

# Hepatoprotektívne účinky empagliflozínu v liečbe pacientov s diabetes mellitus 2. typu

## Hepatoprotective effects of empagliflozin in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus

Peter Galajda, Marián Mokáň

I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin

✉ **prof. MUDr. Peter Galajda, CSc.** | peter.galajda@uniba.sk | www.unm.sk

Doručené do redakcie | Received 1. 8. 2025

Prijaté po recenzii | Accepted 16. 9. 2025

### Abstrakt

Inhibítory sodíko-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i), resp. gliflozíny, sú modernou a preferovanou skupinou antidiabetických liekov v liečbe pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) s významným kardioprotektívnym a nefroprotektívnym benefitom. Liečbou gliflozínmi sa priaznivo ovplyvňujú všetky zložky kardio-reno-hepato-metabolického syndrómu. V experimentálnych štúdiách podávanie SGLT2i redukuje množstvo hepatálneho tuku inhibíciou génov pre lipogézu de novo a aktiváciou génov pre oxidáciu mastných kyselín. Imunomodulačným protizápalovým účinkom gliflozíny tlmia prejavy steatohepatitídy. V klinických štúdiách s empagliflozínom u pacientov s DM2T a metabolickou dysfunkciou asociovanou s tukovou chorobou pečene sa potvrdil priaznivý účinok liečby na redukcii tuku v pečeni, pokles indexu FIB4 spolu s poklesom aktivity transamináz.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus 2. typu (DM2T – empagliflozín – hepatoprotektívny benefit – inhibítory sodíko-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i) – kardio-reno-hepato-metabolický syndróm – metabolická dysfunkcia asociovaná s tukovou chorobou pečene

### Abstract

Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors, gliflozins are a modern and preferred class of diabetic medications in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus with important cardioprotective and nephroprotective benefit. Treatment with gliflozine has beneficial effect for every components of cardiovascular-kidney-liver-metabolic syndrome. In experimental studies using of SGLT-2 inhibitors is associated with reduction of hepatic fat due to inhibition of genes for lipogenesis de novo and activation of genes for fatty acid oxidation. Signs of steatohepatitis are reduced due to immunomodulative antiinflammatory effects of gliflozines. In clinical studies with empagliflozin in patients with type 2 diabetes and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease was confirmed beneficial effect for reduction of hepatic fat and FIB-4 index together with decreased transaminase activity.

**Key words:** cardiovascular-kidney-liver-metabolic syndrome – empagliflozin – hepatoprotective benefit – metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease – sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors – type 2 diabetes mellitus

### Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je významným rizikovým faktorom vzniku kardiovaskulárnych (KV) ochorení (KVO), vrátane srdcového zlyhávania, chronickej obličkovej choroby (Chronic Kidney Disease – CKD), ako aj steatotickej choroby pečene. Pre tento komplex ochorení sa v súčasnosti používa termín kardio-reno-hepa-

to-metabolický (Cardio-Reno-Hepato-Metabolic – CRHM) syndróm [1].

Termín metabolická dysfunkcia asociovaná s tukovou chorobou pečene (Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease – MASLD) nahradil donedávna používaný termín nealkoholová tuková choroba pečene (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease – NAFLD), his-

tologicky definovaný ako prítomnosť steatózy vo > 5 % hepatocytov bez poškodenia hepatocytov. MASLD je definovaná ako prítomnosť tukovej choroby pečene a aspoň jedného kardiometabolického rizikového faktora, akú sú prediabetické stavy, DM2T, aterogénna dyslipidémia, alebo artériová hypertenzia pri absencii príjmu signifikantného množstva alkoholu a iných príčin steatózy heparu. Závažnejšou manifestáciou ochorenia je metabolická dysfunkcia asociovaná so steatohepatítidou (Metabolic dysfunction–Associated SteatoHepatitis – MASH), pôvodne nazývaná ako nealkoholová steatohepatitída (NonAlcoholic SteatoHepatitis – NASH), ktorá je rizikovým faktorom rozvoja fibrózy a cirhózy pečene, spojených so zvýšeným rizikom vzniku hepatocelulárneho karcinómu. V prípade MASH, okrem dokázanej steatózy vo > 5 % hepatocytov, sú prítomné aj známky zápalu s poškodením hepatocytov s, alebo bez fibrózy [2–4].

