

# Využitie neinvazívnej diagnostiky pri pacientoch v riziku metabolicky asociovannej tukovej choroby pečene

M. Rác

## Súhrn

Nový názov najčastejšieho ochorenia pečene postihujúceho takmer miliardu ľudí je vyjadrením snahy o definovanie metabolickej povahy nealkoholovej metabolickej tukovej choroby pečene (metabolic associated fatty liver disease – MAFLD). Definícia je vyjadrením metabolickej poruchy. Jej kritériá zahŕňajú dôkaz pečenej steatózy a jednej z nasledujúcich podmienok: nadváha alebo obezita, diabetes mellitus 2. typu (DM2T) alebo dôkaz metabolickej dysregulácie napriek normálnej váhe. MAFLD posúva toto časté ochorenie späť do medicínskej reality a bližšie k patofyziologickému fundamentu, ktorým je inzulínová rezistencia. MAFLD predstavuje pečenej manifestáciu metabolického syndrómu a globálne reprezentuje najčastejšie chronické ochorenie pečene. Alterácia a dysregulácia príjmu, tvorby, spracovania, oxidácie a využitia mastných kyselín predstavuje základný krok pri vzniku MAFLD. V prípade poškodenia pečene nekroinflammáciou ide o progresívnu formu ochorenia – nealkoholovú steatohepatitídu (NASH) s rizikom fibrogenézy, ktorá vedie k cirhóze a jej komplikáciám. Jednoznačnú diferenciáciu jednoduchej steatózy (NAFL) od steatohepatitídy (NASH) poskytuje biopsia pečene. Štádium pečenej fibrózy je najzávažnejší prognostický ukazovateľ. V diagnostike steatózy a fibrózy aktuálne preferenčne využívame sekvenčné radenie neinvazívnych testov a metodík založených na antropometrických údajoch a biomarkeroch. Prítomnosť pokročilej pečenej fibrózy identifikuje rizikových pacientov vyžadujúcich intenzívny diagnostický a terapeutický prístup.

## Kľúčové slová

MAFLD – NASH – obezita – tuková choroba pečene – fibróza

## Summary

**Use of non-invasive diagnostics in patients at risk of metabolic associated fatty liver disease.** The new name for the most common liver disease, which affects almost a billion people, is a representation of the effort to define the metabolic nature of non-alcoholic metabolic fatty liver disease (metabolic associated fatty liver disease – MAFLD). This definition is an expression of a metabolic disorder. Its criteria include evidence of hepatic steatosis and one of the following conditions: excess body weight or obesity, type 2 diabetes mellitus (T2DM) or evidence of metabolic dysregulation despite normal weight. MAFLD returns this common condition back into the medical reality and closer to the pathophysiological foundation – the insulin resistance. MAFLD is the liver manifestation of the metabolic syndrome and is the most common chronic liver disease globally. Alteration and dysregulation of fatty acid supply, production, processing, oxidation and utilization is a fundamental step in the development of MAFLD. In case of liver damage by necroinflammation, it is a progressive form of the disease – non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with the risk of fibrogenesis, which leads to cirrhosis and its complications. Liver biopsy provides a clear differentiation of simple steatosis (NAFL) from steatohepatitis (NASH). The liver fibrosis stage is the most serious prognostic indicator. In the diagnosis of steatosis and fibrosis, we currently prefer the use of sequential non-invasive tests and methodologies based on anthropometric data and biomarkers. The presence of advanced liver fibrosis identifies at-risk patients requiring an intensive diagnostic and therapeutic approach.

## Key words

MAFLD – NASH – obesity – fatty liver disease – fibrosis

## ÚVOD

Zaužívaný názov nealkoholová tuková choroba pečene/steatohepatitída (NAFLD/NASH) používajú patológovia a klinici už dlhé desaťročia, lebo NAFLD oplýva mnohými histopatologickými znakmi, ktoré pripomínali alkoholovú chorobu pečene (ALD) [1].

Ochorenie definovali charakteristické histologické znaky pri neprítomnosti vý-

znamného príjmu alkoholu. Medzi spoločné znaky spájajúce tieto rozdielne ochorenia patria histologické vlastnosti v zmysle steatózy, steatohepatitídy, fibrózy a Malloryho teliesok. Ostatné klinické a laboratórne aspekty sa odlišujú diametrálne. Prvý popis vzťahu NAFLD a DM2T sa datuje do roku 1970 [2]. Vtedy Beringer a Thaler popísali histopatologické zmeny na pečeni u pacientov

s diabetom. Potvrdili, že steatóza pečene sa vyskytla u 75 % diabetikov 2. typu a až 2,6 % z nich malo pečenej cirhózu. Prvý raz pojem NASH použili Ludwig et al roku 1980, keď potvrdili u obéznych diabetikov nekroinflamačné zmeny parenchýmu pečene [1]. Asociácia týchto dvoch patologických stavov sa v nasledujúcich dekádach nebrala do úvahy. Vedci nevedeli objasniť, ako pri nealko-

