

# **SRDCE, CÉVY A JÁTRA** **JÁTRA A ATEROSKLERÓZA**

**Jan Piňha, Interní klinika 2. LF FN Motol/Laboratoř pro výzkum  
aterosklerózy IKEM, Praha, ČR**

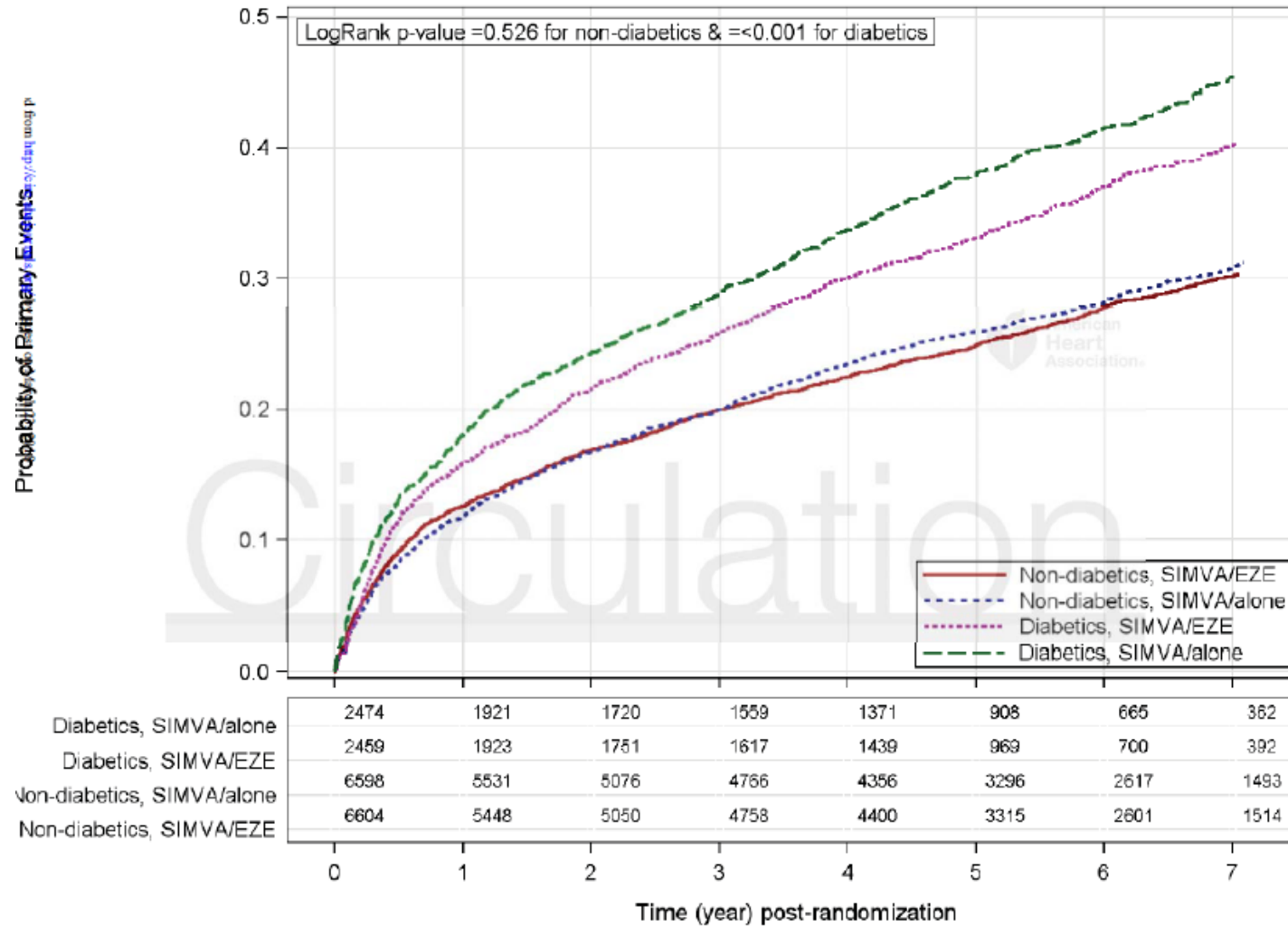
**ČKS, 14.5. 2019, ČIS, SÁL BRNO**

**8:30-9:30 Kardiak v ordinaci různých interních oborů**

# **OBSAH**

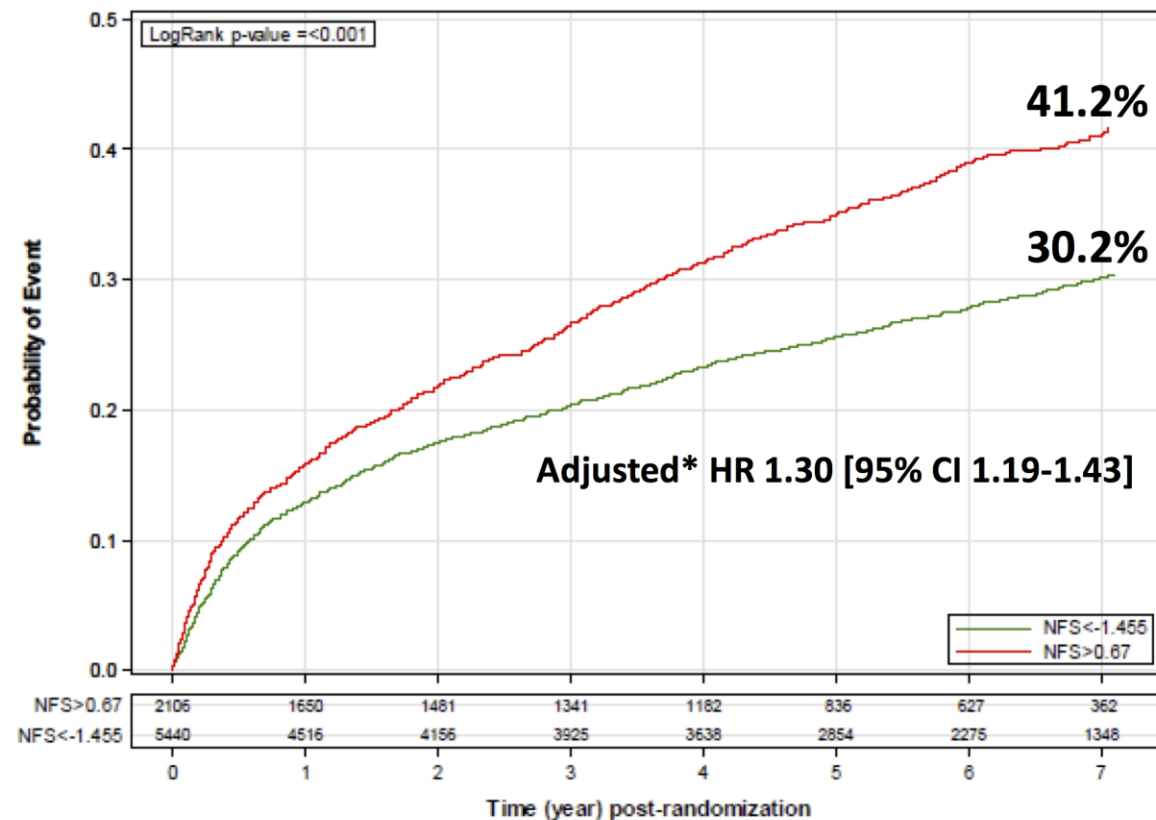
- **STUDIE IMPROVE-IT A VZOREC POSTIŽENÍ JATER**
- **PATOFYZIOLOGICKÉ POZNÁMKY**
- **JÁTRA A RIZIKO KVO - POSTUP V BĚŽNÉ PRAXI**
- **SOUHRN/PERSPEKTIVY**

# STUDIE IMPROVE-IT: KOMBINACE SIMVASTATINU A EZETIMIBU U PACIENTŮ S AKS A DM



Giugliano RP et al. IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators . Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With vs. Without Diabetes: Results from IMPROVE-IT. Circulation. 2017 Dec 20.

