

MAZUREK, Magdalena, BIAŁOWAŚ, Edyta, DYBAŁA, Ewelina, CUBER, Iwona & AGHADI, Artur. Semaglutide in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;13(4):123-131. e-ISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.04.013>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/42431>
<https://zenodo.org/record/7657023>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 05.01.2023. Revised: 29.01.2023. Accepted: 20.02.2023.

Semaglutide in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis- a review of the literature

Semaglutyd w leczeniu niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby i niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby- przegląd piśmiennictwa

Magdalena Mazurek
magdalenamazurek.95@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8196-3180>
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Lublinie

Edyta Białowaś
edytaacc@interia.pl
<https://orcid.org/0000-0001-6002-5689>
Szpital Miejski im. Jana Pawła II w Rzeszowie, Rycerska 4

Ewelina Dybała
ewelina.dybala@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-6285-822X>
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Lublinie

Iwona Cuber
cuber.iwona@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-0507-0126>
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Lublinie

Artur Aghadi
aghadi.artur1995@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-9020-0433>
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Lublinie

Abstract

Background: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is an increasing problem in the modern world due to increased morbidity and due to its clinical consequences. It is a chronic liver disease, histologically divided into non-alcoholic steatohepatitis (NAFL) with isolated steatosis to non-alcoholic steatohepatitis (NASH), which is characterized by hepatocyte injury, inflammation, and variable degrees of fibrosis that can progress to cirrhosis in a fraction of patients. Data on the prevalence of NAFLD vary depending on the population studied and the method used to establish the diagnosis, but the prevalence rate ranges from 6% to 35%, with a median of 20%. The prevalence of NASH in the European population is estimated at 5-6%, which makes NAFLD a new civilizational challenge.

Aim of the study: The following article as an analysis of the current medical knowledge on the effectiveness and safety of NAFLD and NASH treatment with semaglutide based on available publications.

Methods and materials: Literature review based on PubMed data using the following key words: NAFLD; NASH; semaglutide; Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues

State of knowledge: GLP-1 receptor agonists are incretin drugs. This class of drugs has been approved by the FDA for the treatment of type 2 diabetes.

Results: There is currently no approved therapy for NAFLD or nonalcoholic steatohepatitis (NASH). Beneficial effect of semaglutide on glycemia and weight loss makes them an attractive potential therapeutic form in NASH. However, there is a need for more clinical studies, on larger groups of people to recognize the effective form of semaglutide NAFLD therapy.

Key words: NAFLD; NASH; semaglutide; Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues

Abstrakt

Wstęp: Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD) stanowi coraz większy problem we współczesnym świecie ze względu na zwiększoną zachorowalność i konsekwencje kliniczne. Jest to przewlekła choroba wątroby, histologicznie podzielona na niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NAFL) z izolowanym stłuszczeniem do niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (NASH), które charakteryzuje się uszkodzeniem hepatocytów, zapaleniem i różnym stopniem zwłóknienia, które w frakcja pacjentów. Dane dotyczące rozpowszechnienia NAFLD różnią się w zależności od badanej populacji i metody zastosowanej do ustalenia rozpoznania, ale częstość występowania waha się od 6% do 35%, z medianą 20%. Częstość występowania NASH w populacji europejskiej szacuje się na 5-6%, co czyni NAFLD nowym wyzwaniem cywilizacyjnym.

Cel pracy: Poniższy artykuł stanowi analizę aktualnej wiedzy medycznej na temat skuteczności i bezpieczeństwa leczenia NAFLD i NASH semaglutynem na podstawie dostępnych publikacji.

Metody i materiały: Przegląd piśmiennictwa na podstawie danych PubMed z wykorzystaniem następujących słów kluczowych: NAFLD; NASH; semaglutyn; Analogi glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1).

Stan wiedzy: Agoniści receptora GLP-1 są lekami inkretynowymi. Ta klasa leków została zatwierdzona przez FDA do leczenia cukrzycy typu 2.

Wyniki: Obecnie nie ma zatwierdzonej terapii NAFLD ani niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (NASH). Korzystny wpływ semaglutynu na glikemię i utratę masy ciała czyni go atrakcyjną potencjalną formą terapeutyczną w NASH. Istnieje jednak potrzeba przeprowadzenia większej ilości badań klinicznych, na większych grupach osób celem uznania semaglutynu jako skutecznej formy terapii NAFLD.

Słowa klucz: NAFLD; NASH; semaglutyn; Analogi glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1).

