

Nem alkoholos zsírmáj

(Non-alkoholic fatty liver disease)
(NAFLD)

Pár Gabriella

Pécsi Tudományegyetem KK
I. Belgyógyászati Klinika
Pécs

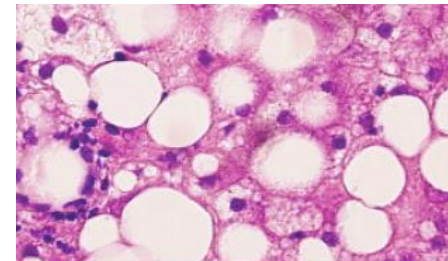
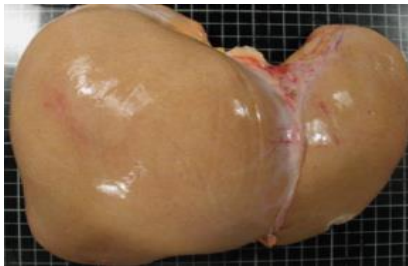


A nem alkoholos steatohepatitist (NASH)

mint kórképet Ludwig és mtsai
39 évvel ezelőtt írták le először:

Ludwig J; Viggiano TR; McGill DB; Oh BJ: Nonalcoholic steatohepatitis:
Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease.

Mayo Clin. Proc.1980; 55(7):434-438 (ISSN: 0025-6196)



Nonalcoholic Steatohepatitis

Mayo Clinic Experiences With a Hitherto Unnamed Disease

JURGEN LUDWIG, M.D.
Department of Pathology and Anatomy

THOMAS R. VIGGIANO, M.D.
Resident in Gastroenterology*

DOUGLAS B. MCGILL, M.D.
Division of Gastroenterology
and Internal Medicine

BEVERLY J. OTT
Division of Gastroenterology
and Internal Medicine

Nonalcoholic steatohepatitis is a poorly understood and hitherto unnamed liver disease that histologically mimics alcoholic hepatitis and that also may progress to cirrhosis. Described here are findings in 20 patients with nonalcoholic steatohepatitis of unknown cause. The biopsy specimens were characterized by the presence of striking fatty changes with evidence of lobular hepatitis, focal necroses with mixed inflammatory infiltrates, and, in most instances, Mallory bodies. Evidence of fibrosis was found in most specimens, and cirrhosis was diagnosed in biopsy tissue from three patients. The disease was more common in women. Most patients were moderately obese, and many had obesity-associated diseases, such as diabetes mellitus and cholelithiasis. Presence of hepatomegaly and mild abnormalities of liver function were common clinical findings. Currently, we know of no effective therapy.

*Mayo Graduate School of Medicine, Rochester, Minnesota.

Nem alkoholos zsírmáj

(non alcoholic fatty liver disease, NAFLD)

Ma a leggyakoribb krónikus májbetegség:
a XXI. század pandemiája.

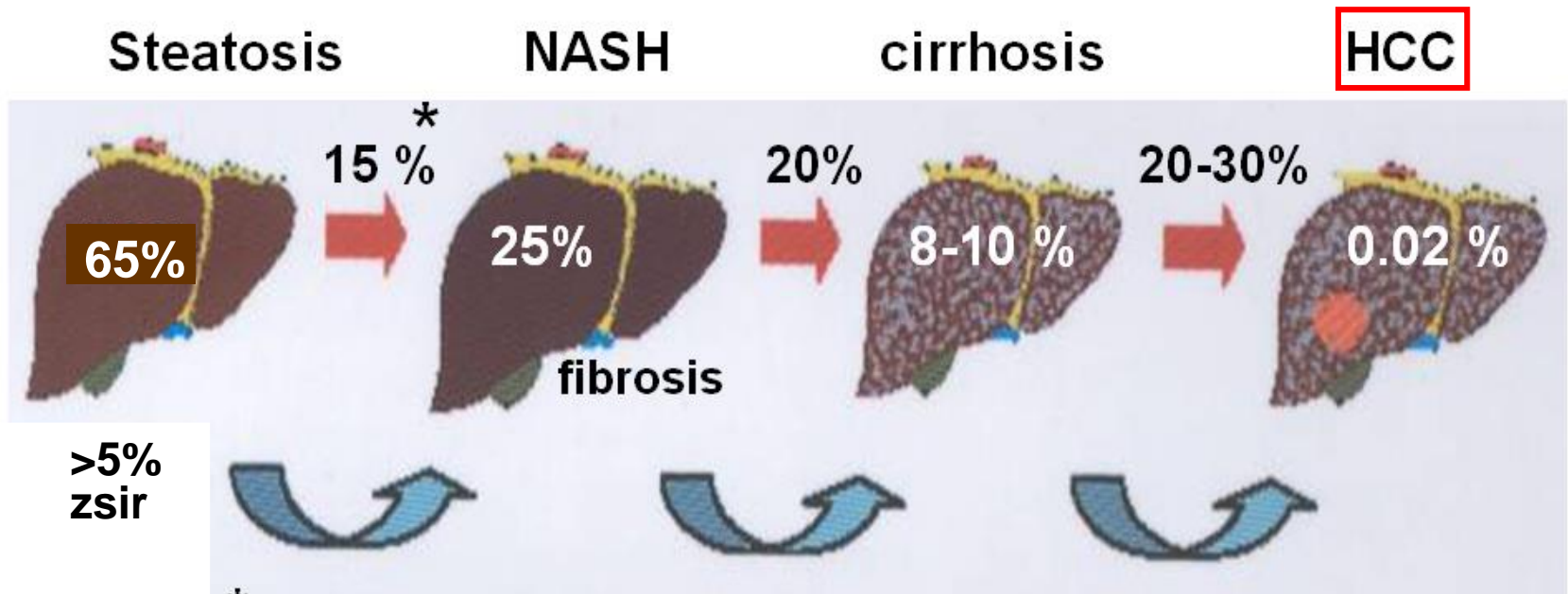


A **metabolikus szindróma** májmanifesztációja,
súlyos formája: a **nem alkoholos steatohepatitis (NASH)**.

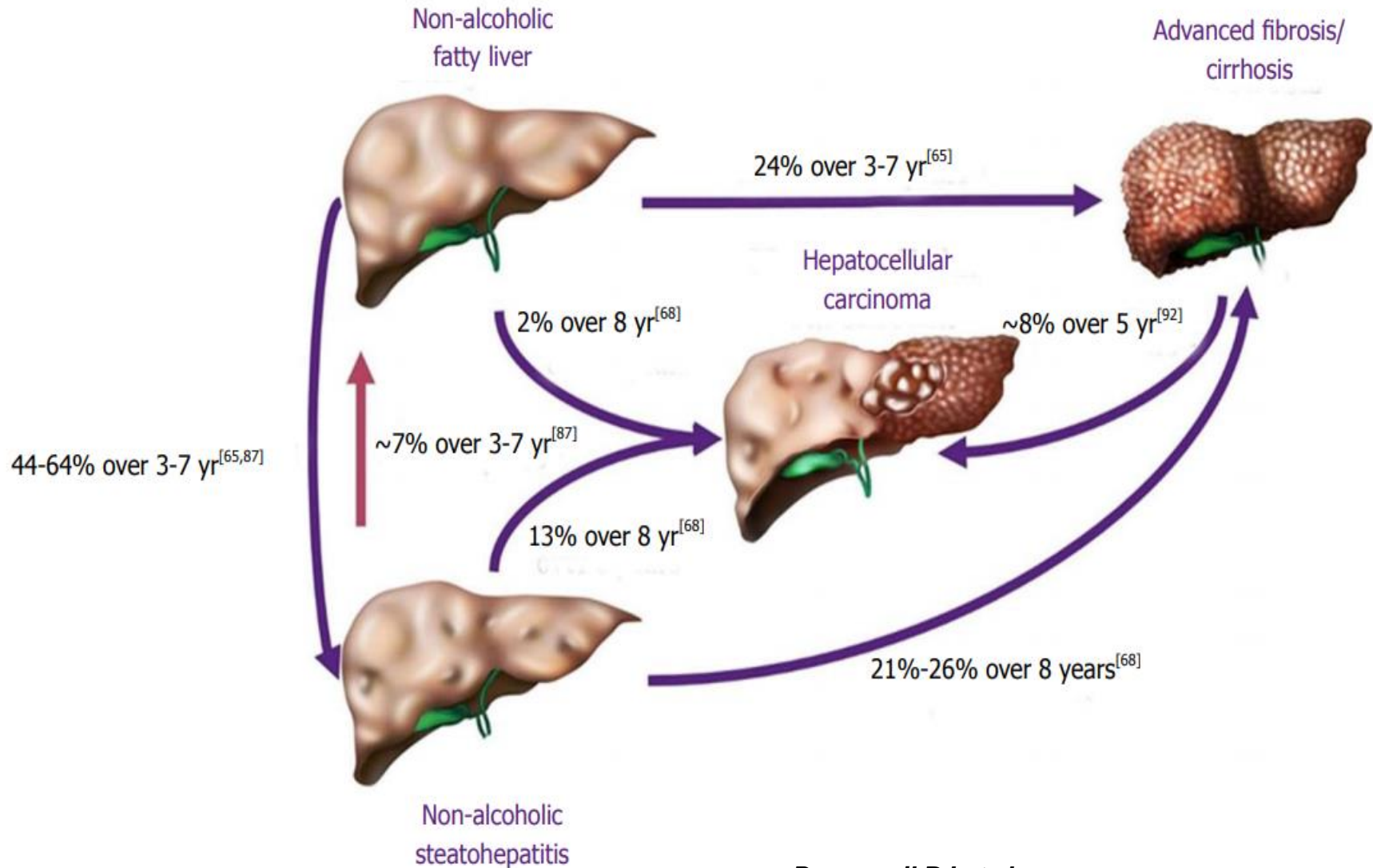
Patogenezisében genetikai tényezők, a lipid anyagcsere megváltozása, szabad zsírsavak, endotoxinok, cytokinek, oxidatív stress és a bélflóra játszik szerepet.

**Obesitás és inzulinrezisztencia talaján kialakuló kórkép,
alacsony-fokozatú krónikus gyulladás,
amely megnöveli a cardiovascularis betegségek és
krónikus vesebetegség kockázatát is.**

A NAFLD: betegség spektrum



Natural history of NAFLD



NAFLD epidemiológia

Epidemiológia

NAFLD a fejlett országokban a populáció ~ **30-35** %-ában - férfiakban 2x gyakrabban - globálisan 25%-ban fordul elő.
NASH prevalencia a populációban 5%.

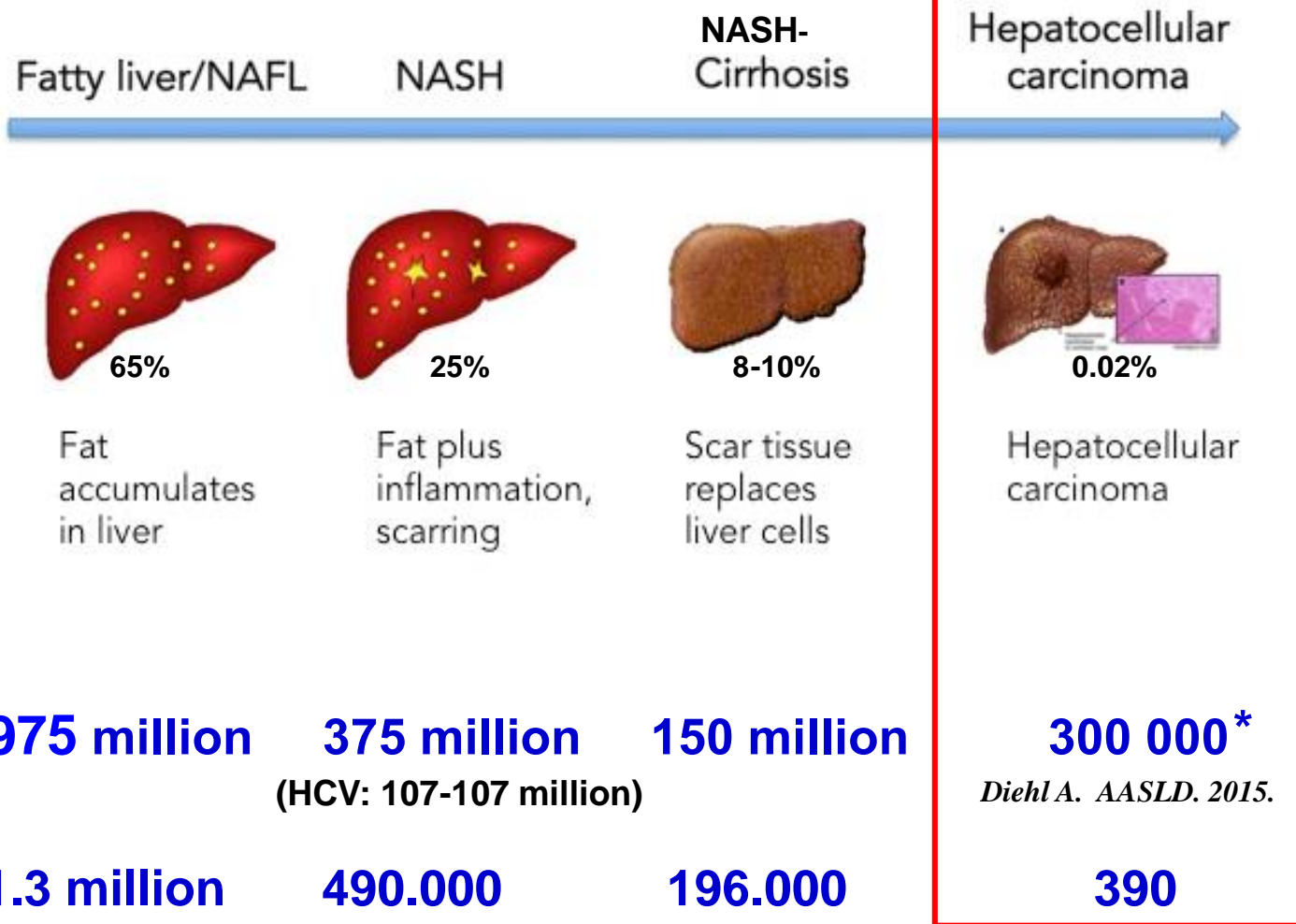
Az **obesitás** prevalenciájával párhuzamosan gyakorivá váló **NAFLD** komoly népegészségügyi problémát jelent, mert együtt jár a **cardiovascularis-** és **krónikus vesebetegségek** megnőtt kockázatával.

A **NAFLD** a "**criptogen cirrhosis**" fő etiológiai tényezője (40-50%-ban) (= "kiégett NASH").

NAFLD talaján a **HCC** nem cirrhotikus májban is kialakul, és a **HCC** etiológiája 30-50 %-ban **NAFLD**

NAFLD epidemiology: from steatosis to HCC

If global prevalence: ~20%, total NAFLD: 1.5 billion



Global prevalence

(population: 7.5 billion)



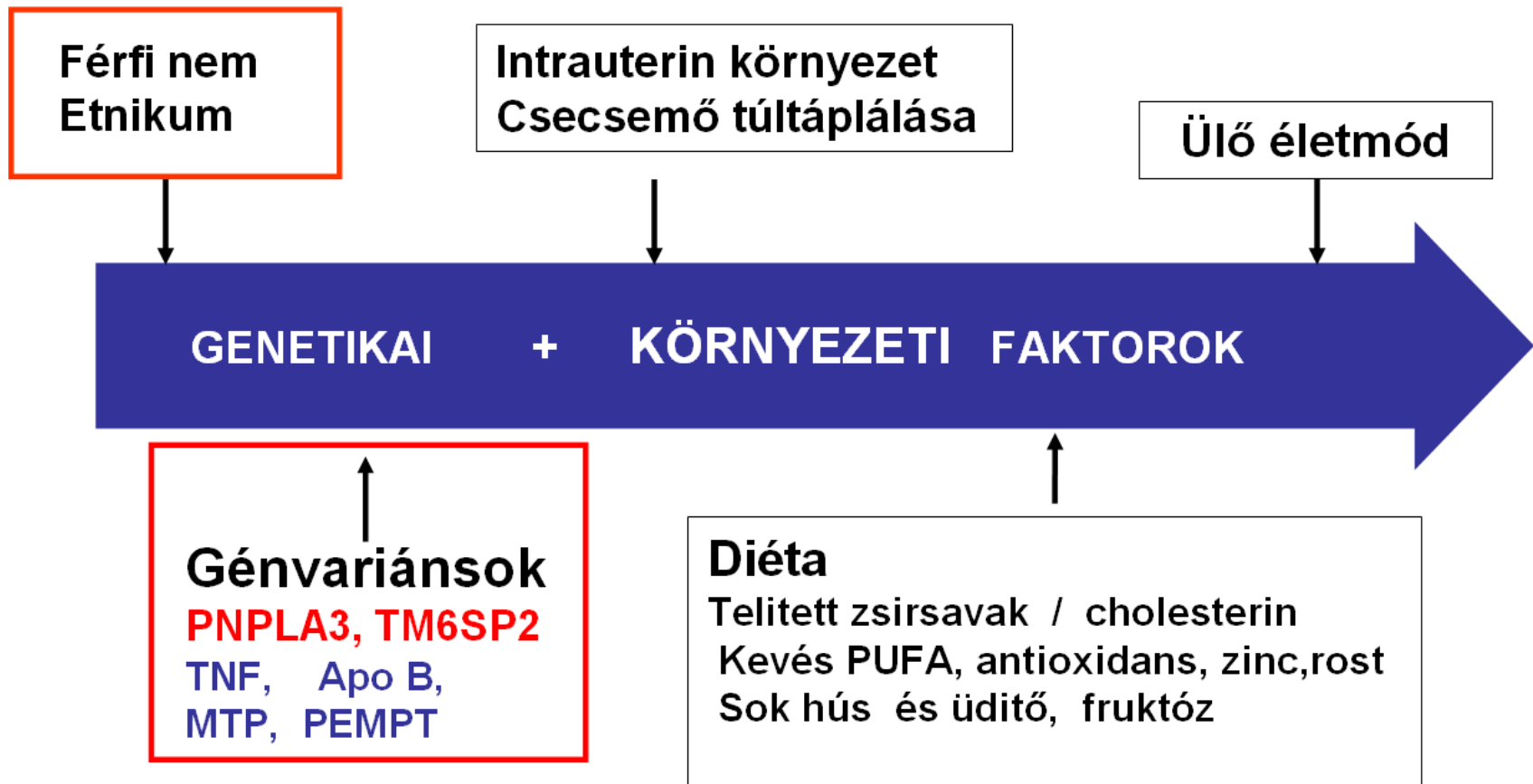
Hungary
(9.8 million)

Cirrhosisban évi 2 % halálozás?
Évi **3 millió** NAFLD cirrhosis halálozás?

*total global HCC: 782.500
(2012)

1 millió 2016-ban /mort 800.000

NAFLD kockázati tényezői



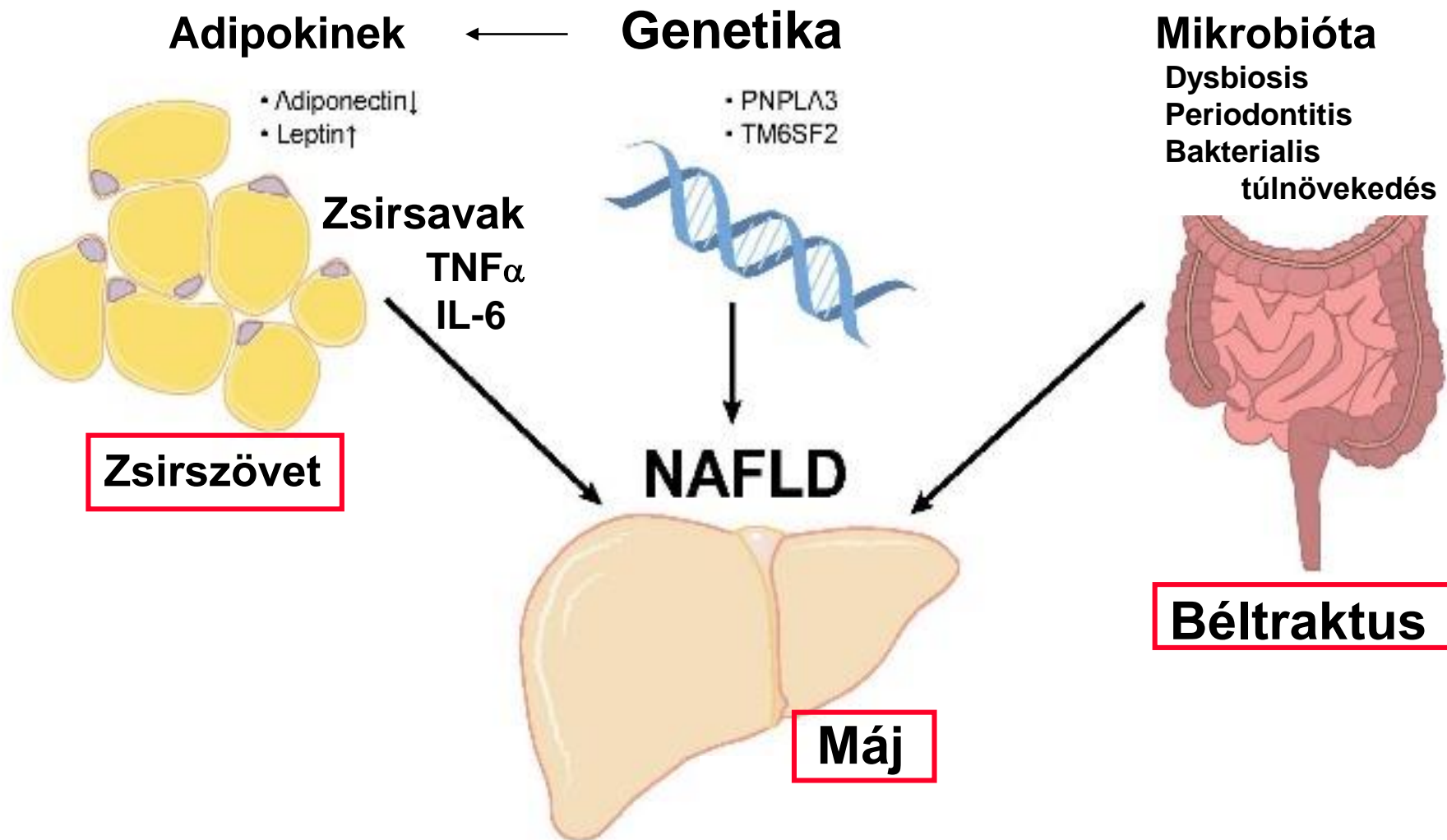
A NAFLD metabolikus rizikófaktorai

- **Túlsúly (BMI: $>25 \text{ kg/m}^2$)**
- **Viscerális obesitas – haskörfogat (nők $>80 \text{ cm}$, ffi $>94 \text{ cm}$)**
- **2. típusú cukorbetegség**
- **Hypertonia ($> 130/85 \text{ Hgmm}$)**
- **Éhgyomri vércukor: $>6.1 \text{ mmol/l}$, inzulin szint, HOMA index**
- **Triglycerid szint $>1.7 \text{ mmol/l}$**
- **HDL koleszterin: $< 1.0 \text{ mmol/l}$ (ffi) és $< 1.3 \text{ mmol/l}$ (nők)**
- **Családi halmozódás (DM, obesitas, cardiovascularis betegségek)**
- **Atherosclerosis (coronariabetegség)**
- **Emelkedett ferritin szint**

NAFLD patogenezis

NAFLD = komplex betegség

Genetikai és környezeti tényezők kölcsönhatásának eredménye



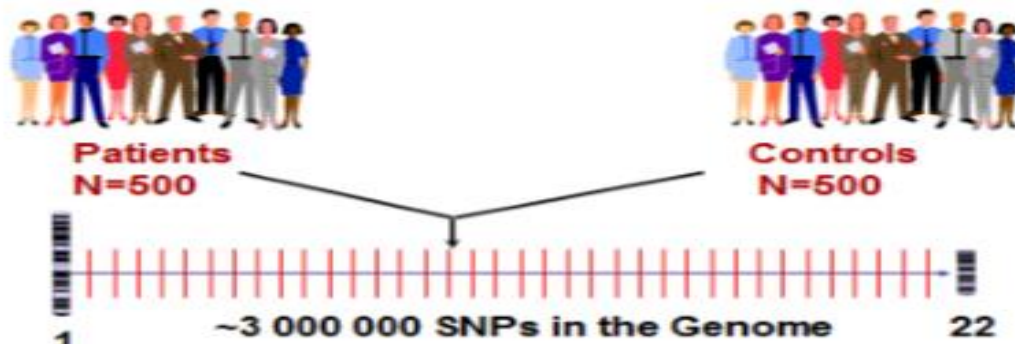
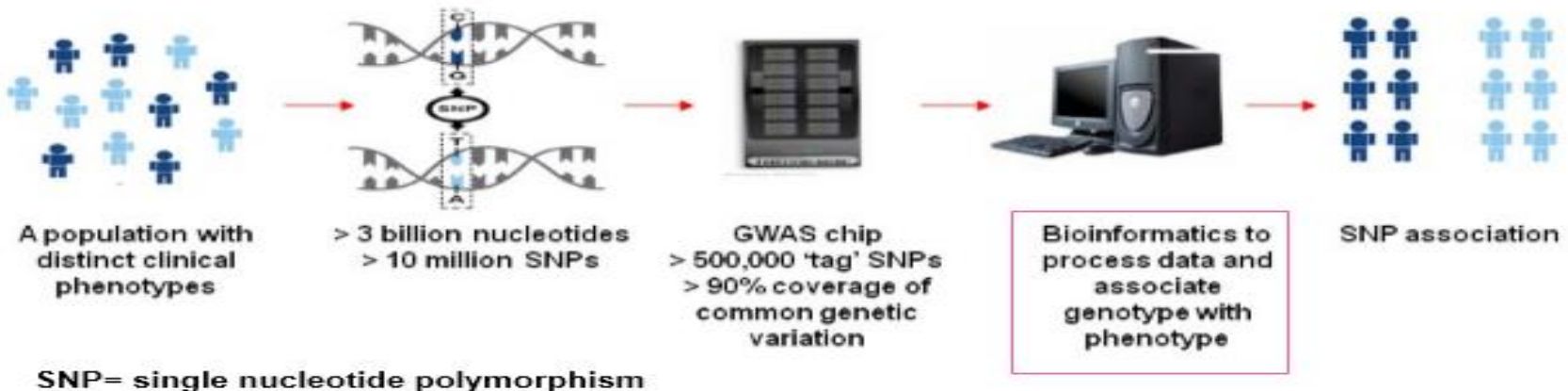
NAFLD patogenezise

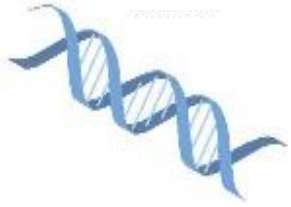


1. genetika és epigenetika
2. inzulinrezisztencia,
adipocyták dyszfunkciója
3. lipotoxicitás
4. gyulladás és immunválasz
5. mikrobiota megváltozása

Teljesgenom-társulás vizsgálatok (Genom-wide association studies, GWAS)

Egyidejűleg **több millió** egy nukleotidot érintő polymorfizmust (**SNP**) vizsgálnak az adott betegségben és az egészséges kontroll populációban, ami által eddig nem ismert genetikai társulások deríthetők ki.





Teljesgenom-társulás vizsgálatok (GWAS)

A lipid-metabolizmusban és -transzportban szereplő enzimek variánsai

Patatin-szerű foszfolipáz (adiponutrin) (PNPLA3) I148M C>G variánsa (G)

Stickel F et al. Hepatology 2011; 53: 86-95.

Trépo E et al Hepatology 2014; 59: 2170-2177.

Salameh H. et al. Am. J. Gastroenterol 2015; 110:846-856.

Transzmembran 6 superfamily2

(TM6SF2) E167K C>T variánsa (T)

Way MJ, et al: J. Hepatol 2015; 62: (suppl.2) S772

Falleti E et al. Dig. Liver Dis. 2016; 48:69-75

Membran bound O-aciltranszferáz7 (MBOAT7) rs641738 C>T variáns (T)

Stickel F, et al. J. Hepatol 2017; 66: 195-211.

Buch S et al. Nat Genet. 2015; 47: 1443-1448.



Teljesgenom-társulás vizsgálatok (GWAS)

Patatin-szerű foszfolipáz (adiponutrin) (PNPLA3)

- A **PNPLA3** (*patatin-like phospholipase-domain containing3*) **22-es** kromoszomán (22q13.13) gén: **triacyl-glycerol-lipázt**, (*adiponutrin*), 481 aminosavból álló **triglicerid hidrolázt** kódol. Az enzim a májsejtekben és az adipocytákban lipáz aktivitású.

A **PNPLA3 rs738409 variánsa** a trigliceridek csökkent hidrolizálásával, a lipoproteinek (VLDL) csökkent májból történő szekréciójával, retinol retencióval, fokozott retinol-toxicitással.

I148M GG genotípus a májban **2x** triglicerid-tartalommal jár, megnő a májbetegségekre való hajlam, lobularis infiltratio és ballon-képződés, fibrosis progresszió, megnőtt HCC kockázat.

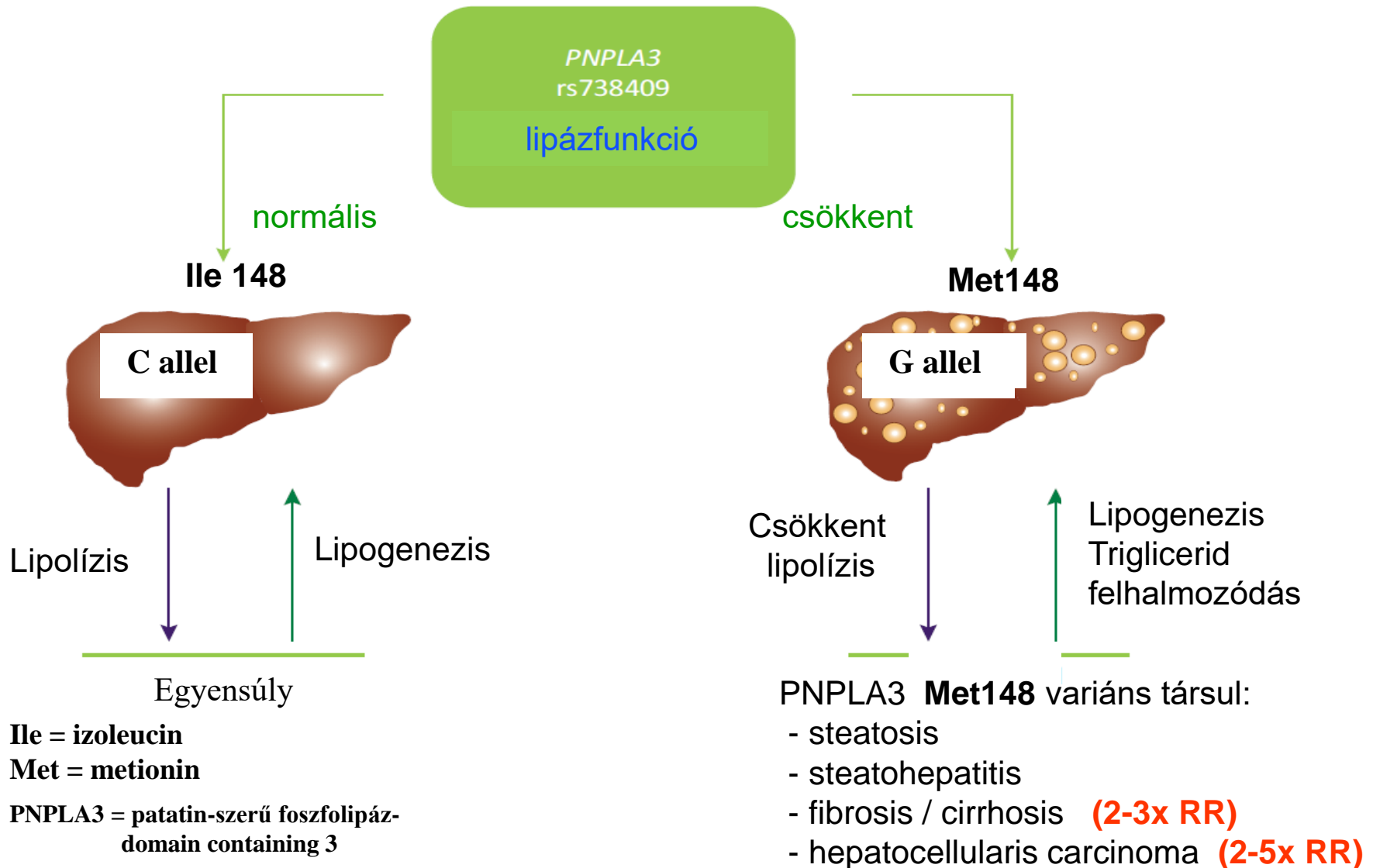
A **PNPLA3 I148M** előfordulása **kelet-ázsiai és mexikói populációkban gyakori**, a betegek fiatalabbak, és cirrhosisuk rövidebb idő alatt dekompenzálódik.

Stickel F et al. Hepatology 2011; 53: 86-95.

Trépo E et al. Hepatology 2014; 59: 2170-2177.

Salameh H. et al. Am. J. Gastroenterol 2015; 110:846-856.

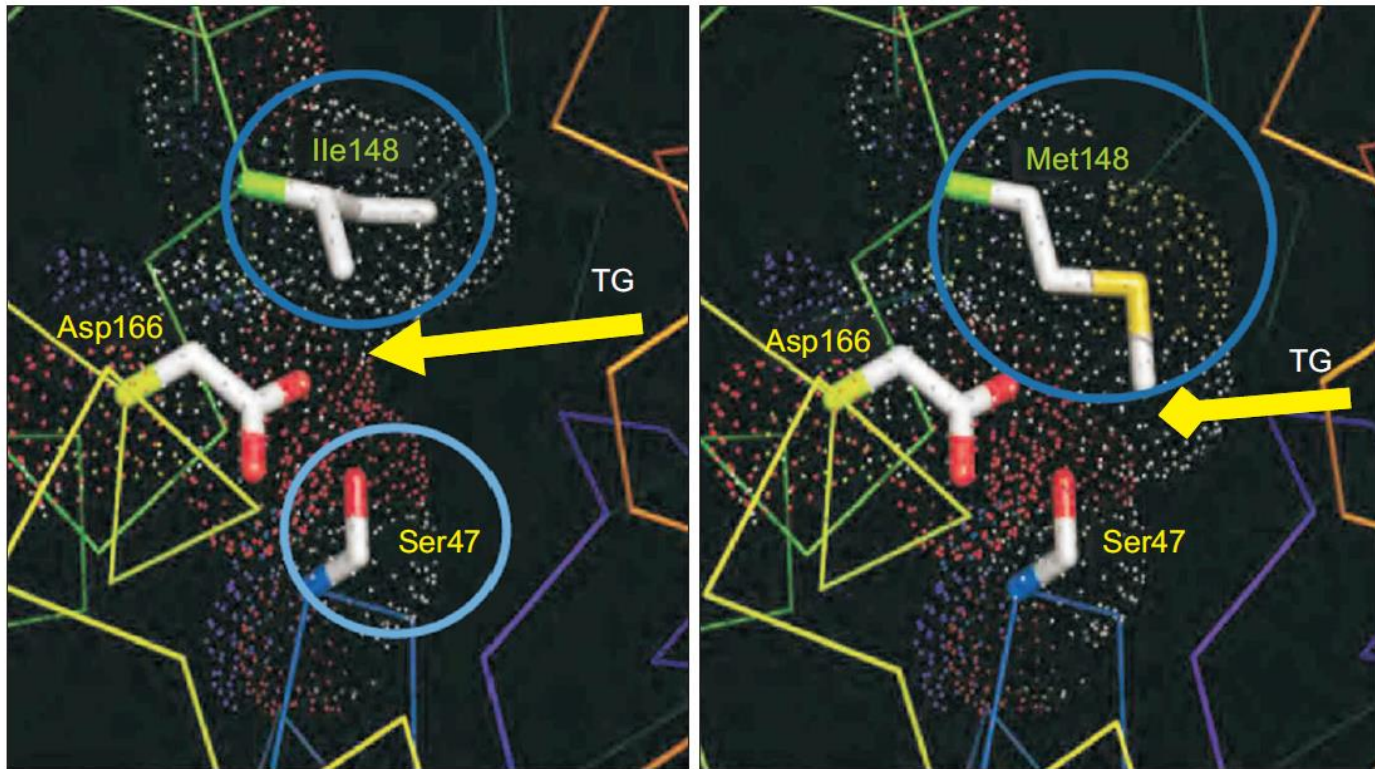
A PNPLA3 szerepe a lipid metabolizmusban





Teljesgenom-társulás vizsgálatok (GWAS)

Patatin-like foszfolipáz (adiponutrin) gén (PNPLA3) I148M (G):



PNPLA3 I148M (G allele) esetén izoleucin helyett methionin van a 148-os pozícióban: a szubsztrát triglicerid nem fér hozzá a kötőhelyhez, ezért esik ki az enzimfunkció



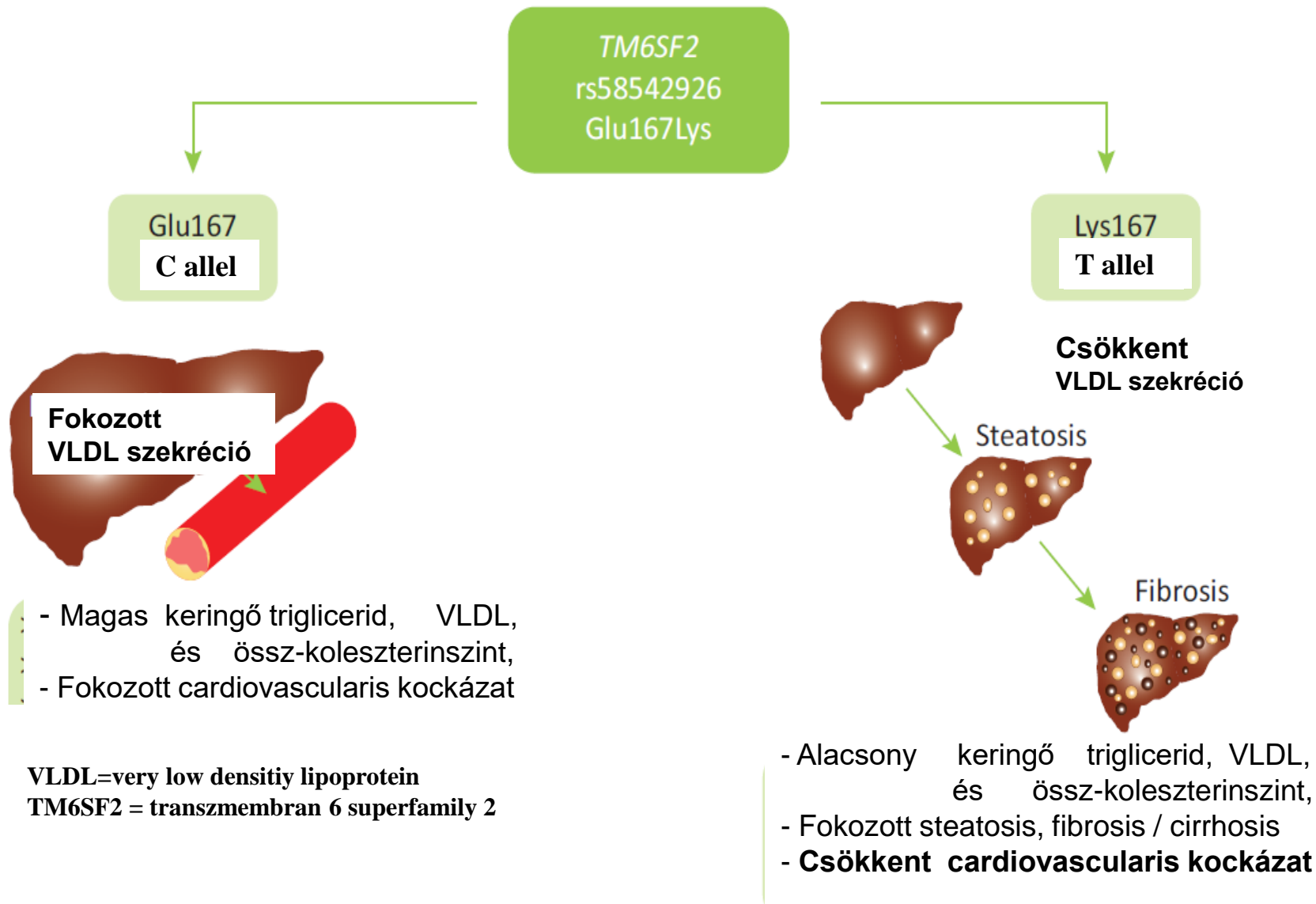
Transzmembran 6 superfamily 2 (TM6SF2)

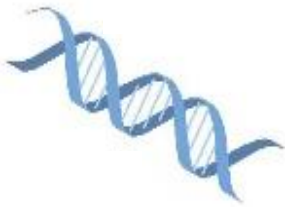
A **TM6SF2** 19-es kromoszomán (19.p13.3-p12) lokalizált génje egy 377 aminosavat tartalmazó proteint kódol, az ER membránján: szerep: **lipid transzfer, very low density lipoprotein (VLDL) szekréció**. TM6SF2 aktivitás: a **májból a vérbe fokozott triglicerid kiválasztással**, és megnövekedett cardiovascularis (CV) kockázattal jár

A TM6SF2 gén **rs58542926 variánsa** lizin-glutamin cserével (E167K) minor **T allele** esetén: "**loss of function**": **károsodik a VLDL szekréció**, ez a vérben alacsony VLDL szinthez, a májban **fibrosishoz** vezet. Alacsony VLDL: **védő** hatás a cardiovascularis betegséggel szemben.

