PRISTUP BOLESNIKU S NEALKOHOLNOM MASNOM BOLESTI JETRE

Mikolašević, Ivana; Orlić, Lidija; Štimac, Davor; Mavrinac, Vojko; Colić, Marina; Ostojić, Daniela; Milić, Sandra

Source / Izvornik: **Liječnički vjesnik, 2016, 138, 159 - 163**

Journal article, Published version
Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:756659

Rights / Prava: Attribution-NonCommercial 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository

PRISTUP BOLESNIKU S NEALKOHOLNOM MASNOM BOLESTI JETRE

APPROACH TO THE PATIENT WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

IVANA MIKOLAŠEVIĆ, LIDIJA ORLIĆ, DAVOR ŠTIMAC, VOJKO MAVRINAC, MARINA COLIĆ, DANIELA OSTOJIĆ, SANDRA MILIĆ*

Deskriptori: Nealkoholna masna bolest jetre – dijagnoza, komplikacije, patofiziologija; Ciroza jetre – etiologija, dijagnoza; Hepatocelularni karcinom – etiologija; Tumori jetre – etiologija; Jetra – patologija, biopsija; Tranzijentna elastografija

Sažetak. Nealkoholna masna bolest jetre (engl. *nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD) čest je uzrok aletiranih jetrenih parametara. Povezanost između masne jetre i metaboličkog sindroma (MS) dobro je dokumentirana i široko prihvaćena. Ciroza kao posljedica nealkoholnog steatohepatitisa (NASH) trenutačno je druga najčešća indikacija za liječenje transplantacijom jetre u SAD-u, a pretpostavlja se da će do 2030. postati i glavnom indikacijom za transplantaciju jetre. Gastroenterolozi/hepatolozi, kao i liječnici obiteljske medicine imaju više pitanja nego odgovora kada je u pitanju NAFLD. Najčešća su pitanja koji bolesnici s NAFLD-om imaju rizik od progresije u NASH, fibrozu, cirozu jetre i hepatocelularni karcinom te kojim bolesnicima s NAFLD-om trebamo učiniti biopsiju jetre. Osim toga sve je više neinvazivnih dijagnostičkih metoda u pristupu bolesniku s NAFLD-om. Kako pristupiti ovim bolesnicima u svakodnevnoj kliničkoj praksi postalo je više umjetnost nego znanost u ovom trenutku. U ovome preglednom radu pokušat ćemo pružiti recentne preporuke kako pristupiti bolesniku s NAFLD-om.

Descriptors: Non-alcoholic fatty liver disease – diagnosis, complications, physiopathology; Liver cirrhosis – etiology, diagnosis; Carcinoma, hepatocellular – etiology; Liver neoplasms – etiology; Liver – pathology; Biopsy; Elasticity imaging techniques

Summary. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become a common cause of elevated liver tests. The association between fatty liver and metabolic syndrome (MS) is well documented and widely accepted. Cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is currently the second most common indication for liver transplant with increasing incidence. Gastroenterologists/hepathologists and primary care physicians have more questions than answers regarding the NAFLD. The most common questions are which NAFLD patients have a risk of progression to NASH, fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma, and which patients with NAFLD have a need for liver biopsy. In addition, a number of non-invasive diagnostic methods in the approach to the patient with NAFLD are investigated. How to approach these patients in routine clinical practice, is more of an art than a science at this time. In this article we will try to provide more recent recommendations of how to approach the patients with NAFLD.

Liječ Vjesn 2016;138:159–163

Nealkoholna masna bolest jetre (engl. *nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD) čest je uzrok povišenih jetrenih parametara. Prvi put je opisana godine 1980. Ona je zapravo klinički sindrom koji obuhvaća nekoliko stanja: jednostavnu steatozu jetre, nealkoholni steatohepatitis (engl. *nonalcoholic steatohepatitis* – NASH), fibrozu i cirozu jetre te hepatocelularni karcinom (HCC). NAFLD se pojavljuje kod bolesnika koji ne konzumiraju veće količine alkohola (< 20 g/dan kod muškaraca i < 10 g/dan kod žena) te u onih koji ne primaju lijekove povezane sa steatozom jetre i nemaju nasljedne metaboličke poremećaje, kao ni druge autoimunosne i virusne bolesti jetre. Naime, primjena totalne parenteralne prehrane, a i nekih lijekova kao što su npr. kortikosteroidi, amiodaron, metotreksat, tetraciklini i valproična kiselina mogu dovesti do masne jetre. Povezanost između masne jetre i metaboličkog sindroma (MS) dobro je dokumentirana i široko prihvaćena. Pretilost, hipertenzija, šećerna bolest tipa II (DM tipa II) i dislipidemija najčešći su metabolički čimbenici rizika povezani s masnom jetrom. Kod bolesnika s NAFLD-om nalaze se povišene vrijednosti triglicerida, uz često snižene vrijednosti HDL-kolesterola i povišene vrijednosti LDL-kolesterola. Sve je veći broj publikacija koje govore o povezanosti između debljine, DM-a tipa II i HCC-a, a posljedično i između NAFLD-a i HCC-a.[1–5] Na svjetskoj razini HCC je peti najčešći maligni tumor i drugi najčešći uzrok smrti od karcinoma u muškaraca, dok je kod žena to sedmi najčešće dijagnosticiran tumor i šesti vodeći uzrok smrti od karcinoma.[6] Velika studija koja je provedena u SAD-u na temelju podataka od 2002. do 2008. godine pokazala je da je NAFLD bio najčešći rizični čimbenik za razvoj HCC-a (59%), nakon čega slijede šećer-