Wprowadzenie

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD– non-alcoholic fatty liver disease), opisana po raz pierwszy w 1980 roku, jest definiowana jako stłuszczenie wątroby stwierdzone w badaniu histopatologicznym lub obrazowym po wykluczeniu innych przyczyn tego stanu, a w szczególności nadużywania alkoholu, przyjmowania leków hepatotoksycznych oraz chorób genetycznych powodujących stłuszczenie wątroby. NAFLD dzieli się histopatologicznie na niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NAFL) i niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH- non-alcoholic steatohepatitis) [1]. Dane dotyczące częstości występowania NAFLD różnią się w zależności od badanej populacji i metody zastosowanej do ustalenia rozpoznania, jednak wskaźnik rozpowszechnienia waha się od 6 % do 35%, przy medianie 20%[2].

Częstość występowania NASH w populacji europejskiej szacuje się na 5–6%, co sprawia, że NAFLD staje się nowym wyzwaniem cywilizacyjnym. [3].

Większość pacjentów z NAFLD ma izolowane stłuszczenie, które niesie ze sobą stosunkowo łagodne rokowanie. Jednak do 30% pacjentów z NAFLD przechodzi od stłuszczenia do NASH. Obecność uszkodzenia hepatocytów(ballooning), stanu zapalnego i zwłóknienia to kluczowe cechy histopatologiczne odróżniające niealkoholowe zapalenie wątroby od izolowanego stłuszczenia. Jest to złożony, postępujący stan, który często przebiega bezobjawowo, a z czasem może przekształcać się w schyłkową niewydolność wątroby i raka wątrobowokomórkowego.[4]. Uważa się, że NASH jest jedną z głównych przyczyn przeszczepów wątroby u pacjentów na całym świecie. [5,6].

Otyłość, zespół metaboliczny i cukrzyca typu 2 (T2D) są głównymi czynnikami ryzyka NAFLD i wykazano, że zaostrzają NASH. [7]. Około 20-40% pacjentów z niealkoholowym zapaleniem wątroby rozwinię znaczące zwłóknienie wątroby, powodując marskość wątroby u 10-30% tych pacjentów ze złym rokowaniem długoterminowym. 10-letnia śmiertelność wynosi 20% dla osób z chorobą Child-Pugh A, natomiast 45% ulegnie dekomensacji w ciągu 10 lat od diagnozy. Pacjenci mają również zwiększone ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (15,5% vs 7,5%). Wszystkim pacjentom z NAFLD należy zalecić zmniejszenie masy ciała (poprzez dietę i ćwiczenia fizyczne) oraz modyfikację metabolicznych czynników ryzyka. [8].

Obecnie nie ma zatwierdzonych przez FDA (Amerykańskie Stowarzyszenie ds. Żywności i Leków) metod leczenia farmakologicznego dla pacjentów z NASH, a zatem istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba medyczna. Pojawia się rosnąca kohorta programów rozwoju klinicznego oceniających nowe farmakoterapie NASH, które koncentrują się przede wszystkim na wykazaniu poprawy histopatologicznej charakterystyki

NASH, w tym stłuszczenia, stłuszczeniowego zapalenia wątroby i zwłóknienia [4, 9,10]. W szczególności obecnie bada się zastosowanie analogów glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) jako możliwej opcji leczenia w NASH.

Czynniki ryzyka NAFLD.

Cechy zespołu metabolicznego (ZM) są rozpowszechnione u pacjentów z NAFLD, a także składowe ZM zwiększają ryzyko rozwoju NAFLD. Związek ten został silnie ugruntowany. Około jedna trzecia pacjentów z NAFLD ma pełny zespół metaboliczny, a >90% ma co najmniej jedną cechę. Ciężkość NAFLD jest związana z ciężkością zespołu metabolicznego, przy czym NASH i zwłóknienie występują częściej u pacjentów z większą liczbą metabolicznych czynników ryzyka. Insulinooporność jest kluczowym mediatorem łączącym NAFLD i zespół metaboliczny. W Tabeli 1 przedstawiono listę czynników ryzyka związanych z NAFLD [1,8,9].

Tabela 1. Czynniki ryzyka związane z NAFLD [1,8,9].	
Związek pewny	Związek niepewny
Otyłość	Zespół policystycznych jajników
Cukrzyca typu 2	Niedoczynność tarczycy
Dyslipidemia	Obturacyjny bezdech senny
Zespół metaboliczny ^A	Niedoczynność przysadki
	Hipogonadyzm
	Łuszczyca
	Resekcja trzustki i dwunastnicy
	Płeć męska
	Wyższe ryzyko u Latynosów
	Gen zawierający domenę 3 fosfolipazy podobnej do patatyny (PNPLA3)

^AZESPÓŁ METABOLICZNY

ROZPOZNIANIE ZESPOŁU METABOLICZNEGO WG AKTUALNYCH WYTYCZNYCH WYMAGA SPEŁNIENIA ≥ 3 Z NASTĘPUJĄCYCH KRYTERIÓW:

- 1) ZWIĘKSZONY OBWÓD TALII (W EUROPIE ≥ 80 CM U KOBIET I ≥ 94 CM U MĘŻCZYŹN);
- 2) HIPERTRIGLICERYDEMIA $>1,7$ MMOL/L (150 MG/DL) LUB JEJ LECZENIE;
- 3) CHOLESTEROL HDL <1 MMOL/L (40 MG/DL) U MĘŻCZYŹN I $<1,3$ MMOL/L (50 MG/DL) U KOBIET LUB LECZENIE TEGO ZABURZENIA;
- 4) CIŚNIENIE TĘTNICZE SKURCZOWE ≥ 130 MM HG LUB ROZKURCZOWE ≥ 85 MM HG, BĄDŹ LECZENIE NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO;
- 5) GLIKEMIA NA CZCZO $\geq 5,6$ MMOL/L (100 MG/DL) LUB FARMAKOLOGICZNE LECZENIE CUKRZYCY TYPU 2.

Patogeneza niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby.

NAFLD jest chorobą wynikającą z zaburzeń metabolicznych, której główną przyczyną jest obwodowa i systemowa insulinooporność (IR). Obwodowa insulinooporność rozwija się w mięśniach szkieletowych i tkance tłuszczowej. Objawia się zmniejszoną zdolnością do wychwytywania glukozy przez mięśnie szkieletowe oraz nasileniem lipolizy w tkance tłuszczowej w wyniku czego dochodzi do zwiększonego uwalniania wolnych kwasów tłuszczowych do krwiobiegu.[11]. Natomiast insulinooporność systemowa obejmuje głównie hepatocyty powodując niekontrolowane nasilenie wątrobowej glikogenolizy i glukoneogenezy oraz aktywacji wątrobowej lipogenezy de novo, a następnie zmniejszeniem lipolizy tkanki tłuszczowej, co prowadzi do wzrostu kwasów tłuszczowych w wątrobie. NAFLD jest nie tylko konsekwencją zaburzeń metabolicznych, ale prowadzi również do rozwoju innych składowych zespołu metabolicznego(ZM). Zmiany w produkcji i wydzielaniu adipokin i cytokin zapalnych są konsekwencją dysfunkcji tkanki tłuszczowej, która jest spowodowana opornością na insulinę.

Niekorzystne znaczenie rokownicze progresji NAFL do NASH spowodowało zwiększenie ilości i intensywności badań.

Duże znaczenie patogenetyczne przypisuje się wytwarzaniu reaktywnych form tlenu i stresowi retikulum endoplazmatycznego, dysfunkcji mitochondriów oraz dysbiozie jelitowej. [1, 12].

Przeprowadzone zostały również badania, które przyczyniły się do identyfikacji predyspozycji genetycznych do rozwinięcia się NAFLD. Spośród analizowanych wariantów genetycznych największą rolę nadaje się polimorfizmowi p. I148M w genie PNPLA3. Badanie całego genomu dowiodło, że nosiciele tego wariantu

genowego wykazują zwiększone ryzyko rozwoju stłuszczenia wątroby. A kolejne badania ukazały związek tego polimorfizmu z ryzykiem rozwoju NASH, marskości wątroby, a nawet HCC. Gen PNPLA3 jest odpowiedzialny za kodowanie adiponutryny, która wobec triglicerydów i estrów retinyli zachowuje aktywność lipazy. Mechanizmy te są nie do końca wyjaśnione i pozostają przedmiotem dalszych badań.

Leczenie NAFLD.

Interwencje związane ze stylem życia, dieta i ćwiczenia są obecnie zalecanymi interwencjami w leczeniu NAFLD. Obecnie uznaje się, że zmniejszenie masy ciała o 5% wiąże się z redukcją tkanki tłuszczowej w wątrobie i poprawą uszkodzenia wątroby, podczas gdy utrata masy ciała o >7% poprawia NASH na podstawie parametrów histopatologicznych. Procent utraty wagi był ściśle skorelowany z poprawionymi parametrami histopatologicznymi. Aktywność fizyczna jest wskazana dla osób z NAFLD, zmniejsza możliwość rozwoju NASH.

Chirurgia bariatryczna jest obecnie zalecana jako skuteczna metoda leczenia otyłości i jej powikłań. Może być wybrana w celu osiągnięcia długoterminowej utraty wagi u pacjentów z NAFLD/NASH. Utrata masy ciała poprzez dietę i ćwiczenia fizyczne może być trudna do osiągnięcia lub utrzymania. Na podstawie biopsji wątroby, chirurgia bariatryczna poprawia stłuszczenie, NASH i zwłóknienie wątroby u 30% pacjentów[13]. Jest obecnie zalecana u pacjentów z BMI od 35 do 39,9 kg/m² z chorobami współistniejącymi, takimi jak cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, NAFLD i NASH. Jest to jednak procedura inwazyjna i wiąże się z dużym ryzykiem.