Prediabetické stavy a DM2T sa spájajú so zvýšenou incidenciou MASLD a MASH, pričom zvýšené hladiny transamináz korelujú so zvýšeným indexom telesnej hmotnosti (Body Mass Index – BMI), obvodom pásu a hladinou triacylglycerolov a so zníženou hladinou HDL-cholesterolu. U viac ako 70 % pacientov s DM2T sa vyskytuje MASLD, u viac ako polovice sú prítomné známky MASH a u 12–20 % aj známky významnej fibrózy pečene (štádia  $\geq$  F2). DM2T sa považuje za hlavný rizikový faktor rozvoja MASH zodpovedajúci za progresiu pečeneňového ochorenia. Okrem toho jedinci s významnou fibrózou pečene (štádia  $\geq$  F2), hlavne s DM2T, majú zvýšenú celkovú mortalitu, na ktorej sa podieľa nielen cirhóza pečene a hepatocelulárny karcinóm, ale aj vyššie riziko extrahepatálnych karcinómov, KVO a CKD [2,5].

V súvislosti s antidiabetickou liečbou DM2T sa veľká pozornosť venuje kardiálnemu a renálnemu benefitu modernej antidiabetickej liečby, zahŕňajúcej inhibítory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2i) a agonisty receptorov pre glukagónu podobný peptid 1 (GLP1-RA). V poslednej dobe sa skúma aj ich potenciálny hepatoprotektívny benefit, čo je významné aj v našich podmienkach, pretože Slovensko patrí medzi krajiny s najvyššou úmrtnosťou na cirhózu pečene.

### Zásady skríningu a diagnostiky MASLD

Skríning na MASLD by sa mal vykonávať u vysokorizikových skupín, zahŕňajúcich jedincov s obezitou, inzulinovou rezistenciou, DM2T, kardiometabolickými rizikovými faktormi, vekom nad 50 rokov, ktorí majú permanentne zvýšené hladiny transamináz ALT alebo AST > 0,5  $\mu$ kat/l v posledných 6 mesiacoch. Pôvodne navrhovaná hraničná hodnota transamináz > 0,66  $\mu$ kat/l je považovaná za nedostatočnú, pretože nepodchytil veľkú skupinu jedincov s MASLD [2,6]. Americká gastroenterologická spoločnosť navrhuje hranicu pre hladiny ALT > 0,48–0,55  $\mu$ kat/l pre mužov a > 0,32–0,42  $\mu$ kat/l pre ženy, ktoré sú asociované so zvýšenou mortalitou dôsledkom ochorenia pečene [7].

V rámci diagnostického algoritmu treba v prvom rade vylúčiť alkoholovú hepatopatiu na základe signifikantného požívania alkoholu, definovaného príjmom > 21 štandardných dávok alkoholu u mužov a > 14 štandardných dávok alkoholu u žien v priebehu týždňa v období predchádzajúcich 2 rokov, resp. aj ďalšie sekundárne príčiny tukovej choroby pečene. Za jednu štandardnú dávku sa považuje 10 gramov čistého etanolu, čo zodpovedá približne: 0,3 l piva (s obsahom alkoholu okolo 4–5 %), 1 dcl vína (s obsahom alkoholu okolo 12 %) alebo 1 štamperlíku (0,04 l) tvrdého alkoholu (napr. vodka, whisky, s obsahom okolo 40 %) [8].

Na vyhľadávanie rizikových jedincov sú k dispozícii neininvazívne skórovacie systémy využívajúce základné antropometrické a laboratórne vyšetrenia, ktoré umožňujú stanoviť riziko a odlišiť včasné štádia (steatóza bez fibrózy F0, mierna fibróza F1, stredná signifikantná fibróza F2) od neskorších štádií s rozvinutou a pokročilou fibrózou (F3), resp. cirhózou pečene (F4). Využívali sa viaceré indexy ako napr. FLI (Fatty Liver Index), vypočítaný na základe údajov pre obvod pásu, BMI, hladiny triacylglycerolov a hodnoty gamaglutamyltransferázy (GMT). V súčasnosti sa ale podľa ADA za najviac efektívne považuje skóre FIB4, zahŕňajúce vek, hladiny transamináz (ALT, AST) a počet trombocytov. Na základe vypočítania skóre FIB4 je možné stratifikovať pacientov podľa rizika rozvoja fibrózy pečene. Na výpočet skóre FIB4 je dostupná on-line kalkulačka, ale hodnoty transamináz AST a ALT sa musia uvádzať v U/l. Pri nízkom riziku (FIB4 < 1,3) sa odporúča vyšetrenie zopakovať za 2–3 mesiace. Pri vysokej pravdepodobnosti prítomnej pokročilej fibrózy (FIB4 > 2,67), ako aj pri intermediárnych hodnotách (1,3–2,67) sa odporúčajú ďalšie vyšetrenia dokazujúce jej prítomnosť. U pacientov s DM2T starších ako 65 rokov by sa mali používať vyššie hraničné hodnoty pre FIB4 (1,9–2,0 miesto 1,3), u mladších ako 35 rokov nie sú zatiaľ hraničné hodnoty FIB4 dostatočne validované [2,9,10]. Na Slovensku na stanovenie rizika je k dispozícii on-line hepkalkulačka, kde sa udávajú nasledujúce parametre: pohlavie, vek, telesná hmotnosť a výška, obvod pásu, obvod bokov, hodnoty GMT, transamináz (ALT, AST), hladina triacylglycerolov a počet trombocytov.

