

Nem alkoholos zsírmáj

(Non-alcoholic fatty liver disease)
(NAFLD)

Pécsi Tudományegyetem KK
I. Belgyógyászati Klinika
Pécs



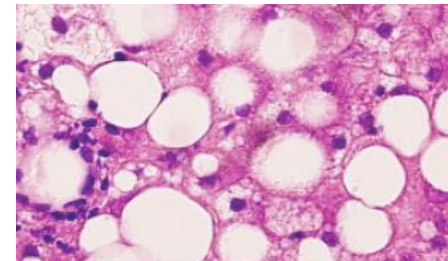
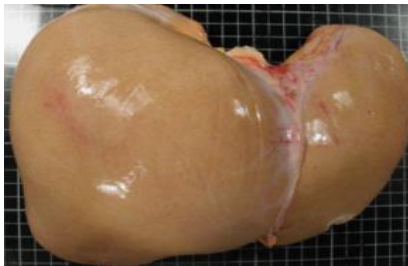
Nem alkoholos steatohepatitis (NASH)

mint kórképet Ludwig és mtsai
40 évvel ezelőtt irták 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)

De a "nem alkoholos zsírmájat" Klatskin 1978-ban említette először



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.

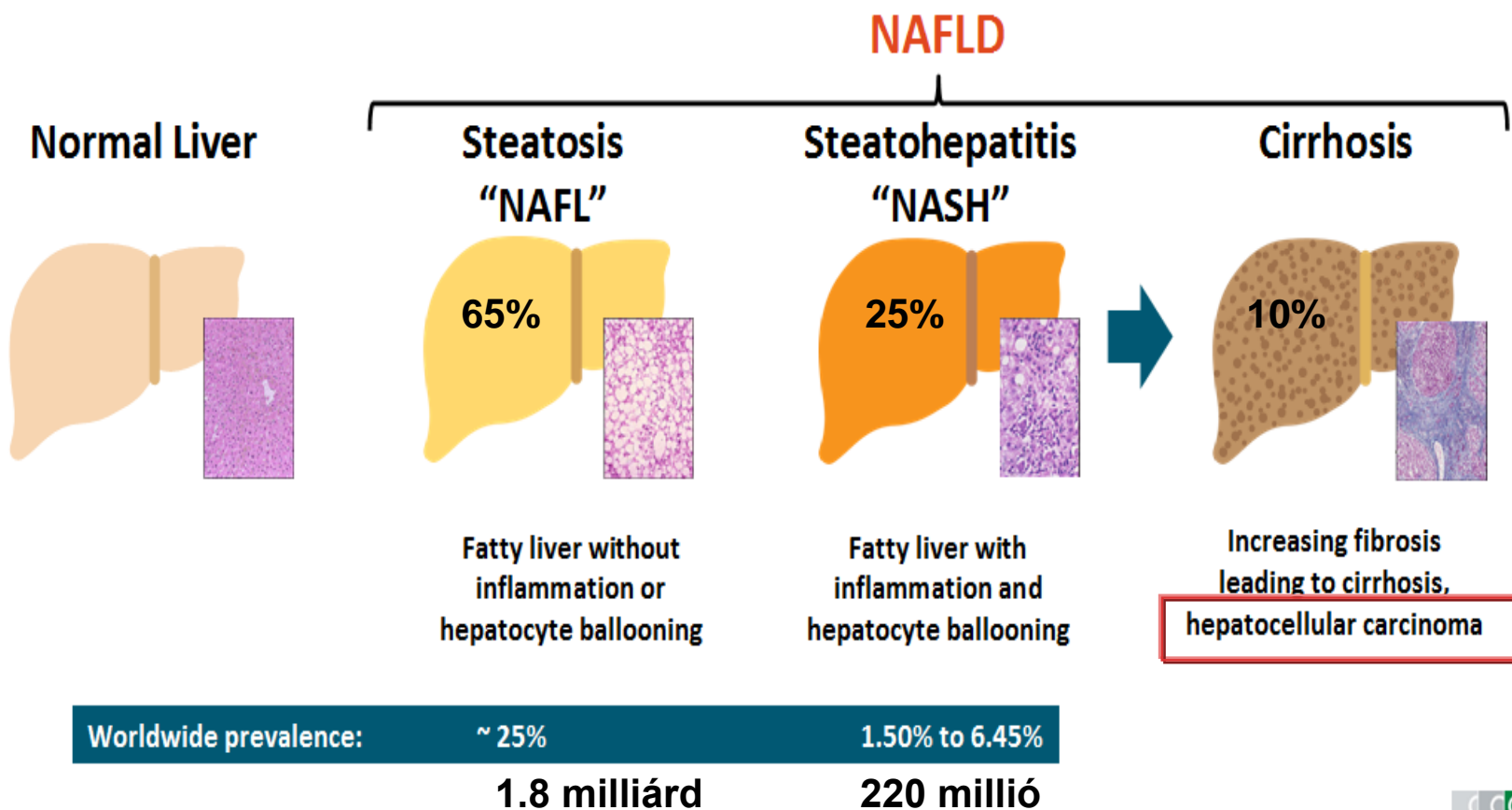


A **metabolikus szindróma** májmanifesztációja,
súlyos formája: a **nem alkoholos steatohepatitis (NASH)**.

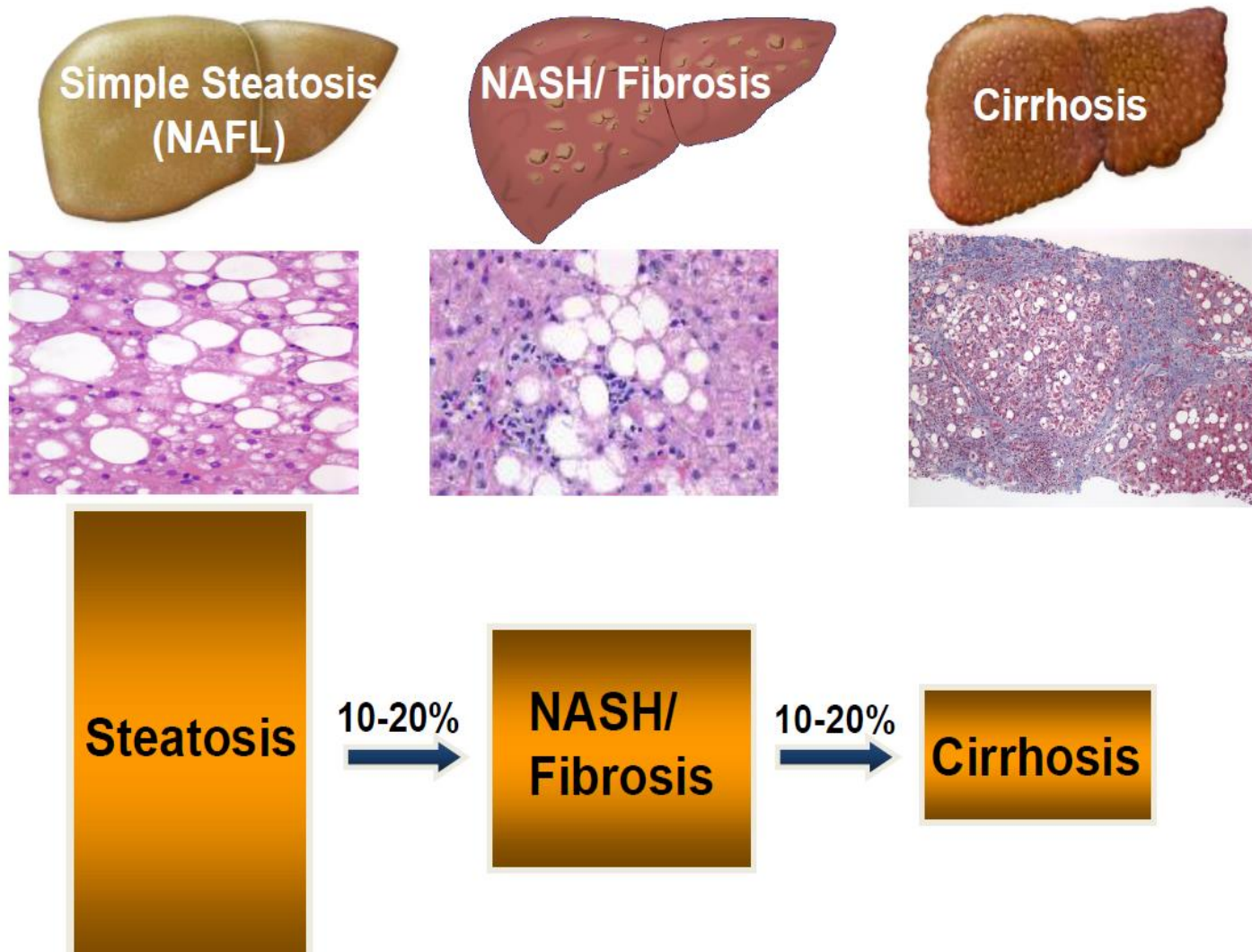
Patogenezisében genetikai tényezők, a lipid anyagcsere megváltozása, szabad zsírsavak, endotoxinok, citokinek, oxidatív stress és a bélflóra játszik szerepet.

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

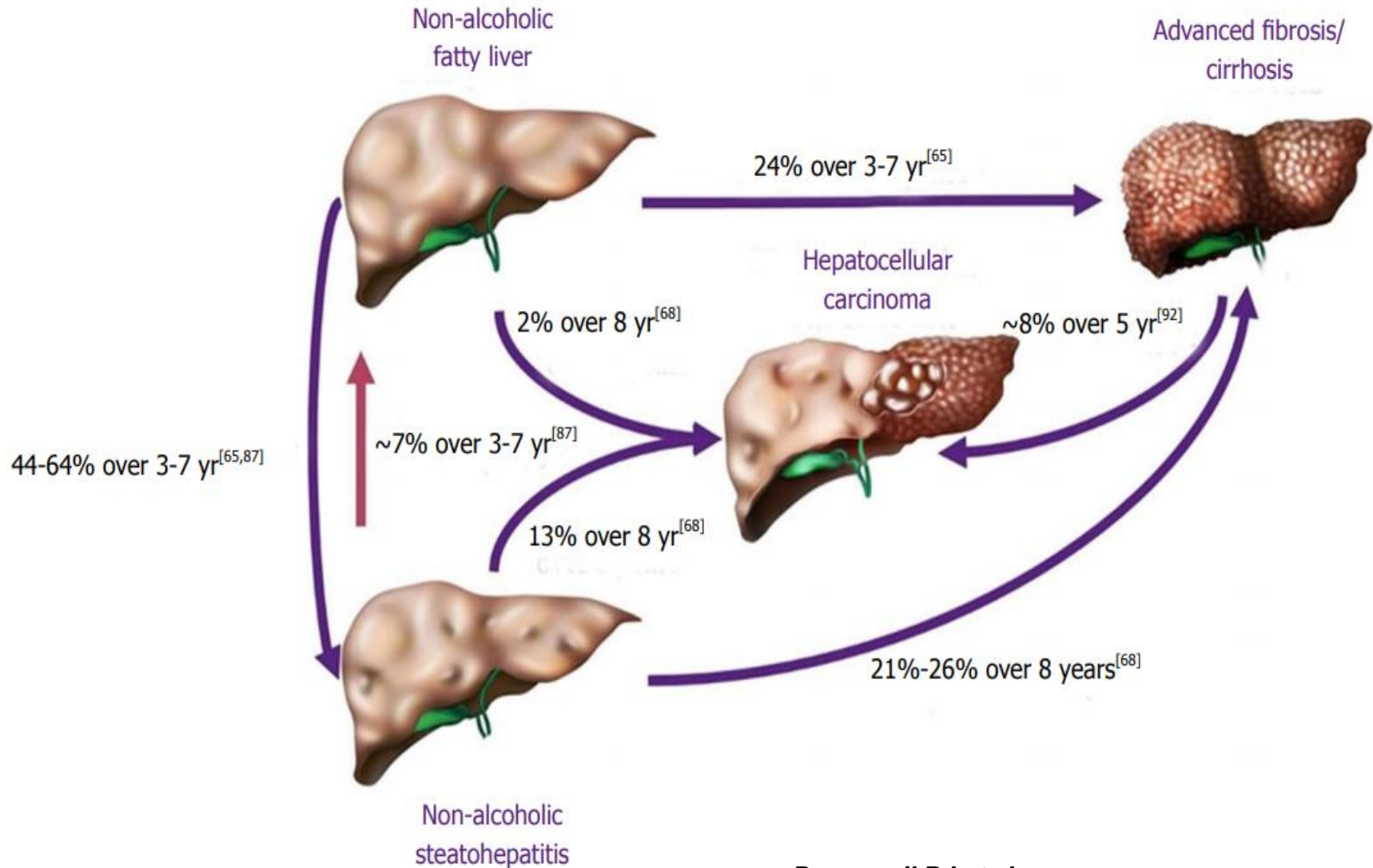
NAFLDF: betegség-spektrum



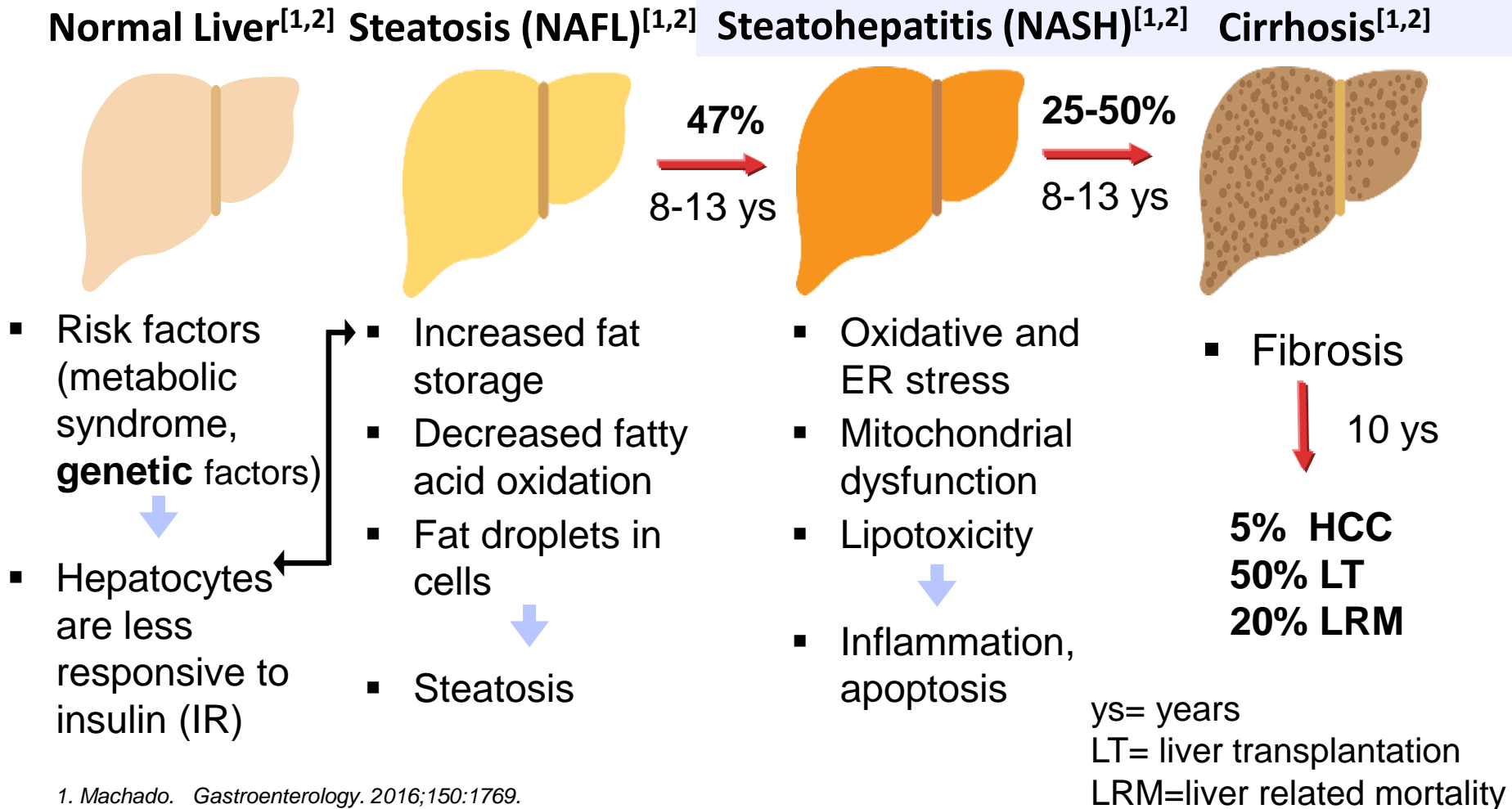
NAFLD: spectrum of disease



Natural history of NAFLD



NAFLD Progression to Fibrogenesis





Új!

A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement

Mohammed Eslam^{1,*,\dagger}, Philip N. Newsome^{2,*,\dagger}, Shiv K. Sarin³, Quentin M. Anstee⁴, Giovanni Targher⁵, Manuel Romero-Gomez⁶, Shira Zelber-Sagi⁷, Vincent Wai-Sun Wong⁸, Jean-François Dufour⁹, Jörn M. Schattenberg¹⁰, Takumi Kawaguchi¹¹, Marco Arrese¹², Luca Valenti¹³, Gamal Shiha¹⁴, Claudio Tiribelli¹⁵, Hannele Yki-Järvinen¹⁶, Jian-Gao Fan¹⁷, Henning Grønbaek¹⁸, Yusuf Yilmaz¹⁹, Helena Cortez-Pinto²⁰, Claudia P. Oliveira²¹, Pierre Bedossa²², Leon A. Adams²³, Ming-Hua Zheng²⁴, Yasser Fouad²⁵, Wah-Kheong Chan²⁶, Nahum Mendez-Sanchez²⁷, Sang Hoon Ahn²⁸, Laurent Castera²⁹, Elisabetta Bugianesi³⁰, Vlad Ratziu^{31,*,\dagger}, Jacob George^{1,*,\dagger}

Nem alkoholos zsírmájbetegség / Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD)

helyett

Metabolikus zsírmájbetegség / Metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD)

Eslam M et al. J. Hepatol. 2020; 73: 202-209.

2020. július

An international expert consensus statement:

A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease

A nem-alkoholos zsírmájbetegség (NAFLD), a metabolikus szindróma diagnózisa *kizáráson* alapult, főleg az *alkoholos* májkárosodást illetően

Az utolsó évtizedben már felvetődött, hogy új definícióra lenne szükség:

*Ratziu V et al: A position statement on NAFLD/NASH based on the **EASL 2009** special conference*

*„...el kellene hagyni a negatív nem-alkohol definíciót, helyette
a metabolikus zsírmáj és metabolikus steatohepatitis megfelelő...”
*J. Hepatol 2010; 53:372-384.**

Most 10 év után (!) 22 ország szakértői konszenzusra jutottak az új definíció kialakításában, és a NAFLD helyett a **metabolikus dysfunkcióval társult zsírmáj**, röviden

„metabolic-associated fatty liver” (MAFLD)-t javasolják.

Eslam M, Sanyal AJ, George J, on behalf of an international consensus panel, MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease, *Gastroenterology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>

Eslam M et al J. Hepatol. 2020; 73: 202-209.

MAFLD

A **metabolikus zsírmájbetegség (MAFLD)** hátterében **komplex patofiziológiai folyamatok** zajlanak, ezért egyetlen diagnosztikus teszt sem alkalmas önmagában a kórismézésre.

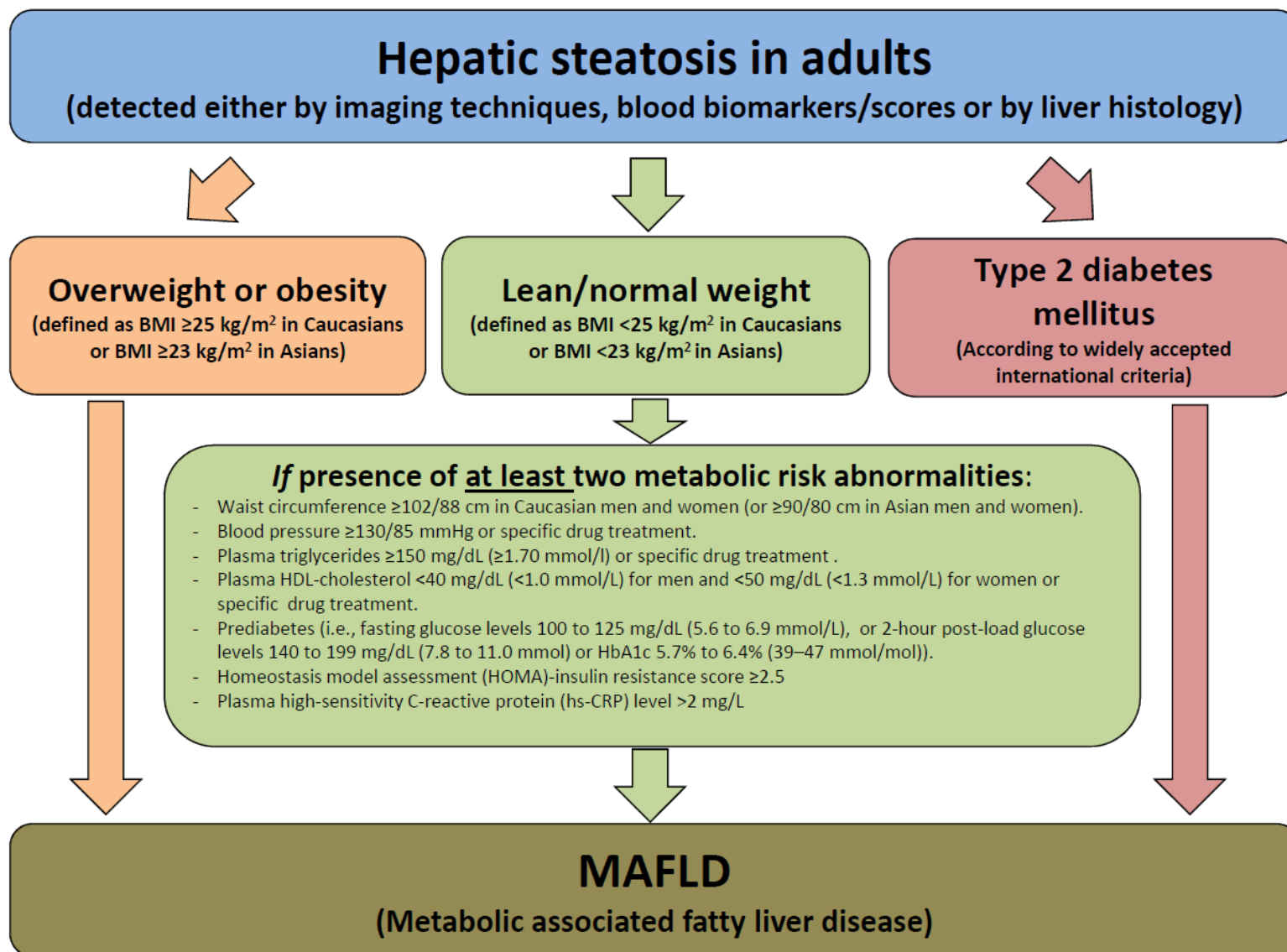
A **MAFLD diagnózis** független az alkoholfogyasztástól, vagy egyéb együtt előforduló steatosist okozó betegségtől, viszont **függ a májban a zsírfelhalmozódástól (steatosis)** és további 3 kritérium közül **egy** jelenlététől, az alábbiak szerint:

A MAFLD diagnózis kritériumai:

- 1) hisztológiailag, vagy képalkotóval vagy biomarker (pl FLI) alapján igazolt **steatosis** és
- 2) **egy** az alábbi három kritérium közül:
 - a) **túlsúly / obesitás**
 - b) **2 típusú diabetes** és
 - c) **metabolikus zavar** (diszreguláció)
(7 mutató közül 2 jelenléte alapján)



A new definition for **metabolic associated fatty liver disease** an international expert consensus statement



A metabolikus dysreguláció mutatói (EASL): a MAFLD diagnózishoz



- derékkörfogat >102/88 cm (férfi/nő) (Kaukázusiakban)
- vérnyomás >135/85 Hgmm
- plazma triglicerid >1.7 mmol/l,
- plazma HDL cholesterol <1.0 / 1.3 mmol/l (férfi/nő)
- prediabetes: éhgyomri vércukor: 5.6-6.9 mmol/l,
vagy HbA1c 5.7-6.4 %
- HOMA index ≥ 2.5
- plazma hs C reaktiv protein >2 mg/l.

