

Nem alkoholos zsírmájbetegség – a 2016. évi közös EASL–EASD–EASO klinikai ajánlás fényében

Nádasdi Ákos dr.¹ ■ Somogyi Anikó dr.¹
Igaz Péter dr.^{1, 2} ■ Firneisz Gábor dr.^{1, 2}

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

²MTA–SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

A nem alkoholos zsírmájbetegség (NAFLD) a fejlett országokban a populáció harmadát érintő metabolikus népbetegség. A magas prevalencia mellett a NAFLD jelentőségét a spektrumbetegség (steatosis → NASH [nem alkoholos steatohepatitis] ± fibrosis → cirrhosis → HCC [hepatocellularis carcinoma]) jellege, illetve a társuló kórállapotok (obesitas, 2-es típusú diabetes mellitus, dyslipidaemia, metabolikus szindróma, inzulinrezisztencia), valamint mind a májbetegség közvetlen progressziójából adódó hepaticus, mind a társuló anyagcserezavar progressziójához kapcsolódó célszervkárosodás (cardiovascularis, renalis) adja. A NAFLD diagnosztikus, terápiás, illetve követési algoritmusának egységesebb kialakítására három európai szakmai társaság (EASL–EASD–EASO) összefogásával 2016-ban jelent meg a hiánypótlónak számító klinikai szakmai irányelv. Az eredeti közleményben kiemelt ajánlási pontok szó szerinti fordításra kerülhettek, ugyanakkor az ehhez társuló magyarázó részek – a terjedelmi korlátok miatt – a jelen közleményben nem voltak egy az egyben ismertethetők, így a közlemény szerzői ezekből csak a leglényegesebb szempontok kiemelésére, sőt egy-egy esetben az ajánlás óta megjelent új irodalmak ismertetésére törekedhettek. Orv Hetil. 2018; 159(45): 1815–1830.

Kulcsszavak: NAFLD, 2-es típusú diabetes mellitus, obesitas, inzulinrezisztencia, metabolikus szindróma

Non-alkoholic fatty liver disease – a summary and update based on the EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines of 2016

The non-alkoholic fatty liver disease (NAFLD) as a common metabolic disease affects nearly one third of the population in the developed countries. The significance of the NAFLD is due to its spectrum disease (simple steatosis → NASH [non-alkoholic steatohepatitis] ± fibrosis → cirrhosis → HCC [hepatocellular carcinoma]) character; its association with obesity, type 2 diabetes mellitus (T2DM), dyslipidaemia, metabolic syndrome, insulin resistance; and its complications both as a consequence of the direct progression of the liver disease and also related to the additional target organ damage due to the progression of the metabolic disease (cardiovascular, renal). The clinical practice guideline jointly authored by 3 European professional societies (EASL–EASD–EASO) in 2016 offers a gap-filling, more united diagnostic, therapeutical and follow-up algorithm for the management of NAFLD. The authors of this article could only aim at highlighting the most important considerations and cite a few important literatures that became available only after the publication of the original article.

Keywords: NAFLD, type 2 diabetes mellitus, obesity, insulin resistance, metabolic syndrome

Nádasdi Á, Somogyi A, Igaz P, Firneisz G. [Non-alkoholic fatty liver disease – a summary and update based on the EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines of 2016]. Orv Hetil. 2018; 159(45): 1815–1830.

(Beérkezett: 2018. június 28.; elfogadva: 2018. július 30.)

Semmelweis Ignác születésének 200. évfordulója évében a *Szerkesztőség* felkérésére készített tanulmány.

Rövidítések

¹H-MRS = proton-MRS; AASLD = (American Association for the Study of Liver Diseases) Amerikai Májkutató Társaság; ADA = (American Diabetes Association) Amerikai Diabetes Társaság; AFLD = (alcoholic fatty liver disease) alkoholos zsírmájbetegség; ALT = alanin-aminotranszferáz; ARFI = (acoustic radiation force impulse) akusztikus lökéshullámon alapuló képalkotás; AIH = autoimmun hepatitis; AST = aszpartát-aminotranszferáz; BMI = (body mass index) testtömegindex; CAC = (coronary artery calcification) koszorúér-meszesedés; CAP = (controlled attenuation parameter) a májszövetben haladó ultrahang gyengülésének mérésén alapuló módszer; CT = (computed tomography) számítógépes tomográfia; CV = (cardiovascular) szív-ér rendszeri; DM = diabetes mellitus; DPP4 = dipeptidil-peptidáz-4; EASD = (European Association for the Study of Diabetes) Európai Diabetes Társaság; EASL = (European Association for the Study of the Liver) Európai Májkutató Társaság; EASO = (European Association for the Study of Obesity) Európai Elhízástudományi Társaság; ELF = enhanced liver fibrosis; FLI = fatty liver index; GWAS = (genome-wide association study) teljesgenom-asszociációs vizsgálat; HbA1c = hemogloblin A1c; HCC = hepatocellularis carcinoma; HCV = hepatitis C-vírus; HOMA = homeostatic model assessment; HR = (hazard ratio) kockázati arány; IFG = (impaired fasting glucose) emelkedett éhomi vércukor; IR = inzulinrezisztencia; LDL = (low-density lipoprotein) alacsony sűrűségű lipoprotein; MAF = minor allél frekvencia; MetS = metabolicus szindróma; MHO = (metabolically healthy obesity) metabolikusn egészséges elhízás; MRE = mágnesesrezonancia-elasztográfia; MRI = (magnetic resonance imaging) mágnesesrezonancia-képalkotás; MRS = mágnesesrezonancia-spektroszkópia; NAFLD = (non-alcoholic fatty liver disease) nem alkoholos zsírmájbetegség; NAFLD-LFS = NAFLD liver fat score; NAS = NAFLD activity score; NASH = nem alkoholos steatohepatitis; NCEP ATP III = National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; NFS = NAFLD fibrosis score; NGT = normális glükóztolerancia; OGTT = orális glükóztolerancia-teszt; OR = (odds ratio) esélyhányados; PG = plazmaglükóz; *PNPLA3* = patatin-like phospholipase domain-containing 3; RCT = (randomised controlled trial) véletlen besorolású ellenőrzött vizsgálat; SAF = steatosis, activity and fibrosis; TE = tranziens elasztográfia; *TM6SF2* = transmembrane 6 superfamília member 2; UH = ultrahang; VCTE = vibration-controlled transient elastography

A nem alkoholos zsírmájbetegség napjaink népbetegsége, amelynek diagnosztikája és terápiája kihívást jelent az egészségügyi ellátórendszerek számára. 2016-ban három európai szervezet új klinikai ajánlást fogalmazott meg, amelynek magyar nyelvű ismertetését tűztük ki célul. Az eredeti ajánlás terjedelmileg meghaladná a jelen közlemény kereteit, így az ajánlási pontok szó szerinti fordításra kerülhettek, míg a magyarázó részek közül a leglényegesebb szempontok kiemelésére, illetve az ajánlás közlése óta megjelent egy-egy új közlemény ismertetésére törekedtünk.

