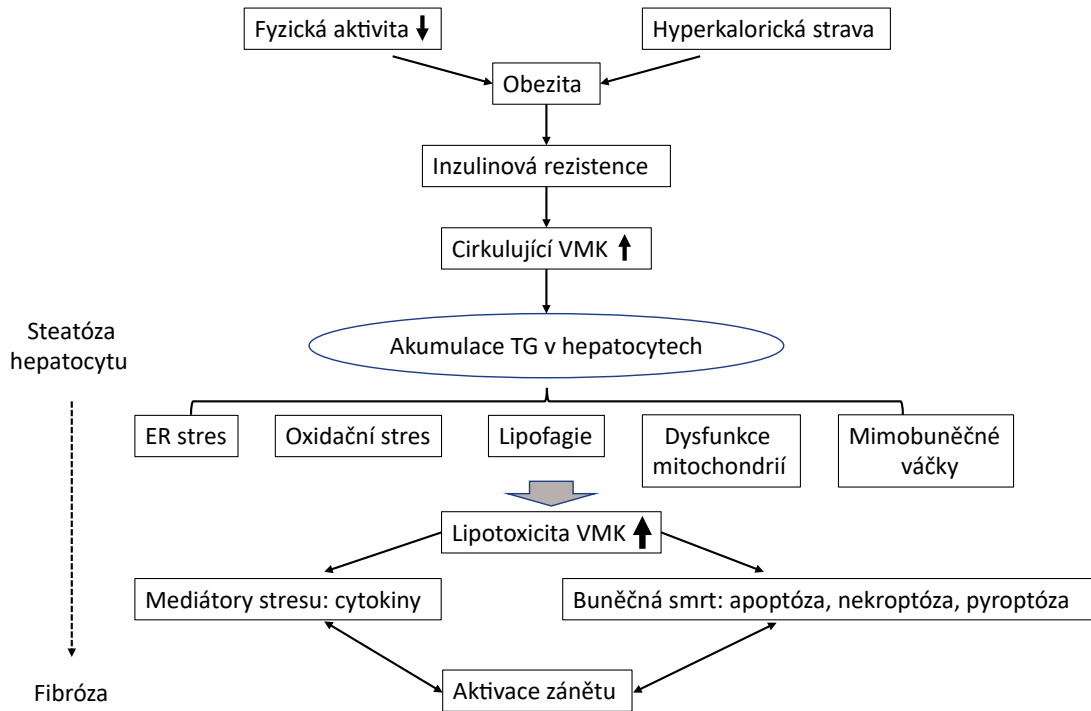


Obr. 2. Patogenetické mechanismy rozvoje jaterní steatózy (MASLD) s přechodem do fibrózy (podle 8). VMK – volné mastné kyseliny

Změny v játrech, a tedy i další progrese MASLD a MASH, jsou podmíněny porušenou regulací imunitního systému (9). Tato dysregulace ovlivňuje funkci jednotlivých buněk, tedy hepatocytů, makrofágů (Kupferových buněk) a dalších, včetně jejich vzájemných vztahů. Zatímco krátce působící aktivace imunitního systému má protektivní efekt, dlouhodobá expozice zánětlivé reakci naopak snižuje ochranný efekt imunitního systému. To nastává při vystupňovaném oxidačním stresu při zvýšené lipotoxicitě. Celý komplex dějů je složitý, odkazují proto na podrobný přehledový článek (9).

Porovnáme-li změny v hepatocytu a B-buňce Langerhansových ostrůvků, jsou výše popisované děje prakticky totožné v patogeneze postižení (Obr. 3). Uvnitř buňky dochází k poruše funkce endoplazmatického retikula (tzv. ER stres), k expresi proapoptotických faktorů, následně k porušené funkci mitochondrií s uvolněním cytochromu C a kaspáz, které pak podmíní apoptózu buňky (10). Je tedy zřejmé, že stejný vyvolávající faktor, volné mastné kyseliny a následně triglyceridy ukládané uvnitř různých buněk, vede ke stejným buněčným změnám. Jejich objasnění pak může vést k účinné terapii.

Heterogenita diabetu 2. typu a MASLD

Klinická hodnocení pacientů s diabetem 2. typu již řadu let svědčí o rozmanitosti tohoto onemocnění. Nejedná se tudíž o zcela uniformní jednotku. Před několika lety provedená tzv. klastrová analýza přinesla nový pohled na členění tohoto typu diabetu (11). Analýza vyšla z hodnocení šesti základních parametrů (pozitivity/negativity protilátek antiGAD, HbA1c při zjištění diagnózy diabetu, BMI, věku při diagnóze, C-peptidu použitím pro hodnocení inzulínové sekrece (HOMA2-B) a C-peptidu použitím pro hodnocení inzulínové rezistence (HOMA2-IR), které vedly k rozlišení čtyř podskupin diabetu 2. typu. Vedle závažného inzulín-deficientního diabetu (Severe Insulin-Deficient Diabetes, SIDD) byl hodnocen

závažný inzulín-rezistentní diabetes (Severe Insulin-Resistant Diabetes, SIRD), mírný diabetes asociovaný s obezitou (Moderate Obesity-Related Diabetes, MOD) a mírný diabetes asociovaný s vyšším věkem (Moderate

Obr. 3. Vliv volných mastných kyselin na rozvoj apoptózy B-buňky. ER stres blokuje anti-apoptotické faktory Mcl-1 a Bcl-XL s uplatněním proapoptotických faktorů PUMA a Bax a následným rozvojem dysfunkce mitochondrií (podle 10)