holovej tukovej chorobe pečene vzniká v pečeni zápal. Až Day a James priniesli teóriu dvoch úderov, v ktorej predpokladali, že oxidatívny stres bez ohľadu na pôvod je spúšťačom nekroinflamačných zmien v parenchýme [3]. Inzulínovú rezistenciu priniesli do hry Marchesini et al. V prelomovej práci popisali spojitosť medzi NAFLD a inzulínovou rezistenciou za pomoci HOMA (homeostasis model assessment) [4]. Svojou prácou dokázali, že pacienti s NAFLD majú hepatálnu inzulínovú rezistenciu. Táto práca tvorí substrát tvrdenia, že NAFLD sa musí považovať za prejav metabolického syndrómu [5]. Nová definícia ochorenia MAFLD je vyjadrením metabolickej poruchy. Jej diagnostické kritériá zahŕňajú dôkaz pečeňovej steatózy a jednej z nasledujúcich podmienok: nadváha alebo obezita, diabetes mellitus 2. typu (DM2T) alebo dôkaz metabolickej dysregulácie napriek normálnej váhe. Hlavný patofyziologický mechanizmus v rozvoji a progresii MAFLD je alterácia metabolizmu glukózy, lipidov pri poruche sekrécie inzulínu a inzulínovej rezistencii, čo vysvetľuje blízku spojitosť oboch ochorení.

## EPIDEMIOLOGIA

MAFLD je ochorením s rastúcou prevalenciou. Nakoľko postihuje odhadom miliardu ľudí, dopady sú nielen zdravotnícke, ale aj sociálne a ekonomické. Obavu vzbudzuje najmä neustále sa zvyšujúci počet postihnutých detí a adolescentov. Tento fakt v súvislosti s pečeňovými, kardiovaskulárnymi a onkologickými následkami bude predstavovať enormnú záťaž do budúcnosti pre zdravotný systém [6,7]. So vzostupom prevalencie obezity, DM2T (diabesity) a nárastom počtu komponentov MS narastá priamoúmerne aj prevalencia MAFLD. Prevalencia je cca 2-násobne vyššia u mužov. Prevalencia v bežnej populácii sa vyskytuje na úrovni cca 30–35 % [8], u pacientov s DM2T je prítomná až v 70 %. Rovnako zvýšená je aj u obéznych pacientov. Postihnutí majú recipročne zvýšené riziko vzniku DM2T. Prevalencia NASH dosahuje v rozvinu-

tých krajinách približne 2–6 % [9]. Diabetes, obezita a dyslipidémia sú principiálne faktory spájané s MAFLD, ktorá sa považuje za pečeňovú expresiu metabolického syndrómu. MAFLD predstavuje proporčne významnú príčinu pečeňovej cirhózy a jej komplikácií, vrátane zlyhávania pečene a vzniku hepatocelulárneho karcinómu. Mortalita pacientov s MAFLD je oproti bežnej populácii významne vyššia [10]. Najčastejšími príčinami mortality sú kardiovaskulárne ochorenia, neoplázie a na treťom mieste pečeňové komplikácie.