TM6SF2 T alkoholistákban 1,4-1,9-szeres kockázat cirrhosisra
PNPLA3 GG genotípussal együtt megnöveli a HCC kockázatát is.
Interakció állhat fenn a két génvariáns között?

A TM6SF2 G167Ly variáns funkcionális szerepe





Membran bound O-aciltranszferáz7 (MBOAT7)

Az **MBOAT7** (*membrane bound O-acyltransferase domain containing7*) gén **19-es** kromoszomán (13.q13.42) lizofoszfatidil-inositol-**aciltranszferázt** kódol.

Az enzim a **zsírsavak** a foszfolipidek és lizofoszfolipidek közötti **transzferjét** a foszfolipidek reacetilációját katalizálja, arachidonsav és eicosanoid szintet szabályozza, **gyulladásgátló hatású**.

A **MBOAT7 rs641738 variáns T allele**: a gén csökkent expressziójával: növeli az arachidonsav elérhetőségét és a prosztaglandin-képzést, és emelkedett IL-6, IL-1 β és TNF α szintet, gyulladást okoz.

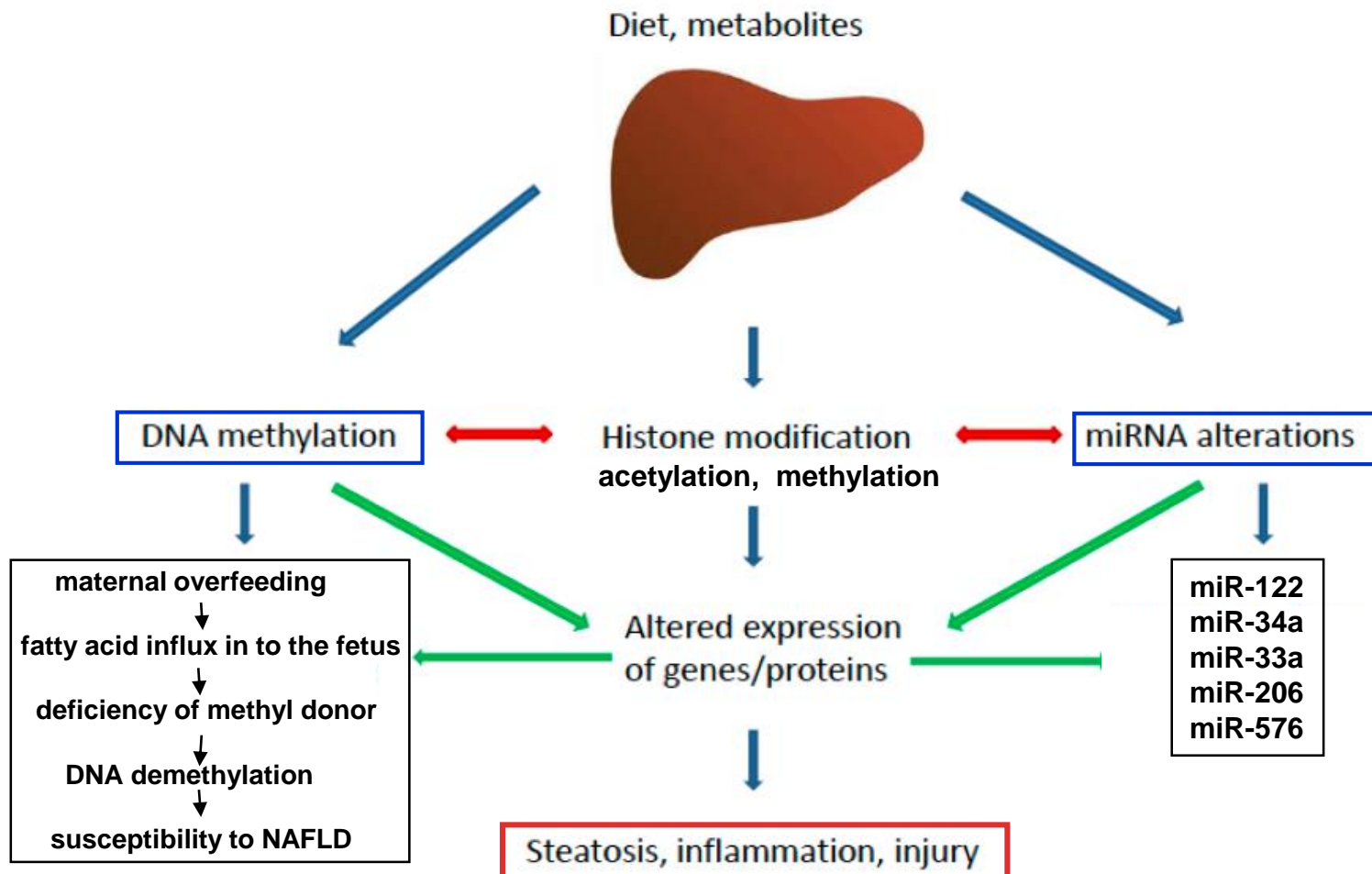
MBOAT7 T allele NASH-ban = fibrosis fokozott kockázata.

Buch S et al. Nat Genet. 2015; 47: 1443-1448.

Stickel F, et al. J. Hepatol 2017; 66: 195-211.

Epigenetikai tényezők

Környezeti hatásokra kialakuló, szerzett és örökölhető, transzkripció szintű reverzibilis génmódosulások, amelyek a DNS-szekvenciát nem érintik, de befolyásolják a gén expressziót



microRNS-ek

microRNS-ek: rövid (19-23 nt) nem kódoló RNS-ek (2000 féle)
cél-mRNS-ekhez kötődve vesznek részt **gén-expresszió szabályozásában**
fokozzák vagy szupprimálják a génkifejeződést

miR-122



- miR-122:** - májspecifikus biomarker (expressziója alacsony NASH-ban!)
- gátolja a gyulladást, fibrogenezist, sejtproliferációt (HCC)
- expressziója negatívan korrelált a fibrosissal (Halász T. 2015.)
- állatmodellben a miR-122 insertio javította a NASH-t

miR-21: - fokozza a steatosist, gyulladást, fibrosist (NASH-ban ↑ ↑)

miR-34a: - HCC-ben alulexpresszált, p53 célpont, sejtciklus, apoptózis

miR-33a: - gátolja a koleszterin-transzportot, steatosist okoz

miR-576: - javítja az inzulin-jelátvitelt, csökkenti a lipogenezist

miR-206: - egérben gátolta a lipogenezist, javította az inzulin-szignált

szerepet kapnak

A jövő: a diagnosztikában

és a terápiában?

Rodriguez PM et al

Wu H. et al

Caligiuri A. et al.

Baffy Gy.

Soronen R. et al.

Michelotti GA et al.:

Lendvai G, Kiss A et al

Cell Death and Disease 2017, e2748.

J. Hepatology 2017, 66, 816.

Int J. Mol. Sci 2016, 17, 1575.

J. Clin. Med. 2015, 4: 1977-1988.

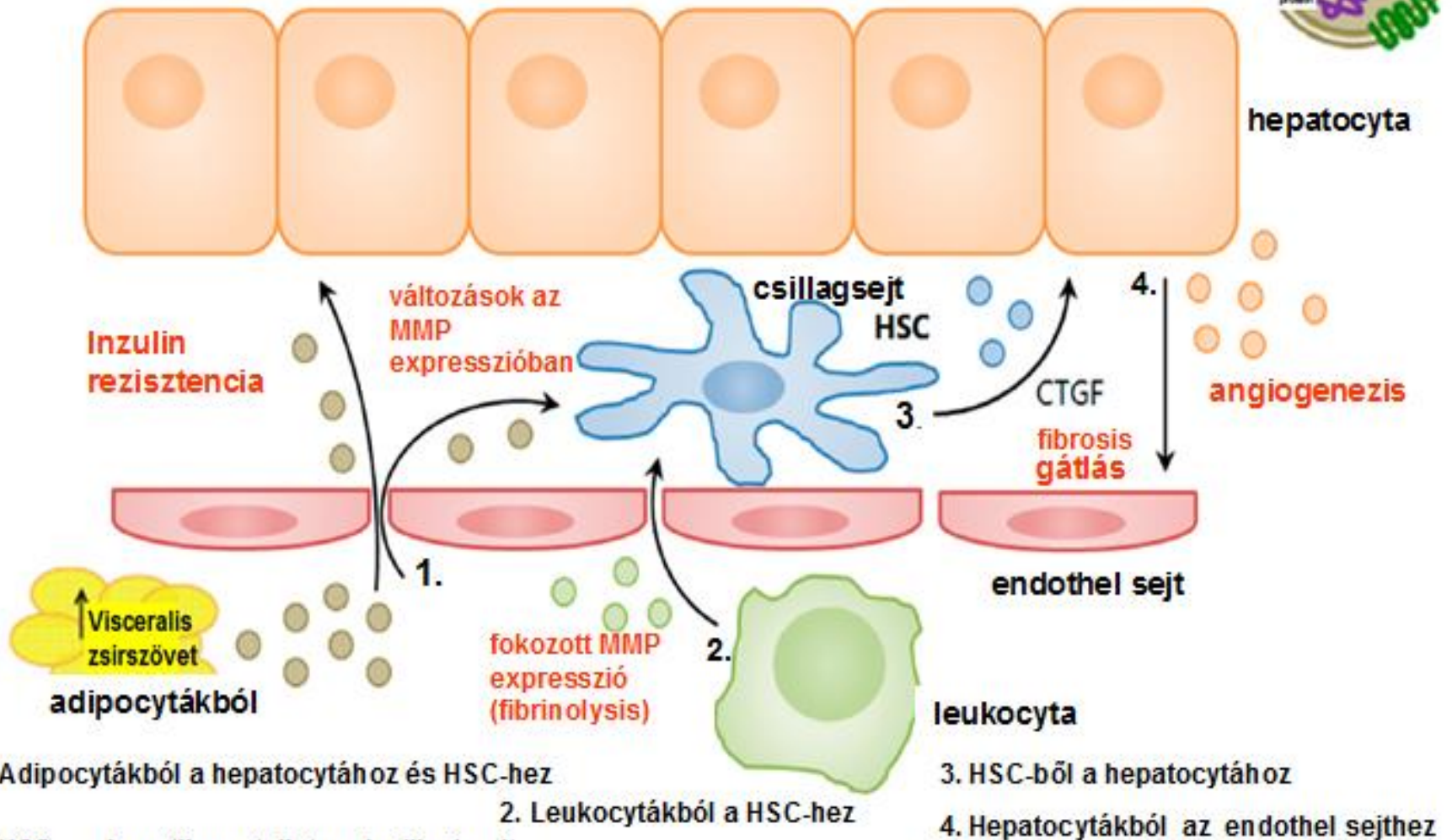
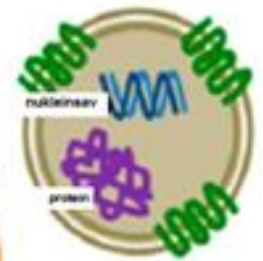
Physiological Reports 2016.

Nat. Rev. Gastroenterol. 2013.

Orv. Hetil 2012, 153, 978-989.

Extracellularis vesiculák (microvesiculák) NAFLD-ben

Membrannal borított strukturák, amelyek apoptotikus vagy aktivált sejtekből szekretálódnak és tartalmuk (lipid, protein, mRNS, miRNS) révén a sejtek közötti információ átadást szolgálják



HSC = hepatikus stellatum (csillag) sejt
CTGF = kötőszöveti növekedési faktor
MMP = matrix metalloproteináz

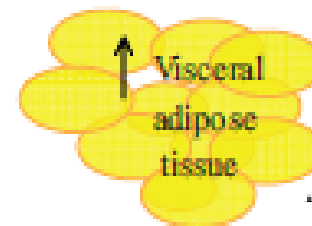
A jövő: ECV-k mint „liquid biopszia”?

Inzulinrezisztencia

Iniciáló tényező: túltápláltság /obesitás / visceralis zsírszövet expansziója



Adipocyták hypertrophiája → hypoxia
adipokinek, cytokinek, chemokinek szekréciója
(leptin, adiponectin, $TNF\alpha$, IL-6, CCL2, CCL5)
→ **makrofágok** chemotaxisa a zsírszövetbe
a pre-adipocyták érésének gátlása →
cytokinek **$TNF\alpha$, IL-6** fokozott termelése



Inzulin receptor szubsztrát (IRS) downregulációja
Inzulin jelátvitel károsodása

zsírszövetben, májsejtben, izomzatban

inzulinrezisztencia

Hyperglycaemia

Hyperinzulinizmus

az inzulin lipolyzist gátló hatásának megszűnése

lipogenezis

szabad zsírsavak
fokozott felszabadulása
és májba jutása

sejtproliferáció
fibrogenesis, HCC

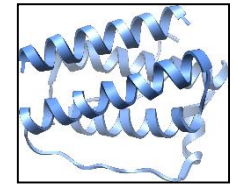
Steatosis - ROS - lipotoxiciás - apoptosis - gyulladás

Adipocyták diszfunkciója

Obesitásban a visceralis zsírtömeg megnövekedése, az adipocyták hypertrophiája adipokinek szekrécióját váltja ki

Leptin:

multifunkcionalis adipokin, anorexigén, **pro-inflammatorikus**, **fibrogenezist** stimulál a TGF β szignál révén (HSC-et aktivál), VEGF-on keresztül **neovascularizációt**, **sejtnövekedést** okoz, fokozza a NASH-HCC progressziót.



leptin

A zsírszövet tömeg növekedésére az elején az inzulin érzékenységet kívánja fenntartani, ekkor még gátolja a lipo- és glukoneogenesisist, később azonban **fokozza az inzulinrezisztenciát és steatosist** okoz.

A szövetek leptin-rezisztenssé válnak. **Magas a szintje NAFLD-ben**

Adiponektin:

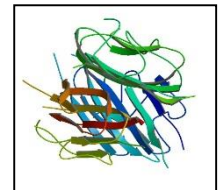
anti-inflammációs (gátolja az NF κ B, IL-6, TNF α , - fokozza IL-10 képzést)

anti-steatotikus (csökkenti a lipogenezist, fokozza a β oxidációt)

anti-fibrotikus (HSC-t inaktívál)

javitja az IR-t (csökkenti a glukoneogenesisist)

NAFLD-ben: alacsony a szintje: = hajlam a gyulladásra, lipogenezisre, a CV betegségre és a HCC-re.



adiponektin



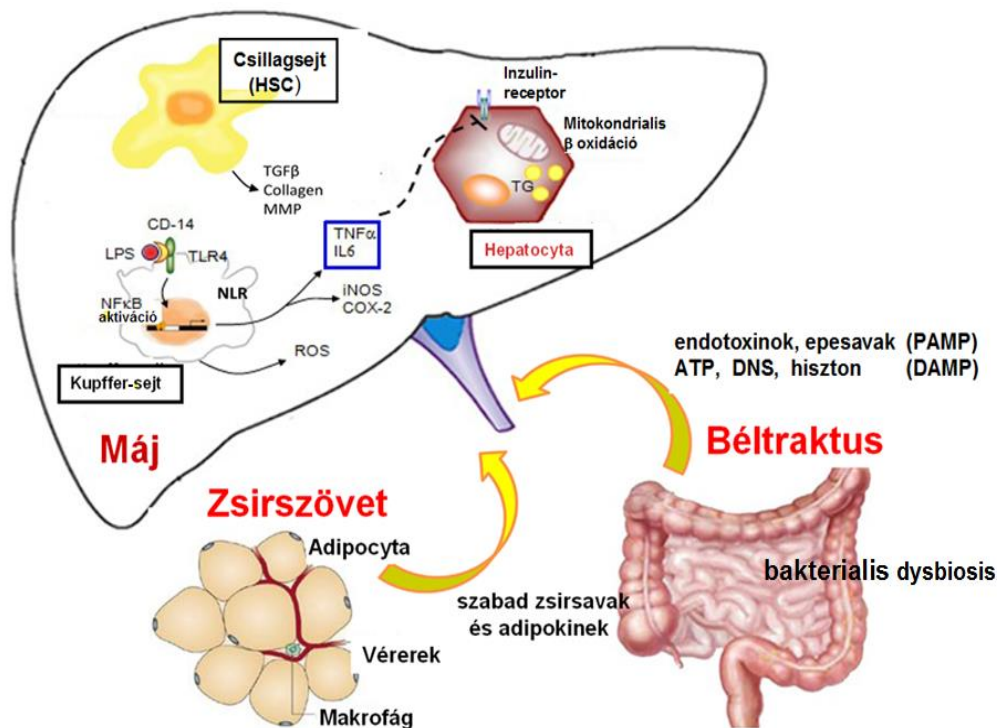
NASH patogenezis: a "steril gyulladás"

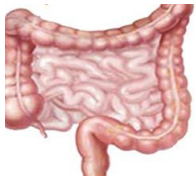
Jelentős a zsirszövet, a máj és a béltraktus szerepe:

az adipocytákból, hepatocytákból és a bélflórából

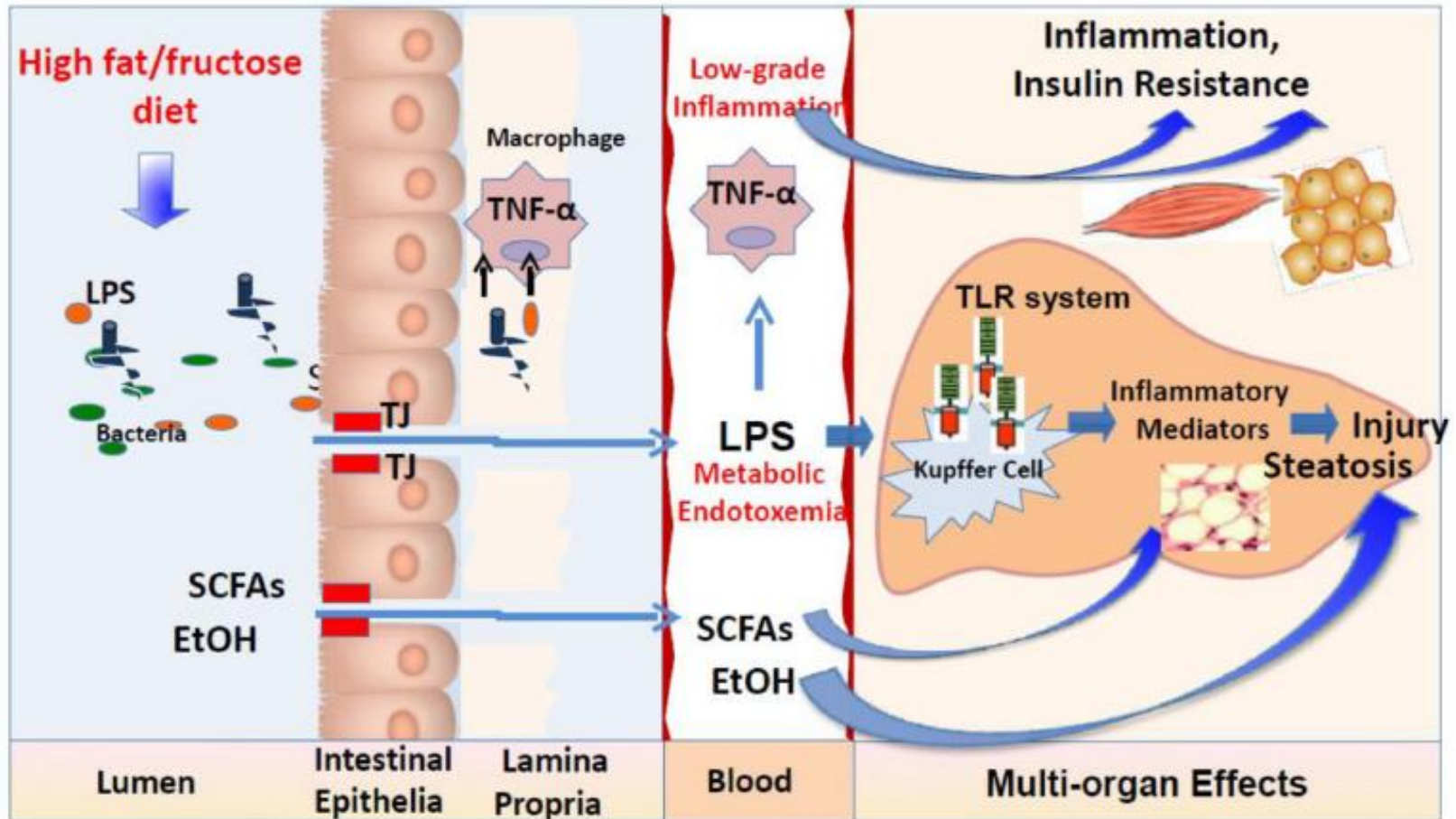
az aktivációt kiváltó faktorok: zsírsavak, ATP, húgysav, LSP, DNS

➡ a makrofágokon és a hepatocytákon levő receptorok révén (TLR) aktiválják az **inflammasomát**, ami a caspase-1 aktiválását, a pro-cytokinek (IL-1 β , IL-18) érését és a gyulladást okozzák.





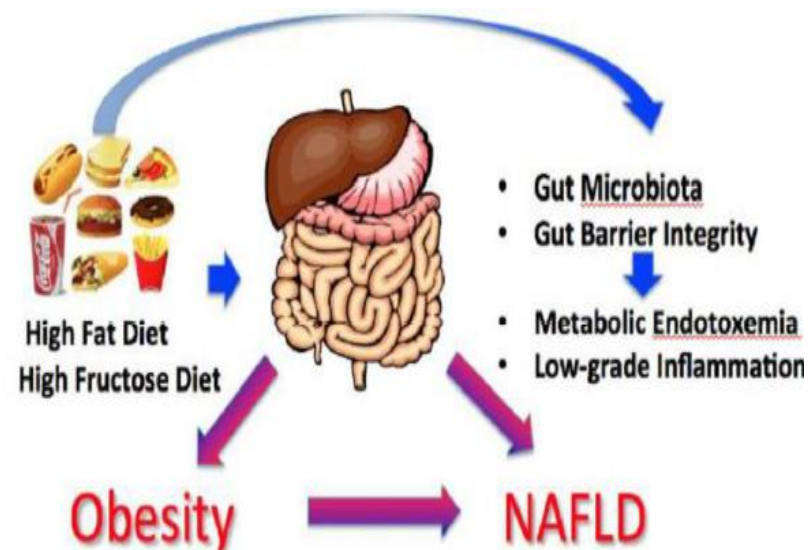
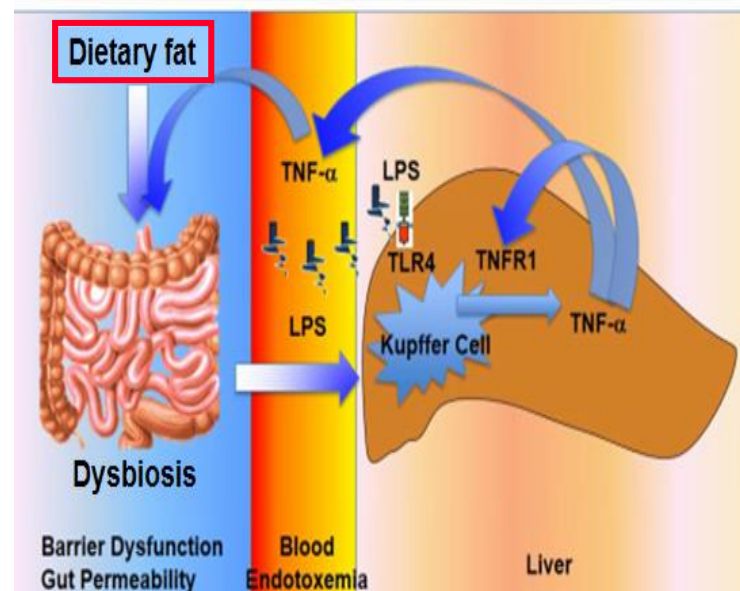
"Gut-liver axis"



LSP = lipopolysaccharides
 SCFA = short chain fatty acid
 EtOH = ethanol
 TJ = tight junction

Bél mikrobiota

1. **opportunista patogének** aránya nő
(dysbiosis) *E. coli*, *Clostridium*, *Ruminococcus*
2. a táplálék rost polysaccharidáiból rövid szénláncú zsírsavak képzése,
= **extra energia nyerés** → **obesitás**
3. **cholin-metabolizáló** enzymek révén cholin-hiány v. methylamin képzés
4. **ethanol- és acetaldehyd** termelés hepatocytá toxicitás → **steatosis**
5. **epesav pool módosítása**:
toxikus secunder epesavak képzése
6. **epesav receptor** jelátvitel (FXR) károsodása – de novo **lipogenesis**
7. vékonybél bakteriális túlszaporodás a **bél mucosa barrier károsodása** → fokozott bélpermeabilitás →
8. **endotoxemia (LPS)** – TLR4 aktiváció (PAMPs) → **gyulladás**



NAFLD & HCC

Fatty liver/NAFL

NASH

Cirrhosis

Hepatocellular
carcinoma



HCC kockázati tényezői NAFLD-ben

Genetika: PNPLA3 GG + DM: HR:12.9

Obesitás (>35 kg/m² BMI): HR: 4.2 férfiak

HR: 1.89 nők

Diabetes: HR: 2.38

Fibrosis (F3): HR: 6.55

Thrombocyta(<150.000): HR: 7.14

Életkor (>60 év): HR: 4.27

Alkohol: HR: 3.60

Dohányzás: HR: 1.81

HR= hazard ratio

Oda K. et al.: Clin J. Gastroenterol 2015, 8, 1-9.

NAFLD & HCC

Steatosis

NASH

Cirrhosis

HCC

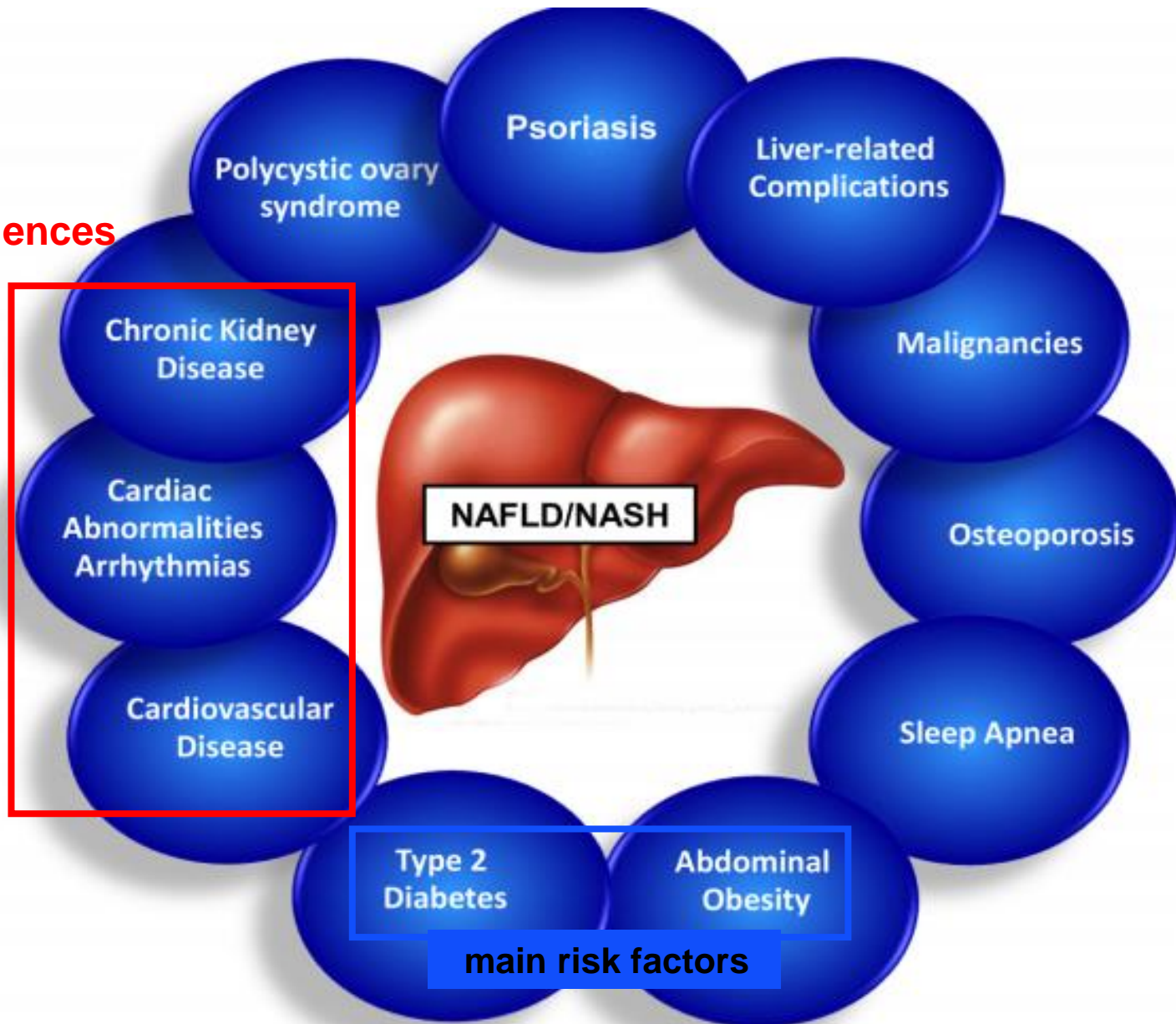


A HCC patogenezise NASH-ban

1. Lipotoxicitás, mitochondrium- és DNS károsodás
2. Cytokinek - krónikus alacsony fokú gyulladás
3. Hyperinzulinizmus – fokozott IGF hatás
4. microRNS diszreguláció
5. Dysbacteriosis
6. Cirrhosis

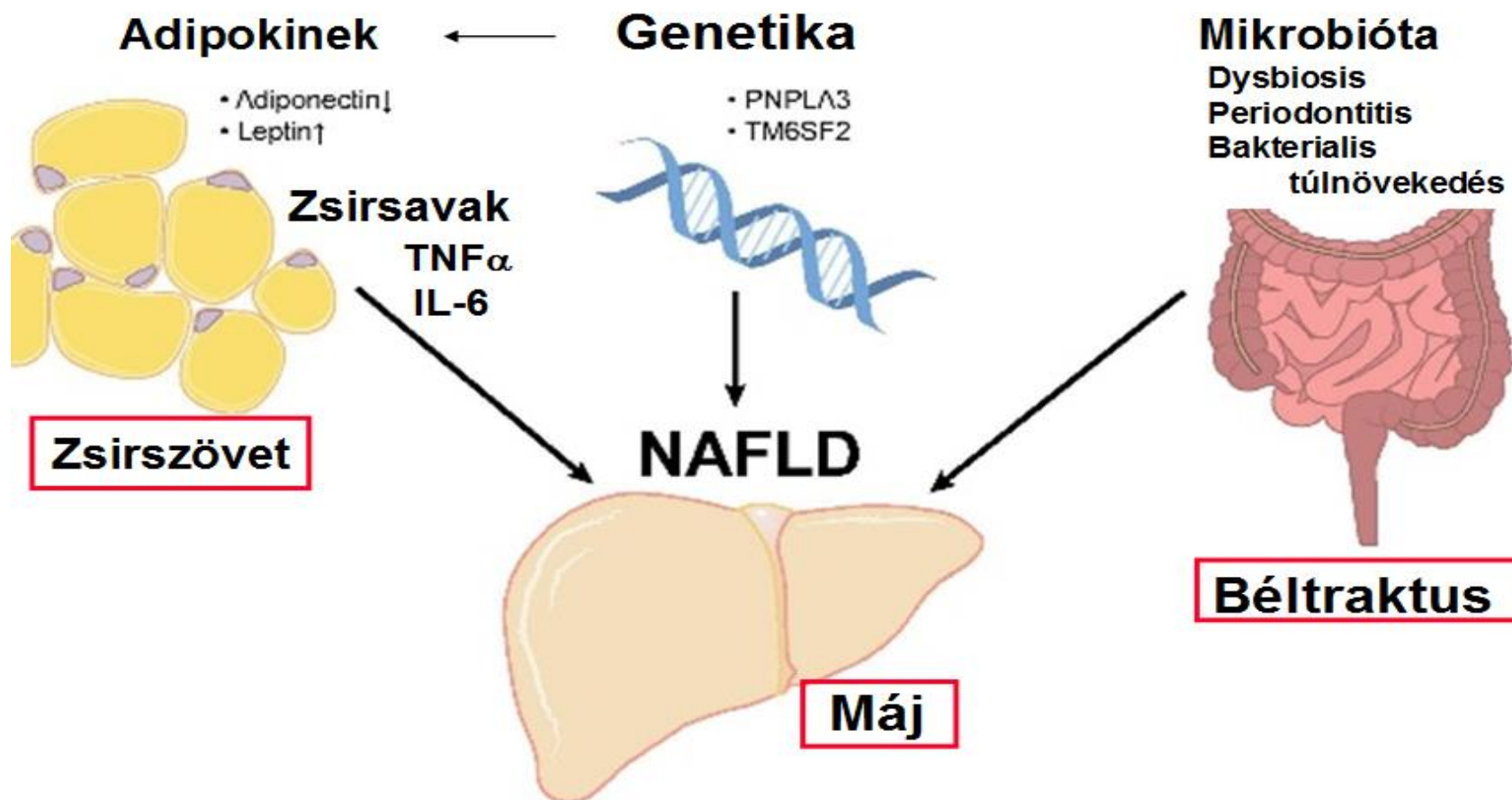
NAFLD = multisystemic disease

consequences



A NAFLD komplex multisztémás betegség: krónikus alacsonyfokú gyulladás

a visceralis zsirszövet expansziója, a szabad zsírsavak, a cytokinek, az oxidatív stressz, az inzulinrezisztencia, a bél dysbiosis és a génpolimorfizmusok szerepével

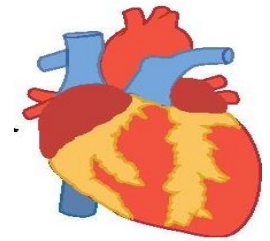
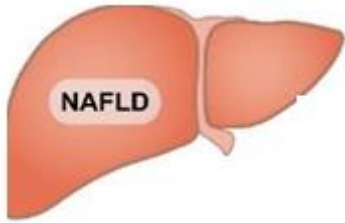


NAFLD, cardiovascularis (CVD) és krónikus vesebetegség (CKD)

NAFLD-ben 28-38% a cardiovascularis morbiditás, és a betegek 20%-50%-ának van krónikus vesebetegsége. Megnőtt a kombinált máj- és vesetranszplantáció igény.