* **Zavod za gastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (dr. sc. Ivana Mikolašević, dr. med.; prof. dr. sc. Davor Štimac, dr. med.; Vojko Mavrinac, dr. med.; Daniela Ostojić, dr. med.; izv. prof. dr. sc. Sandra Milić, dr. med.), **Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (Lidija Orlić, dr. med.; Marina Colić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. I. Mikolašević, dr. med., Zavod za gastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka, Krešimirova 42, 51000 Rijeka, e-mail: ivana.mikolasevic@gmail.com

Primljeno 17. studenoga 2015., prihvaćeno 25. travnja 2016.

na bolest (36%) i infekcija hepatitis C-virusom (HCV) (22%).[7] Slične rezultate objavili su i autori iz Njemačke čiji podaci upućuju na to da je NAFLD postao najčešći rizični čimbenik za razvoj ovoga primarnog tumora jetre. Ti se rezultati mogu objasniti učinkovitim mjerama prevencije i liječenja HCV-a u razvijenim zemljama, zajedno s povećanjem incidencije metaboličkog sindroma i NAFLD-a u njima.[8] Podaci o incidenciji NAFLD-a u Hrvatskoj su nedostupni. Posljednjih godina bilježi se porast broja oboljelih od HCC-a u našoj zemlji, ali taj je broj i dalje ispod prosjeka europskih zemalja. Razlog navedenomu može biti neprijavljivanje oboljelih.[9] U Hrvatskoj je i dalje najčešći uzrok kronične bolesti jetre alkohol, no sukladno trendovima u drugim zemljama te porastu incidencije metaboličkog sindroma i svih njegovih komponenata, možemo očekivati porast broja i NAFLD-a i njegovih posljedica: ponajprije ciroze jetre i HCC-a.

S obzirom na to da se pretilost može spriječiti, a drugi metabolički poremećaji (tj. šećerna bolest, dislipidemija i hipertenzija) „držati pod kontrolom", postavlja se pitanje možemo li NAFLD, a time i posljedično HCC na neki način spriječiti.

Sve donedavno smatralo se da bolesnici s jednostavnom steatozom imaju relativno benignu prognozu i malen rizik od razvoja težih oblika bolesti jetre, dok su oni s NASH-em pod povećanim rizikom. Međutim, tri nedavno objavljene studije[10–12] „uzdrmale" su ovu dogmu, sugerirajući da jednostavna steatoza može napredovati u NASH s uznapredovalom fibrozom češće nego što smo to prije mislili, što bi upućivalo na to da jednostavna steatoza nije sasvim benigno stanje kako smo to do sada shvaćali. Odnosno, prema ovim istraživanjima, bolesnici s jednostavnom steatozom jetre imaju rizik od razvoja težih oblika bolesti jetre: NASH-a, fibroze i ciroze jetre te HCC-a. U jednoj od tri navedene studije prisutnost DM-a tipa II bila je nezavisni prediktor (navješćivač) progresije fibroze jetre.[10]

Ciroza je kao posljedica NASH-a trenutačno druga najčešća indikacija za liječenje transplantacijom jetre u SAD-u, a pretpostavlja se da će u sljedećih 10 – 15 godina postati i glavnom indikacijom za taj zahvat. Da bismo promijenili ovaj „trend", potreban je pronalazak prikladne terapije za ovu bolest jetre. Danas ne postoji dovoljno učinkovito liječenje NAFLD-a i ono se bazira na preporukama o promjenama životnih navika. Nuždan čimbenik u pronalasku dovoljno učinkovitog lijeka za NAFLD svakako je razumijevanje patofiziologije progresije bolesti jetre, od jednostavne steatoze do NASH-a i fibroze jetre.[3] Važnost nealkoholnoj masnoj bolesti jetre dodatno su dala istraživanja provedena posljednjih godina, a koja su upozorila na to da NAFLD nije samo bolest jetre, nego je povezan s drugim izvanjetrenim bolestima koje su danas od javnozdravstvenog značenja: kardiovaskularne bolesti, kronična bubrežna bolest, šećerna bolest tipa II, kolorektalni karcinom itd.[13]