Megbeszélés

Definíció

A nem alkoholos zsírmájbetegsége (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) jellemző a máj állományában a kóros lipidtartalom-növekedés, a metabolicus háttér jelenléte, ami jelentős (napi 20–30 g) alkoholfogyasztás nélkül alakul ki.

NAFLD-ről beszélünk, ha a szövettani vizsgálat során a steatosis a májsejtek több, mint 5%-át érinti, illetve MRI/MRS technikával a máj térfogatának legalább 5,6%-át a lipidfrakció teszi ki. A NAFLD kifejezés egy betegségspektrumot jelent: különböző, egymásba átalakuló kórállapotok gyűjtőneveként jelenti az egyszerű zsírmáj (simple steatosis, non-alcoholic fatty liver, NAFL), a nem alkoholos steatohepatitis (NASH) fibrosis nélküli és fibrosissal járó formáit, illetve a májcirrhosis, sőt a májrák (hepatocellularis carcinoma, HCC) egyes eseteit is.

A kórképben a következő stádiumok különíthetők el:

- NAFL: egyszerű steatosis, steatosis és enyhe lobularis inflammatio;
- NASH:
 - korai NASH: nincs vagy enyhe fibrosis (F0–F1),
 - fibroticus NASH: jelentős (\geq F2) vagy előrehaladott (\geq F3, bridging) fibrosis,
 - NASH – cirrhosis (F4);
- HCC (cirrhosis és NASH hisztológiai jelei nélkül, de „kiegített” NASH-re utaló metabolicus rizikófaktork jelenlétében is előfordulhat).

Előfordulás

A zsírmájbetegség előfordulásának vizsgálata nehéz: a prevalenciaadatok a diagnosztikus módszerektől (biopszia, UH, MR [1]) függenek.

A NAFLD gyakorisága mind a diabetes mellitus, mind az elhízás elterjedésével arányosan változik. Becslések szerint a Földön 1,46 milliárd elhízott felnőtt él, és az elhízott lakosság 40–90%-ánál észlelhető az elváltozás. Európában és az Amerikai Egyesült Államokban (USA) az átlagnépesség 20–34%-a érintett [2]. A NAFLD a leggyakoribb májbetegség napjainkban, a fejlett országokban a populáció 17–46%-át érinti életkortól, nemtől, származástól függően [3]. A NAFLD-populáció 10–20%-ában (a nagy kockázatú, súlyosan elhízott népesség 37%-ában) nem alkoholos steatohepatitis (NASH) szövettanilag diagnosztizálható, egyezést mutatva egy 2016-os metaanalízis becslésével („átlagos” populációban 1,5–6,45%) [2, 4].

Észak-Amerikában és Európában a NAFLD előfordulása mind 2-es típusú cukorbetegség (50%), mind obesitas esetén (30–76%, morbid elhízásban: 98%) gyakoribb. Az ázsiai adatok a túlsúly mellett egyéb (testzsírrel-

oszlás [centrális], genetikai, táplálkozási – akár normális-BMI mellett) tényezők szerepét is felvethetik a nem túlsúlyos populációban észlelt NAFLD-prevalenciáértékek (15–21%) alapján [5].

Szűrés/kockázati tényezők

Tekintettel a NAFLD-nek az inzulinrezisztenciával és metabolicus kockázati tényezőkkel (obesitas, illetve metabolicus szindróma jelenléte) ismert szoros kapcsolatára, a 2016-os közös EASL–EASD–EASO *Ajánlás* [3] szerint:

Ajánlás [3]

- „Minden steatosissal bíró személyt a metabolicus szindrómára, májenzimértéktől függetlenül, szűrni kell, a tartósan emelkedett májenzimértékekkel bíró személyeket pedig NAFLD-re kell szűrni, ugyanis a NAFLD az emelkedett májenzimértékek leggyakoribb oka (A1).”
- „Obesitasban vagy metabolicus szindrómában* szenvedő személyek rutinszerű vizsgálata javasolt NAFLD

irányában (májenzimek és/vagy ultrahang). Nagy kockázatú, a betegség progressziójára hajlamos (50 év feletti életkor, 2-es típusú diabetes mellitus, metabolicus szindróma jelenléte) esetekben előrehaladott NAFLD (NASH és fibrosis) keresése javasolt (A2).”

*MetS-komponensek: lásd az 1. táblázat magyarázatában

Megjegyezhető, hogy a „metabolicus szindróma” (MetS) használatának létjogosultsága az orvosi gyakorlatban különböző szakmai szervezetek álláspontjától függően változik. Az EASD (European Association for the Study of Diabetes) nem javasolja az orvosi gyakorlatban való használatát [6]. A MetS-t bírálók szerint a „szindróma” kezelésére alkalmazható gyógyszeres és nem gyógyszeres választási lehetőségek valójában nem térnek el az egyes komponensek önálló és más irányelvekben meghatározott kezelésétől. Továbbá több vizsgálat alapján a jelenleg talán hazánkban legerjedtebb NCEP ATP III definíció alkalmazásával az inzulinrezisztens betegek egy része nem azonosítható [7, 8].

1. táblázat | Az NAFLD etiológiája

A zsírmájbetegség típusa	A zsírmájjal társuló leggyakoribb betegségek		További szempontok	
„Primer” zsírmájbetegség	NAFLD vagy primer NAFLD	Metabolicus szindróma, metabolicus kockázati tényezők*, komorbiditások		
A zsírmájbetegség szekunder okai	Alkoholos zsírmájbetegség (AFLD)		Autoanamnézis, heteroanamnézis Társbetegségek	
	Gyógyszer indukálta zsírmájbetegség		Autoanamnézis, heteroanamnézis; Hy’s law**	
	Hepatitis-C-vírus-asszociált zsírmájbetegség		Kockázati tényezők (tetoválás, STD, például HIV, vérkészítmények szűrését megelőzően végzett transfúzió, iv. droghasználat); 3-as genotípus	
	Egyéb okokhoz társult zsírmájbetegség	Coeliakia		Gyakori
		Autoimmun hepatitis (AIH)		
Abetalipoproteinaemia/ hypobetalipoproteinaemia, lipoatrophia				
Endokrin: hypopituitarismus, hypothyreosis				
Táplálkozás: éhezés, totális parenterális táplálás (TPN)				
	Veszélyes anyagcsere/tárolási betegségek		Családi anamnézis, genetikai és további célzott vizsgálatok	
	• Haemochromatosis: (homeostatic iron regulator [HFE – döntően C282Y, H63D], nem HFE)			
	• Wilson-kór (ATP7B)			
	• Wolman-betegség (lizoszomális savas lipáz hiánya, LAL)			
	• Felnőttkori 2-es típusú citrinhiány (SLC25A13)			

