

Агоністи β -рецепторів гормонів щитоподібної залози в лікуванні метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки. Огляд



С. М. Ткач, Т. Ю. Юзвенко, В. І. Паньків,
Ю. Е. Чирков, В. Б. Доготар

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин
Міністерства охорони здоров'я України, Київ

Стеатотична хвороба печінки, асоційована з метаболічною дисфункцією, або метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП), раніше відома як неалкогольна жирова хвороба печінки, в останнє десятиріччя стала провідним хронічним захворюванням печінки у всьому світі [1]. Спектр МАСХП — від простого стеатозу печінки до метаболічно-асоційованого стеатогепатиту (МАСГ), розвинутого фіброзу печінки, цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. Патофізіологія МАСХП відображує мультисистемність ураження, охоплює багато різноманітних шляхів, зокрема ліпотоксичність, резистентність до інсуліну, кишковий дисбіоз, дієтичні чинники, порушення вродженого й адаптивного імунітету тощо [2—4]. Печінкове запалення і фіброз, що прогресує, спостерігаються у багатьох пацієнтів із МАСХП/МАСГ та вважаються найважливішими чинниками прогресування захворювання. Пацієнти з МАСГ є ключовою цільовою групою для розробки нових терапевтичних препаратів [2, 5]. Раніше таких пацієнтів визначали на підставі результатів біопсії печінки й гістологічного дослідження зразків, останнім часом запропоновано низку перспективних біохімічних біомаркерів і неінвазивних радіологічних методів [6]. Хоча за останні 20 років проведено багато клінічних випробувань у хворих на МАСХП/МАСГ, донедавна

ще не було ліцензованого методу терапії цього дуже поширеного метаболічного захворювання печінки [7].

Роль β -рецепторів тиреоїдних гормонів при МАСХП: доклінічні концепції

Активність гормонів щитоподібної залози є ключовим регулятором метаболізму, тому активність тиреоїдних гормонів (ТГ) у печінці стала перспективною мішенню для розробки нових методів лікування МАСХП. Відомі два активних гормони щитоподібної залози — тироксин (T_4) і трийодтиронін (T_3). Баланс між цими ключовими гормонами та формування двох незначних неактивних метаболітів (зворотного T_3 і дійодтироніну) визначає загальну гормональну активність щитоподібної залози. Тироксин (T_4) у печінці дейодується до T_3 за допомогою печінковоспецифічних дейодиназ. Переважно активність T_3 є основним тиреоїдним гормональним регулятором метаболізму. Таким чином, дейодинази важливі для регуляції внутрішньоклітинних концентрацій ТГ [8]. У печінці найпоширенішою дейодиназою є дейодиназа 1 типу, яка регулюється T_3 . Експресія інформаційної РНК (або матричної РНК, мРНК) дейодинази 1 найвища в гепатоцитах, менша — у зірчастих клітинах

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф., гол. співр. відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень. E-mail: tkachsergio@yahoo.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1772-9562>; Юзвенко Тетяна Юріївна, д. мед. н., проф., заст. директора наукових питань. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4229-2075>; Паньків Володимир Іванович, д. мед. н., проф., зав. відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9205-9530>; Чирков Юрій Едуардович, к. мед. н., лікар з ультразвукової діагностики. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1465-2563>; Доготар Валерій Борисович, к. мед. н., ст. наук. співр., зав. приймального відділення. ORCID: <http://orcid.org/0009-0000-9143-3482>

печінки. Дейодиназа 1 типу каталізує зовнішнє і внутрішнє кільце дейодування T_4 , T_3 та зворотного T_3 і може як активувати, так і інактивувати гормони щитоподібної залози. Отже, експресія та активність дейодинази 1 типу є основним і найкращим показником внутрішньопечінкового статусу T_3 . І, навпаки, експресія дейодинази 3 типу в печінці є значно нижчою, ніж дейодинази 1 типу. У найбільшій кількості її виявляють у зірчастих клітинах печінки (і лише в невеликій кількості в гепатоцитах). Дейодиназа 3 типу каталізує лише внутрішнє кільце дейодування як T_4 , так і T_3 , унаслідок цього утворюються зворотний T_3 і діодтиронін відповідно. Експресію дейодинази 3 типу виявлено лише в макрофагах печінки. Концентрація вільного T_3 (vT_3), що регулює діяльність клітин, становить близько 0,33% від кількості загального циркулюючого T_3 , тому що більшість ТГ міцно зв'язуються з білками плазми (переважно тироксинзв'язувальний глобулін, тироксинзв'язувальний преальбумін і альбумін) [8].