# STUDIE IMPROVE-IT: PACIENTI S AKS A JATERNÍM POSTIŽENÍM



Abbreviations: K-M, Kaplan-Meier; HR, hazard ratio; NFS, NAFLD Fibrosis Score; 95% CI, 95% confidence interval

<sup>1</sup>Primary endpoint was defined as a composite of cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction (MI), unstable angina, coronary revascularization with PCI or CABG  $\geq$  30 days post-randomization, or non-fatal stroke

<sup>2</sup>NFS categorization: high NFS > 0.67 (shown in red) vs. low NFS < -1.455 (shown in blue)

\*Cox proportional hazards regression model adjusted for age, race, hypertension, current smoking, prior percutaneous coronary intervention (PCI), and a history of congestive heart failure (CHF)

Simon TG et al. Corey KE, Cannon CP, Blazing M, Park JG, O'Donoghue ML, Chung RT, Giugliano RP. The nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) fibrosis score, cardiovascular risk stratification and a strategy for secondary prevention with ezetimibe. *Int J Cardiol.* 2018. pii: S0167-5273(18)30660-0.

# NFS: VZOREC FIBROTICKÉHO POSTIŽENÍ JATER

## Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis SCORE (NFS)

**NFS** =  $-1,675 + 0,037 \times \text{věk (roky)} + 0,094 \times \text{body mass index (kg/m}^2\text{)} + 1,13 \times (\text{vyšší lačná glykemie/diabetes mellitus [ano=1, ne=0]}) + 0,99 \times (\text{AST/ALT}) - 0,013 \times \text{trombocyty (x10}^9\text{/L)} - 0,66 \times \text{albumin (g/dL)}$ .

**Vhodné méně než -1,45**

**Rizikové NFS více než 0,67**

# National Health and Nutrition

## Examination Survey 3 (NHANES III)

n=20 050

n=2 515 NAFLD

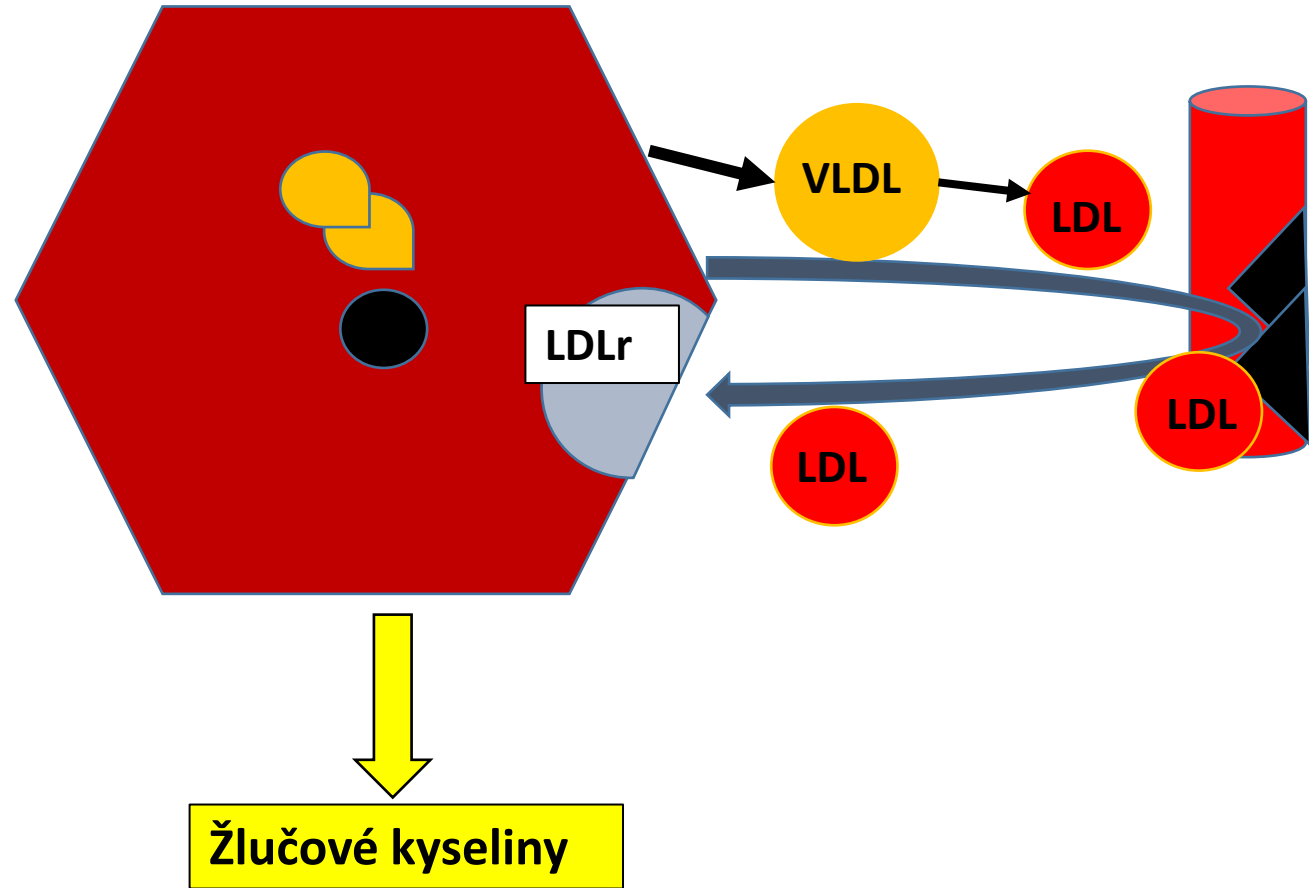
Doba sledování 207 měsíců (medián)