U pacientov s intermediárnym a vysokým rizikom sa v ďalšom kroku odporúčajú vyšetrenia na ďalšiu stratifikáciu rizika fibrózy. Najviac validovaná je tranzientná elastografia pomocou ultrasonografie s meraním tuhosti pečene (Liver Stiffness Measurement – LSM). Pri hodnotách LSM < 8,0 kPa je vylúčená pokročila fibróza pečene (štádia  $\geq$  F3–F4) a u týchto nízkorizikových diabetikov by sa malo vyšetrenie zopakovať každé 2 roky. Pri hodnotách LSM > 12 kPa ide o vysoké riziko pokročilej fibrózy, preto treba odporučiť ďalšie sledovanie pacienta u hepatológa, ktorý môže v indikovaných prípadoch zvážiť biopsiu pečene k definitívnej diagnóze [2,11,12]. V prípade nedostupnosti LSM môže byť podľa ADA alternatívnym vyšetrenie biomarkerov fibrózy z krvi, ako je test ELF (Enhanced Liver Fibrosis), zahŕňajúci vyšet-

renie kyseliny hyalurónovej (HA), N-terminálny peptid prokolagénu III (PIIINP) a tkanivový inhibitor metaloproteinázy 1 (TIMP1) podľa vzorca:  $2,278 + 0,851 \times \ln(\text{HA}) + 0,751 \times \ln(\text{PIIINP}) + 0,394 \times \ln(\text{TIMP-1})$ . Hodnoty ELF < 9,8 svedčia pre nízke riziko fibrózy pečene s odporúčaním kontroly po 2 rokoch (resp. skôr pri intermediárnych hodnotách medzi 9,2 a 9,7), kým hodnoty ELF  $\geq 9,8$  svedčia pre vysokú pravdepodobnosť prítomnosti MASH s pokročilou fibrózou ( $\geq \text{F3-F4}$ ) a sú indikáciou na sledovanie u hepatológa [2,13]. K posúdeniu fibrózy pečene sa môžu využiť aj ďalšie vyšetrenia ako shear wave elastografia (pSWE), dvojdimenzionálna shear wave elastografia (2D-SWE) a MR-elastografia (MRE), výhodná pre zachytenie včasných štádií fibrózy, alebo multiparametrické Fe-korigované T1 MRI (CT1 – multiparametric iron-corrected T1 MRI) [2,14].

### Antidiabetiká v liečbe MASLD u pacientov s diabetes mellitus 2. typu

Základným benefitom pre zlepšenie MASLD, spojeným s poklesom transamináz, je pokles telesnej hmotnosti, dobrá glykemická kontrola a liečba aterogénnej dyslipidémie. Pri všetkých štádiách choroby sa odporúča zmena životného štýlu v zmysle pravidelnej fyzickej aktivity, zdravej diéty a obmedzenia príjmu alkoholu. Dôležité je dosiahnuť pokles telesnej hmotnosti pri obezite a nadhmotnosti s využitím individuálne štruktúrovaného nutričného programu a fyzickou aktivitou, ktorý sa spája s KV-benefitom a zlepšením histologického nálezu v pečeni. K zlepšeniu pečenevého nálezu dochádza pri poklese telesnej hmotnosti aspoň o 5 %, ideálne však pri známkach fibrózy treba dosiahnuť pokles telesnej hmotnosti o > 10 %. Zlepšenie MASLD nastáva pri pravidelnom aeróbnom a rezistentnom cvičení. V strave by sa mali obmedziť nasaturované tuky a sacharidy. Najsilnejšie dôkazy na zlepšenie pečenevých parametrov má stredomorská diéta. K dosiahnutiu cieľného poklesu telesnej hmotnosti sa môžu využiť aj antiobezitická. Metabolická (bariatrická) chirurgia zlepšuje MASH, pričom u 10–80 % pacientov dochádza k zlepšeniu hepatálnej steatózy, u 50–65 % k redukcii zápalu a 30–40 % k zníženiu fibrózy. Znižuje sa aj riziko hepatocelulárneho karcinómu. Metabolická chirurgia sa však neodporúča v neskorých štádiách s dekompenzovanou cirhózou pre vysoké riziko komplikácií, ako sú encefalopatia a krvácanie z ezofageálnych varixov. KV-riziko u pacientov s MASLD priaznivo ovplyvňujú statíny, indikované aj v štádiu kompenzovanej cirhózy, ale v prípade dekompenzovanej cirhózy pečene sú iba limitované dáta o ich účinnosti a bezpečnosti [2].