(a 7 közül 2 jelenléte alapján mondható ki)

MAFLD-ben az új kritérium **nem** különbözteti meg a tiszta **steatosist** és **steatohepatitist (NASH-t)** ehelyett a betegség **súlyosságát** állapítja meg egyrészt az **aktivitás** (pl. NAS score), másrészt a **stádium (fibrosis)** alapján.



NAFLD epidemiológia

Epidemiológia

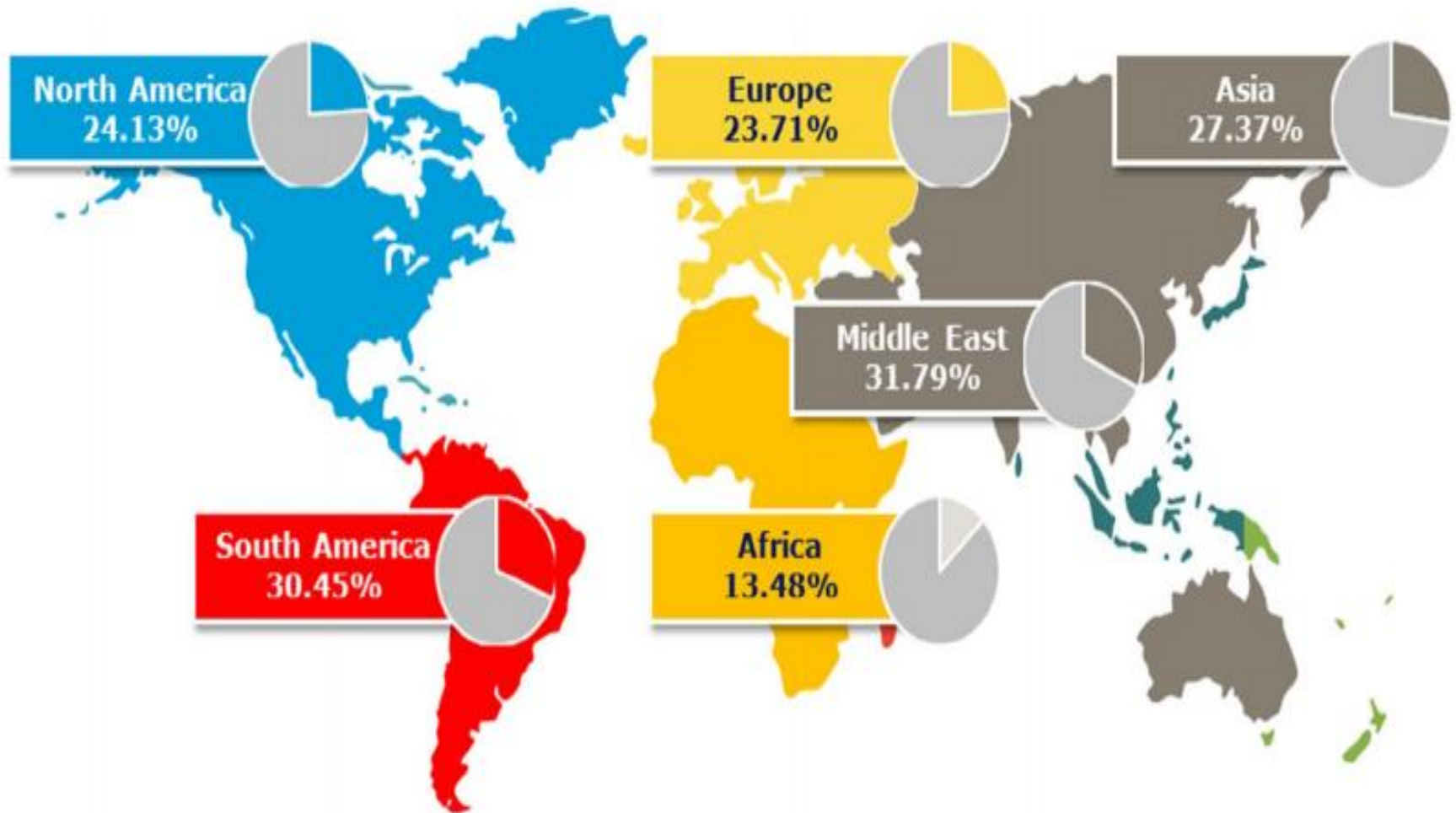
NAFLD a fejlett országokban a populáció ~**30-35** %-ában
- férfiakban 2x gyakrabban - globálisan 25%-ban fordul elő.
NASH prevalencia a populációban ~5%.

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

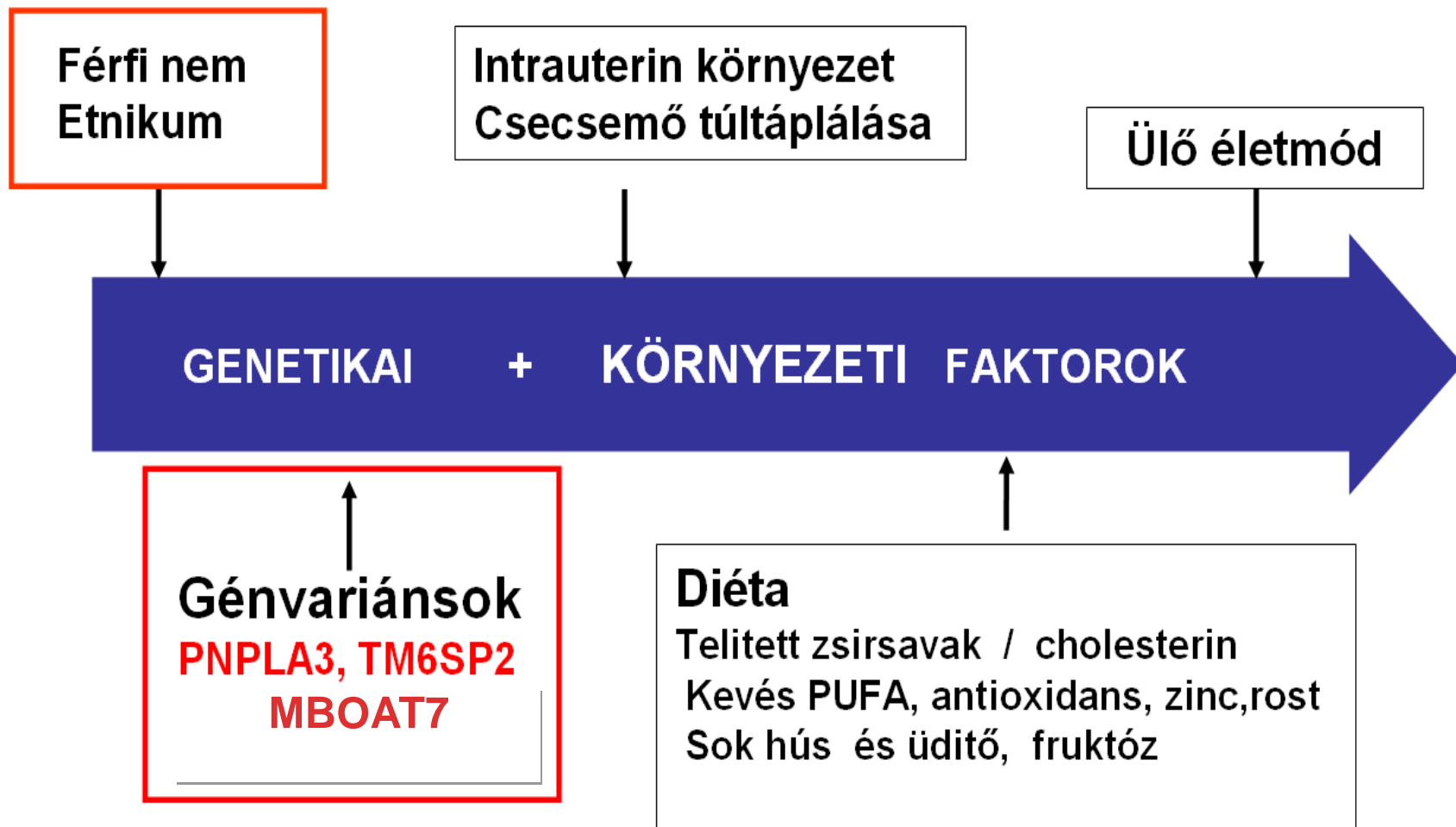
A **NAFLD** a "**criptogen cirrhosis**" fő etiológiai tényezője (40-50%-ban) (= "kiégett NASH").

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

Global prevalence of NAFLD



NAFLD kockázati tényezői



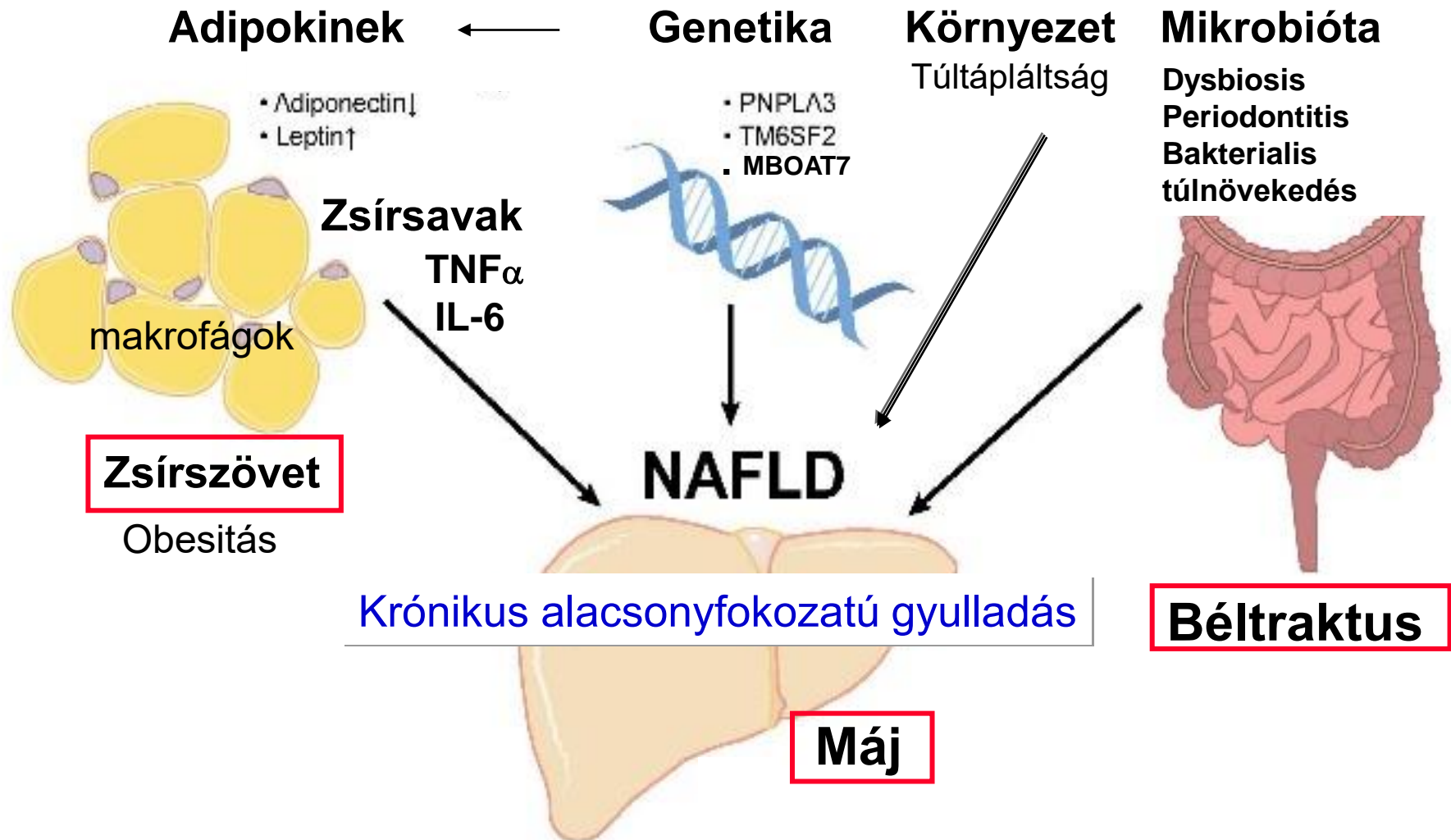
A NAFLD metabolikus rizikófaktorai

- Túlsúly (BMI: $>25 \text{ kg/m}^2$)
- Viscerális obesitas – derékbőrség (nők $>80 \text{ cm}$, ffi $>94 \text{ cm}$) (BMI >30)
- 2. típusú cukorbetegség
- Éhgyomri vércukor: $>5.6 \text{ mmol/l}$, inzulin szint
- Hypertonia ($>130/85 \text{ Hgmm}$)
- Triglycerid szint $>1.7 \text{ mmol/l}$
- HDL koleszterin: $<1.03 \text{ mmol/l}$ (ffi) és $<1.29 \text{ mmol/l}$ (nők)
- Családi halmozódás (DM, obesitas, cardiovascularis betegségek)
- Atherosclerosis (coronariabetegség)
- Emelkedett ferritin és hsCRP szint

NAFLD patogenezis

NAFLD = komplex betegség

A genetikai és környezeti tényezők kölcsönhatásának eredménye



PNPLA3 = patatin-like phospholipase domain containing 3

TM6SF2 = transmembran 6 superfamily member 2

MBOAT7 = membrane bound O acyltransferáz7

NAFLD patogenezise



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

NAFLD genetikája

Génpolimorfizmusok: hajlamosítanak vagy védő szerepük van

- szabad zsírsavakat és triglicerid szintet befolyásoló gének
 - Patatin-szerű foszfolipáz (adiponutrin) (PNPLA3) I148M >G variánsa (G)
 - Transzmembran 6 superfamily2 (TM6SF2) E167K C>T variánsa (T)
 - Membran bound O-aciltranszferáz7 (MBOAT7) rs641738 C>T variáns (T)
 - hydroxysteroid 17 beta dehydrogenáz 13 (HSD17B13)
 - microsomalis triglicerid transfer protein (MTP) kódoló gén G allele
 - phosphatidil etanolamin metiltransferase (PEMT) génfunkció kiesése
 - Apo B gén "loss of function" mutációja
- oxidatív stress
 - HFE gén C282Y, SOD-2 gén polimorfizmus
- endotoxin válasz
 - CD14 LPS receptor 159 macrophagokon
- cytokin hatás
 - TNF- α -238 promoter polimorfizmus, és IL-6
- fibrosis
 - TGF- β 1,
 - angiotenzin receptor gén rs 37772622 SNP

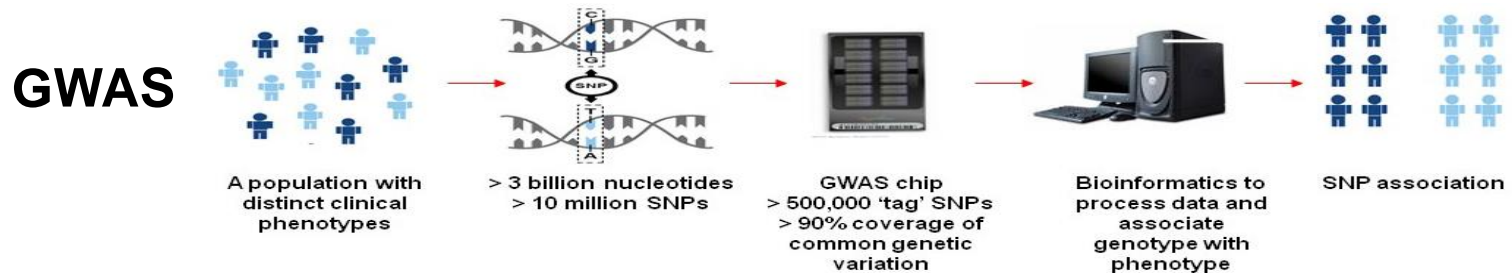
Anstee QM et al.: Semin. Liver Dis 2011, 31, 128.

Clarke JD. et al.: Dig Dis Sci 2014, 59, 365.

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. NAFLD 50%-ban örökletes, NAFLD beteg rokonaiban 2x gyakoribb, mint a kontrollban



Teljes genom társulás vizsgálatok (Genomwide Association Study)

10 polymorfizmus jelentőségét állapították meg NASH-ban, közülük **4** legfontosabb:

Patatin-like foszfolipáz (adiponutnin) gén (PLPNA3) I148M variánsa (G allele):
triglycerid hydroláz enzymaktivitás csökken: retinol retenció - steatosis – NASH,
gyorsabb fibrosis progresszió, megnőtt a DM, HCC és CV betegség kockázata
Sovány NASH betegekben: 1-típus-szerű DM, pancreas gyulladás
"metabolikusan csendes NASH"

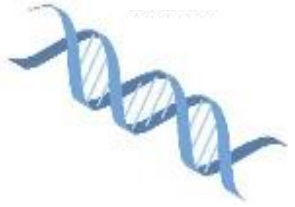
Transzmembran 6 superfamily 2 gén (TM6SF2) E167K variánsa (T allele):
lipid transzporter protein "loss of function": VLDL szekréció csökken – steatosis,
de alacsony vér VLDL szint: **protektív a CV betegséggel szemben**

Membran bound O-acyltransferase domain containing7 (MBOAT7) rs641738 (T):
gyulladás, fibrosis fokozott kockázat

^{IR} Hydroxysteroid 17 beta dehydrogenáz 13 (HSD17B13)
steatosis (ha "loss of function": véd a fibrosis ellen)

Anstee QM et al.
Starman G et al
Clarke JD. et al.
Su W et al.

Semin. Liver Dis 2011, 31, 128.
PLoS One 2012, 7:e46584
Dig Dis Sci 2014, 59, 365.
PNAS 2014; 111: 11437.



Teljesgenom-társulás vizsgálatok (GWAS)

A lipid-metabolizmusban és -transzportban szereplő enzimek variánsai amelyek steatosisra, fibrosisra és HCC-re hajlaltosítanak

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.

Hydroxysteroid 17 beta dehydrogenáz 13 (HSD17B13)

Chambers et al. Nature Genetics 2011; 43:1131–1138

Su W et al. PNAS 2014; 111: 11437-11442



Patatin-szerű foszfolipáz (adiponutrin) (PNPLA3)

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

A **PNPLA3 rs738409 G 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 steatosisra való hajlam (OR3.4), lobularis infiltratio, ballon-képződés, fibrosis progresszió, megnőtt HCC kockázat.

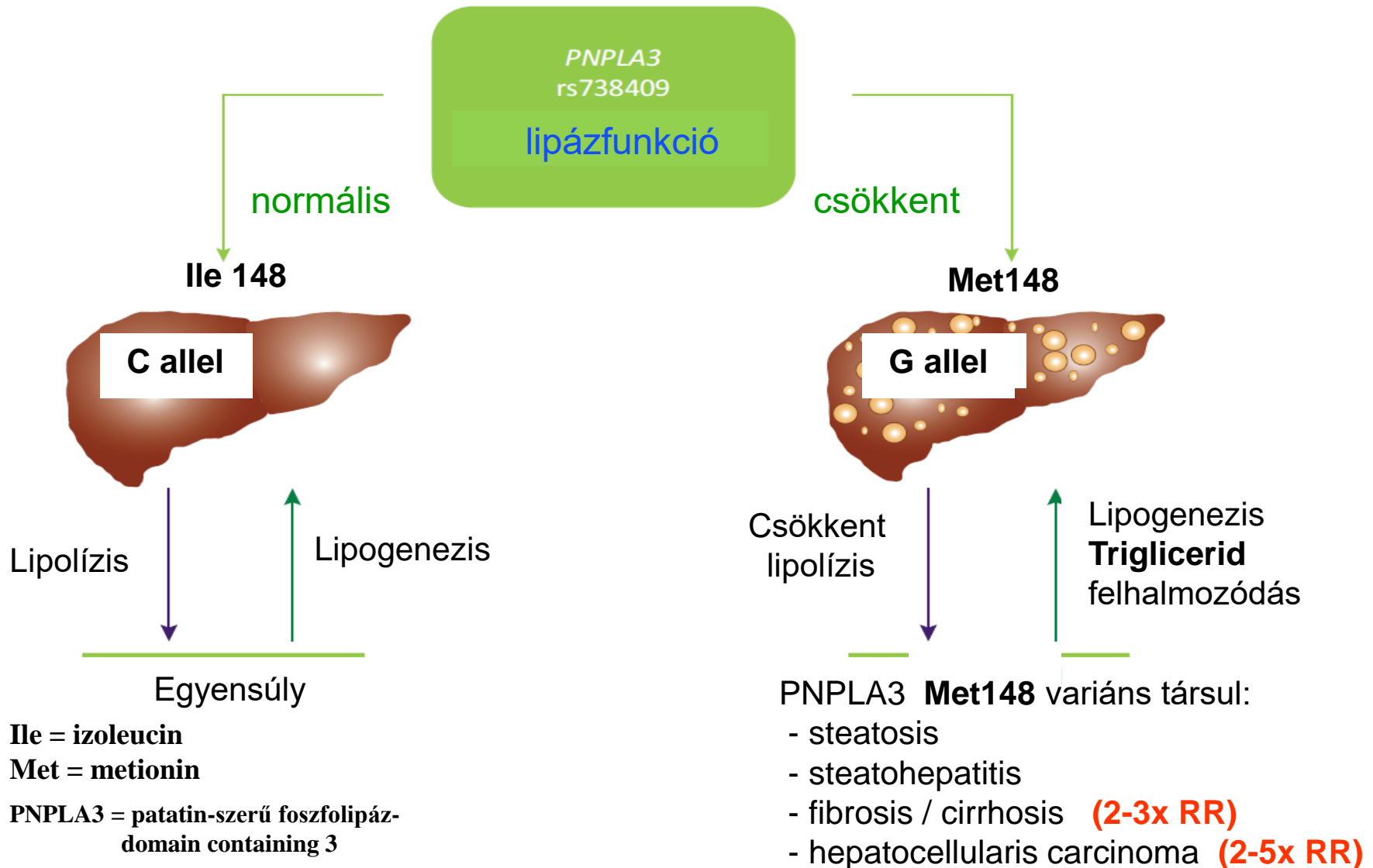
A PNPLA3 **I148M** előfordulása hispan populációkban 47% (európai 24%, AA 13%) a betegek fiatalabbak, és cirrhosisuk rövidebb idő alatt dekompenzálódik.