S obzirom na navedeno, gastroenterolozi/hepatolozi i liječnici obiteljske medicine imaju više pitanja nego odgovora kada je u pitanju NAFLD. Najčešća su pitanja koji bolesnici s NAFLD-om imaju rizik od progresije u NASH, fibrozu i cirozu jetre te HCC i kojim bolesnicima s NAFLD-om trebamo učiniti biopsiju jetre. Osim toga sve je više neinvazivnih dijagnostičkih metoda u pristupu bolesniku s NAFLD-om. Kako pristupiti ovim bolesnicima u svakodnevnoj kliničkoj praksi postalo je više umjetnost nego znanost u ovom trenutku. U ovome preglednom radu pokušat ćemo pružiti recentne preporuke kako pristupiti bolesniku s NAFLD-om.

Patofiziologija i čimbenici progresije nealkoholne masne bolesti jetre

Godine 1998. Day i James[14] predložili su model takozvanoga „dvostrukog udara" (engl. *two hit hypothesis*). Prema ovim autorima, „prvi udar" jest odlaganje masti u jetrene stanice zbog prekomjernoga kalorijskog unosa, odnosno pretilosti, šećerne bolesti i periferne inzulinske rezistencije (izostaje normalna inzulinska supresija lipolize i povećana je razina cirkulirajućih masnih kiselina). Kao posljedica navedenih promjena dolazi do razvoja oksidativnog stresa zbog povećane beta-oksidacije u mitohondrijima i povećane oksidacije u peroksisomima, čime se stvaraju slobodni kisikovi radikali i započinje tzv. „drugi udar". Slobodni kisikovi radikali djeluju tako što oštećuju lipide stanične stijenke uzrokujući i njihovu peroksidaciju te dovode do oštećenja stanične DNK i bjelančevina. Reakcija na oksidativni stres jest oslobađanje brojnih citokina koji uzrokuju upalu i fibrozu jetrenih stanica, odnosno steatohepatitis.[2,14] Godine 2010. Tilg i Moschen[15] predložili su teoriju takozvanih „multiplih ili paralelnih udara", prema kojoj brojni „udari" (izvedeni iz crijeva i visceralnoga masnog tkiva) mogu djelovati sinergistički u nastanku upale jetre, a time i razvoju steatohepatitisa. Obje teorije prepoznaju NAFLD kao progresivnu bolest koja u dijela bolesnika vodi k razvoju steatohepatitisa i fibroze jetre.

Proupalni citokini kao što su faktor tumorske nekroze alfa (TNF-alfa) i interleukin 6 (IL-6) povišeni su kod bolesnika s NAFLD-om. Navedene proupalne citokine proizvode jetra i masno tkivo zbog aktivacije NF-kB-sustava. TNF-alfa i IL-6 također su povezani s inzulinskom rezistencijom (IR) i interferiraju s inzulinskom osjetljivošću. Još jedan važan čimbenik u patogenezi NAFLD-a jest snižena razina adiponektina. On se stvara u masnom tkivu; to je adipokin s antiinflamatornim svojstvima koji poboljšava i osjetljivost na inzulin. Uloga drugih adipokina (visfatin, leptin i resistin) još je prijeporna. Potencijalna uloga navedenih adipokina jest promicanje IR-a, oksidativnog stresa i upale, kao i fibrogeneze.[16]

Nedavno provedena istraživanja upućuju i na ulogu crijevne mikrobiote u patofiziologiji NAFLD-a. Najnovije eksperimentalne i kliničke studije pokazale su da poremećaji na razini osi „crijevo-jetra" imaju ključnu ulogu u razvoju masne jetre i MS-a. S obzirom na to da jetra ima dvostruki krvotok (nutritivni i funkcionalni) te da 70% krvotoka u portalnoj veni dolazi iz crijeva, a time i svi bakterijski toksini i metaboliti, ne iznenađuju opažanja o važnoj ulozi crijevnih bakterija u patogenezi NAFLD-a. U fiziološkim uvjetima jetra je stalno izložena malenim količinama bakterija ili bakterijskih metabolita iz crijeva, koje uklanjaju jetreni makrofagi odnosno Kupfferove stanice. No, u stanjima oštećenja crijevne sluznice, jetra je izložena većim količinama bakterija i bakterijskih metabolita koji dovode do aktivacije Kupfferovih ili zvjezdolikih stanica. Nedavna istraživanja pokazala su da bolesnici s NAFLD-om imaju manji postotak „protektivnih" bakterija iz skupine *Bacteroides* i veći postotak bakterija iz skupine *Prevotella* i *Porphyromonas* u odnosu prema zdravim ispitanicima. Smatra se da disbioza crijevnih bakterija dovodi ne samo do poremećaja metabolizma masnoća i drugih metaboličkih poremećaja nego da sudjeluje u patogenezi steatohepatitisa, odnosno u patogenezi upale i fibroze jetre kod bolesnika s NAFLD-om.[17,18]