*Metabolicus kockázati tényezők: 1. derékkörfogat (európai férfi/nő) $\geq 94/80$ cm; 2. artériás vérnyomás $\geq 130/85$ Hgmm vagy hipertóniabetegségre kezelt személy; 3. éhomi vércukorérték $>5,6$ mmol/L (100 mg/dl) vagy kezelt 2-es típusú cukorbetegség; 4. szérumtriglicerid-érték $>1,7$ (>150 mg/dl); 5. HDL-koleszterin (férfi/nő) $<1,0/1,3$ mmol/l ($<40/50$ mg/dl)

**Új keletű ALT vagy AST $\geq 3 \times$ ULN; totális szérumbilirubin $>2 \times$ ULN; kezdeti cholestasis (magasabb szérum-ALP) egyéb, ezt magyarázó okok nélkül – transzplantációs időszakot megelőző mortalitási arány (sárgasággal járó esetekben): 10–50%

#Cirrhosis és NASH hisztológiai jelei nélkül, de „kiégett” NASH-re utaló metabolicus rizikófaktorok jelenlétében is előfordulhat

(Az eredeti közleményben [3] szereplő 2. táblázat alapján, módosítva)

Ajánlás [3]

- „A metabolikus kockázati tényezőkkel (például MetS, elhízás) és/vagy inzulinrezisztenciával (IR) rendelkező egyéneknél NAFLD irányában diagnosztikai vizsgálatokat kell végezni, amelyek az excesszív hepaticus zsírtartalom kimutatásán alapulnak (A1).”
- „Steatosissal rendelkező egyéneknél a NAFLD másodlagos okainak kivizsgálását javasolják, beleértve az alkoholfogyasztás alapos felmérését. A mérsékelt mennyiségű alkoholfogyasztás és a metabolikus tényezők közötti interakció lehetőségét zsírmájbetegség esetén mindig mérlegelni kell (A1).”
- „A NAFLD mellett fennálló egyéb krónikus májbetegségeket mindig azonosítani kell, ugyanis ezek súlyosabb májkárosodást okozhatnak (B1).”

Az a megfigyelés, hogy a NAFLD jelenléte 2-es típusú diabetes mellitusban előnytelenebb (atherogen) dyslipidaemiával és rosszabb glikémiás statussal társul [9] is alátámasztja a fenti ajánlasi pontokat.

Felvethető, hogy a NAFLD mellett esetleg fennálló további krónikus májbetegség (differenciáldiagnosztika: *I. táblázat*) azonosítására is szükség lehet.

Az alkoholos zsírmájbetegség megbeszélése nem képezi jelen közleményünk tárgyát. A két entitás (AFLD +

NAFLD) egyidejűleg is megjelenhet, és ilyen esetekben a steatosis mértéke is nagyobb [3].

A zsírmájbetegség patogenezisében kiemelendő az életmódbeli és a genetikai tényezők szerepe is.

Az életmódtényezők közé tartozik a mozgásszegény életvitel, a „nyugati” típusú diéta, a magas energiatartalmú táplálkozás, a magasabb arányú zsír (főleg telített zsírsavak) és a finomított, egyszerű szénhidrát (különösen fruktóz) bevitele.

Ajánlás [3]

- „Az egészségtelen életmód a NAFLD kialakulásában és progressziójában is szerepet játszik. A diétás szokások és a fizikai aktivitás felmérése a NAFLD-szűrés részét kell, hogy képezze (A1).”

A genetikai tényezők szerepét alátámasztja, hogy a NAFLD heritabilitása 20–70% közöttire tehető, etnikumok szerint különböző mértékű (afrikai: 14–20%, európai: 26–27%, latin-amerikai: 33–34%) [10]. Asszociációs és GWAS-vizsgálatok már több génvariáns hatását igazolták a NAFLD kialakulására és progressziójára [10].

Az ajánlás a *PNPLA3* (patatin-like phospholipase domain-containing 3, adiponutrin) és a *TM6SF2* (transmembrane 6 superfamily member 2) gének kockázati variánsait emeli ki, az ezekkel kapcsolatos ismereteket a

2. táblázat | A zsírmájbetegséggel szoros kapcsolatban álló fontosabb, ismert génvariánsok

Génvariáns	Génszimbólum	A gén neve	A gén által kódolt fehérje funkciója	Allél (major/minor – Eu)	Lokalizáció* (kromoszóma: bázis)	A variáns típusa	MAF európai populációban („1000 Genom Projekt”)	MAF – Magyarország
rs738409 (I148M)	<i>PNPLA3</i>	Patatin-like phospholipase domain-containing 3 (vagy más néven adiponutrin, calcium-independent phospholipase A2-epsilon)	Triglicerid-lipáz, TG-hidrolízis. Membránhoz kötött energiafelhasználás/raktározás szabályozásában vehet részt	C/G*	22:43928847	Missense	0,23	0,22#
rs2294918 (E434K)				G**/A	22:43946236	Missense	0,37	NA
rs58542926 (E167K)	<i>TM6SF2</i>	Transmembrane 6 superfamily member 2	Nem pontosan meghatározott/divergens (expressziója összefüggésben van mikroszomális TG transzferproteinek kifejeződésével, lipoproteinszerű partikulák szekréciójával, koleszterinbioszintézissel)	C/T***	19:19268740	Missense	0,07	NA

Eu: európai származású populációban (az 1000 Genom Projekt adatbázis adatai alapján); MAF = minor allél frekvencia

*Kockázati allél: NAFLD kialakulása, progresszív NASH, cirrhosis és HCC szempontjából (a HCC-kockázat tovább növekszik DM egyidejű fennállása esetén)

**Kockázati allél: NAFLD kialakulása szempontjából az rs738409 kockázati G allél egyidejű hordozása esetén

***Kockázati allél: NAFLD kialakulása szempontjából (nem NAFLD-eredetű cirrhosis esetén igazolt kockázatomodító tényező HCC kialakulására)

#Dr. Firneisz G. szóbeli közlése a [13] irodalom, Supplementary Table 3 alapján

*GRCh88.p10 alapján, „forward strand” szerint

2. táblázatban összegeztük [11, 12]. Egy nagyobb, populációgenetikai elemzésre is alkalmas vizsgálatban, a *PNPLA* rs738409 *G* kockázati (minor) allél magyarországi frekvenciáját (MAF) is vizsgáltuk, amely megegyezett az „1000 Genom Projekt” európai populációs adataival (2. táblázat: 22% [az eredeti [13] közleményben: „Supplementary Table” 3] vs 23% [14]). Ennek alapján a *PNPLA3* I148M–NAFLD tekintetében az európai ajánlás megállapításai a magyar populációra is extrapolálhatók.