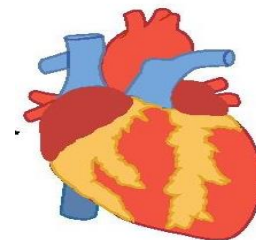
Mindez nem tudatosul megfelelően a gyakorlatban, csak röviden szerepel az ilyen irányú szűrési ajánlásokban is.

Aktuális ezért tárgyalni NAFLD-ben a hepato-cardiovasculáris és hepato-renalis tengely érdekét.



NAFLD és cardiovasculáris betegség (CVD)

NAFLD-eredetű cardiovascularis betegség



Fontos: a megnőtt visceralis zsírtömeg, az inzulin rezisztencia (IR),
és a szabad zsírsavak károsodott metabolizmusa.

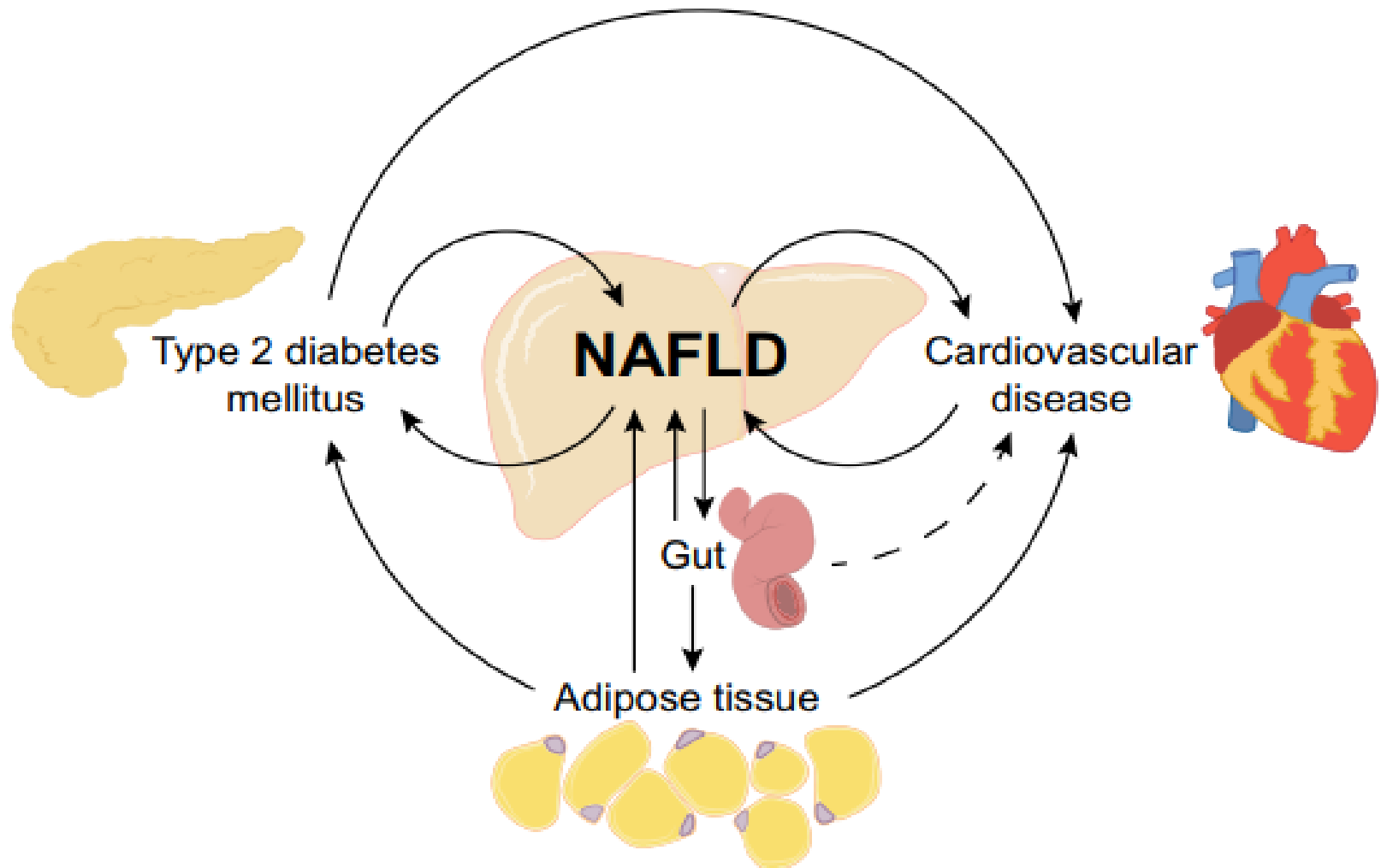
A májból prothromboticus és pro-atherogen faktorok szabadulnak fel:
fibrinogén, plasminogén inhibitor aktivátor 1, CRP és gyulladásos
cytokinek (TNF- α , IL-6)

A következmény: krónikus gyulladás és fokozott atherosclerosis.

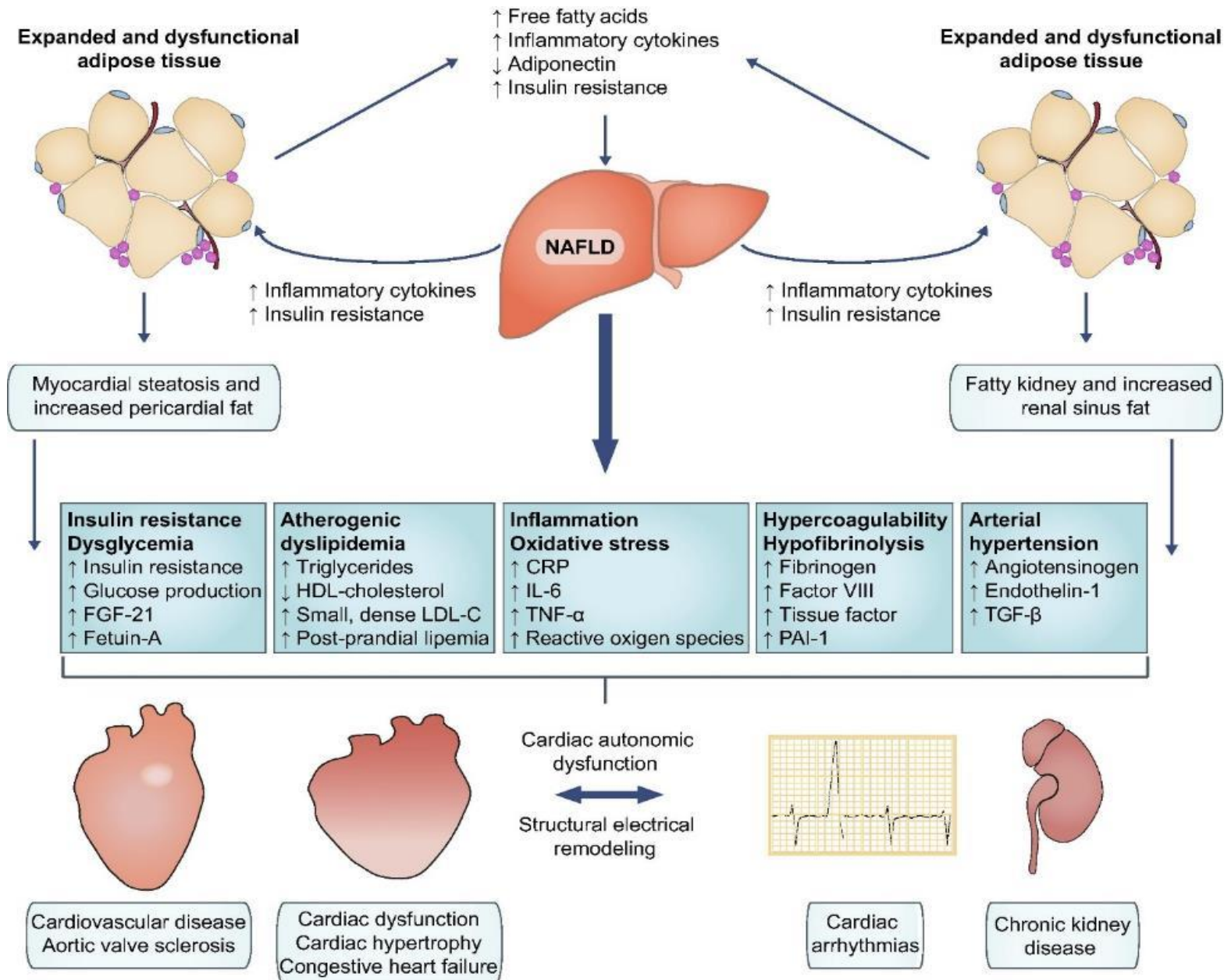
NAFLD-ben a nagy artériák falának strukturális elváltozásai:
a kollagén tartalom és keresztkötések számának növekedése,
és az elasticus rostok számának csökkenése a media rétegben.
Az ok az emelkedett metalloproteináz, elasztáz és TGF- β szint.

Interplay of **NAFLD** and cardiovascular disease (**CVD**)

The liver is the centre: NAFLD = hepatic manifestation of metabolic syndrome
synergetic effects between diabetes, gut and adipose tissue



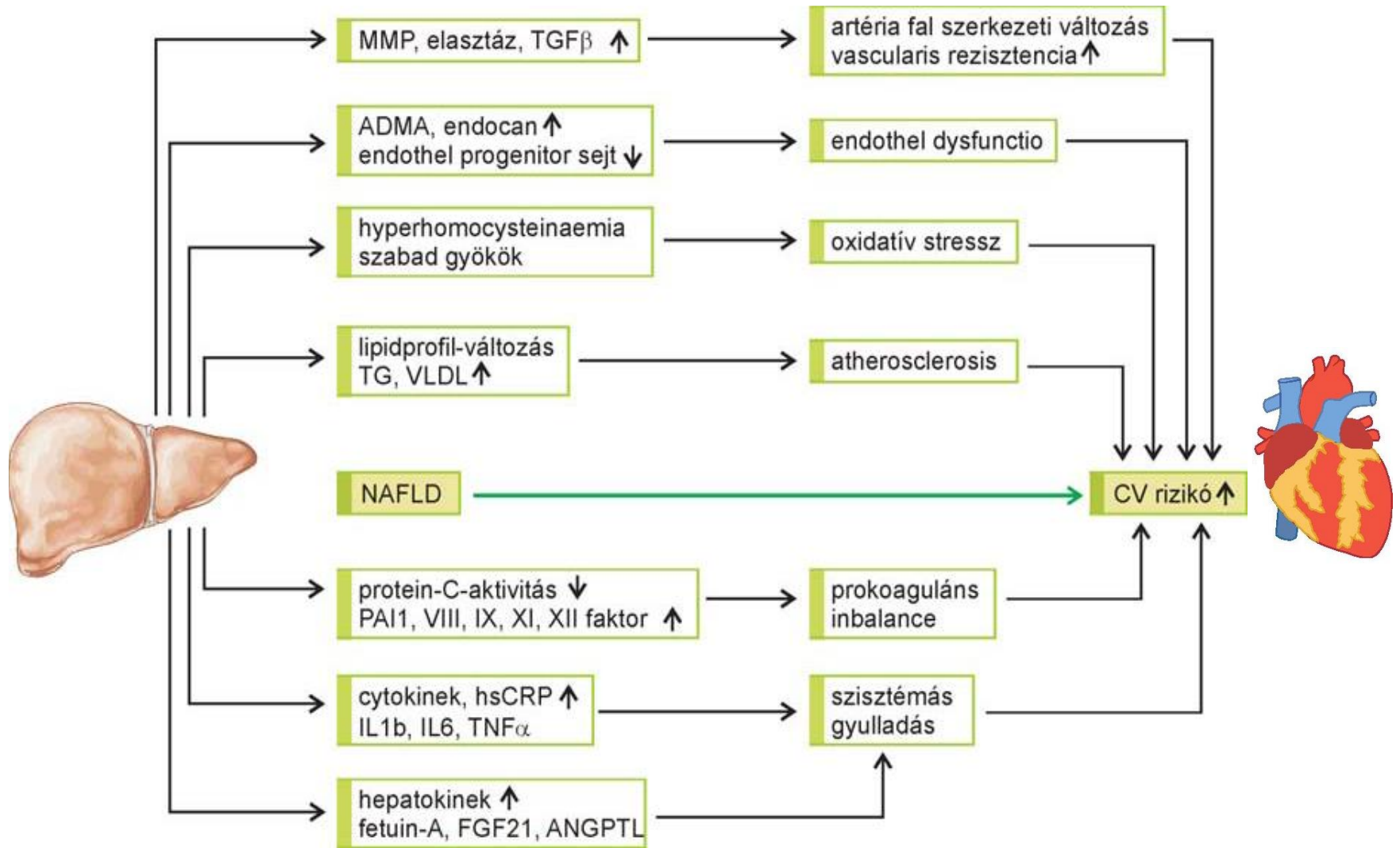
NASH = multisystemic disease



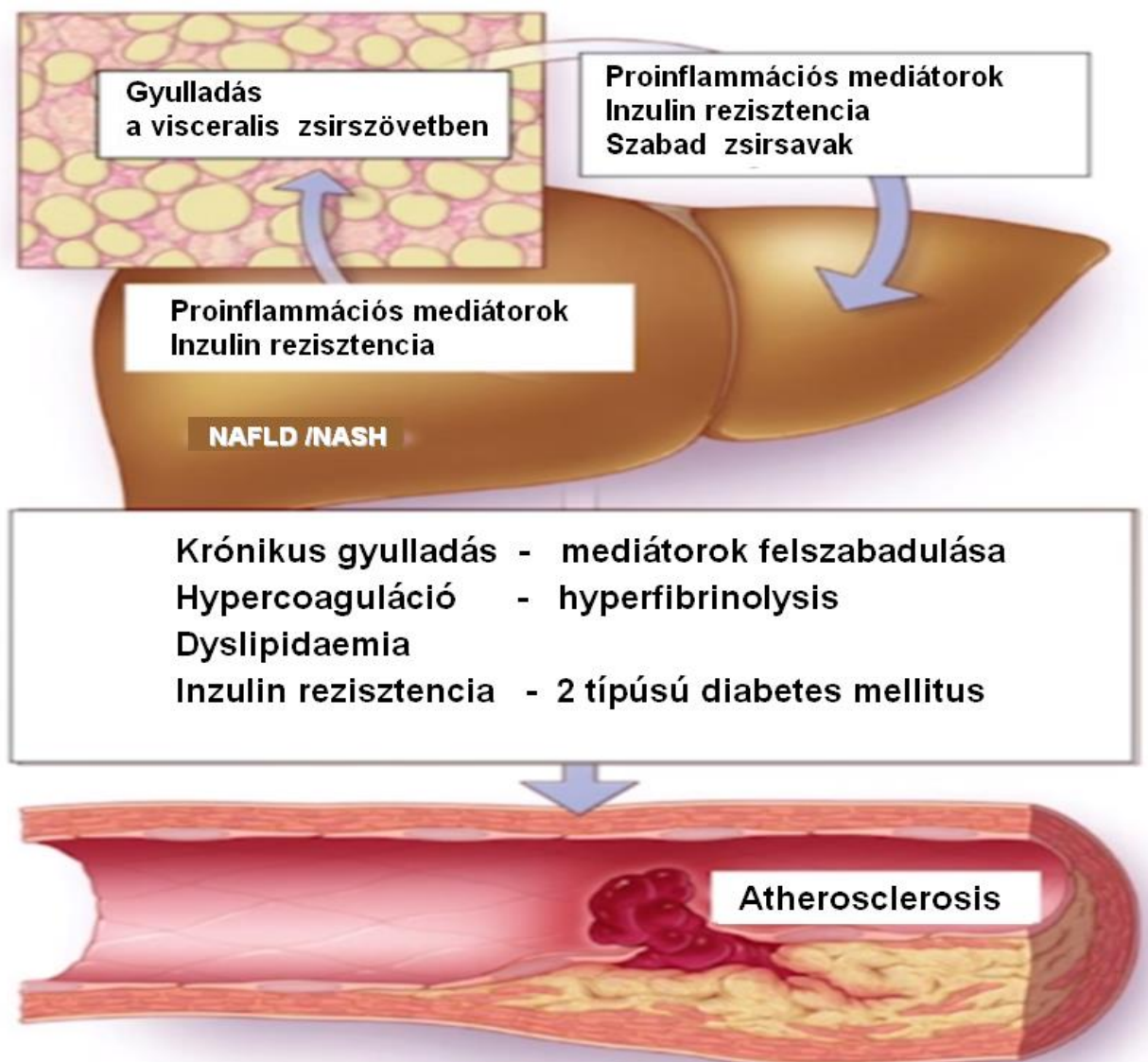
Patogenetikai tényezők: NAFLD és CVD I.

- 1. Homocystein okozta oxidatív stress**
- 2. Csökkent antioxidáns (glutation rezerv) kapacitás
(a máj megnőtt zsírtartalma és a fibrosis miatt)**
- 3. Csökkent NO képzés –
az emelkedett (az NO gátló hatású) ADMA szint miatt**
- 4. Dyslipidemia: fokozott VLD és cholesterolin képzés,
csökkent HDL szint**
- 5. Endothel sérülés – oxidált LDL lerakódás subintimálisan
VEGF hatás, angiogenesis, gyulladás, plakkképződés**
- 6. Pro-coaguláns túlsúly a hemostasisban:
fokozott VIII, IX, XI, XII. faktor képzés,
plazminogen aktivátor inhibitor-1 (PAI-1)**

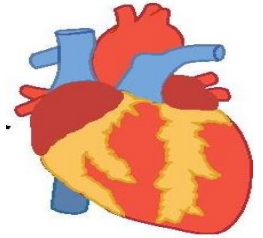
Patogenetikai tényezők: NAFLD és CVD kockázat



A cardiovascularis betegség mechanizmusai NAFLD-ben



NAFLD-eredetű cardiovascularis betegség

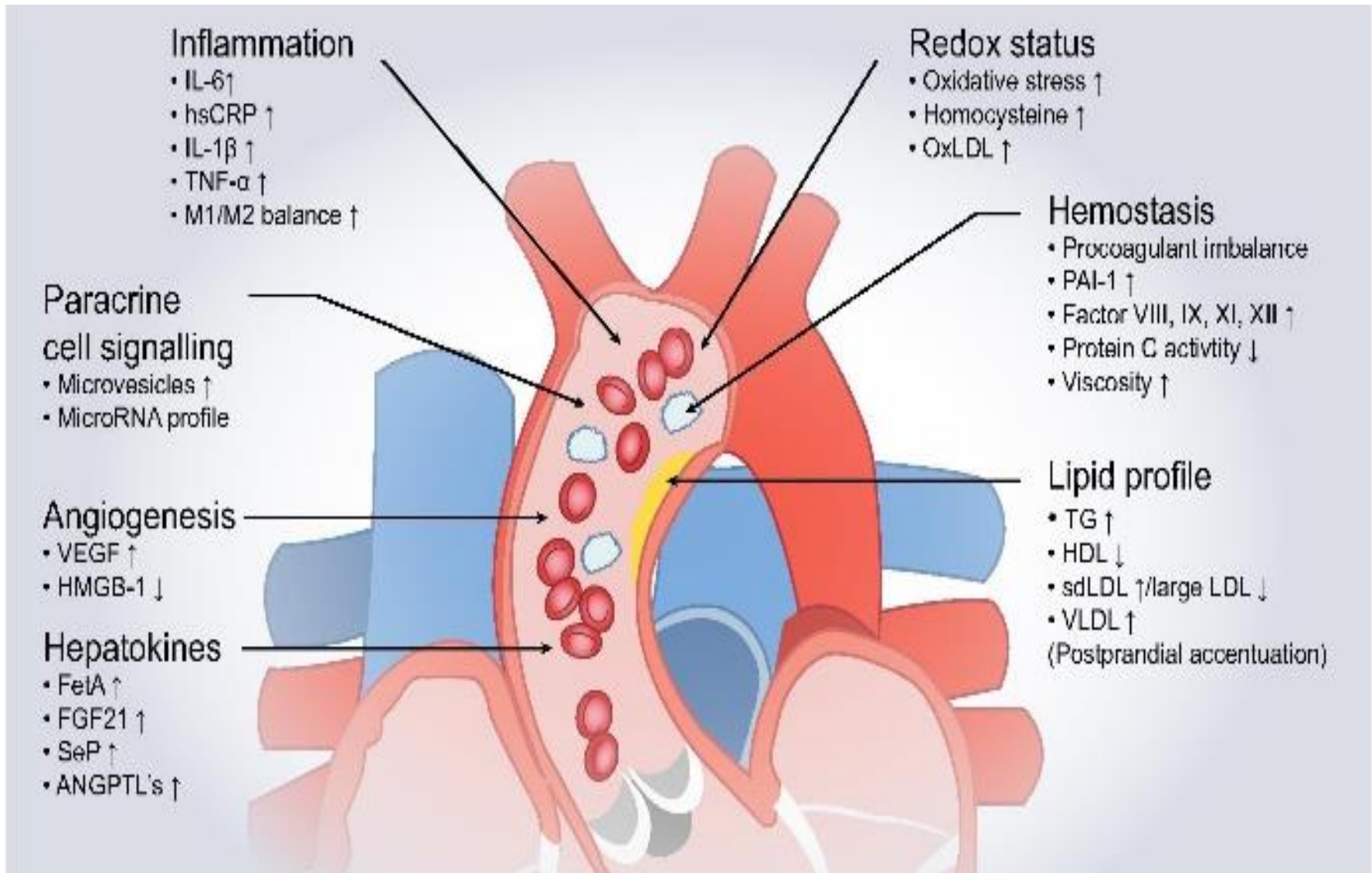


Szisztémás endothel diszfunkció és atherosclerosis háttérében:
a nitrogén oxid szintetáz **(NOS) antagonist** (ADMA) csökkent májbeli lebontása, és következményes **emelkedett** ADMA szint.

A májban képződő hepatokin **Fetuin-A** inzulinrezisztenciát (IR) okoz: gátolja inzulin-receptor tirozin kinázt, az inzulin jelátvitelét, indukálja a **gyulladásos cytokinek** expresszióját,
és gátolja **az adiponektint**.

A NASH magas FetA expresszióval és szerumszinttel társul:
egyik tényező a NASH és CV megbetegedések kapcsolatában?

Pathophysiological mechanisms responsible for CVD in patients with NAFLD



A CVD manifesztációi NAFLD-ben

endothel diszfunkció (disruptio, LDL microparticulumok)

kóros myocardium metabolizmus, nomális morfológia mellett

autonom diszfunkció

károsodott flow-mediált vasodilatáció

pulzushullás sebesség növekedése

coronaria arteria meszesedés,

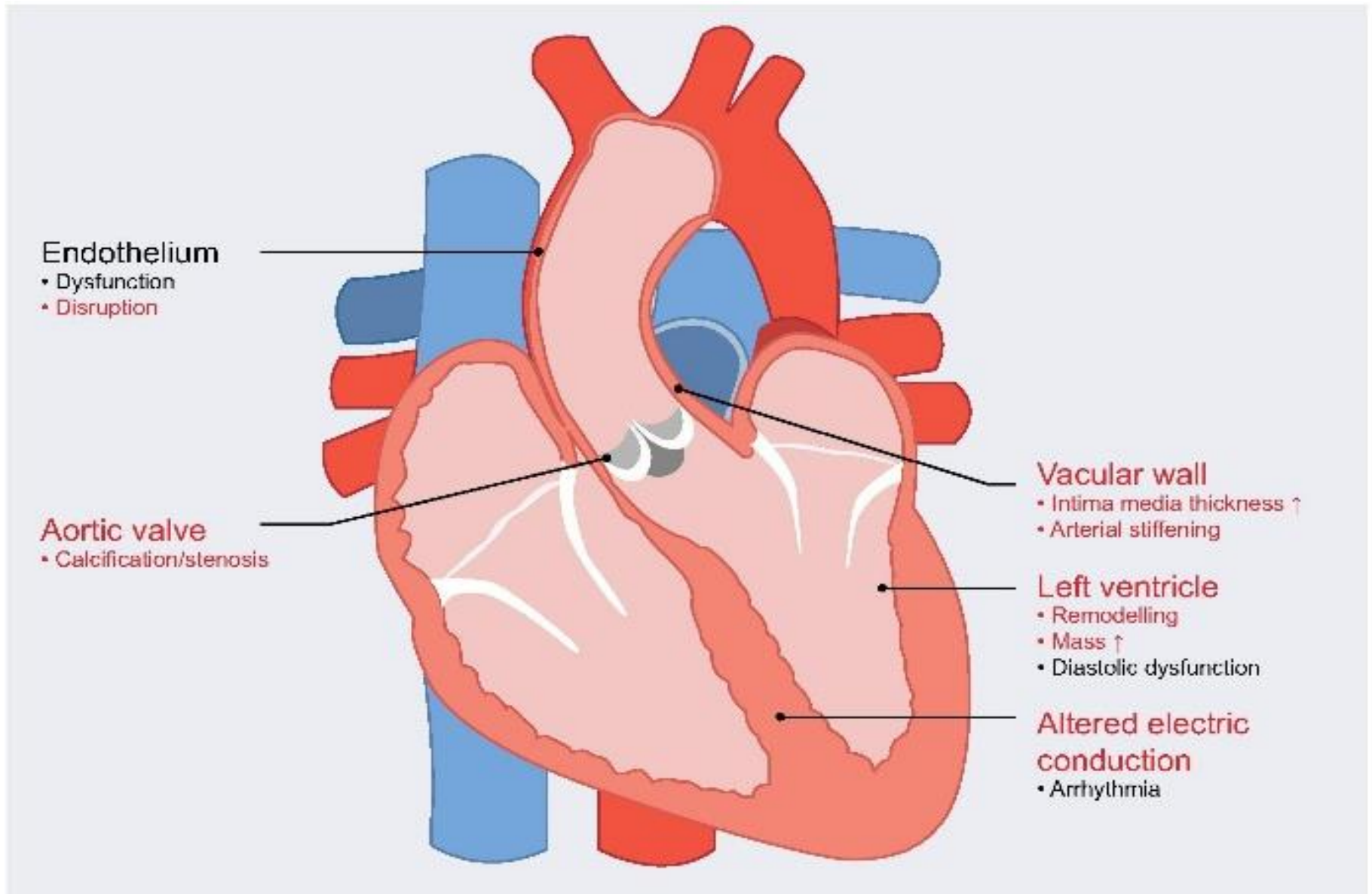
carotis interna-media megvastagodás, gyulladás

aorta billentyű sclerosis, aorta stenosis

bal kamra hypertrophia és diasztolés diszfunkció

pitvarfibrilláció

Structural alteration of the cardiovascular system in NAFLD

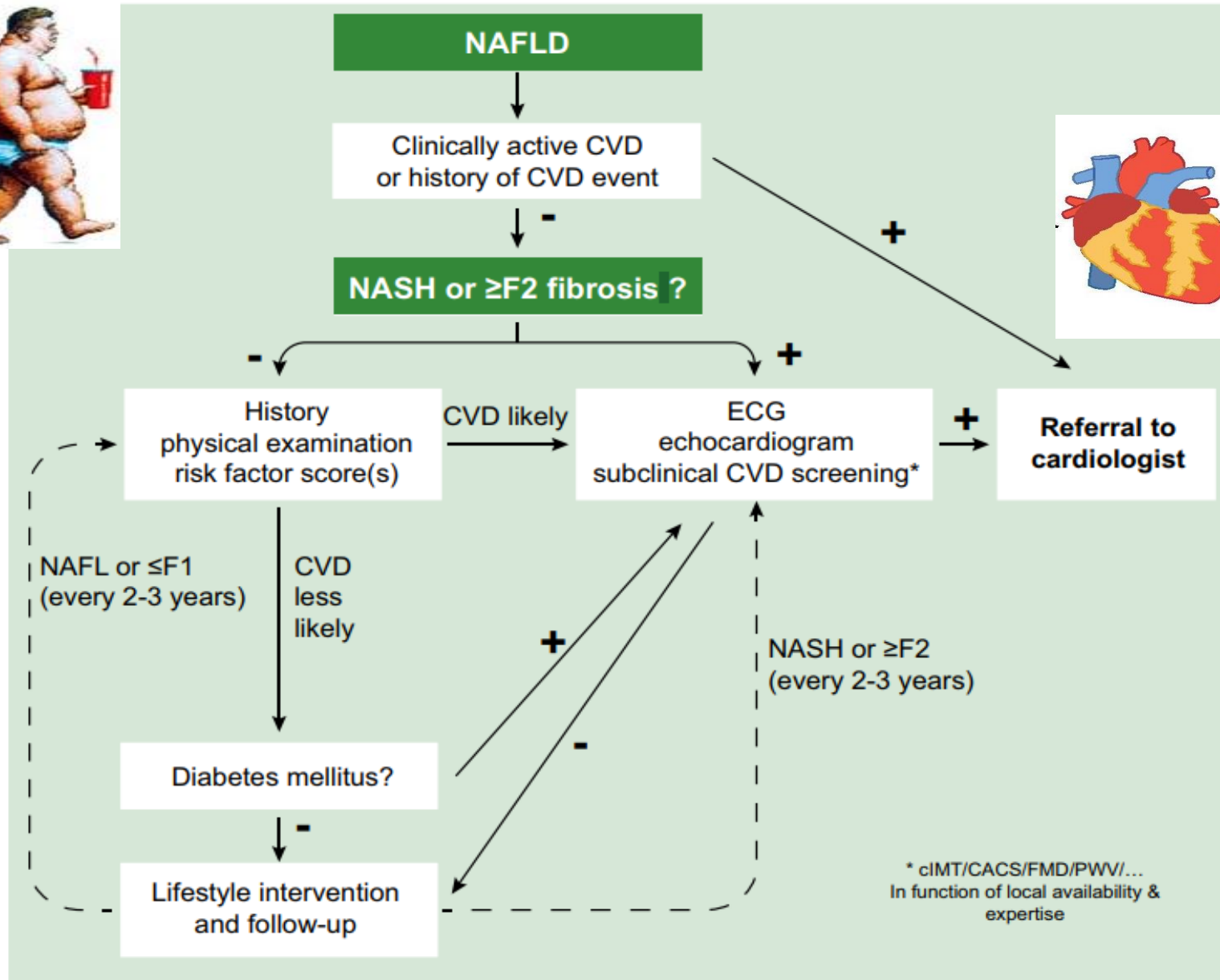


**NAFLD betegek szűrése CVD irányában indokolt
főleg NASH és a kockázati tényezők jelenléte esetén
(elhizott, dyslipidemiás, diabeteses, hypertóniás, dohányzó, idős, férfi)**

Nincsenek protokollok – a helyi lehetőségtől függő?

**Carotis ultrahang,
coronaria-CT,
coronaria arteria calcium score,
boka-kar index,
flow mediálta vazodilatáció**

Algorithm to assess CVD in patients with NAFLD



CV= cardiovascular disease

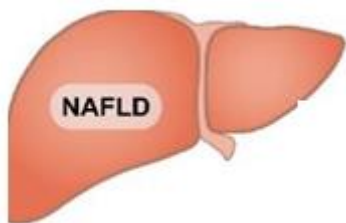
CVD beteget NAFLD irányában vizsgálni

(főleg ha elhízott, diabeteses, dyslipidemiás)

Gyulladás: - GPT, GPT/GOT, (progresszióval nő GOT arány)
- GGT és CRP (= CV kockázati tényező)

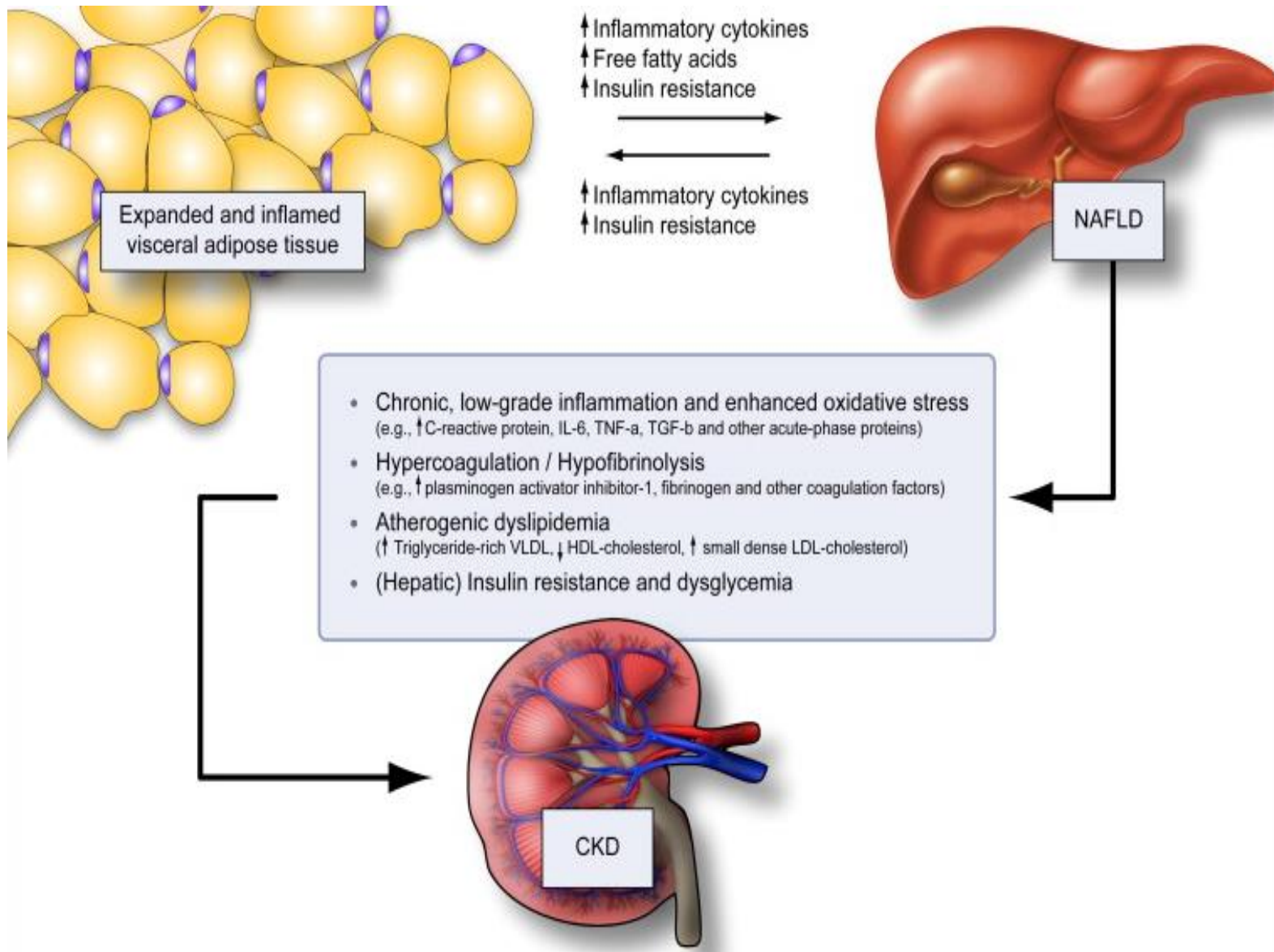
Steatózis: - UH, CAP, MRI?
(kétszeres DM, CVD, CKD kockázatot jelent)

Fibrosis: - noninvazív markerek
(indexek: ELF, FIB-4, elasztográfiák)
- NASH diagnózis: biopszia



NAFLD és krónikus vesebetegség (CKD)

Interactions between NAFLD and chronic kidney disease (CKD)



A közös patogenetikai tényezők talaján a **NASH** szerepet játszik **krónikus vesebetegség** (CKD) (GFR<60 ml/perc) progressziójában is



Az IR, az atherogen diszlipidemia, a steatotikus májsejtekből, adipocytákból, makrofágokból származó pro-inflammatorikus mediátorok, procoagulánsok, leptin, glikációs végtermékek az endothel diszfunkció, az adhézións molekulák upregulációja a vesekárosítás tényezői is.