Demografski i klinički čimbenici progresije u fibrozu jetre bili su prema nekoliko publiciranih prospektivnih istraživanja starija životna dob, prisutnost ili pojava DM-a

tipa II, pretilost i centralna pretilost te hipertenzija.[10,19,20,21–27] S druge strane, histološki pokazatelji progresije bolesti jetre bili su inicijalni nalaz manjeg postotka fibroze jetre i upale; čak i manji stupanj lobularne upale kod bolesnika s jednostavnom steatozom bio je važan prediktor progresije bolesti jetre.[10,11,12]

Posljednjih godina postalo je očito da se u bolesnika s NAFLD-om može razviti HCC i bez stadija ciroze jetre jer su zapaženi slučajevi razvoja HCC-a kod bolesnika s jednostavnom steatozom, a bez prisutnosti fibroze ili NASH-a.[22–24]

Dijagnoza nealkoholne masne bolesti jetre

U pristupu bolesniku s NAFLD-om važno je razlikovati i osnovne pojmove u sklopu ove bolesti jetre. U tablici 1. navedeni su osnovni pojmovi koji se povezuju s masnom jetrom.[28]

Dijagnoza NAFLD-a temelji se na tri osnovna pitanja:[28]

1. Postoji li znatna konzumacija alkohola (> 20 g/dan kod muškaraca i > 10 g/dan kod žena)?
2. Ima li bolesnik masnu jetru detektiranu nekom od slikovnih metoda?
3. Jesu li isključeni drugi mogući uzroci masne jetre, kao i druge kronične bolesti jetre?

Relativno čest subjektivni simptom kod bolesnika s NAFLD-om jest umor. Bolesnici se mogu žaliti i na osjećaj nelagode ispod desnoga rebrenog luka, no ipak većina bolesnika s NAFLD-om nema simptoma jetrene bolesti. U dijela bolesnika nalaze se povišene vrijednosti aminotransferaza, i to pretežno alanin aminotransferaze (ALT), odnosno omjer aspartat aminotransferaze (AST)/ALT manji je od 1. Vrijednosti aminotransferaza, odnosno dominantno ALT-a uobičajeno su povišene 1,5 – 4 puta iznad referentnih vrijednosti, a rijetko su povišene i do 10 puta iznad tih vrijednosti. Gama-glutamil transferaza može biti povišena u ovih bolesnika. Parametri sintetske i metaboličke funkcije jetre (serumski albumini, protrombinsko vrijeme i bilirubin) u granicama su referentnih vrijednosti osim ako nema znakova ciroze jetre. Kod bolesnika s NAFLD-om često se nalaze i umjereno povišene vrijednosti feritina. Nalazimo ih u 20 – 50% ovih bolesnika, a u slučaju povišene saturacije transferina nužno je isključiti postojanje hemokromatoze. U dijela bolesnika mogu se naći pozitivna antinuklearna antitijela, najčešće u titru < 1 : 320, kao i pozitivna antitijela na glatke mišiće (AGLM) u titru > 1 : 40. Povišene vrijednosti triglicerida i LDL-kolesterola, uz snižene vrijednosti HDL-a također su čest nalaz u NAFLD-u, a i povišene vrijednosti urata kao odraz metaboličkog sindroma. Dijagnoza NAFLD-a često je slučajan nalaz u pojedinaca s alteriranim hepatogramom ili u onih sa slučajnim nalazom masne jetre na temelju neke od slikovnih metoda. U dijela bolesnika dijagnoza NAFLD-a postavi se nakon abdominalnih operacija ili kao rezultat traženja uzroka hepatomegalije. Valja napomenuti da na temelju anamnestičkih podataka i parametara fizikalnog pregleda ne možemo razlikovati jednostavnu steatozu od NASH-a.[2,25–28]

Kao što je gore navedeno, u dijelu bolesnika masna je jetra često slučajan nalaz prilikom obavljanja nekih drugih dijagnostičkih postupaka, a zbog indikacija koje nisu povezane s NAFLD-om. Prema preporukama Američkog udruženja za bolesti jetre (engl. *American Association for the Study of Liver Diseases* – AASLD),[28] ovi bolesnici također trebaju kliničku evaluaciju. Ako imamo bolesnika kojemu je tijekom nekoga drugog dijagnostičkog postupka slučajno otkrivena masna jetra ili koji ima simptome u vezi s jetrom ili ima alteriran hepatogram, nužna je evaluacija NAFLD-a. S druge strane, ako imamo bolesnika kojemu je tijekom nekoga drugog dijagnostičkog postupka slučajno otkrivena masna jetra, a koji ima uredan hepatogram i nema simptome bolesti jetre, preporučuje se probir na metaboličke rizične čimbenike (dijabetes, pretilost, hipertenziju i dislipidemiju).