Zemřelo 30 % (724) osob s NAFLD

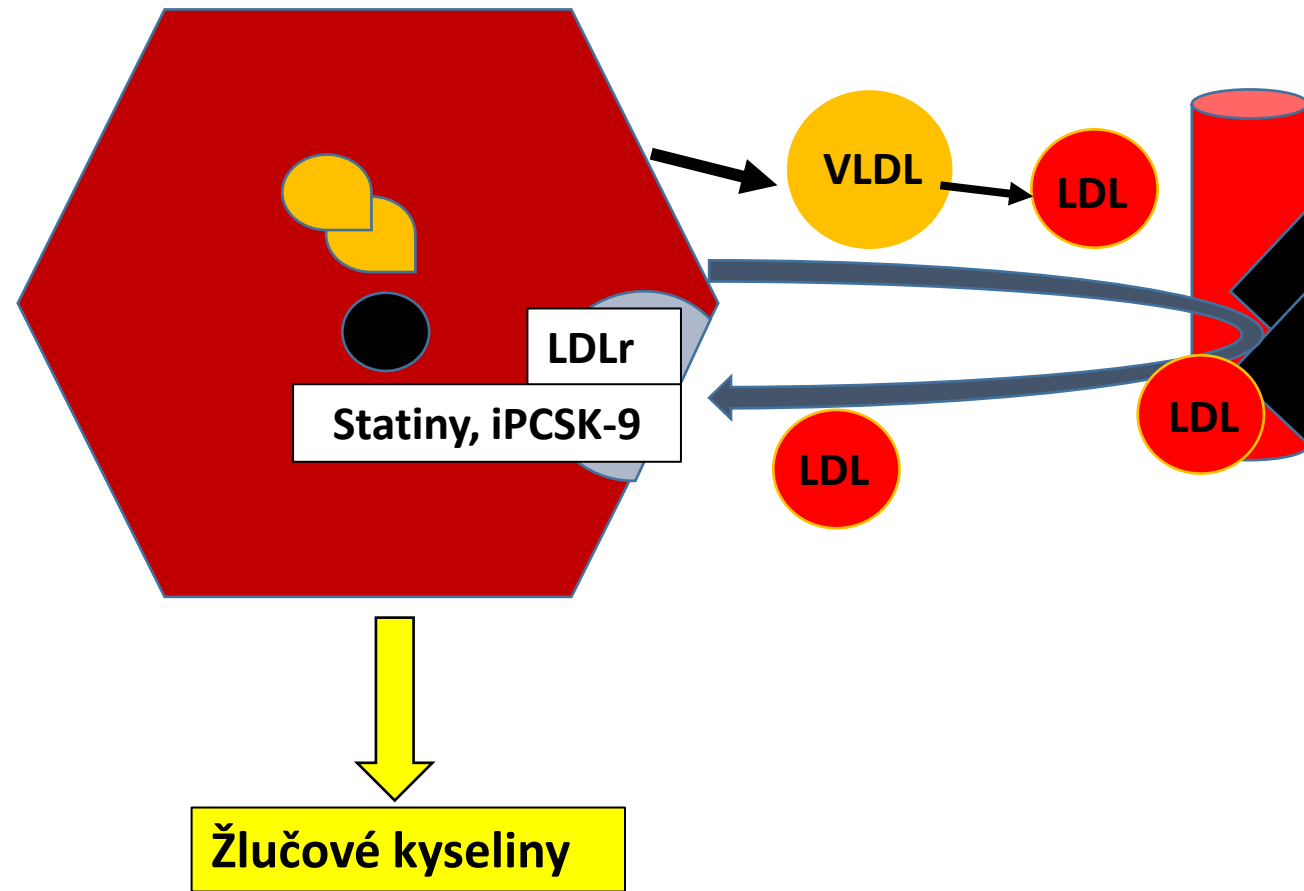
## NEZÁVISLÉ PREDIKTORY MORTALITY, VČETNĚ NFS STUDIE NHANES III

NFS as a continuous predictor			
NFS	1.062	0.997 to 1.131	0.0599
Age, years	1.076	1.067 to 1.084	<0.0001
Male	1.424	1.228 to 1.65	<0.0001
Black	1.236	1.035 to 1.476	0.0193
Hypertension	1.398	1.196 to 1.635	<0.0001
Diabetes	1.709	1.44 to 2.028	<0.0001
CHF	1.781	1.391 to 2.279	<0.0001
Stroke	1.845	1.374 to 2.478	<0.0001
Smoking	1.748	1.471 to 2.076	<0.0001
Conventional NFS thresholds for high and low			
High NFS	1.372	1.073 to 1.755	0.0118
Low NFS	0.917	0.768 to 1.096	0.3407
Age, years	1.077	1.069 to 1.085	<0.0001
Male	1.441	1.242 to 1.672	<0.0001
Black	1.242	1.042 to 1.481	0.0156
Hypertension	1.404	1.201 to 1.642	<0.0001
Diabetes	1.694	1.433 to 2.003	<0.0001
CHF	1.768	1.382 to 2.261	<0.0001
Stroke	1.845	1.376 to 2.475	<0.0001
Smoking	1.741	1.467 to 2.067	<0.0001
Best NFS threshold of 0.8			
NFS (0.8)	1.411	1.085 to 1.834	0.0102
Age, years	1.078	1.071 to 1.086	<0.0001
Male	1.438	1.241 to 1.667	<0.0001
Black	1.251	1.05 to 1.49	0.0121
Hypertension	1.406	1.202 to 1.644	<0.0001
Diabetes	1.745	1.487 to 2.047	<0.0001
CHF	1.783	1.394 to 2.282	<0.0001
Stroke	1.872	1.396 to 2.509	<0.0001
Smoking	1.738	1.465 to 2.064	<0.0001