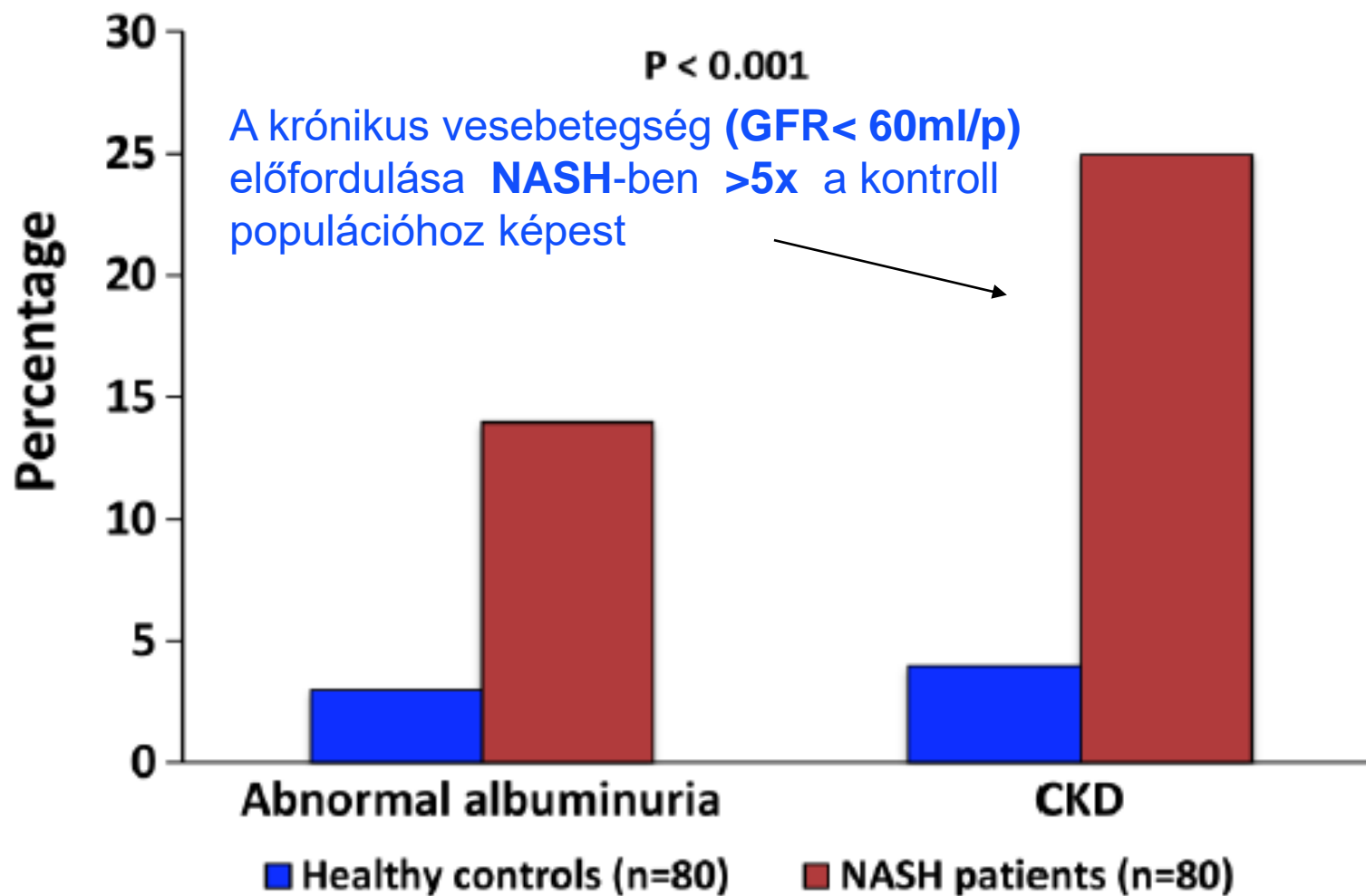
NAFLD betegek 20-50%-ában fordul elő CKD

a CKD nagyobb prevalenciával észlelhető mint a populációban
NAFLD betegekben 2x fokozott a CKD kockázata.

A NASH-fibrosis a CKD legfontosabb prediktora

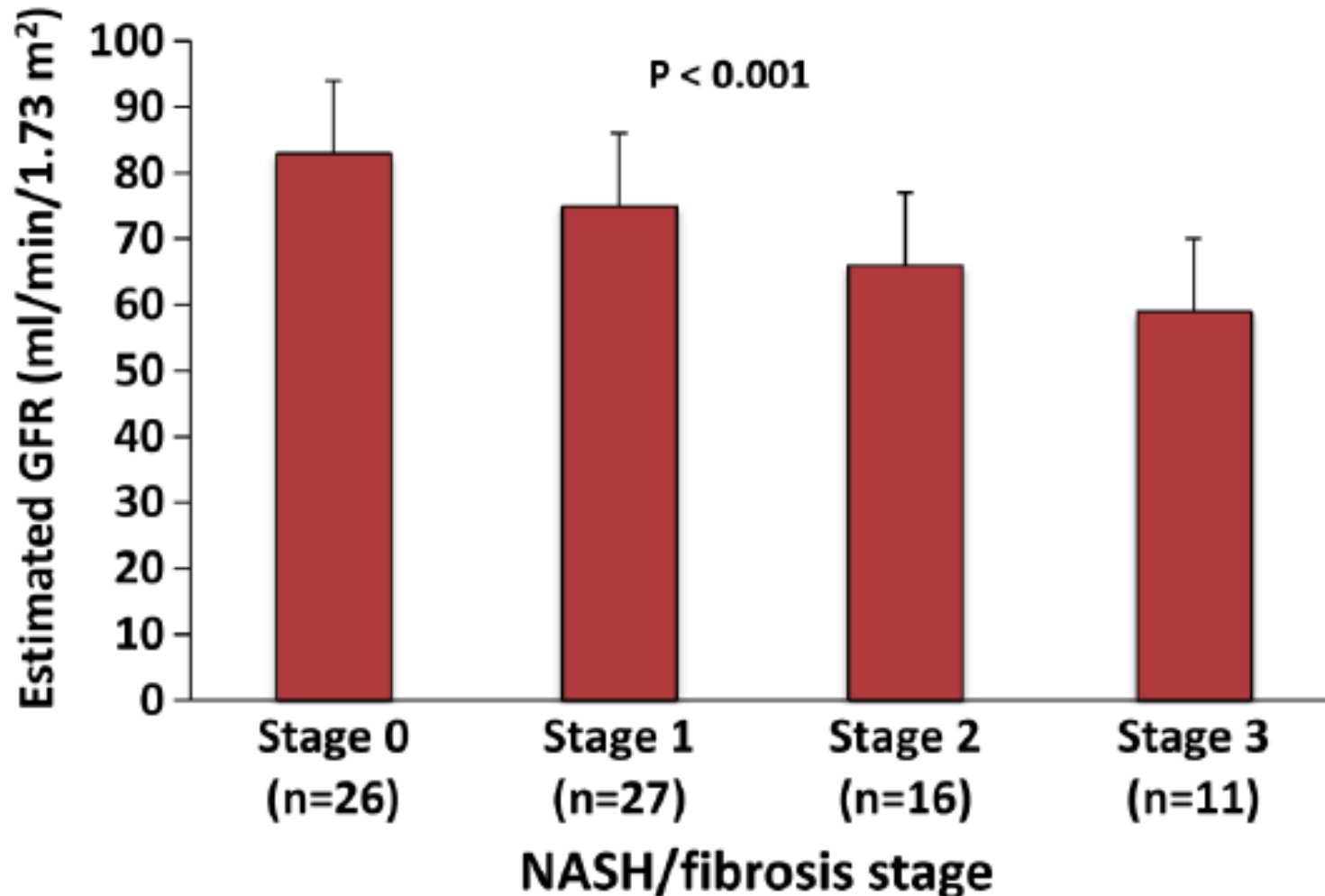
NASH-betegek szűrése CVR-re (albuminuria!) javasolt
(főleg metabolikus kockázati tényezők jelenléte esetén)

Krónikus vesebetegség és nem alkoholos steatohepatitis (NASH)



Krónikus vesebetegség és NASH

NASH-ben a **fibrosis** stádiumtól függően csökken a **GFR**



NAFLD klinikum:

Diagnózis és kezelés

Klinikum

A NAFLD betegség-spectrum:

steatosistól a steato-hepatisen át a cirrhosisig, de hepatocellularis carcinoma is lehet a végstádium.

A steatosis reverzibilis lehet, a steato-hepatitis az esetek 20%-ában cirrhosisba progreálhat.

A NASH tünetei általában 10-15 év lappangás után manifesztálódnak, és a folyamat 20 év után vezet májelégtelenséghez, dekompenzált cirrhosishoz vagy HCC-hoz.

NASH az etiológiája

- az u.n. criptogen cirrhosisok 50-70%-ának,**
- az ismeretlen eredetű HCC 30-50%-ának.**

A primer NAFLD diagnosztikus kritériumai

1. Alkohol kizárható, mint etiológiai tényező???

(< napi 20 /30 g?)

De: a steato-hepatitis **kettős etiológiájú** is lehet!
("dual etiology steatohepatitis")

2. A steatosis egyéb oka?

- vírus-, autoimmun- és anyagcsere-betegségek
- jejunoilealis bypass, vékonybél resectio, coeliakia
- toxikus eredet
- gyógyszer amiodaron, tamoxifen, glukocorticoid, HAART, oestrogének, diethylstilbestrol, methotrexat, tetran, glitazonok, aszpirin, nifedipin, valproat, diltiazem

3. Macrovesicularis steatosis igazolása

A steatosis okai

alkohol (>20-30 g/nap)

vírushepatitis (HCV GT3)

anyagcsere-betegségek

nem alkoholos zsírmáj (NAFLD)

Wilson-kór, hemochromatosis, galactosaemia,
abetalipoproteinemia, cholesterolinészter tárolás,
congenitális lipodystrophia

jejunoilealis bypass, vékonybél resectio,

teljes parenteralis táplálás (TPN)

coeliakia

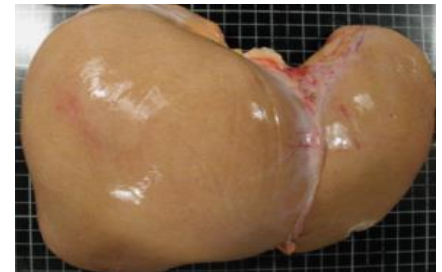
gyulladásos bélbetegség

anorexia nervosa

protein-kalória malnutrició

toxikus eredet (gomba, foszfor, ásványolaj-expozíció)

gyógyszerek: amiodaron, tamoxifen, glukocorticoid, HAART,
oestrogének, diethylstilbestrol, methotrexat, tetran,
glitazonok, aszpirin, nifedipin, valproat, diltiazem,



NAFLD Diagnosztika

- Ismeretlen eredetű **májenzim (GOT, GPT, GGT)** emelkedés
- **UH-on fokozott echogenitás**
- A zsírmáj gyanúját növeli: **obesitas, diabetes mellitus, metabolikus szindróma**
- A zsírmájás betegek 50-80 %-nak normális* a **GPT** értéke

*

férfi: <30 IU
nők: <19 IU

de gyakori lehet
a co-morbiditás:
= többes etiológia!

Tisztázandó betegségek:

Vírushepatitisek (HCV3), *alkoholos májbetegség, Wilson kór, haemochromatosis, autoimmun kórképek, α -1 AT hiány, coeliakia
gyógyszeres eredetű **steatosis**

amiodaron, tamoxifen, glukocorticoid, HAART, oestrogének, diethylstilbestrol, methotrexat, tetran, glitazonok, aszpirin, nifedipin, valproat, diltiazem,

* "Nem alkoholos" = <20/30 g alkohol /nap

A NAFLD / NASH klinikai képe

1. Tünet- és panaszmentes évekig

Hasi dyscomfort,

Krónikus fáradtság szindróma (25%-ban)

Alvási apnoe

2. Fizikális status

hepatomegalia
(obesitás)



Ha évek alatt a hepatitis cirrhosisba progrediál,
akkor már a **cirrhosis** tünetei jelentkeznek.
HCC cirrhosis nélküli NASH betegeknél is kialakulhat!

NAFLD klinikai diagnosztikájában fontos a metabolikus szindróma (MS) kritériumai:

(Ha 5-ből 3 jelen van MS-ra utal)

- derékbőség: >94 / >80 cm (férfi / nő)**
- éhgyomri vércukor: >5.6 mmol/l**
- triglicerid: >1.7 mmol/l**
- HDL: <1.0 / <1.3 mmol/l (férfiak / nők)**
- vérnyomás >130/85 Hgmm.**

NAFLD steatosis diagnosztika

Biokémiai próbák

GPT általában <250 E, ~50 %-ban tartósan emelkedett
GOT/GPT: <1.0 (Ha GOT nő: fibrosis gyanú, v. alkohol)

Gamma-GT ↑ (**CV kockázat**, vagy alkohol?)

ALP ↑ (ha jelentős: epeutak tisztázandók!)

Ferritin szint ↑ (HFE genetika?)

IgM ↑ (PBC-ben is!)

alacsony titerben ANA +

CRP ↑ (**CV kockázat**, NASH?)

CV= cardiovascularis betegség

NAFLD steatosis

Képalkotó diagnosztika

- Ultrahang

Csak >25-30% zsirtartalom esetén pozitív!
(PPV: 93 %, NPV 89%)
hyperreflektív máj, fokozott echogenitás,
kifejezettebb intrahepatikus érrajzolat.
Szenzitivitás-specifititás: 85-90%

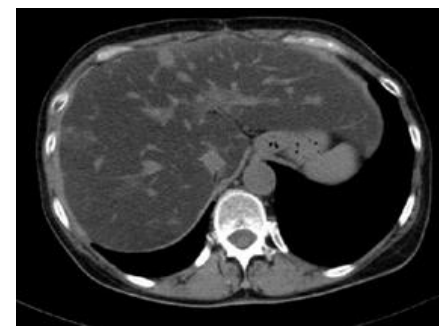
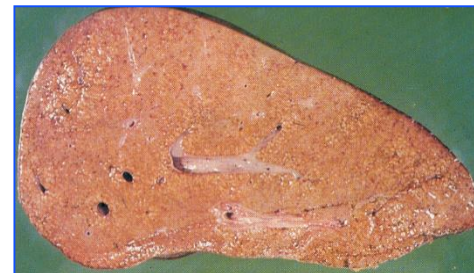
- CT

hasonló, mint az UH

- **MRS** Mágneses rezonancia spektroszkópia 5% zsirtartalom!

- **MRI** már 3 % zsirtartalom esetén pozitív

- **CAP**: kontrollált UH elnyelési mutató (fibrosis + kvantitativ zsír mérés)

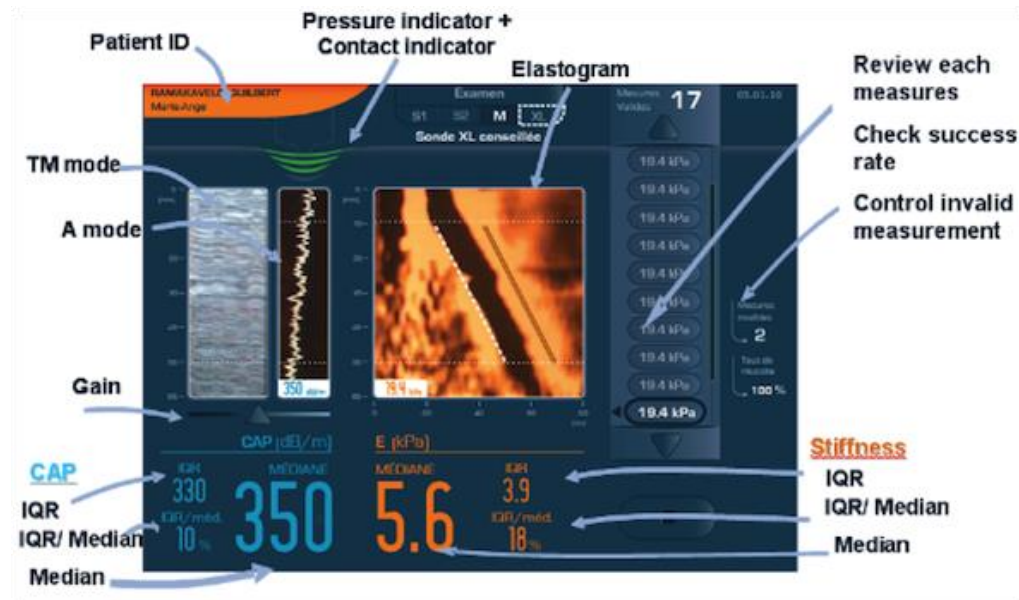


Controlled attenuation parameter

= kontrollált ultrahang-elnyelési mutató

Fibroscan készüléken szoftverbővítés
a máj zsírtartalmának mennyiségi meghatározására :
a kibocsátott UH hullámok elnyelődése annál nagyobb,
minél nagyobb a máj zsírtartalma.

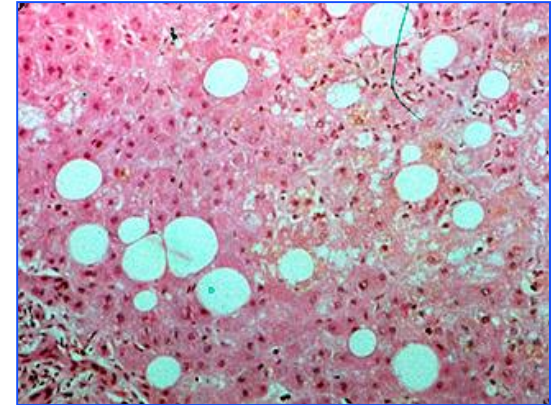
A **steatosis** vizsgálatával egyidejűleg megtörténik
a máj tömörségének vagyis a **fibrosis**nak a mérése is.



NASH diagnosztika

Májbiopszia: arany standard”

NASH diagnózis nincs nélküle



Individuális megítélés alapján
javasolt, főleg

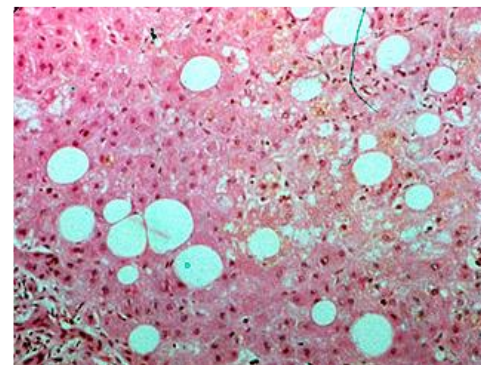
- ha bizonytalan a diagnózis
- ha **co-morbiditás** gyanúja vetődik fel (HCV, AIH)
- ha terápiás protokollban fontos a **differentiálás**
a **NAFLD-steatosis** és a **NASH** között

A **fibrosis** stádium megállapítása alapvető!

NAFLD Activity Scoring (NAS)

- Semiquantitativ grading

- Steatosis 0-3
- Lobularis gyulladás 0-3
- Ballonos degeneráció 0-2



- Értékelés:

- <3: negatív
- 3-4: határérték
- >4: határozottan pozitív

+ A **fibrosis**
külön értékeli
0 – 4 fokozat

Nem invazív fibrosis diagnosztika

Egymást kiegészítő módszerek kombinációi

"Biológiai"



Szérum biomarkerek

Direkt

procollagen-III-peptid
laminin
matrix metalloproteáz
hialuronsav
TGFbéta

Indirekt

prothrombin
thrombocyta
AST/ALT
GGT stb

Indexek

AST / thrombocyta (APRI score)

FibroTest

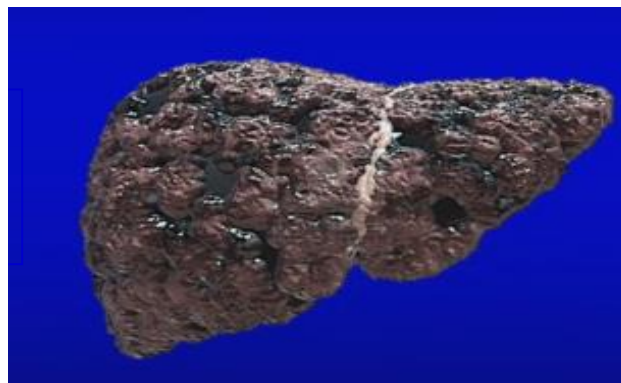
FIB-4, ELF, Hepascore

NAFL Fibrosis score

ELF

" Fizikai"

(májtmötség, LS)



Elasztográfiák

tranziens elasztográfia (TE) + CAP*

acoustic radiation force impulse (ARFI)
supersonic shear imaging (SSI)
MR elasztográfia (MRE)

MR Liver Multiscan

CAP* Controlled attenuated parameter
(steatosis + fibrosis detektálása)

A májtömöttség (LS) mérése UH elasztográfiákkal



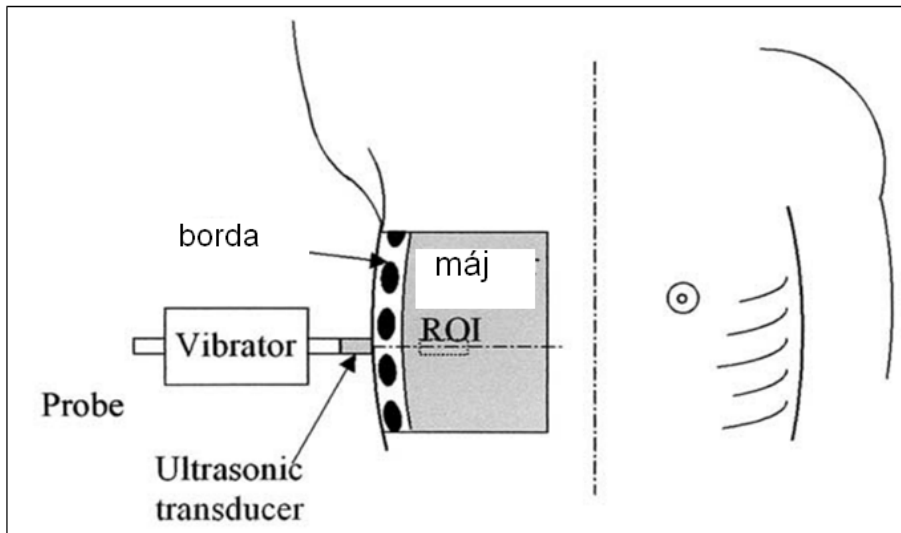
Tranziens elasztográfia

Acoustic radiation
force impulse

Supersonic shear
imaging

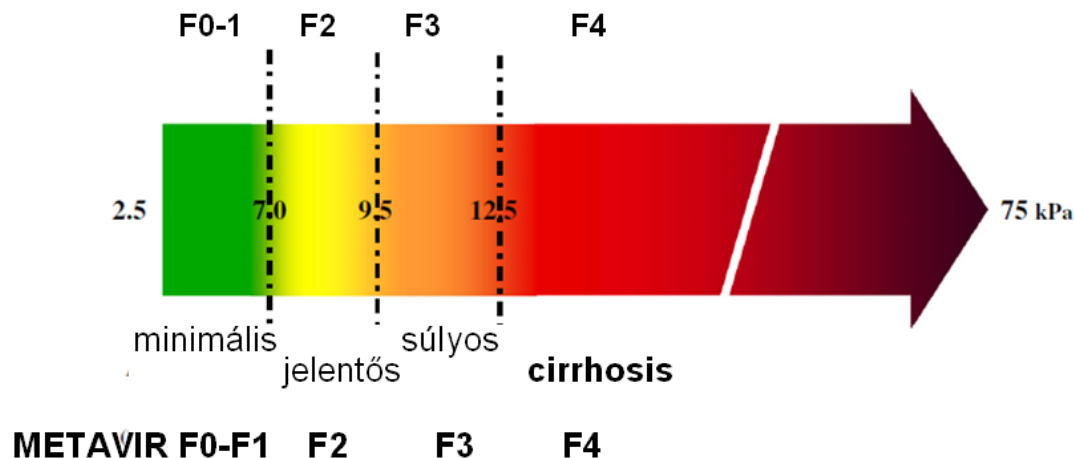
Shear wave
elastography

Tranziens elasztográfia (TE) (Fibroscan)



Elasztográfia a máj **tömöttségét** (elaszticitását) vizsgálja:

A **vibrátor** 50 Hz elasztikus hullámokat kelt a májban, ezek terjedését **ultrahang** regisztrálja. A hullámok terjedésének a gyorsasága arányos a szövet **tömöttségével**, ami korrelál a **fibrosis** fokával.



Igazolt, hogy a máj fibrosis stádiuma (**METAVIR F0-F4**) korrelál a FibroScan által mért májtömöttség (**Liver stiffness, LS**) értékkel (tartomány: 2,5 – 75 kPa)

Tranziens elasztográfia (TE) (FibroScan, Echosens)



- Közvetlenül vizsgálja a **májat** (10 mm x 40 mm térfogat)
- Azonnali eredményt ad: (a vizsgálat időtartama 5 perc)
- Sorozatban ismételhető pl. a kórlefolyás alatt a fibrosis dinamikájának a követésére. Jó reprodukálhatóság jellemzi

Korlátai:

ascites, vastag mellkasfal, obesitás (>30 kg/m² BMI)

A TE újabb alkalmazása:
a léptömötség mérésére
(portalis hypertenzió megítélésére!)

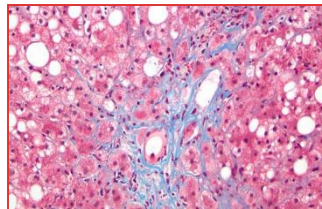
GOT / thrombocyta hányados index (APRI)

APRI score

NASH betegekben az APRI score
a hisztológiával összevetve:

$$\frac{\text{GOT} / \text{GOT normális felső határ}}{\text{thrombocyta szám (10}^9\text{)}} \times 100$$

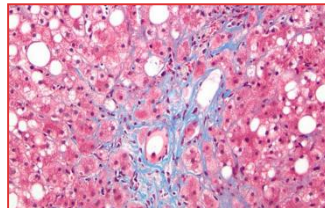
>0.9 érték: szignifikans (F \geq 2) fibrosis



Fibrosis-4 (FIB-4)

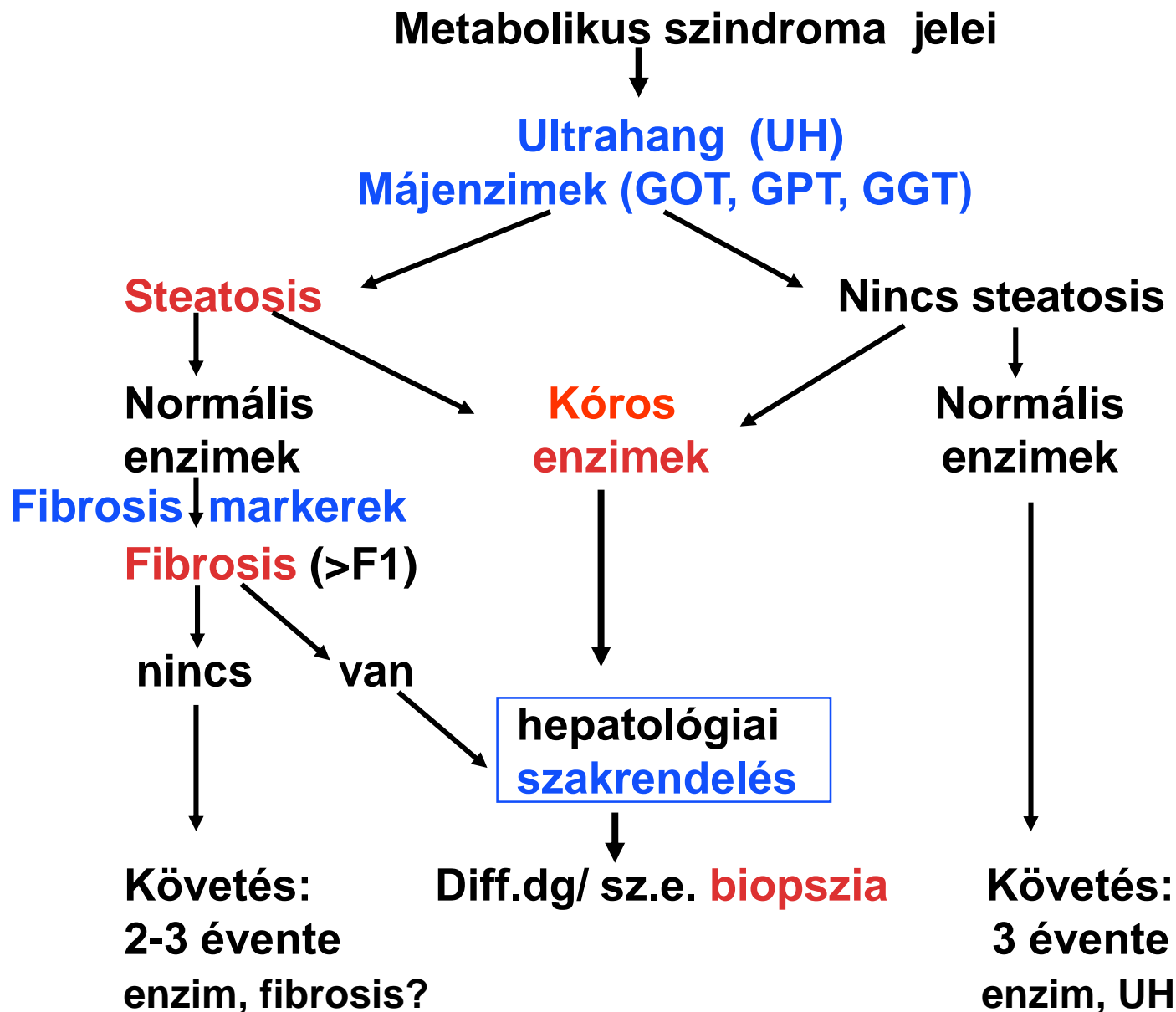
Online calculator

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age (years)} \times \text{AST Level (U/L)}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}} = \text{Yellow oval}$$

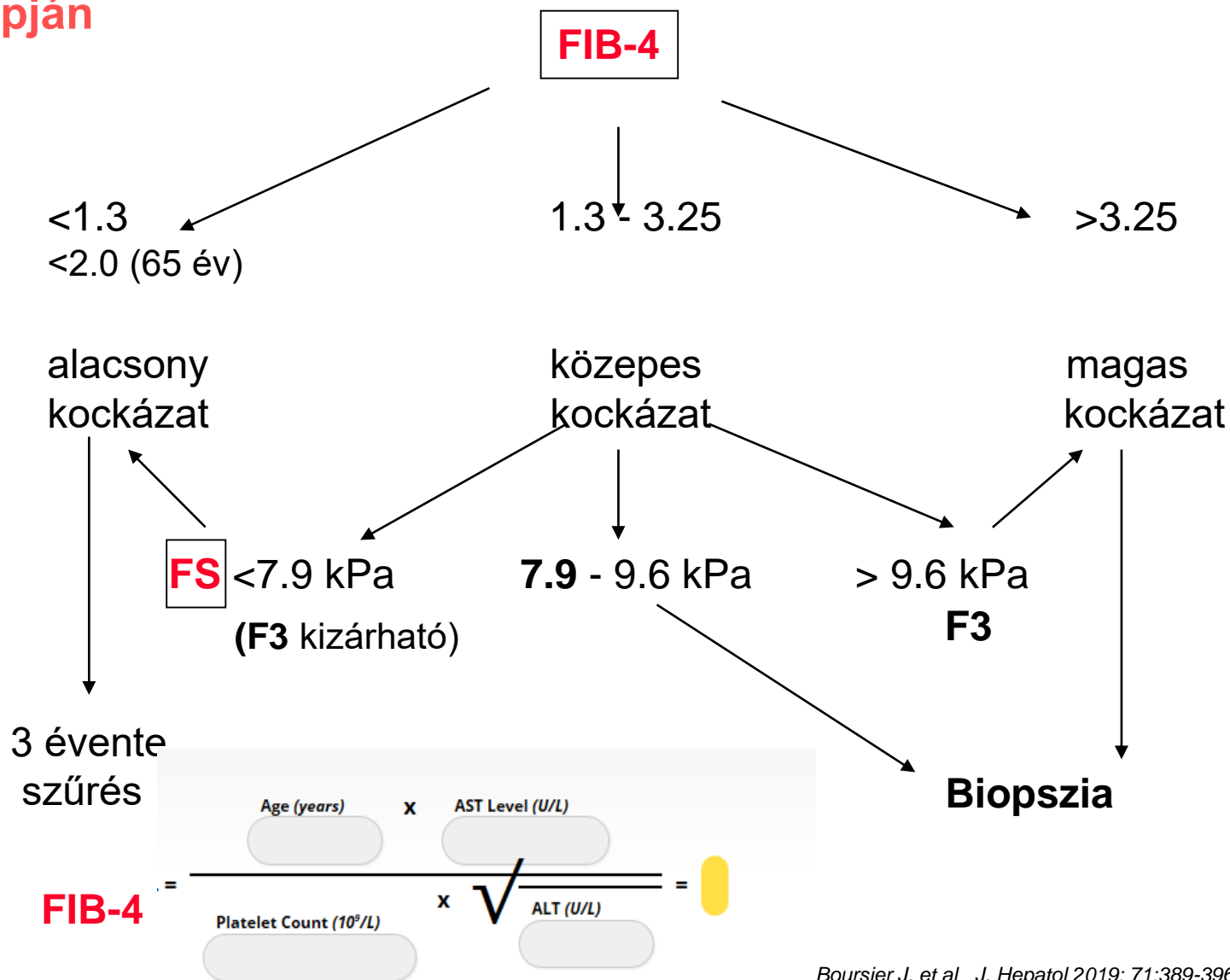


<1.3: F0-F1
>2.6: F3-F4

NAFLD diagnózis algoritmus



Nem invazív fibrosis diagnosztika NAFLD-ben: EASL javaslat alapján



FS= Fibroscan

HCC diagnosztika NASH-ban

Képalkotók

ultrahang szűréshez! diagnózishoz (k.a. UH!)

CT, MRI diagnózishoz! (de szűrésre nem alkalmas!)

Biomarkerek

- AFP: szűrésre nem alkalmas!
(magas érték = rossz prognózis!)
- Des-gamma-carboxy-protrombin??
- ferritin?? CK-18?



Hisztológiai biomarkerek

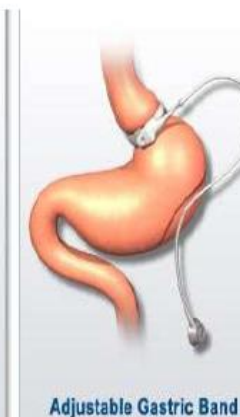
- **glypican-3**
- **HSP-70**
- **glutamin szintetáz**

(dysplasia – HCC diff.dg)

HCC irányában indokolt a részletes kivizsgálás: >1 cm góc esetén, ha van terápiás konzekvenciája!