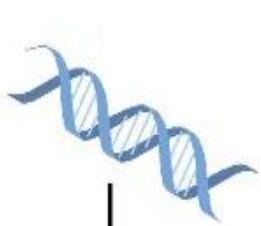
Stickel F et al. Hepatology 2011; 53: 86-95.

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





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) *szekréción*. 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 szekréción, 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?



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.

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



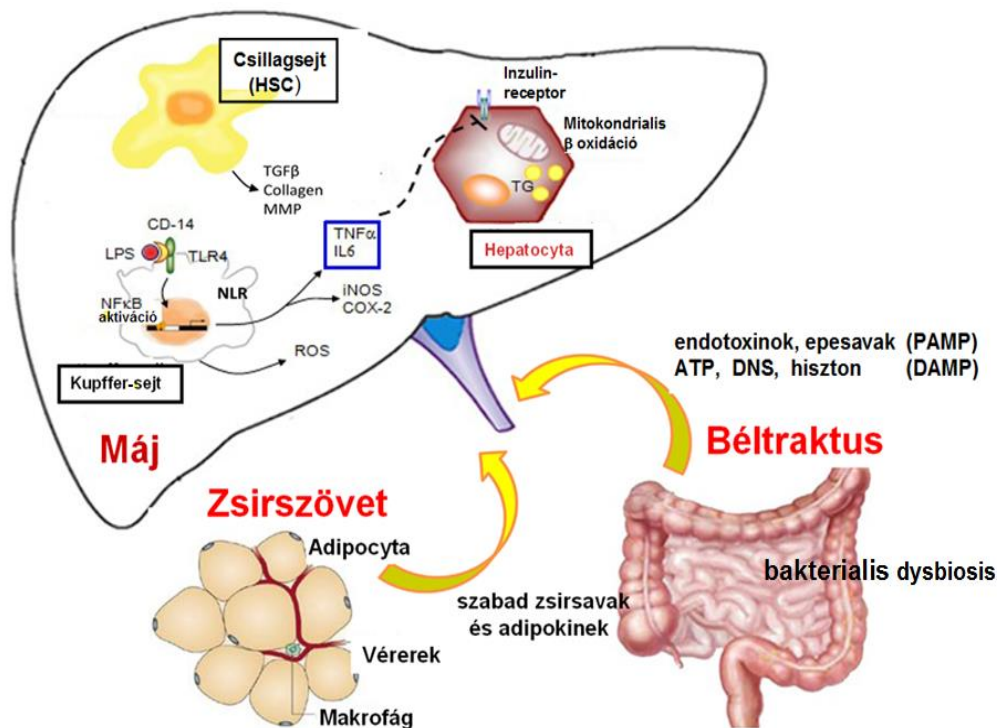
NASH patogenezis: a "steril gyulladás"

Jelentős a zsírszövet, a máj és a béltraktus szerepe:

az adipocytákból, hepatocytákból és a bélflórából

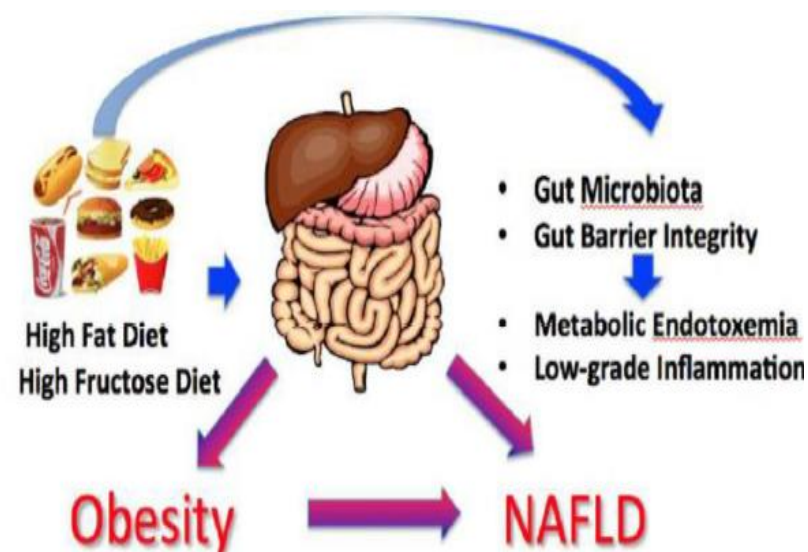
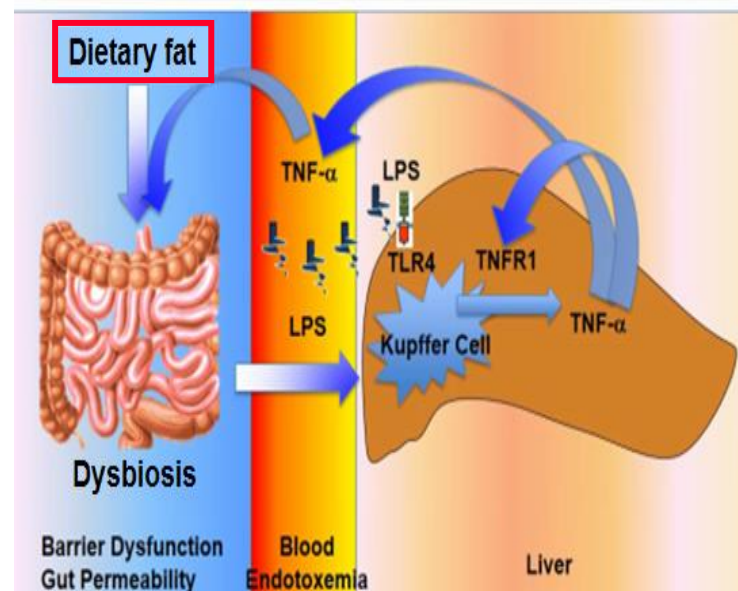
az aktivációt kiváltó faktorok: zsírsavak, ATP, húgysav, LSP, DNS

➡ 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.



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. **endotoxinemia (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

Thrombocytopenia(<150.000): HR: 7.14

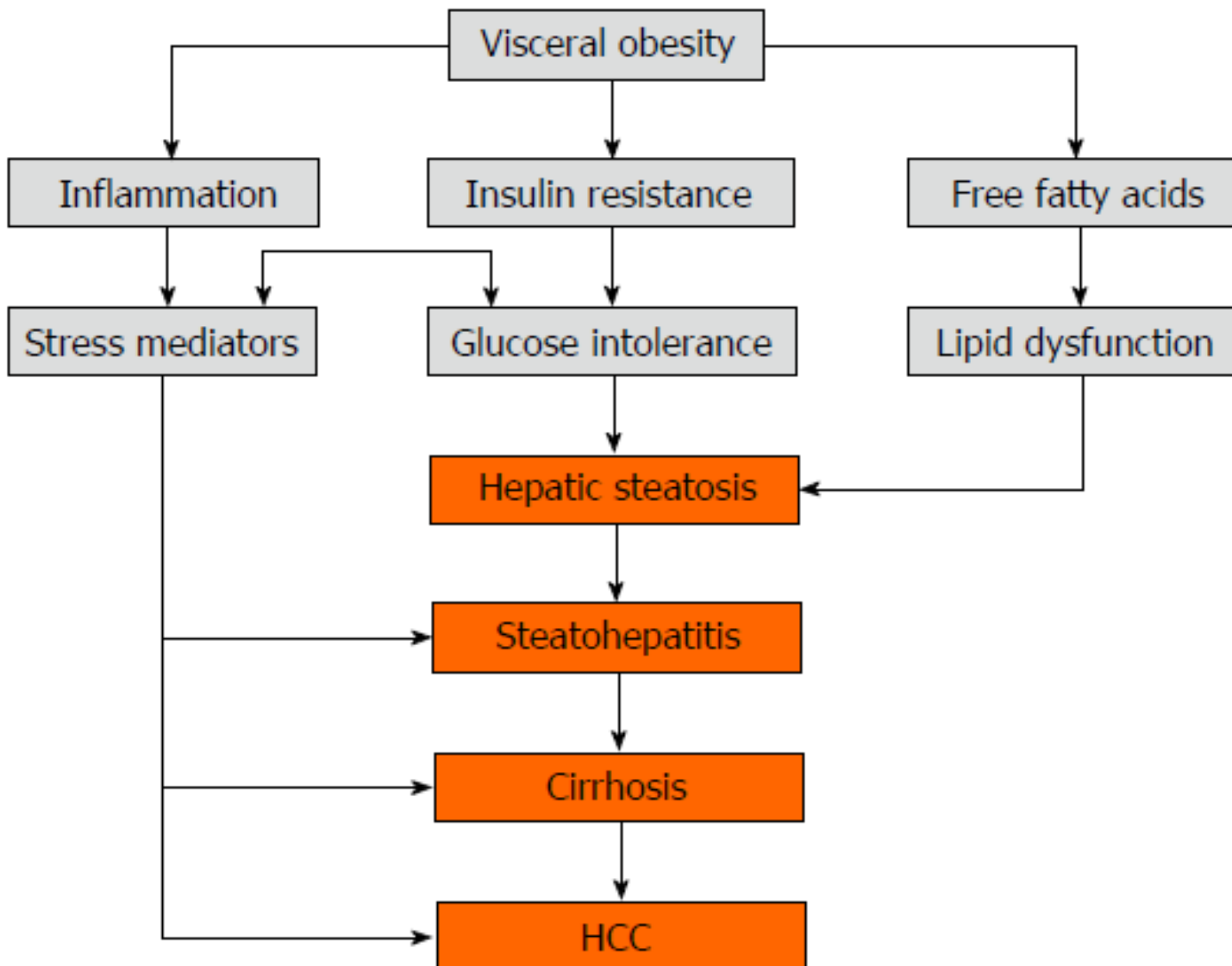
Életkor (>60 év): HR: 4.27

Alkohol: HR: 3.60

Dohányzás: HR: 1.81

HR= hazard ratio

Risk factors for NAFLD-related HCC



NAFLD & HCC

Steatosis

NASH

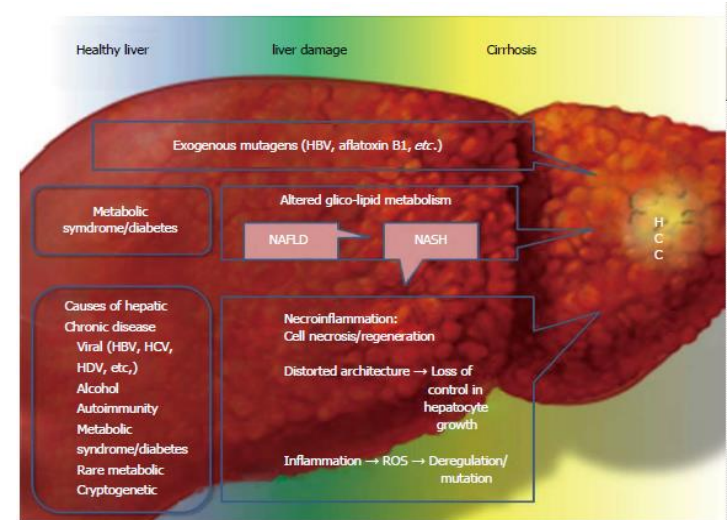
Cirrhosis

HCC

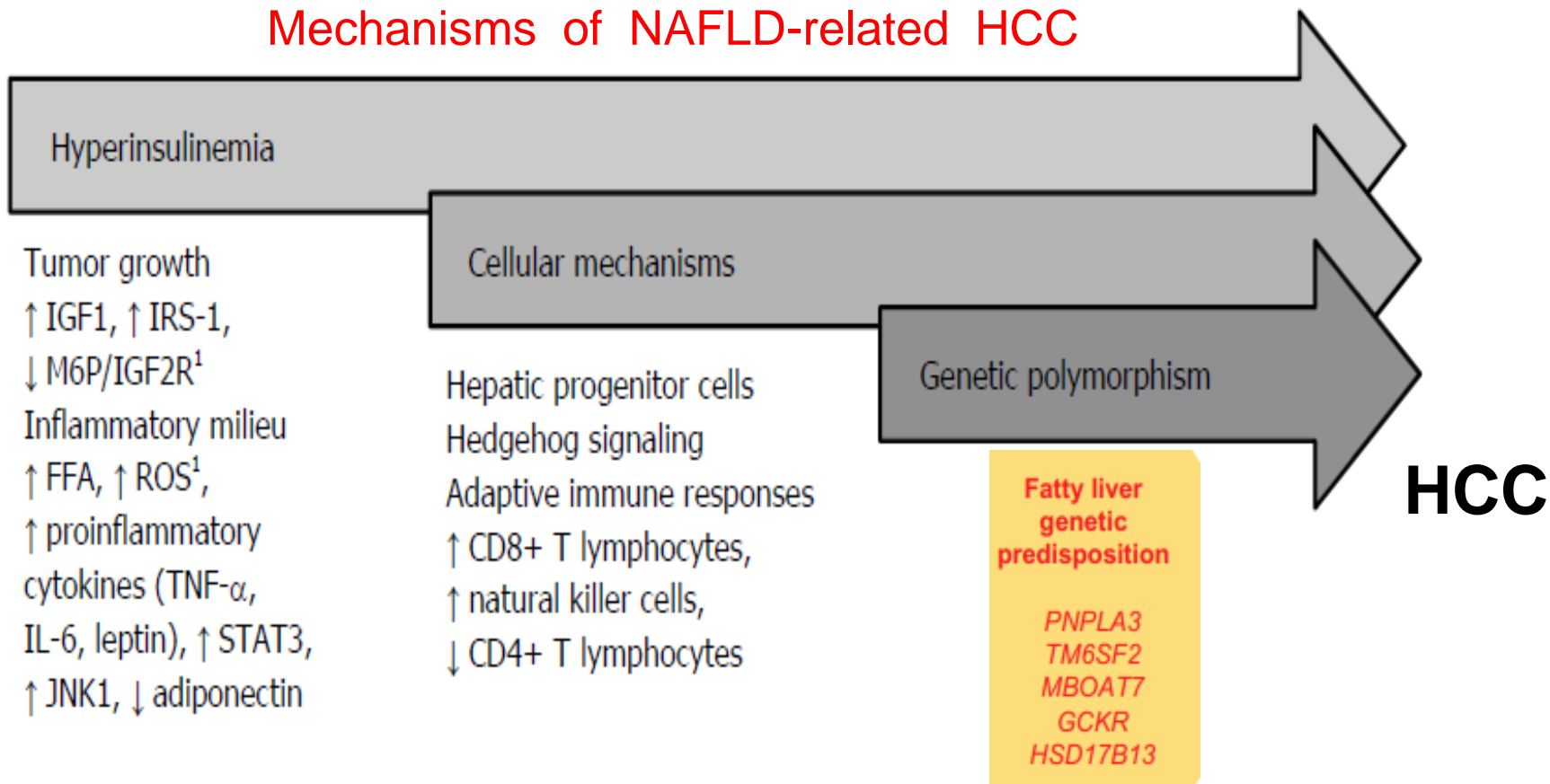


A HCC patogenezise NASH-ban

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



Mechanisms of NAFLD-related HCC

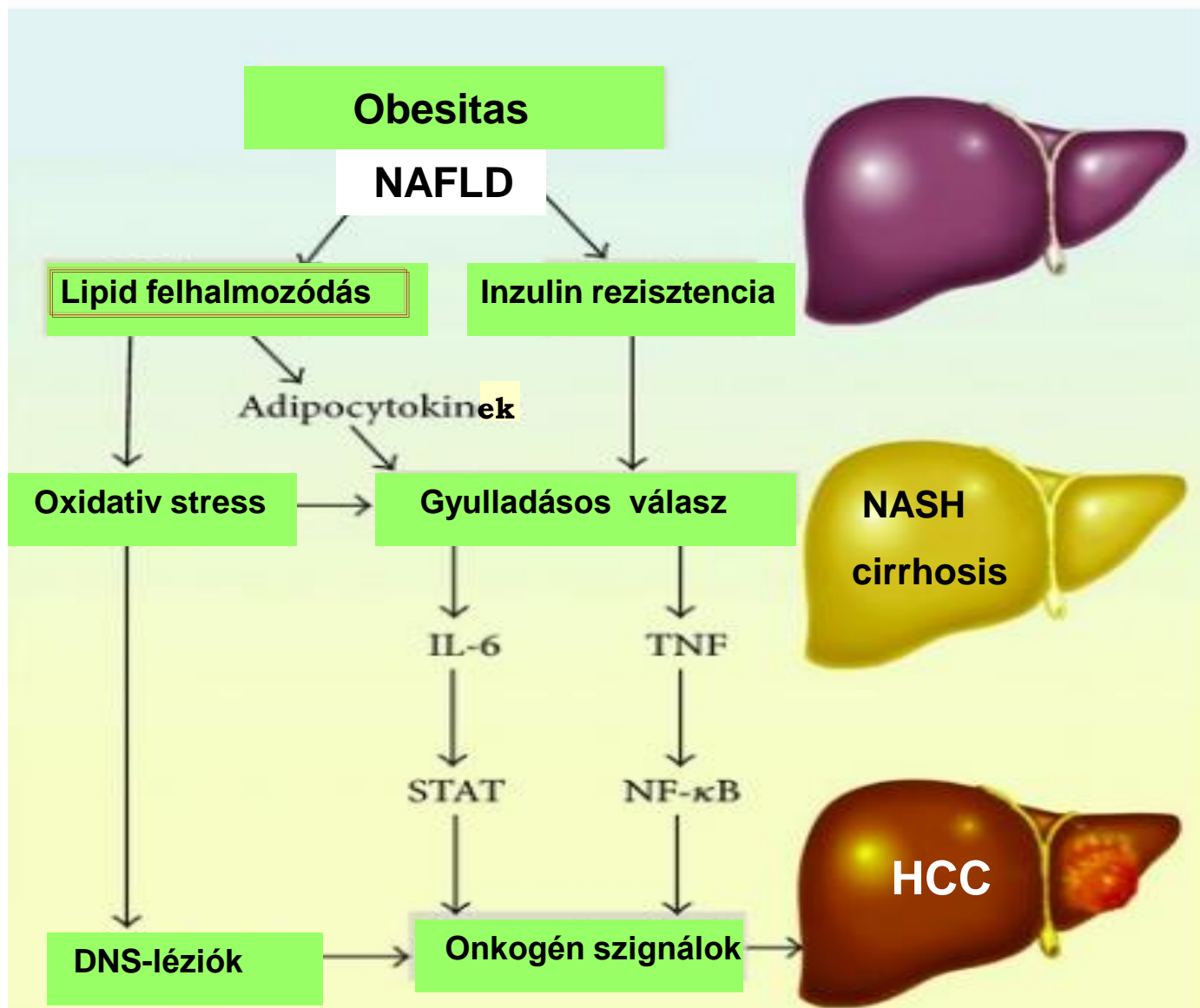


PNPLA3 = patatin-like phospholipase domain-containing protein 3
TM6SF2 = transmembrane 6 superfamily member 2
MBOAT7 = membrane bound O-acyltransferase domain containing 7
GCKR = glucokinase regulator
HSD17B13 = 17 β -hydroxyteroid dehydrogenase type 13

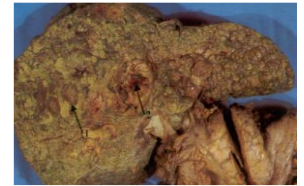
Wong CR et al. WJG 2016; 22: 8294-8303.

Bianco C. et al. J Hepatol 2021;74: 775-782.

Hepatocarcinogenezis NAFLD-ben



NASH eredetű HCC klinikai jellemzői



NASH eredetű cirrhosisból évente 2.6%-ban alakul ki HCC
(HCV-cirrhosisból: évente 4%-ban) (Ascha MS et al. 2010)

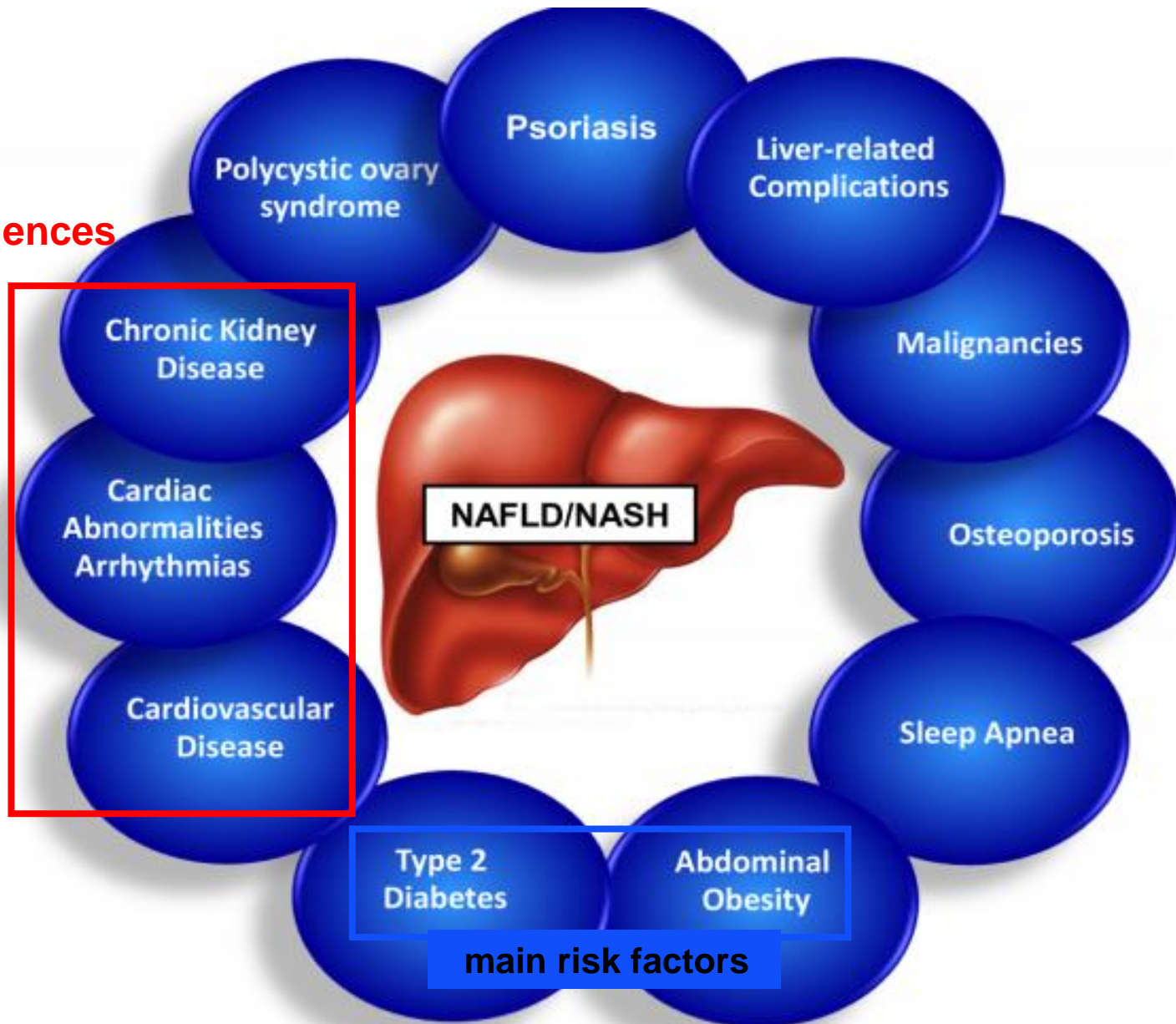
HCC cirrhosis nélküli NASH-ból is kialakul,
a NASH eredetű HCC esetek 40%-a ilyen

- NASH - HCC:
- gyakrabban férfiakban és idősekben (73 év)
 - általában nem szűréssel felfedezett esetek, előrehaladottabb HCC stádiumban vannak
 - ritkábban transzplantálhatók (TX)
(ok: a gyakori co-morbiditás, szívelégtenség!)
 - a TX egyéves mortalitása: 61%
(HCV-HCC-ben ez 50%!)