Tablica 1. *Definicija nealkoholne masne bolesti jetre i pojmova povezanih uz nju*

Table 1. *Definition of nonalcoholic fatty liver disease and related notions*

Nealkoholna masna bolest jetre / Nonalcoholic fatty liver disease – NAFLD	Označava čitav spektar masne bolesti jetre u osoba bez znatnog konzumiranja alkohola, u rasponu od masne jetre do steatohepatitisa i fibroze jetre pa do ciroze i hepatocelularnog karcinoma / Encompasses the entire spectrum of fatty liver disease in individuals without significant alcohol consumption, ranging from fatty liver to steatohepatitis and liver fibrosis to cirrhosis and hepatocellular carcinoma
Nealkoholna masna jetra / Nonalcoholic fatty liver – NAFL	Prisutnost masne jetre bez dokaza hepatocelularnog oštećenja u obliku baloniranja hepatocita i bez znakova fibroze jetre / Presence of faty liver with no evidence of hepatocellular injury in the form of hepatocyte ballooning and no evidence of liver fibrosis
Nealkoholni steatohepatitis / Nonalcoholic steatohepatitis – NASH	Prisutnost masne jetre i upale uz oštećenje hepatocita (baloniranje) s prisutnošću fibroze jetre ili bez nje. Velik rizik od progresije u cirozu jetre i povećan rizik od razvoja hepatocelularnog karcinoma i bez stadija ciroze jetre / Presence of fatty liver and inflammation with hepatocyte injury (ballooning) with or without liver fibrosis. High risk of progression to liver cirrhosis and increased risk of development of hepatocellular carcinoma without a stage of liver cirrhosis
NASH ciroza jetre / NASH liver cirrhosis	Prisutnost ciroze jetre sa sadašnjim ili prethodnim dokazom postojanja steatohepatitisa / Presence of liver cirrhosis with current or previous evidence of steatohepatitis
Kriptogena ciroza jetre / Cryptogenic liver cirrhosis	Prisutnost ciroze jetre nejasne etiologije. Ovi bolesnici vrlo često imaju neki od metaboličkih rizičnih čimbenika poput pretilosti i metaboličkog sindroma / Presence of liver cirrhosis with no obvious etiology. These patients very often have some of metabolic risk factors such as obesity and metabolic syndrome

NAFLD je dijagnoza koja se dobiva isključivanjem drugih bolesti jetre. S obzirom na navedeno, evaluacija bolesnika s masnom jetrom svakako treba uključiti anamnestičke podatke o konzumaciji alkohola, zloupotrebi droga, uzimanju lijekova koji mogu biti uzrokom masne jetre, probiru na hepatitis B i C, analizi funkcionalnih testova štitnjače, kao i o isključenju drugih kroničnih kolestatskih (primarna bilijarna ciroza i primarni sklerozirajući kolangitis), metaboličkih (Wilsonova bolest, hemokromatoza) i autoimunosnih bolesti jetre (autoimunosni hepatitis). Kao što je prije navedeno, glavni čimbenici rizika od razvoja masne jetre jesu pretilost i IR. Drugim riječima, sve komponente MS-a povezuju se s rizikom od postojanja NAFLD-a. Prema većini autora, i do 90% bolesnika s NAFLD-om ima jednu od komponenata MS-a, a čak njih 35 – 75% ispunjava sve di-

jagnostičke kriterije za dijagnozu MS-a, stoga je u sklopu evaluacije bolesnika s NAFLD-om nužna evaluacija i često pridruženih metaboličkih čimbenika rizika.[2,25]

Svakako je danas najveći problem gastroenterolozima pitanje koji su bolesnici s NAFLD-om kandidati za biopsiju jetre. Unatoč brojnim neinvazivnim metodama za procjenu fibroze i steatoze jetre koje se danas nalaze u kliničkoj praksi biopsija jetre i dalje je zlatni standard i za dijagnostiku NASH-a i procjenu fibroze jetre, ali i za definitivnu dijagnozu drugih kroničnih bolesti jetre. Iako se progresivna bolest jetre neće razviti u velikog dijela bolesnika s NAFLD-om, danas ne postoje dovoljno senzitivne i specifične neinvazivne metode s pomoću kojih možemo razlikovati NAFL od NASH-a i fibroze jetre. Osim toga danas znamo da se čak i u bolesnika s NAFL-om (odnosno onih s jednostavnom steatozom jetre) može razviti HCC, da i minimalni stupanj upale kod bolesnika s NAFL-om, kao i pogoršanje metaboličkih parametara imaju potencijal razvoja u teže stupnjeve bolesti jetre. S obzirom na navedeno, postavlja se pitanje je li potrebno pratiti ove bolesnike, u kojem vremenskom intervalu i kojim metodama probira. Svakako će nam daljnja istraživanja i buduće preporuke stručnih društava odgovoriti na ova pitanja.[2,24–28]