Ajánlás [3]

– „A *PNPLA3* I148M, valamint a *TM6SF2* E167K génvariáns hordozókban magasabb a hepaticus lipidtartalom és a NASH kockázata. Az ilyen genetikai háttér mellett kialakuló NAFLD nem szisztematikusan társul inzulinrezisztenciával. A genotipizálás válogatott betegekben és klinikai vizsgálatokban mérlegelhető, de rutinszerűen nem ajánlott (B2).”

A NAFLD diagnosztikája, májbiopszia, nem invazív módszerek

Szemben a cukorbetegséggel, amelynél a vénás plazma-glükóz-koncentráció meghatározása (random, 75 g OGTT-PG értékek) és/vagy a HbA1c meghatározása szükséges és elégséges feltétele a diagnózis felállításának, a zsírmájbetegségben diagnosztikus módszerek arzenálja kínálkozik: képalkotó, laboratóriumi, invazív (szövet-tani) vizsgálatok végezhetőek [15].

A steatosis kimutatása

Májbiopszia

Invazív módszer a májbiopsziás szövetminta hisztológiai feldolgozása. Steatosis (a sejtek >5%-ában macrovesicularis lipidakkumuláció) jelenléte esetén enyhe: S1 (≤5–32%), mérsékelt: S2 (33–65%) és súlyos: S3 (>66%) kategóriákat lehet megkülönböztetni.

Nem invazív módszerek

A képalkotó technikák közül a transzabdominalis ultrahangvizsgálat említhető az első helyen elérhetősége, alacsony költsége, ionizáló sugárzás-mentes technikája és viszonylagos érzékenysége miatt. Hátránya, hogy az enyhe formák rejtve maradnak (közepesen súlyos és súlyos steatosis [≥20–30%] esetén igazolták használhatóságát [16]), és nem tud differenciálni az egyszerű steatosis, a NASH és a fibroticus állapotok között, elhízott személyekben nehezebben értékelhető, továbbá eszköz- és vizsgálófüggő. Tovább lépést jelenthet az ultrahangalapú technikában a CAP (controlled attenuation parameter) algoritmus alkalmazása (vibration-controlled transient elastography – VCTE vezérléssel), de ennek pontos diagnosztikai értéke és alkalmazási területe a kvantitatív lipidmeghatározás tekintetében még vizsgálatok tárgyát képezi. Az alacsonyabb zsírtartományokban az UH-alapú CAP-módszer csak gyenge korrelációt mutatott a

kvantitatív lipiddepozíció mérésének standard módszerével, az ¹H-MRS-sel ($r^2 = 0,31-0,40$) [17], középsúlyos-súlyos steatosis esetén azonban jobban validált módszernek tűnik. Többségében (az alacsony értékek esetén nem megbízható) szövettani steatosisstádiummal (grade-del) ismertek összehasonlító vizsgálatok [1].

A további, nem invazív képalkotó vizsgálatok közül az ¹H-MRS-t emeli ki az ajánlás. Az MR-spektroszkópia során nem invazív módon, sugárterhelés nélkül a szövettannal összemérhető eredmények nyerhetők a steatosis mértékének megállapításához [18, 19]. Ezen túlmenően – bár nem metabolicus hátterű, hanem HCV-hez társuló steatosis esetén – az ¹H-MRS-mérési eredmények az „aranystandard” szövettani steatosis grade-nél a szövetminta biokémiai lipidmeghatározásával szorosabb összefüggést mutattak [20].

Natív hasi CT-felvételekkel is lehetséges a steatosis detektálása (szenzitivitás 43–95%, specificitás 90%), ami kontrasztanyag használatával javítható [21].

Az ajánlás a nem invazív pontrendszerek közül az FLI (fatty liver index), a NAFLD-LFS (NAFLD liver fat score) és a SteatoTest® rendszereket emeli ki, amelyek a steatosis jelenlétének (és nem súlyosságának) megítélésére validáltak az átlagpopulációban vagy 3-as súlyosságú obesitas esetén, és változóan jelzik előre a metabolicus, hepaticus, CV végpontokat/mortalitást.

Ajánlás [3]

- „NAFLD irányában az ultrahang az előnyben részesítendő képalkotó vizsgálat, elsősorban az általa nyújtott többlet diagnosztikus információ miatt (A1).”
- „Amennyiben képalkotó vizsgálat nem érhető el vagy nem valósítható meg (például nagy epidemiológiai vizsgálatok esetén), alternatívaként szérumbiomarkerek és pontrendszerek elfogadhatók a steatosis diagnosztikájában (B2).”
- „A májzsírtartalom kvantitatív értékelésére csak ¹H-MRS (proton-MRS) alkalmazható. Ez a módszer értékes klinikai vizsgálatokban, de magas költséggel jár, emiatt rutin klinikai vizsgálatra nem javasolt (A1).”

A fibrosis kimutatása

A fibrosis jelenléte, mértéke az össz-, a CV és a májeredetű halálzással való összefüggése miatt igen fontos, a májbetegség-progresszió szempontjából pedig a legfontosabb prognosztikai tényező [3]. A fibrosisokkal rendelkező betegek részletes hepatológiai kivizsgálást, esetfüggően májbiopsziát, illetve intenzívebb kezelést és a fibrosis progressziójának időszakos követését igénylik.

Nem invazív módszerek

Az ajánlás a rendelkezésre álló nem invazív pontrendszerek közül az NFS (NAFLD fibrosis score), a FIB4, az ELF (enhanced liver fibrosis) és a FibroTest® rendszereket emeli ki az előrehaladott fibrosis kizárása céljából.

A szövettani diagnosztika mellett a fibrosis mértékének megítélésére a képalkotó vizsgálatok közül – az aján-

lásban is hivatkozott – ultrahangalapú eljárás, a tranziens elasztográfia (TE) az egyik legelterjedtebb módszer, de az obesitas speciális igényeket támaszt [3]. MR-alapú technika a mágnesesrezonancia-elasztográfia (MRE), amelynek pontos klinikai alkalmazási területe még nem tisztázott; jellemzője, hogy 85%-ot meghaladó szenzitivitással és specificitással különíti el az előrehaladott/súlyos (F3–4) fibrosist az enyhébb esetektől (F0–2) [22], alkalmazhatóságát az AASLD 2018. évi klinikai ajánlása is taglalja [23].

Ajánlás [3]

- „Biomarkerek, fibrosispontrendszerek és a tranziens elasztográfia is elfogadható nem invazív eljárás az előrehaladott fibrosis/cirrhosis szempontjából alacsony kockázatú személyek azonosítására (A2). A biomarkerek/pontrendszerek és a tranziens elasztográfia együttes alkalmazása növelheti a diagnosztika pontosságát, és csökkentheti a diagnosztikus biopsziás mintavételek számát (B2).”
- „A fibrosis progressziójának monitorozása a klinikai gyakorlatban a biomarkerek/pontrendszerek és az elasztográfia együttes alkalmazásán alapulhat, habár ez a stratégia még validálást igényel (C2).”
- „Az előrehaladott fibrosissal vagy cirrhosisal járó esetek biomarkerek/pontrendszerek és/vagy elasztográfia segítségével kevésbé pontosan azonosíthatók, a klinikai képtől függően májbiopsziával történő megerősítést igényelnek (B2).”
- „Válogatott, a májbetegség-progresszió szempontjából magas kockázatú betegekben a követés részeként tekintendő a legalább 5 év után ismételt májbiopszia (C2).”