Hiányzik a HCC szűrési stratégia, mint más cirrhosisokban
NASH + fibrosis + obesitás + diabetes = nagy HCC kockázat!

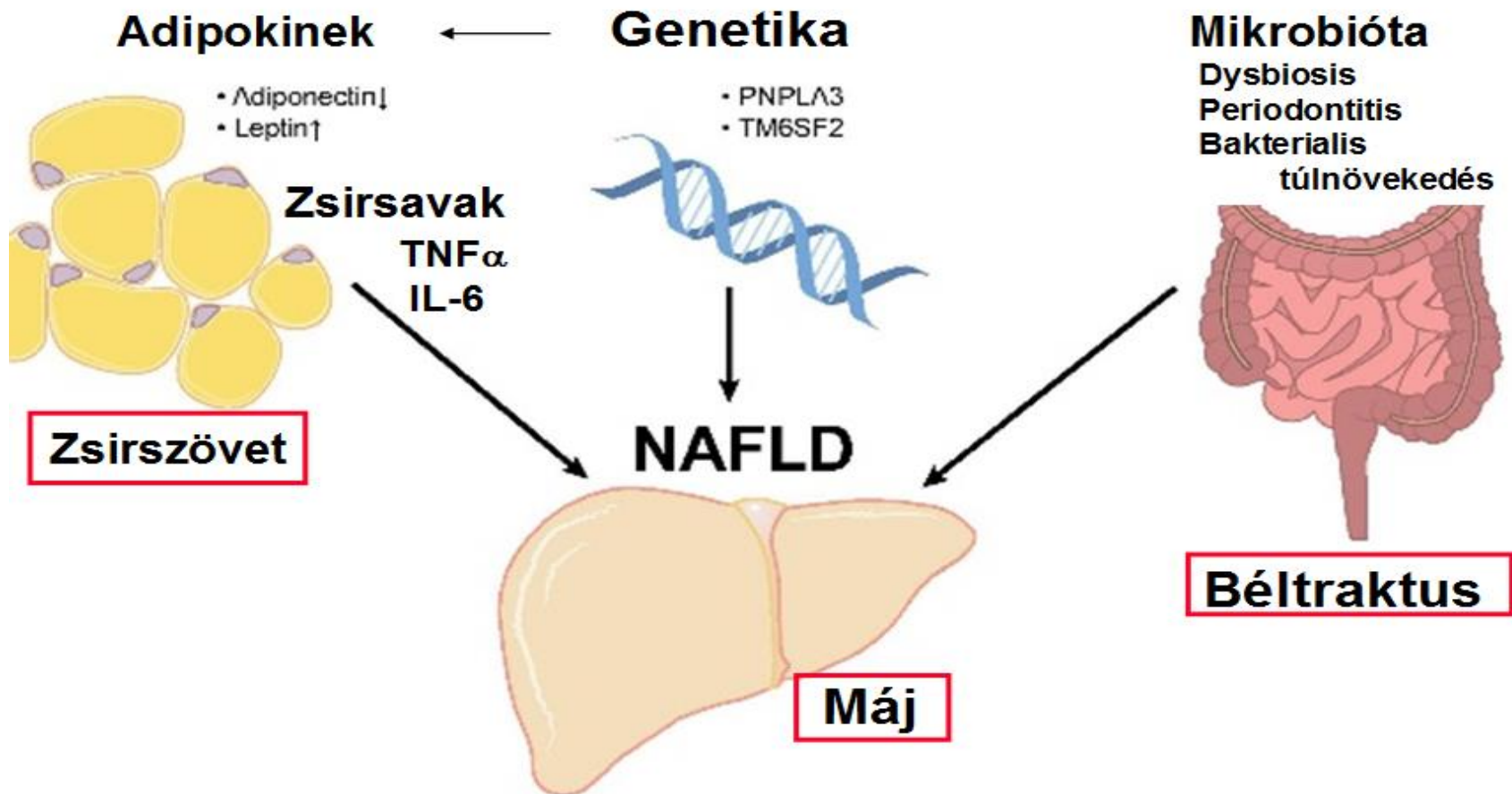
NAFLD = multisystemic disease

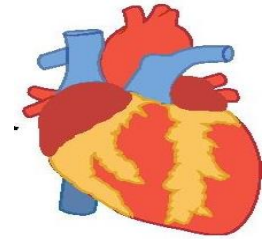
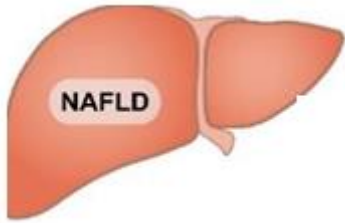
consequences



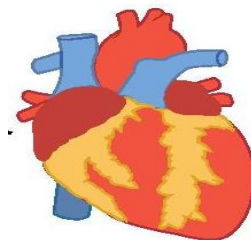
A NAFLD komplex multisztémás betegség: krónikus alacsonyfokú gyulladás

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





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:

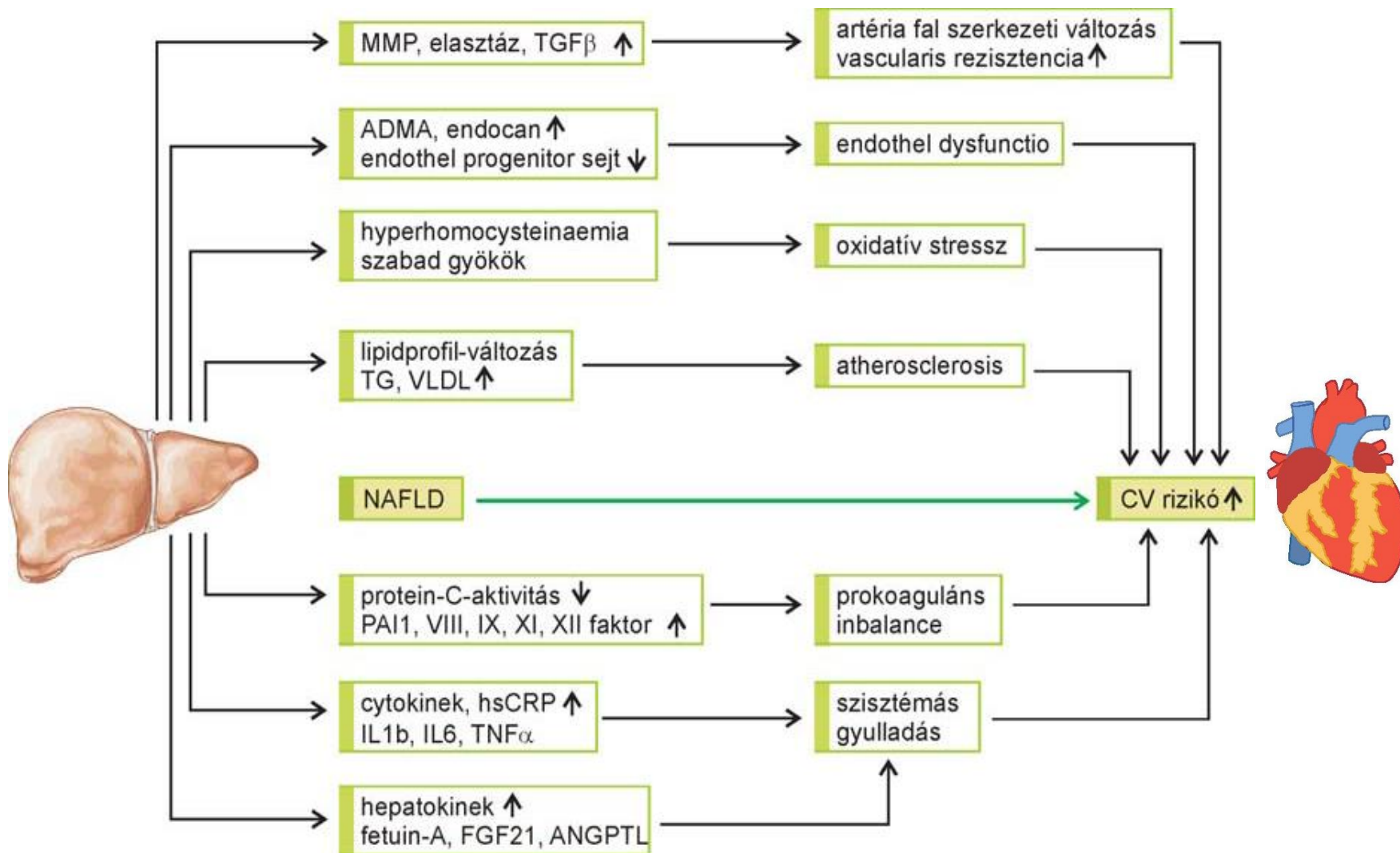
a kollagén tartalom és keresztkötések számának növekedése, és az elasticus rostok számának csökkenése a media rétegben.

Az ok az emelkedett metalloproteináz, elasztáz és TGF- β szint.

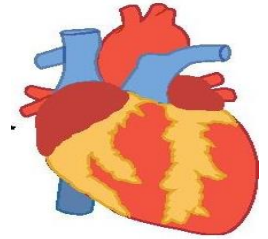
Patogenetikai tényezők: NAFLD és CVD I.

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



NAFLD-eredetű cardiovascularis betegség

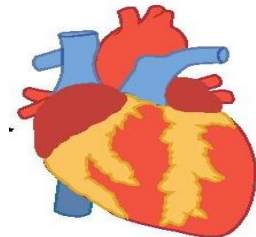


A szisztémás endothel diszfunkció és atherosclerosis hátterében a nitrogén oxid szintetáz (NOS) antagonistá (ADMA) csökkent májbeli lebontása, következményes emelkedett ADMA szint is szerepel

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: 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)

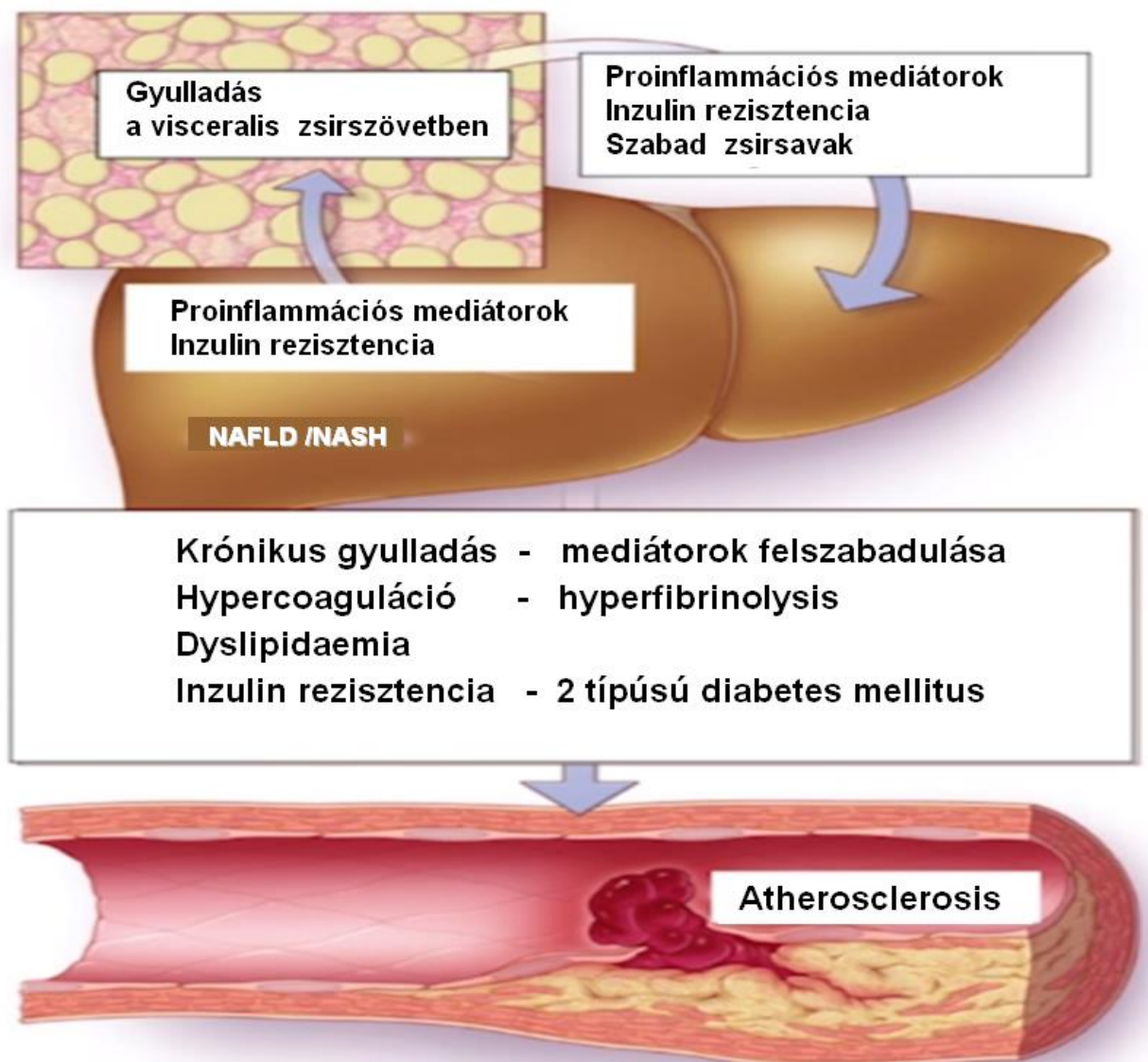
következmény: **krónikus gyulladás és fokozott atherosclerosis.**

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.

A cardiovascularis betegség mechanizmusai NAFLD-ben



A CVD manifesztációi NAFLD-ben

endothel diszfunkció (disruptio, LDL microparticulumok)

kóros myocardium metabolizmus, normális morfológia mellett

autonom diszfunkció

károsodott flow-mediált vasodilatáció

pulzushullás sebesség növekedése

coronaria arteria meszesedés,

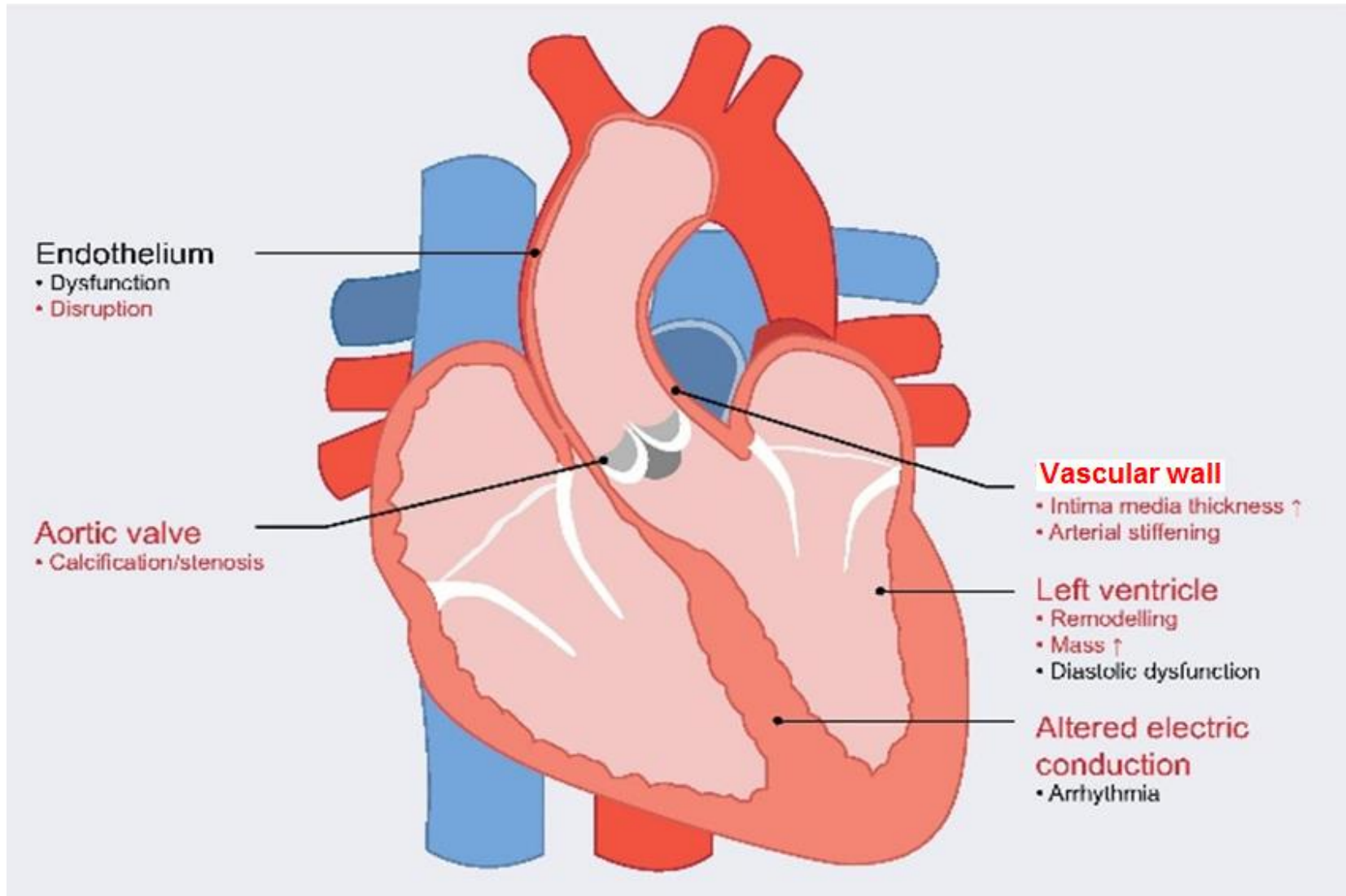
carotis interna-media megvastagodás, gyulladás

aorta billentyű sclerosis, aorta stenosis

bal kamra hypertrophia és diasztolés diszfunkció

pitvarfibrilláció

A CV rendszer strukturális elváltozásai NAFLD-ben

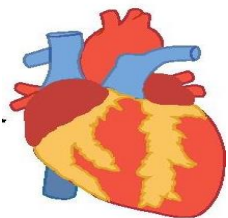




NAFLD betegek szűrése CVD irányában indokolt
főleg NASH és a kockázati tényezők jelenléte esetén
(elhizott, dyslipidemiás, diabeteses, hypertóniás, dohányzó, idős, férfi)

Nincsenek protokollok – a helyi lehetőségtől függő?