Nie ma zatwierdzonych przez FDA (Amerykańskie Stowarzyszenie ds. Żywności i Leków) metod leczenia farmakologicznego dla pacjentów z NAFLD i NASH. Lepsze zrozumienie patogenezy NAFLD doprowadziło do zbadania potencjalnych leków w badaniach klinicznych w celu określenia ich skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu stłuszczeniowego zapalenia wątroby i zwłóknienia.

Leki zwiększające wrażliwość na insulinę.

Insulinooporność jest główną przyczyną nadmiernego gromadzenia się tłuszczu w wątrobie i odgrywa kluczową rolę w inicjacji i postępie stłuszczeniowego zapalenia wątroby i zwłóknienia. Środki farmakologiczne wymienione poniżej koncentrują się na poprawie insulinooporności.

Tiazolidynodiony (TZD) znane również jako glitazony, są najsilniejszymi lekami przetestowanymi w leczeniu NASH. Sprzyjają one różnicowaniu dużych preadipocytów opornych na insulinę w małe, proliferujące, wrażliwe na insulinę adipocyty. Zwiększają też syntezę i wychwyt kwasów tłuszczowych w tkance tłuszczowej, zmniejszając tym samym obciążenie wątroby wolnymi kwasami tłuszczowymi. Wpływają również na produkcję adiponektyny, która zwiększa beta-oksydację kwasów tłuszczowych w wątrobie i mięśniach, a także przyczyniają się do zmniejszenia oporności na insulinę poprzez zwiększenie ekspresji kinazy białkowej aktywowanej przez AMP i transportera glukozy typu-4 (GLUT-4) w mięśniach i tkance tłuszczowej[14].

Powszechne stosowanie glitazonów jest ograniczone ze względu na ich bezpieczeństwo i działania niepożądane, w tym zastoinową niewydolność serca, złamania kości u kobiet oraz zwiększone ryzyko raka pęcherza moczowego w przypadku pioglitazonu[15].

Metformina, doustny biguanid, który zmniejsza glukoneogenezę w wątrobie, zmniejsza wchłanianie glukozy i zwiększa wrażliwość na insulinę poprzez ułatwienie wychwytu i wykorzystania glukozy. Jest zatwierdzona do stosowania u pacjentów z cukrzycą typu 2.

W świetle aktualnych danych nie zaleca się stosowania metforminy w leczeniu NASH, jest ona natomiast preferowanym lekiem w cukrzycy typu 2 z towarzyszącym stłuszczeniem wątroby[15].

Rycina 1. Leczenie NAFLD.

Leki zwiększające wrażliwość na insulinę

- Tiazolidynodiony(TZD)
 - Metformina

Leki przeciwutleniające

- Witamina E (tokoferol)

Leki hipolipemizujące

Leki modulujące jądrowe czynniki transkrypcyjne

- Agoniści receptora farnesoidu X(FXR)
 - Kwas obeticholowy(OCA) – Tropifeksor
- Receptory aktywowane przez proliferatory peroksosomów(PPAR)
 - Elafibranor - Saroglitazar

Leki przeciwutleniające.

Zwiększony stres oksydacyjny i wadliwe mechanizmy obronne antyoksydacyjne są uważane za jedne z ważniejszych czynników w patogenezie niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby. Istnieje wiele preparatów o działaniu przeciwutleniającym. Nie ma jednak wystarczających badań, które potwierdzałyby ich skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu NASH.

Witamina E, jest obecna w warstwie fosfolipidowej błon komórkowych, gdzie chroni przed uszkodzenia oksydacyjnymi powodowanymi przez wolne rodniki. Największe dotychczas badanie PIVENS, w którym testowano witaminę E w dawce 800IU/dzień przez 2 lata wraz z pioglitazonem i placebo u pacjentów bez cukrzycy i bez marskości wątroby z NASH wykazało znaczną poprawę histopatologiczną u pacjentów. Jednak długoterminowe bezpieczeństwo stosowania witaminy E nadal pozostaje problemem ze względu na obawy dotyczące bezpieczeństwa [16].

Pentoksyfilina (PTX) jest pochodną metyloksantyny, która zwiększa elastyczność czerwonych krwinek, zmniejsza lepkość krwi i zmniejsza agregację płytek krwi. Istnieją dowody potwierdzające potencjalną rolę PTX w NASH. PTX hamuje szereg cytokin prozapalnych, w tym TNF alfa. Ponadto PTX może mieć działanie hepatoprotekcyjne. W trwającym rok badaniu klinicznym u 55 pacjentów z NASH poprawiła poziomy enzymów wątrobowych i cechy histopatologiczne NASH [17]. Brakuje jednak wystarczającej ilości badań dotyczących stosowania pentoksyfiliny w NASH.