Steatohepatitis, NASH

Invazív módszer

A NAFLD-spektrumba tartozó NASH diagnózisára kizárólag a szövettani vizsgálat alkalmas, aminek egyik oka, hogy a gyulladás jelenléte/súlyossága/jellege jelenleg csak hisztológiai mintában ítéltető meg. Klinikai, biokémiai (például Cytokeratin fragment 18, CK-18) és képalkotó módszerek csak szerény pontossággal rendelkeznek a NASH és az egyszerű steatosis elkülönítésében, ezért klinikailag erre nem alkalmazhatók.

Az ajánlás a szövettani alapú, a steatosis, lobularis gyulladás és hepatocellularis „ballooning” alapján számolt NAS (NAFLD activity score) pontrendszer [3] használatát nem a NASH diagnózisának felállítására, hanem a NASH súlyosságának meghatározására javasolja. A fibrosis mértékét is figyelembe vevő, jól reprodukálható, pontosabb értékelésre alkalmas pontrendszer a SAF (steatosis, activity and fibrosis) [3, 24].

A májenzimek közül az ALT (GPT)-ről kiemelhető, hogy klasszikus elképzelés szerint a hepatocellularis necrosis biomarkere; több vizsgálat megerősítette, hogy a fiatalokban megjelenő NAFLD-ben az ALT-szint 21–23%-ban normális, ugyanakkor ezeknek az eseteknek a 60%-ában már fibrosis is detektálható [25].

Ajánlás [3]

- „A nem alkoholos steatohepatitis (NASH) diagnózisához májbiopszia használata szükséges a steatosis, a májsejt „ballooning” és a lobularis gyulladás megítélésével (A1).”

Gyermekek

Az elhízott gyermekeknél valószínűsíteni kell a NAFLD jelenlétét, emelkedett aminoszferázértékek és hiper-echogén máj szerkezet esetén pedig felvethető további vizsgálat egyéb májbetegség kizárására (először nem invazív és képalkotó vizsgálatokkal).

Ajánlás [3]

- „Gyermekekben a fibrosisprediktorok (elasztometria, ARFI [acoustic radiation force impulse] képalkotó technika és szérumbiomarkerek) használata segítheti a májbiopsziák számának csökkentését (B2).”

Társbetegségek, társuló kórállapotok

Inzulinrezisztencia

Az ajánlás ismételten kitér az inzulinrezisztencia (hepatocellularis és egésztest-IR) és a MetS különösen szoros kapcsolatára a zsírmájbetegséggel. Következtetésként megfogalmazza, hogy a MetS komponenseinek jelenléte esetén a NAFLD-rizikó becslése, illetve igazolt NAFLD esetén a MetS komponenseinek vizsgálata javasolható; az inzulinrezisztencia becslésére egyértelműen a HOMA-IR index meghatározását javasolja. Megemlítenők a HOMA-IR korlátai is: az inzulinmérés variabilitása, a megfelelő és egyértelműen elfogadott inzulinrezisztencia 'cut-off' értékek hiánya, illetve diabetes esetén limitált használhatósága a már általában egyidejűleg fennálló β -sejt-diszfunkció miatt. Megjegyzendő, hogy a HOMA-IR elsősorban az éhomi, 'steady-state' körülmények közötti hepaticus inzulinrezisztenciáról ad információt.

Figyelemre méltó megfigyelés, hogy a HOMA-IR-nél pontosabb becslést adó HOMA2-IR [26] értékek NAFLD-ben még normális glükóztolerancia (NGT) mellett is kórosan magasak, és a HOMA2-IR összefüggést mutat a szérumbiopszia-enzim-aktivitással elhízott NAFLD-betegekben [8, 27]. A szolubilis DPP4 az inkretinektől függetlenül, direkt módon is fokozza az inzulinrezisztenciát [28].

Ajánlás [3]

- „A HOMA-IR az inzulinrezisztencia becslésére használható nem cukorbeteg személyekben, és ezért javasolható, amennyiben megfelelő referenciaértékeket határoznak meg (A1).”
- „Metabolicus kockázati tényezőkkel rendelkező személyekben a HOMA-IR korlátozottan használható a NAFLD diagnózisának felállítására. Segítségével lehetőség nyílik a megváltozott inzulinszenzitivitás kimutatására, ezáltal alátámasztva az IR-asszociált

NAFLD-t diagnosztikus bizonytalanság esetén (például normális testsúly mellett ultrahanggal igazolt steatosis) (B2).”

- „Válogatott esetekben a HOMA-IR a követés során a NASH- vagy a fibrosisprogresszió szempontjából kockázattal rendelkező betegek azonosításában segíthet. A testsúlycsökkenés során javuló HOMA-IR jelezheti a NAFLD szempontjából is előnyös metabolicus javulást (C2).”

Obesitas

A „metabolically healthy obese” (MHO) kifejezés olyan túlsúlyos személyek esetén használható, akikben kedvező a cardiometabolicus profil. Több vizsgálatban próbálták elkülöníteni a metabolicus egészséget meghatározó „MHO-kritériumrendszereket”, de ezeket a próbálkozásokat fenntartással kell kezelni, amire a 2016. évi ajánlás is felhívja a figyelmet [3, 29]. A kérdésre, hogy van-e olyan további, a klinikumban egyszerűen alkalmazható paraméter, amelynek alapján az elhízott populáció kedvezőtlen és kedvező prognózisú csoportokba sorolható, talán egy újabb vizsgálat eredményei adhatnak választ (lásd a Cardiovascularis betegségek alfejezetet) [30].

Ajánlás [3]

- „Az elhízott személyek követése feltétlenül szükséges, ugyanis az elhízás a NAFLD fő fenotípusa és kockázati tényezője, amely az IR-en keresztül növeli az előrehaladott betegség kockázatát is (A1).”
- „A legtöbb „lean” (vékony/nem túlsúlyos) NAFLD-beteg inzulinrezisztens, és megváltozott testzsíroszlást mutat, még akkor is, ha kevésbé súlyos metabolicus eltérésük van, mint a túlsúlyos NAFLD-betegeknek. Mindazonáltal a követést a lehetséges betegségprogresszió is indokolja (B2).”