NAFLD kezelése

1. Életmód változás
2. Farmakoterápia
3. Súlycsökkentő sebészet



NAFLD kezelés

Nincs egységes algoritmus a NAFLD kezelésére

Cél: módosítani a kockázati tényezőket

- **obesitás** (életmód: diéta, fizikai aktivitás, farmakon)
- **inzulinrezisztencia** (metformin, glitazonok)
- **dyslipidaemia** (statinok, fibrát, omega-3)
- **oxidatív stress** (E vitamin, UDCA)

gátolni a fibrosisba való progressziót

= **HCC prevenció**

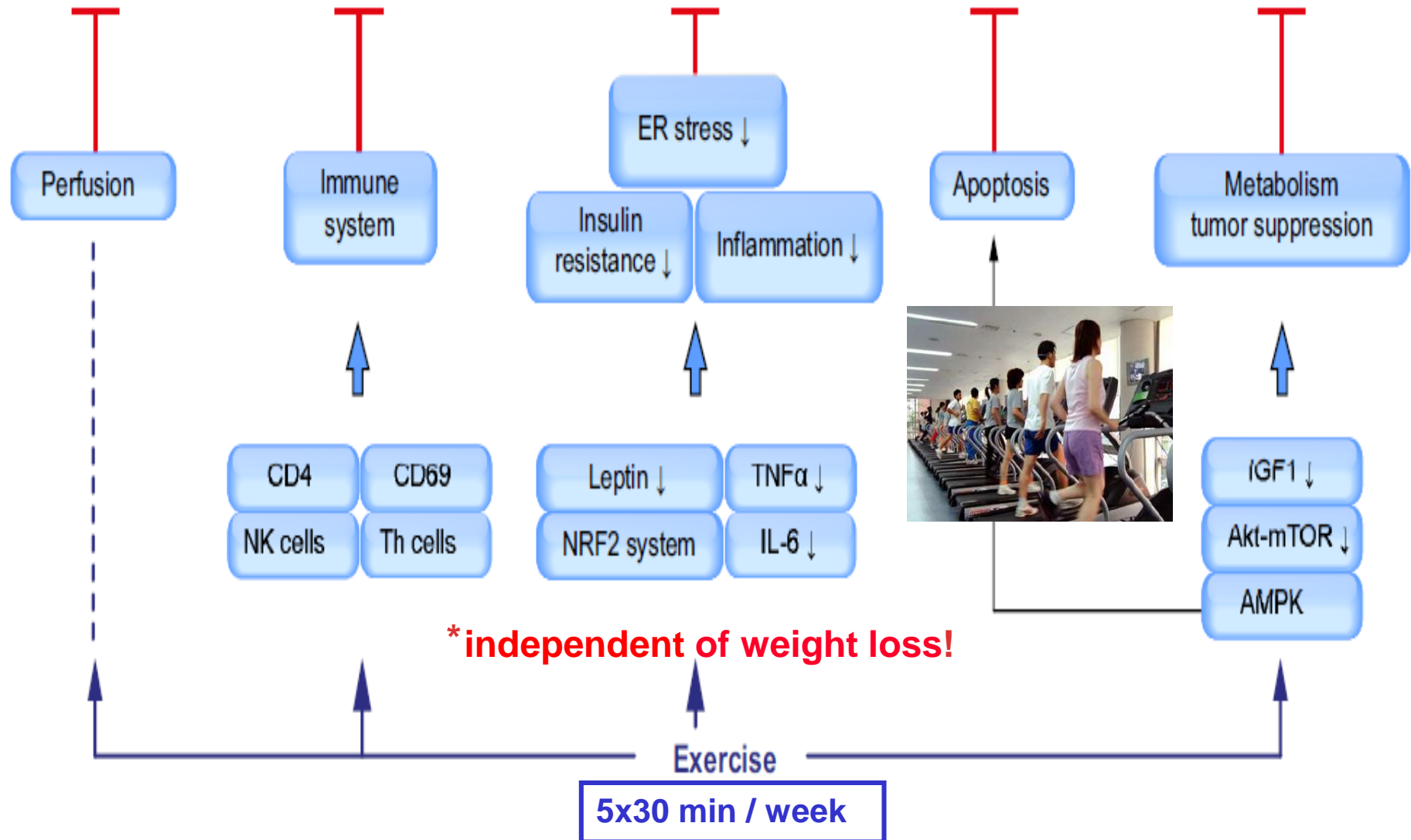
kezelní a cirrhosis szövődményeit
sz.e. felkészülni a májtranszplantációra

NAFLD kezelés: 1. életmódváltás



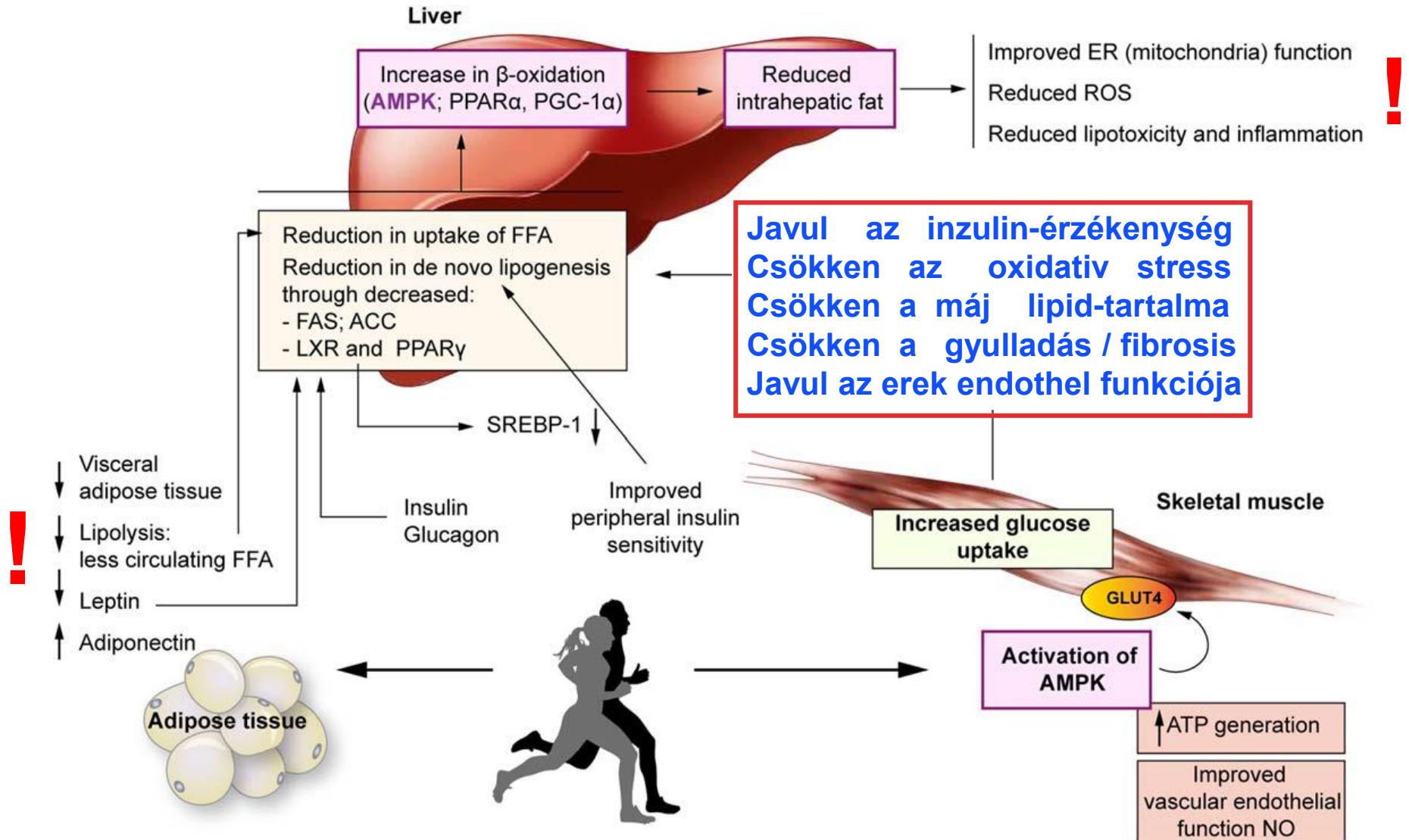
Management of NAFLD: lifestyle modification

Effect of **exercise** against the progression of NASH*



Management of NAFLD: lifestyle modification

Effects of exercise



NAFLD és obesitás kezelés

Testsúlycsökkenés (fokozatos: havi max.1 kg)

Életmód változtatás

- étrend (-600 kalória, 100 g fehérje <10 g zsír)
- fizikai aktivitás (napi 30-60 perc)
- psychotrénning, relaxációs tréning
napló vezetés, lelki megerősítés

Farmakoterápia

(>30 BMI vagy >27 BMI + co-morbiditás)

Sebészi intervenció

(>40 BMI vagy > 35 BMI + co-morbiditás)

- gastrikus bypass
- banding

Életmód változás

3 hónap diéta + fizikai aktivitás

Ha csökken a testsúly:

- javul**
- a GPT,
 - a hisztológia,
 - a se TNF- α , IL-6 szint

Cheung O, Sanyal AJ. Current Op of Gastroenterol 2010

NASH-betegeket személyre szabott életmód, fizikai aktivitás és diéta programba vontak be.

Három hónap után

csökkent

- az inzulinrezisztencia
- a máj zsírtartalma (Hamuguchi score
Doppler power index)

- a GPT érték (48 IU/l \rightarrow 35 IU/l)
- a haskörfogát (98 cm \rightarrow 93 cm)
- a BMI (28.6 kg/m² \rightarrow 27.1 kg/m²)



Mediterranean diet for NAFLD

HIGH IN:

LOW IN:



MUFA



PUFA



Folate

Fiber

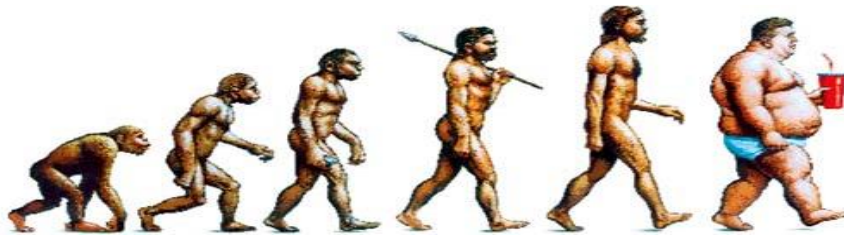
Antioxidants

MEDITERRANEAN
DIET

- ↓ *De novo* lipogenesis
- ↑ Fatty acids β -oxidation
- ↓ Insulin resistance
- ↓ Oxidative stress
- ↓ Inflammation
- ↓ Fibrogenesis

Saturated
Fat





Testsúlycsökkentés

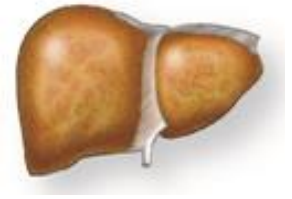


hatása NAFLD-ben a hisztológiai képre

- 3 % - már javul a steatosis
- 5% - csökken a gyulladás, ballooning
- 7% - a NASH hisztológia is javul
- 9 % - fibrosis regresszió észlelhető



NASH-cirrhosis and obesity



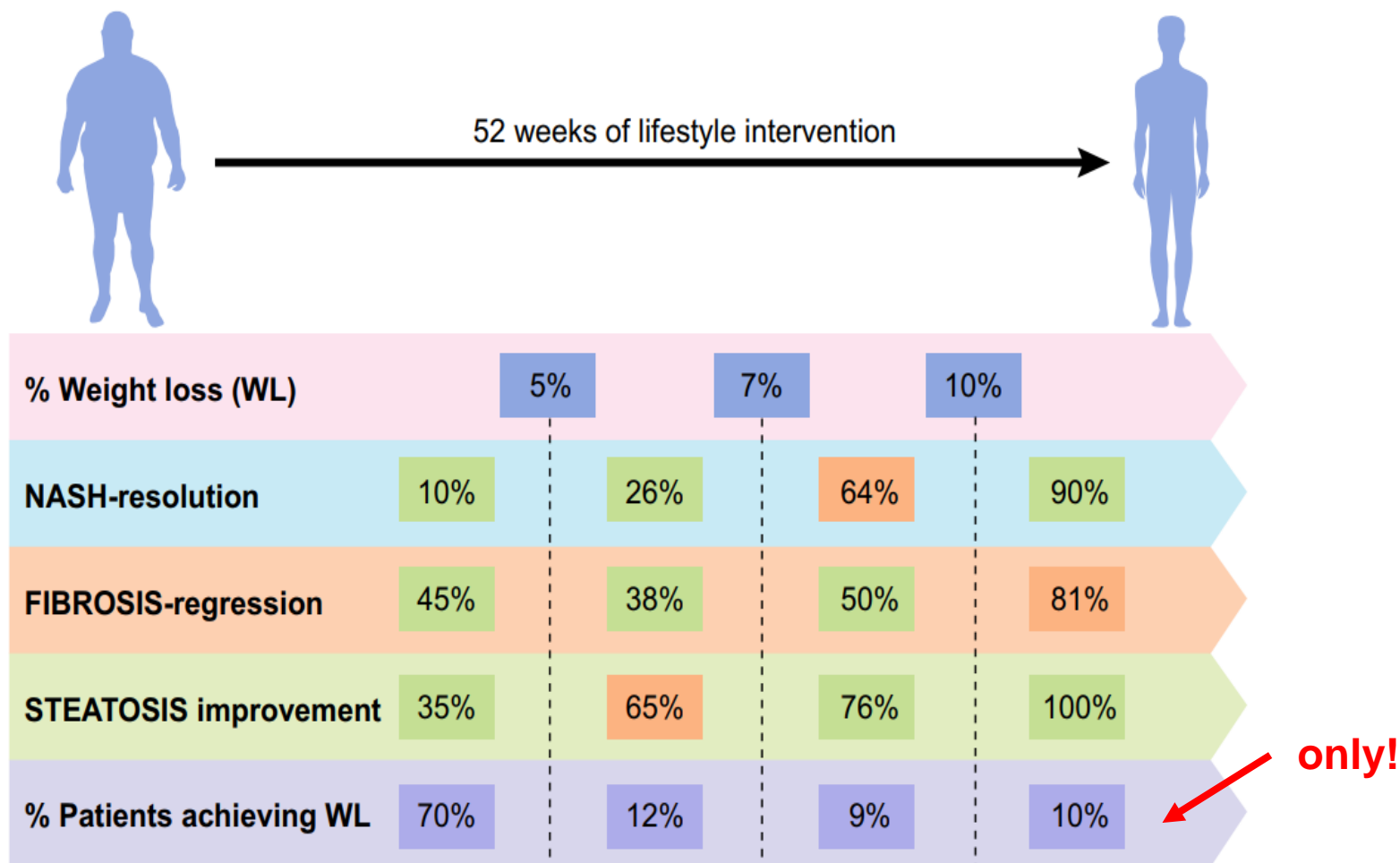
Non alcoholic steatohepatitis (NASH) and obesity may lead to cirrhosis and to its complications, including **malnutrition** and **sarcopenia**: that is called as „**sarcopenic obesity**”

Treatment

physical activity and **Mediterranean diet**,
loss of weight, ($>5-10\%$ if $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$)
hypocaloric ($-500-800 \text{ kcal/d}$) (25 kcal/kg) diet
 $1.5-2.0 \text{ g/kgBW/day}$ (vegetable) protein intake

Vitamin-D supplementation is of importance.

Effects of lifestyle intervention in NAFLD



Probability of reaching NASH resolution, fibrosis regression (at least one stage) and steatosis improvement in patients with NASH under lifestyle intervention according to percentage of weight loss

NAFLD: 2. Farmakológiai terápia



Kinél szükséges gyógyszeres kezelés ?

- Kezelés szükséges :
 - **NASH**
 - NASH fibrózissal
 - Előrehaladott májfibrózis
 - NASH cirrhosis
- Gyógyszeres kezelés nem szükséges:
 - **Zsírmáj** önmagában
 - De kardiovasculáris rizikótényezők csökkentése, családorvosi ellátás keretében
 - Biopszia által kizárt NASH

Azonban jelenleg még nem megoldott a kezelés
Nincsen törzstönnyezett gyógyszer NASH kezelésére

Terapiás célpontok és farmakonok NASH kezelésére

Pioglitazon

Metformin

Pentoxifillin

Incretin

mimetikumok

FXR agonisták

Pre/Probiotikumok

PPAR- α/δ agonisták

Pentoxifillin

Pioglitazon

UDCA

Pre/Probiotikumok

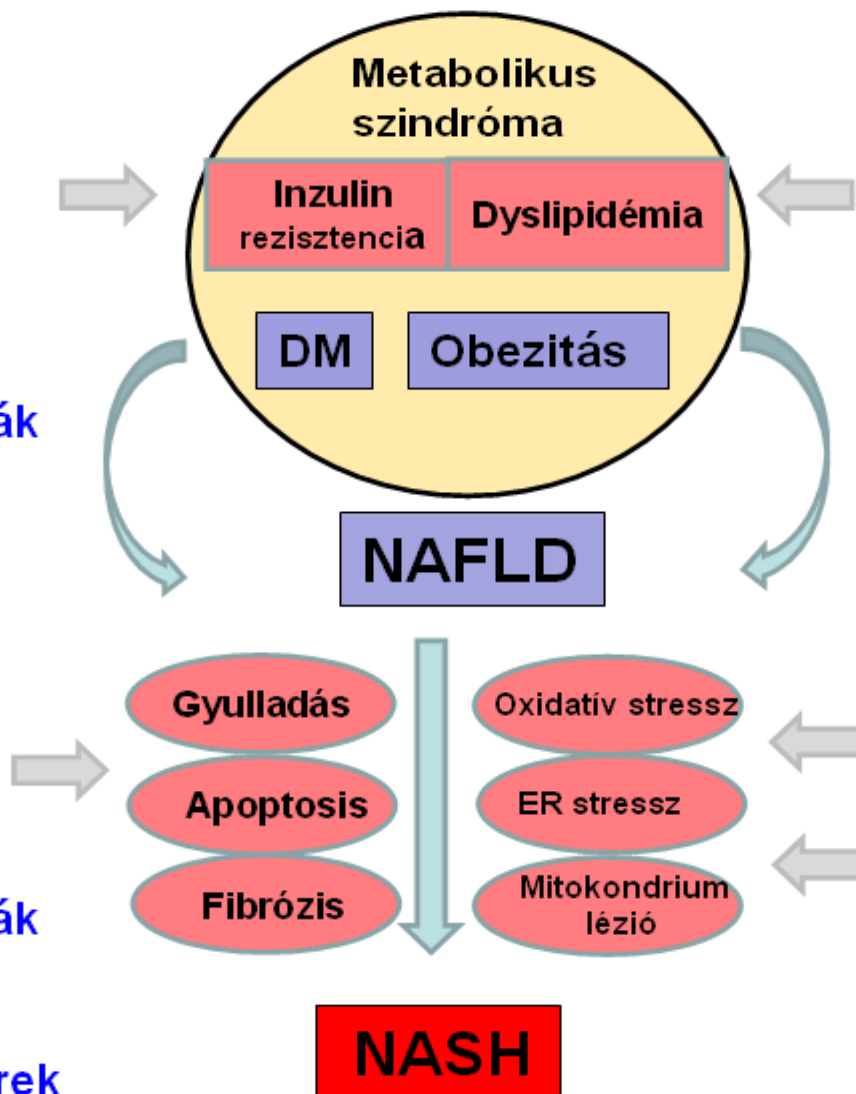
FXR agonisták

PPAR- α/δ agonisták

ARB-k

Apoptózis-gátlók

Anti-fibrotikus szerek



Statinok

Clofibrát

Gemfibrozil

Probucol

Omega-3-zsírsavak

Orlistat

Ezetimib

FXR agonisták

PPAR- α/δ agonisták

Vitamin E, C

Pentoxifillin

UDCA

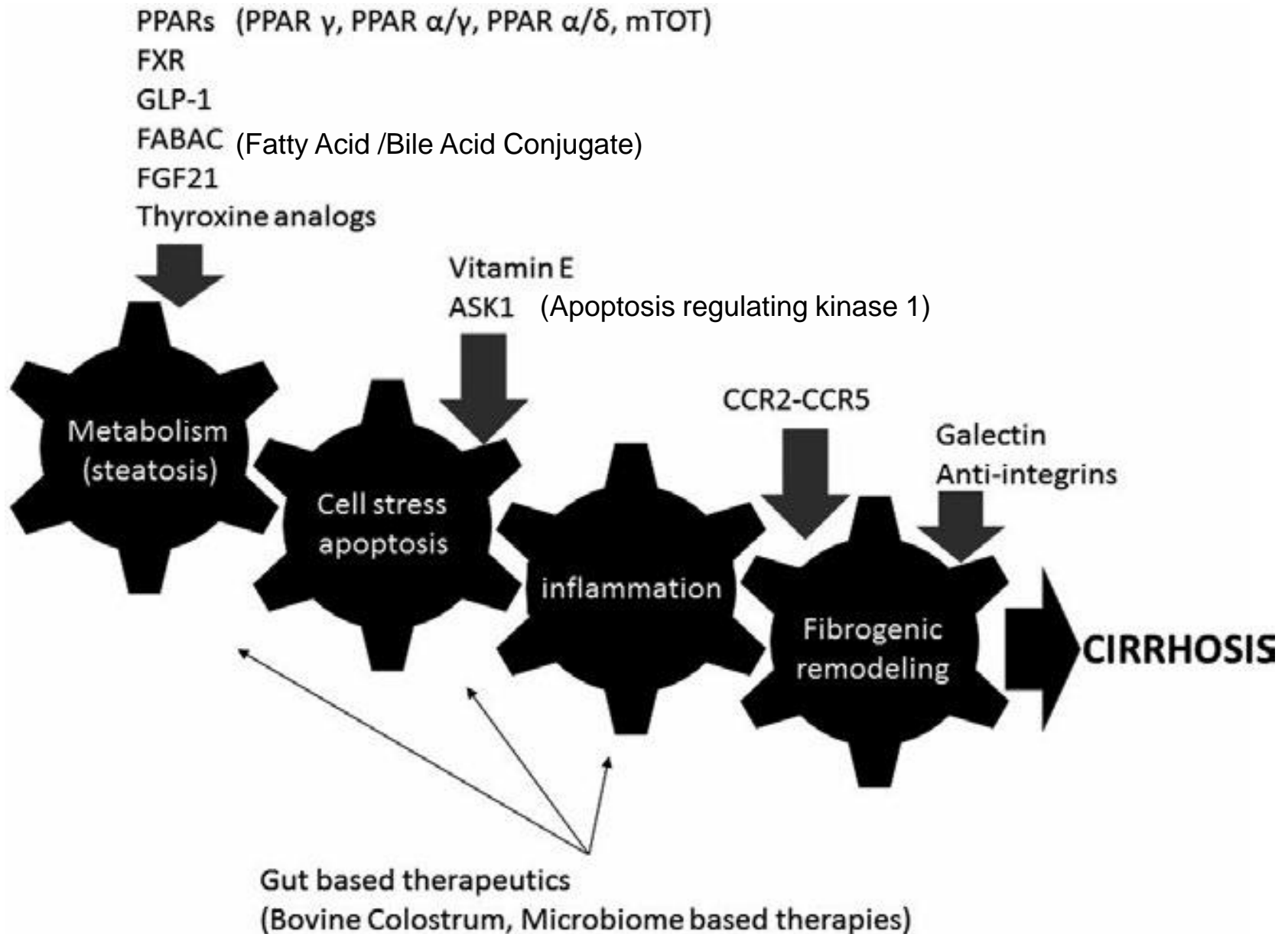
4-fenilbutirátsav

Betain

Sylimarin

L-Carnitine

Therapeutic targets for non alcoholic steatohepatitis



A NAFLD farmakoterápiája

*I. NAFLD terápiára nem jóváhagyott,
de off-label a gyakorlatban használt farmakonok*

Inzulin érzékenyítők és lipid csökkentők

Metformin

Peroxisoma proliferator-aktivált receptor (PPAR)-agonisták

Fibrátok

Glitazonok

Statinok

Ezetimib

Antioxidánsok és hepatoprotektív szerek

E vitamin

Omega-3

Silibinin

Alkalmazásuk NAFLD-ben vitatott,

mert nem bizonyított a kórlefolyásra kifejtett hatásuk:

N-acetil cystein, ursodeoxycholsav, resveratrol, betain,
S-adenosyn-methionin, pentoxifillin

Metformin

(biguanidin)

csökkenti a glukózneogenezist a májban
csökkenti a glukóz felszívódást a bélben
fokozza a glukóz felvételét az izomba
csökkenti az inzulinrezisztenciát és steatosist

Stimulálja az AMP kinázt (AMPK)

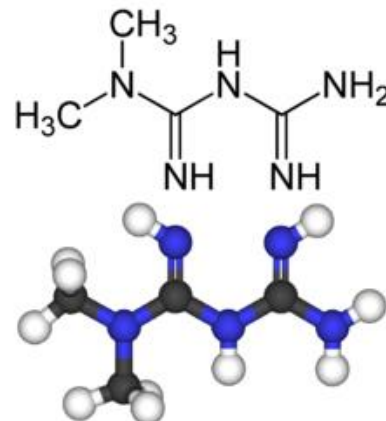
sejtproliferációt gátol (sejt ciklus stop G0/G1)

HCC sejtek apoptosisát fokozza

A kétszeres a HCC kockázat diabetesben (OR 2.3)

Metforminra alatt évente 7% csökkent a HCC kockázat

Inzulinhoz képest 70 %-kal csökkent a HCC incidencia

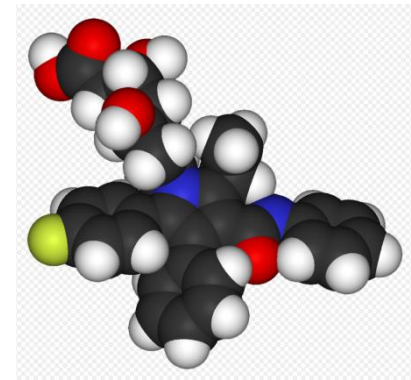


Metformin

Donadon V et al.: Liver Internat. 2001, 30, 750

Chen HP et al.: Gut, 2013, 62, 606

Statinok



(3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase gátlók)

- diabetesben gátolták a sejtnövekedés és gyulladás mediátorainak képzését:
antiinflammációs és immunmoduláló hatás +
- fokozták a tumorsejtek apoptózisát

HCC-ban chemopreventív hatás:

statint szedőkben csökkent a HCC kockázat
(függetlenül a lipid szint csökkentő hatástól)

Baigent C. et al.: Lancet, 2005, 366, 1267.

Dyson JK, et al.: Frontline Gastroenterology, 2014, 1-10.

Singh S. et al.: Gastroenterology, 2013, 144, 323.

Statinok NAFLD-ben

Statinok pleiotrop hatásai:

pro-apoptotikus

- tumorsejt apoptosist indukál: daganatellenes hatás
- thioreduxin csökkentés - sejt túlélés csökkent
- HSC apoptosist indukál: antifibrotikus hatás

antiproliferatív

anti-angiogenetikus

immunmoduláns

endothel dysfunkciót javítja

antioxidáns

fokozza az IFN anti-HCV hatását.

gátolja a HCC progressziót

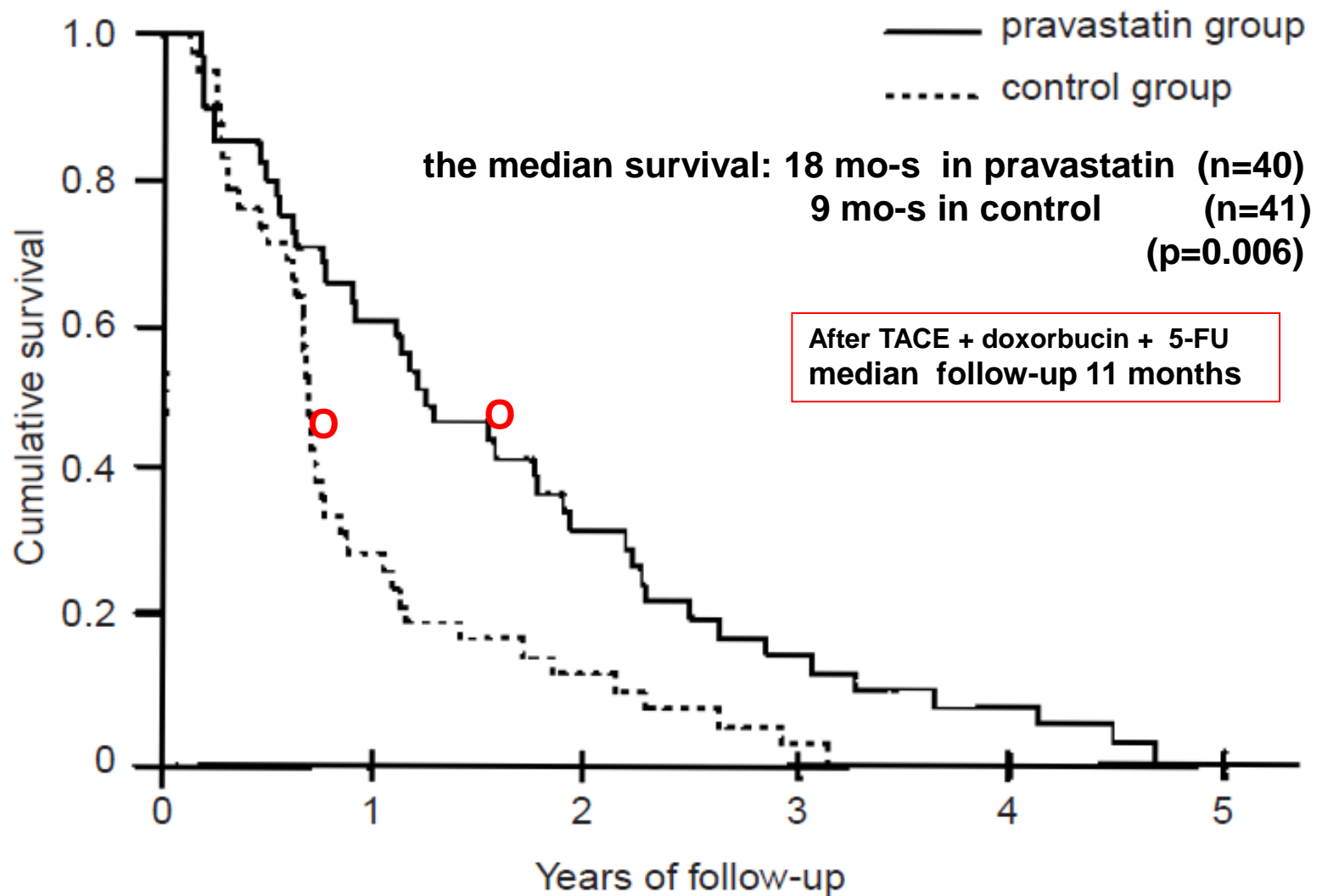
Meta-analízis

1649 cirrhosis, 239 HCC, 9.135 beteg adatai alapján:

Statin (atorvastatin és fluvastatin) kezeltekben

- 44%-ban csökkent a **cirrhosis** kockázat (HR 0.6)
- 49%-ban a **HCC** kockázat (HR 0.51)

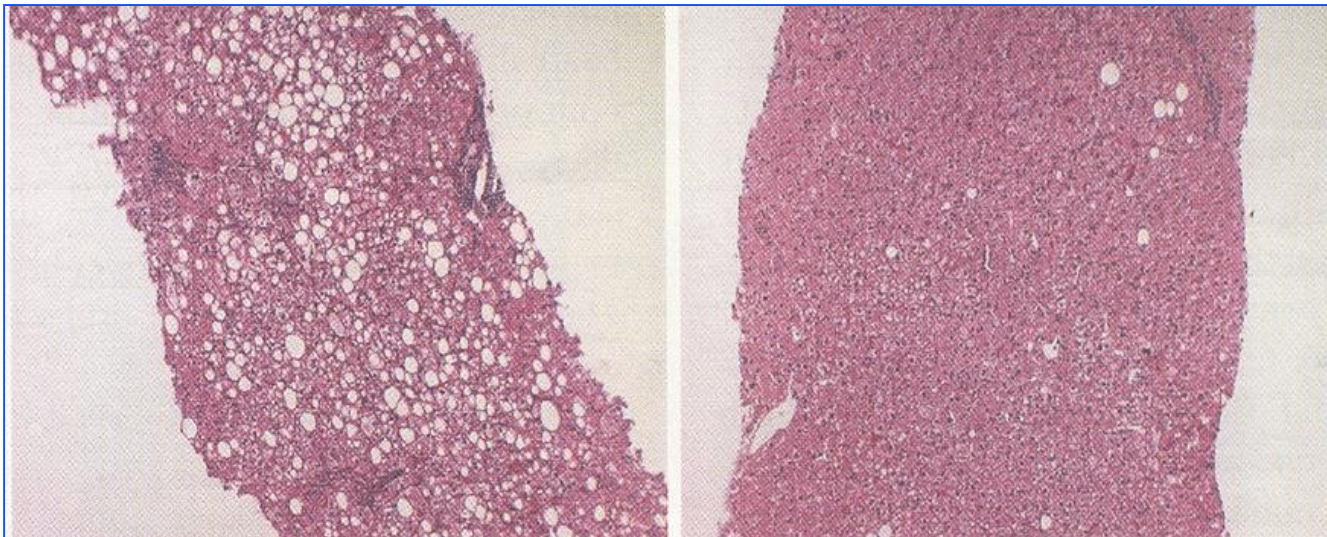
Statin in advanced HCC



NASH terápia racionális lehetősége?

- inzulin érzékenység fokozása +
- antioxidáns kezelés

pioglitazon + E vitamin kombináció



kezelés előtt

után

ORIGINAL ARTICLE

Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis

96 hétig napi 800 E E-vitamin, vagy 30 mg pioglitazon, vagy placebo 247 nem diabeteses NASH betegben:

Az E-vitamin a placebóhoz képest hisztológiailag nagyobb arányban (43% vs 19%) vezetett javuláshoz, mint a pioglitazon (34% vs 19%).

A pioglitazonnak kedvezőbb volt a hatása a lipid (HDL) szintre és az inzulinrezisztenciára, bár ugyanakkor a testsúly növekedését is okozta.

E-vitamin kezelés haszon / kockázat



800 IU/nap E-vitamin: hisztológiailag javult NASH

De:

Nem javul a fibrosis, nincs adat hosszú távú kedvező hatására

(Napi szükséglet: 5 IU)

Nagy dózisban 800 IU/nap nő a mortalitás:

nő a vérzéses kockázat (dózis dependensen >400 IU/nap) (1)

Idősekben növeli a **prostata rák kockázatát** (2)

Növeli a **hemorrhagiás stroke kockázatát**,
de védhet az ischemiás stroke-al szemben? (3)

1. **Miller ER III, et al. Ann Intern Med. 2005;142:37-46.**
2. **Klein EA, et al. JAMA. 2011; 306: 1549-1556.**
3. **Schürks M, et al. BMJ. 2010; 341: c5702**

E-vitamin és NASH



Mérlegelendő:

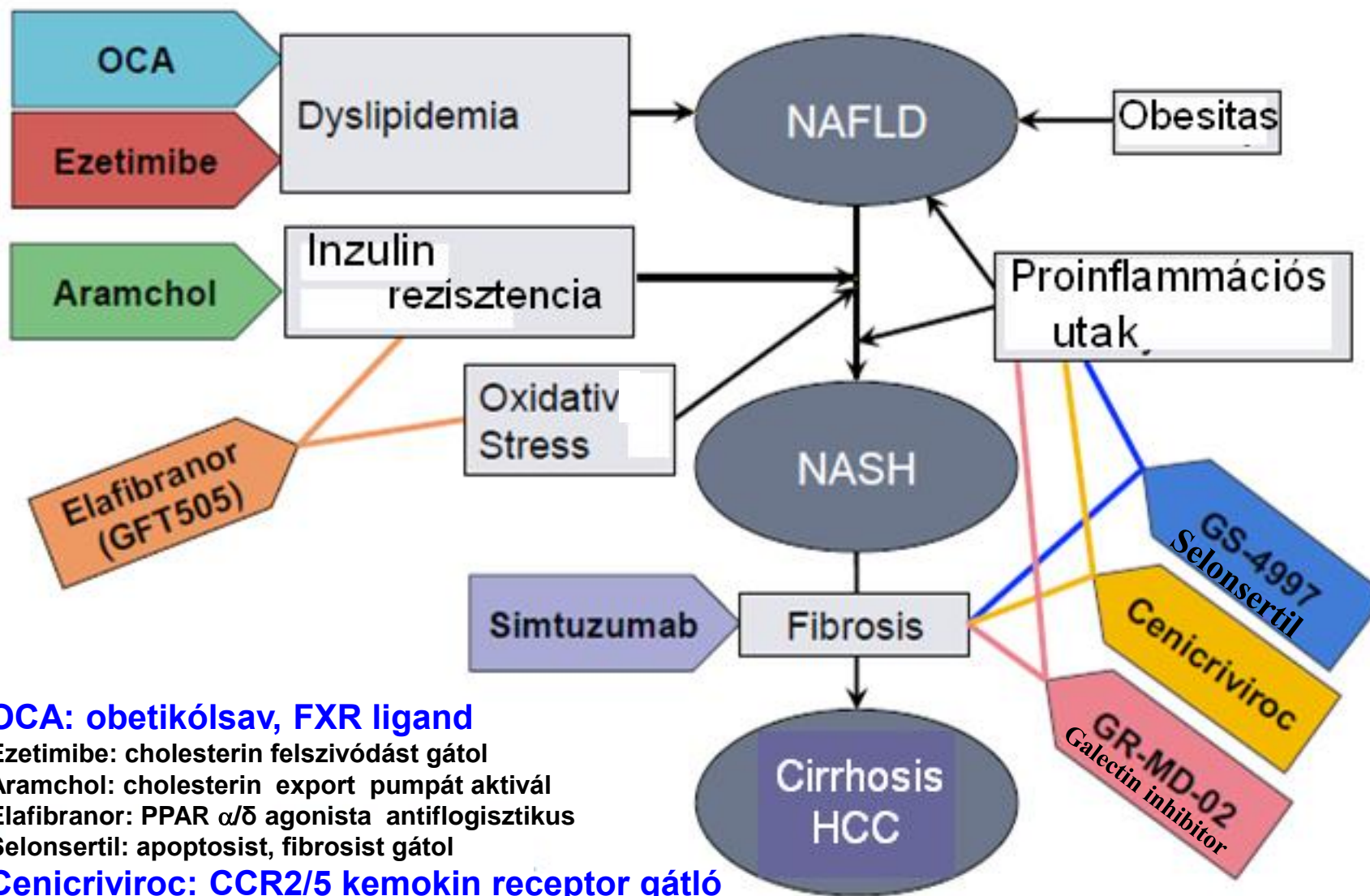
Nem cukorbeteg, biopsziával igazolt NASH betegekben

Nem javasolt :

- Emelkedett GPT/GOT esetén **feltételezett NAFLD esetén biopszia nélkül**
- NAFLD-ben ha **biopszia NASH-t nem igazol**
- Kezelés **rizikó > haszon** : idősek férfiak, kontrollálatlan hypertónia, prostata carcinoma
stroke a családi anamnesisben