Prema sadašnjim preporukama (iz 2012.), bolesnici s NAFLD-om (masna jetra detektirana nekom od slikovnih metoda) uz alteriran hepatogram i koji imaju MS i DM tipa II, osobito stariji od 65 godina, pod povećanim su rizikom od NASH-a i uznapredovale fibroze jetre, kao i povećanim rizikom od razvoja komplikacija uznapredovale bolesti jetre. Stoga je, prema vrijedećim preporukama, nužno razmotriti biopsiju jetre u navedenim slučajevima. Kod bolesnika koji imaju NAFLD detektiran s pomoću neke od slikovnih metoda uz uredan hepatogram potrebno je s pomoću nekih od seroloških ili slikovnih neinvazivnih metoda procijeniti postojanje fibroze jetre te temeljem dobivenih rezultata razmotriti potrebu za biopsijom jetre. Zaključno, biopsiju jetre treba razmotriti u svih bolesnika s NAFLD-om koji imaju povećan rizik od razvoja NASH-a i/ili fibroze jetre, kao i u bolesnika gdje temeljem neinvazivnih metoda (anamnestičkih, kliničkih, laboratorijskih, seroloških i slikovnih) ne možemo sa sigurnošću isključiti drugu etiologiju bolesti jetre koja može biti i koincidentna s NAFLD-om. Ovdje je bitno naglasiti i kardiovaskularni rizik koji prati bolesnike s NAFLD-om, a osobito one s NASH-em i/ili fibrozom jetre, stoga je nužna i periodična evaluacija bolesnika na KV bolesti.[28,29]

Neinvazivne metode za detekciju steatoze i fibroze jetre

Posljednjih godina postalo je očito da aminotransferaze imaju malenu specifičnost i senzitivnost u dijagnostici NAFLD-a. No, osim kod bolesnika s nalazom masne jetre na nekoj od slikovnih metoda i poremećenog hepatograma na NAFLD moramo pomišljati i kod bolesnika s MS-om.[29]

Od slikovnih metoda za detekciju NAFLD-a u svakodnevnoj kliničkoj praksi najviše se upotrebljava ultrazvuk abdomena. U usporedbi s drugim slikovnim metodama ultrazvuk (UZ) abdomena široko je dostupna, sigurna i relativno ekonomski isplativa metoda. Najveći nedostaci ultrazvuka abdomena u procjeni steatoze jetre jesu njegova niska specifičnost i senzitivnost ako je udio steatoze jetre < 33% i njegova relativna subjektivnost, odnosno ovisnost o operateru.[29,30] Stoga UZ abdomena nije optimalna metoda za detekciju masne jetre.

Ultrazvuk s primjenom kontrasta, magnetska rezonancija (MR), kompjutorizirana tomografija (CT) i magnetskorezonancijska protonska spektroskopija slikovne su metode koje su posljednjih godina evaluirane u detekciji NAFLD-a. Prema rezultatima metaanalize iz 2011.,[30] MR protonska spektroskopija ima najveću senzitivnost i specifičnost u detekciji masne jetre. Upotreba ovih metoda često je ograničena visokom cijenom, ovisnošću o operateru te nedostupnošću ovih metoda u većini centara. Također, s pomoću ovih metoda nije moguće istodobno odrediti i fibrozu i steatozu jetre.[29–31]

U posljednjih desetak godina razvijena je nova slikovna ili elastografska metoda: ultrazvučna ili tranzijentna elastografija (engl. *transient elastography* – TE) (Fibroscan®, Echosense, Pariz, Francuska) koja se pokazala učinkovitom u detekciji fibroze jetre.[32,33] Posljednjih pet godina u TE je uključen novi parametar: *Controlled Attenuation Parameter* – CAP, koji omogućava detekciju i stupnjevanje steatoze jetre. Prema dostupnoj literaturi CAP ima dobru senzitivnost i specifičnost za detekciju čak i niskog stupnja steatoze jetre (< 10%). Primjenom TE s CAP-om možemo istodobno detektirati i fibrozu i steatozu jetre. Za razliku od biopsije jetre, volumen jetre dobiven s TE je 100 – 200 puta veći od onoga dobivenog biopsijom, stoga je znatno reprezentativniji od cilindra dobivenog biopsijom. Donedavno glavni limitirajući čimbenik u primjeni Fibroscana® bio je indeks tjelesne mase, no implementacijom nove XL-sonde za pretile bolesnike moguća je primjena ove metode i kod pretilih bolesnika (indeks tjelesne mase > 30 kg/m^2).[34–37] Prema velikom istraživanju de Lédinghena i sur.[38] koje je obuhvatilo 5323 ispitanika, CAP je pokazao znatnu korelaciju sa svim komponentama metaboličkog sindroma. Naveau i sur.[39] u svojoj nedavno objavljenoj studiji s paralelnom upotrebom biopsije jetre kao referentne metode prikazali su da je Fibroscan® dobra metoda za procjenu fibroze jetre kod bolesnika s NAFLD-om. Svakako su potrebna daljnja istraživanja koja će procijeniti preciznost i primjenjivost ove metode u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Novije elastografske metode za procjenu fibroze, odnosno tvrdoće jetre jesu ARFI (engl. *Acoustic Radiation Force Impulse Imaging*) i SWE (engl. *shear wave elastography*) koje su ugrađene u standardni ultrazvučni uređaj.[40]