# HEPATOCYTY

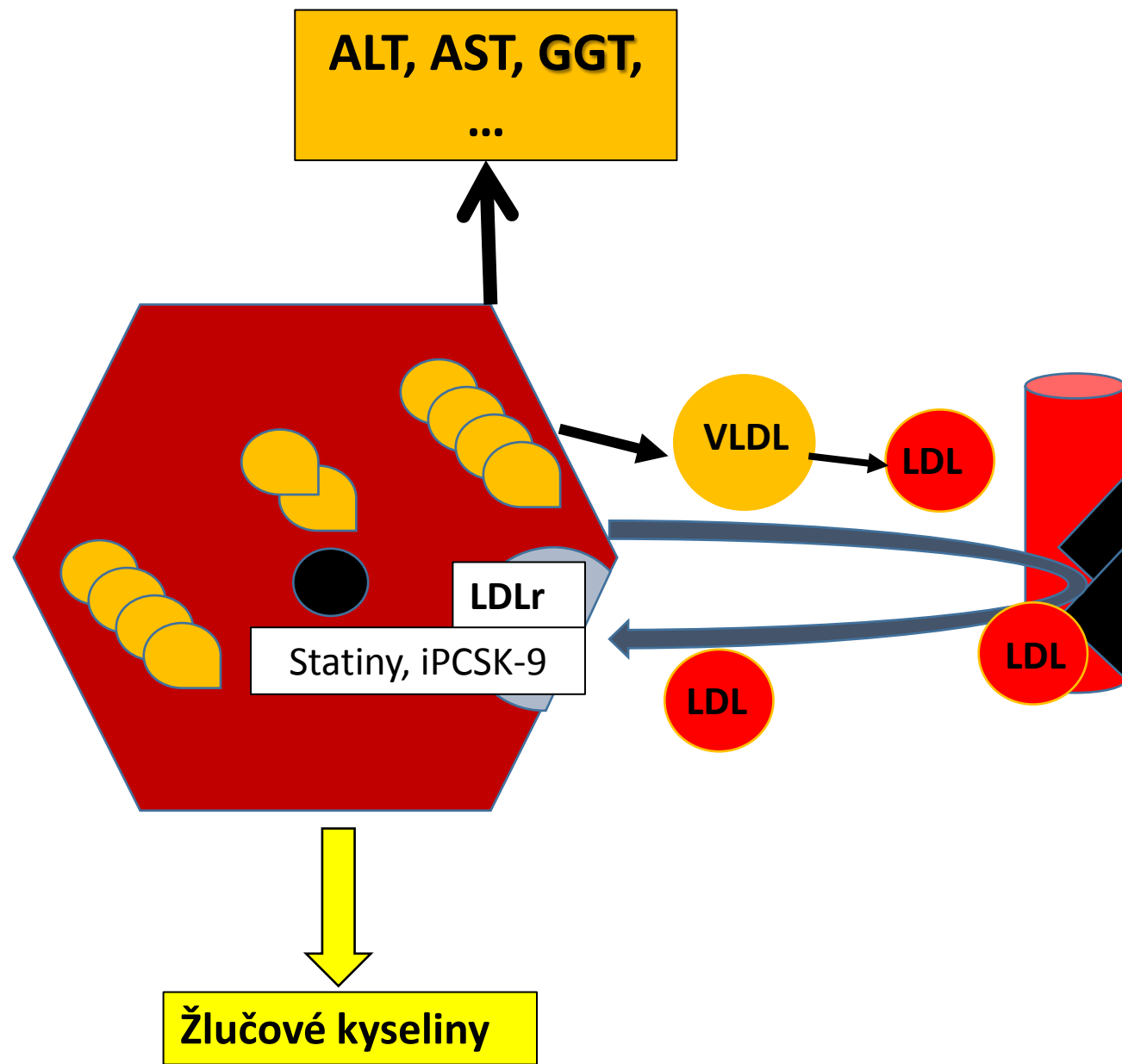


# HEPATOCYTY





# HEPATOCYTY



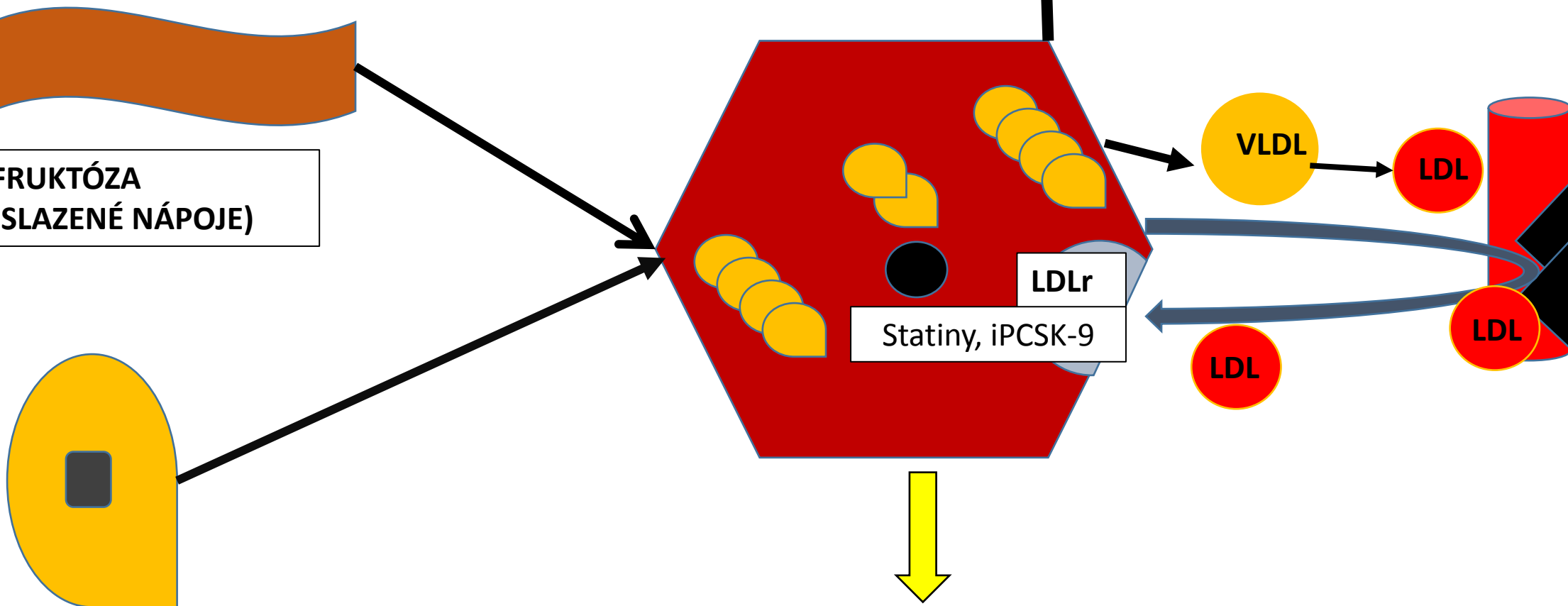
# HEPATOCYTY

ALT, AST, GGT,  
...

FRUKTÓZA  
(SLAZENÉ NÁPOJE)

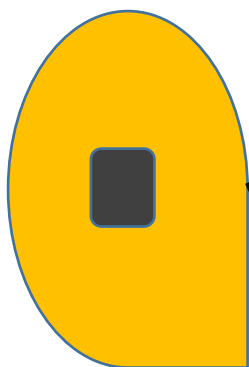
VOLNÉ MASTNÉ KYSELINY  
(CENTRÁLNÍ/VISCERÁLNÍ  
TUK)

Žlučové kyseliny

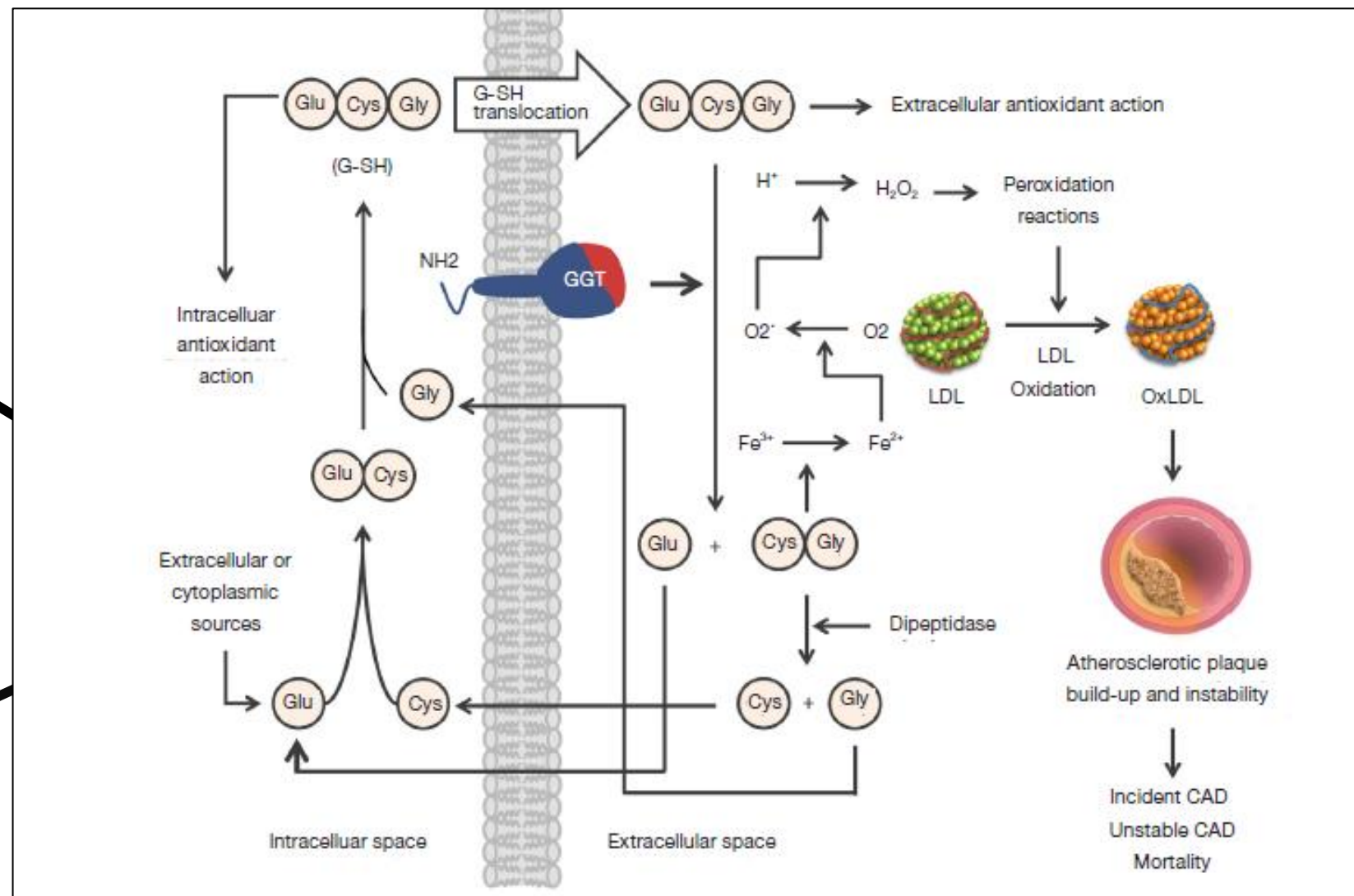


# HEPATOCYTY

FRUKTÓZA  
(SLAZENÉ NÁPOJE)

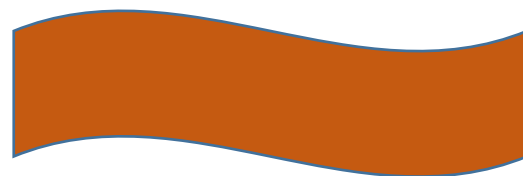


VOLNÉ MASTNÉ KYSELINY  
(CENTRÁLNÍ/VISCERÁLNÍ  
TUK)

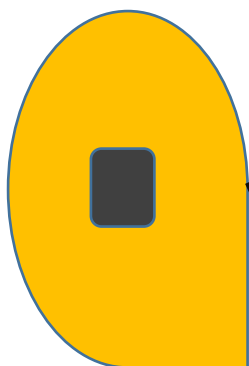


Ndrepepa G, et al. Gamma-glutamyl transferase and the risk of atherosclerosis and coronary heart disease. Clin Chim Acta. 2018;476:130-138.