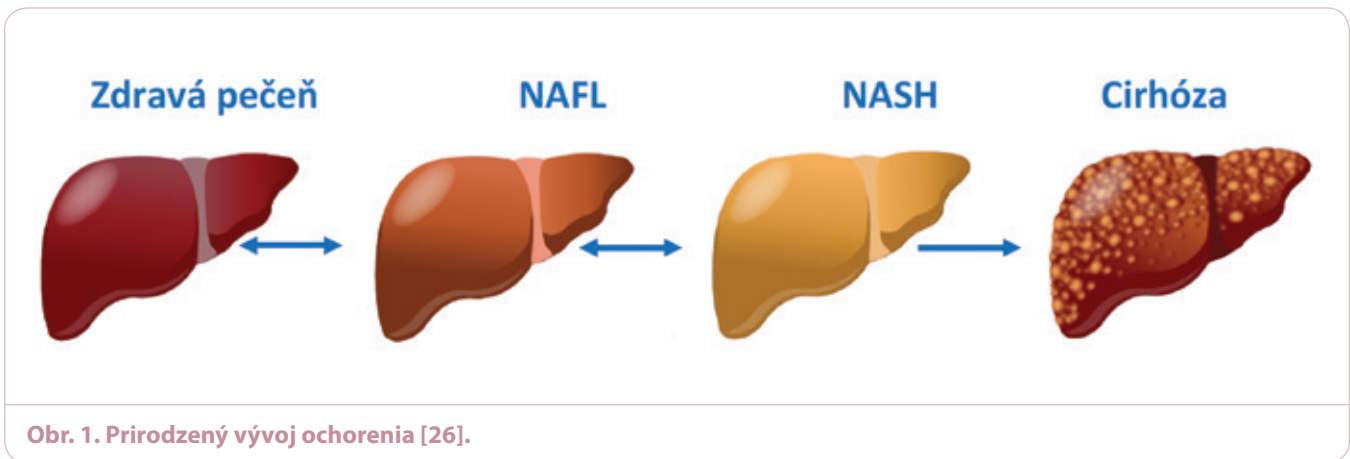
## PATOGENÉZA MAFLD

Patogenetickým faktorom spájajúcim obezitu, DM2T, artériovú hypertenziu (AH), dyslipidémiu (DLP) a endotelovú dysfunkciu s MAFLD je inzulínová rezistencia (IR). Alterovaný metabolizmus glycidov, lipidov a inzulínová rezistencia a sekrécia sú spoločným menovateľom MAFLD a DM2T. IR je prítomná nielen v pečeni (hepatálna IR), ale aj v tukovom tkanive a svaľe. V jej dôsledku dochádza k nedostatočnej supresii hepatálnej tvorby glukózy a k lipolýze v tukovom tkanive, ktoré vedú k zvýšenej koncentrácii glukózy nalačno a voľných mastných kyselín (FFA), čím priamo zvyšujú riziko DM2T. Základným patologickým procesom pri vzniku MAFLD je akumulácia tuku v parenchýme pečene. Patogenéza tohto procesu je multifaktoriálna, pozostáva zo synergisticky pôsobiacich externých environmentálnych, genetických a behaviorálnych faktorov. Hlavné faktory prispievajúce k rozvoju ochorenia sú kaloricky výdatná strava, sedavý spôsob života a pohybová inaktivita, genetické faktory, endotoxémia z mikrobiómu tráviaceho traktu [11]. Obezita, inzulínová rezistencia a zápalové procesy v parenchýme pečene sú generované a podporované toxickými faktormi uvoľňovanými z gastrointestinálneho traktu. Nezastupiteľná je primárna úloha genetických faktorov. Známe sú genetické polymorfizmy spájané so zvýšeným rizikom progresie NASH a vzniku hepatocelulárneho karcinómu [12]. Pacienti postihnutí MAFLD a NASH majú

vyššiu mieru inzulínovej rezistencie (IR) než pacienti bez tohto ochorenia, a to aj v tom prípade, ak netrpia obezitou či DM2T [13].

## PRIRODZENÝ VÝVOJ NAFLD

MAFLD/NAFLD je definovaná prítomnosťou pečeňovej steatózy vo > 5 % hepatocytov zistených histologickou analýzou, eventuálne vyšetrením frakcie tuku magnetickou rezonanciou (NMR). MAFLD zahŕňa dve odlišne sa správajúce klinické jednotky s rozdielnou prognózou: pečeňovú steatózu (NAFL) a nealkoholovú steatohepatitídu (NASH). Jej široké klinické spektrum sa kryje s rôznym stupňom závažnosti ochorenia: pečeňovou fibrózou, cirhózou a hepatocelulárnym karcinómom [14]. Biologické správanie a vývoj MAFLD máva významný individuálny genetický a životným prostredím podmienený priebeh. Jednoduchá steatóza (NAFL) predstavuje pomerne stabilné ochorenie. Naopak, NASH reprezentuje agresívnejšiu formu s tendenciou k rýchlejšej progresii a vyše 10-násobným nárastom celkovej mortality [15]. Väčšina pacientov má v čase stanovenia diagnózy MAFLD „iba“ jednoduchú steatózu (NAFL). Relatívne početná skupina pacientov však bude progredovať do pokročilej pečeňovej choroby cez NASH, fibrózu, cirhózu a nezriedka do vzniku hepatocelulárneho karcinómu (HCC). K progresii NAFL do NASH dochádza u 44 % pacientov, v 37 % dochádza k rozvoju fibrózy pečene, približne 22 % pacientov bude mať pokročilú fibrózu [16]. Obsah tuku v pečeni klesá s progresiou ochorenia a rastúcim štádiom fibrózy. Z tohto dôvodu pri pokročilých formách môže byť NASH poddiagnostikovaná. Až 75 % kryptogénnych cirhóz pečene pripadá na nediagnostikovanú NASH. Faktory zvyšujúce riziko progresie choroby sú vek nad 45 rokov, DM2T, obezita, AH, hyperferitinémia [16]. Pacienti s DM2T majú vyše dvojnásobné riziko vzniku komplikácií pečeňovej choroby (cirhóza, zlyhávanie pečene, varikózne krvácanie, transplantácia pečene, HCC) oproti nediabetikom (obr. 1).



Obr. 1. Prirodzený vývoj ochorenia [26].

