

premium Hepashake

NEM ALKOHOLOS ZSÍRMÁJ - A 21. SZÁZAD MÁJBETEGRSÉGE

2017. május 31-én az Európai Parlamentben, Brüsszelben tartották az első NAFLD-NASH egészségügyi politikai csúcstalálkozót, melynek házigazdája Alojz Peterle volt, az EU Parlament tagja.

Az ülés során a zsírmáj-betegséggel illetve azzal kapcsolatos társadalmi-gazdasági feszültségek csökkentésére irányuló lehetséges intézkedésekről volt szó. Kimutatták, hogy jelenleg a stratégiák hiánya miatt egész Európára vonatkozóan ki kell dolgozni egy tervet, főként a megelőzés érdekében.

Ezzel a csúcstalálkozával először mutatták be a nem alkoholos zsírmáj betegség jelentőségét, melyet lassan ismertek fel az egészségügyi politika szintjén is. Mind Európában, mind az Egyesült Államokban a nem alkoholos zsírmáj a krónikus májbetegség leggyakrabban diagnosztizált oka. A legfrissebb adatok szerint az NAFLD az USA-ban a HCV után a második leggyakoribb indikációja a májátültetésnek (még az alkoholos cirrózis előtt), amely ellentétben a legtöbb más indikációval a trend szerint továbbra is emelkedik. Az NAFLD aránya a krónikus májbetegségekben az amerikai National Health and Nutrition vizsgálat szerint nőtt, 1988 és 2008 között 47%-ról 75%-ra. Ez valószínűleg a metabolikus kockázati tényezők növekedésének, valamint a népesség idősödésének is köszönhető. A metabolikus szindróma tényezőinek prevalenciája is erősen emelkedett ebben az időszakban.

- adipositas 21%-ról 33%-ra
- viszcerális adipositas 35%-ról 51%-ra
- 2-es típusú diabétesz 5,6%-ról 9,1%-ra
- inzulinrezisztencia 23%-ról 35%-ra
- arteriális hipertónia 22%-ról 34%-ra

Ismert tény, hogy az NAFLD-hez szorosan kapcsolódnak ezek a tényezők: A zsírmáj-betegeknél az elhízás gyakorisága 30%-100% között, a 2-es típusú diabétesz 10%-75% között van. Az OECD (Organisation for Economic Cooperation and Development) adatai szerint 2010-ben Németországban a felnőttek 14,7%-a volt elhízott (Body-Mass-Index [BMI] > 30 kg/m²) – ami egy jelentős növekedés a 2000-es évhez képest. Az NAFLD gyakorisága Európában a népesség körében 20-30%. A fejlett NAFLD prevalenciájára vagyis a cirrózisra nincsenek jelenleg megbízható adatok. Az NAFLD erős növekedése a közelmúltban megfigyelhető, különösen a serdülők, valamint az időskorúaknál.

Fejlődés és kockázat

A szimpla (viszonylag jóindulatú) steatosis progressziója körülbelül 20-25%. A NASH progressziója fibrózishoz és cirrózishoz mintegy 10-20%-ban fordul elő, a hepatocellularis karcinóma (HCC) eredendő kockázatával.

premium Hepashake

A cirrózis progressziója a HCC-hez 2-7%-ban fordul elő. A tiszta zsírmájból 5%-nál 10 év alatt cirrózis alakul ki. A NASH-fibrózis és -cirrózis progressziója és adott esetben a beteg máj dekompenzációja magával hozza a májcirrózis szövődményeinek minden komplikációját (zavart méregtelenítő funkció, koleszteráz, megnövekedett HCC-kockázat).

Mivel az NAFLD szorosan kapcsolódik az elhízáshoz és a metabolikus szindrómához, az anyagcsere-konstelláció az elhízáshoz társuló rosszindulatú daganatok minden kockázatát is tartalmazza (hasnyálmirigy, kolokterális karcinóma, nyelőcső- és gyomorrák). Azok a tényezők, amelyek a NASH, cirrózis illetve HCC előmeneteléhez vezetnek, még nem teljesen tisztázottak. Szintén nem világos, hogy ténylegesen fennáll-e folyamatos betegség spektrum egy folyamatos progresszió révén az NAFLD különböző szakaszaiban, vagy a páciensek hajlamosak már kezdetől fogva az NAFL vagy NASH felé predisponálni. A zsírmájban szenvedő betegek többsége hepatológiai szempontból viszonylag jó májprognózist mutatott, de megnövekedett a szív- és érrendszeri illetve metabolikus kockázatuk. A súlyos májprognózisban szenvedő betegek száma kevesebbnek tűnik. A súlyos prognózis különösen igaz azon NASH-betegek esetében, akik 25%-ig a cirrózis felé haladnak, miközben ez ritkán figyelhető meg a tiszta, (nem-alkoholos) zsírmájnál 1-3%-kal minden 10 évben (az alkoholos zsírmájnál a számok 20%-kal 10 évente meglehetősen magasabbak). NASH-nél 8 év alatt májon belüli mortalitás.