Mechanizm działania analogów glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1).

Analogi GLP-1 (agoniści receptora GLP-1) należą do leków inkretynowych. Naśladują działanie glukagonopodobnego peptydu typu 1 - hormonu wydzielanego z komórek enteroendokrynych lub komórek L jelit w odpowiedzi na strawiony pokarm. GLP-1 jest znaczącym hormonem inkretynowym odpowiedzialnym za działanie regulujące glukozę we krwi poprzez nasilenie wydzielania insuliny przez komórki β trzustki, hamowanie wydzielania glukagonu, spowolnienie opróżniania żołądka i hamowanie łaknienia, zapewnia on także ochronę przed glukolipotoksycznością i apoptozą [18,19]. GLP-1 odgrywa istotną rolę w łagodzeniu oporności na insulinę i produkcji VLDL (lipoprotein o bardzo małej gęstości) poprzez wewnętrzny szlak sygnałowy jelito-wątroba [20]. Chociaż ekspresja receptorów GLP-1 w hepatocytach pozostaje przedmiotem debaty wśród badaczy, możliwe jest niezależne od insuliny bezpośrednie działanie na wątrobę [21]. Sugeruje to potencjał agonistów receptora GLP-1, który można zastosować w leczeniu niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (NASH). Leki z tej klasy zostały zatwierdzone przez FDA do leczenia cukrzycy typu 2 oraz jest badany pod kątem stosowania w kontrolowaniu masy ciała. Ich korzystny wpływ na glikemię i utratę wagi sprawia, że stają się atrakcyjną potencjalną formą terapeutyczną w NASH.

W pracy Armstronga et al. 2015 opublikowano badanie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności zastosowania liraglutynu u pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby (LEAN). To wieloośrodkowe, podwójnie ślepe, randomizowane i kontrolowane placebo badanie 2 fazy przeprowadzone w czterech ośrodkach w Wielkiej Brytanii w celu oceny podskórnych wstrzyknięć liraglutynu (1,8 mg na dobę) w porównaniu z placebo u 52 pacjentów z NASH potwierdzonym biopsją. Obserwowano ustąpienie NASH u dziewięciu (39%) z 23 pacjentów przyjmujących liraglutyn w porównaniu z dwoma (9%) z 23 pacjentów przyjmujących placebo, a także mniejszą progresję zwłóknienia u 9% przyjmujących liraglutyn, a 36% przyjmujących placebo. Większość działań niepożądanych miała łagodne do umiarkowanego nasilenia, była przemijająca i podobna w obu leczonych grupach. Liraglutyn był bezpieczny, dobrze tolerowany i doprowadził do ustąpienia niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby, co uzasadnia szeroko zakrojone, długoterminowe badania[22].

Wpływ semaglutynu na NASH.

Semaglutyn, agonista GLP-1, jest strukturalnie podobny do liraglutynu. Co czyni go szczególnym to fakt, że jest wyjątkowo odporny na enzym peptydazy dipeptydylowej-4 i pozwala na dawkowanie podskórne raz w tygodniu, w przeciwieństwie do liraglutynu (codzienne dawkowanie). Badania dotyczące semaglutynu wykazały większe korzyści w zakresie glikemii i utraty masy ciała w porównaniu z liraglutynem[23].

W pracy Newsome et al. 2020 opublikowano ważne badanie dotyczące wpływu 72-tygodniowego przyjmowania semaglutynu- agonisty GLP-1 w porównaniu do placebo u pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby potwierdzonym biopsją i zwłóknieniem wątroby(F1-F3). W niniejszym badaniu 320 osób w wieku od 18 do 75 lat z histopatologicznym wynikiem NASH lub NAFLD \geq 4, zarówno z cukrzycą typu 2 jak i bez, zostało losowo przydzielonych w stosunku 3:1 do grup otrzymujących codziennie podskórnie 0,1mg, 0,2mg, 0,4mg lub odpowiednią dawkę placebo. Pierwszorzędnym punktem końcowym było ustąpienie NASH bez nasilenia włóknienia. Potwierdzającym drugorzędowym punktem końcowym była poprawa co najmniej jednego