Nincs adat : cukorbetegség, cirrhosis, májtranszplantáció után

II. Klinikai vizsgálatokban szereplő új farmakonok és terápiás célpontok a NASH kezelésére



OCA: obetikólsav, FXR ligand

Ezetimibe: kolesterol felszívódást gátol

Aramchol: kolesterol export pumpát aktivál

Elafibranor: PPAR α/δ agonista antiflogisztikus

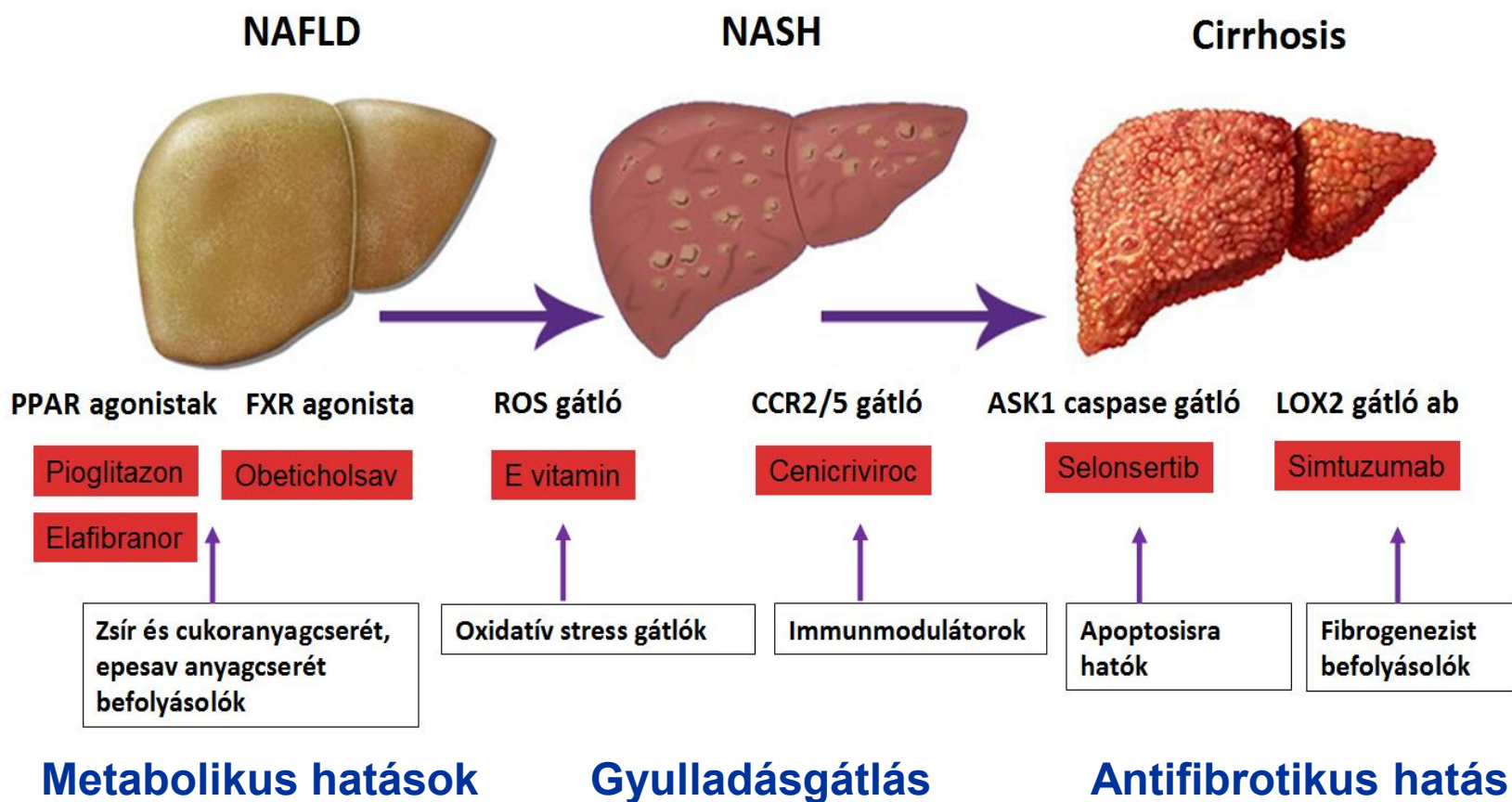
Selonsertil: apoptosist, fibrosist gátol

Cenicriviroc: CCR2/5 kemokin receptor gátló

Galectin-inhibitor: angiogenezist, gyulladást gátol

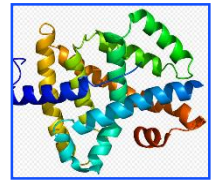
Simtuzumab: lizil-oxidáz gátló, fibrosist csökkent

Új terápiás célpontok NAFLD-ben



Farnesoid X receptor (FXR)

Bile acid sensing nuclear hormone receptor

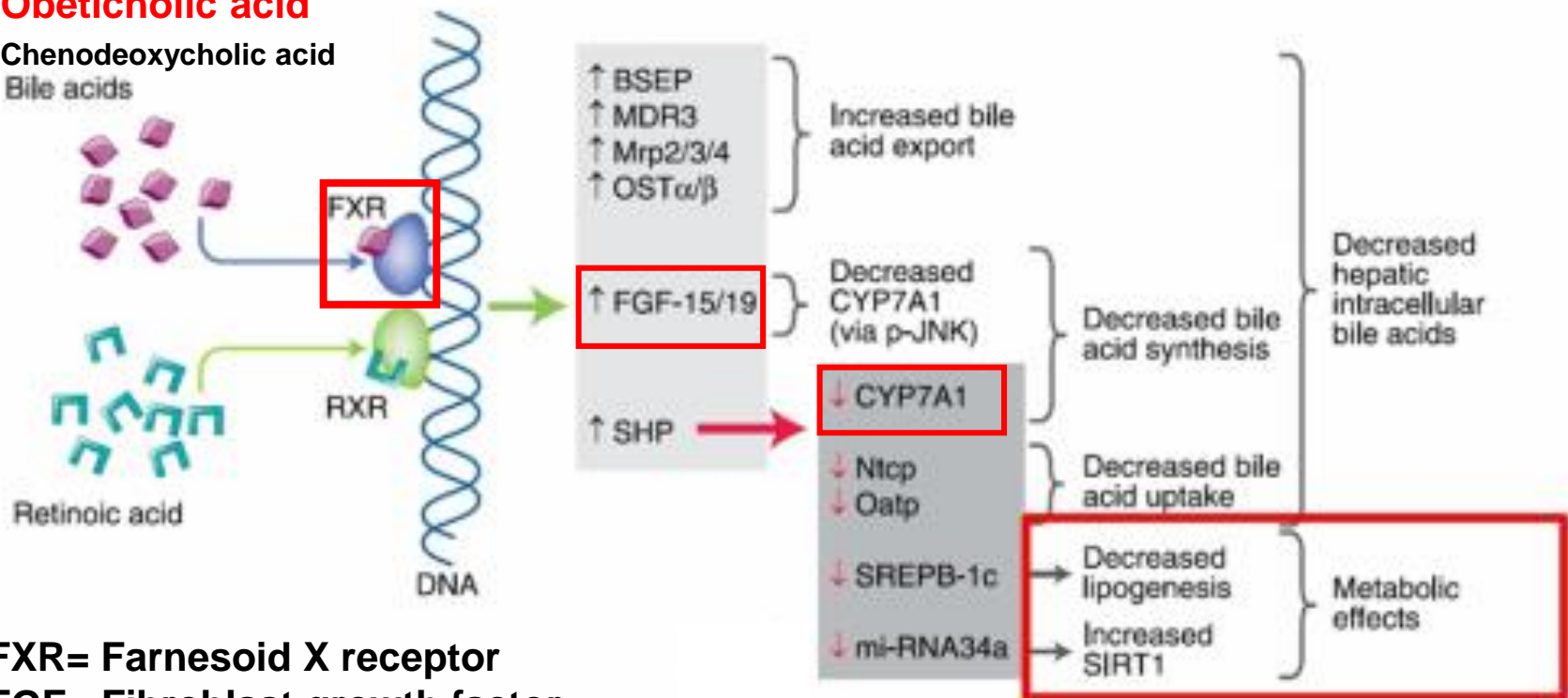


regulates gene expressions related to lipid and glucose metabolism, inflammation and oncogenesis

Obeticholic acid

Chenodeoxycholic acid

Bile acids



FXR= Farnesoid X receptor

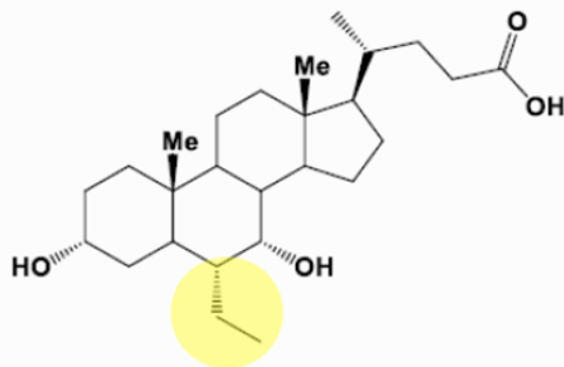
FGF= Fibroblast growth factor

Farnesoid X receptor (FXR) agonista: obeticholsav

A chenodeoxycholsav félszintetikus származéka:
szelektív FXR agonista, anti-cholestatikus aktivitással

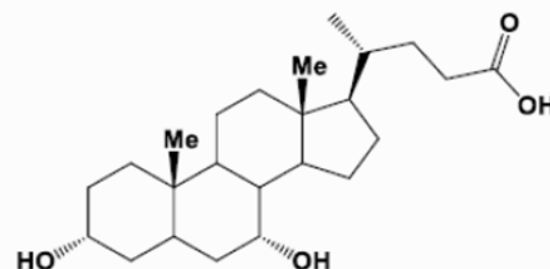
Obeticholsav

6a-ethyl chenodeoxycholsav



CDCA

Chenodeoxycholsav



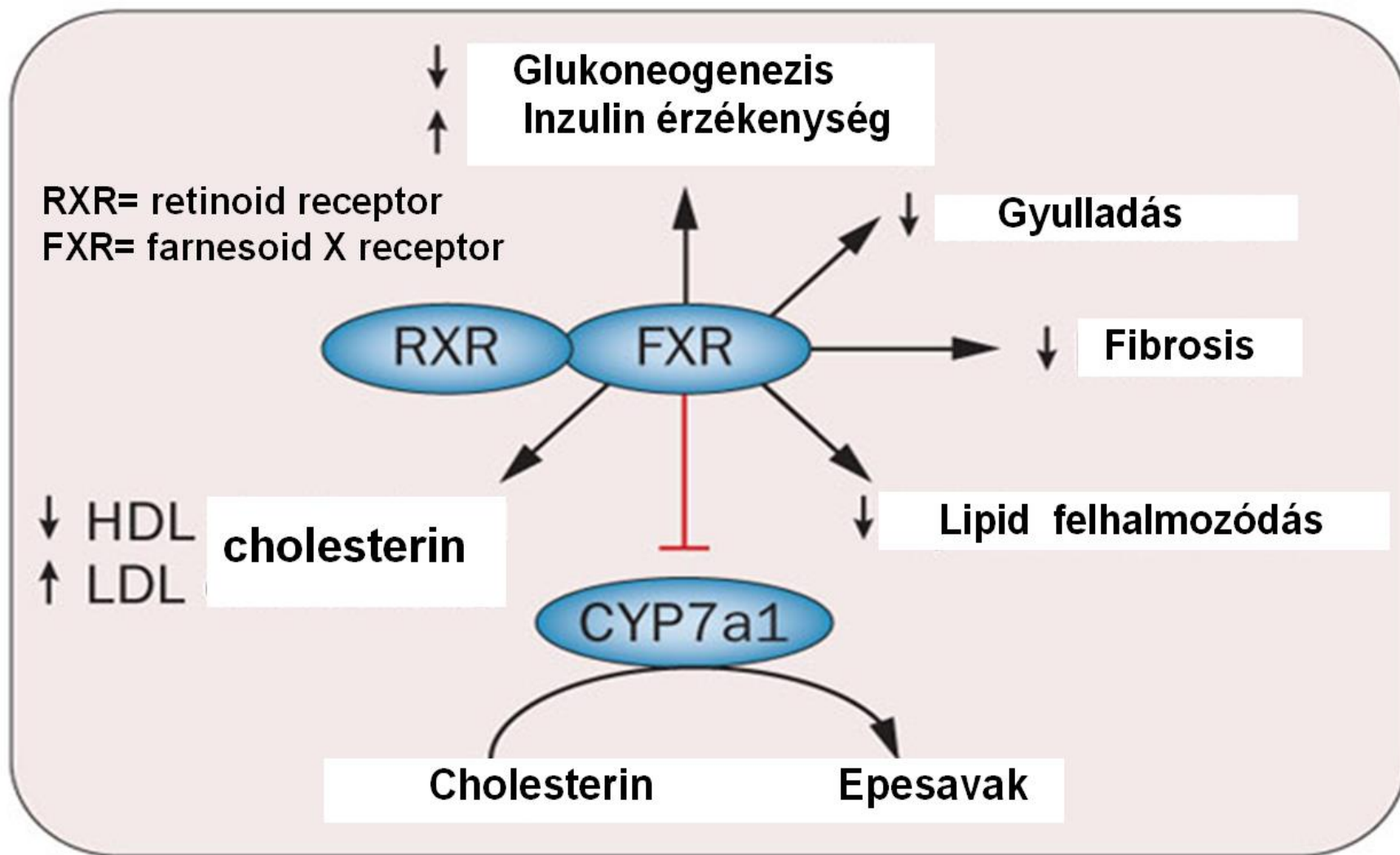
FXR EC₅₀
agonista

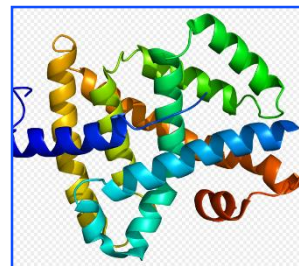
0.099 mM

8.66 mM

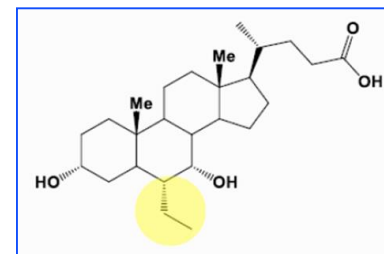
~ 2 log ↑ FXR agonista hatás

FXR agonista: Obeticholsav hatásai





FXR



OCA



Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial

*Brent A Neuschwander-Tetri, Rohit Loomba, Arun J Sanyal, Joel E Lavine, Mark L Van Natta, Manal F Abdelmalek, Naga Chalasani, Srinivasan Dasarathy, Anna Mae Diehl, Bilal Hameed, Kris V Kowdley, Arthur McCullough, Norah Terrault, Jeanne M Clark, James Tonascia, Elizabeth M Brunt, David E Kleiner, Edward Doo, for the NASH Clinical Research Network**

Summary

Background The bile acid derivative 6-ethylchenodeoxycholic acid (obeticholic acid) is a potent activator of the farnesoid X nuclear receptor that reduces liver fat and fibrosis in animal models of fatty liver disease. We assessed the efficacy of obeticholic acid in adult patients with non-alcoholic steatohepatitis.

Lancet 2015; 385: 956–65

Published Online

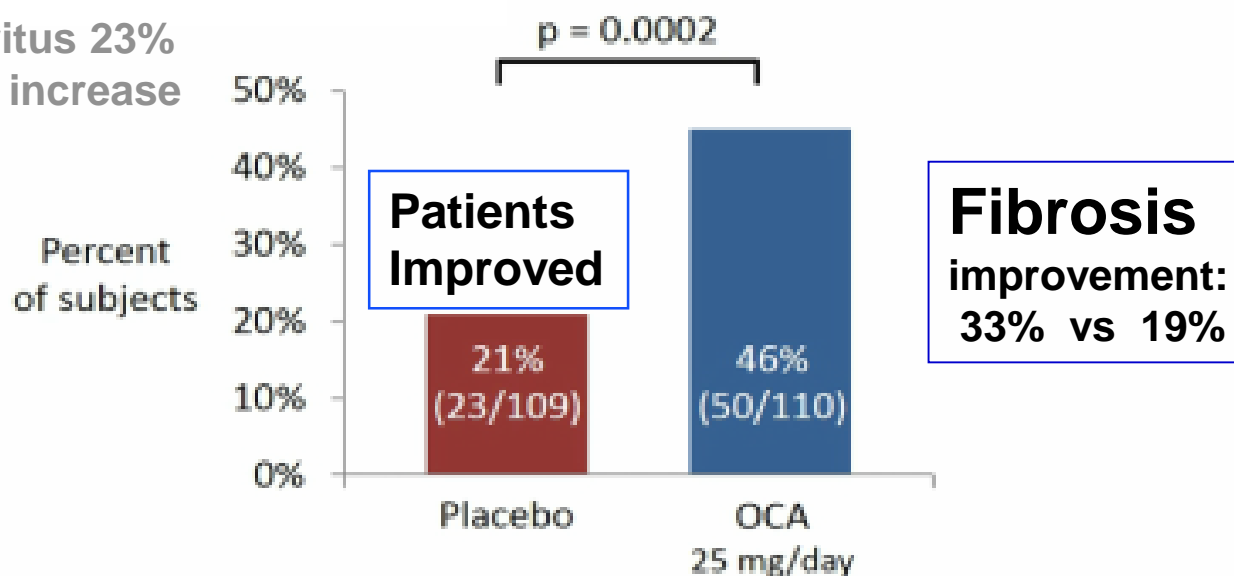
November 7, 2014

<http://dx.doi.org/10.1016/>

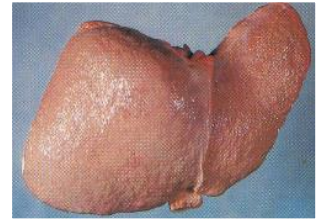
NASH treatment with Obeticholic acid

72 weeks 25 mg/day OCA vs placebo

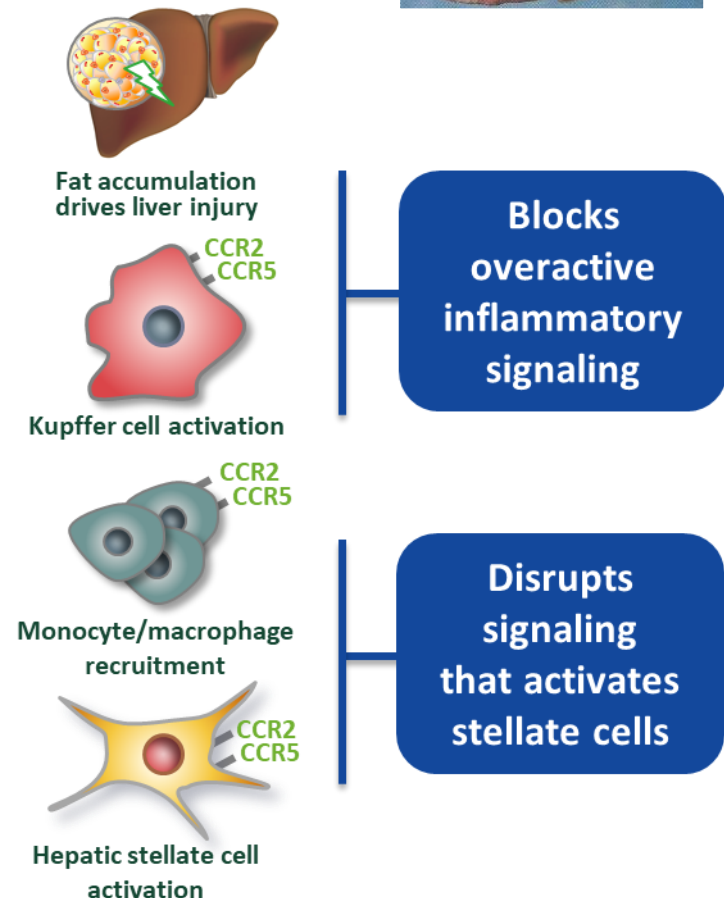
- Improvement in NAFLD activity score* (NAS) ≥ 2 pts
 - * NAS = steatosis grade (0-3) + inflammation grade (0-3) + ballooning grade (0-2)
- Improvement in fibrosis
- Side effect:
 - pruritus 23%
 - LDL increase



Cenicriviroc (CVC)

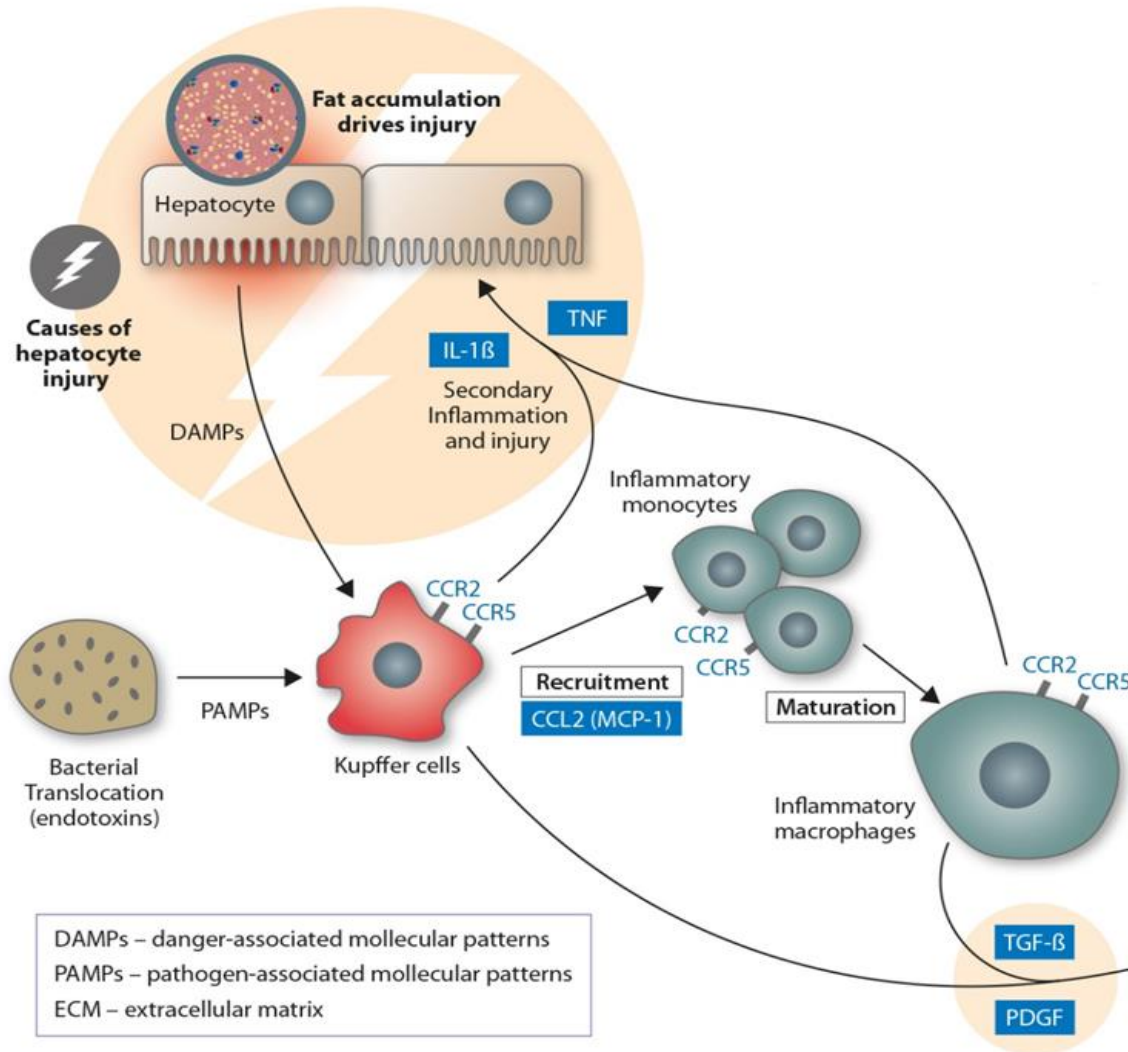


- C-C chemokine receptor 2/5 (CCR2+CCR5) antagonist
- Gyulladáscsökkentő és fibrózis gátló hatású állatmodellekben
- Napi 1 x 150 mg tabletta
- Hosszú féléletidő (30–40 óra)
- Biztonságos, jól tolerálható
 - Enyhe és középsúlyos cirrhotikusok is jól tolerálták

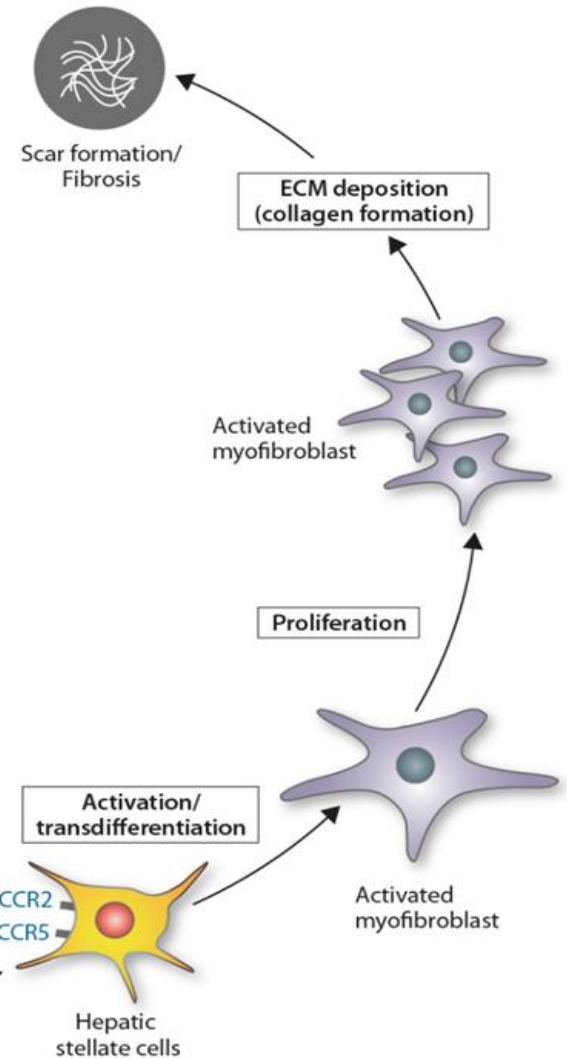


Cenicriviroc (CVC)

Inflammatory response to hepatocyte injury



Fibrogenesis



NASH farmakoterápiája

Meta-analízis:

946 NASH beteg 9 randomizált vizsgálatának elemzése:
a hisztológiai javulást okozó egyes farmakonok

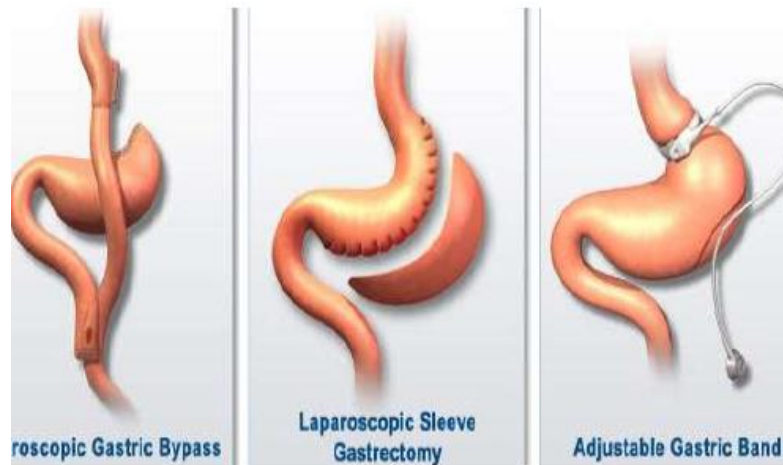
Fibrosis: pentoxifillin (RR 0.26),
obetikólsav (RR 0.81)

Balloning: glizaton, vitamin E, obetikólsav

Gyulladás, steatosis: glitazon, pentoxifillin, obetikólsav

Singh S et al. Hepatology 2015, 62, 1417.

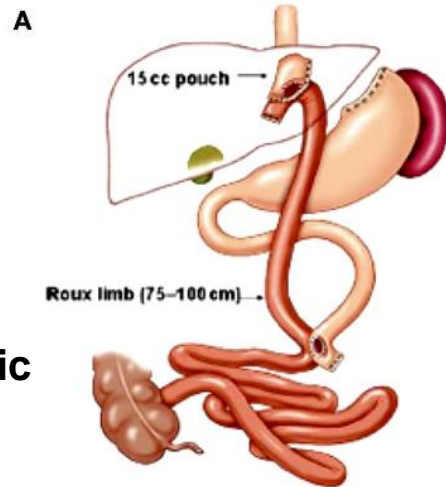
NASH kezelés: 3. Súlycsökkentő sebészet



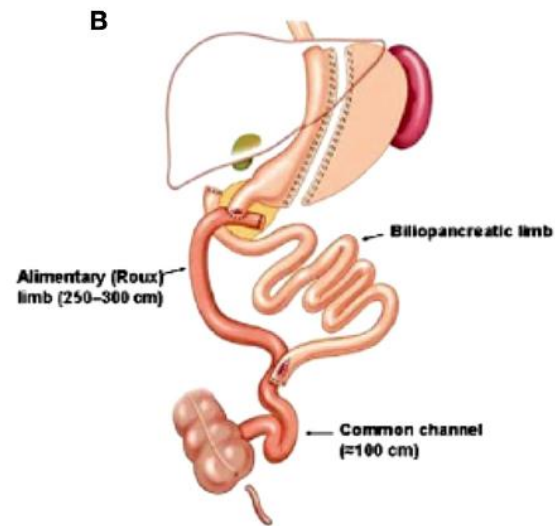
Barrier sebészeti technikák NASH-ben

>40 BMI vagy > 35 BMI + co-morbiditás

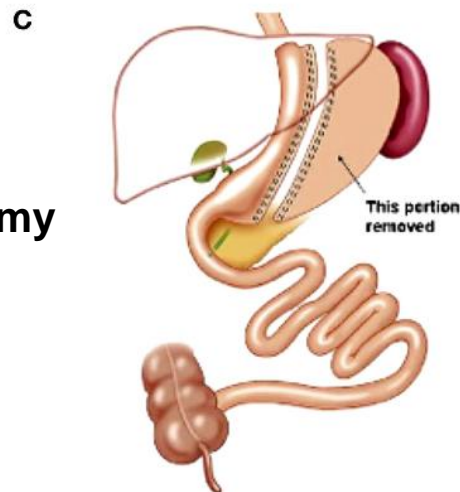
Roux- en-Y gastric bypass



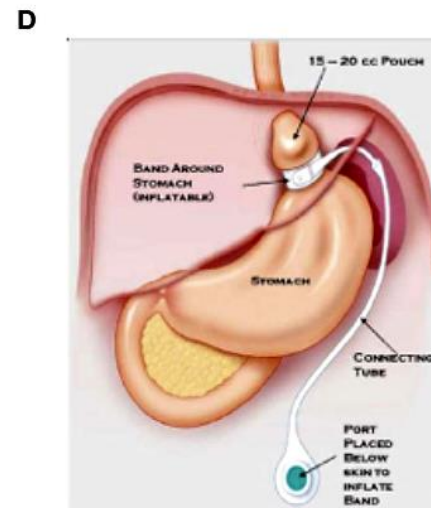
Biliopancreatic diversion with duodenal-switch (BPD-DS)



Sleeve gastrectomy



Gastric banding



"Barrier sebészet" kedvező hatásai

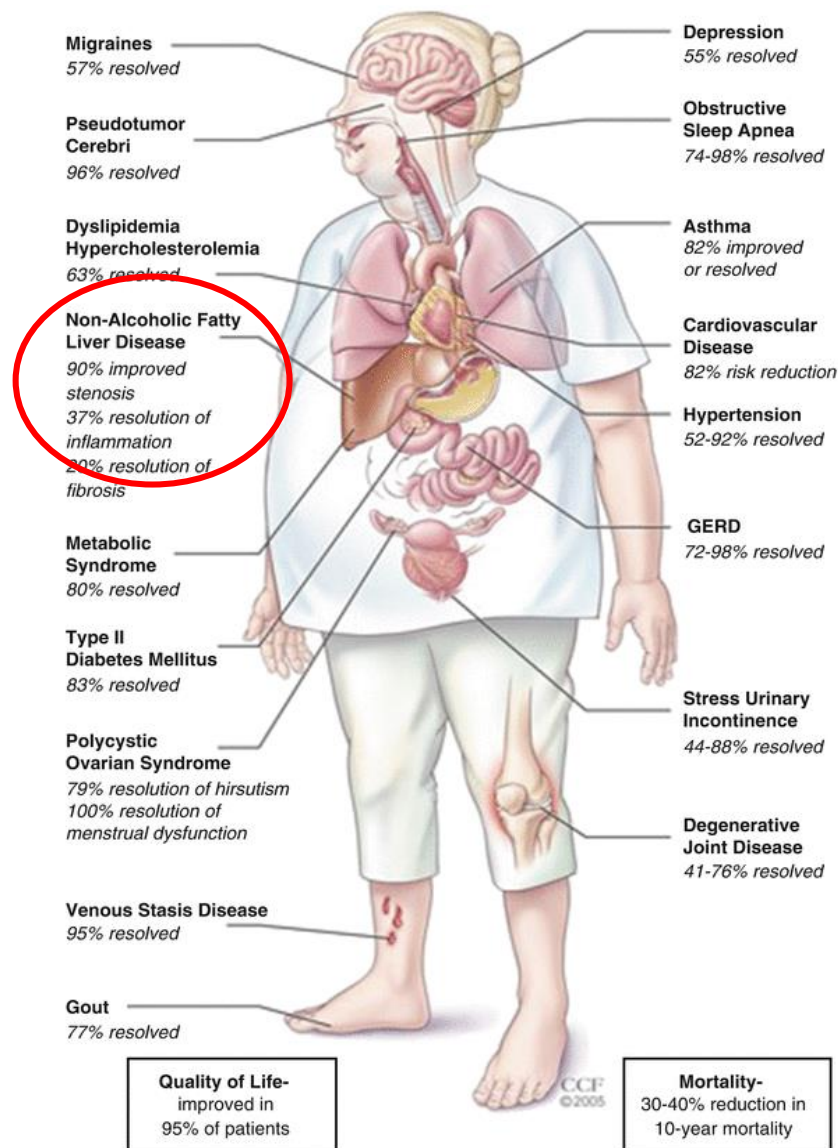
NAFLD

•21 prospektív vagy retrospektív vizsgálat:

18 tanulmányban a **steatosis javult**

11 tanulmányban a **gyulladás javult**

4 tanulmányban a **fibrosis enyhe**
romlása, 6 tanulmányban **javulása**

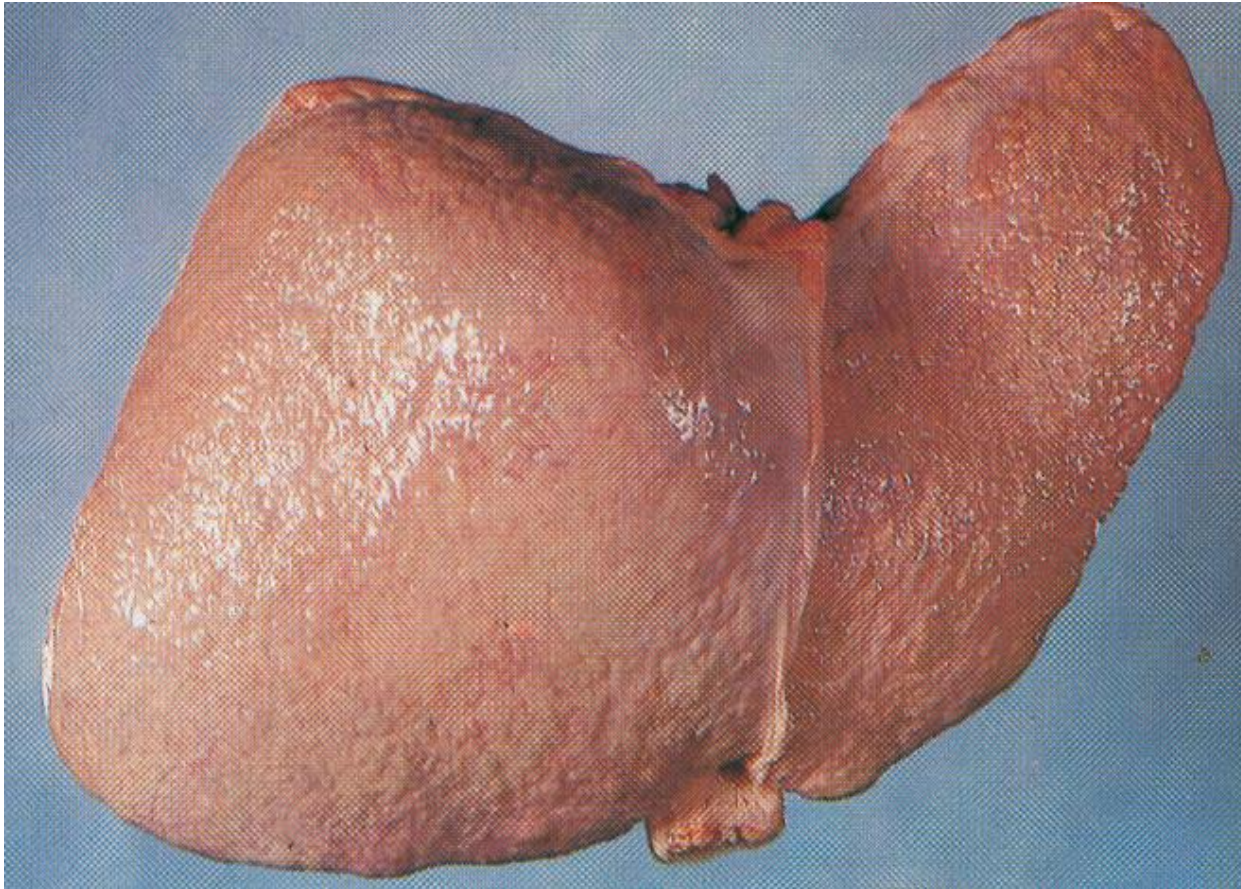


Chavez-Tapias et al. Cochrane Adatbázis. 2010.

Winkler G.: Orv. Hetil. 2013;. 154: 3-9.