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



CVD beteget NAFLD irányában vizsgálni

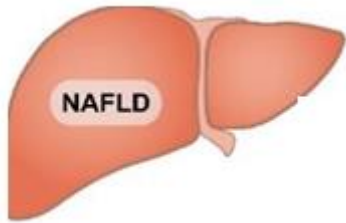
(főleg ha elhízott, diabeteses, dyslipidemiás)

NAFLD-re, NASH-re utalhat:

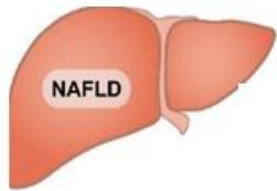
Gyulladás: - GPT, GPT/GOT, (progresszióval nő GOT arány)
- GGT és CRP (= CV kockázati tényező)

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

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



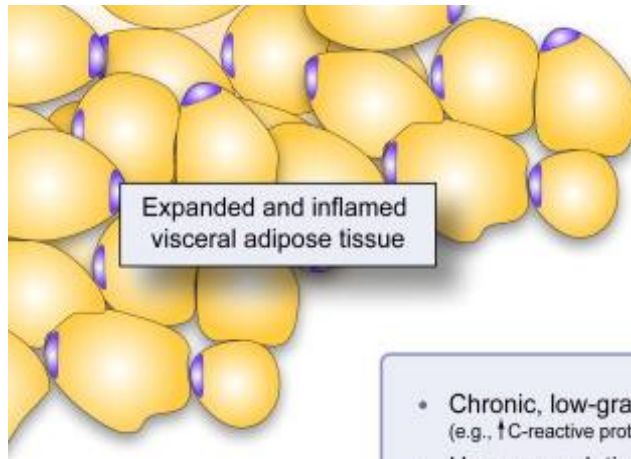
NAFLD és krónikus vesebetegség (CKD)



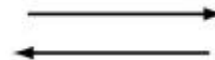
NAFLD és krónikus vesebetegség (CKD)



Visceralis zsírszövet

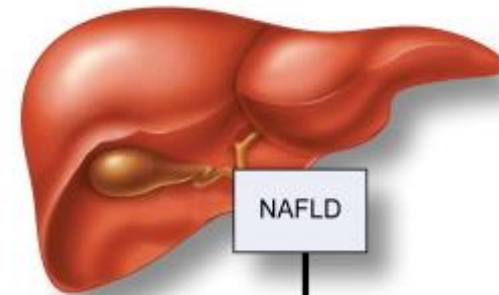


↑ Inflammatory cytokines
↑ Free fatty acids
↑ Insulin resistance



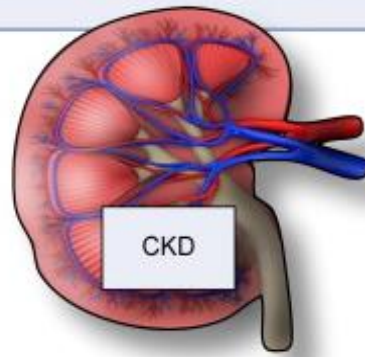
↑ Inflammatory cytokines
↑ Insulin resistance

Máj



- Chronic, low-grade inflammation and enhanced oxidative stress (e.g., ↑ C-reactive protein, IL-6, TNF-α, TGF-β and other acute-phase proteins)
- Hypercoagulation / Hypofibrinolysis (e.g., ↑ plasminogen activator inhibitor-1, fibrinogen and other coagulation factors)
- Atherogenic dyslipidemia (↑ Triglyceride-rich VLDL, ↓ HDL-cholesterol, ↑ small dense LDL-cholesterol)
- (Hepatic) Insulin resistance and dysglycemia

Vese



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



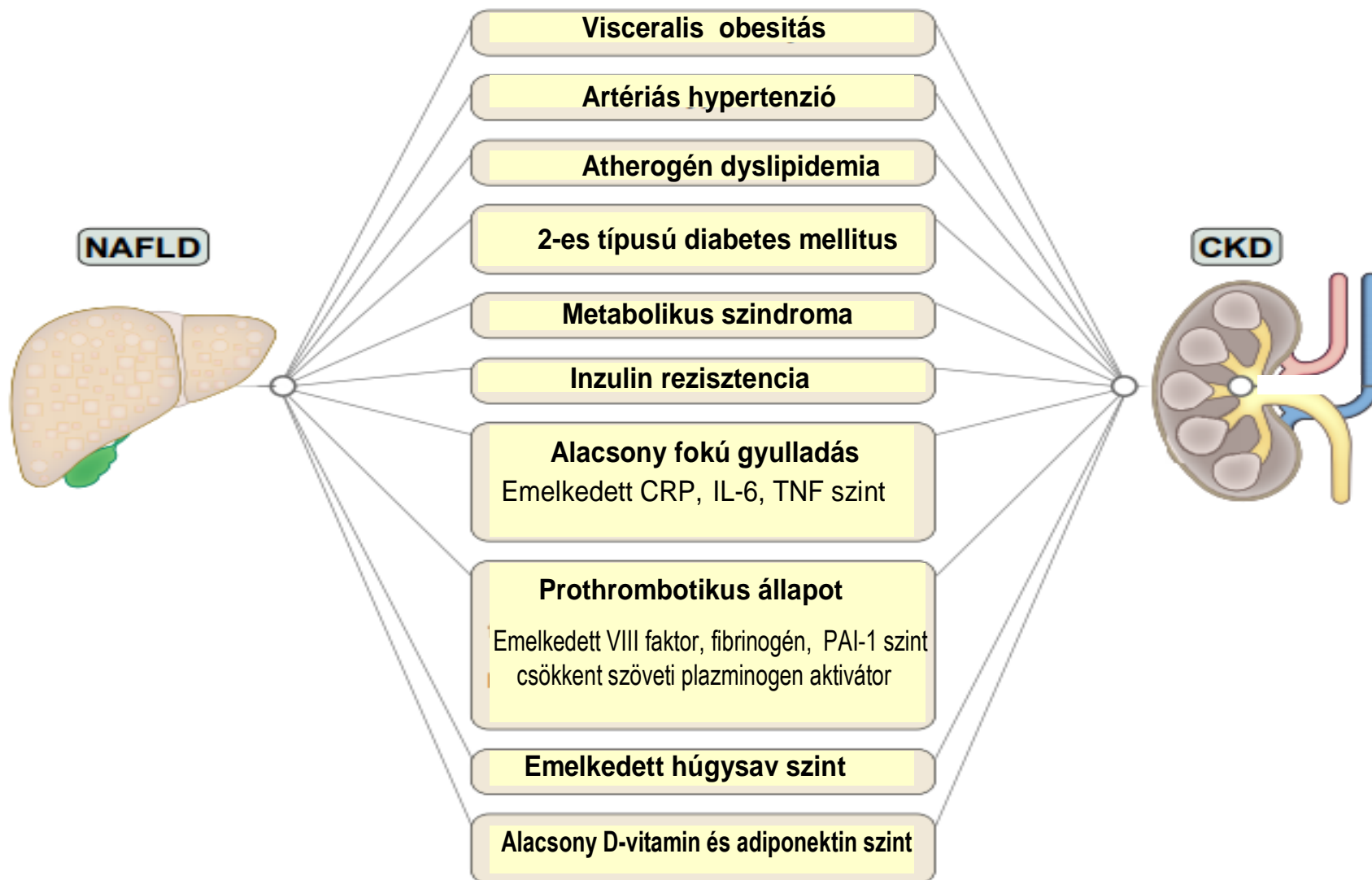
Az **IR**, az atherogen **diszlipidemia**, a steatotikus májsejtekből, adipocytákból, makrofágokból származó **pro-inflammatorikus** mediátorok, **procoagulánsok, leptin, glikációs** végtermékek az endothel diszfunkció, az adhéziós molekulák upregulációja a vesekárosítás tényezői is.

NAFLD betegek 20-50%-ában fordul elő CKD

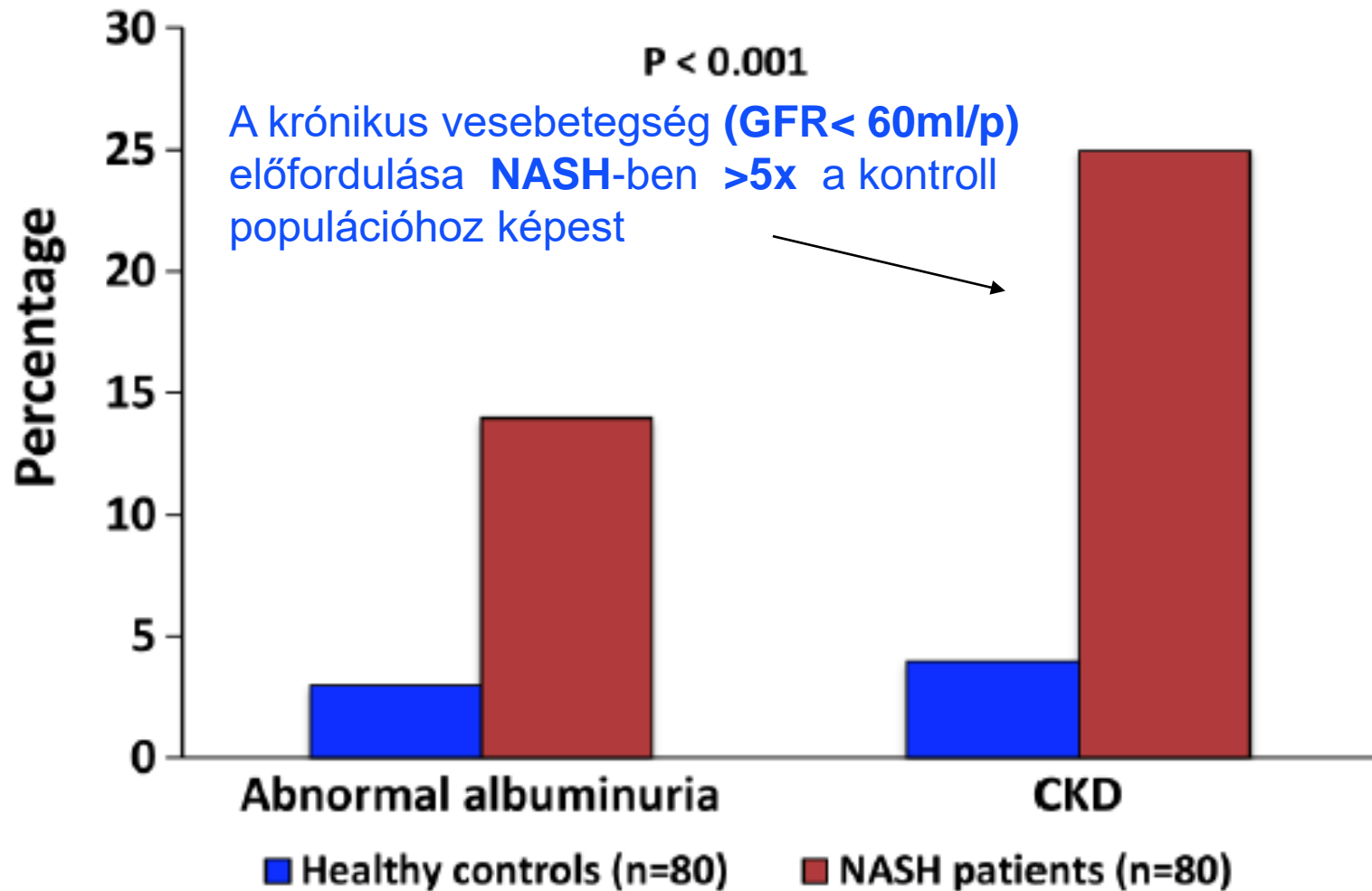
A CKD nagyobb prevalenciával észlelhető mint a populációban:
NAFLD betegekben 2-5x fokozott a CKD kockázata.

A **fibrosis** a CKD legfontosabb prediktora

NAFLD és krónikus vesebetegség



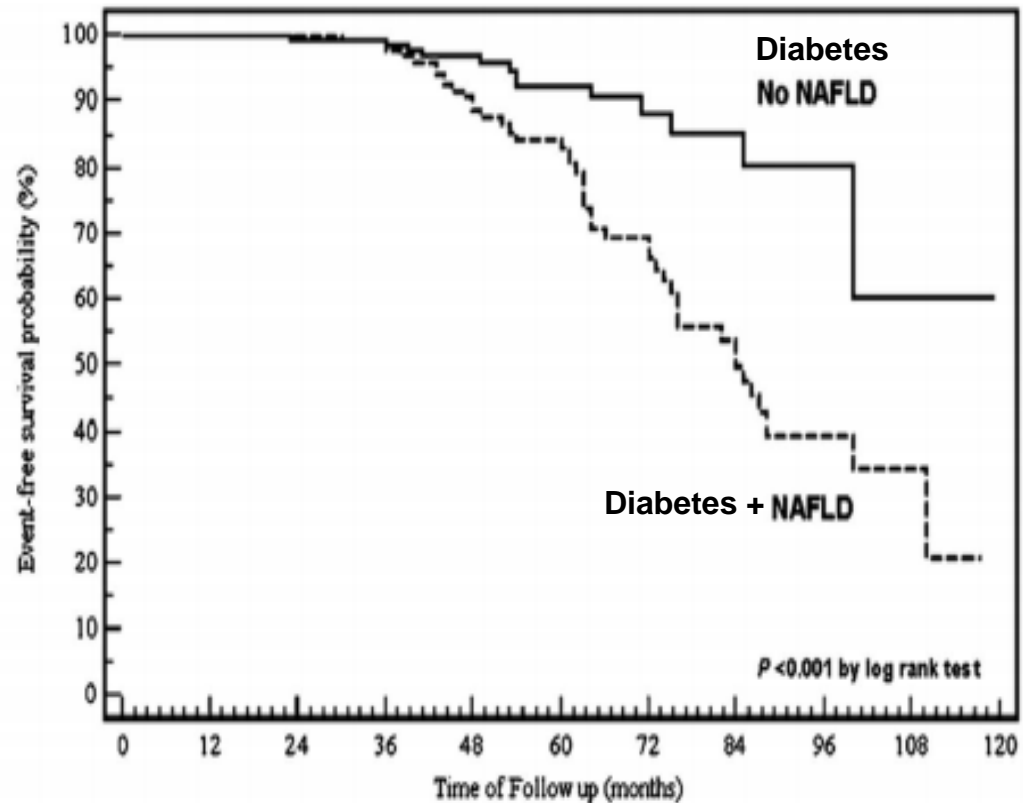
Krónikus vesebetegség és nem alkoholos steatohepatitis (NASH)



Risk of CKD in patients with diabetes and NAFLD

10 éves esemény nélküli túlélés valószínűsége:

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



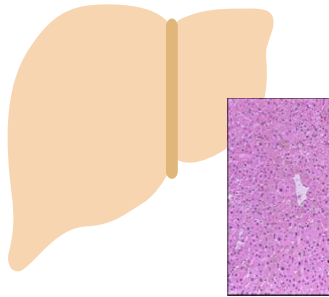
NAFLD klinikum:

Diagnózis és kezelés

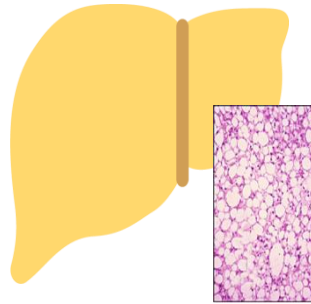
The NAFLD Continuum

NAFLD

Normal Liver

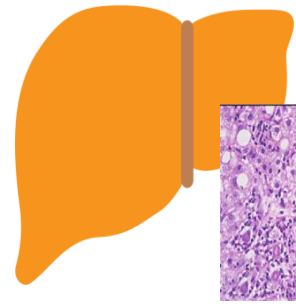


Steatosis
“NAFL”



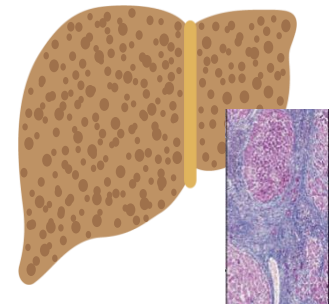
Fatty liver without
inflammation or
hepatocyte
ballooning

Steatohepatitis
“NASH”



Fatty liver with
inflammation and
hepatocyte
ballooning

Cirrhosis



Increasing fibrosis
leading to cirrhosis,
hepatocellular
carcinoma

Worldwide prevalence:

~ 25%

1.50% to 6.45%

A primer NAFLD (régi) diagnosztikus kritériumai

1. **Alkohol kizárható**, mint etiológiai tényező???

($< \text{napi } 20 / 30 \text{ g?}$)

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

2. A steatosis egyéb oka?

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

3. Macrovesicularis steatosis igazolása

Steatosis oka lehet:

alkohol (>20-30 g/nap)

vírushepatitis (HCV GT3)

anyagcsere-betegségek

nem alkoholos zsírmáj (NAFLD)

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

jejunoilealis bypass, vékonybél reszekció,

teljes parenteralis táplálás (TPN)

coeliakia

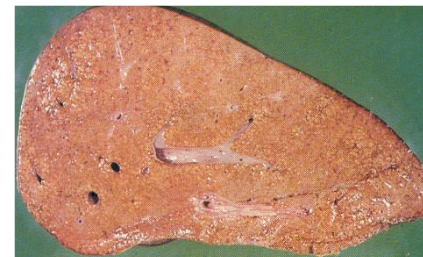
gyulladásos bélbetegség

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 diagnózing

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. Vérkép
9. Cholesterin, HDL, triglicerid
10. Hasi ultrahang (kóros májenzymek esetén)

Differenciál diagnózishoz:

11. Szerum ferritin és transferrin szaturáció?
12. Coeliakia?
13. Pajzsmirigy betegség?
14. Polycystás ovarium szindroma? (POS)
15. Wilson kór?

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 betegeken 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 titer ANA +

CRP ↑ (CV kockázat, NASH?)

CV = cardiovascularis betegség

NAFLD steatosis

Képalkotó diagnosztika

- Ultrahang

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

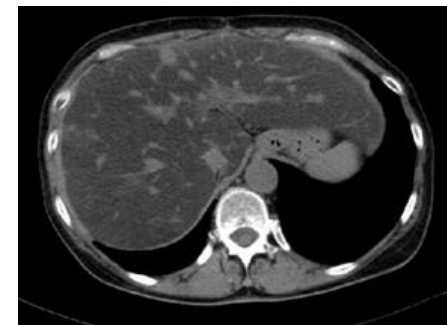
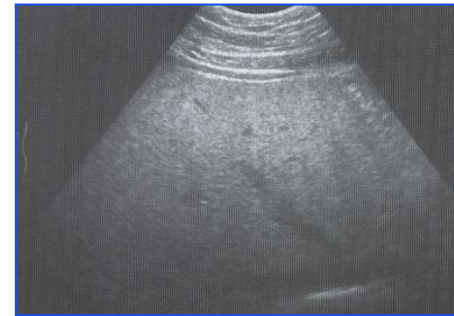
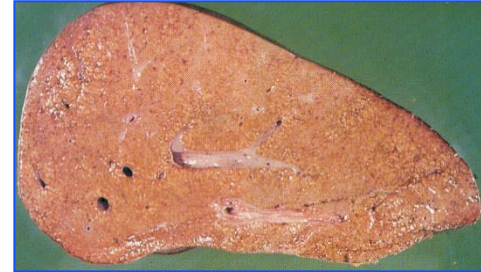
- **CT** hasonló, mint az UH

- **MRI**

- **MRS** Mágneses rezonancia spektroszkópia

- **MRI** proton density fat fraction (MR-PDFF)

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

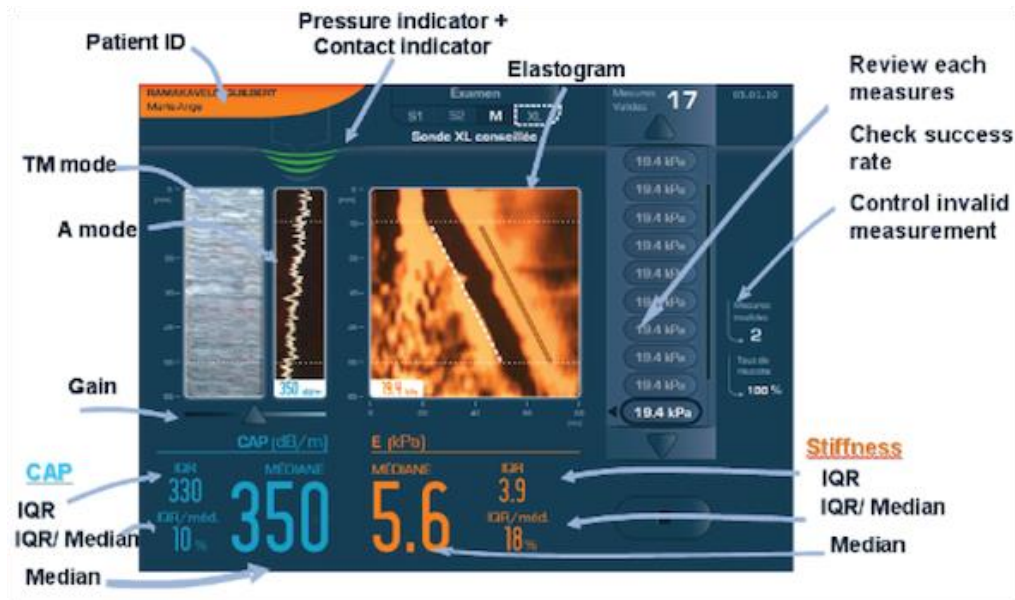


Controlled attenuation parameter

= 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 tömötségeinek vagyis a **fibrosis**nak a mérése is.



NAFLD: steatosis biomarker

Fatty liver index (FLI)

BMI

Norm: 20 - 25

kg/m²

Waist circumference

Norm: 64 - 94

cm ↗

GGT

Norm: 1 - 40

U/L

Triglycerides

Norm: 0 - 1,7

mmol/L ↗

Result:

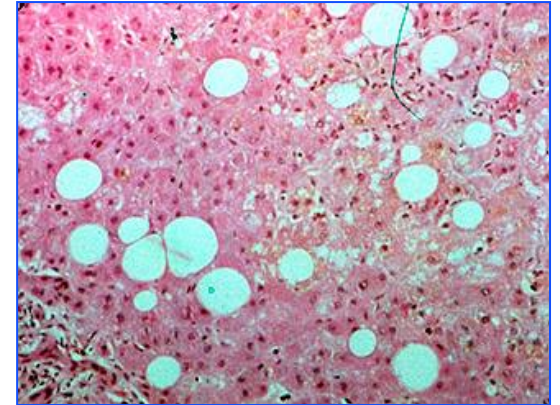
FLI \geq 60: 78% risk of fatty liver

FLI < 20: 91% risk of no fatty liver

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

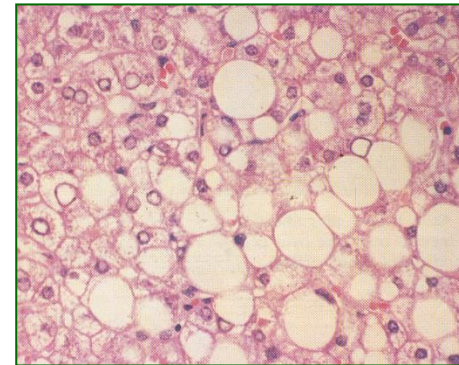
A **fibrosis** stádium megállapítása alapvető!