stopnia zwłóknienia bez pogorszenia NASH. Biopsje zostały zbadane przez dwóch niezależnych, zaślepionych histopatologów, ze stosunkowo niską zgodnością w zestawieniu wszystkich zmiennych histopatologicznych- stłuszczenie, zapalenie zrazikowe, balonowanie hepatocytów i stadium zwłóknienia (24%). W przypadku poszczególnych zmiennych zgodność była wyższa(62-75%). Analizy tych punktów końcowych przeprowadzono u 230 pacjentów ze zwłóknieniem w stadium F2 lub F3. Pierwszorzędowy punkt końcowy był częściej osiągany w grupie przyjmującej 0,4mg semaglutydu (59%) niż w grupie otrzymującej placebo (17%). Natomiast nie było istotnej różnicy w odniesieniu do drugorzędowego punktu końcowego- 43% w grupie 0,4 mg semaglutydu i 33% w grupie placebo. Wcześniejsze badania sugerowały, że ustąpienie NASH i poprawa wskaźników aktywności niealkoholowej stłuszczeniowej wątroby są związane z regresją zwłóknienia, dlatego fakt, że odsetek pacjentów nie był znacząco wyższy w przypadku semaglutydu był zaskakujący. Autorzy zauważyli jednak, że mniej uczestników doświadczyło pogorszenia zwłóknienia w grupie otrzymującej semaglutyd w dawce 0,4mg (5%) w porównaniu z placebo(19%).

Leczenie semaglutydem spowodowało zależne od dawki zmniejszenie masy ciała. Średnie procentowe zmiany masy ciała wyniosły -5% w grupie semaglutydu 0,1 mg, -9% w grupie 0,2 mg, -13% w grupie 0,4 mg i -1% w grupie placebo. Utrata masy ciała w grupach semaglutydu trwała do około 28 do 44 tygodni, a następnie utrzymywała się. Obserwowano również zależne od dawki zmniejszenie poziomu hemoglobiny glikowanej[24].

Ze względu na brak ekspresji receptora GLP-1 w wątrobie, potencjalny mechanizm działania agonistów GLP-1 w NASH może odnosić się do pośredniego wpływu na masę ciała i insulinooporność, jak również zmniejszenie zaburzeń metabolicznych, efektów lipotoksycznych i zapalenia. W obecnym badaniu zaobserwowano zmniejszenie poziomów biomarkerów stanu zapalnego wątroby oraz poprawę histopatologiczną zapalenia zrazikowego.

Wyniki sugerują, że semaglutyd jest potencjalnie skutecznym lekiem na NASH.

Bezpieczeństwo stosowania semaglutydu.

Głównym celem terapii GLP-1RA jest obniżenie poziomu glukozy we krwi, dlatego pierwotnie został zarejestrowany do leczenia cukrzycy typu 2. Z tego powodu mogą pojawić się obawy czy stosowanie leków przeciwcukrzycowych w leczeniu niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby u osób bez cukrzycy nie zwiększy ryzyka hipoglikemii. Należy jednak pamiętać, że agoniści GLP-1 obniżają poziom glukozy we krwi poprzez stymulację zależnego od glukozy wydzielania insuliny, dlatego hipoglikemia jest rzadkim problemem. Ponadto w warunkach hipoglikemii nie występuje hamowanie uwalniania glukagonu. Na podstawie przeprowadzonych badań ryzyko hipoglikemii wydaje się być niskie w przypadku samego semaglutydu podawanego podskórnie i doustnie, jednak ryzyko to wzrasta u osób chorych na cukrzycę typu 2 i przyjmujących jednocześnie pochodne sulfonilomocznika i/lub insulinę.

Semaglutyd jest dobrze tolerowany przez chorych, wywołuje głównie zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego. Do nich należą nudności, wymioty i biegunka, które są dobrze znanymi działaniami związanymi z tą klasą leków. W porównaniu z placebo semaglutyd podawany podskórnie przez 30 tygodni wywoływał nudności u 11,4 do 20% pacjentów leczonych semaglutydem (placebo 3,3-8%), wymioty u 4 do 11,5% (placebo 2-3%) i biegunkę u 4,5 do 11,3% (placebo 1,5-6%). Działania niepożądane mają nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i często ustępują samoistnie. Jednak są najczęstszą przyczyną odstawienia leku przez chorych. Łączne dane sugerują, że nawet 10% pacjentów przerywa stosowanie semaglutydu z powodu dolegliwości żołądkowo-jelitowych. Aby temu zapobiec dawka powinna być stopniowo zwiększana, a pacjentom można doradzić, aby jedli powoli, zmniejszając wielkość porcji i unikali pokarmów o wysokiej zawartości tłuszczu. Terapia przeciwwymiotna okazała się skuteczna u zdrowych osób, ale nie jest ona zalecana ze względu na brak danych długoterminowych jej przyjmowania.

W ciągu kilku lat od wprowadzenia agonistów GLP-1 pojawiły się obawy dotyczące występowania ostrego zapalenia trzustki i raka trzustki. Jednak ocena przeprowadzona przez FDA i EMA wykazała, że związek ten jest niezgodny z aktualnymi danymi. Natomiast zauważono subtelny i bezobjawowy wzrost poziomu lipazy i amylazy w osoczu, który występuje w ciągu kilku godzin od podania.