A cukorbetegeknek 3-4-szer magasabb HCC kockázata van. A progresszió vádolt illetve feltételezett tényezői a fruktóz-fogyasztás, amely egyértelműen korrelál a fibrózis mértékével, a PNPLA3 variánsaival, ami egy patatinszerű metabolikus lipázok családjából származó gén, melyet a Genome Wide Association Scans (GWAS) tiszta zsírmájgénként ismert fel, és azt később az NAFLD progresszív faktoraként azonosította, de az alkoholos steatohepatitisnél és hepatitis C-nél is azonosították.

Egyéb kockázati tényezők az életkor, és így a betegség időtartama, valamint a metabolikus kockázat: minél hangsúlyosabb a metabolikus szindróma egyetlen összetevője, annál nagyobb a valószínűsége a NASH progressziójának.

Diagnózis

A diagnózist illetve az NAFLD gyanúját általában egészségügyi vizsgálatokon és szűréseken állapítják meg, mivel a legtöbb beteg tünetmentes. Gyakori hogy a zsírmáj ténye kórházi tartózkodás alatt derül ki. Az NAFLD egy klinikai diagnózis és a napi alkoholfogyasztást kizárva > 20 (nők) 30 g-ig (férfiak) és a hepatopátiát is (1-es táblázat), különösen, mivel más májbetegségek is társulhatnak a zsírfelhalmozódáshoz (2-es táblázat), illetve véletlenszerű társulások lehetnek komorbiditás szempontjából.

premium Hepashake

1-es táblázat/Nem alkoholos zsírmáj differenciáldiagnózisa

Etiológia	Klinikai karakterisztika/tisztázás
1) Kizárva az alkoholos steatohepatitist (ASH)	Alkoholfogyasztás < 20 (nők) – 30 g (férfiak) naponta
2) Egyéb májbetegségek	
Autoimmun hepatitis	Össz IgG-emelkedés; autoantitest: SMA, ANA, LKM1, SLA; máj-biopszia
Primer biliáris cirrózis	Autoantitest: AMA, IgM-emelkedés, viszketés (sárgaság, mint késői tünet), laboratóriumi kémiai cholestasis (alkalikus foszfatáz, GGT), esetleg máj-biopszia (AMA-negatív PBC, ha PBC-specifikus ANA, mint anti-Sp100, -gp210 nem értelmezhető)
Primer sclerotizáló cholangitis	Cholestasis, képalkotás (MRCP; ritkán ERCP)
Vírusos hepatididek (A, B, C, D, E)	Hepatitis szerológia (antitest: HCV-AK, HBs-Ag, HBe-Ag, HAV-AK, HEV-AK) szérumban, PCR
3) Genetikai/örökletes hepatopátia	
Hemokromatózis (vastárolási betegség)	Szérum-ferritin és transferrin telítettség, genetika (HFE-gén), máj-biopszia (quantitatív vas (Fe), máj-vas-index > 1,8) (MR)
Alfa-1-antitripszin hiány	Alfa-1-antitripszin a szérumban (csökkentett), izoelektromos fókuszálás (Pi-fenotípus), genetika
Morbus Wilson (kóros rézanyagcsere a májban)	Csökkent coeruloplazmin a szérumban, réz a szérumban és 24h- vizelet, máj-biopszia (quantitatív réz), Kayser-Fleischer-gyűrű, genetika, ZNS-tünetek (remegés, ataxia, kézügyesség zavarai)

Laborértékek

A nem alkoholos zsírmáj betegségben szenvedőknek gyakran közepesen magas a transzamináza, de NAFLD és NASH esetén a normál érték sincs kizárva. Általában a klasszikus májértékek, mint a transzaminázok a NASH prevalenciáját alábecsülik és végső soron nem nagyon segítenek a diagnózisban. A NASH végleges diagnózisa jelenleg megbízhatóan csak májbiopsziával állapítható meg. Az aktuális európai irányelvek azt javasolják, hogy a cukorbeteg/metabolikus szindrómás pácienseket szűrjük zsírmájra is.