Aktuálne podľa medzinárodných štandardov je v liečbe obeznych pacientov s DM2T s MASLD najviac preferovaná liečba GLP1-RA s dokázaným benefitom. GLP1-RA sú účinné v znižovaní telesnej hmotnosti a poklese hladiny transamináz, ako aj v zlepšení parametrov steatózy [2]. Boli publikované dve randomizované klinické štúdie (Randomized Clinical Trial – RCT) štúdie sledujúce aj vplyv liečby GLP1-RA na parametre steatohepatitídy

dy získané biopsiou pečene, v ktorých sa liečba liraglutidom spájala so zlepšením parametrov steatohepatitídy a oddialením progresie fibrózy [15] a liečba semaglutidom spájala s redukciami známkov steatohepatitídy a spomalením progresie do pečenevej fibrózy počas 72 týždňov sledovania [16]. Metaanalýza 8 klinických štúdií, zahŕňajúcich celkovo 2 413 pacientov s MASLD, resp. MASH potvrdila, že 24-týždňová liečba semaglutidom sa spája so štatisticky významným poklesom transamináz (ALT, AST), redukcii množstva tuku v pečeni o 4,97 % a tuhosti pečene hodnotenej viscerálnou elastometriou o 0,96 kPa [17]. Metaanalýza 3 RCT štúdií, zahŕňajúcich 458 pacientov s MASLD, resp. MASH, u ktorých bola vykonaná aj biopsia pečene, sa liečba semaglutidom spájala s redukciami steatózy pečene, lobulárneho zápalu a množstva balónových hepatocytov, pričom histologické štádium fibrózy nebolo touto liečbou ovplyvnené. Laboratórne bol zaznamenaný pokles transamináz (ALT, AST), sonograficky sa potvrdilo zníženie množstva tuku v pečeni o 4,96 % a elastometricky aj redukcia tuhosti pečene o 0,48 kPa [18]. V súčasnosti prebieha randomizovaná multicetrická klinická štúdia **ESSENCE** (Effect of Semaglutide in Subjects With Non-cirrhotic Non-alcoholic Steatohepatitis), hodnotiacia účinok subkutánne podávaného semaglutidu 2,4 mg 1-krát týždenne u dospelých so steatohepatitídou spojenou s metabolickou dysfunkciou so stredne pokročilou až pokročilou fibrózou pečene. Prvá etapa štúdie sa aktuálne vyhodnocuje s predbežným výsledkom priaznivého hepatoprotektívneho účinku liečby semaglutidom, druhá etapa má byť ukončená v roku 2029 [19]. V prípade tirzepatidu, duálneho agonistu receptorov pre GLP1 a GIP, sú známe dôkazy o redukcii steatózy a nedávno bola publikovaná štúdia s potvrdením jeho priaznivého vplyvu na rezolúciu steatohepatitídy [20]. Najnovší duálny agonista glukagónu a receptora GLP1 survodutid je tiež nádejný v liečbe MASH, keďže stimulácia glukagónu zvyšuje energetický výdaj v tele a má priamy vplyv na pečeň, čo potenciálne prispieva k zlepšeniu fibrózy [21].

Liečba pioglitazónom sa spája so zlepšením parametrov steatohepatitídy, spolu s glykémiou a lipidogramom, u pacientov s prediabetickými stavmi a DM2T, ako aj u nediabetických pacientov. Metaanalýza doterajších štúdií potvrdila v súvislosti s liečbou pioglitazónom rezolúciu prejavov steatózy, spomalenie progresie do fibrotického štádia, ako aj zlepšenie fibrózy pečene. Pri indikácii liečby však treba zobrať do úvahy zvýšené riziko fraktúr, zhoršenia srdcového zlyhávania u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyháváním. Takisto varovanie medzinárodných liekových agentúr o mierne zvýšenom riziku karcinómu močového mechúra nebolo doteraz odvolané [2].

Z ostatných antidiabetík sa v štúdiách, používaných na hodnotenie biopsie pečene, nepotvrdil vplyv liečby metformínom na zlepšenie steatohepatitídy, v prípade preparátov sulfonylurey, inhibítorov dipeptidylpeptidázy 4 a akarbózy absentujú takéto RCT-štúdie. Liečba inzulinom redukuje steatózu pečene, ale nie je známy

jej vplyv na steatohepatitídu. Inzulín je však hlavným liekom diabetikov v dekompenzovanom štádiu cirhózy pečene s potrebou prísnej titrácie dávky pre zvýšené riziko hypoglykémie [2].