U pristupu bolesniku s NAFLD-om postoje i mnogobrojni biološki markeri za određivanje steatoze (engl. *Hepatic steatosis index* – HIS *score*), odnosno fibroze jetre; omjer aspartat aminotransferaze i trombocita (engl. *AST to platelet ratio* – APRI), Fornsov indeks, NAFLD *fibrosis score*, ELF-test (engl. *Enhanced Liver Fibrosis*), Fib-4 i AST/ALT-bodovni sustav koji uglavnom obuhvaćaju pojedine kliničke i laboratorijske varijable. Citokeratin 18 istraživan je kao marker u detekciji prisutnosti NASH-a. Pokazao se dobrim u detekciji NASH-a, ali je slabiji u usporedbi s biopsijom jetre. Dijagnostička je pouzdanost bioloških metoda za procjenu fibroze korektna. U nizu istraživanja (pretežno kod bolesnika s hepatitisom B i C) pokazalo se da su serološki testovi pouzdaniji pri utvrđivanju ciroze jetre nego za razlikovanje intermedijarnih stadija fibroze jetre.[29,40,41] Kod bolesnika s NAFLD-om pouzdanost navedenih bioloških markera nije dovoljno istražena te su svakako nužna istraživanja o ovoj temi, kao i istraživanja koja će nam odgovoriti na pitanje možemo li kombinacijom seroloških testova i nekih fizikalnih metoda (npr. TE s CAP-om) povećati senzitivnost i specifičnost za detekciju fibroze jetre kod bolesnika s NAFLD-om.

Zaključak

NAFLD je dijagnoza dobivena isključivanjem drugih bolesti jetre, tako da evaluacija bolesnika s masnom jetrom i/ili poremećenim hepatogramom svakako treba uključiti anamnestičke podatke o konzumaciji alkohola, zloupotrebi droga, uzimanju lijekova koji mogu biti uzrokom masne jetre, probiru na hepatitis B i C, analizi funkcionalnih testova štitnjače, kao i isključenju drugih kroničnih kolestatskih, metaboličkih i autoimunosnih bolesti jetre. Glavni čimbenici rizika od razvoja NAFLD-a jesu komponente metaboličkog sindroma: pretilost, inzulinska rezistencija, dijabetes, hipertenzija i dislipidemija. Svakako je danas najveći problem gastroenterolozima pitanje koji su bolesnici s NAFLD-om kandidati za biopsiju jetre. Unatoč brojnim neinvazivnim metodama za procjenu fibroze i steatoze jetre koje se danas nalaze na tržištu biopsija jetre i dalje je zlatni standard i za dijagnostiku NASH-a i procjenu fibroze jetre, ali i za definitivnu dijagnozu drugih kroničnih bolesti jetre. Biopsiju jetre treba razmotriti u svih bolesnika s NAFLD-om koji imaju povećan rizik od razvoja NASH-a i/ili fibroze jetre, kao i u bolesnika u kojih temeljem neinvazivnih metoda (anamnestičkih, kliničkih, laboratorijskih, seroloških i slikovnih) ne možemo sa sigurnošću isključiti drugu etiologiju bolesti jetre koja može biti i koincidentna s NAFLD-om. Prisutnost metaboličkog sindroma možemo upotrijebiti kao inicijalni korak u evaluaciji bolesnika s NAFLD-om i procjeni rizika od progresije bolesti jetre, kao i procjeni odluke o nužnosti biopsije jetre ili pak za primjenu neke od danas dostupnih neinvazivnih metoda.

