* 2023 Jun;68(6):2237-2246. Aiza-Haddad I, Cisneros-Garza LE, Morales-Gutiérrez O, Malé-Velázquez R, Rizo-Robles MT, Alvarado-Reyes R, et al. Guidelines for the management of coagulation disorders in patients with cirrhosis. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2024 Jan-Mar;89(1):144-62.
3. Plante MM, Wolf EB, Chirila RM. What are the management considerations for venous thromboembolic events in patients with cirrhosis? *Cleve Clin J Med.* 2024 Feb 2;91(2):86-8.
4. O'Shea RS, Davitkov P, Ko CW, Rajasekhar A, Su GL, Sultan S, Allen AM, Falck-Ytter Y. AGA Clinical Practice Guideline on the Management of Coagulation Disorders in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2021 Nov;161(5):1615-27.e1.
5. Zhang Z, Zhao Y, Li D, Guo M, Li H, Liu R, Cui X. Safety, efficacy and prognosis of anticoagulant therapy for portal vein thrombosis in cirrhosis: a retrospective cohort study. *Thromb J.* 2023 Jan 30;21(1):13.
6. Muscente F, De Caterina R. The new in anticoagulation: factor XI inhibitors. *Eur Heart J Suppl.* 2023 Apr 21;25(Suppl B):B65-B68.
7. Perera V, Abelian G, Li D, Wang Z, Zhang L, Lubin S, Bello A, Murthy B. Single-Dose Pharmacokinetics of Milvexian in Participants with Normal Renal Function and Participants with Moderate or Severe Renal Impairment. *Clin Pharmacokinet.* 2022 Oct;61(10):1405-16.



SB tipa 2 + SŽB – zmanjša tveganje za SŽ umrljivost^{1,5}

Jardiance®
(empagliflozin)

Jardiance® (empagliflozin)