### Hepatoprotektívny účinok empagliflozínu

SGLT2i (gliflozíny) sú modernou a preferovanou skupinou antidiabetických liekov v liečbe pacientov s DM2T. Liečba SGLT2i sa spája s dobrou glykemickou kontrolou, nízkym rizikom hypoglykémie a poklesom telesnej hmotnosti s priaznivou protizápalovou remodeláciou tukového tkaniva, ako aj s významným kardioprotektívnym a nefroprotektívnym benefitom [1,22].

SGLT2i vykazujú aj hepatoprotektívny účinok, čiže liečbou sa priaznivo ovplyvňujú všetky zložky kardio-re-no-hepato-metabolického syndrómu. Podľa štandardov Americkej asociácie diabetu (American Diabetes Association – ADA) sú SGLT2i hodnotené ako lieky redukujúce hepatálnu steatózu s dosiaľ nejasným vplyvom na steatohepatitídu [2]. Hoci medzinárodné štandardy aktuálne neindikujú SGLT2i v liečbe MASLD, viaceré štúdie poukazujú na ich hepatoprotektívny benefit a ich potenciál aj v liečbe pacientov s DM2T a MASLD [23].

Už v štúdií EMPA-REG OUTCOME® sa potvrdilo, že liečba empagliflozínom v porovnaní s placebom sa po 24 týždňoch spájala so štatisticky významným poklesom ALT a v menšej miere aj AST a rovnaký účinok sa dosiahol aj po 104-týždňovej liečbe v porovnaní s glimepiridom. Pokles transamináz bol nezávislý od poklesu telesnej hmotnosti a glykovaného hemoglobínu (HbA<sub>1c</sub>) [24]. V štúdií E-LIFT sa 20-týždňová liečba empagliflozínom v dávke 10 mg denne u 50 pacientov s DM2T a MASLD v porovnaní s placebom spájala so signifikantnou redukciou obsahu tuku v pečeni hodnotenou pomocou MRI-PDFF (MRI-derived Proton Density Fat Fraction), ako aj s poklesom hladiny ALT [25]. **V randomizovanej štúdií sa u 240 pacientov s DM2T a MASLD 6-mesačná liečba empagliflozínom v dávke 25 mg v porovnaní s liečbou kyselinou urzodeoxycholovou a placebom spájala s významnou redukciou tuku v pečeni** hodnotenou pomocou MRI-PDFF (–8,73 % vs –5,71 % vs –1,99 %;  $p < 0,0001$ ), ako aj s významným poklesom indexu FIB4 o 34 % v porovnaní s placebom [26].

Priaznivý účinok podávania empagliflozínu na redukciju hepatálnej steatózy sa potvrdil aj u nediabetických pacientov s MASLD, u ktorých sa 52-týždňová liečba empagliflozínom v dávke 10 mg denne v porovnaní s placebom spájala **významnou redukciou tuku v pečeni** hodnotenou pomocou MRI-PDFF (–2,49 % vs –1,43 %;  $p = 0,025$ ), ako aj s poklesom AST spolu s väčším poklesom BMI, obvodu pásu, glykémie nalačno a hladiny ferritínu [27].

Vplyv liečby SGLT2i na fibrotické štádium MASH nie je na základe publikovaných metaanalýz štúdií úplne jasný. V metaanalýze 3 RCT, zahŕňajúcej 212 pacientov s MASLD sa liečba empagliflozínom v porovnaní s placebom nespájala s redukciou LSM, ani s poklesom hladín transamináz (AST, ALT) a hladiny lipidov (LDL-choleste-

rol, triacylglyceroly) [28]. V ďalšej metaanalýze 4 RCT, zahŕňajúcej 244 pacientov s MASLD sa liečba empagliflozínom v porovnaní s kontrolnou skupinou spájala so signifikantnou redukciou LSM o 49 %, poklesom AST, spolu s redukciou BMI a zlepšením inzulínovej rezistencie hodnotenej indexom HOMA-IR [29].

**Zatiaľ bolo publikovaných iba málo údajov o vplyve SGLT2i na MASLD s hodnotením výsledkov biopsie pečene. V pilotnej štúdií u 9 pacientov s DM2T a MASH sa 24-týždňová liečba empagliflozínom v dávke 25 mg denne spájala pri porovnaní nálezu na začiatku a konci s redukciou steatózy pečene (67 % vs 26 %;  $p = 0,025$ ), množstva balónových hepatocytov (78 % vs 34 %;  $p = 0,024$ ) a známk fibrózy pečene (44 % vs 6 %;  $p = 0,008$ ). Liečbou došlo k poklesu GMT, spolu s redukcou BMI, obvodu pásu, glykémie nalačno a hladiny celkového cholesterolu [30].**

### Mechanizmus hepatoprotektívneho účinku SGLT2i

Na hepatoprotektívnom účinku SGLT2i sa podieľa pokles telesnej hmotnosti dôsledkom energetickej deprívácie pri stratách glukózy močom, čím sa zlepšuje aj inzulínová rezistencia (IR). Liečba SGLT2i sa však spája aj s priaznivou redistribúciou tukového tkaniva s redukciou abdominálneho viscerálneho tuku. Okrem toho podávanie empagliflozínu myšiam v experimentálnom modeli obezity indukovanej vysokotukovou diétou vedie k zvýšeniu množstva hnedého tukového tkaniva a zvýšenému hneďnutiu bieleho tukového tkaniva s následným zvýšením termogenézy a výdaja energie, čo prispieva k poklesu telesnej hmotnosti [22,31].