### PATOFYZIOLOGICKÉ A KLINICKÉ SÚVISLOSTI

Pacienti s MAFLD majú prítomné mnohé rizikové faktory asociované s KV ochoreniami. Pri patologickej akumulácii lipidov dochádza v pečeni v dôsledku série patologických dejov k rozvoju IR, dysglykémie s nárastom rozvoja DM2T a aterogénnej dyslipidémie (aDLP). Na jednej strane môžeme MAFLD považovať za marker adipozity a IR, na strane druhej kompenzačná hyperinzulinémia a zvýšený prísun prekursorov lipidov mení pečeň na továreň produkujúcu tuky. Pečeň postihnutá tukovou chorobou produkuje množstvo prozápalových a proaterogénnych cytokínov, koagulačných faktorov a adhézných molekúl, ktoré sú priamo zapojené do patogenézy rozvoja endotelovej dysfunkcie. MAFLD sa spája so zvýšením koronárneho kalciového skóre [17], sprevádzajú ju včasné morfológické a funkčné zmeny ľavej komory (ĽK) srdca, diastolická dysfunkcia, dysrhythmie a porucha metabolizmu myokardu. Prevalencia koronárnej aterosklerotickej choroby, cerebrovaskulárnej ako aj periférnej cievnej choroby sa pri MAFLD významne zvyšuje nezávisle od tradičných rizikových faktorov [18].

Hlavnou príčinou ektoptickej depozície lipidov v pečeni je pozitívna energetická bilancia s presmerovaním ukladania tuku do viscerálnych oblastí. Pečeň predstavuje kľúčové miesto účinku inzulínu, je miestom endogénnej syntézy glukózy, riadiacim centrom a miestom

metabolizmu lipidov a v neposlednom rade aj miestom degradácie inzulínu. IR spojená so zníženou senzitivitou na inzulín spôsobuje deficit schopnosti inzulínu suprimovať glykolýzu a stimulovať elimináciu glukózy na periférii. Na prekonanie IR a zachovanie normálnej metabolickej funkcie má slúžiť kompenzačná hyperinzulinémia. Pečeň secernuje inzulínu podobný rastový faktor 1 (insulin-like growth factor 1 – IGF1), ktorý je jedným z najpotentnejších aktivátorov bunkovej proliferácie cestou Akt/PKB (proteínkináza B) a silným inhibítorom apoptózy. Hyperinzulinémia vedie k patologickým dejom, ktoré sa priamo podieľajú na inhibícii apoptózy a zvýšení mitogenézy [19].

Tukové tkanivo nepredstavuje len pasívnu zásobáreň energie, ale aj hormonálne aktívny orgán. Secernuje množstvo adipocytokínov a ďalších hormónov so širokým spektrom fyziologických efektov. Adipocytokíny, medzi ktoré patria TNF $\alpha$ , rezistín, leptín, adiponektín, účinkujú na lokálnej (autokrinnej/parakrinnej) a systémovej (endokrinnej) úrovni. Zhoršením IR vedú k inhibícii apoptózy, k zvýšeniu bunkovej proliferácie a angiogenézy. V tukovom tkanive dochádza k expresii molekúl s priamym efektom na metabolizmus pečenej buniek, napr. VEGF (faktor rastu cievneho endotelu – vascular endothelial growth factor), ktorý stimuluje expresiu prozápalových a proonkogénnych proteínov TNF $\alpha$ , IL6. Zvýšené uvoľňovanie voľných mastných kyselín (VMK) z tuko-

vého tkaniva za stavu porušenej inzulínovej senzitivity vedie k progresívnemu poškodeniu pečene. Lipotoxicita predstavuje významný faktor vzniku dysfunkcie hepatocytu, s poškodením a apoptózou pečenej buniek (lipoapoptóza). K apoptóze dochádza cez „receptory smrti“ cestou mitochondriálno-lyzozómového poškodenia alebo poškodením endoplazmatického retikula. Perpetuáciou reparačných a regeneračných dejov pri pokračujúcom zápalovom poškodení parenchýmu pečene dochádza k rozvoju a progresii NASH, pečenej fibrózy, cirhózy a nezriedka aj k vzniku HCC.

Schopnosť inzulínu inhibovať pečenej glukoneogézu a tvorbu glukózy býva pri MAFLD porušená. Dlhodobé zvýšenie glukoneogézy vedie k narušenej sekrécii inzulínu B-bunkami a k neadekvátnej sekrécii glukagónu A-bunkami pankreasu. Množstvo tuku v pečeni je zrkadlom pečenej a periférnej IR, býva priamo úmerné glykovanému hemoglobínu (HbA<sub>1c</sub>) u pacientov s DM2T [20]. Pacient s DM2T má zvýšené riziko progresie tukovej choroby pečene do NASH, pečenej cirhózy a vzniku HCC. V ostatných rokoch pozorujeme významný vzostup incidence HCC. Tento karcinóm môže vzniknúť v steatóze aj pri absencii cirhózy. Mnohé procesy v patogenéze NASH (oxidatívny stres, peroxidácia lipidov, apoptóza, bunková smrť, regeneračné procesy, rastové faktory) sú prokarcinogénne. Proces hepatokarcinogenézy je komplexný a mnohostupňový, prelína sa v ňom