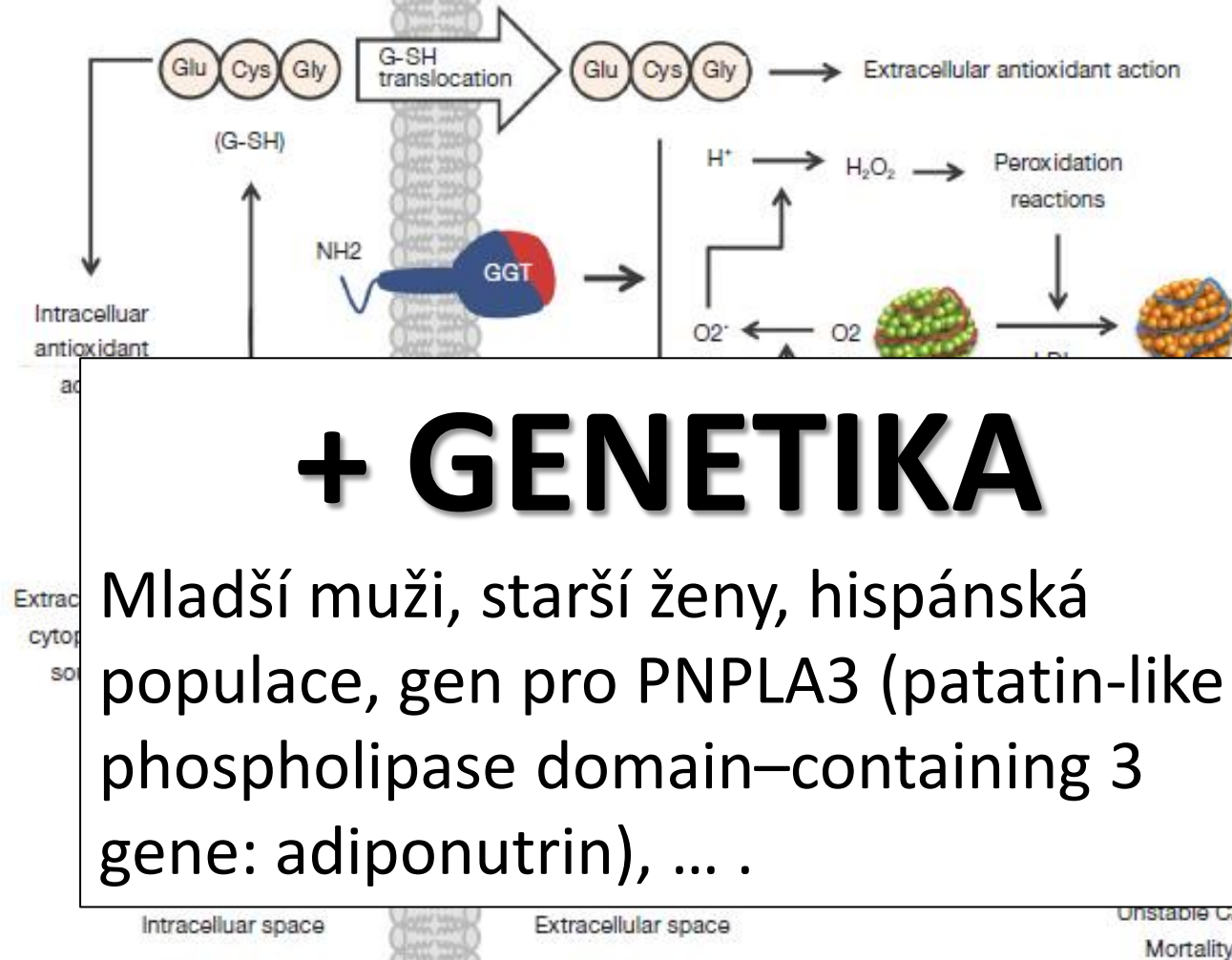
# HEPATOCYTY



FRUKTÓZA  
(SLAZENÉ NÁPOJE)



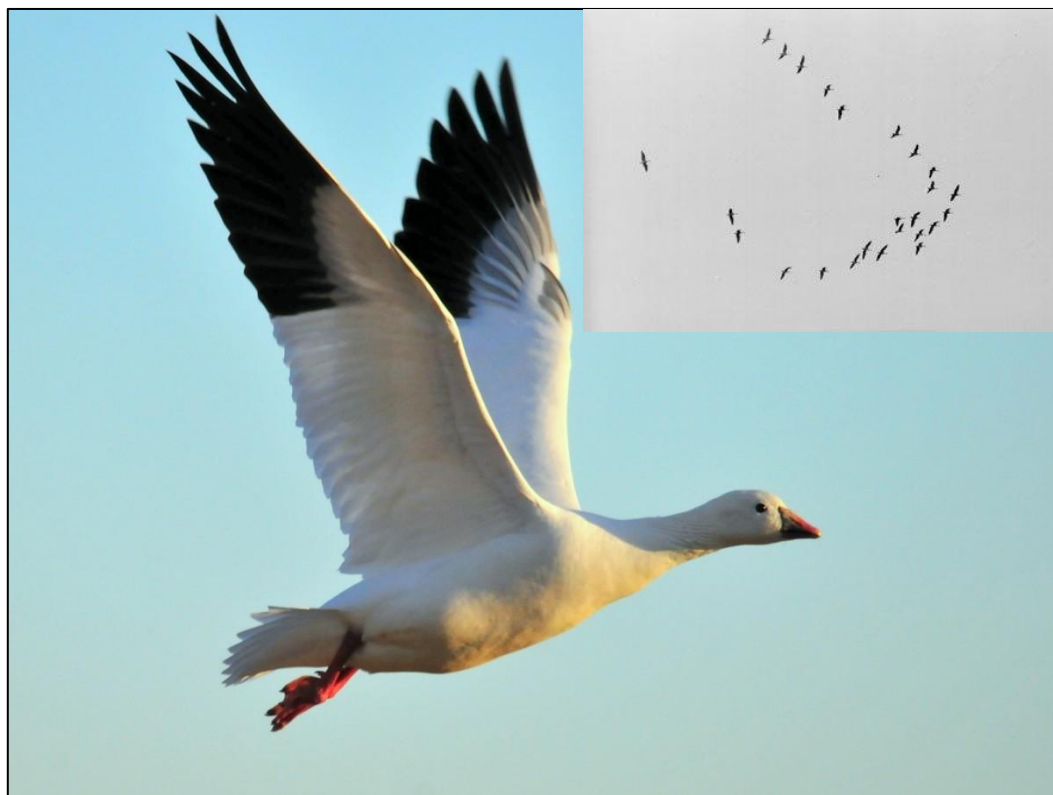
VOLNÉ MASTNÉ KYSELINY  
(CENTRÁLNÍ/VISCERÁLNÍ  
TUK)



Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Human fatty liver disease: old questions and new insights. Science. 2011 Jun 24;332(6037):1519-23.

## Stěhovaví ptáci:

Střádání tuku v játrech jako energetická zásoba na dlouhé lety



## Foie gras: ztučnělá játra.

Při produkci „foie gras“ je ptákům do žaludku vpravena krmná směs v množství větším, než je potřebná denní nutriční dávka. ...  
Jaterní tkáň je pod tíhou neustálého překrmování nahrazována tukovou tkání.

Pro dosažení větší účinnosti krmení bývají ptáci omezeni v pohybu.