premium Hepashake

Májbiopszia/szövettan

A hasi ultrahangban gyakran a kezdeti diagnózist állítják fel, így ez jó eredményeket ad az előválasztásban. A vizsgálatok azt mutatják azonban, hogy a NASH normál transzaminázai és egy kezdődő fibrózis nincs kizárva, így a tiszta zsírmáj és NASH közötti határozott megkülönböztetés csak májbiopsziával lehetséges, ami még mindig az „aranystandard”. Azonban az invazivitás miatt megnövekszik a szövődmény kockázata és csak a betegség gyakoriságára korlátozódik az elvégezhetősége. Lehetővé teszi más etiológiák kizárását is és a fibrózis és cirrózis közti különbség felismerését, hogy biztosítsa a betegek optimális kezelését. Az alkoholos és nem alkoholos genesis közti különbség a szövettani vizsgálatban nem lehetséges, ezért itt több az anamnézis, illetve a fent megnevezett paramétereket figyelni kell. A tiszta zsírmáj és a steatohepatitis fibrózissal közti különbség fontos, hogy tudjunk nyilatkozni a betegség progressiójáról.

Non-invazív diagnosztika

- Szérum-paraméter

Az NAFLD/NASH kockázatának becslésére (pl. steato-teszt, NASH-teszt) vagy a fibrózis mértékére vonatkozóan számos különböző vérvizsgálatot végeznek és a tanulmányokban a pontszámokat értékelik, de mindezülig semmilyen eljárást nem lehetett egyértelműen érvényesíteni.

Tranziens elasztográfia

A tranziens elasztográfia (Fibroscan®), útján az ultrahang impulzus terjedési sebességét mérik, a fibrózis fokozatát durván becslik a klinikán, ebben az esetben különbséget lehet tenni az enyhe és magas fokú fibrózis között.

CAP-Fibroscan

A steatosis mértékének további értékeléséhez az első eredményeket az új mennyiségi paraméter CAP (Controlled Attenuation Parameter) segítségével kapjuk meg, a tranziens elasztográfia alapján, ami nagyon ígéretes, de még további vizsgálatok szükségesek a megerősítéséhez. Az eddig rendelkezésre álló adatok különbséget tudnak tenni az alacsony és a magasabb fokozatú steatosis között.

Számítógépes tomográfia (CT)/mágneses rezonancia tomográfia (MRT)

CT és MRT útján is lehet azonosítani a steatosiszt. Az MR elasztográfia a fibrózis fokának méréséhez szintén ígéretes módszer. Az MR-spektroszkópia, mint in-vivo módszer, ami a különböző metabolitokat a szövetekben meghatározza, a jövőben fontos szerepet játszhat a virtuális metabolikus májbiopsziában, különösen a kutatási területeken.

premium Hepashake

2-es táblázat/A máj lipid felhalmozódásának további okai

Gyógyszerek , amik ismereteink szerint intrahepatikus zsírlerakódáshoz vezetnek
Akut terhességi zsírmáj , HELLP-szindróma (hemolitikus anémia, emelkedett májenzimek, alacsony vérértékszám)
Táplálkozás : böjt illetve nagyon gyors súlycsökkentés illetve bariátriai beavatkozás (pl. jejunioilealis. bypass műtét), fehérjehiány (Kwashiorkor), kolin hiány
Totál parenterális táplálás (gyors energia/lipidbevitel által) és hangsúlyos Propofol Diprivan alkalmazás altatószerként (magas lipidtartalom szójatejemulzió által) az intenzív osztályon
Lipidsztrófia
Abétalipoproteinémia
További veleszületett anyagcserezavarok (LCAT-hiány, koleszterin-észter-tárolási betegség, Wolman-betegség, Niemann-Pick betegség [szfingolipidóz csoportja])
Hepatitis C (kifejezetten genotípus 3)
Policisztás ovárium szindróma (PCOS)
Morbus Wilson

Terápia

Korábban nem volt a NASH-nek az FDA által jóváhagyott gyógyszeres terápiája. A jelenlegi terápiás stratégiákat csoportosítani lehet, fogyás, az inzulinérzékenység javítása és/vagy antidiabetikus hatással, lipid csökkentése, antioxidatív hatás, illetve azok közvetlen támadási pontja a májra.