LITERATURA

1. *Streba LA, Vere CC, Rogoveanu I, Streba CT.* Nonalcoholic fatty liver disease, metabolic risk factors, and hepatocellular carcinoma: an open question. World J Gastroenterol 2015;21:4103–10.
2. *Fielding CM, Angulo P.* Hepatic steatosis and steatohepatitis: are they really two distinct entities? Curr Hepatol Rep 2014;13:151–8.
3. *Angulo P, Machado MV, Diehl AM.* Fibrosis in nonalcoholic Fatty liver disease: mechanisms and clinical implications. Semin Liver Dis 2015; 35:132–45.
4. *Dyson JK, Anstee QM, McPherson S.* Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. Frontline Gastroenterol 2014;5:211–8.
5. *Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ.* Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc 1980;55:434–8.
6. *Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D.* Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011;61:69–90.
7. *Sanyal A, Poklepovic A, Moyneur E, Barghout V.* Population based risk factors and resource utilization for HCC: US perspective. Curr Med Res Opin 2010;26:2183–91.
8. *Ertle J, Dechêne A, Sowa JP i sur.* Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. Int J Cancer 2011;128:2436–43.
9. *Odsjek za zloćudne bolesti s registrom za rak.* Dostupno na: http://www.hzjz.hr/sluzbe/sluzba-za-epidemiologiju/odjel-za-nadzor-i-istrazivanje-ne-zaraznih-bolesti/odsjek-za-zlocudne-bolesti-s-registrom-za-rak/. Pristupljeno: 1. 3. 2016.
10. *McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM.* Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. J Hepatol 2015;62:1148–55.
11. *Wong VW, Wong GL, Choi PC i sur.* Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. Gut 2010;59:969–74.
12. *Pais R, Charlotte F, Fedchuk L i sur.* A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. J Hepatol 2013;59:550–6.
13. *Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK.* Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2014;59:1174–97.
14. *Day CP, James OF.* Steatohepatitis: a tale of two „hits"? Gastroenterology 1998;114:842–5.
15. *Tilg H, Moschen AR.* Evaluation of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. Hepatology 2010; 52:1836–46.
16. *Schwenger KJ, Allard JP.* Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 2014;20:1712–23.
17. *Federico A, Dallio M, Godos J, Loguercio C, Salomone F.* Targeting gut-liver axis for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: translational and clinical evidence. Transl Res. 2015, u postupku objavljivanja.
18. *Minemura M, Shimizu Y.* Gut microbiota and liver diseases. World J Gastroenterol 2015;21:1691–702.
19. *Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P.* The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. J Hepatol 2005;42:132–8.
20. *Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE.* Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. Gastroenterology 2001;121:91–100.
21. *Palekar NA, Naus R, Larson SP, Ward J, Harrison SA.* Clinical model for distinguishing nonalcoholic steatohepatitis from simple steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Liver Int 2006;26:151–6.
22. *Guzman G, Brunt EM, Petrovic LM, Chejfec G, Layden TJ, Cotler SJ.* Does nonalcoholic fatty liver disease predispose patients to hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis? Arch Pathol Lab Med 2008;132:1761–66.
23. *Paradis V, Zalinski S, Chelbi E i sur.* Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. Hepatology 2009;49:851–9.
24. *Machado MV, Cortez-Pinto H.* Non-alcoholic fatty liver disease: what the clinician needs to know. World J Gastroenterol 2014;20:12956–80.
25. *Abd El-Kader SM, El-Den Ashmawy EM.* Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management. World J Hepatol 2015;7:846–58.
26. *Adams LA, Lindor KD, Angulo P.* The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Am J Gastroenterol 2004;99:1316–21.
27. *Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S i sur.* Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. Hepatology 2004;39:179–87.
28. *Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE i sur.* 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;55:2005–23.
29. *Rinella ME, Loomba R, Caldwell SH i sur.* Controversies in the diagnosis and management of NAFLD and NASH. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2014;10:219–27.
30. *Bohte AE, van Werven JR, Bipat S, Stoker J.* The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. Eur Radiol 2011;21:87–97.
31. *Martinez SM, Crespo G, Navasa M i sur.* Noninvasive assessment of liver fibrosis. Hepatology 2011;53:325–35.
32. *Wong GLH.* Transient elastography: Kill two birds with one stone? World J Hepatol 2013;5:264–74.
33. *Arena U, Vizzutti F, Abraldes JG i sur.* Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. Gut 2008;57:1288–93.
34. *Sasso M, Beaugrand M, de Lédinghen V i sur.* Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. Ultrasound Med Biol 2010;36:1825–35.
35. *Yilmaz Y, Yesil A, Gerin F, Ergelen R, Akin H, Celikel ÇA i sur.* Detection of hepatic steatosis using the controlled attenuation parameter: a comparative study with liver biopsy. Scand J Gastroenterol 2014;49: 611–6.
36. *Chan WK, Nik Mustapha NR, Mahadeva S.* Controlled attenuation parameter for the detection and quantification of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol Hepatol 2014;29:1470–76.
37. *Shi KQ, Tang JZ, Zhu XL i sur.* Controlled attenuation parameter for the detection of steatosis severity in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. J Gastroenterol Hepatol 2014;29:1149–58.
38. *de Lédinghen V, Vergniol J, Capdepont M i sur.* Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: a prospective study of 5323 examinations. J Hepatol 2014;60:1026–31.
39. *Naveau S, Lamouri K, Pourcher G i sur.* The diagnostic accuracy of transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis in bariatric surgery candidates with suspected NAFLD. Obes Surg 2014;24: 1693–701.
40. *Grgurević I, Hrstić I, Vucelić B.* Assessment of liver disease severity in patients with chronic viral hepatitis. Acta Med Croat 2013;67:291–301.
41. *Wieckowska A, Zein NN, Yerian LM, Lopez AR, McCullough AJ, Feldstein AE.* In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2006;44:27–33.