množstvo patologických procesov a onkogénnych dráh. IR vedie k zvýšenému množstvu VMK, ktoré sú spojené so zvýšenou aktivitou prozápalovo pôsobiacich cytokínov, hlavne TNF $\alpha$ , IL6, leptínu a rezistínu. Naopak, znížené býva množstvo adiponektínu. Dochádza k aktivácii onkogénneho transkripčného faktora STAT3. IL6 a TNF $\alpha$  sa považujú za kľúčové faktory pri aktivácii proliferácie buniek cestou fosforylácie STAT3. IL6 a TNF $\alpha$  predstavujú prienik v rovine chronickej zápalovej choroby pečene a posilňovania tumorigenézy. Hyperinzulinémia vedie k zvýšenej produkcii IGF1, peptidického hormónu, ktorý stimuluje rast v zmysle proliferácie buniek a vedie k inhibícii apoptotických procesov v pečeni. Inzulín aktivuje IRS1 (insulin receptor substrate 1), ktorý je kľúčovým krokom v cytokínovej signálnej dráhe. Oxidatívny stres na jednej strane podporuje tumorigenézu akceleráciou steatózy, zápalového procesu, bunkovej proliferácie a na strane druhej podporuje priamo karcinogénu vznikom mutácií. Niektoré produkty peroxidácie lipidov majú priamy vplyv na vznik mutácie supresorového génu *TP53* (tumor protein 53) [21]. Podobne ako gén *TP53*, tak aj ďalší nádorový supresorový gén *PTEN* hrajú významnú úlohu v rozvoji poškodenia pečene so vznikom HCC. Hepatokarcinogéza v teréne NASH je podmienená aj zvýšenou aktivitou NF $\kappa$ B (nukleárny faktor kappa B), ktorý je faktorom regulácie zápalovej a imunitnej odpovede. Chronický cyklus neustáleho poškodzovania, bunkovej smrti, regenerácie cez komplex rôznych procesov v konečnom dôsledku vedie k zániku hepatocytov a ku kompenzátornej proliferácii buniek a hepatokarcinogéze. S obezitou, IR, NASH a vznikom HCC sa spája ubikvitárne exprimovaná proteínová kináza JNK1. Pretrvávajúca hyperaktivita JNK1 môže viesť k aberantnej aktivácii génov zodpovedných za proliferáciu hepatocytov [22].

## DIAGNOSTIKA MAFLD

Jednoznačnú diferenciáciu jednoduchou steatózy (NAFL) od steatohepati-

tídy (NASH) poskytuje biopsia pečene. Dnes využívané skórovacie histologické systémy sa opierajú o hodnotenie stupňa steatózy, aktivity a fibrózy. Pre riziká spojené s biopsiou pečene sa však do popredia dostávajú neinvazívne diagnostické postupy. Neinvazívna diagnostika slúži v primárnej sfére na identifikáciu pacientov s rizikom rozvoja MAFLD, v sekundárnej a terciárnej sfére na identifikáciu rizikových pacientov s nepriaznivou prognózou. Neinvazívne metódy slúžia na monitorovanie progresie/regresie choroby, efektu liečby a v neposlednom rade umožňujú významný pokles počtu pečeneových biopsií.

Prvolíniovou diagnostickou metódou pre MAFLD je ultrasonografické (USG) zobrazenie pečene. Problémom USG diagnostiky je limitovaná senzitivita pri miernom stupni steatózy. Potvrdenie stredného a ťažkého stupňa steatózy však deteguje rovnako spoľahlivo ako výpočtová tomografia (CT). Nadstavbovou diagnostikou môžeme kvantifikovať frakciu tuku v pečeni, čo má využitie aj pri monitoringu efektu liečby. Najpresnejšiu informáciu spomedzi dostupných neinvazívnych metódik ponúka zobrazenie magnetickou rezonanciou (MR) a meranie tukovej frakcie pomocou denzity protónov (Proton Density Fat Fraction – PDFF) a magnetická rezonančná spektroskopia (MRS). Technika využívajúca atenuáciu signálu – CAP (Controlled Attenuation Parameter) – spoľahlivo umožňuje kvantifikáciu stupňa steatózy. Avšak pre použitie v primárnej sfére na identifikáciu rizikových jedincov najlepšie poslúžia jednoduché validované skórovacie systémy založené na antropometrických údajoch (BMI, obvod pásu) a vybraných laboratórnych parametroch (GMT, TAG), napr. FLI (Fatty Liver Index).

Diagnostika NASH vyžaduje biopsiu a potvrdenie histologického obrazu steatohepatitídy. Neexistuje validovaný neinvazívny test, ktorý by umožnil jej neinvazívnu diagnostiku.