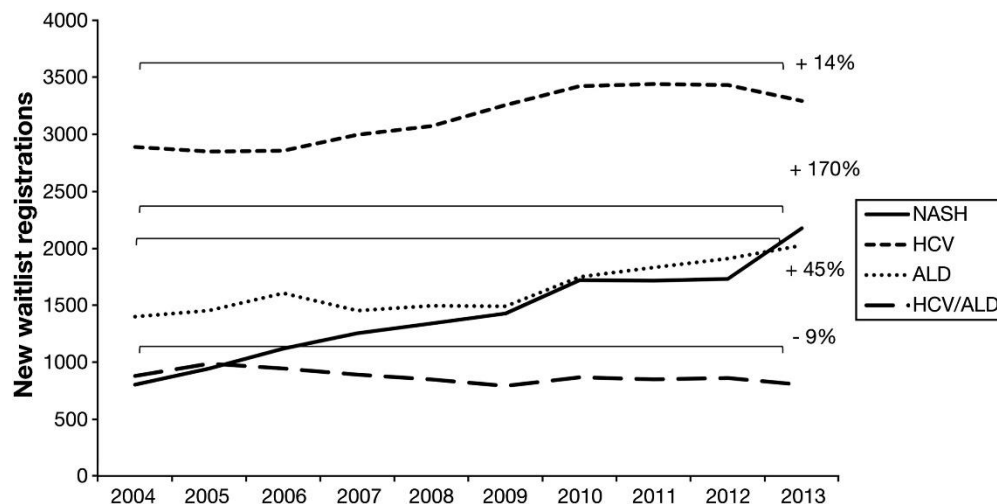
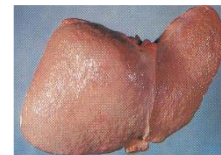
Cleveland Clinic Center for Medical Art & Photography © 2006-2016.
All Rights Reserved

NASH-Cirrhosis



Terápia: májtranszplantáció

NASH-cirrhosis: Májtranszplantáció



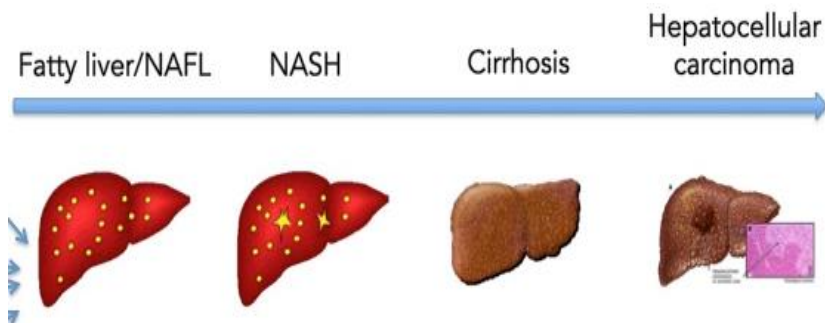
Májtranszplantáció gyakori indikációi között van a NASH

2020-ra Tx fő indikációja lesz

Magasabb kockázat

- a kardiovaszkularis ok miatti halálózásra
- a komplikációkra
- a sepsisre

Emelkedik a NASH talaján kialakult HCC miatti Tx száma



Probléma a NASH esetén a cirrhosis nélkül kifejlődő HCC – UH szűrés?

Conclusio

A nem-alkoholos zsírmáj (NAFLD) és súlyos formája a nem alkoholos steatohepatitis (NASH) a metabolikus szindróma májmanifesztációja, ma a leggyakoribb májbetegségek közé tartozik, a cirrhosis és a HCC gyakori okozója.

A **NAFLD diagnóza** korábban főleg **kizáráson**, az alkoholos és egyéb aetiológia hiányán alapult, és a kockázati tényezők, a metabolikus szindróma figyelembevételén.

Újabban: alkohol + "NASH" = többes **etiológiájú** is lehet a steato-hepatitis! („dual etiology”)

NASH diagnózis **hisztológiai** megerősítést igényel!

A NAFLD terápiája =

a kockázati tényezők kiküszöbölése

Obesitásban cél a fokozatos **testsúlycsökkenés**,
kulcs a **diéta + fizikai aktivitás = életmódváltás**

Gyógyszeresen a hepatoprotektív szerek, az antioxidánsok, az inzulin-szenzitizáló agensek, és a statinok kombinációi jöhetnek szóba, de már **új lehetőségek** is látszanak a horizonton.

NASH-okozta cirrhosisban **májtranszplantáció**
a megoldás: egyre gyakrabban lesz rá szükség?

Probléma NASH-ban: a cirrhosis nélkül kifejlődő HCC

A NASH progressziója gátolható.



Köszönöm a figyelmet !

NAFLD terápia összefoglalás

1) Életmódváltozás

Táplálkozás: cukros italok, fuktóz tilos, kis ételadagok,
Probiotikumok (Lactobacillus), prebiotikumok (lactulóz)?

Fizikai aktivitás: rendszeres program heti 5x30 perc

Fokozatos testsúlycsökkentés (-10%)

Kognitív viselkedés terápia

D-vitamin hiány pótlás

Gyógyszer kontroll: <2.0 g / nap acetaminophen

NSAID: tilos, ha cirrhosis van! (egyébként nem)

2) Farmakológiai terápia NASH-ban:

Statinok (ha dyslipidemia!),

Ursodeoxycholsav? (ha cholestasis)??

Glitazon, Metformin: inzulin-szenzitiváló (ha diabetes!)

E vitamin: antioxidáns (prostatarák kockázat!)

Betain, Silimarin: endoplasmatis stress ellen

Obetikólsav: (OCA) (6-ethyl-chenodeoxycholsav)

3) Súlycsökkentő sebészet

Májtranszplantáció



HCC patogenezis NAFLD-ben

- 1. Lipotoxicitás:** nagy mennyiségű **szabad zsírsav** a májban: fokozott lipolízis és *de novo* lipogenesis, csökkent zsírsavoxidáció, a lipidek **energiaforrást** jelentenek a proliferáló sejtek számára. **ROS**, oxidatív stressz, **lipidperoxidáció**, toxikus lipid metabolitok
mitochondrium diszfunkció + DNS károsodás
- 2. Gyulladásos és más mediátorok** az adipocytekból (**leptin!**), makrofágokból, hepatocytekból, endothel precursor sejtekből: **IL-1 β , IL-6, TNF α , EGF, VEGF, chemokinek, hormonok**, bélbaktériumokból: **epesavak, endotoxinok (LPS)**
alacsony fokú krónikus szisztémás gyulladás + adiponectin relatív hiánya: csökkent tumor-szuppresszió
- 3. Insulinrezisztencia → hyperinzulinizmus:**
fokozott **IGF** hatás / onkogén utak aktiválása
fokozott mTOR hatás
csökkent autofágia

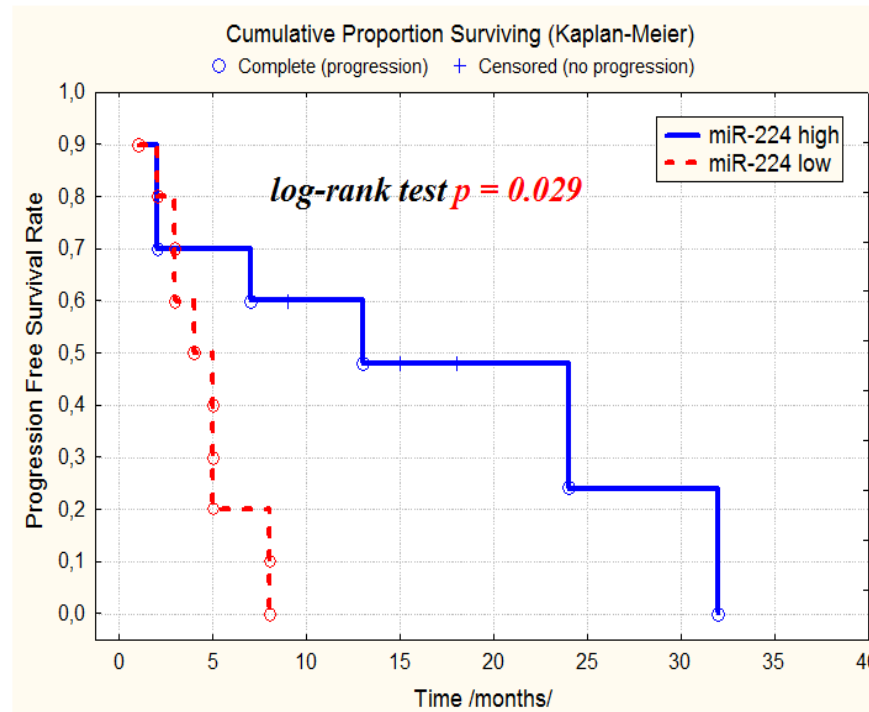
Sun B, Karin M.: *J. Hepatol.* 2012, 56, 704.
Baffy Gy et al.: *J. Hepatol.* 2012, 56, 1384.
Michelotti GA et al.: *Nat Rev. Gastroenterol.* 2013.

HCC patogenezis NAFLD-ben

4. microRNS diszreguláció:

- **miR-122**: gátolja a fibrogenezist és a sejtproliferációt alacsony kifejeződése NASH-ban → HCC-re hajlamosít
- az oncogenezisben szereplő "oncomirek" a miR-517a és a **miR-224** magas expressziója progresszív HCC-vel járt, de ilyen esetekben kedvezőbb volt a **sorafenib**re a válasz*

Progressziómentes túlélés (progression-free survival)



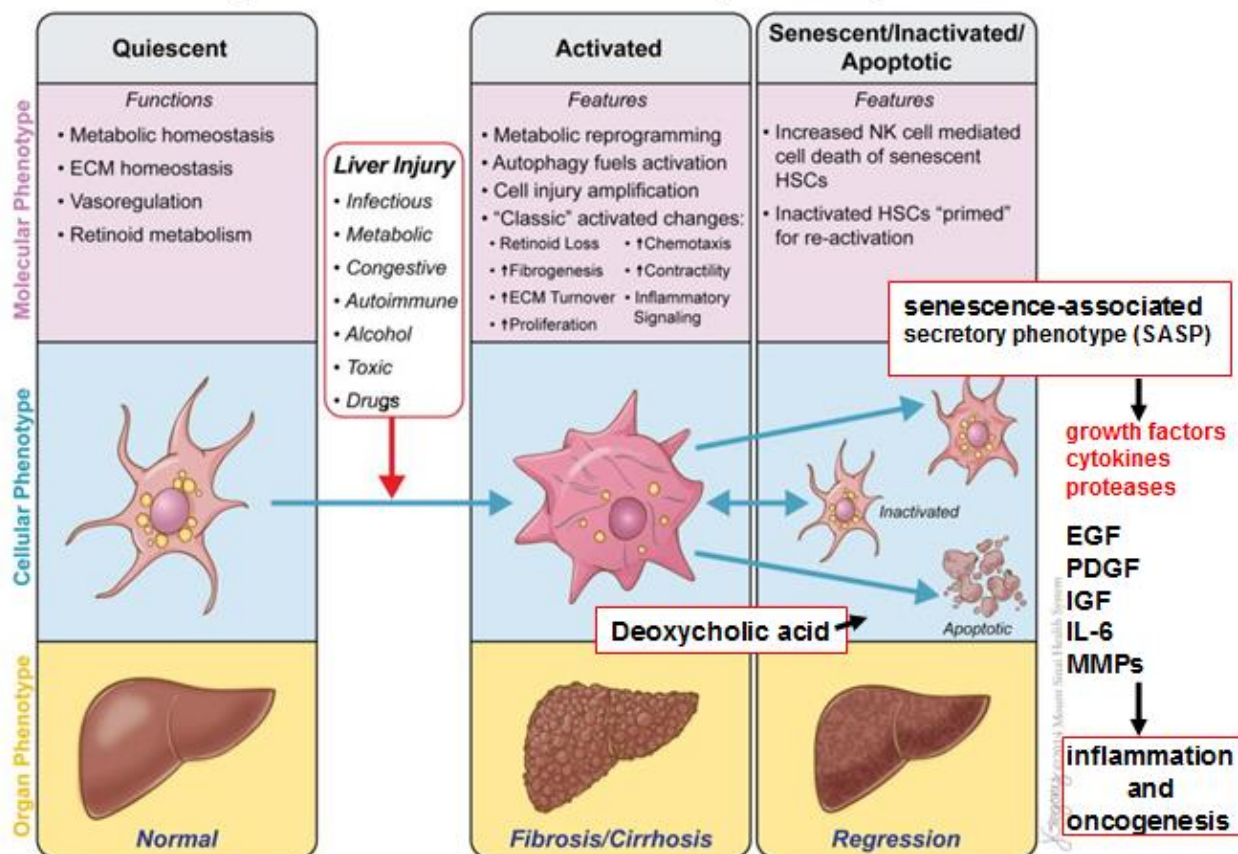
*Gyöngyösi B, Kiss A et al.: J. Histochem. Cytochem. 2014.

HCC patogenezis NAFLD-ben

5. Dysbacteriosis: *bakterialis transzlokáció*: LSP-
TLR4-aktiválta gyulladás: $\text{TNF}\alpha$ és IL-6 képzés \rightarrow HCC
***Clostridium coccoides* túlsúly:**
deoxycholsav termelés-okozta HSC - szenescencia:
gyulladásos mediátorok, növekedési faktorok képzése

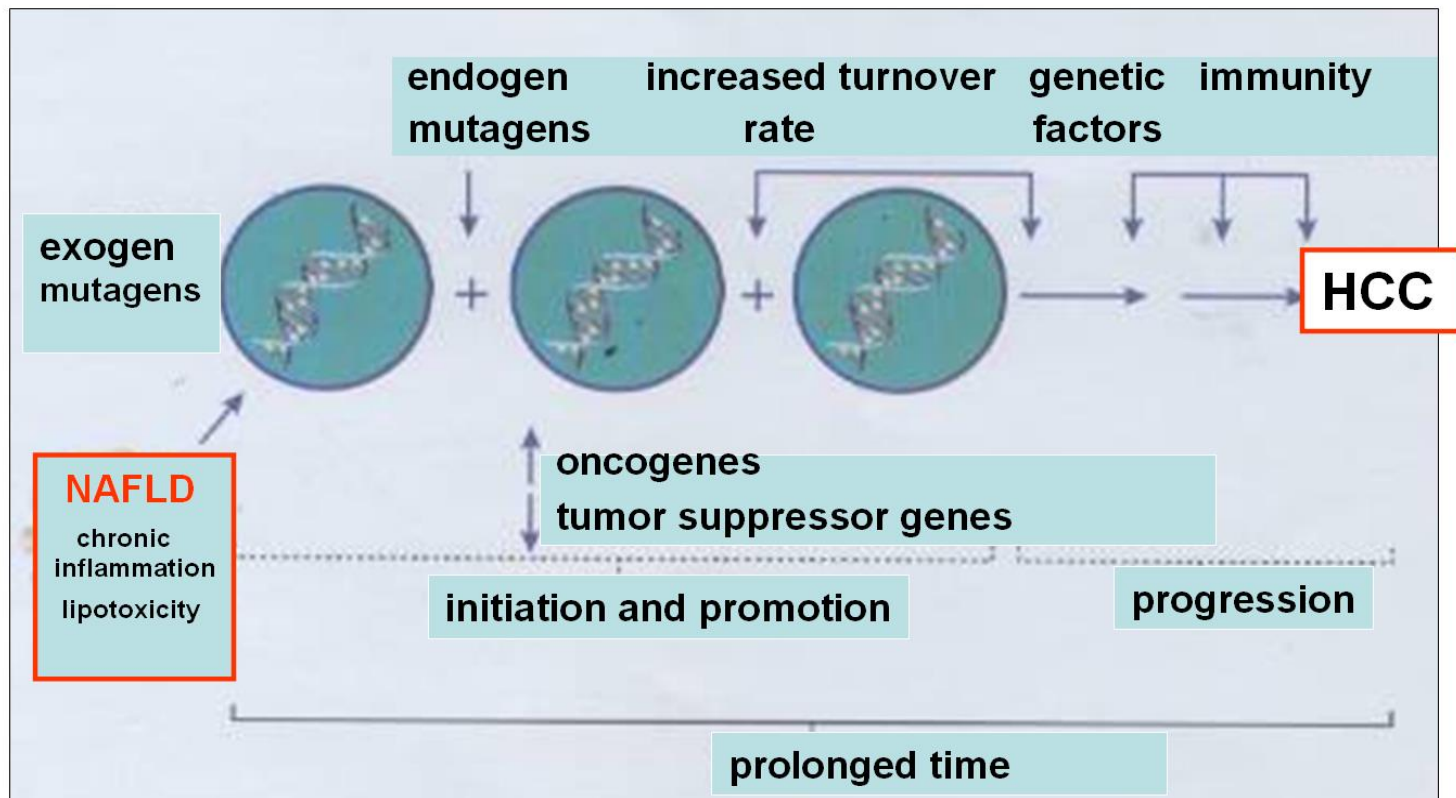


Hepatic
Stellate
Cell
(HSC)

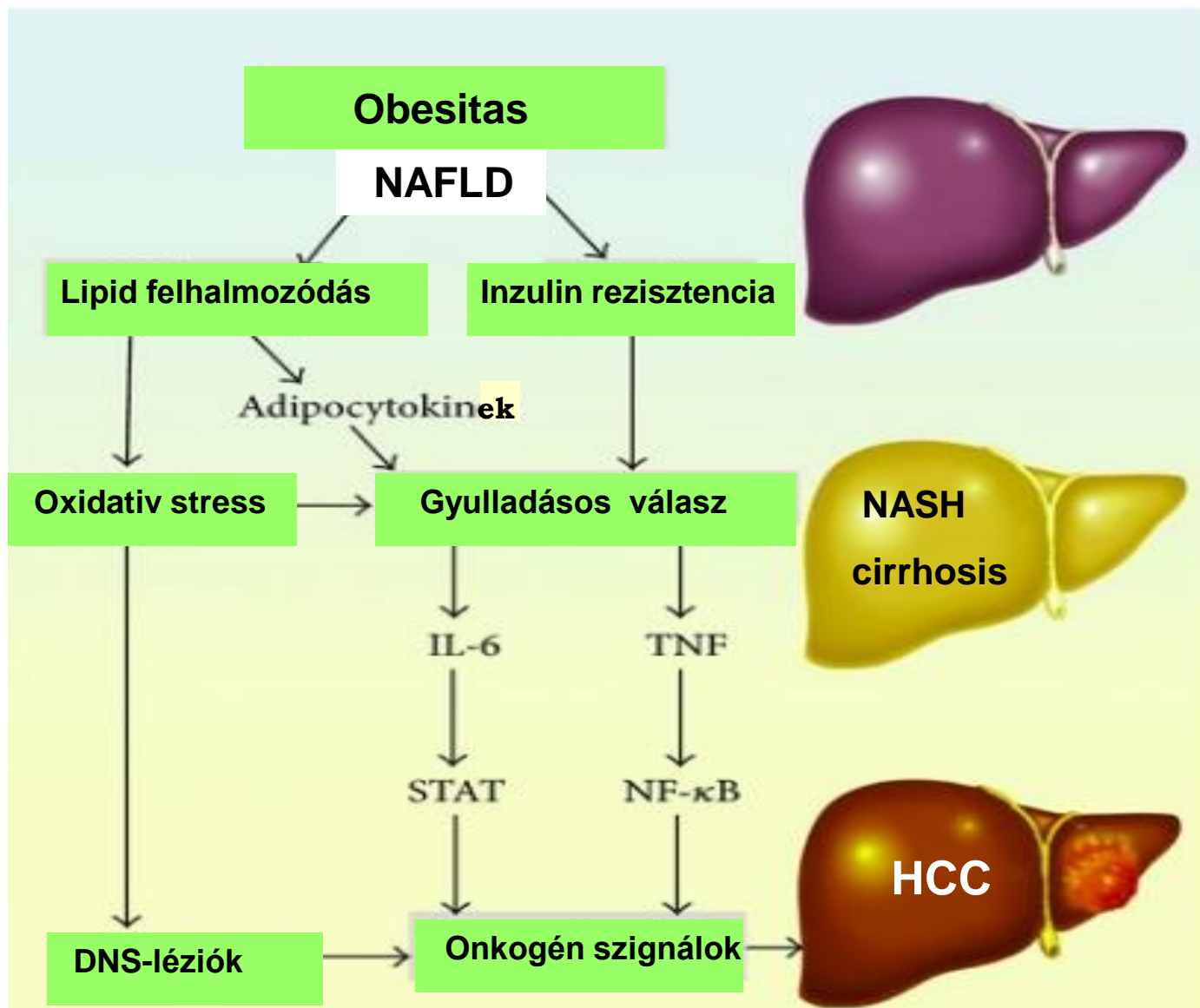


HCC patogenezis NAFLD-ben

6. **Cirrhosis: optimális mikrokörnyezet** a tumorgenezisre:
necroinflammatio → sejtregeneráció → géntalterációk +
epigenetikus aktivációk → kóros jelátviteli folyamatok
→ progenitor sejtek proliferációja:
dysplasiától a carcinomáig - többlépéses folyamat



Hepatocarcinogenezis NAFLD-ben



NAFLD globális népegészségügyi perspektiva

NAFLD globális prevalencia 25% (NASH: 3-5%)

USA: 24% (NASH: 5%) Európa: 24%, Kína: 15 %, Japán: 29%,
India: 8.7-32.6 % Dél-Amerika: 30%, Izrael: 30%, Török: 48%,
Görög: 41%, Nigéria: 9%, Szudán: 20%

Fő kockázati tényezők:

Obesitás: 650 millió (13%), túlsúly: 1.9 milliárd (39%)

USA: 109 millió, Kínában 97 millió elhízott felnőtt

Diabetes: 400 millió (NAFLD 60%)

Családi halmozódás: 27% (genetika)

USA: Hispánok (58%) magas, vs afro-amerikaiak: 35%

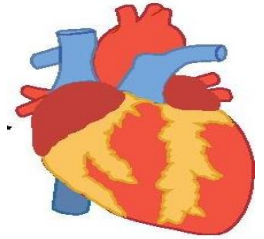
**NAFLD: 42%-nak van metabolikus szindrómája, életkorral nő
5-10% hal meg CV betegségben**

CV és vesebetegség kockázata 2x (NASH, fibrosis)

27.2 % depressziós (USA) – HRQoL javulhat

Jövőben legfontosabb az elhízás elleni stratégia (életmód döntő)

NAFLD-eredetű cardiovascularis betegség

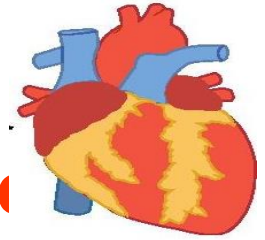


A szisztémás endothel diszfunkció és atherosclerosis hátterében a nitrogén oxid szintetáz (NOS) antagonistá (ADMA) csökkent májbeli lebontása, következményes emelkedett ADMA szint is szerepel

A májban termelődő hepatokin a Fetuin-A (FetA) inzulinrezisztenciát okoz: gátolja inzulin receptor tirozin kinázt, inzulin receptor jelátvitelét! Indukálja a gyulladásos cytokinek expresszióját, gátolja az adiponektint.

A NASH magas FetA expresszióval és szerumszinttel társul: fő oki tényező a NASH és CV megbetegedések kapcsolatában?

NAFLD-eredetű cardiovascularis betegség



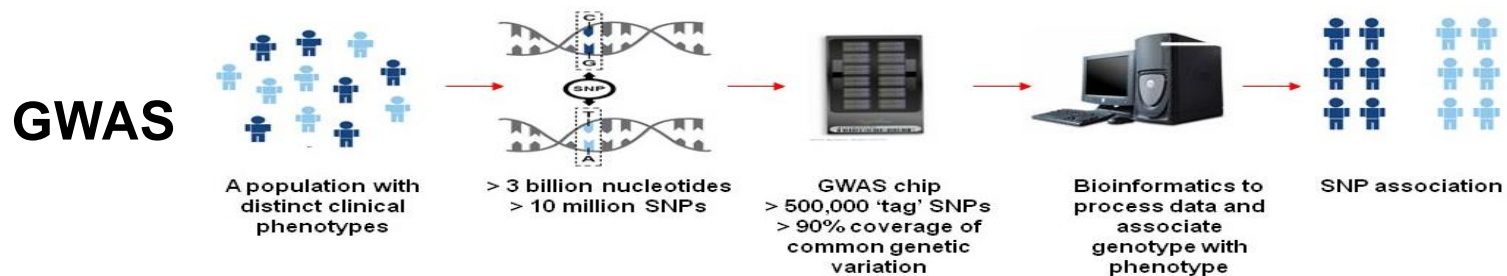
Fontos: a megnőtt visceralis zsírtömeg, az inzulin rezisztencia (IR), és a szabad zsírsavak károsodott metabolizmusa.

**A májból prothromboticus és pro-atherogen faktorok szabadulnak fel: fibrinogén, plasminogén inhibitor aktivátor 1, CRP és gyulladásos cytokinek (TNF- α , IL-6)
következmény: krónikus gyulladás és fokozott atherosclerosis.**

NAFLD-ben a nagy artériák falának strukturális elváltozásai:
a kollagén tartalom és keresztkötések számának növekedése,
és az elasticus rostok számának csökkenése a media rétegben.
Az ok: az emelkedett metalloproteináz, elasztáz és TGF- β szint.

NAFLD Genetika

Családvizsgálatok, ikertanulmányok, kandidátus gén vizsgálatok utaltak a steatosis örökletes jellegére: az inzulinrezisztenciát, a zsiranyagcserét, oxidatív streszt és az immunválaszt befolyásoló génvariációk szerepét mutatták ki.

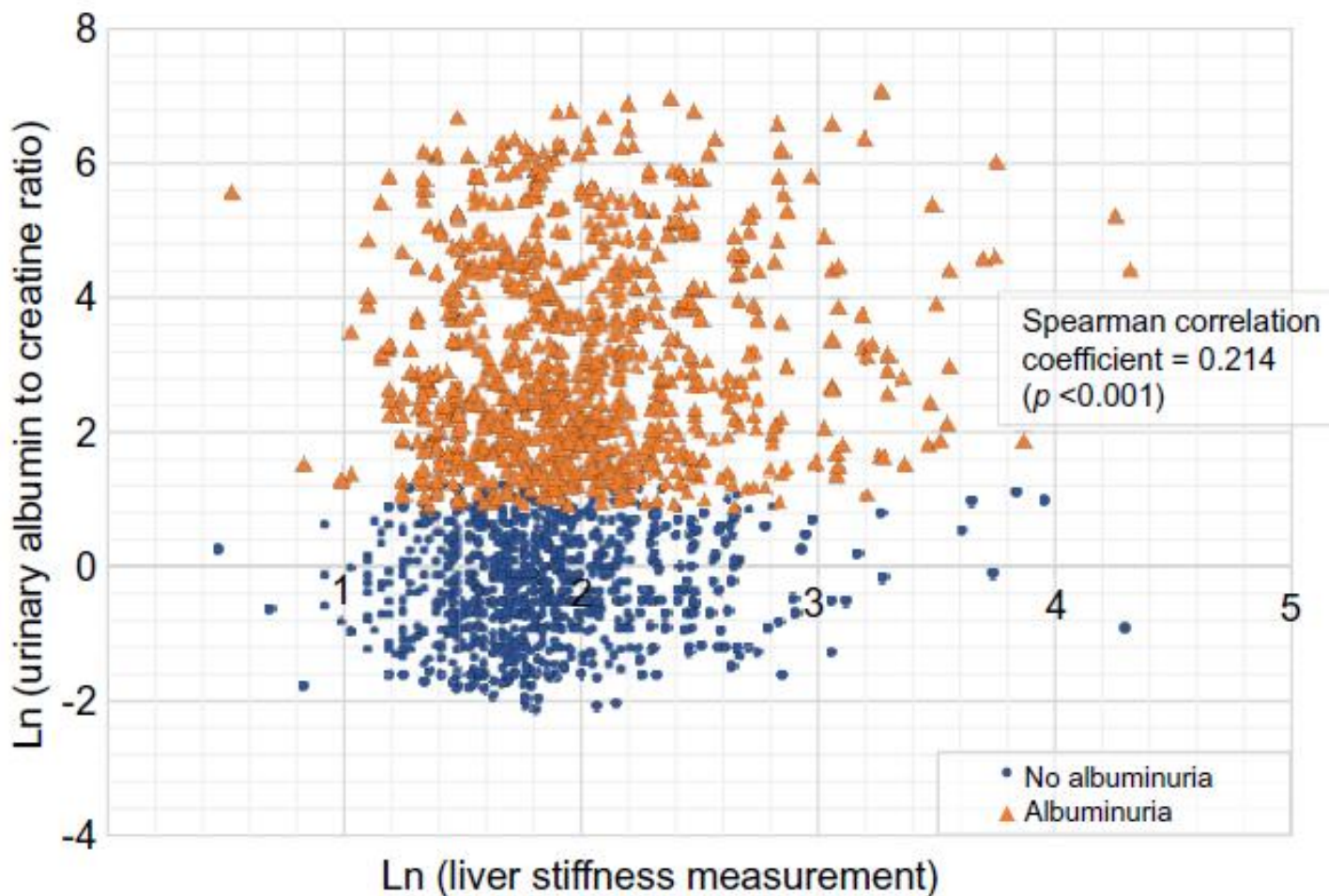


Teljes genom társulás vizsgálatok (Genomwide Association Study)

10 polymorfizmus jelentőségét állapították meg NASH-ban, közülük 3 legfontosabb:

- **Patatin-like foszfolipáz (adiponutnin) gén (PLPNA3) I148M variánsa (G allele):** *triglycerid hydroláz* enzimaktivitás csökken: retinol retenció - steatosis – NASH, gyorsabb fibrosis progresszió, megnőtt az IR, HCC és CV betegség kockázata. Sovány NASH betegekben: ez gyakori, alacsony vércukorral, kisebb gyulladással "metabolikusan csendes NASH"
- **Transzmembran 6 superfamily 2 gén (TM6SF2) E167K variánsa (T allele):** *lipid transzporter protein* "loss of function": VLDL szekréció csökken – steatosis, de alacsony vér VLDL szint: **protektív a CV betegséggel szemben**
- **Membrane bound O-acyltransferase domain containing7 (MBOAT7) rs641738 (T):** gyulladás, fibrosis fokozott kockázat

Albuminuria és májtömöttség (LS) (fibrosis) diabeteses NAFLD betegekben

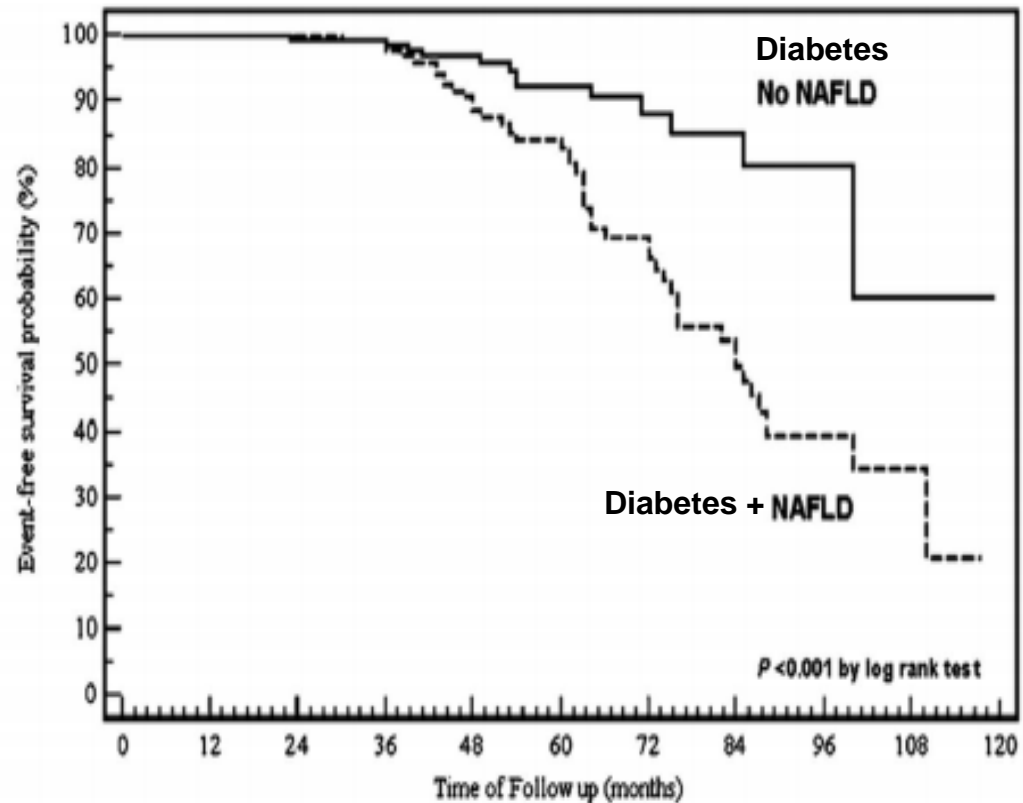


Scatterplot of urinary albumin-to-creatinine ratio (log-transformed) against liver stiffness measurement (log-transformed).