[https://cs.wikipedia.org/wiki/Foie\\_gras](https://cs.wikipedia.org/wiki/Foie_gras)

X





# TEN, JEHOŽ ZACHRAŇUJME PŘED KVO/JATERNÍ CIRHÓZOU



Body mass index: 36 kg\*m<sup>-2</sup>

Obvod pasu – 116 cm

Systolický krevní tlak – 140 mm Hg

Celkový cholesterol – 5,1 mmol/L

Triglyceridy – 2,2 mmol/L

HDL cholesterol - 0,98 mmol/L

LDL cholesterol – 3,0 mmol/L

Glykémie – 6,1 mmol/l

+

***ALT- 1,9 ukat/l ?***

***AST- 1,8 ukat/l ?***

***GGT-2,0 ukat/l ?***

# JAK JEDNODUŠE DIAGNOSTIKOVAT JATERNÍ STEATÓZU V BĚŽNÉ AMBULANCI ?

- **Obvod pasu více než 80 cm u žen, více než 94 cm u mužů (88/102 cm)**
  - **Triglyceridy vyšší než 1,7 mmol/l**
  - HDL cholesterol nižší než 1,3 mmol/l u žen, než 1,1 mmol/l u mužů
  - Glykémie nad 5,6 mmol/l
  - Krevní tlak – více než 130/85 mm Hg
- +
- **VYŠŠÍ JATERNÍ TESTY (ALT, GGT)**

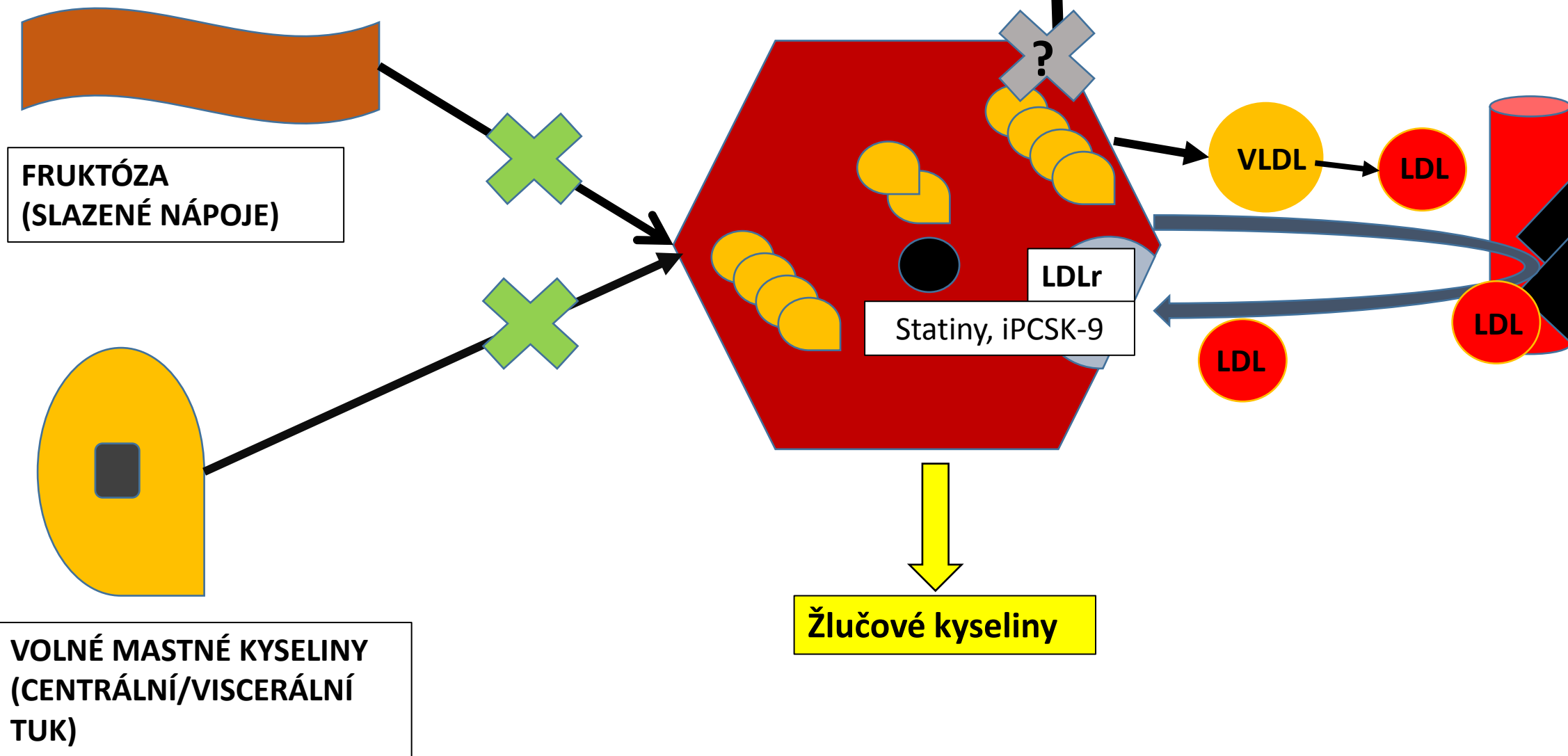
# HEPATOCYTY

ALT, AST, GGT,  
...

FRUKTÓZA  
(SLAZENÉ NÁPOJE)

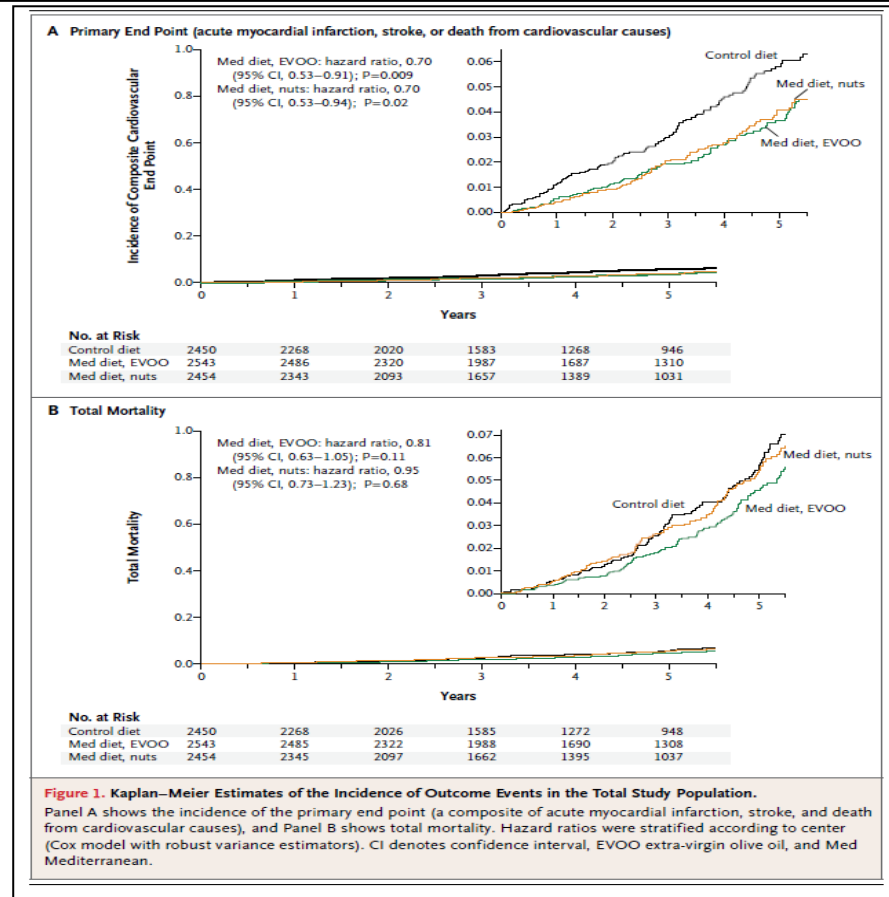
VOLNÉ MASTNÉ KYSELINY  
(CENTRÁLNÍ/VISCERÁLNÍ  
TUK)