Diabetes mellitus

Az ultrahanggal igazolt NAFLD társulását írták le a 2-es típusú cukorbetegséggel, a kockázatonövekedés mértéke 2–5×-os, még az életmódhoz és egyéb, metabolicus szempontból jelentős torzító tényezőkre (például cukorbetegség a családi anamnézisben) történt igazítást követően is [3]. Másrészt egy nagyobb olasz vizsgálatban a legmagasabb esélyhányadossal jellemezhető összefüggés a májfibrosis és a a cukorbetegség fennállása (OR: 1,8×), valamint a magasabb HOMA-IR (OR: 1,97×) között mutatkozott [31].

Ajánlás [3]

- „NAFLD-betegekben kötelező a diabetes szűrése éhomi vagy random vércukor- vagy HbA1c-érték-meghatározással (A1), és amennyiben elérhető, a standard 75 g OGTT- (orális glükóztolerancia-teszt) vizsgálattal a magas kockázatú csoportokban (B1).”
- „A 2-es típusú cukorbetegségben vizsgálni kell a NAFLD jelenlétét a májenzimek szintjétől függetle-

nül, ugyanis a 2-es típusú cukorbetegség a NAFLD progressziója szempontjából magas kockázatúak (A2).”

Habár ajánlás a NAFLD miatt gondozott túlsúlyos vagy elhízott egyének esetében a szénhidrátanyagcsere-zavar felmérésére sem az ADA 2018-as [32], sem a Magyar Diabetes Társaság legutóbbi irányelvében [33] nem szerepel, figyelemre méltó, hogy az OGTT-vel NAFLD-betegekben meghatározott szénhidrátanyagcsere-zavar-prevalencia még a vártnál is magasabb előfordulási arányt tükröz. Egy 2012-ben publikált vizsgálat eredményei szerint a kóros glükózzanyagcsere előfordulása túlsúlyos és elhízott egyének között NAFLD esetén magasabbnak mutatkozott (prevalencia: NAFLD: 86% vs. NAFLD nincs: 30%, $p < 10^{-4}$) [34]. *Ortiz-Lopez és mtsai* megállapítják, hogy a NAFLD-ben megjelenő kóros glükózzanyagcserevel rendelkezők magas aránya vélhetően az IR következménye; a betegek többsége minden célszövetben inzulinrezisztens, a zsírszöveti inzulinrezisztencia kiemelt jelentőségével, ami meghatározó a NAFLD súlyosságának szempontjából [34, 35].

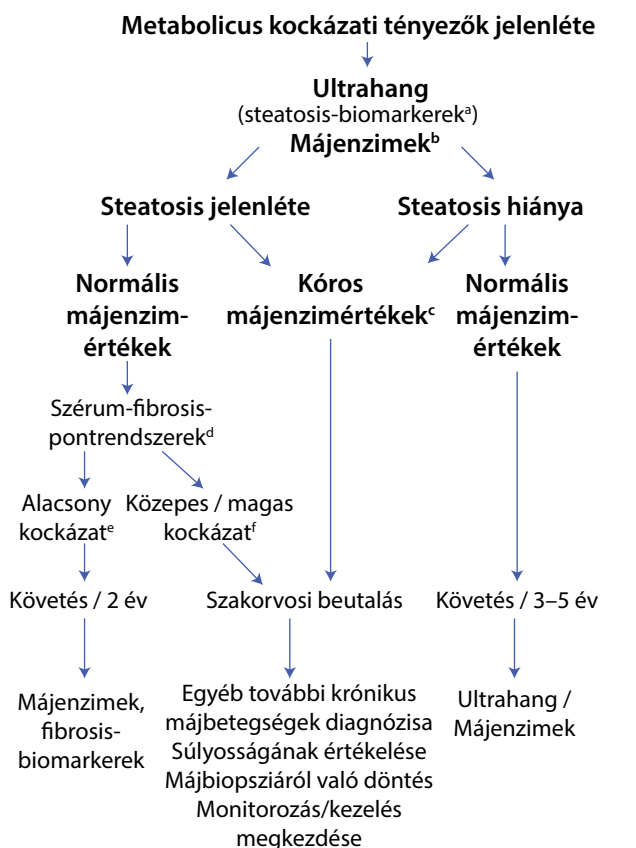
Diagnosztikus algoritmus és követés

Az ajánlott algoritmus a mindennapi klinikai gyakorlatból indul ki, ugyanis a metabolicus kockázati tényezők felmérése és az ultrahangvizsgálat jól hozzáférhető a napi rutin során (*1. ábra*).

Amennyiben steatosis UH-vizsgálattal jelen van, a további teendők a májenzimértékek függvényében határozhatók meg: normális májenzimértékek esetén a fibrosispontrendszerek (NFS, FIB4, ELF) használata, közepes/magasabb kockázat esetén pedig szakorvosi konzultáció javasolt, elkülönítve a rosszabb prognózissal rendelkezőket az alacsonyabb kockázatúaktól, akiknél elegendő a 2 éves követés. A fibrosispontrendszerek közül az Angulo-féle NAFLD-fibrosis és a FIB4 értéke a klinikai gyakorlatban is elérhető, a FibroMeter, az ELF és a FibroTest pedig speciális platformot igényel.

A diagnosztikus algoritmus várható ellátórendszeri terhelésének retrospektív elemzése során 385 súlyosan elhízott ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$) beteg 81,3%-ában észleltek NAFLD-t (UH), és a teljes populáció 75,1%-át az irányelv szerint hepatológiai konzíliumba kellett volna küldeni, ami TE-vel kombinálva sem volt jelentősen csökkenthető (67,7%) [36]. Ezek az arányok lényegesen meghaladták az irodalmi adatok alapján várható arányokat (előrehaladott fibrosis [10%], illetve NASH [30%]) [36]. A francia tanulmány konklúziója, hogy nagy szükség lenne további biomarker-vizsgálatokra és NASH-t/előrehaladott fibrosist vizsgáló specifikus szűrési stratégiára [36].

Az anyagcsere-paraméterekkel párhuzamos jelentős májenzimjavulás esetén kérdéses lehet a továbbküldés és az extenzív kivizsgálás szükségessége, jelenleg azonban a tényleges progressziót mutató esetek kiszűrésére még



1. ábra

A 2016. évi EASL–EASD–EASO ajánlás által javasolt diagnosztikai és követési algoritmus NAFLD gyanúja és metabolicus kockázati tényezők jelenléte esetén
 a) Steatosis-biomarkerek: fatty liver index, SteatoTest®, NAFLD fat score
 b) Májenzimék: ALT (GPT), AST (GOT), γ GT
 c) Bármilyen emelkedés az ALT (GPT), AST (GOT) vagy γ GT értékeiben
 d) Szérum-fibrosis-markerek: NAFLD fibrosis score (Angulo-féle), FIB4, kereskedelmi forgalomban elérhető tesztek (FibroTest®, FibroMeter, ELF)
 e) Alacsony kockázat: a fibrosis hiánya/enyhe fibrosis
 f) Közepes/magas kockázat: szignifikáns fibrosis/cirrhosis
 (Az eredeti közleményben [3] szereplő 1. ábra fordítása – a kiadó engedélyével)

nincs megfelelően kidolgozott stratégia. A 3. táblázat a progresszív ellátás során elvégzendő vizsgálatokról ad iránymutatást.