Fibróza pečene je najzávažnejší prognostický ukazovateľ pri MAFLD. Kore-

luje nielen s hepatálnou mortalitou, ale aj s celkovou mortalitou a mortalitou z iných príčin. Prítomnosť pokročilej pečeneovej fibrózy identifikuje pacientov vyžadujúcich intenzívny diagnostický a terapeutický prístup. Mnohé sérologické markery poskytujú spoľahlivú informáciu potrebnú pre posúdenie stupňa fibrózy pečene v korelácii s histologickým vyšetrením. Akceptovateľnú diagnostickú presnosť ponúkajú mnohé jednoduché skórovacie systémy – NFS (NAFLD Fibrosis Score) a FIB4 (fibrosis 4 calculator), ktoré boli validované v širokej populácii pacientov. NFS, FIB4 a ďalšie (ELF, FibroTest) predikujú celkovú mortalitu, KV mortalitu a hepatálnu mortalitu [23,24]. Ich praktické využitie má slúžiť na vylúčenie pokročilej pečeneovej fibrózy. Zo zobrazovacích techník sa pri určovaní stupňa fibrózy osvedčilo meranie elasticity/tuhosti parenchýmu pečene. Elasticita parenchýmu kopíruje histologický stupeň pečeneovej fibrózy a slúži ako náhradný neinvazívny marker fibrózy. USG-elastografia je široko dostupná neinvazívna metóda stanovenia fibrózy pečene, reflektujúca rozdiely naprieč etiologickým spektrom ochorení pečene. Dnes sa považujú tranzientná elastografia (TELP), shear wave elastografia (pSWE) a dvojdimenzionálna shear wave elastografia (2D-SWE) za porovnateľné v zmysle presnosti a spoľahlivosti určenia stupňa fibrózy. Najpresnejšou metódou je MR-elastografia, nakoľko poskytuje obraz o tuhosti pečene vo forme celopečeneovej mapy (schéma 1).

## HEPKALKULAČKA – WWW.HEPKALKULACKA.SK

Pri neustálom náraste prevalencie MAFLD rutinné odosielanie špecialistom-hepatológom nie je predstaviteľné. Preto sa žiada od každého klinika identifikovanie rizikových jedincov s progresívnou formou NASH a v štádiu pokročilej choroby. Nakoľko pre svoje prirodzené negatíva biopsia pečene nepredstavuje riešenie, prichádzajú do úvahy pre svoju jednoduchosť ako vhodná voľba neinvazívne indexy.