Életmód változtatás

A legfontosabb és leghatékonyabb kezelési módszerek (nem csak) az NAFLD-re az életmód megváltoztatása. A testtömeg csökkentése különböző étrendi változtatások útján, valamint megnövekedett fizikai aktivitással a transzaminázok és szövettani folyamatok tartós javulásához vezethet. A módszerek nagymértékben eltérnek egymástól: kalória-restríciót, alacsony vagy magas szénhidrát-tartalmú, zsírszegény vagy magas zsírtartalmú diétákat különféle tanulmányokban teszteltek, és a meta-analízis jó eredményeket mutatott, főként a tekintetben, hogy csökkent a steatosis illetve a transzaminázok. A legfrissebb adatok szerint a mediterrán diéta is ígéretes. A Hepashake májdiéta segítségével (fehérjeshake zabrossal, omega-3-zsírsavakkal, kolinnal, taurinnal és L-karnitinnal) már 8 hét után javulás mutatkozott a laborértékekben, illetve a Fibroscannél is. A pozitív hatások gyakran a testsúly 5-10%-os csökkenését jelentették, az étrend típusától függetlenül (> 5% steatosis csökkenés, > 10% gyulladás csökkenés). A legfrissebb adatok szerint a testtömeg több mint 10%-kal csökkenhet, a májfibrozis jelentős csökkenése mellett. A fizikai aktivitás bármilyen formája csökkentheti a májzsírt. A jelenlegi tudásunk szerint nincs olyan konkrét aerob vagy állóképességi edzés, erőedzés, amellyel jobb hatást lehet elérni (kis számok, nincs „head-to-head” összehasonlítás). Valószínűleg a diéta és a mérsékelt vegyes fizikai aktivitás kombinációja a leghatékonyabb.

premium Hepashake

Bariátriai műtétek

A kórosan elhízott NASH-betegeknél (BMI > 40 vagy > 35 komplikációkkal, mint pl. diabétesz) bariátriai beavatkozás után a transzaminázok illetve szövettan javulását mutatták ki. Egyes esetekben további pozitív hosszú távú hatást figyeltek meg a fibrózisra, bár kedvezőtlen eredmények is akadtak a szövetteni paraméterek rövid távú romlása mellett (beleértve a májbetegség dekompenzációjához vezető fibrózist).

Gyógyszeres terápia

Ha egy betegség olyan szorosan kapcsolódik a metabolikus szindrómához, az lenne a logikus terápiás kezelési megközelítés, ha azt kezelnénk, amellet hogy a májbetegség is javulna. Bár az inzulinrezisztencia és a gyulladás, amik a patofiziológiás középpontok a NASH-nél, sem a metformin, glitazon, sem az antioxidánsok nem tudnak olyan egyértelmű javulást eredményezni, mint amit a súlycsökkentés.

Napi 800 NE E-vitamin adása a PIVENS-tanulmány alapján pozitív hatású, de a hatékonyság és a biztonságossági aggályok miatt nem szerepelt a német iránymutatásban. A metforminnál eddig nem mutatkozott szövetteni javulás. A cukorbetegknél azonban a metformin természetesen továbbra is választási lehetőség, ha nincs ellenjavallat. A súlycsökkenés további hatása és a HCC esetleges kockázatcsökkentése, valamint a cirrózisban szenvedő betegeknél a mortalitás esetleges csökkentése támogatja ezt a szerepet. Az inzulinérzékelő pioglitazon esetében az akták nincsenek még teljesen lezárva: a PIVENS tanulmány során prediabéteszes és diabéteszes pácienseknek adtak 18 hónapon keresztül pioglitazont, és ez a kezelés a placebo csoporttal összehasonlítva a szövettan javulását mutatta (58% vs 17%). 51%-uknál a NASH teljesen meggyógyult. A máj zsírtartalma jelentősen csökkent és a metabolikus paraméterek is javultak.

A sztatinokat is lehet használni az NAFLD-pácienseknél a dyslipidemia kezelésére enyhén emelkedett transzamináz/ GGT értékeknél (< 3 x ULN), hogy csökkentsük a kardiovaszkuláris rizikót. Ezt a jelenlegi iránymutatások kifejezetten javasolják. A NASH kizárólagos kezelésére sztatinokkal azonban az adatok még jelenleg hiányoznak.

Forrás: Gastro & Hepa News (Jahrgang 10, Nr. 2/3, 2017)