Відомі два гени для рецепторів ТГ (ТГР- α і ТГР- β) [9]. Декілька ізоформ рецепторів і споріднених протеїнів експресуються через альтернативний сплайсинг мРНК, із них ТГР- α_1 , ТГР- β_1 , ТГР- β_2 і ТГР- β_3 є «добросовісними» ТГР, оскільки вони зв'язують T_3 і забезпечують регуляцію транскрипції цільових генів. ТГР- α_1 є основною ізоформою в серці, кістках і мозку, ТГР- β_1 — у печінці (експресується переважно на гепатоцитах), нирках і щитоподібній залозі, ТГР- β_2 — у сітківці, вушній раковині та гіпофізі.

Відомо, що первинний гіпотиреоз пов'язаний із гіперхолестеринемією, зниженням β -окиснення в печінці, підвищенням печінкової ліпотоксичності та інсулінорезистентності. Пацієнти з гіпотиреозом мають вищий показник МАСХП і нижчі рівні vT_4 і vT_3 , які пов'язані з підвищеним накопиченням тригліцеридів у печінці [10]. Шлях ТГР- β видається вирішальним у регулюванні метаболізму ліпідів у печінці, оскільки він впливає на печінковий ліпогенез *de novo*, синтез холестерину, β -окиснення жирних кислот, циркулюючі ліпопротеїни низької густини (ЛПНГ), аполіпопротеїн В (apoB) і ліпопротеїн (a) (Lp(a)) [11]. Установлено, що миші з дефіцитом ТГР- β мають підвищені рівні сироваткових вільних жирних кислот і тригліцеридів [12]. Це підтверджує думку про те, що шлях сигналізації через ТГР- β є важливим для впливу на метаболізм ліпідів у печінці, а також для осіб із резистентністю до β -гормону щитоподібної залози, які мають мутації в гені *THRB*, зменшену або втрачену функцію ТГР- β і значний стеатоз печінки [13].

Доклінічні експериментальні дослідження та результати досліджень за участю людей підтвердили важливу роль ТГР- β у розвитку стеатозу печінки й стимулювали інтерес до розробки агоністів ТГР- β як потенційних засобів лікування МАСХП. У пацієнтів з еутиреозом і підтвердженням за допомогою біопсії МАСГ виявлено сильну асоціацію розвинутого фіброзу печінки з більшою печінковою індукцією дейодинази 3 типу, більшою концентрацією зворотного T_3 у печінці та сироватці, більшим пригніченням внутрішньопечінкових концентрацій vT_3 та інгібуванням експресії печінкового гена, що регулює відповідь на T_3 [14]. Ці дані свідчать, що розвинута МАСХП/МАСГ є класичним станом внутрішньопечінкового гіпотиреозу. Стимуляція ТГР- β за допомогою нових агоністів ТГР- β призводить до значного зниження концентрації зворотного T_3 у сироватці крові, імовірно, за рахунок ТГР- β -опосередкованої стимуляції дейодинази 1 типу [7, 15].

Одним із пероральних агоністів ТГР- β є VK2809 (раніше відомий як MB07811), який суттєво знижує печінковий стеатоз, рівень вільних жирних кислот і тригліцеридів плазми, а також підвищує печінкове окиснення жирних кислот у гризунів на моделі МАСХП [16]. Введення агоніста ТГР- β самцям щурів лінії Sprague-Dawley, які харчувались їжею з високим вмістом жиру, спричиняло різке зменшення вмісту тригліцеридів у печінці, але призводило до гіперглікемії та гіперінсулінемії, що дало підстави для занепокоєння щодо небажаних ефектів цих препаратів [17]. Важливо, що при застосуванні в мишей з ожирінням іншого препарату, націленого на печінку, — агоніста ТГР- β (MGL-3196), або ресметирому, виявлено значне зменшення маси печінки, стеатозу печінки та рівня холестерину в печінці й плазмі, а також вмісту глюкози в плазмі, хоча ресметиром не впливав на масу тіла [15, 18]. В іншій доклінічній моделі МАСГ призначення ТГ поліпшувало ліпотоксичність, запалення печінки, окисний стрес та, що важливо, фіброз печінки [19]. Можна припустити, що пригнічення фіброзу печінки під впливом агоніста ТГР- β потенційно пов'язане з пригніченням запалення печінки. Дійсно, показано, що ресметиром ефективно пригнічував патогенетичні сигнальні шляхи перетворювача й активатора транскрипції 3 і ядерного фактора каппа-В (NF- κ B) на моделі мишей із МАСГ [20].