V experimentálnych štúdiách u hlodavcov a u pacientov s DM2T podávanie SGLT2i redukuje aj množstvo hepatálneho tuku. SGLT2i redukujú akumuláciu tuku v pečeni inhibíciou génov pre lipogenézu de novo zvýšením regulačných proteínov, ako sú napr. NrF2 (Nuclear Factor erythroid 2-related factor 2) a FGF21 (fibroblastový rastový faktor 21). Redukujú expresiu SREBP1 (Sterol Regulatory Element-Binding transcription factor 1), kľúčového regulátora lipogenetických génov, ako sú Fasn (Fatty acid synthase/syntáza mastných kyselín), Acc1 (acetyl-CoA karboxyláza 1) a Scd1 (stearoyl-CoA desaturáza 1). Zvýšením expresie PPAR $\alpha$  aktivujú gény pre oxidáciu mastných kyselín v mitochondriách, ako sú ACOX1 (peroxisomal acyl-CoA oxidáza 1) a CPT1 (enoyl-CoA hydratáza 1) a cytochrómy CYP4A1 a CYP4A3.

SGLT2i vykazujú extraglykemický imunomodulačný účinok, ktorý priaznivo ovplyvňuje subklinickú zápalovú reakciu, podieľajúcu sa na etiopatogenéze CRHM-syndrómu. V bunkových kultúrach makrofágov sa aplikovanie SGLT2i pred ich aktiváciou endotoxínom spája s významne zníženou produkciou zápalových cytokínov typu nádory nekrotizujúceho faktora  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interleukínu 1 $\beta$  (IL1 $\beta$ ), IL6 a interferónu  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), ako aj zápalových chemokínov typu CCL3, CCL4, CCL5 a CXCL10. SGLT2i inhibujú sekréciu zápalových cytokínov (TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL6, IL18) aj v kultúrach kardiomyocytov, buniek

aortálnej hladkej cievnej svaloviny a renálnych proximálnych tubulárnych buniek. Protizápalový účinok súvisí s inhibíciou zápalovej NFκB-kaskády a redukciami exprese inflamasómu NLRP3. V rôznych modeloch obeznych a diabetických myši podávanie SGLT2i viedlo k nižšej akumulácii zápalových M1-makrofágov a k vyššej diferenciácii makrofágov na protizápalový M2-fenotyp, ako aj k nižšej akumulácii zápalových Th1- a Th17-lymfocytov a naopak k vyššiemu množstvu protizápalových regulačných Treg-lymfocytov. Táto priaznivá protizápalová remodelácia imunitného systému sa pozorovala v tukovom tkanive, pečeni, obličkách, pľúcach, srdci a cievach [32].

Imunomodulačný účinok gliflozínov nie je ešte úplne objasnený, ale zdá sa, že priamo pôsobia na imunitné bunky, v ktorých sa dokázala tvorba SGLT2. Cestou navodenia negatívnej kalorickej bilancie a nutričnej deprivácie aktivujú AMPK (adenozínmonofosfátom aktivovaná proteínová kináza), ktorá je kľúčovým enzýmom na prepnutie metabolizmu imunitných buniek z aeróbného metabolizmu, potrebného na rýchlu proliferáciu zápalových buniek, na oxidatívny metabolizmus, ktorý využívajú protizápalové imunitné bunky, vrátane Treg. AMPK cestou aktivácie signálnych proteínov Foxo1 (Forkhead box O1) a Foxo3 (Forkhead box O3) reguluje expresiu FOXP3, ktorý je kľúčovým génom pre diferenciáciu a funkciu Treg-lymfocytov. AMPK inhibuje aj zápalovú NFκB-kaskádu a následne produkciu zápalových cytokínov [33].