W badaniu SCALE liraglutyd był związany ze zwiększonym ryzykiem incydentów pęcherzyka żółciowego w porównaniu z placebo (2,5% vs 1%), a niedawna metaanaliza wykazała zwiększone o 28% ryzyko wystąpienia kamicy żółciowej przy leczeniu antagonistami GLP-1. Prawdopodobną przyczyną jest mniejsza ruchliwość pęcherzyka żółciowego, co wzmaga tworzenie się kamieni żółciowych, ale dokładny mechanizm wymaga dalszych badań.

Wszyscy agoniści GLP-1, w tym semaglutyd, zwiększają częstość akcji serca. W badaniu SUSTAIN 6 zaobserwowano skorygowany o placebo wzrost częstości akcji serca o 2,75 uderzeń na minutę (bpm) dla semaglutydu w dawce 0,5mg, a 3,2bpm dla dawki 1mg. Nie było to związane z niepożądanymi zdarzeniami sercowymi [25].

Podsumowanie

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby jest złożonym problemem klinicznym. Wpływają na to wieloczynnikowa etiopatogeneza oraz coraz większa częstość występowania. Do 30% pacjentów z NAFLD rozwinię NASH, który wiąże się ze złym rokowaniem długoterminowym oraz wzrostem ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Obecnie nie ma zatwierdzonego przez FDA metod leczenia NASH. Istnieje wiele leków mających wpływ na NAFLD, jednak ich zastosowanie jest ograniczone ze względu na ich skuteczność i bezpieczeństwo. Z tego powodu prowadzonych jest wiele badań klinicznych, m.in. badających zastosowanie analogów glukagonopodobnego peptydu-1. Leki z tej grupy ze względu na swój korzystny wpływ na glikemię i utratę wagi stają się atrakcyjną potencjalną formą terapeutyczną NAFLD. Są dobrze tolerowane przez pacjentów. Najczęstsze działania niepożądane są związane z przewodem pokarmowym, a ich nasilenie jest łagodne do umiarkowanego i samoistnie ustępuje. Potrzebne są dalsze badania, które bardziej dokładnie określą działanie semaglutydu na NAFLD i choroby naczyniowo-sercowo z tym związane, które obok standardowego leczenia dietetycznego i aktywności fizycznej mogą przyczynić się do istotnej poprawy klinicznej pacjentów.

Referencje

- [1] Hartleb M., Wunsch E., Milkiewicz P., Drzewoski J., Olszanecka-Glinianowicz M., Mach T., Gutkowski K., Raszeja-Wyszomirska J., Jabłkowski M., Cichoż-Lach H., Stachowska E., Socha P., Okopień B., Krawczyk M., Kajor M., Drobnik J., Lewiński A., Wójcicki M., Januszewicz A., Strojek K.: Postępowanie z chorymi na niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów NAFLD 2019. *Med. Prakt.*, 2019; 10: 47–74
- [2] Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Aug;34(3):274-85. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x. Epub 2011 May 30. PMID: 21623852.
- [3] Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, Sheron N; EASL HEPAAHEALTH Steering Committee. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol.* 2018 Sep;69(3):718-735. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.011. Epub 2018 May 17. PMID: 29777749.
- [4] Harrison SA, Calanna S, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, Sanyal A, Sejling AS, Newsome PN. Semaglutide for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: Trial design and comparison of non-invasive biomarkers. *Contemp Clin Trials.* 2020 Oct;97:106174. doi: 10.1016/j.cct.2020.106174. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33039693.
- [5] Haldar D, Kern B, Hodson J, Armstrong MJ, Adam R, Berlakovich G, Fritz J, Feurstein B, Popp W, Karam V, Muiesan P, O'Grady J, Jamieson N, Wigmore SJ, Pirenne J, Malek-Hosseini SA, Hidalgo E, Tokat Y, Paul A, Pratschke J, Bartels M, Trunecka P, Settmacher U, Pinzani M, Duvoux C, Newsome PN, Schneeberger S; European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: A European Liver Transplant Registry study. *J Hepatol.* 2019 Aug;71(2):313-322. doi: 10.1016/j.jhep.2019.04.011. Epub 2019 May 7. PMID: 31071367; PMCID: PMC6656693.
- [6] Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology.* 2015 Mar;148(3):547-55. doi: 10.1053/j.gastro.2014.11.039. Epub 2014 Nov 25. PMID: 25461851.
- [7] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012 Jun;55(6):2005-23. doi: 10.1002/hep.25762. PMID: 22488764.