Установлено, що ТГР- β також може впливати на різні метаболічні шляхи в пацієнтів із МАСГ, які мають нижчу експресію ТГР- β у печінці [21]. Нещодавне

дослідження на мишах продемонструвало, що експресія TGR- β була нижчою у тварин, які перебували на дієті з дефіцитом холіну, тоді як миші з дефіцитом TGR- β мали менш розвинутий фіброз печінки [22]. Таким чином, шлях рецептора TGR- β важливий при МАСХП, а ефекти агоністів TGR- β у доклінічних моделях та нові дані щодо цих ефектів у людини дають підстави припустити, що агоністи TGR- β можуть бути корисними у пацієнтів із МАСХП [23—25].

Ефективність агоністів β -рецепторів тиреоїдних гормонів при МАСХП/МАСГ за даними рандомізованих клінічних плацебоконтрольованих досліджень

Обнадійливі доклінічні дані, отримані на моделях тварин, і дослідження за участю людей спонукали дослідників перевірити вплив агоністів TGR- β , переважно ресметирому, на печінкові та кардіометаболічні чинники ризику в рандомізованих плацебоконтрольованих дослідженнях (РКД) у пацієнтів із МАСХП/МАСГ. За результатами багатоцентрового РКД II фази у дорослих з надмірною масою тіла/ожирінням, підтвердженням за допомогою біопсії МАСГ (фіброз 1—3-ї стадії) та протонною щільністю жирової фракції (magnetic resonance imaging derived proton density fat fraction, MRI-PDFF) $\geq 10\%$, за даними магнітно-резонансної томографії, S. A. Harrison та співавт. повідомили, що лікування ресметиромом (80 мг/добу протягом 36 тиж) спричинило значно більше зменшення вмісту жиру в печінці за даними MRI-PDFF, ніж плацебо як на 12-му тижні (–32,9% у групі ресметирому порівняно з –10,4% у групі плацебо), так і на 36-му тижні (–37,3 та –8,5% відповідно) [15]. Ресметиром також значно поліпшив рівень сироваткових ферментів печінки, неінвазивні біомаркери фіброзу (зокрема N-кінцевий пропептид колагену III типу в плазмі та посилений тест на фіброз печінки), рівень холестерину ЛПНГ та інших атерогенних ліпопротеїнів у плазмі. Ресметиром істотно не змінював показників ожиріння, резистентності до інсуліну, сироваткових ТГ (vT_3 , vT_4) і тиреотропного гормону, частоту серцевих скорочень і мінеральну щільність кісток. Побічні явища були переважно легкими або помірними, за винятком вищої частоти легкої транзиторної діареї та нудоти при застосуванні ресметирому порівняно з плацебо [15].

У 2021 році ті самі дослідники провели 36-тижневе відкрите розширене дослідження активного лікування ресметиромом 31 пацієнта з підтвердженим

за допомогою біопсії МАСГ, яке продемонструвало, що лікування ресметиромом сприяло значному зниженню відносного вмісту жиру в печінці на 36-му тижні приблизно на 50% за даними MRI-PDFF [26].

Фаза III РКД MAESTRO установила клінічну ефективність агоністів TGR- β , зокрема, ресметирому, для лікування МАСГ і фіброзу печінки [27]. Дизайн РКД MAESTRO передбачав чотири етапи досліджень (MAESTRONAFLD-1, MAESTRONAFLD-OLE, MAESTRO-NASH та MAESTRO-NASH: OUTCOMES). Усі учасники, залучені в клінічну програму III фази дослідження MAESTRO, мали принаймні три метаболічні чинники ризику та були віком ≥ 18 років.

MAESTRO-NAFLD-1 — це 52-тижневе рандомізоване подвійне сліпе плацебоконтрольоване дослідження фази III, в якому оцінили безпечність ресметирому у близько 1200 дорослих із надмірною масою тіла або ожирінням і МАСХП/передбачуваним МАСГ (на основі неінвазивного тестування) [28]. Пацієнтам випадковим чином призначали або 100 чи 80 мг ресметирому, або плацебо, або відкрито 100 мг ресметирому. Як і очікувалося, лікування ресметиромом на 52-му тижні істотно знижувало рівень зворотного T_3 порівняно із вихідним показником як у пацієнтів, які приймали тироксин, так і у пацієнтів з еутиреозом, та порівняно з плацебо й поліпшувало співвідношення vT_3 і зворотного T_3 , що свідчило про нормалізацію функції гормонів щитоподібної залози в печінці. Жодних ознак чи симптомів, пов'язаних із системними гіпертиреозом або гіпотиреозом, не зафіксовано. Циркуючий рівень зв'язаних із глобуліном статевих гормонів поступово збільшувався (з плато на 12-му тижні), відображуючи ступінь активації TGR- β у печінці, що корелювало з прийомом ресметирому. Лікування ресметиромом було безпечним і добре переносилося, а ключові вторинні кінцеві точки продемонстрували значне зменшення рівня атерогенних ліпідів (холестерину ЛПНГ, тригліцеридів, ароВ, аполіпопротеїну С-III і Lp(a)), печінкових ферментів у сироватці крові (особливо в учасників з рівнем аланінамінотрансферази ≥ 30 МО/л на початку дослідження), МРТ-ПДФФ печінки (на 16-му та 52-му тижні) та жорсткості печінки, оціненої за допомогою FibroScan або магнітно-резонансної еластографії (на 52-му тижні) у групах пацієнтів, що отримували 80 і 100 мг ресметирому порівняно з плацебо [28]. Основним обмеженням цього дослідження III фази була рання стадія фіброзу печінки, що не дало змоги оцінити впливу лікування ресметиромом на фіброз печінки за допомогою неінвазивних методів діагностики.