### Potenciálne synergický hepatoprotektívny účinok GLP1-RA a SGLT2i

Doteraz nebola publikovaná štúdia, ktorá by priamo (head-to-head) porovnávala hepatoprotektívne účinky GLP1-RA a SGLT2i u pacientov s MASLD. Zatiaľ bola publikovaná metaanalýza 37 RCT štúdií s 4 rôznymi GLP1-RA a 5 SGLT2i, ktorá hodnotila výsledky ich účinnosti v liečbe MASLD, vrátane pacientov s DM2T. Primárnym výstupom bolo posúdenie ich vplyvu na hodnoty hepatálnych enzýmov (GMT, ALT, AST) a parametre steatózy, vyšetrované tranzientnou elastometriou so stanovením tzv. modulu CAP (Controlled Attenuation Parameter), ako aj na tuhosť (stiffness) pečene. Sekundárnym výstupom bolo posúdenie ich vplyvu na antropometrické parametre (BMI, obvod pásu, množstvo podkožného tuku), glykemické parametre (glykémia nalačno, HbA<sub>1c</sub>), inzulinovú rezistenciu (HOMA-IR) a lipidogram. Z výsledkov metaanalýzy vyplýva, že vplyv oboch skupín (GLP1-RA, SGLT2i) na sledované parametre je významnejší v porovnaní s placebom, pričom účinok GLP1-RA sa zdá byť výraznejší oproti SGLT2i na redukcii hodnôt hepatálnych enzýmov, množstva hepatálneho tuku, antropometrických parametrov, obezity, glykemických parametrov a lipidogramu [34].

Na základe rozdielneho mechanizmu účinku GLP1-RA a SGLT2i sa predpokladá ich synergický hepatoprotektívny účinok, ktorý by mala posúdiť prebiehajúca 52-týždňová dvojito-zaslepená randomizovaná štúdia

u 105 nadhmotnostných/obezných pacientov s DM2T a MASLD, randomizovaných na skupinu pacientov užívajúcich semaglutid, empagliflozín a kombináciu semaglutid plus empagliflozín [35].

### Záver

Inhibitory sodíko-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i), resp. gliflozíny, sú modernou a preferovanou skupinou antidiabetických liekov v liečbe pacientov s DM2T s významným kardioprotektívnym a nefroprotektívnym benefitom. Relevantné medzinárodné štandardy ich spolu s GLP1-RA zaradili do skupiny liekov prvej voľby u pacientov s DM2T s vysokým KV-rizikom, vrátane pacientov už s KVO, srdcovým zlyhávaním alebo CKD.

SGLT2i vykazujú aj hepatoprotektívny účinok, čiže liečbou sa priaznivo ovplyvňujú všetky zložky kardio-re-no-hepato-metabolického syndrómu. V experimentálnych štúdiách podávanie SGLT2i redukuje množstvo hepatálneho tuku inhibíciou génov pre lipogenézu de novo a aktiváciou génov pre oxidáciu mastných kyselín. Imunomodulačným protizápalovým účinkom SGLT2i tlmia prejavy steatohepatitídy. V klinických štúdiách s empagliflozínom u pacientov s DM2T a MASLD sa potvrdil priaznivý účinok liečby na **redukcii tuku v pečeni** a pokles indexu FIB4 spolu s poklesom aktivity transamináz.

### Literatúra

1. Martinka E, Mokáň M, Rašlová K et al. Interdisciplinárne štandardy diagnostiky a liečby diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení – 2021. Forum Diab 2021; 10(S2): 4–279.
2. [American Diabetes Association]. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: Standards of Care in Diabetes – 2025. Diabetes Care 2025; 48(Suppl.1): S59-S85. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc25-S004>.
3. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Hepatology 2023; 78(6): 1966–1986. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/HEP.0000000000000520>.
4. Stefan N, Cusi K. A global view of the interplay between non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol 2022; 10(4): 284–296. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00003-1>.
5. Younossi ZM, Golabi P, Price JK et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among patients with type 2 diabetes. Clin Gastroenterol Hepatol 2024; 22(10): 1999–2010. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2024.03.006>.
6. Cusi K, Isaacs S, Barb D 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: co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Endocr Pract 2022; 28(5): 528–562. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eprac.2022.03.010>.
7. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG clinical guideline: Evaluation of abnormal liver chemistries. Am J Gastroenterol 2017; 112(1): 18–35. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2016.517>.
8. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS et al. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2023; 77(5): 1797–1835. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/HEP.0000000000000323>.
9. Siddiqui MS, Yamada G, Vuppalanchi R et al. [NASH Clinical Research Network]. Diagnostic accuracy of noninvasive fibrosis models to detect change in fibrosis stage. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;