Steatosis hisztológia

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

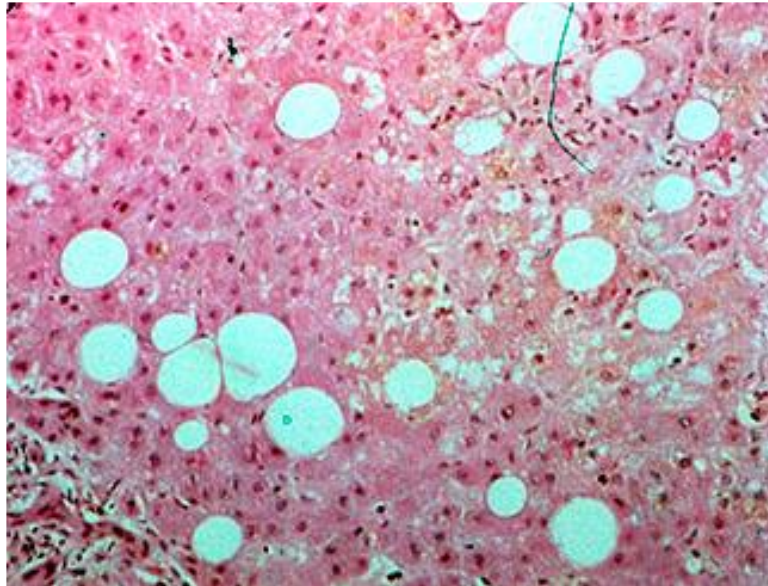
- **Steatosis** **NAFLD-ben**

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



- A késői stádiumban csökken (cirrhosis)

NASH hisztológia



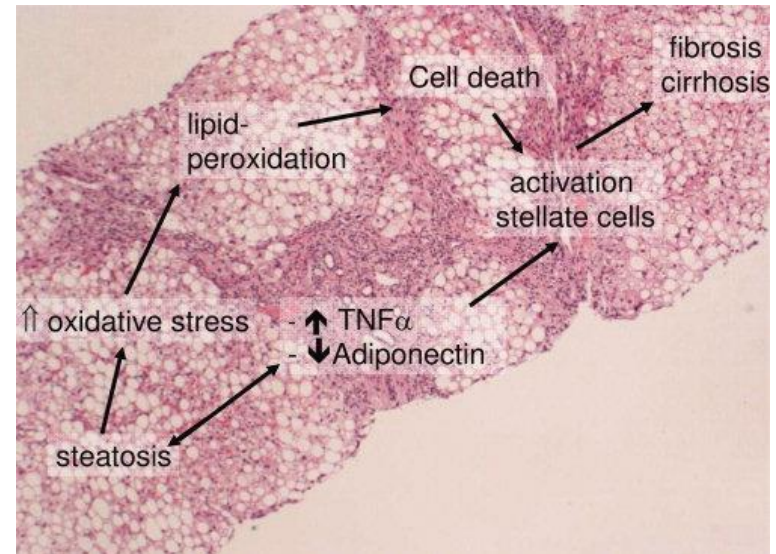
steatosis + gyulladás + ballooning +/- fibrosis

Liver Biopsy: Grading & Staging

Brunt score

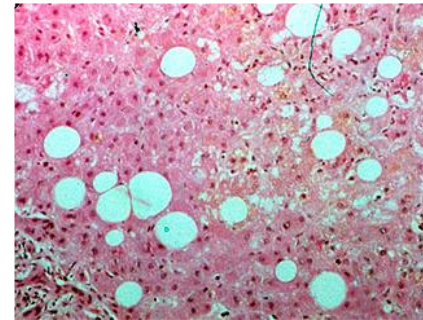
- Steatosis: Mild, moderate or severe
- Inflammation: Mild, moderate, or severe
- Fibrosis:
 - Stage 1: Perisinusoidal/pericellular fibrosis
 - Stage 2: Plus portal fibrosis
 - Stage 3: Bridging fibrosis
 - Stage 4: Cirrhosis

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



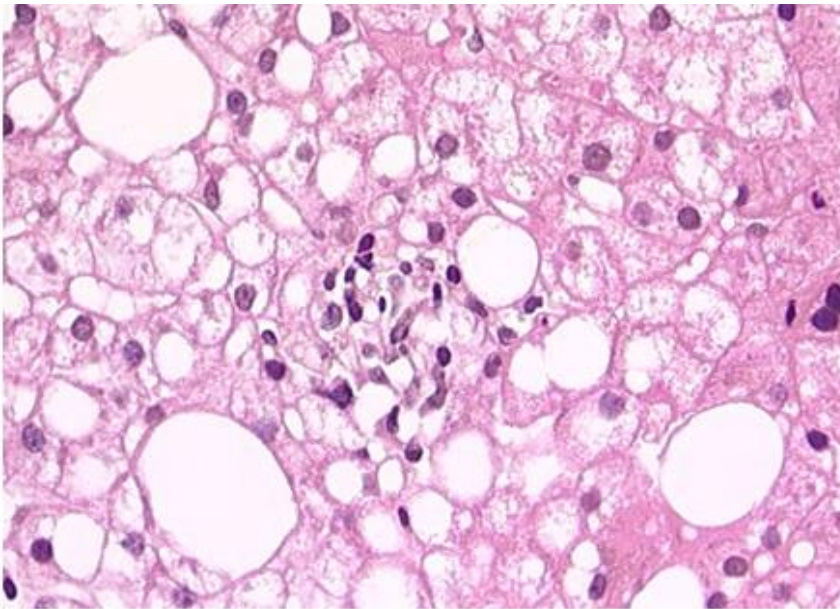
NAS score

- 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

Non alcoholic steatohepatitis (NASH) histology

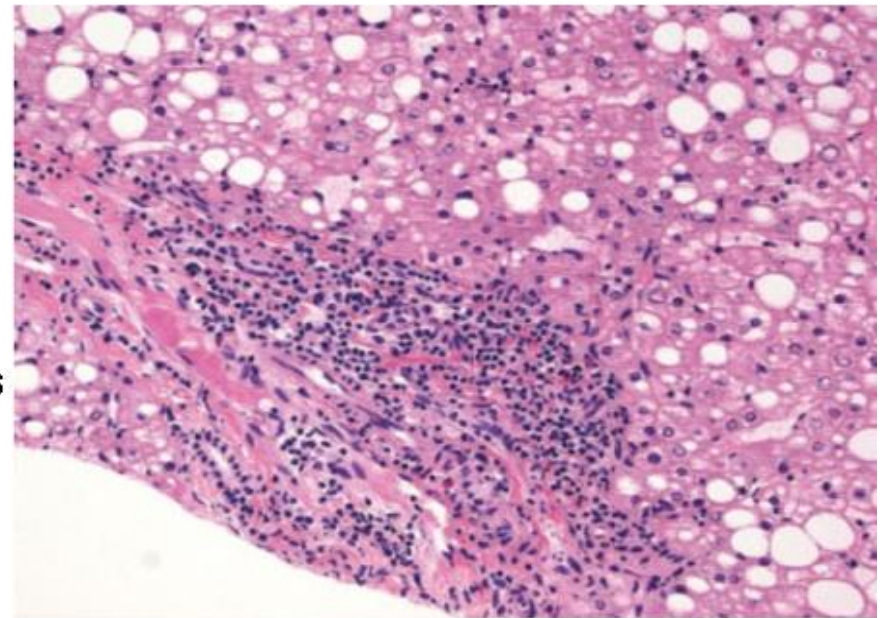


Lobular inflammation :

- usually mild
- Mixed inflammatory cell types
- microgranulomas

Portal inflammation :

- not so rare
- in children and adults
- mild inflammation



- Portal inflammation is a marker of advanced NAFLD (Brunt et al. Hepatology 2009)

NAFLD activity scoring (**NAS**, 0-8) NASH dg : >4

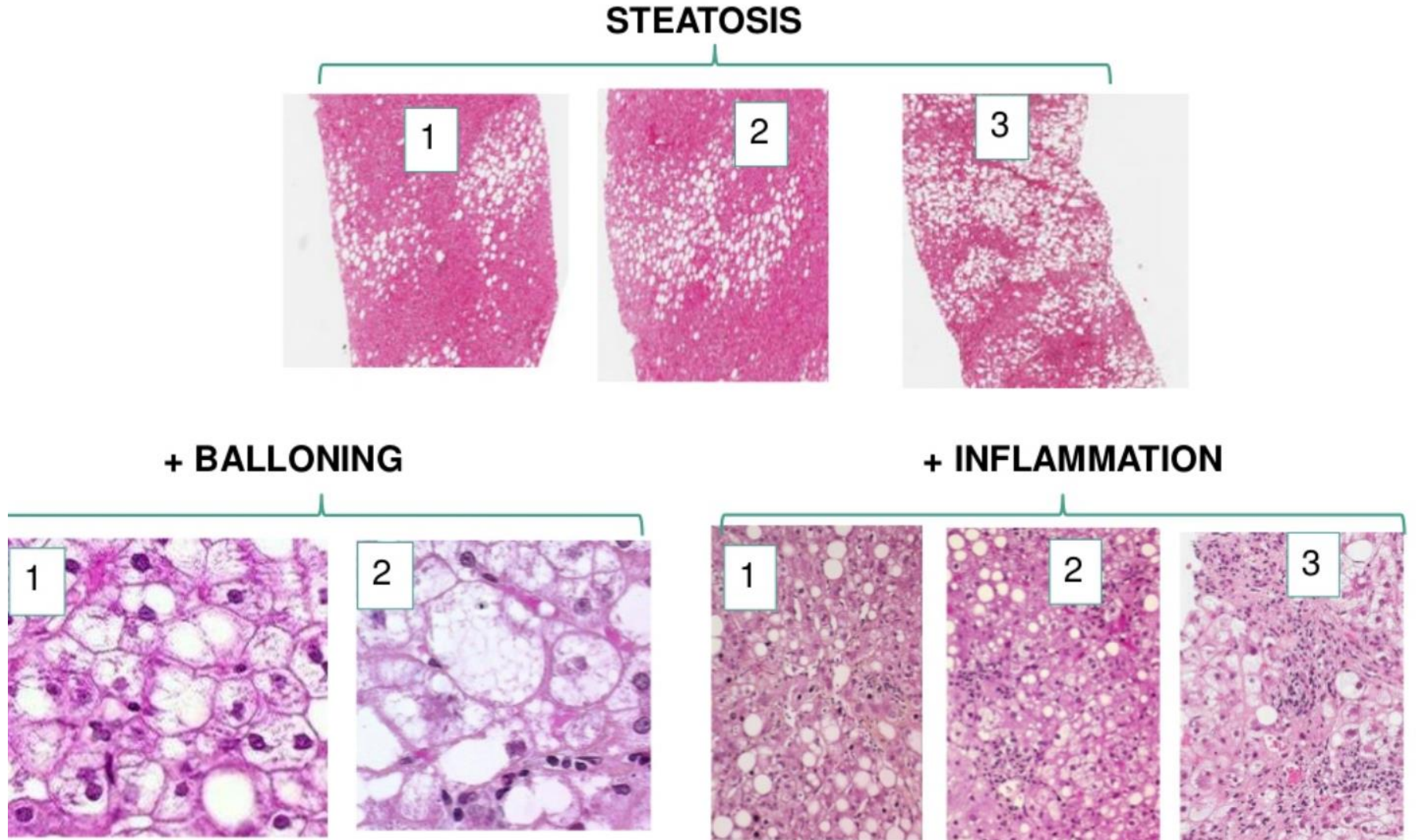


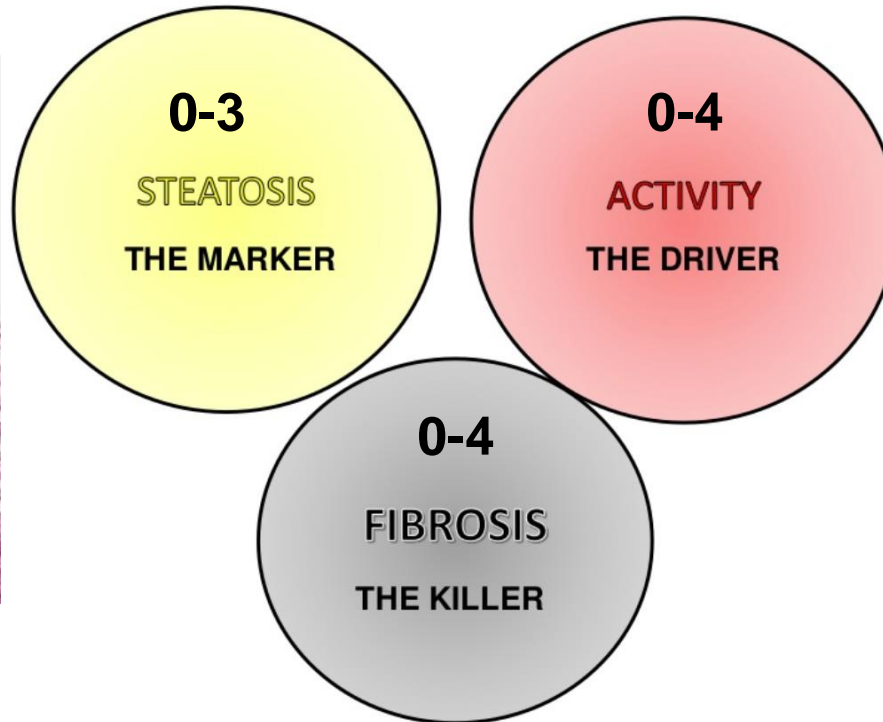
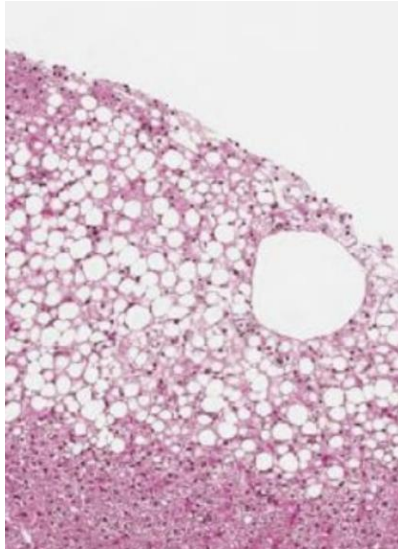
Fig. of Bedossa P 10th Paris Hepatology Conference

Fibrosis stage : 0-4

*Kleiner DE, Brunt EM et al. Hepatology 2005, 41, 1313.
Brunt EM, Kleiner De et al. Hepatology 2011, 53, 810.*

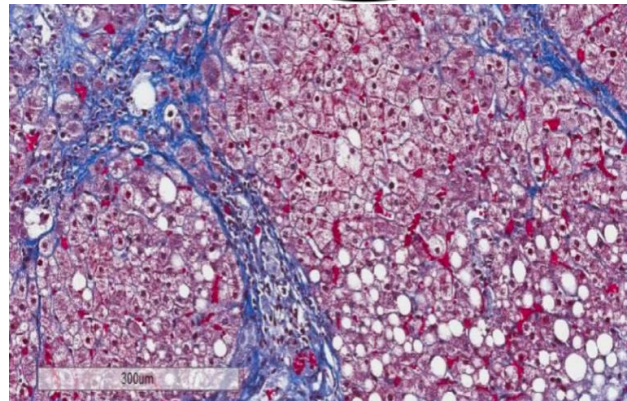
NASH: **Steatosis** – **Activity** – **Fibrosis** score (**SAF**)

S₀₋₃ **A**₀₋₄ **F**₀₋₄



0-2

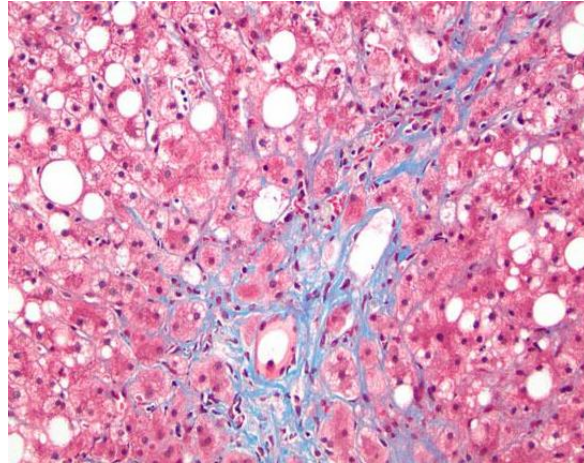
0-2



Bedossa P. 10th Paris Hepatology Conference 2017

Bedossa P. Hepatology 2012; 56: 1751-9.

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?)

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

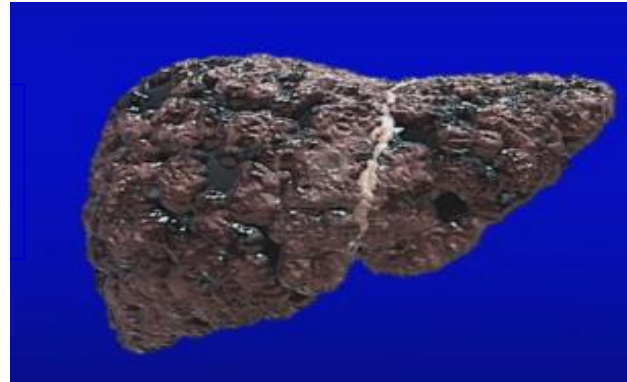
FIB-4, ELF, Hepascore

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



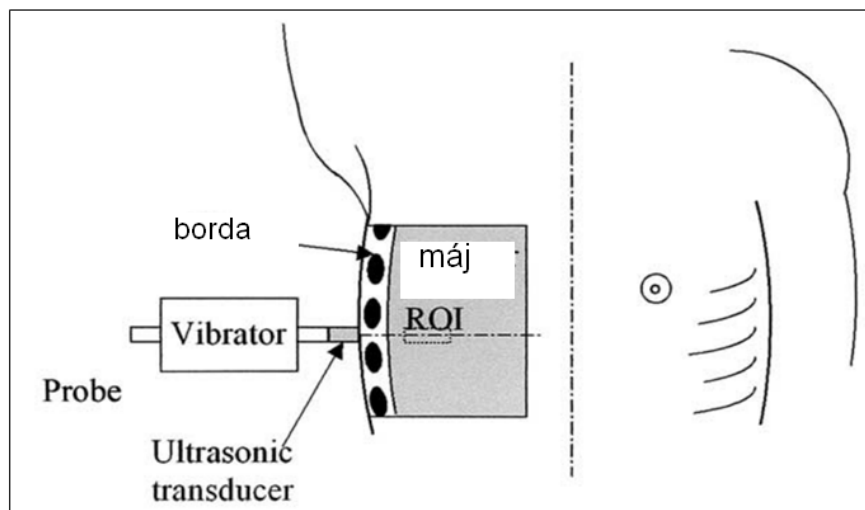
Tranziens elasztográfia

Acoustic radiation
force impulse

Supersonic shear
imaging

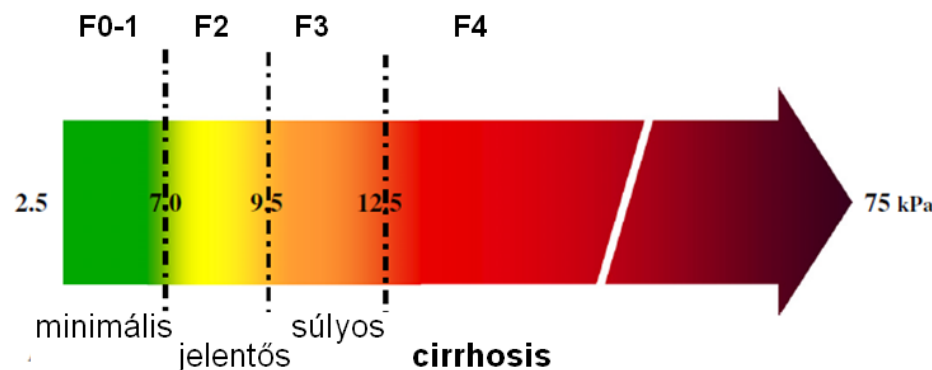
Shear wave
elastography

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.



METAVIR F0-F1 F2 F3 F4

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!)**

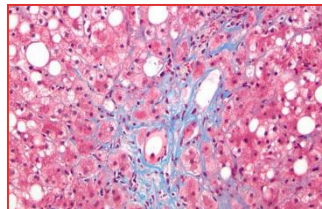
GOT / thrombocyta hányados index (APRI)

APRI score

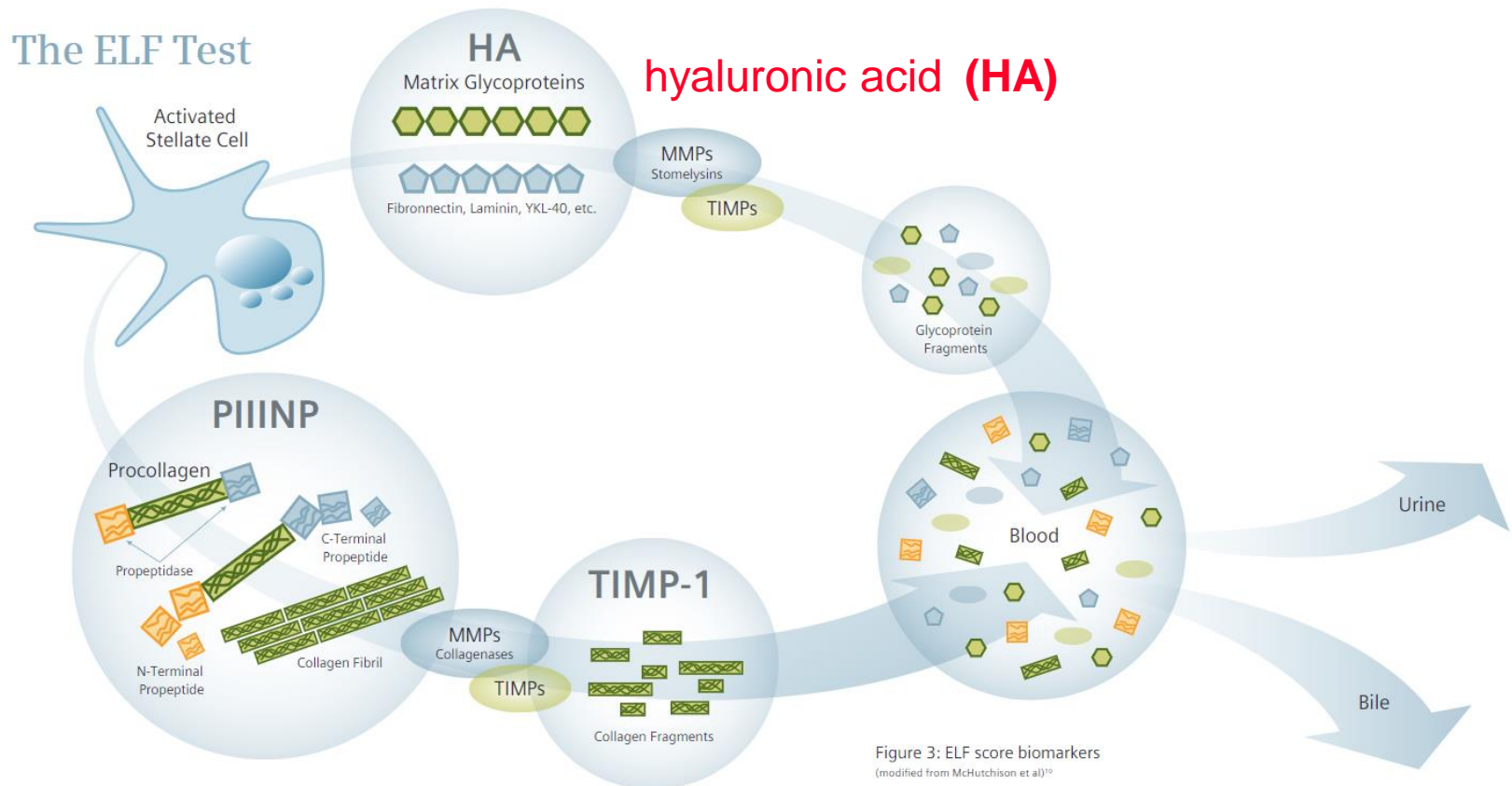
NASH betegekben az APRI score
a hisztológiával összevetve:

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

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



ELF test



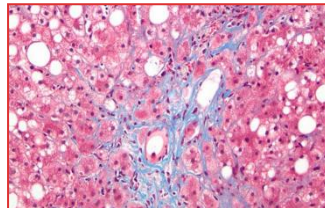
Procollagen III
N-terminal
peptide
(PIIINP)

Tissue inhibitors of
matrixmetalloproteinase-1
(TIMP-1)

Fibrosis-4 (FIB-4)

Online calculator

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



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

NAFLD Fibrosis score (NFS)

Online calculator

Age (years)

BMI (kg/m²)

IGF/diabetes ☐

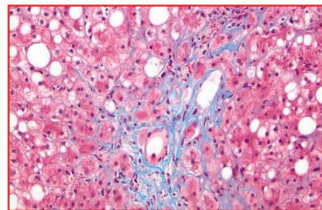
AST

ALT

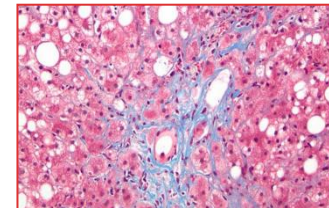
Platelets (x10⁹/l)