MAESTRO-NASH — це ключове дослідження III фази в дорослих із ризиком МАСГ, підтвердженням за допомогою серійних біопсій печінки. Пацієнтів випадковим чином розподілили в співвідношенні 1:1:1 для прийому один раз на добу 80 та 100 мг ресметирому або плацебо. Біопсію печінки проводили під час скринінгу, через 52 тиж і 54 міс. У червні 2023 року 52-тижневі результати MAESTRO-NASH були представлені у Відні на конгресі Європейської асоціації з дослідження печінки (EASL) [29]. Це дослідження триває в сліпому вигляді до 54 міс для оцінки кількості сукупних клінічних результатів (смертність від усіх причин, кількість трансплантацій печінки, гістологічне прогресування до цирозу та підтверджене збільшення кількості балів на моделі термінальної стадії захворювання печінки від < 12 до ≥ 15), а також тривалої безпечності. На конгресі EASL дослідники III фази дослідження MAESTRO-NASH повідомили, що ресметиром відповідав обом первинним гістологічним кінцевим точкам через 52 тиж спостереження у 966 дорослих пацієнтів із підтвердженням біопсією МАСГ. На 52-му тижні гістологічне розрішення МАСГ без погіршення фіброзу зареєстрували в 10% із 318 пацієнтів у групі плацебо, 26% із 316 пацієнтів у групі 80 мг ресметирому і 30% із 312 пацієнтів у групі 100 мг ресметирому ($p < 0,0001$ при порівнянні з плацебо). Поліпшення стану фіброзу щонайменше на одну стадію без погіршення МАСГ зафіксовано у 14% випадків у групі плацебо порівняно з 24% у групі 80 мг ресметирому та 26% у групі 100 мг ресметирому ($p < 0,0001$ порівняно з плацебо). 14,2, 16,0 і 4,9% пацієнтів у групах 80 та 100 мг ресметирому й групі плацебо відповідно мали розрішення МАСГ і поліпшення стадії фіброзу на ≥ 1 бал. На 52-му тижні вміст жиру в печінці, оцінений за МРТ-ПДФФ, суттєво зменшився (–42,1% у групі 80 мг ресметирому та –51,4% у групі 100 мг ресметирому). За даними FibroScan, жорсткість печінки й маркери ураження печінки також значно поліпились у групах ресметирому порівняно з плацебо. На 52-му тижні рівень холестерину ЛПНГ не змінився в групі плацебо, знизився на 14% у групі 80 мг ресметирому та на 20% у групі 100 мг ресметирому ($p < 0,0001$ порівняно з плацебо). Також значно більше, ніж у групі плацебо, зменшився вміст у плазмі крові тригліцеридів, Lp(a), apoB, аполіпопротеїну С-III і холестерину ЛПНГ. Найчастішими побічними явищами були транзиторна легка або помірна діарея та нудота на початку лікування.

Тривають два рандомізованих подвійних сліпих плацебоконтрольованих дослідження у III

фазі клінічної програми MAESTRO (MAESTRO-NASH і MAESTRONASH-OUTCOMES).

З огляду на отримання позитивних результатів у РКД фази III (MAESTRO-NASH) агенція FDA США 14 березня 2024 року прискорено схвалила перший агоніст TGR- β ресметиром (Rezdiffra, Madrigal) як препарат для лікування стеатогепатиту, асоційованого з метаболічною дисфункцією. Ресметиром у поєднанні з дієтою та фізичними вправами схвалений для використання в дорослих із нециротичним МАСГ із помірним або розвинутим фіброзом печінки (стадії F2–F3).