- 17(9): 1877–1885. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2018.12.031>>.
10. [European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO); European Association for the Study of the Liver (EASL)]. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol* 2024; 81(3): 492–542. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2024.04.031>>.
11. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M et al. Accuracy of FibroScan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2019; 156(6): 1717–1730. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.042>>.
12. Mozes FE, Lee JA, Selvaraj EA et al. [LITMUS Investigators]. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. *Gut* 2022; 71(5): 1006–1019. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324243>>.
13. Saارينen K, Färkkilä M, Jula A et al. Enhanced liver fibrosis test predicts liver-related outcomes in the general population. *JHEP Rep* 2023; 5(7): 100765. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100765>>.
14. Andersson A, Kelly M, Imajo K et al. Clinical utility of magnetic resonance imaging biomarkers for identifying nonalcoholic steatohepatitis patients at high risk of progression: a multicenter pooled data and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20(11): 2451–2461.e3. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2021.09.041>>.
15. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP et al. [LEAN Trial Team]. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; 387(10019): 679–690. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00803-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00803-X)>.
16. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K et al. [NN9931–4296 Investigators]. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in non-alcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021; 384(12): 1113–1124. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2028395>>.
17. Bandyopadhyay S, Das S, Samajdar SS et al. Role of semaglutide in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease or non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* 2023; 17(10): 102849. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2023.102849>>.
18. Zhu K, Kakkar R, Chahal D et al. Efficacy and safety of semaglutide in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2023; 29(37): 5327–5338. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v29.i37.5327>>.
19. Newsome PN, Sanyal AJ, Engebretsen KA et al. Semaglutide 2.4 mg in participants with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: Baseline characteristics and design of the phase 3 ESSENCE trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2024; 60(11–12): 1525–1533. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/apt.18331>>.
20. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ et al. [SYNERGY-NASH Investigators]. Tirzepatide for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with liver fibrosis. *N Engl J Med* 2024; 391(4): 299–310. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2401943>>.
21. Sanyal AJ, Bedossa P, Fraassdorf M et al. [1404–0043 Trial Investigators]. A phase 2 randomized trial of survodutide in MASH and fibrosis. *N Engl J Med* 2024; 391(4): 311–319. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2401755>>.
22. Galajda P, Samoš M, Bolek T et al. Dlhodobé protektívne účinky empagliflozínu v celom spektre pacientov s diabetes mellitus 2. typu už od skorých štádií ochorenia. *Forum Diab* 2024; 13(1): 31–36.
23. Cooper J, Patel P, Tristeza J et al. Metabolic-associated steatotic liver disease: From molecular mechanisms to novel therapies. *Int J Hepatol* 2025; 2025: 5580454. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/ijh/5580454>>.
24. Sattar N, Fitchett D, Hantel S et al. Empagliflozin is associated with improvements in liver enzymes potentially consistent with reductions in liver fat: results from randomised trials including the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Diabetologia* 2018; 61(10): 2155–2163. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-018-4702-3>>.
25. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK et al. Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care* 2018; 41(8): 1801–1808. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc18-0165>>.
26. Elhini SH, Wahsh EA, Elberry AA et al. The Impact of an SGLT2 inhibitor versus ursodeoxycholic acid on liver steatosis in diabetic patients. *Pharmaceuticals (Basel)* 2022; 15(12): 1516. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/ph15121516>>.
27. Cheung KS, Ng HY, Hui RWH et al. Effects of empagliflozin on liver fat in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease without diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2024; 80(4): 916–927. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/HEP.0000000000000855>>.
28. Tang X, Zhang H, Wang X et al. Empagliflozin for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Afr Health Sci* 2022; 22(3): 391–398. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4314/ahs.v22i3.42>>.
29. Zhang Y, Liu X, Zhang H et al. Efficacy and safety of empagliflozin on nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 836455. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.836455>>.
30. Lai LL, Vethakkan SR, Mustapha NR et al. Empagliflozin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Dig Dis Sci* 2020; 65(2): 623–631. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10620-019-5477-1>>.
31. Androutsakos T, Nasiri-Ansari N, Bakasis AD et al. SGLT-2 Inhibitors in NAFLD: expanding their role beyond diabetes and cardioprotection. *Int J Mol Sci* 2022; 23(6): 3107. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/ijms23063107>>.
32. Bendotti G, Montefusco L, Pastore I et al. The anti-inflammatory and immunological properties of SGLT-2 inhibitors. *J Endocrinol Invest* 2023; 46(12): 2445–2452. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40618-023-02162-9>>.
33. Mazziere A, Basta G, Calafiore R et al. GLP-1 RAs and SGLT2i: two antidiabetic agents associated with immune and inflammation modulatory properties through the common AMPK pathway. *Front Immunol* 2023; 14: 1163288. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1163288>>.
34. Gu Y, Sun L, Zhang W et al. Comparative efficacy of 5 sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitor and 4 glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist drugs in non-alcoholic fatty liver disease: A GRADE-assessed systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol* 2023; 14: 1102792. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2023.1102792>>.
35. Lin YH, Zhang ZJ, Zhong JQ et al. Semaglutide combined with empagliflozin vs. monotherapy for non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes: Study protocol for a randomized clinical trial. *PLoS One* 2024; 19(5): e0302155. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0302155>>.