Albumin (g/l)

BMI: body mass index
IGF: impaired fasting glucose



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



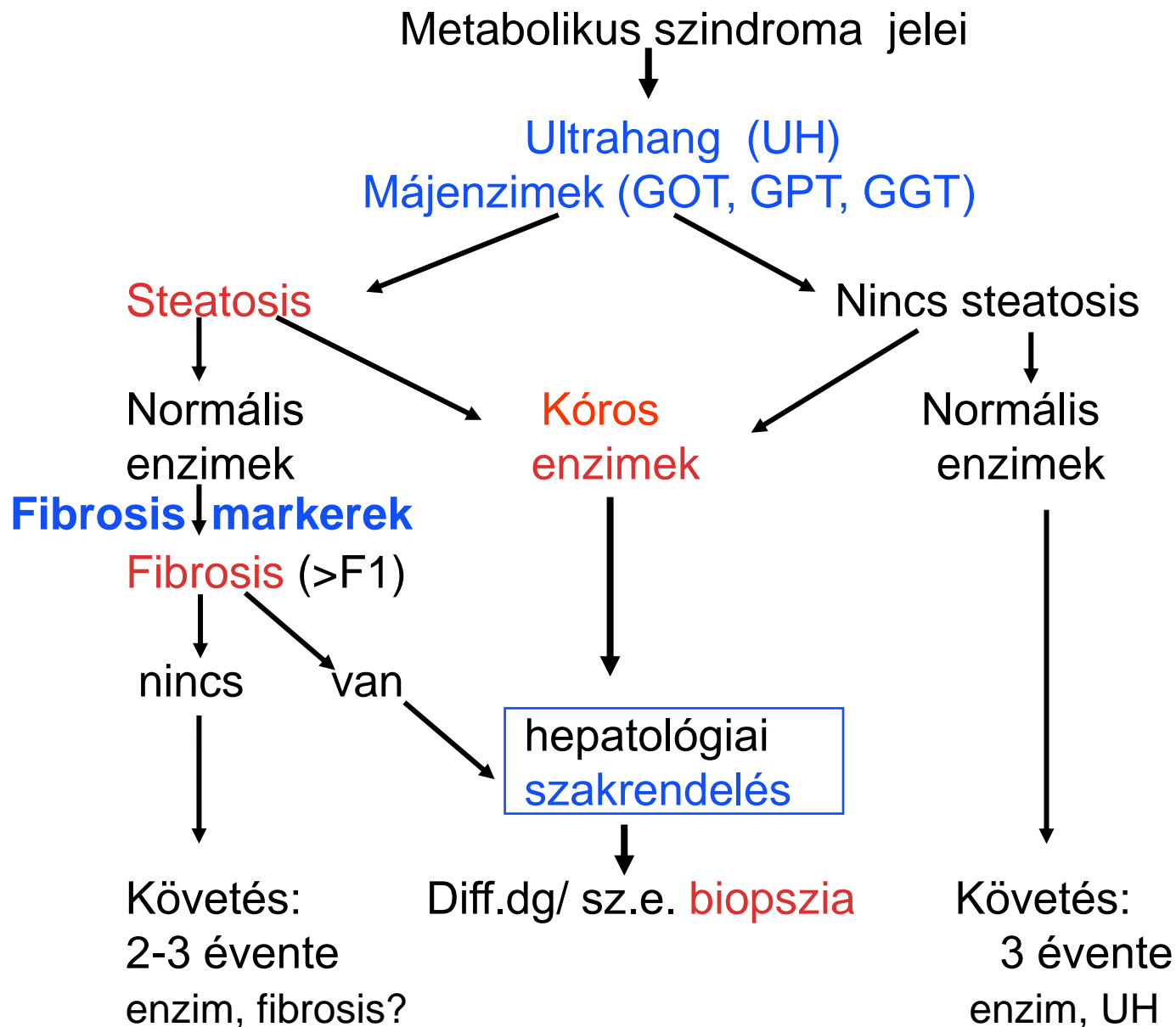
Fibrosis-diagnózis NAFLD-ben

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

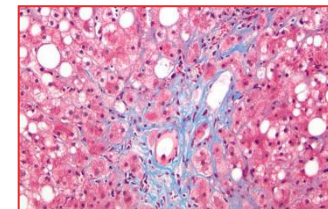
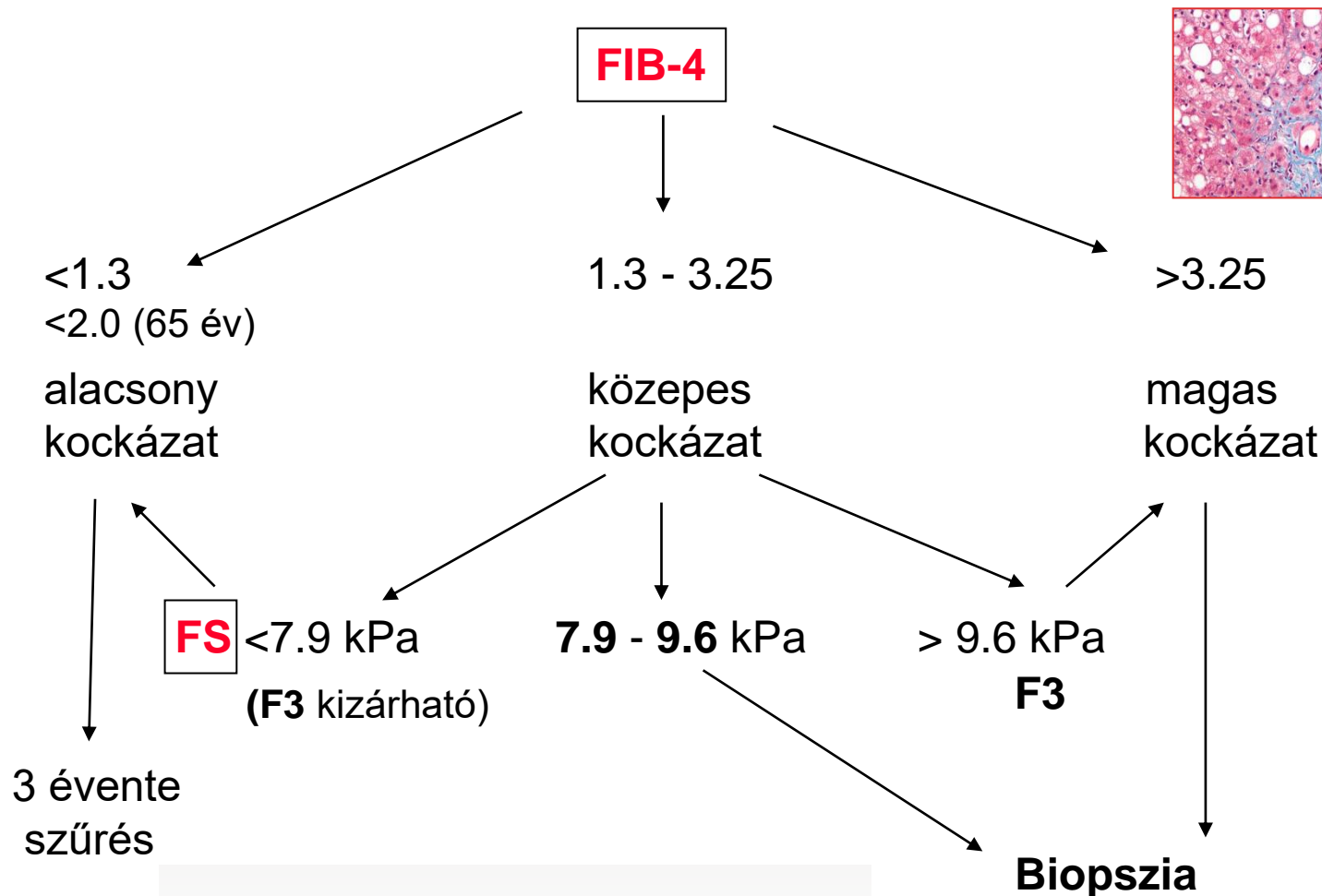
A LS értéket nem befolyásolta sem a steatosis, sem a BMI.

NAFLD-ben **7.9** kPa májtömöttség esetén biopszia javasolt.

NAFLD diagnózis algoritmus



Fibrosis diagnosztika NAFLD-ben: EASL (2018) javaslat alapján

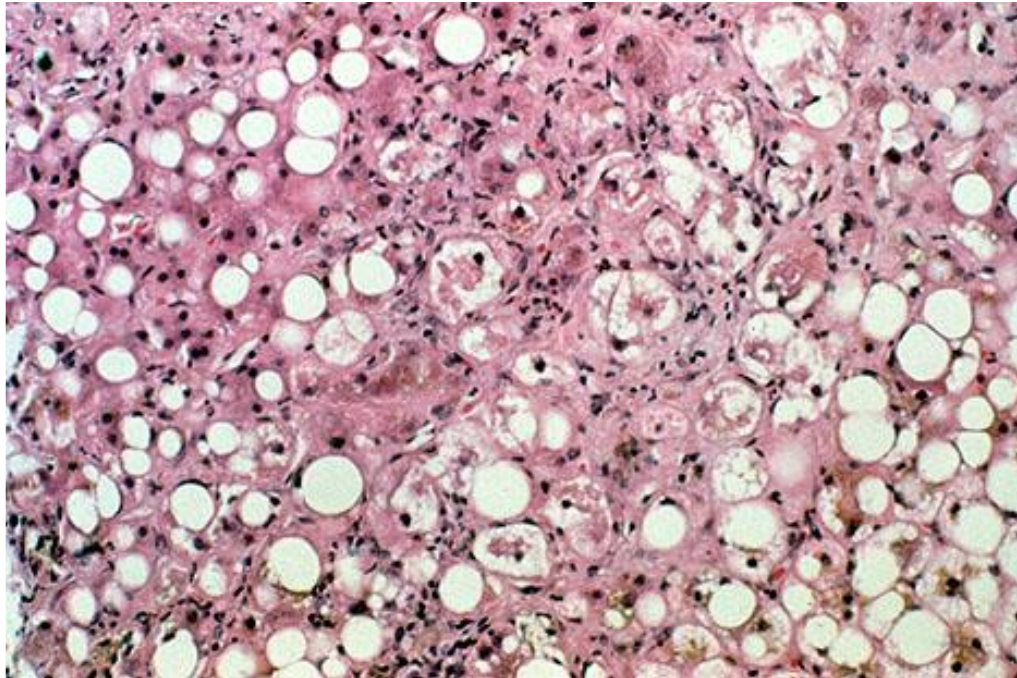


$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age (years)} \times \text{AST Level (U/L)}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}}$$

FS = Fibroscan

Boursier J. et al. J. Hepatol 2019; 71:389-396
Vilar-Gomez E. Chalasani N. J. Hepatol. 2018; 68: 305-315
EASL-CPG NAFLD 2018

NASH-cirrhosis



steatosis + hepatitis + cirrhosis

(a fibrosis előrehaladásával csökken a steatosis)

HCC diagnosztika NASH-ban

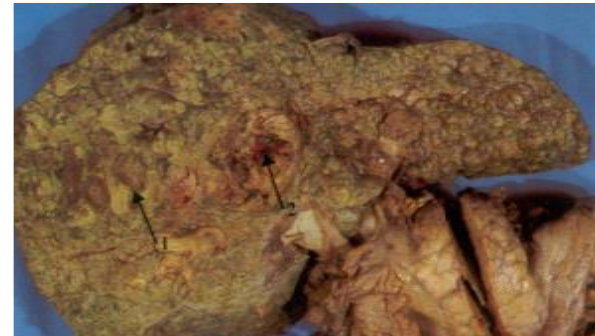
Képalkotók

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

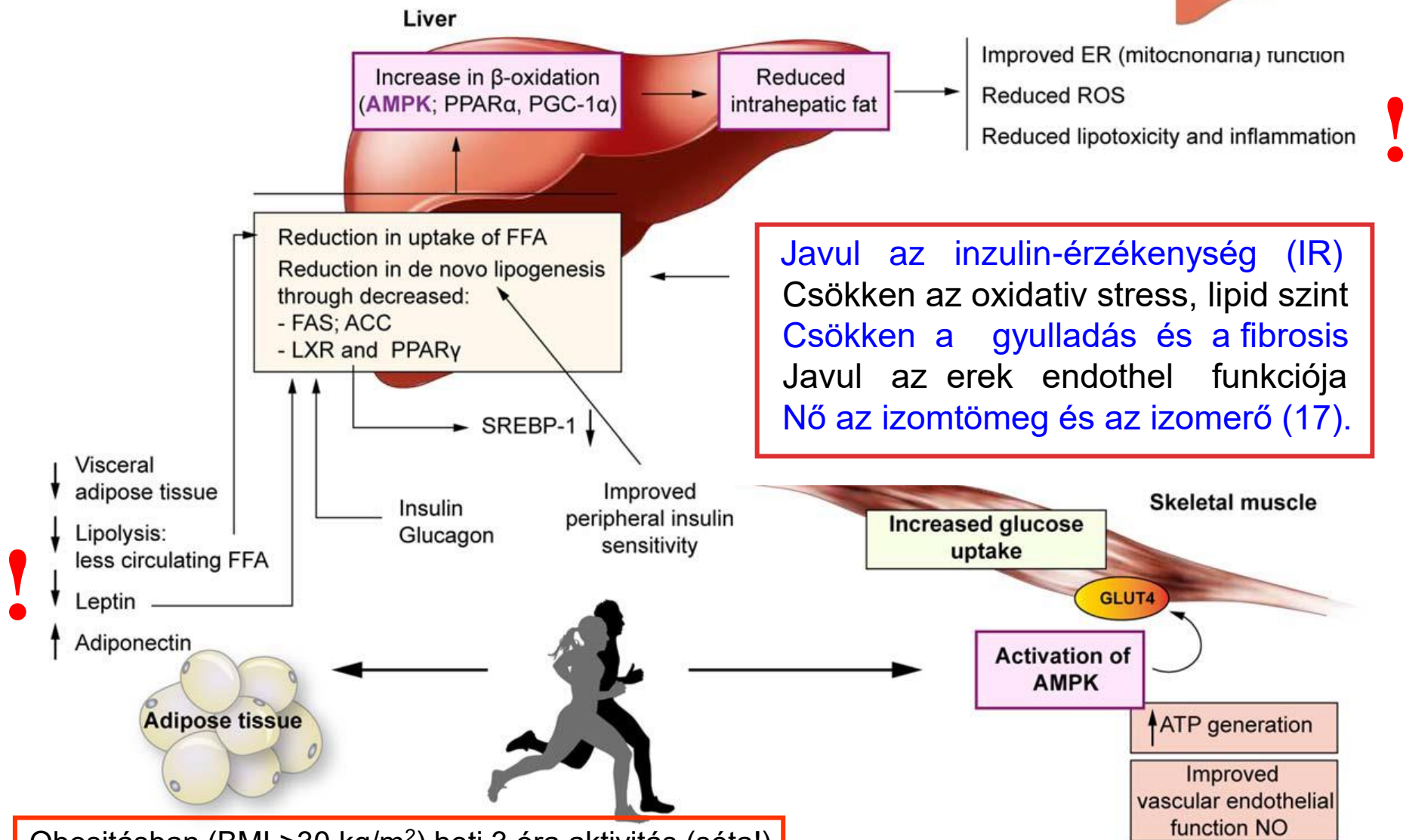
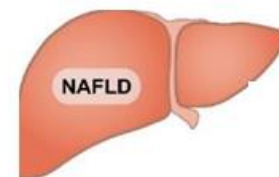
1. Életmód változás
2. Farmakoterápia
3. Súlycsökkentő sebészet



NAFLD kezelés: 1. életmódváltás



I. A fizikai aktivitás hatásai



Obesitásban (BMI >30 kg/m²) heti 3 óra aktivitás (séta!) 25 %-kal csökkenti a májjal kapcsolatos mortalitást (18)

17) Berzigotti A. et al. *Hepatology* 2016;63:1026

18) Simon TG et al. *J. Hepatol* 2020;72:1062-1069

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)
- psychotrénig, 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 és 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 haskörfogat (98 cm \rightarrow 93 cm)
- a BMI (28.6 kg/m² \rightarrow 27.1 kg/m²)



Mediterranean diet for NAFLD

HIGH IN:



MUFA



PUFA



Folate

Fiber

Antioxidants

MEDITERRANEAN DIET

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

LOW IN:

Saturated
Fat



Mekkora testsúly csökkenés szükséges a NASH javulásához ?

**$\geq 10\%$ testsúly
csökkenés^[3]**

**7% testsúly
csökkenés ^[2]**

**5% testsúly
csökkenés^[1]**

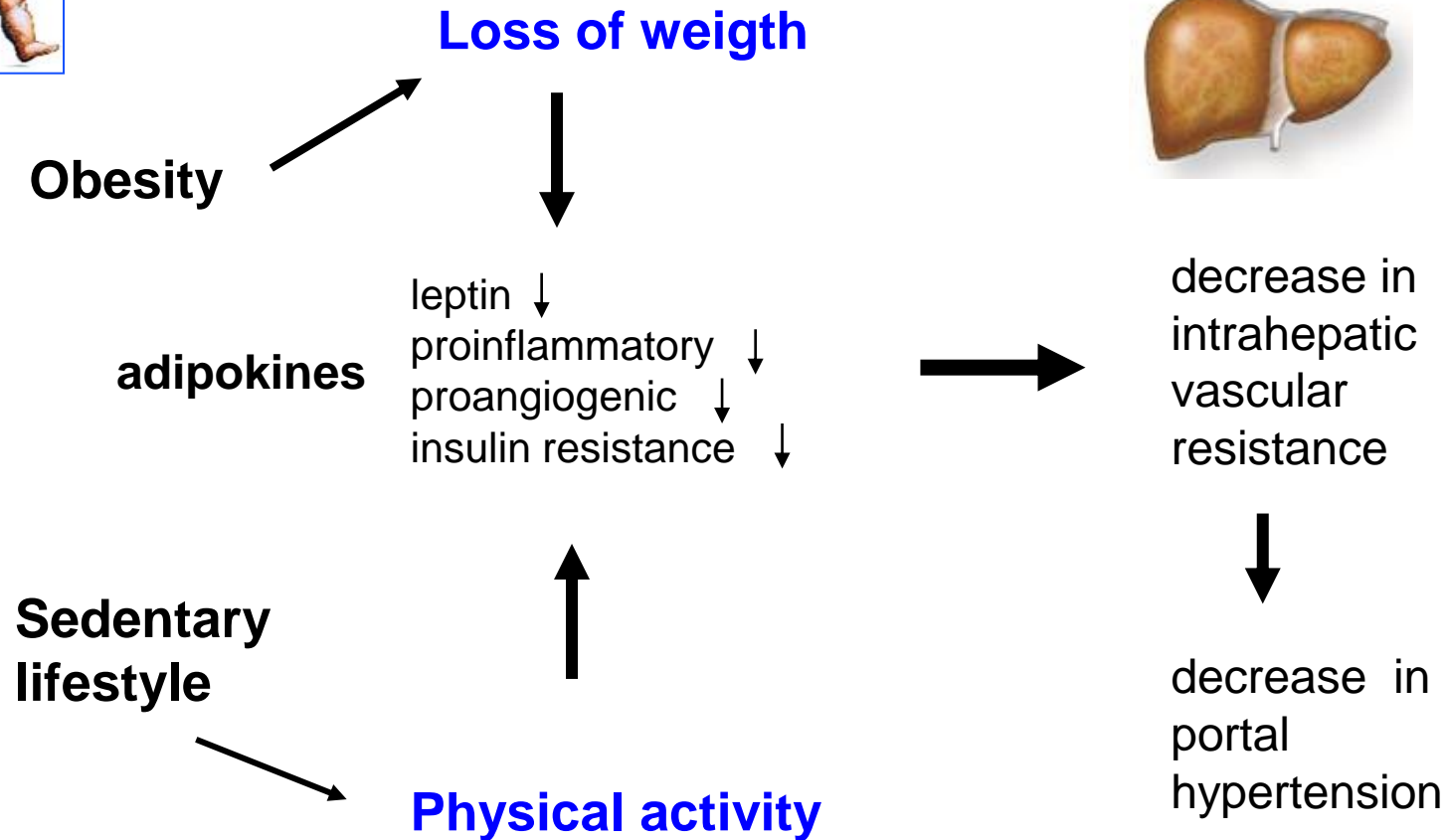


1. Patel NS, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:463-464.
2. Promrat K, et al. *Hepatology.* 2010;51:121-129.
3. Vilar-Gomez E, et al. *Gastronterol.* 2015;149:367-378.





Lifestyle intervention on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity



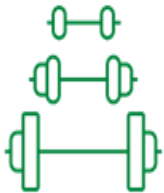
A NASH nem farmakológiai kezelése

Testsúly csökkentés



- 3-5 %-ra javul a steatosis
- 7-10%-ra javul a hisztológia beleértve a fibrosist is

Fizikai aktivitás



- Megelőzi vagy csökkenti a steatosiszt

Súlycsökkentő sebészet



- Megfontolandó elhízott NAFLD/NASH betegekben
HA EGYÉBKÉNT MEGFELELNEK A MŰTÉTI INDIKÁCIÓNAK
- Premature to consider bariatric surgery as an established option to treat NASH

Best to combine hypocaloric diet (reduction by 500-1000 kcal/day) plus exercise, independent of macronutrient composition of diet

NAFLD: 2. Farmakológiai terápia



Kinél szükséges gyógyszeres kezelés NAFLD-ben?