Імовірні клінічні переваги агоністів β -рецепторів тиреоїдних гормонів за межами печінки

Ресметиром став першим препаратом, офіційно схваленим для лікування МАСГ із фіброзом. Інші класи препаратів, наприклад, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), також показали ефективність при МАСГ. Крім того, вони офіційно схвалені для лікування цукрового діабету (ЦД) 2 типу та ожиріння й демонструють клінічно важливі переваги за межами печінки, насамперед за рахунок зниження ризику відповідних серцево-судинних наслідків [5, 30, 31]. Оскільки існують переконливі докази того, що МАСХП є мультисистемним захворюванням [4], було б дуже цінним, якби ресметиром також продемонстрував користь за межами печінки. Наприклад, якщо виявиться, що він знижує ризик виникнення серцево-судинних захворювань (ССЗ), ЦД 2 типу та хронічної хвороби нирок (ХХН), це буде додатковим бонусом для застосування препарату в клінічній практиці [32, 33]. З огляду на клінічні дані можна припустити, що ресметиром буде корисним за межами печінки при лікуванні МАСХП як мультисистемного захворювання. Десятиліття тому вперше показано, що розрішення/поліпшення стеатозу печінки (за даними ультразвукового дослідження) було незалежно пов'язаним зі зниженням ризику розвитку ЦД 2 типу [34]. Це вказує на те, що зменшення жиру в печінці може значно поліпшувати толерантність до глюкози. Хоча докази впливу ресметирому на розрішення МАСГ у РКД MAESTRO-NASH були дуже важливими, слід пам'ятати, що не всі проліковані пацієнти отримали користь від лікування ресметиромом, а розрішення МАСГ без погіршення фіброзу було досягнуто у 28% пацієнтів, які отримували вищу дозу ресметирому (100 мг/добу). Нині вплив ресметирому на розвиток ЦД 2 типу ще невизначений, але його гепатопротекторного впливу, зокрема щодо розрішення МАСГ, може

бути недостатньо, щоб позитивно вплинути на більш ніж удвічі підвищений ризик розвитку ЦД 2 типу в пацієнтів із МАСХП/МАСГ [35]. І, навпаки, позитивний вплив ресметирому на чинники ризику ССЗ (а отже, на наслідки ССЗ і потенційно ХХН) видається перспективним. Після 52 тиж лікування ресметиромом (100 мг/добу) концентрація холестерину ЛПНГ у плазмі крові знизилася на 20 %, аполіпопротеїну В100 — на 22 %, Lp(a) — на 38 %, тригліцеридів — на 28 %, аполіпопротеїну С-III — на 17 %. Таким чином, позитивний вплив ресметирому на рівень холестерину ЛПНГ у плазмі крові та інші атерогенні ліпопротеїни є дуже перспективним, а в дослідженнях MAESTRO, які тривають, вивчають ознаки/симптоми, що можуть відповідати клінічно значущим серцево-судинним подіям та/або кардіотоксичності.