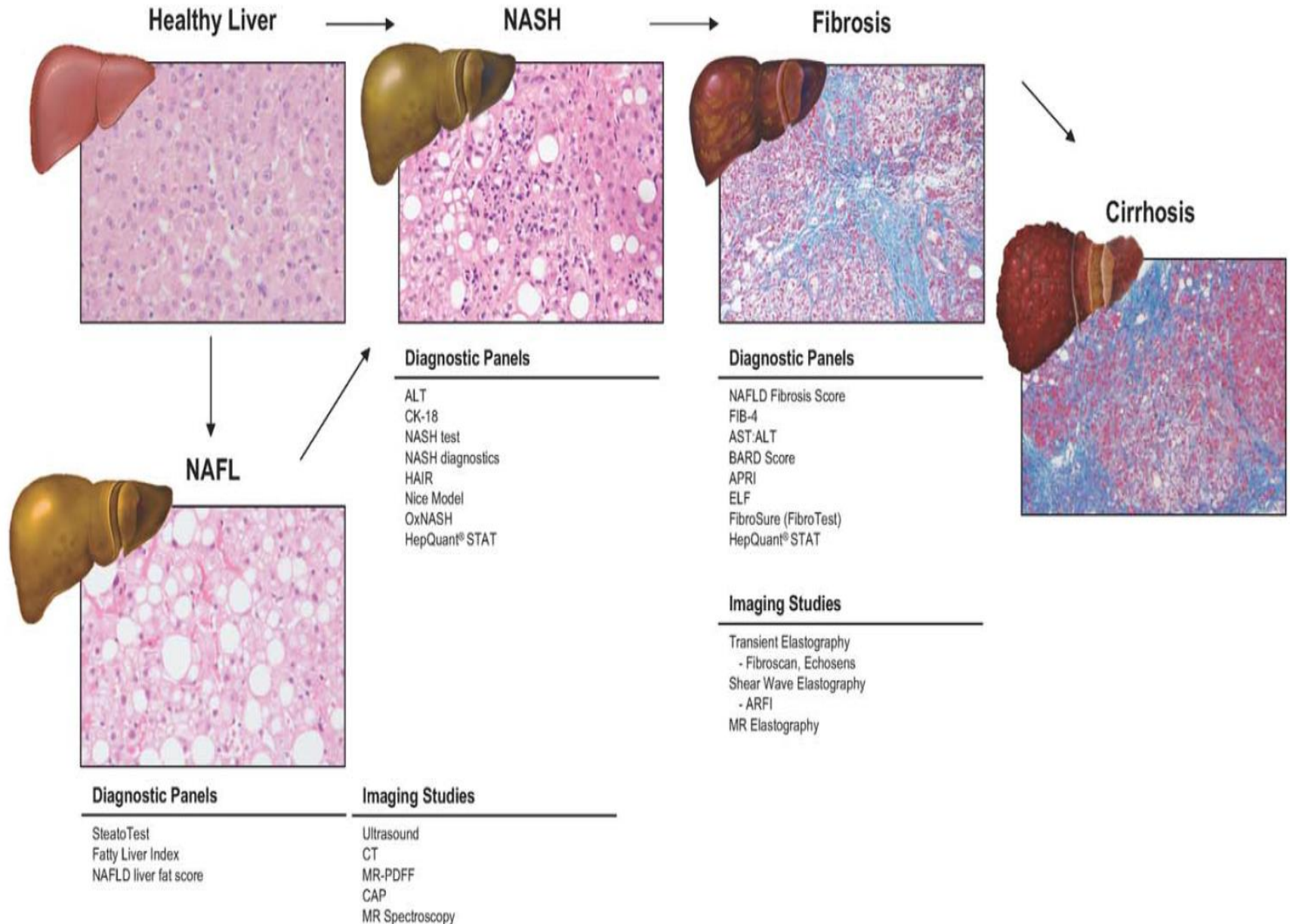
Risk of CKD in patients with diabetes and NAFLD

**10 éves esemény nélküli
túlélés valószínűsége:**

NAFLD nélküli diabetesben: **60%**
NAFLD + diabetes együtt: **20%**



Biomarkers and imaging modalities in NAFLD



A NAFLD diagnózisa

Alap vizsgálatok

- 1. Alkohol fogyasztás <20 g/nap, <30g/nap (nő, férfi)**
- 2. Családi anamnézisben diabetes, hypertonia, szivbetegség**
- 3. BMI, derék körfogat, testsúly változása**
- 4. HBV, HCV infekció**
- 5. Steatosist okozó gyógyszerek**
- 6. Máj-enzymek (GOT, GPT, GGT)**
- 7. Vércukor, HbA1C, glukóztolerancia, HOMA-IR**
- 8. Vértkép**
- 9. Koleszterin, HDL, triglicerid**
- 10. Hasi ultrahang (kóros májenzymek esetén)**

Differenciál diagnózishoz:

- 11. Szerum ferritin és transferrin szaturáció?**
- 12 Coeliakia?**
- 13. pajzsmirigy betegség?**
- 14. polycystás ovarium szindróma? (POS)**
- 15. Wilson kór?**

Liver biopsy in NAFLD

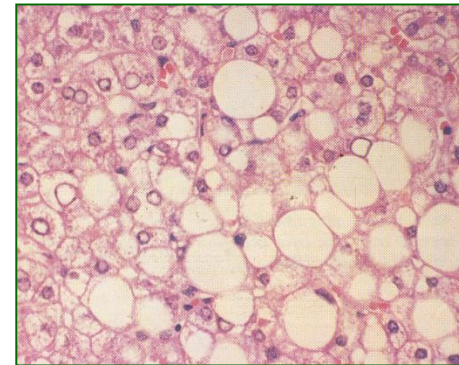
- Liver biopsy is the best approach for :
 - Diagnosis: distinction between steatosis and NASH
 - Prognosis: grade of activity and stage of fibrosis
- Non invasive test : not enough accurate to distinguish Steatosis from Steatohepatitis
- Limits :
 - adverse events
 - sampling errors
 - **interobserver variation**

Steatosis hisztológia

- Lipid (triglicerid) (TG) a májsejtekben
- A leggyakoribb eltérés a májpatológiában
 - Nem specifikus (adenoma, gyógyszerek, Wilson...)
 - A kóros mérték $>5\%$
 - Grading: $<5\%$, 5-33%, 33-66%, $>66\%$

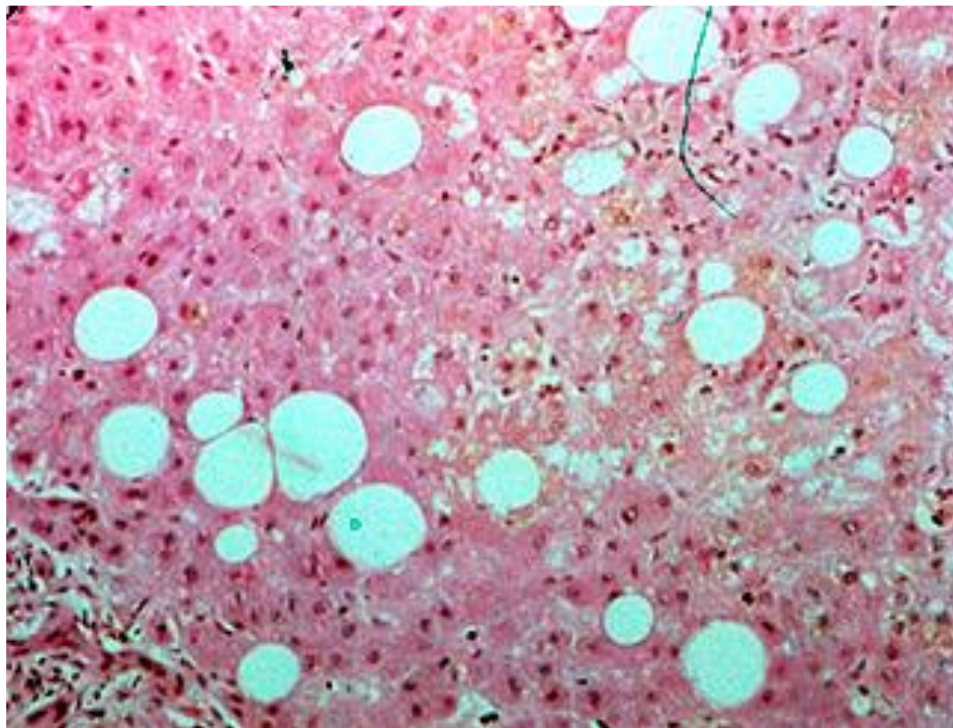
- **Steatosis** **NAFLD-ben**

- Dominánsan a 3. zónában
- Makro- ill. mediovesicularis



- A késői stádiumban csökken (cirrhosis)

NASH hisztológia



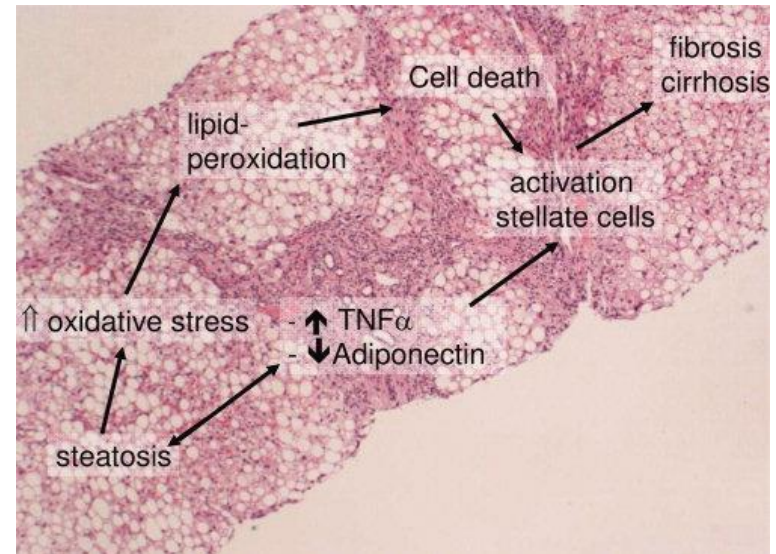
steatosis + gyulladás + ballooning +/- fibrosis

Liver Biopsy: Grading & Staging

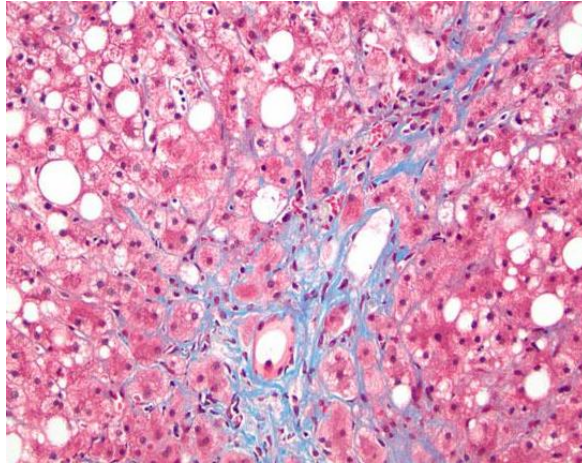
Brunt score

- Steatosis: Mild, moderate or severe
- Inflammation: Mild, moderate, or severe
- Fibrosis:
 - Stage 1: Perisinusoidal/pericellular fibrosis
 - Stage 2: Plus portal fibrosis
 - Stage 3: Bridging fibrosis
 - Stage 4: Cirrhosis

Brunt: Am J Gastro:1994:2467-74.



Fibrosis NASH-ban



A NAFLD progressziójának legfontosabb prediktora a fibrosis

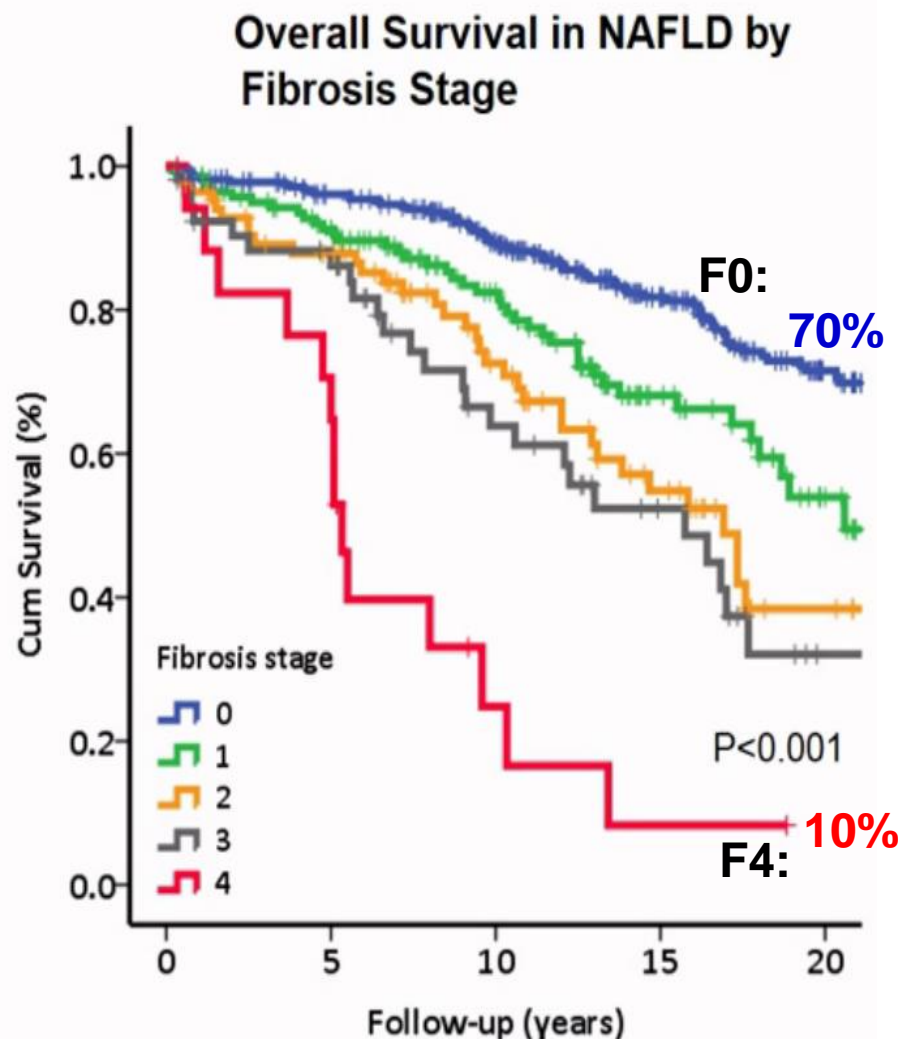
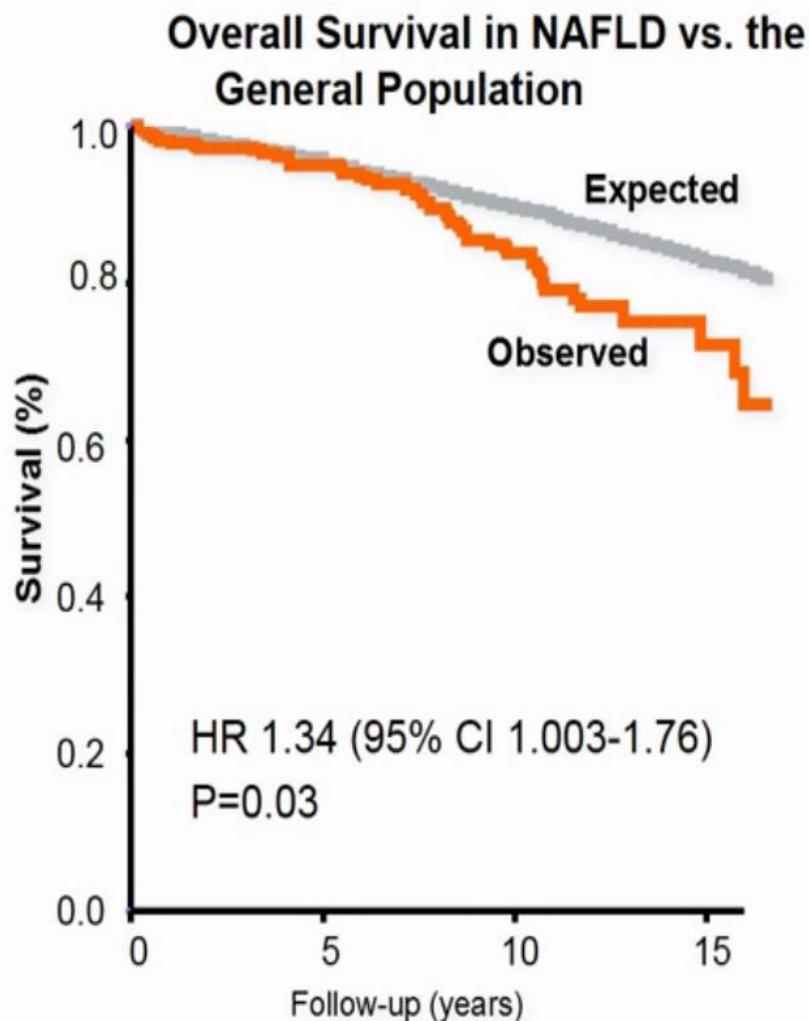
A túlélés függ a diagnózis idején észlelt fibrosis stádiumtól

*Angulo P. et al Gastroenterology 2015, 149, 389.
Eckstedt M .et al. Hepatology 2015, 61, 1547.*

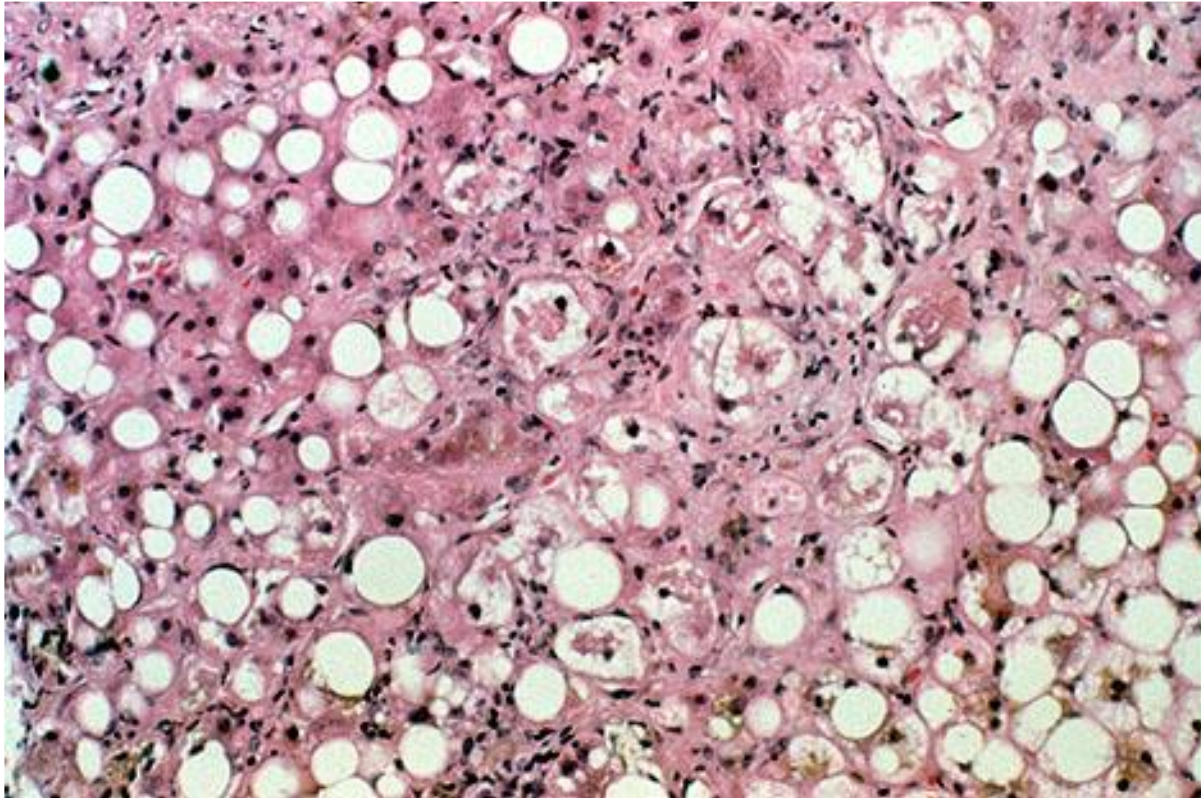
- Fibrosis diagnosztika:**
- biopszia (invazív, mintavételi problémák?)
 - nem invazív eljárások (kombinációk?)



NAFLD in the USA: Prognosis by Fibrosis Stage



NASH-cirrhosis



steatosis + hepatitis + cirrhosis

(a fibrosis előrehaladásával csökken a steatosis)

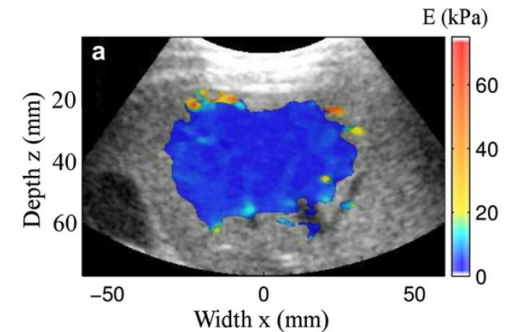
2D-Shear wave elasztográfia

Supersonic shear imaging (SSI)

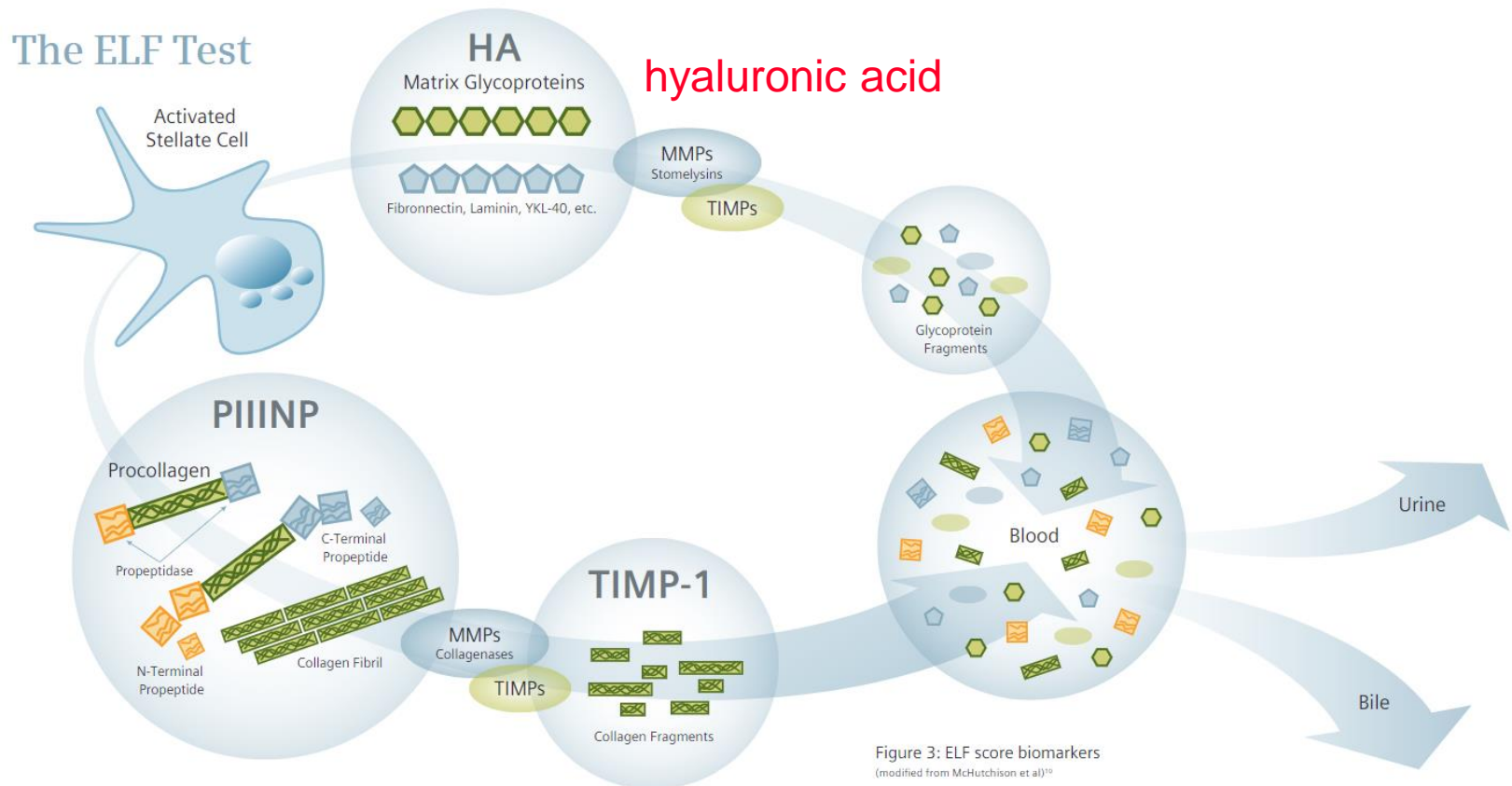
Két-dimenziós elasztográfia, amely integrálható reguláris **UH készülékbe** (Aixplorer, SuperSonic Image)

A lokalizáció megválasztható, széles mérhető értéktartomány (**2 - 150 kPa**)

Nagy sebességgel végzi a folyamatos méréseket több pontról, **real-time** képet ad. Különösen cirrhosisban értékes.



ELF test



Procollagen III
N-terminal
peptide
(PIIINP)

Tissue inhibitors of
matrixmetalloproteinase
(TIMP1)

NAFLD Fibrosis score (NFS)

Online calculator

Age (years)

BMI (kg/m²)

IGF/diabetes ☐

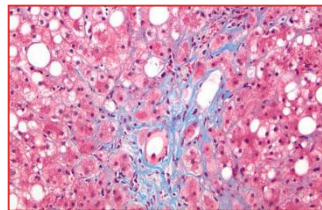
AST

ALT

Platelets (x10⁹/l)

Albumin (g/l)

BMI: body mass index
IGF: impaired fasting glucose



< -1.455 = F0 - F2
> 0.675 = F3 - F4



Fibrosis-diagnózis NASH-ban

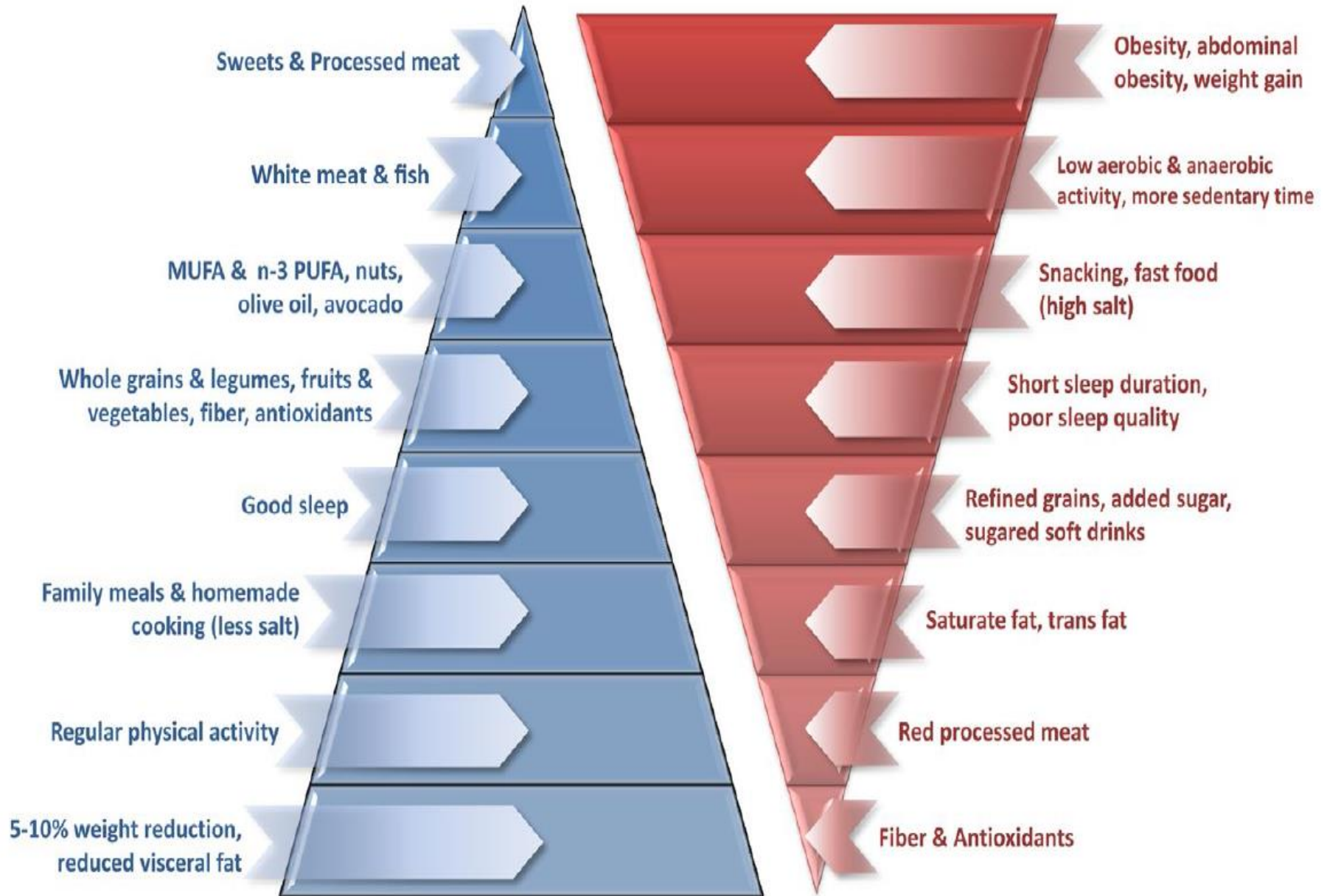
Biopsziával igazolt NAFLD betegek FibroScan vizsgálata során a szignifikans ($F \geq 2$) fibrosis vonatkozásában a **7.9 kPa** LS érték érzékenysége 91%, specificitása 75%, - PPV: 52%, NPV: 97% volt.

A LS értéket nem befolyásolta sem a steatosis, sem a BMI.

NASH-ban 7.9 kPa májtömöttség esetén biopsziát javasolnak.

Wong VW, Vergniol, Wong GL. Hepatology 2010, 51, 454-462.

Mediterranean diet pattern vs. practical lifestyle of NAFLD patients



Mediterranean diet pattern

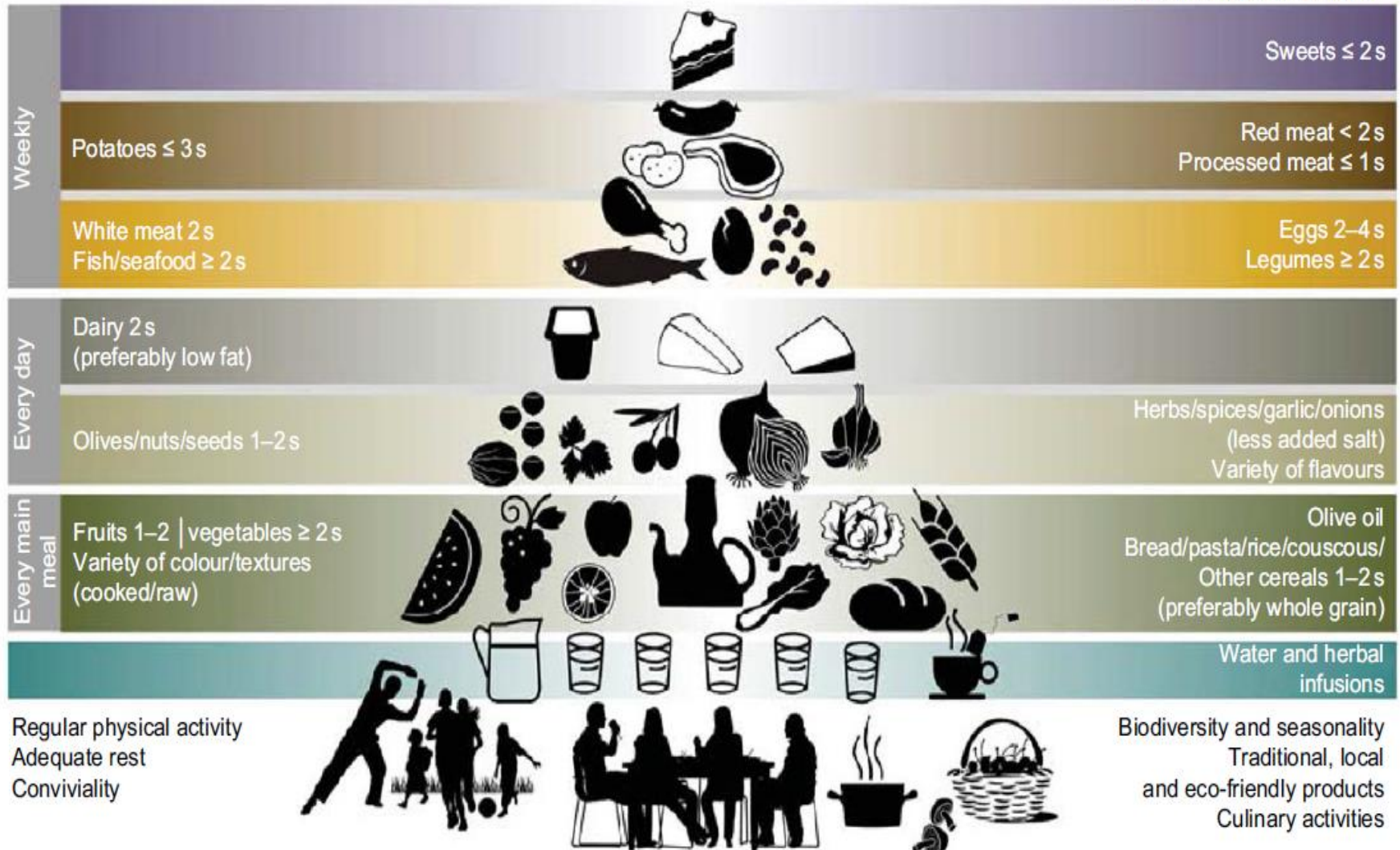
pyramid

Mediterranean diet pyramid: a lifestyle for today
guidelines for adult population

Serving size based on frugality
and local habits

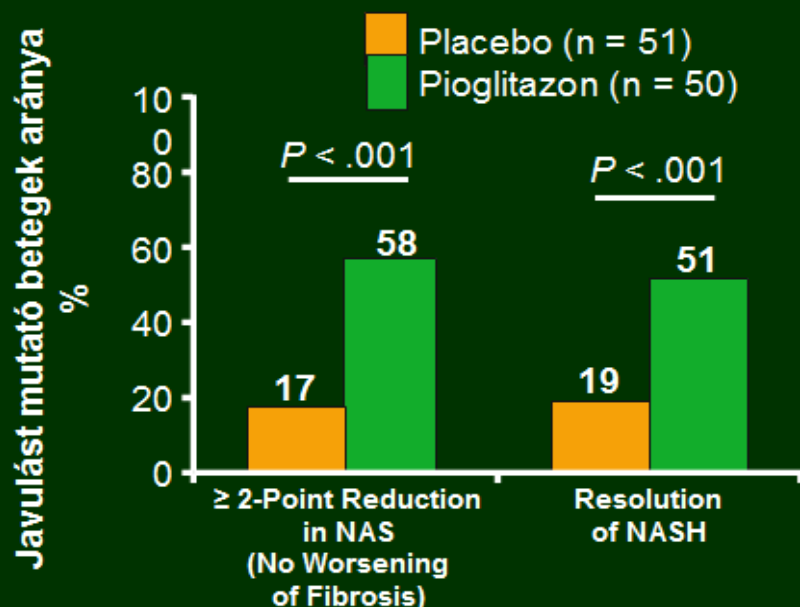


Wine in moderation
and respecting social beliefs



Pioglitazon cukorbetegekben NASH javulását eredményezte esetek több mint felében

Randomizált placebo kontrollált kettős vak vizsgálat prediabetes / vagy 2-es típusú **diabeteses** betegekben (N = 101)



▪ További hatása a pioglitazonnak:

- Csökkent a **fibrózis** score (-0.5; CI: -0.9 to 0; $P = .039$)
- **Testsúly növekedés** (2.5 kg vs placebo)



Slide credit: clinicaloptions.com

Pioglitazon és NASH

peroxisoma proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) ligand

Csökkenti inzulinrezisztenciát és a gyulladást

Javasolt: Biopsziával igazolt prediabeteses vagy **diabeteses** NASH

Monitorizálás:

- Testsúly-növekedést – fontos az életmódváltással egyidőben
- GOT/GPT változását
- DEXA scan nőknél

A cenicriviroc randomizált, placebo-kontrollos vizsgálata fibrosissal járó nem alkoholos steatohepatitis kezelésére.

Friedman S.L, Ratziu V, Harrison S.A et al. Hepatology 2018, 67:1754-1767.

Kísérletes adatok szerint a **CCR2 kemokin receptor gátlása** csökkenti a makrofágok sérülés helyére történő migrációját és a gyulladásos infiltrációt, és a **CCR5 antagonistája** gátolja a hepatikus stellatum sejt (HSC) aktivációt,

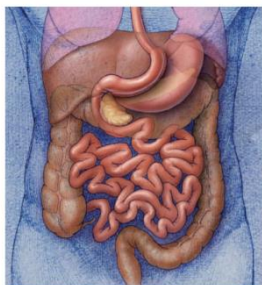
A szerzők egy **2 évre tervezett**, randomizált, placebo-kontrollos, kettősvak fázis 2b tanulmányban vizsgálják a 2-es és az 5-ös kemokin receptor (CCR2, CCR5) antagonistája, a cenicriviroc (CVC) **antifibrotikus hatását**.

A vizsgálatba 81 központból származó, biopsziával igazolt **289 NASH-beteget** vontak be 2014. szeptember és 2015. június között. Az egy éves eredményeket 2016 júliusában értékelték, 126 placebo- és 126 CVC (150 mg/nap) ezelt beteg.

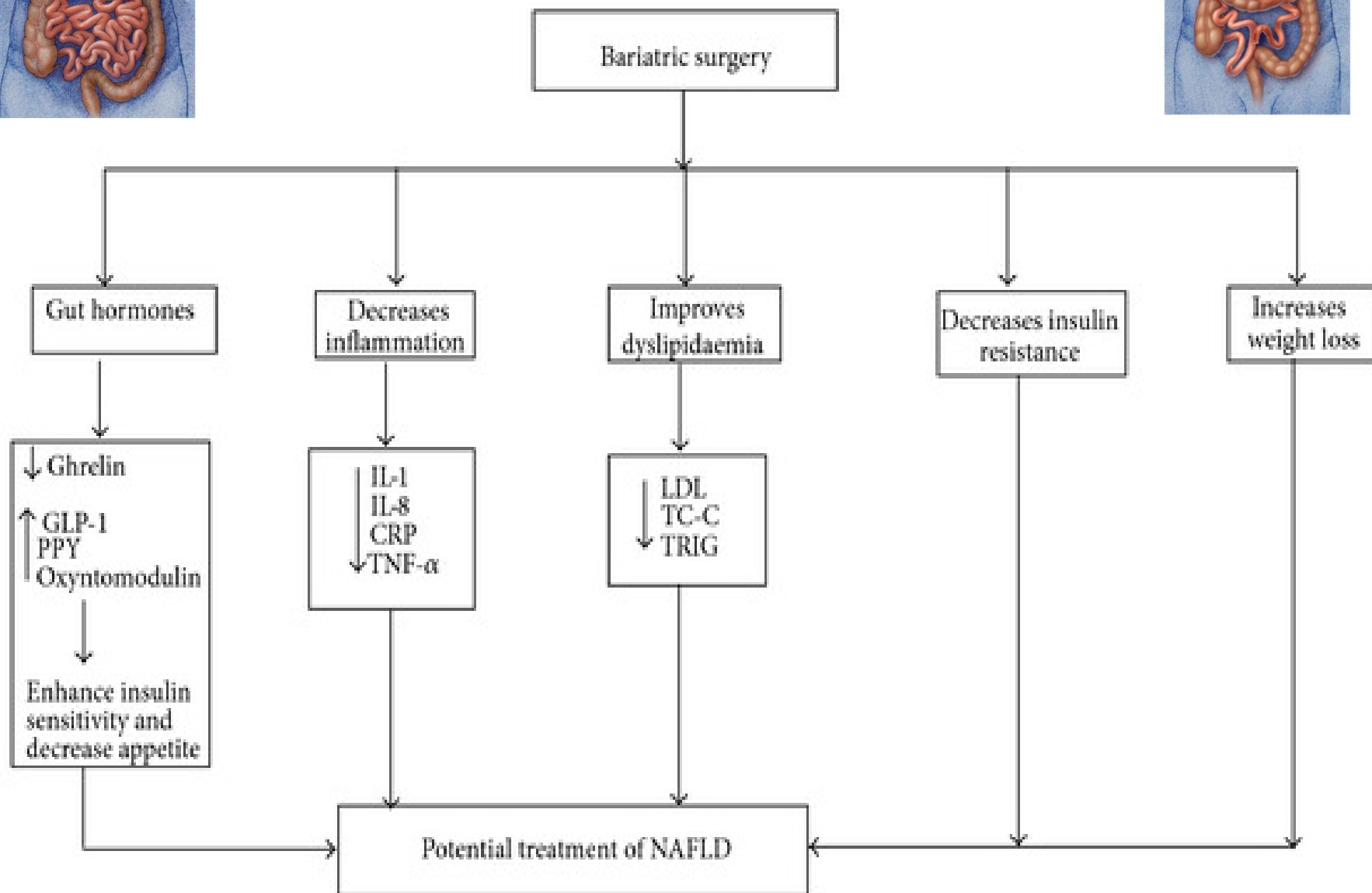
Eredmények: a kontroll biopszia a **primér végpontot** illetően (>2 pont javulás a NAS aktivitásban és nem rosszabbodás a fibrosisban) **nem igazolt** lényeges különbséget a két csoport között (CV: 16%, placebo: 19% javulás).

A másodlagos végpontot (a steatohepatitis „komplett gyógyulása” és/vagy a fibrosis >1 stádium javulása) a CVC csoportban a betegek 18%-a, míg a placebo csoportban 10%-a érte el (OR 1.92, p=0.04),
(A fibrosis >1 stádium javult 20%-ban, illetve 10%-ban).

Következtetés: a CVC-vel folytatott antifibrotikus terápia **egy éves** eredményei alapján a **3-as fázis klinikai** vizsgálatok elindítása indokolt NASH betegekben.



Effects of bariatric surgery



NAFLD prevalence in different geographical regions

	%	CI 95%
Africa	13.5	(5.6 - 28.6)
Asia	27.4	(23.2 - 31.8)
Europe	23.7	(16.1 - 33.49)
Middle East	31.8	(13.4 - 58.4)
North America	24.1	(19.7 - 29.4)
South America	30.5	(22.7 -39.4)