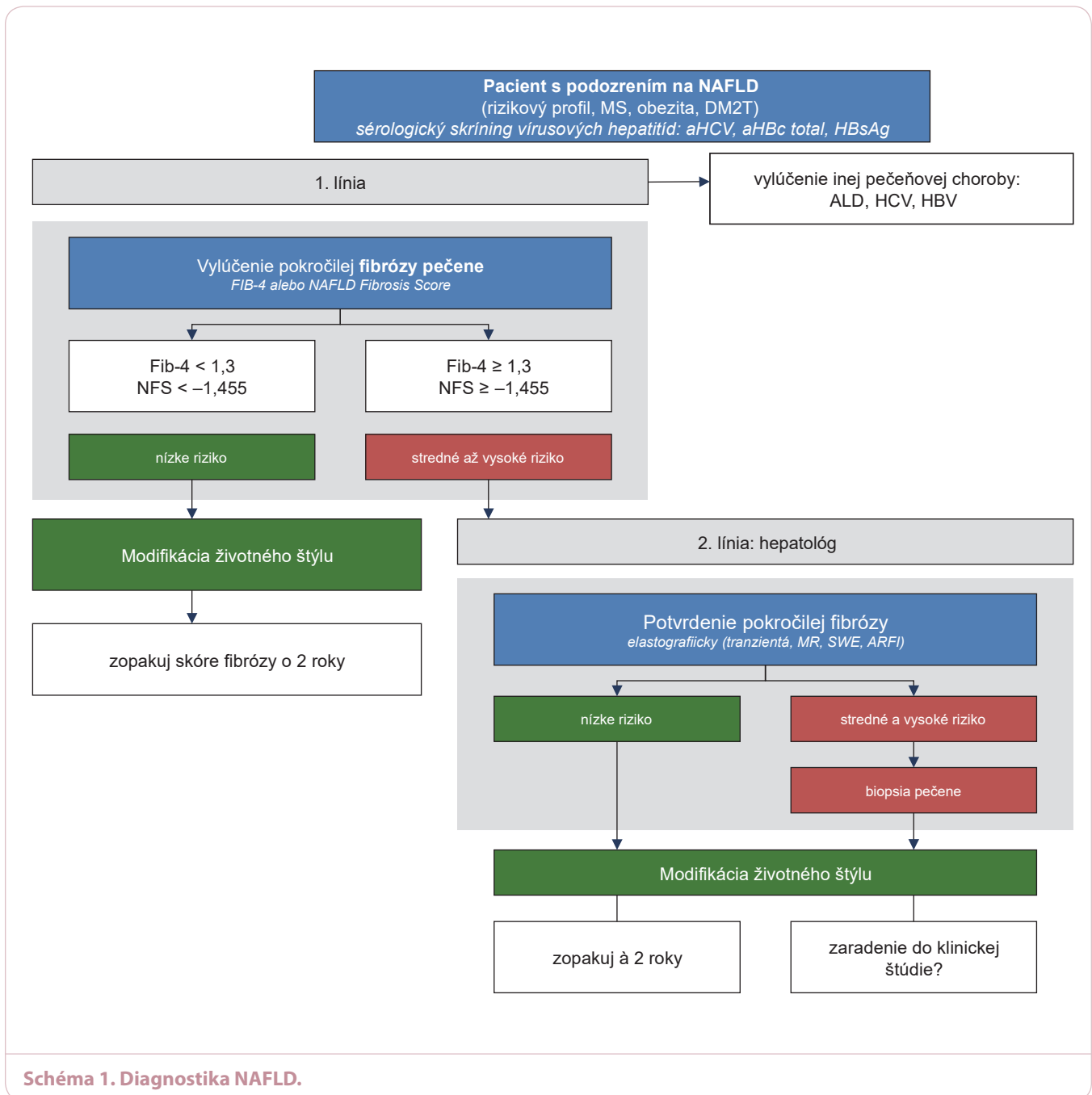


Schéma 1. Diagnostika NAFLD.

Pri skriningu rizikovej populácie podľa odporúčaní EASL (Európskej spoločnosti pre štúdium pečene) sa odporúča pátrať v prvom kroku po prítomnosti steatózy za použitia sonografie a/alebo na základe sérových biomarkerov.

V hepalkulačke ako nástroj na identifikáciu steatózy slúži „Fatty Liver Index“ (FLI). Tento index na základe bežných rutinne meraných premenných v klinickej praxi efektívne posluží na identifikáciu pacientov so steatózou, u ktorých sa od-

porúča realizovať ultrazvukové vyšetrenie na jej potvrdenie. Opiera sa o hodnoty BMI, obvodu pása, triacylglyceridov a GMT [25].

Ak je preukázateľne prítomná pečňová steatóza, je potrebné pátrať po prítomnosti pečenej fibrózy a posúdiť jej štádium. Ak je pacient v nízkom riziku pokročilej fibrózy pečene, je potrebné každé dva roky prehodnotiť rizikovosť. Ak sa však nachádza v strednom pásme rizika alebo vo vysokom riziku, odpo-

rúčanie nabáda k postúpeniu pacienta na špecializované hepatologické pracovisko. V hepalkulačke sa na tento krok využíva FIB-4. Skóre FIB-4 slúži na identifikáciu pacientov s pokročilou pečňovou fibrózou. Jeho diagnostická spoľahlivosť sa dá porovnať s Fibroscomom (Vibration Controlled Transient Elastography). Index FIB-4 predstavuje jednoduchý spôsob, ako odhaliť rizikového pacienta. Deriváciou štyroch jednoduchých parametrov (vek, AST, INR, trom-

bocyty) sa s dobrou spoľahlivosťou a presnosťou oddiferencujú pacienti s miernou a stredne závažnou fibrózou od pacientov s premošujúcou fibrózou a cirhózou pečene.

Na základe neinvazívnych testov a indexov u rizikových pacientov je možné dosiahnuť zmysluplné identifikovanie takých, ktorí budú profitovať zo špecializovanej starostlivosti hepatológa. Identifikácia podielu pacientov s pokročilou fibrózou pečene v populácii postihnutých MAFLD pomôže obmedziť odosielanie špecialistom a zabezpečiť udržateľnosť funkčného ambulatného systému. Nemenej zaujímavé v kontexte MAFLD vyznieva fakt, že neinvazívne biomarkery a indexy sa konzistentne spájajú s početnými komplikáciami metabolického syndrómu a DM2T.

## ZÁVER

MAFLD sa spája z 2- až 3-násobným zvýšením rizika vzniku DM2T. Naopak platí, že pacienti s DM2T a obezitou majú najvyššiu prevalenciu ochorenia, vrátane NASH, pečenej fibrózy a cirhózy. Pacienti s MAFLD a DM2T trpia inzulínovou rezistenciou nielen na úrovni pečene, svalu, ale aj tukovej vrstvy. Dysfunkčné tukové tkanivo, IR vedú k zvýšeniu lipolýzy a prispievajú k ektopickej akumulácii tukov, lipotoxicite a poškodeniu hepatocytu. Excesívne množstvo voľných mastných kyselín je dôležitým zdrojom zápalu, oxidatívneho stresu, mitochondriálnej dysfunkcie, porušenej metabolizácie tukov, aktivácie fibrogenézy cestou hviezdicových pečenej buniek. Fibróza smerujúca k cirhóze je kľúčom k stratifikácii rizika a je znakom progresívnej formy ochorenia (NASH). Skríning MAFLD v primárnej sfére v ambulancii všeobecných praktických lekárov, internistov, diabetológov a medzi hepatológmi je pri aktuálnej prevalencii čoraz väčším imperatívom.