Таким чином, можна зробити висновок про прогрес у лікуванні МАСХП. Застосування агоніста THR- β ресметирому є безпечною перспективною терапевтичною стратегією для лікування МАСГ і фіброзу печінки. З огляду на докази того, що ССЗ є основною причиною смертності при МАСХП, сприятливий вплив ресметирому на чинники ризику ССЗ є обнадійливим. У майбутньому лікування МАСХП може бути комбінованим, із використанням ресметирому та інших агентів, здатних зменшити високий серцево-судинний ризик, пов'язаний із МАСХП. Комплексний підхід до лікування МАСХП як мультисистемного захворювання може додатково передбачати використання статинів, агоністів рецепторів ГПП-1, інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера-2 та інгібіторів ренін-ангіотензинової системи [36]. Крім того, якщо немає протипоказань, у певних пацієнтів можна застосовувати лікування піоглітазоном і, можливо, агоністом фактора росту фібробластів-21 (FGF-21), які також показали ефективність при лікуванні МАСГ. Однак для цього необхідно провести великі РКД із тривалим періодом спостереження.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — С.М. Ткач; збір та опрацювання матеріалу — Ю. Юзвенко, В.І. Паньків, Ю.Е. Чирков, В.Б. Доготар; написання тексту — С.М. Ткач, В.І. Паньків; редагування — В.І. Паньків.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;15(1):11–20. doi: 10.1038/nrgastro.2017.109. Epub 2017 Sep 20.
2. Tilg H, Adolph TE, Dudek M, Knolle P. Non-alcoholic fatty liver disease: the interplay between metabolism, microbes and immunity. *Nat Metab*. 2021 Dec;3(12):1596–607. doi: 10.1038/s42255-021-00501-9. Epub 2021 Dec 20. PMID: 34931080.
3. Sawada K, Chung H, Softic S, Moreno-Fernandez ME, Divanovic S. The bidirectional immune crosstalk in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Cell Metab*. 2023 Nov 7;35(11):1852–71. doi: 10.1016/j.cmet.2023.10.009. PMID: 37939656; PMCID: PMC10680147.
4. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015 Apr;62(suppl. 1):S47–64. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012. PMID: 25920090.
5. Tilg H, Byrne CD, Targher G. NASH drug treatment development: challenges and lessons. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023 Oct;8(10):943–54. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00159-0. Epub 2023 Aug 16. PMID: 37597527.
6. Sanyal AJ, Shankar SS, Yates KP, et al. Diagnostic performance of circulating biomarkers for non-alcoholic steatohepatitis. *Nat Med*. 2023 Oct;29(10):2656–64. doi: 10.1038/s41591-023-02539-6. Epub 2023 Sep 7. PMID: 37679433; PMCID: PMC10579051.
7. Byrne CD, Targher G, Tilg H. Thyroid hormone receptor-beta agonists: new MASLD therapies on the horizon. *Gut*. 2024 Mar 7;73(4):573–81. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330596. PMID: 38233199.
8. Bruinstroop E, van der Spek AH, Boelen A. Role of hepatic deiodinases in thyroid hormone homeostasis and liver metabolism, inflammation, and fibrosis. *Eur Thyroid J*. 2023 Apr 13;12(3):e220211. doi: 10.1530/ETJ-22-0211. PMID: 36892852; PMCID: PMC10160546.
9. Pankiv V, Pashkovska N, Pankiv I, Maslyanko V, Tsaryk I. Pathophysiological and clinical aspects of interaction between coronavirus disease 2019 and thyroid. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021;17(4):329–33. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.4.2021.237348>.
10. Buldyhina Y, Terekhova H, Pankiv V. Comments on the 2018 European Thyroid Association Guidelines for the management of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2018;14(3):251–62. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.3.2018.136423>.
11. Hatzigelaki E, Paschou SA, Schön M, Psaltopoulou T, Roden M. NAFLD and thyroid function: pathophysiological and therapeutic considerations. *Trends Endocrinol Metab*. 2022 Nov;33(11):755–68. doi: 10.1016/j.tem.2022.08.001. Epub 2022 Sep 26. PMID: 36171155.
12. Araki O, Ying H, Zhu XG, Willingham MC, Cheng SY. Distinct dysregulation of lipid metabolism by unliganded thyroid hormone receptor isoforms. *Mol Endocrinol*. 2009 Mar;23(3):308–15. doi: 10.1210/me.2008-0311. Epub 2009 Jan 8. PMID: 19131509; PMCID: PMC2654517.
13. Chaves C, Bruinstroop E, Refetoff S, Yen PM, Anselmo J. Increased hepatic fat content in patients with resistance to thyroid hormone beta. *Thyroid*. 2021 Jul;31(7):1127–34. doi: 10.1089/thy.2020.0651. Epub 2021 Feb 19. Erratum in: *Thyroid*. 2021 Sep;31(9):1447–1448. PMID: 33353459; PMCID: PMC8290309.
14. Bohinc BN, Michelotti G, Xie G, et al. Repair-related activation of hedgehog signaling in stromal cells promotes intrahepatic hypothyroidism. *Endocrinology*. 2014 Nov;155(11):4591–601. doi: 10.1210/en.2014-1302. Epub 2014 Aug 14. PMID: 25121996; PMCID: PMC4256825.

15. Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, Zhou R, Moylan CA, Frias JP, Alkhoury N, Bansal MB, Baum S, Neuschwander-Tetri BA, Taub R, Moussa SE. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2019 Nov 30;394(10213):2012-2024. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32517-6. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31727409.
16. Cable EE, Finn PD, Stebbins JW, Hou J, Ito BR, van Poelje PD, Linemeyer DL, Erion MD. Reduction of hepatic steatosis in rats and mice after treatment with a liver-targeted thyroid hormone receptor agonist. *Hepatology*. 2009 Feb;49(2):407-17. doi: 10.1002/hep.22572. PMID: 19072834.
17. Vatner DF, Weismann D, Beddow SA, Kumashiro N, Erion DM, Liao XH, Grover GJ, Webb P, Phillips KJ, Weiss RE, Bogan JS, Baxter J, Shulman GI, Samuel VT. Thyroid hormone receptor- β agonists prevent hepatic steatosis in fat-fed rats but impair insulin sensitivity via discrete pathways. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013 Jul 1;305(1):E89-100. doi: 10.1152/ajpendo.00573.2012. Epub 2013 May 7. PMID: 23651850; PMCID: PMC3725564.
18. Kannt A, Wohlfart P, Madsen AN, Veidal SS, Feigh M, Schmolli D. Activation of thyroid hormone receptor- β improved disease activity and metabolism independent of body weight in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Br J Pharmacol*. 2021 Jun;178(12):2412-23. doi: 10.1111/bph.15427. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33655500.
19. Zhou J, Tripathi M, Ho JP, Widjaja AA, Shekeran SG, Camat MD, James A, Wu Y, Ching J, Kovalik JP, Lim KH, Cook SA, Bay BH, Singh BK, Yen PM. Thyroid Hormone Decreases Hepatic Steatosis, Inflammation, and Fibrosis in a Dietary Mouse Model of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Thyroid*. 2022 Jun;32(6):725-738. doi: 10.1089/thy.2021.0621. Epub 2022 May 25. PMID: 35317606.
20. Wang X, Wang L, Geng L, Tanaka N, Ye B. Resmetirom ameliorates NASH-Model Mice by suppressing STAT₃ and NF- κ B signaling pathways in an RGS5-dependent manner. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 19;24(6):5843. doi: 10.3390/ijms24065843. PMID: 36982915; PMCID: PMC10058113.
21. Krause C, Grohs M, El Gammal AT, Wolter S, Lehnert H, Mann O, Mittag J, Kirchner H. Reduced expression of thyroid hormone receptor β in human nonalcoholic steatohepatitis. *Endocr Connect*. 2018 Dec;7(12):1448-1456. doi: 10.1530/EC-18-0499. PMID: 30496129; PMCID: PMC6300861.
22. Lopez-Alcantara N, Oelkrug R, Sentis SC, Kirchner H, Mittag J. Lack of thyroid hormone receptor beta is not detrimental for non-alcoholic steatohepatitis progression. *iScience*. 2023 Sep 28;26(10):108064. doi: 10.1016/j.isci.2023.108064. PMID: 37822510; PMCID: PMC10563054.
23. Kendall TJ, Jimenez-Ramos M, Turner F, Ramachandran P, Minnier J, McColgan MD, Alam M, Ellis H, Dunbar DR, Kohnen G, Konanahalli P, Oien KA, Bandiera L, Menolascina F, Juncker-Jensen A, Alexander D, Mayor C, Guha IN, Fallowfield JA. An integrated gene-to-outcome multimodal database for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Nat Med*. 2023 Nov;29(11):2939-2953. doi: 10.1038/s41591-023-02602-2. Epub 2023 Oct 30. PMID: 37903863; PMCID: PMC10667096.
24. Sinha RA, Singh BK, Yen PM. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 May;14(5):259-69. doi: 10.1038/nrendo.2018.10. Epub 2018 Feb 23. PMID: 29472712; PMCID: PMC6013028.
25. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Bioactive lipid species and metabolic pathways in progression and resolution of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2018 Aug;155(2):282-302.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2018.06.031. Epub 2018 Jun 12. PMID: 29906416.
26. Harrison SA, Bashir M, Moussa SE, McCarty K, Pablo Frias J, Taub R, Alkhoury N. Effects of Resmetirom on Noninvasive Endpoints in a 36-Week Phase 2 Active Treatment Extension Study in Patients With NASH. *Hepatol Commun*. 2021 Jan 4;5(4):573-588. doi: 10.1002/hep4.1657. PMID: 33860116; PMCID: PMC8034581.
27. Harrison SA, Ratzliff V, Anstee QM, Noureddin M, Sanyal AJ, Schattenberg JM, Bedossa P, Bashir MR, Schneider D, Taub R, Bansal M, Kowdley KV, Younossi ZM, Loomba R. Design of the phase 3 MAESTRO clinical program to evaluate resmetirom for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024 Jan;59(1):51-63. doi: 10.1111/apt.17734. Epub 2023 Oct 2. PMID: 37786277.
28. Harrison SA, Taub R, Neff GW. Resmetirom for nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Nat Med* 2023;29:2919-28. DOI<https://doi.org/10.1038/s41591-023-02603-1>.
29. Harrison S, Bedossa P, Guy C. Primary results from MAESTRO-NASH a pivotal phase 3 52-week serial liver biopsy study in 966 patients with NASH and fibrosis. *Journal of Hepatology* 2023;78:S1. doi: 10.1016/S0168-8278(23)00440-3.
30. Targher G, Mantovani A, Byrne CD. Mechanisms and possible hepatoprotective effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and other incretin receptor agonists in non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023 Feb;8(2):179-91. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00338-7. PMID: 36620987.
31. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, Hardt-Lindberg S, et al.; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023 Dec 14;389(24):2221-32. doi: 10.1056/NEJMoa2307563. Epub 2023 Nov 11. PMID: 37952131.
32. Targher G, Tilg H, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: a multisystem disease requiring a multidisciplinary and holistic approach. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jul;6(7):578-588. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00020-0. Epub 2021 May 4. PMID: 33961787.
33. Targher G, Corey KE, Byrne CD, Roden M. The complex link between NAFLD and type 2 diabetes mellitus — mechanisms and treatments. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Sep;18(9):599-612. doi: 10.1038/s41575-021-00448-y. Epub 2021 May 10. PMID: 33972770.
34. Sung KC, Wild SH, Byrne CD. Resolution of fatty liver and risk of incident diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Sep;98(9):3637-43. doi: 10.1210/jc.2013-1519. Epub 2013 Jul 19. PMID: 23873989.
35. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Tilg H, Byrne CD, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501 022 adult individuals. *Gut*. 2021 May;70(5):962-9. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322572. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32938692.
36. Mantovani A, Byrne CD, Targher G. Efficacy of peroxisome proliferator-activated receptor agonists, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, or sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for treatment of non-alcoholic

fatty liver disease: a systematic review. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Apr;7(4):367-78. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00261-2. Epub 2022 Jan 12. PMID: 35030323.