Progresszió és szövődmények

A NAFLD-esetek többségében lassan progrediáló betegségről beszélhetünk, de az esetek 20%-a gyors lefolyást mutat [3]. NASH-betegekben a májfibrosis mértékére jellemző fibrosisstádium körülbelül 7 évenként 1-gyel emelkedik, de a „0” fibrosis score-ral rendelkező egyszerű NAFLD-betegekben is 14 évente észlelhető 1 „stage”-dzel történő progresszió [3]. Elkülöníthető gyors és lassú progressziójú csoport: az alacsony AST/ALT arány, a magasvérnyomás-betegség jelenléte és egyes vizsgálatokban a steatosis mértéke állt kapcsolatban a progresszióval [3].

Cardiovascularis betegség

Ajánlás [3]

- „Azokban a fibrosisjal járó NASH-betegekben, akikben egyidejűleg magasvérnyomás-betegség is fennáll, a nagyobb betegségprogresszió-kockázat miatt szorosabb monitorozás szükséges (B1).”
- „A NAFLD-betegség kimenetelét gyakran a cardiovascularis szövődmények határozzák meg; a cardiovascularis rendszer szűrővizsgálata mindenkinél javasolt, legalább a kockázati tényezők részletes felmérésével (A1).”

Az FLI-érték (fatty liver index) és a cukorbetegségtől független cardiovascularis, hepaticus (cirrhosis, illetve daganatos), extrahepaticus daganatos, valamint az összhalálozás között összefüggés mutatható ki [3]. Az eredeti közleményben („Supplementary Table 4” [3]) részletezett CV végpontú vizsgálatok közül kiemelendő, hogy a carotis intima vastagságot vizsgálva a NAFLD a hagyományos kockázati tényezőktől és a MetS-től függetlenül összefüggést mutat a szubklinikus atherosclerosis [37]. Továbbá a „metabolicusan egészséges elhízott” (MHO) fenotípusú személyekben a NAFLD által az atherosclerosis progressziójára (coronaria-CT-angiográfia [CCTA] – 2480 vizsgálat) gyakorolt hatás vizsgálata során megállapíthatók a következők [30]:

- Az MHO-állapot az MHNO- (metabolically healthy non-obese) csoporttal összehasonlítva önmagában nem mutatott összefüggést a CAC-progresszióval.
- Ugyanakkor a NAFLD jelenléte az addig MHO-ként klasszifikált személyekben döntő kockázati tényező a szubklinikus atherosclerosis progressziójában (CAC-progresszió OR: NAFLD jelenléte esetén 2,4 vs. NAFLD nélkül 1,3 [NS]).
- A „MHO” + NAFLD betegekben a CAC progressziójában az IR-nek vélhetően jelentős szerepe van [30].

További, újabb megfigyelés, hogy a NAFLD jelenléte a pitvarfibrilláció kialakulása szempontjából is magasabb, körülbelül 2,5-szeres kockázatot jelent [38].

Hepatocellularis carcinoma

Ajánlás [3]

- „Habár a NAFLD a HCC kockázati tényezője, amely akár már a praecirrhoticus stádiumban kialakulhat, és a májrakkockázatot a PNPLA3 rs738409 C>G polimorfizmus jelenléte tovább növeli, jelenleg nem lehetséges további ajánlást tenni sem a követés időzítését, sem költséghatékonyágát illetően (B1).”

A hepatocellularis carcinoma (HCC) szempontjából a NAFLD, az obesitas és a diabetes mellitus jelenléte egyaránt kockázatot jelent [39, 40]; 2014-ben az USA-ban a HCC miatt végzett májtranszplantációk között a második leggyakoribb májrák-etiológia a NASH volt [3].

3. táblázat | Feltételezett NAFLD-betegek átfogó kivizsgálási protokollja

Szint	Vizsgálandó tételek
Alap/kezdeti	1. Napi alkoholbevitel: <20 g/nap (nő), <30 g/nap (férfi)
	2. Auto- és családi anamnézis: diabetes mellitus, hipertóniabetegség, cardiovascularis betegség
	3. BMI, derékkörfogat, testsúlyváltozás
	4. HBV/HCV fertőzés
	5. Ismert steatosist okozó gyógyszerek az anamnézisben
	6. Májenzimek (GOT, GPT, [GGT])
	7. Éhomi vércukor, HbA1c, OGTT (éhomi inzulin [HOMA-IR])
	8. Teljes vérkép
	9. Szérumösszcholeszterin-, HDL-koleszterin-, triglicerid-, húgysavszint
	10. Hasi ultrahang (májenzim-emelkedés gyanúja)
Kiterjesztett*	1. Ferritin-, transferrintelítettség
	2. Coeliakia, pajzsmirigybetegség, policisztás ovárium szindróma
	3. Ritka májbetegségek (Wilson-betegség, autoimmun betegség, α 1-antitripszin-hiány)

*Előzetes valószínűség vagy klinikai becslés esetén

(Az eredeti közleményben [3] szereplő 3. táblázat alapján – a kiadó engedélyével)

Vesebetegség

A krónikus vesebetegség a NAFLD-esetek 20–50%-ában kimutatható, különösen a biopsziával igazolt NASH-esetekben [3]. A NAFLD magasabb vesebetegség-prevalenciával és -incidenciával (OR: 2,12; HR: 1,79) társul, és NASH diagnózisa esetén az asszociáció (OR: 2,53; HR: 2,12) még kifejezettebb. Az előrehaladott fibrosis ugyancsak magasabb kockázatot jelentett a vesebetegség előfordulására (OR: 5,2; HR: 3,29) [3].

Terápia

A NAFLD elsődleges terápiás lehetőségét, az életmód-terápiát az ajánlás (az eredeti közlemény 5. táblázata) részletesen ismerteti, és a kognitív viselkedésterápia meggyőző eredményeire is utal [41].

Ajánlás [3]

- „NAFLD-ben olyan strukturált programok javasolhatók, amelyek az életmód-változtatást célozzák az egészséges étrend és a rendszeres fizikai aktivitás megvalósítása érdekében (C2).”
- „Önmagában a zsírmáj NASH és fibrosis jelenléte nélkül gyógyszeres kezelést nem igényel; javasolt ugyanakkor a betegek egészséges étrendre és fizikai aktivitásra vonatkozó tanácsadásban részesítése (B2).”
- „Túlsúlyos/elhízott NAFLD-betegekben a legtöbb életmód-terápia 7–10%-os* testsúlycsökkentést céloz meg, ami a májenzimértékek és a máj szövettani javulását eredményezi (B1).”
- „Az étrendi javaslatoknak energiamegszorítást és a NAFLD-t előidéző összetevők (magas hozzáadott

fruktóztartalmú** ételek/italok, feldolgozott élelmiszerek) elhagyását kell tartalmazniuk. A makronutriens-összetételt a „mediterrán étrendnek” megfelelően javasolt meghatározni (B1).”