- [8] Dyson JK, Anstee QM, McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. *Frontline Gastroenterol.* 2014 Jul;5(3):211-218. doi: 10.1136/flgastro-2013-100403. Epub 2013 Dec 24. PMID: 25018867; PMCID: PMC4078666.
- [9] Connolly JJ, Ooka K, Lim JK. Future Pharmacotherapy for Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH): Review of Phase 2 and 3 Trials. *J Clin Transl Hepatol.* 2018 Sep 28;6(3):264-275. doi: 10.14218/JCTH.2017.00056. Epub 2018 Jun 28. PMID: 30271738; PMCID: PMC6160309.
- [10] Sumida, Yoshio, and Masashi Yoneda. "Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH." *Journal of gastroenterology* 53.3 (2018): 362-376.
- [11] Orlik B., Handzlik G., Olszanecka -Glinianowicz M.: Rola adipokin i insulinooporności w patogenezie niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby. *Post. Hig. Med.*, 2010; 64: 212–219
- [12] Benedict M, Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World J Hepatol.* 2017 Jun 8;9(16):715-732. doi: 10.4254/wjh.v9.i16.715. PMID: 28652891; PMCID: PMC5468341.
- [13] Nassir F. NAFLD: Mechanisms, Treatments, and Biomarkers. *Biomolecules.* 2022 Jun 13;12(6):824. doi: 10.3390/biom12060824. PMID: 35740949; PMCID: PMC9221336.
- [14] Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology.* 2009 Jan;49(1):306-17. doi: 10.1002/hep.22603. PMID: 19065650; PMCID: PMC2766096
- [15] Raza S, Rajak S, Upadhyay A, Tewari A, Anthony Sinha R. Current treatment paradigms and emerging therapies for NAFLD/NASH. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2021 Jan 1;26(2):206-237. doi: 10.2741/4892. PMID: 33049668; PMCID: PMC7116261.
- [16] Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, Neuschwander-Tetri BA, Lavine JE, Tonascia J, Unalp A, Van Natta M, Clark J, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR; NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010 May 6;362(18):1675-85. doi: 10.1056/NEJMoa0907929. Epub 2010 Apr 28. PMID: 20427778; PMCID: PMC2928471.
- [17]. Zein CO, Yerian LM, Gogate P, Lopez R, Kirwan JP, Feldstein AE, McCullough AJ. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology.* 2011 Nov;54(5):1610-9. doi: 10.1002/hep.24544. Epub 2011 Aug 24. PMID: 21748765; PMCID: PMC3205292.
- [18] Zummo FP, Cullen KS, Honkanen-Scott M, Shaw JAM, Lovat PE, Arden C. Glucagon-Like Peptide 1 Protects Pancreatic β -Cells From Death by Increasing Autophagic Flux and Restoring Lysosomal Function. *Diabetes.* 2017 May;66(5):1272-1285. doi: 10.2337/db16-1009. Epub 2017 Feb 23. PMID: 28232493.
- [19] Cornu M, Yang JY, Jaccard E, Poussin C, Widmann C, Thorens B. Glucagon-like peptide-1 protects beta-cells against apoptosis by increasing the activity of an IGF-2/IGF-1 receptor autocrine loop. *Diabetes.* 2009 Aug;58(8):1816-25. doi: 10.2337/db09-0063. Epub 2009 Apr 28. PMID: 19401425; PMCID: PMC2712796.
- [20] Khound R, Taher J, Baker C, Adeli K, Su Q. GLP-1 Elicits an Intrinsic Gut-Liver Metabolic Signal to Ameliorate Diet-Induced VLDL Overproduction and Insulin Resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017 Dec;37(12):2252-2259. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.310251. Epub 2017 Oct 26. PMID: 29074588.
- [21] Jin T, Weng J. Hepatic functions of GLP-1 and its based drugs: current disputes and perspectives. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2016 Sep 1;311(3):E620-7. doi: 10.1152/ajpendo.00069.2016. Epub 2016 Aug 9. PMID: 27507553.
- [22] Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, Hazlehurst JM, Guo K; LEAN trial team, Abouda G, Aldersley MA, Stocken D, Gough SC, Tomlinson JW, Brown RM, Hübscher SG, Newsome PN. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2016 Feb 13;387(10019):679-690. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X. Epub 2015 Nov 20. PMID: 26608256.

[23] Nauck MA, Meier JJ. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? *Eur J Endocrinol.* 2019 Dec;181(6):R211-R234. doi: 10.1530/EJE-19-0566. PMID: 31600725.

[24] Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanou T, Ratziu V, Sanyal AJ, Sejling AS, Harrison SA; NN9931-4296 Investigators. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2021 Mar 25;384(12):1113-1124. doi: 10.1056/NEJMoa2028395. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33185364.

[25] Smits MM, Van Raalte DH. Safety of Semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Jul 7;12:645563. doi: 10.3389/fendo.2021.645563. Erratum in: *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Nov 10;12:786732. PMID: 34305810; PMCID: PMC8294388.