РЕЗЮМЕ

Стеатотична хвороба печінки, асоційована з метаболічною дисфункцією, або метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП), раніше відома як неалкогольна жирова хвороба печінки, в останнє десятиріччя стала провідним хронічним захворюванням печінки у всьому світі. Спектр МАСХП — від простого стеатозу печінки до метаболічно-асоційованого стеатогепатиту (МАСГ), розвинутого фіброзу печінки, цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. Найважливішими чинниками прогресування МАСХП/МАСГ вважають печінкове запалення та фіброз, що прогресує. Пацієнти з МАСГ є ключовою цільовою групою для розробки нових терапевтичних препаратів. Хоча за останні 20 років проведено багато клінічних випробувань у хворих на МАСХП/МАСГ, донедавна не було жодного ліцензованого препарату для лікування цього дуже поширеного метаболічного захворювання печінки. Доклінічні експериментальні дослідження та результати досліджень за участю людей підтвердили важливу роль β -рецепторів тиреоїдних гормонів (ТГР- β) у розвитку стеатозу печінки та стимулювали інтерес до розробки агоністів ТГР- β як потенційних засобів лікування МАСХП. Вплив агоністів ТГР- β , переважно ресметирому, на печінкові та кардіометаболічні чинники ризику, перевірено в рандомізованих плацебоконтрольованих дослідженнях у пацієнтів із МАСХП/МАСГ. З огляду на отримання позитивних результатів у рандомізованому плацебоконтрольованому дослідженні фази III (MAESTRO-NASH) агенція FDA США 14 березня 2024 року прискоро схвалила перший агоніст ТГР- β ресметиром (Rezdiffra, Madrigal) як препарат для лікування стеатогепатиту, асоційованого з метаболічною дисфункцією. Таким чином, ресметиром став першим офіційно схваленим препаратом, який у поєднанні з дієтою та фізичними вправами рекомендований для використання в дорослих із нециротичним МАСГ із помірним або розвинутим фіброзом печінки (стадії F2-F3).

Ключові слова: метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки, агоністи β -рецепторів тиреоїдних гормонів, ресметиром.

ABSTRACT

Thyroid hormone receptor-beta agonists in the treatment of metabolically associated steatotic liver disease. Review

S. M. Tkach, T. Y. Yuzvenko, V. I. Pankiv, Y. E. Chyrkov, V. B. Dogotar

Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, or metabolically-associated steatotic liver disease (MASLD), formerly known as non-alcoholic fatty liver disease, has become the leading chronic liver disease worldwide in the last decade. The spectrum of MASLD ranges from simple hepatic steatosis to metabolic-associated steatohepatitis (MASH), advanced liver fibrosis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. Hepatic inflammation and progressive fibrosis are considered to be the most important driving forces for the progression of MASLD/MASH. Therefore, patients with MASH are a key target group for the development of new therapeutic agents. Although many clinical trials have been conducted in patients with MASLD/MASH over the past two decades, until recently there was no licensed drug for the treatment of this very common metabolic liver disease. Preclinical experimental studies and results from human studies have confirmed the importance of thyroid hormone receptor- β (TGR- β) in the development of hepatic steatosis and stimulated interest in the development of TGR- β agonists as potential treatments for MASLD. The effects of TGR- β agonists, mainly resmetirom, on hepatic and cardiometabolic risk factors have been tested in randomized placebo-controlled trials (RCTs) in patients with MASLD/MASH. As a result of the positive data obtained in the phase III RCT (MAESTRO-NASH), the USA FDA agency on March 14, 2024 accelerated approval of the first TGR- β agonist resmetirom as a drug for the treatment of steatohepatitis associated with metabolic dysfunction. Thus, resmetirom has become the first officially approved drug to be recommended in combination with diet and exercise for use in adults with non-cirrhotic MASH with moderate or advanced liver fibrosis (stages F2-F3 fibrosis).

Keywords: metabolic-associated steatotic liver disease, thyroid hormone receptor- β agonists, resmetirom.

Дата надходження до редакції 23.01.2024 р.

Дата рецензування 09.03.2024 р.

Дата підписання статті до друку 30.03.2024 р.