Žlučové kyseliny





# STUDIE PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea)



- Přes očekávaný pokles jaterní lipotoxicity a zlepšení jaterních funkcí u osob s NAFLD, výrazné stopy metabol(om)ických charakteristik NAFLD zůstávají.
- Papandreou C, Bullò M, Tinahones FJ, Martínez-González MÁ, Corella D, Fragkiadakis GA, López-Miranda J, Estruch R, Fitó M, Salas-Salvadó J. Serum metabolites in non-alcoholic fatty-liver disease development or reversion; a targeted metabolomic approach within the PREDIMED trial. *Nutr Metab (Lond)*. 2017;14:58

# TERAPEUTICKÉ MOŽNOSTI KVO/NAFLD A JEJICH ÚSPĚŠNOST

	KARDIOVASKULÁRNÍ ONEMOCNĚNÍ	NEALKOHOLICKÁ STEATOSA, STEATOHEPATITIDA
<b><u>DIETNÍ OPATŘENÍ (OMEZENÍ JEDNODUCHÝCH CUKRŮ + ALKOHOLU) + ZVÝŠENÁ FYZICKÁ AKTIVITA + <u>BARIATRICKÁ CHIRURGIE</u></u></b>	++	+
<b><u>STATINY</u></b>	+++	+?
<b>METFORMIN, GLP1 AGONISTÉ, FIBRÁTY, EZETIMIB, OMEGA 3 MK, SNÍŽENÝ PŘÍJEM JEDNODUCHÝCH CUKRŮ</b>	+ - ?	+ - ?
<b>THIAZOLIDINDIONY, VITAMIN E, KYSELINA URSODEOXYCHOLOVÁ ...</b>	+ - ?	++
<b>INHIBITORY APOLIPOPROTEINU CIII</b>	+ - ?	- ?
<b>ZCELA NOVÉ LÉKY (AGONISTÉ RECEPTORU FARNESOID X: KYS. OBETICHOLOVÁ, .... )</b>	+ ?	+ ?

# STATINY A VYŠŠÍ JATERNÍ TESTY: STUDIE GREACE

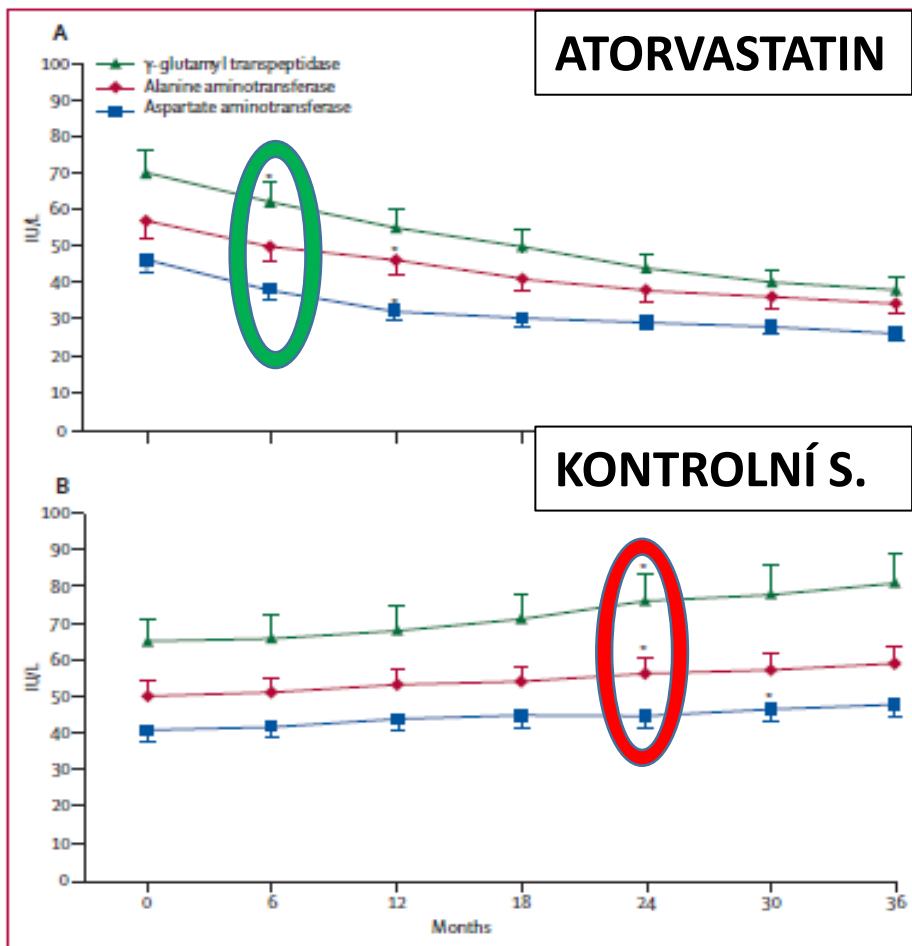
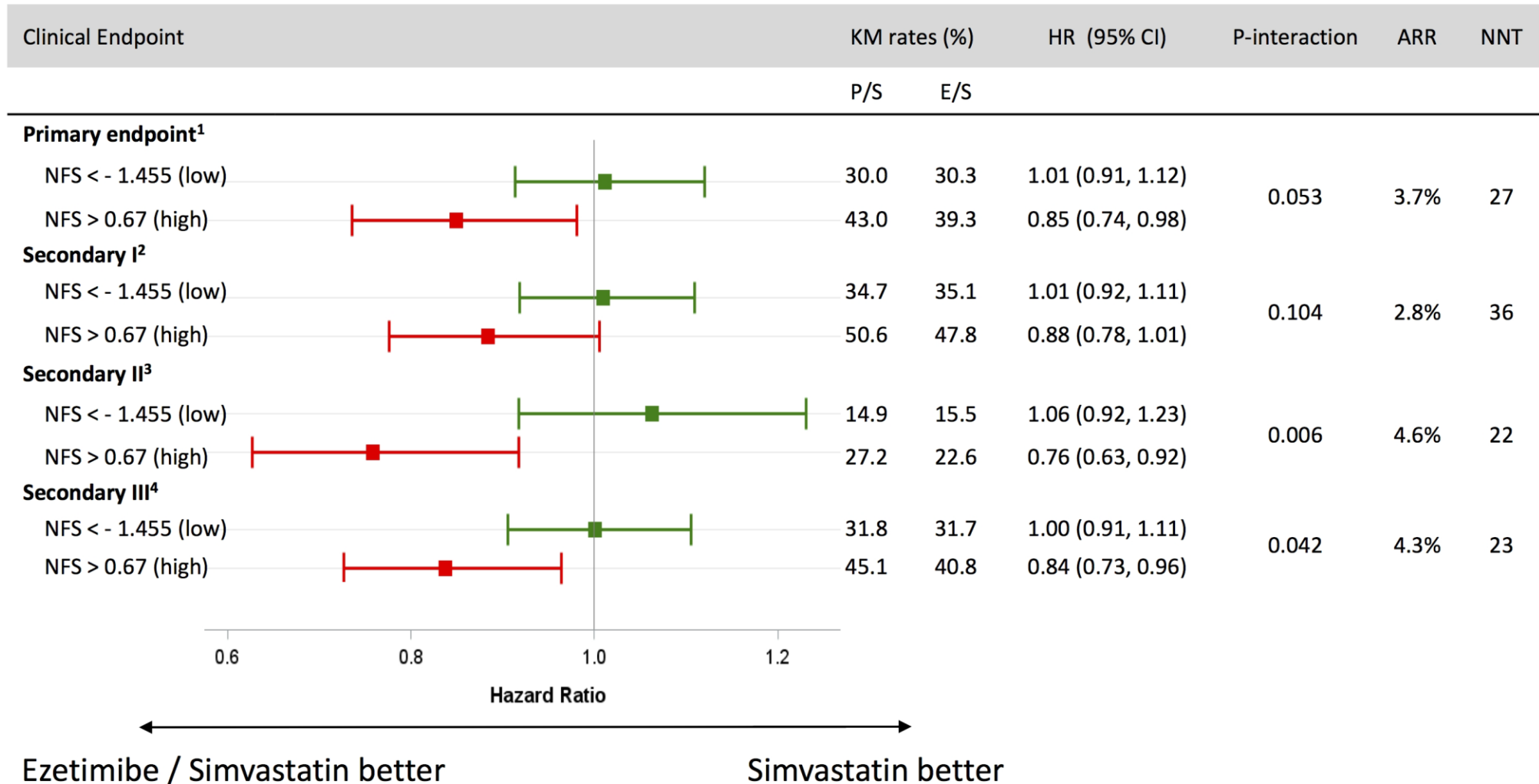


Figure 2: Enzyme activity during 3-year follow-up in patients with raised liver enzymes (A) Patients on statin treatment (n=227). (B) Patients not on statin treatment (n=210). ALT=alanine aminotransferase. AST=aspartate aminotransferase. GGT=γ-glutamyl transpeptidase. \*Time when differences became significant (p<0.05) compared with baseline. By the end of the study, all differences were p<0.0001 in patients on statins. In patients not on statin treatment, differences compared with baseline were 0.001, 0.003, and 0.01 for GGT, ALT, and AST, respectively.