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

Jelenleg még nem megoldott a kezelés
Nincsen törzstényvezett gyógyszer NASH kezelésére

NASH farmakoterápiája

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

Obesitás súlycsökkentő gyógyszeres kezelése

naltrexon/bupropion, lorcaserin, phentermin, topimarat, liraglutid

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

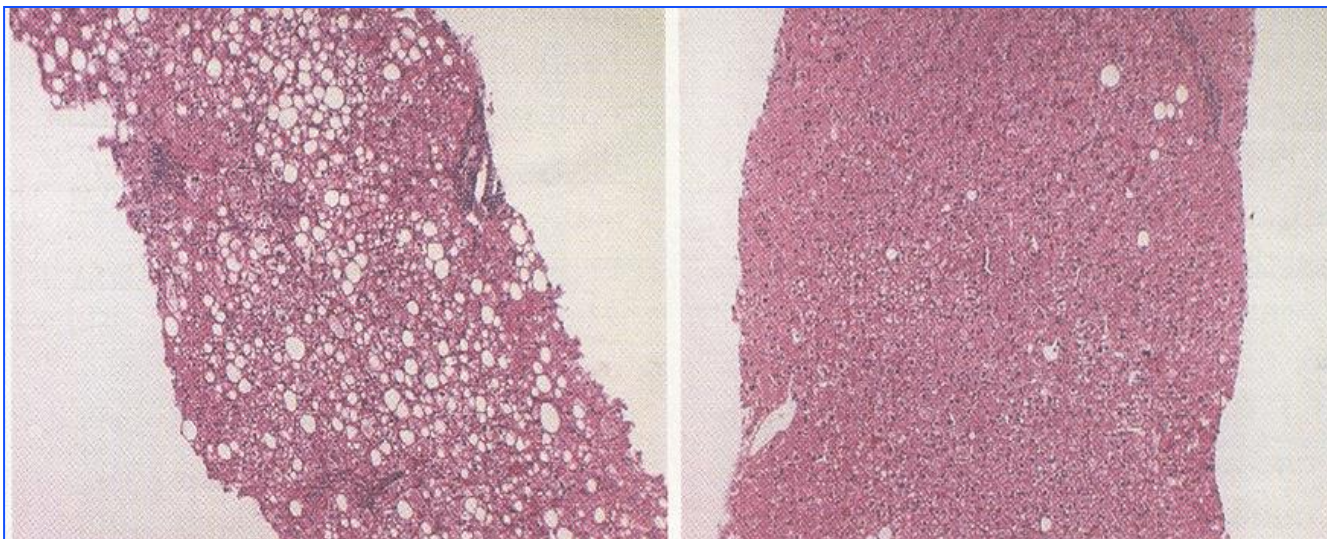
*Alkalmazásuk NAFLD-ben vitatott,
mert nem bizonyított a kórlefolásra kifejtett hatásuk:*

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

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-vitaminra hisztológiailag javult NASH

De: Nem javul a fibrosis és nincs adat hosszú távú hatásra

- Nagy dózisban (800 IU/nap) nő a mortalitás (napi dózis **15 IU!**)
- **nő a vérzéses kockázat** (dózis dependens >400 IU/nap) (1)
- Idősekben növeli a **prostata rák kockázatát** (2)
- Növeli a **hemorrhagiás stroke kockázatát**,
- de védhet az ischemiás stroke-al szemben? (3)

Mérlegelendő:

- **Nem cukorbeteg**, biopsziával igazolt **NASH**-ben

Nem javasolt :

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

Nincs adat: diabetes, cirrhosis

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

Pioglitazon és NASH

peroxisoma proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) ligand

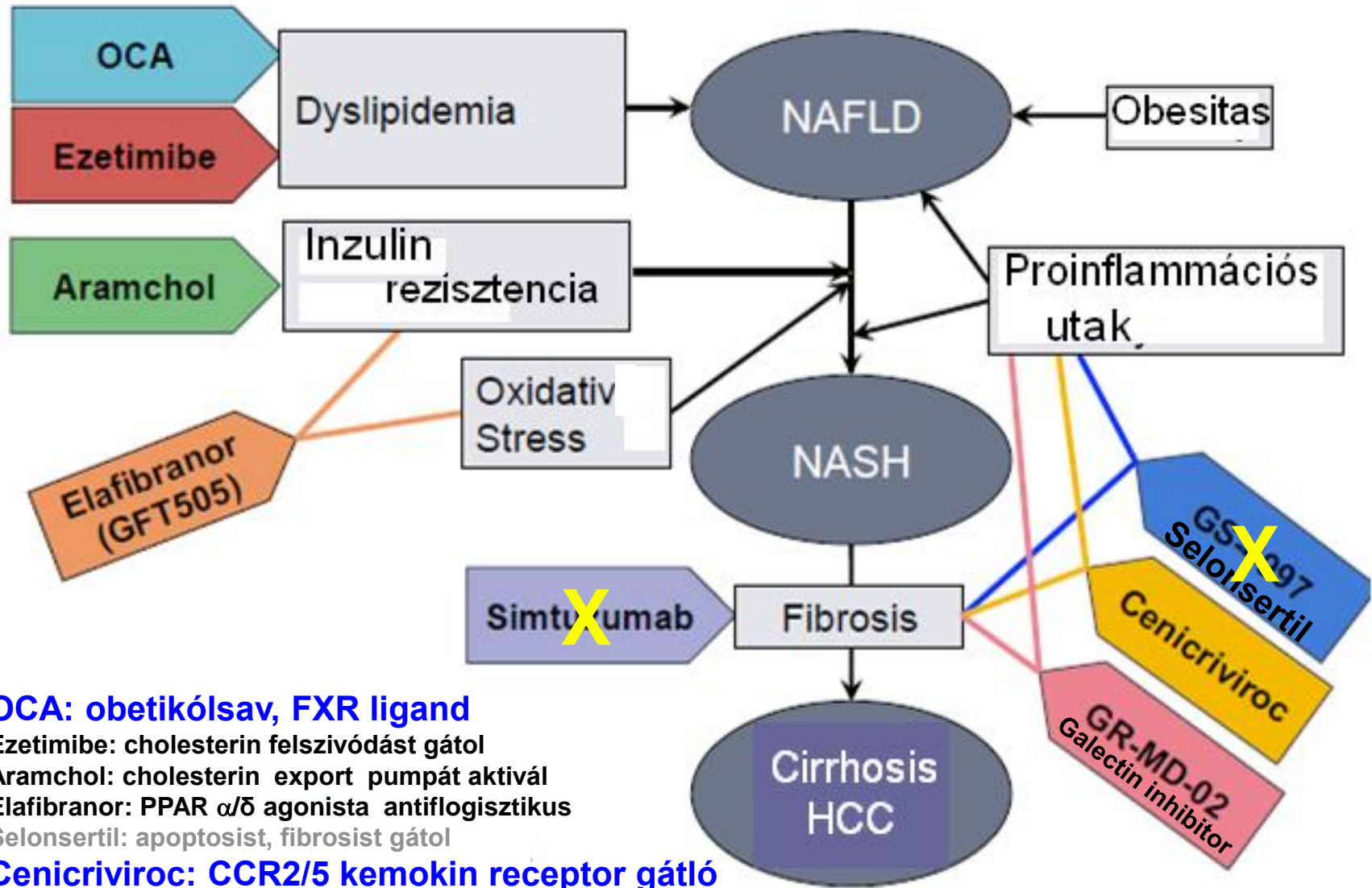
Csökkenti inzulinrezisztenciát és a gyulladást

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

Monitorizálás:

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

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

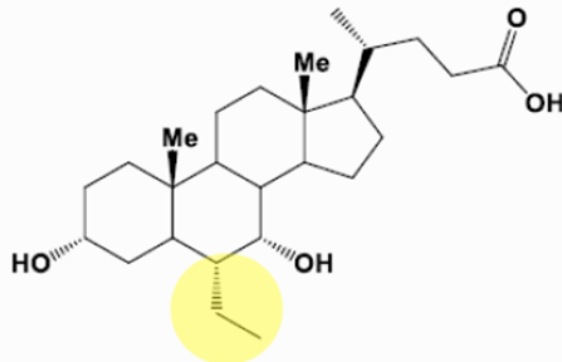
Galectin-inhibitor: angiogenezist, gyulladást gátol

Simtuzumab: lizil-oxidáz gátló, fibrosist csökkent

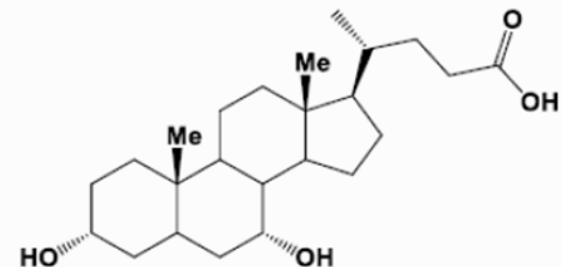
Farnesoid X receptor (FXR) agonista: obeticholsav

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

Obeticholsav
6a-ethyl chenodeoxycholsav



CDCA
Chenodeoxycholsav



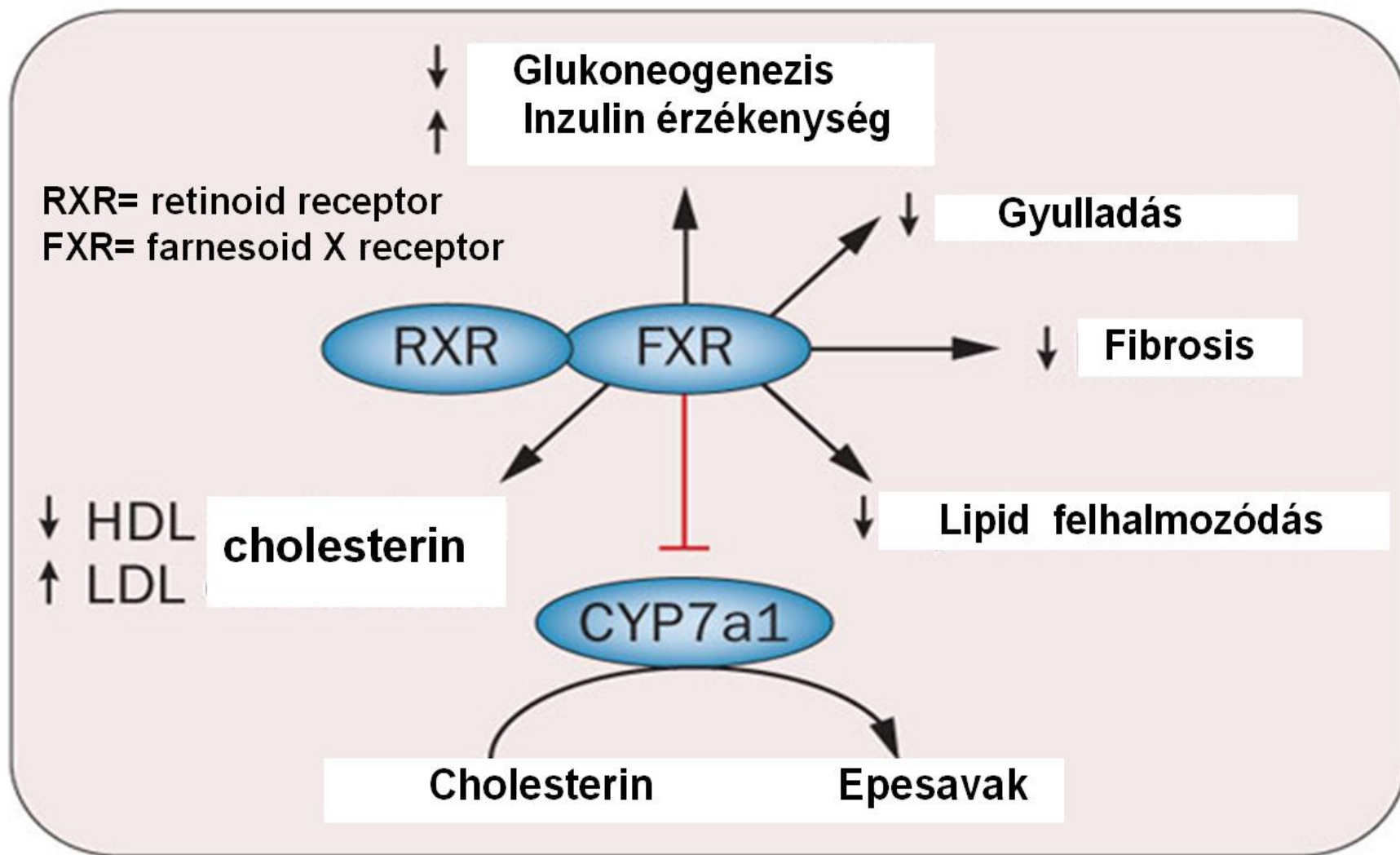
**FXR EC₅₀
agonista**

0.099 mM

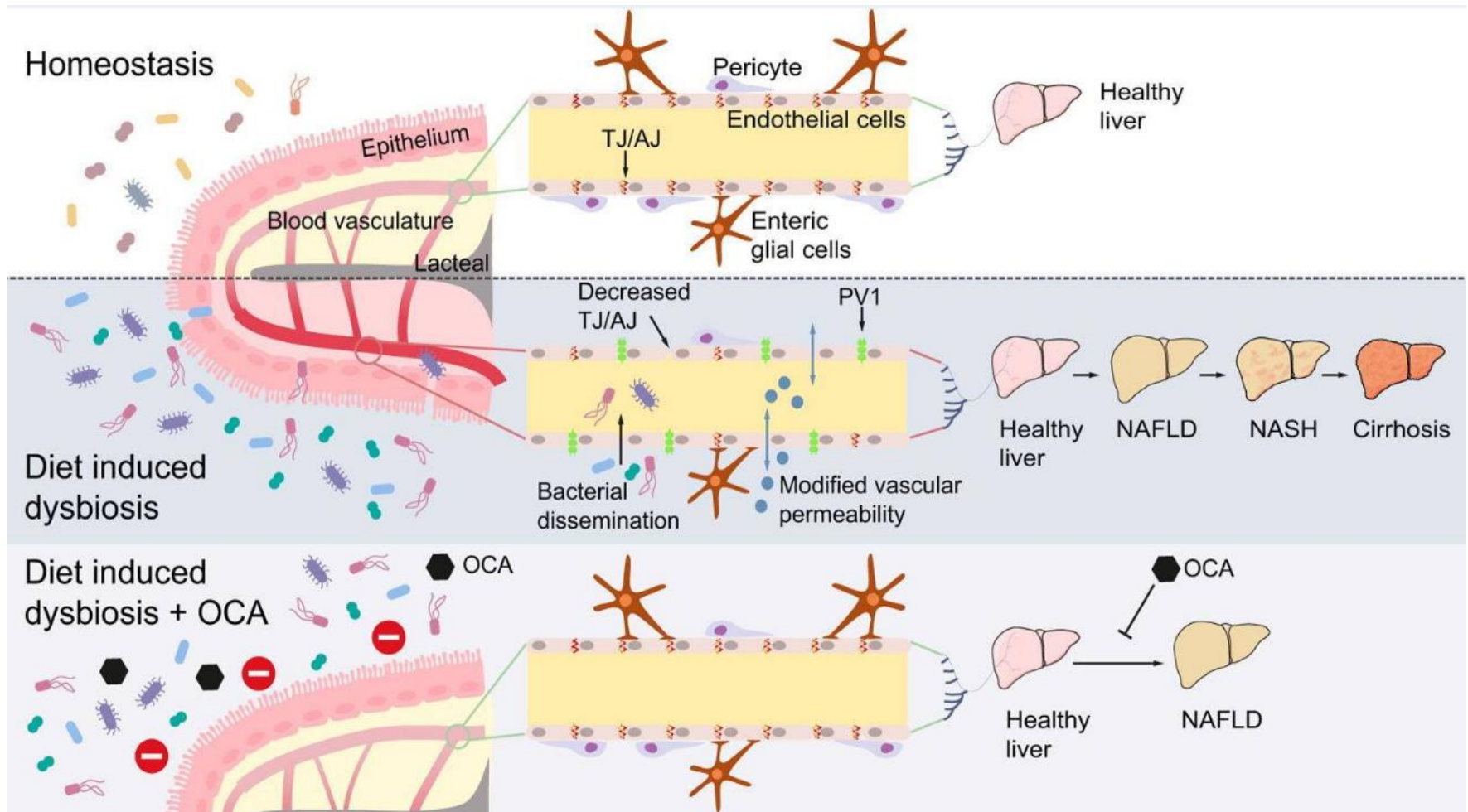
8.66 mM

~ 2 log ↑ FXR agonista hatás

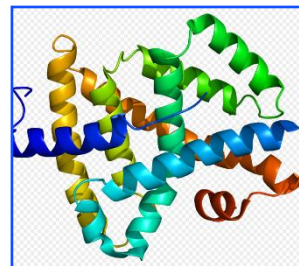
FXR agonista: Obeticholsav hatásai



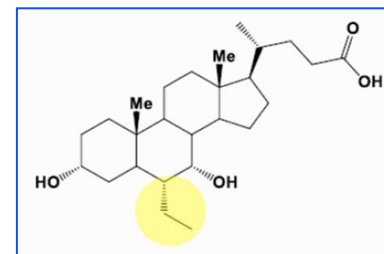
Gut vascular barrier disruption in NASH



**Inhibiting gut vascular barrier disruption prevents the development of NASH.
Obeticholic acid can control gut vascular barrier disruption both
in a preventive and therapeutic way.**



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

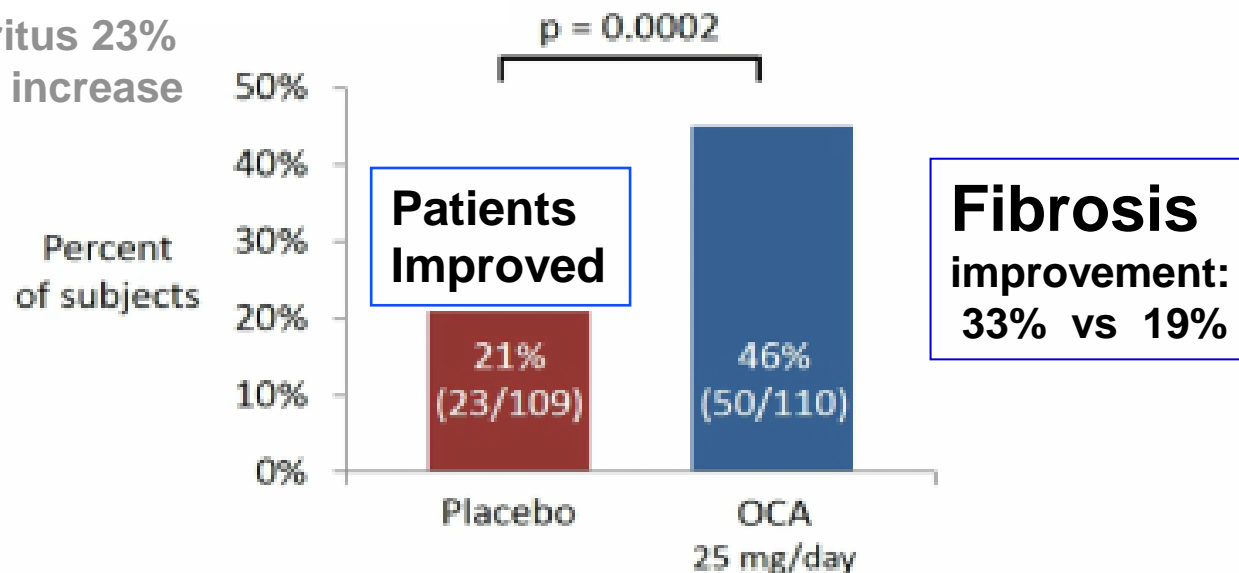
November 7, 2014

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

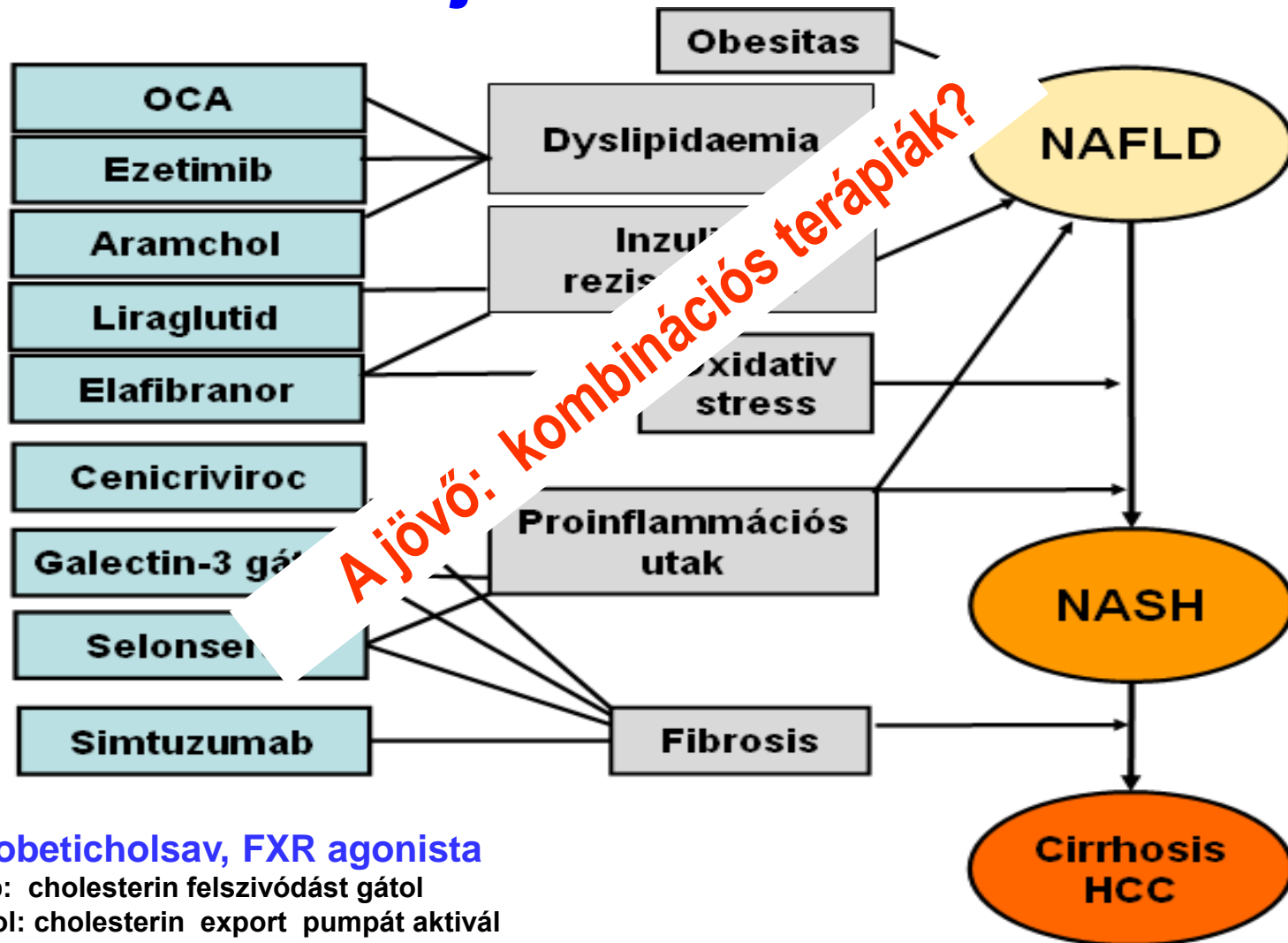
NASH treatment with Obeticholic acid

72 weeks 25 mg/day OCA (n=110) vs placebo (n=109)

- 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



A jövő?



OCA: obeticholsav, FXR agonista

Ezetimib: koleszterin felszívódást gátol

Aramchol: koleszterin export pumpát aktivál

Liraglutid: GLP1 analóg, inkretin

Elafibranor: PPAR α/δ agonista antiflogisztikus

Selonsertil: apoptosist, fibrosist gátol

Cenicriviroc: CCR2/CCD5 kemokin receptor gátló

Galectin-inhibitor: angiogenezist, gyulladást gátol

Simtuzumab: lizil-oxidáz gátló, fibrosist csökkent

Conclusio

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

A NAFLD diagnózisa 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 cirrhosis nélkül kifejlődő HCC

A NASH progressziója gátolható.