Je nanajvýš dôležité vzbudiť pozornosť, zvýšiť informovanosť lekárov, špecialistov a tvorcov zdravotnej politiky o rizikách spojených s týmto ochorením, pretože včasná diagnostika a liečba bude jediným spôsobom riešenia hro-

zacej epidémie NASH. Spoločný multidisciplinárny postup bude v boji s následkami jedinou efektívnou stratégiou. Využitie biomarkerov v rámci neinvazívnej diagnostiky predstavuje efektívnu a jednoduchú možnosť na stratifikáciu rizikovosti pacientov s konkrétnym vplyvom na riešenie.

## Literatura

- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55(7): 434–438.
- Beringer A, Thaler H. Relationships between diabetes mellitus and fatty liver. *Dtsch Med Wochenschr* 1970; 95(15): 836–838. doi: 10.1055/s-0028-1108549.
- Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two „hits“? *Gastroenterology* 1998; 114(4): 842–845. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70599-2.
- Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; 107(5): 450–455. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00271-5.
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; 50(8): 1844–1850. doi: 10.2337/diabetes.50.8.1844.
- Sorensen HT, Mellemejaer L, Jepsen P et al. Risk of cancer in patients hospitalized with fatty liver – a Danish cohort study. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36(4): 356–359. doi: 10.1097/00004836-200304000-00015.
- Younossi Z, Tacke F, Arrese M et al. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2019; 69(6): 2672–2682. doi: 10.1002/hep.30251.
- Chalasan N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55(6): 2005–2023. doi: 10.1002/hep.25762.
- McCullough AJ. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(Suppl 1): S17–S29. doi: 10.1097/01.mcg.0000168645.86658.22.
- Bhala N, Angulo P, van der Poorten D et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study. *Hepatology* 2011; 54(4): 1208–1216. doi: 10.1002/hep.24491.
- Valenti L, Romeo S, Nobili V et al. Destined to develop NAFLD? The predictors of fatty liver from birth to adulthood. *J Hepatol* 2016; 65(4): 668–670. doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.010.
- Liu YL, Patman GL, Leathart JB et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C >G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014; 61(1): 75–81. doi: 10.1016/j.jhep.2014.02.030.
- Bugianesi E, Gastaldello A, Vanni E et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia* 2005; 48(4): 634–642. doi: 10.1007/s00125-005-1682-x.
- McPherson S, Hardy T, Henderson E et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015; 62(5): 1148–1155. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.034.
- Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44(4): 865–873. doi: 10.1002/hep.21327.
- McPherson S, Hardy T, Henderson E et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015; 62(5): 1148–1155. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.034.
- Sung KC, Wild SH, Kwag HJ et al. Fatty liver, insulin resistance, and features of metabolic syndrome: relationships with coronary artery calcium in 10,153 people. *Diabetes Care* 2012; 35(11): 2359–2364. doi: 10.2337/dc12-0515.
- Hallsworth K, Hollingsworth KG, Thoma C et al. Cardiac structure and function are altered in adults with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013; 58(4): 757–762. doi: 10.1016/j.jhep.2012.11.015.
- Chen HP, Shieh JJ, Chang CC et al. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies. *Gut* 2013; 62(4): 606–615. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301708.
- Ryysy L, Häkkinen AM, Goto T et al. Hepatic fat content and insulin action on free fatty acids and glucose metabolism rather than insulin absorption are associated with insulin requirements during insulin therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2000; 49(5): 749–758. doi: 10.2337/diabetes.49.5.749.
- El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132(7): 2557–2576. doi: 10.1053/j.gastro.2007.04.061.
- Singh S, Singh PP, Singh AG et al. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013; 144(2): 323–332. doi: 10.1053/j.gastro.2012.10.005.
- Treeprasertsuk S, Björnsson E, Enders F et al. NAFLD fibrosis score: a prognostic predictor for mortality and liver complications

among NAFLD patients. *World J Gastroenterol* 2013; 19(8): 1219–1229. doi: 10.3748/wjg.v19.i8.1219.

**24.** Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 2007; 46(1): 32–36. doi: 10.1002/hep.21669.

**25.** Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L et al. The fatty liver index: a simple and accurate predictor of he-

patic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 2006; 6: 33. doi: 10.1186/1471-230X-6-33.

**26.** Vranová V. Léčba chronických zánětů jater se zaměřením na nealkoholickou steatohepatitidu. *Súč Klin Pr* 2021; 1: 35–40.

Autor článku nedeclaroval konflikt záujmov s výnimkou nasledujúcich skutočností: participácia na klinických štúdiách spoločnosti PFIZER LUXEMBOURG SARL, o.z., prednášajúci/konzultant pre spoločnosti

Wörwag Pharma Slovensko s.r.o., Gilead Sciences Slovakia s.r.o., Abbvie s.r.o., PRO.MED.CS.

**prim. MUDr. Marek Rác, PhD.**

Interná klinika

FN Nitra

marekrac@fnnitra.sk