KV příhody proběhly u 22 (10%) z 227 léčených pacientů s vyššími jaterními testy (3,2/100 paciento-roků) a u 63 (30 %) z 210 pacientů s vyšším jaterním testy bez léčby (10 příhod/100 paciento-roků); relativní riziko pokleslo o 68 %. Léčba byla efektivnější (p=0,0074) než u 653 pacientů s normálními jaterními testy 90 (14%), 4,6/ 100 paciento-roků, 117 (23%) u 510 pacientů bez léčby (7,6/100 paciento-roků); relativní riziko pokleslo o 39 %. Sedm (<1%) z 880 pacientů přerušilo léčbu pro elevaci jaterních testů nad 3násobek referenčních hodnot.

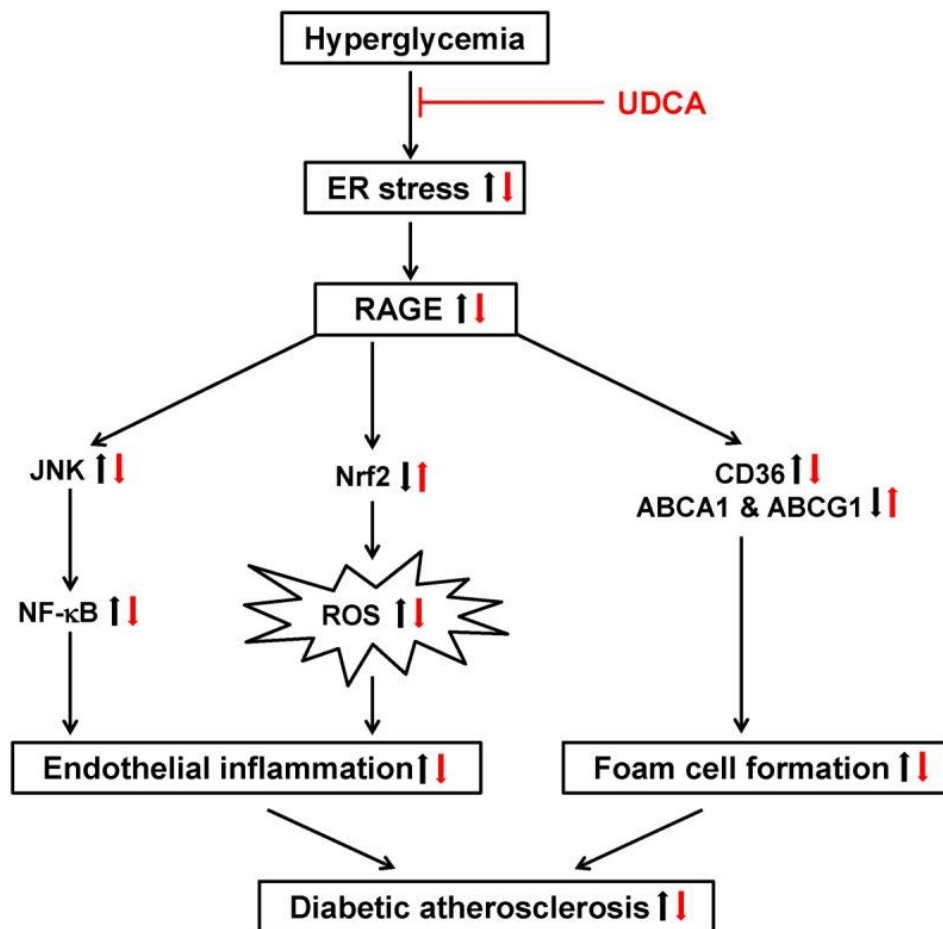
Athyros VG et al. , GREACE Study Collaborative Group. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. Lancet. 2010;376(9756):1916-22

# LÉČBA DUÁLNÍ HYPOLIPIDEMICKOU TERAPIÍ (SIMVASTATIN/EZETIMIB) DLE NFS- STUDIE IMPROVE-IT



Simon TG et al. Corey KE, Cannon CP, Blazing M, Park JG, O'Donoghue ML, Chung RT, Giugliano RP. The nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) fibrosis score, cardiovascular risk stratification and a strategy for secondary prevention with ezetimibe. *Int J Cardiol.* 2018. pii: S0167-5273(18)30660-0.

## KYSELINA URSODEOXYCHOLOVÁ PROTI (DIABETICKÉ) ATEROSKLERÓZE ?



## KYSELINA URSODEOXYCHOLOVÁ PROTI (PREKLINICKÉ) ATEROSKLERÓZE ?

	Before therapy (N=30)	After therapy (N=30)	P
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30.8±4.7	30.5±4.6	0.134
Waist circumference (cm)	106±11.1	105.9±11.6	0.854
HOMA	3.4±1.9	2.8±1.6	0.041
AST (U/dl)	49 (37–66)	28.5 (24–31.5)	0.001
ALT (U/dl)	84 (59–118.5)	38 (26.5–48)	0.001
GGT (U/dl)	47 (32.5–65)	27.5 (22–36)	0.001
ALP (U/dl)	80.5 (65.5–100)	88 (71.5–106.5)	0.234
TG (mg/dl)	138.7±46.7	129±45.1	0.194
TK (mg/dl)	190.3±22.6	186.9±28.4	0.448
LDL (mg/dl)	118.1±20.3	113.9±26.8	0.368
HDL (mg/dl)	42.9±7.1	45.5±9.8	0.037
VLDL (mg/dl)	26.9±9.2	26.3±8.5	0.696
Apo A1 (mg/dl)	127.6±17.7	135.9±22.2	0.026
Apo B (mg/dl)	102.50±29.9	102.57±25.05	0.986
Apo B/A1 ratio	0.81±0.25	0.74±0.22	0.078
CIMT (mm)	0.559±0.152	0.479±0.121	0.001

Chung J, et al. Ursodeoxycholic Acid (UDCA) Exerts Anti-Atherogenic Effects by Inhibiting RAGE Signaling in Diabetic Atherosclerosis. PLoS One. 2016;11(1):e0147839. Ozel Coskun BD et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2015;27(2):142-9.

**JAK LÉČIT DYSLIPIDÉMIE při VYŠŠÍCH JATERNÍ TESTECH (ALT, GGT), DO 3NÁSOBKU REFERENČNÍCH HODNOT:**

- **DÁLE DOPORUČENÉ POSTUPY (HON NA LDL CHOLESTEROL ...)**
- **NEVYSAZOVAT STATINY, ANI OSTATNÍ HYPOLIPEMIKA**
- **MOTIVOVAT PACIENTY OPAKOVANĚ K REŽIMOVÝM OPATŘENÍM (VČETNĚ OMEZENÍ ALKOHOLU)**
- **EVIDOVAT PACIENTY PRO MOŽNOU BUDOUCÍ LÉČBU**

# DĚKUJI ZA POZORNOST

(definice nealkoholické jaterní steatózy ?)