- „Mind az aerob mozgás, mind az állóképességi edzés hatékonyan csökkenti a máj zsírtartalmát. Az edzésterv kidolgozásakor figyelembe kell venni a páciens preferenciáit is a hosszú távú megvalósíthatóság szempontjából (B2).”

A szerzők kiegészítései az ajánláshoz:

*A NAFLD különböző kórtani jellemzőinek javulásához szükséges elérendő testsúlycsökkenés mértékét az ajánlást követően megjelent közlemény [42] foglalja össze; a javuló kórtani jellemző és a testsúlyvesztés mértékét a 2. ábrán tüntettük fel. A szerzők megjegyzik, hogy a túl gyors fogyás a NAFLD/NASH romlását is okozhatja.

**A napjainkban jellemzően magas fruktózbetevtel NAFLD-re gyakorolt hatása sok vizsgálat tárgyát képezi. Excesszív kalóriabevitel részeként fogyasztva fontos tényező lehet, de önmagában kifejtett kóroki szerepe vitatott [42, 43].

A továbbiakban a gyógyszeres terápia lehetőségeit (4. táblázat) és a terápiával kapcsolatban megfogalmazott ajánlásokat ismertetjük.

Ajánlás [3]

- „A gyógyszeres terápiát a NASH*-betegeknek javasolt fenntartani, különösen azoknak, akikben jelentős (F2-es vagy magasabb fokú) fibrosis mutatható ki. Kevésbé súlyos májbetegség esetén a progresszió szempontjából

ból magasabb kockázatú csoportba tartozók (DM, MetS, tartósan magas ALT, necroinflammatio) gyógyszeres kezelése a progresszió megelőzése céljából szintén szóba jöhet (B1).”

- „Bár határozott ajánlás a kérdésben nem adható, pioglitazon** (a legtöbb hatékonysági adat, ugyanakkor „off-label” indikáció, ha 2-es típusú cukorbetegség nincs) vagy E-vitamin*** (rövid távon jobb tolerálhatóság és biztonságosság) vagy ezek kombinációja használható NASH-ben (B2).”
- „A gyógyszeres kezelés optimális időtartama nem ismert; azokban a betegekben, akikben az ALT a kezelés indításakor magas, a kezelést le kell állítani, amennyiben 6 hónapot követően nincs az aminotranszferáz-szintekben regresszió; a kezelés indításakor normális ALT-szintekkel rendelkező betegek vonatkozóan javaslatot nem lehet megfogalmazni (C2).”
- „A sztatinok megbízhatóan alkalmazhatók az LDL-koleszterin-szint és a cardiovascularis kockázat csökkentése céljából, ami a májbetegség szempontjából sem előnyt, sem ártalmat nem jelent.**** Hasonlóképpen az n-3 többszörösen telítetlen zsírsavak csökkentik mind a plazma, mind a máj lipidkoncentrációját, de nincs adat, amely specifikusan NASH-ben való alkalmazásukat alátámasztaná (B1).”
- „A túlsúly és a diabetes kedvező változásai révén a bariátriai („metabolicus”) sebészeti módszerek a máj lipidtartalmát csökkentik, és valószínűleg a NASH-progressziót is lassíthatják; követéses adatok szerint NASH-ben minden szövettani elváltozás javulása kimutatható, ideértve a fibrosist is (B1).”

A szerzők kiegészítései az ajánláshoz:

*A NASH diagnózisának felállítása májbiopsziát igényel.

**Kisebb „pilotvizsgálatok” eredményei alapján további antidiabetikus gyógyszerek (például liraglutid [44]) is kedvező eredményt mutattak, így az ajánlás a jövőben változhat.

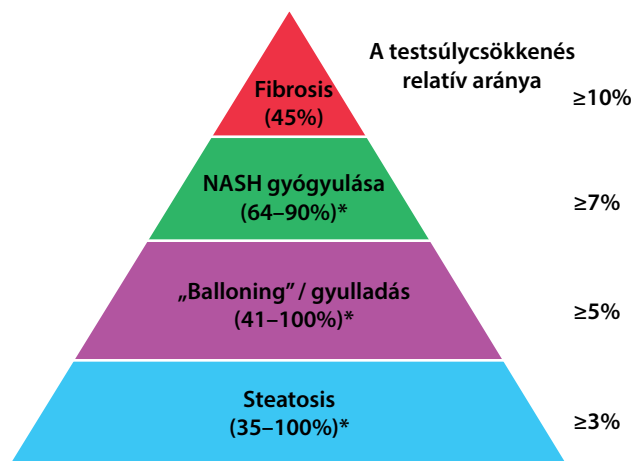
***A javasolt 800 NE/nap dóziszú tartós E-vitamin-alkalmazáshoz képest alacsonyabb dózisoknál is biztonságosági aggályok merülnek fel: magasabb prosztatarák-kockázat 50 év feletti férfiakban [45], magasabb vérzéses stroke-kockázat [46] és öszmortalitás [47] volt igazolható.

****A nagy hatékonyságú sztatinok egyes közlemények szerint NAFLD/NASH-ben a hepaticus végpontok tekintetében is előnyös hatásúak lehetnek [48].

Gyermekkori NAFLD

Ajánlás

- „Gyermekkori NAFLD esetén a diéta és a fizikai aktivitás javítja mind a hepaticus steatosist, mind a gyulladást, ugyanakkor a fibrosisra kedvező hatását eddig nem igazolták. Nincs olyan biztonságos gyógyszeres kezelés, amely a fibrosis szempontjából bizonyítottan hatékony gyermekkori NAFLD-ben (B1).”



2. ábra

Testsúlycsökkenés-piramis. A testsúlycsökkenés relatív mértéke és a hozzá társuló szövettani javulás százalékos aránya NAFLD-ben

*A testsúlycsökkenés mértékétől függően

(Hannah és Harrison ábrája alapján [42] – a kiadó engedélyével)

Májátültetés

A NAFLD-hez társuló cirrhosis a májátültetés három leggyakoribb indikációja között szerepel. A 3 és 5 éves túlélés nem különbözik a NAFLD és a nem NAFLD összevetésében; a NAFLD magasabb CV és szepsis okozta halálozási, de alacsonyabb arányú graftelégtelenség-kockázattal jár [3]. Az öszmortalitás a BMI-től és a diabetes mellitus jelenlététől függ, a 35 kg/m² feletti transzplantáltak több, mint 50%-a 1 éven belül meghal [3]. A transzplantáció elégtelensége elhízott betegekben ritkán társul rekuráló NASH-cirrhosishoz (≈2%).

Ajánlás [3]

- „A májtranszplantáció a NASH-eredetű végstádiumú májbetegség esetén elfogadott terápiás eljárás, amely az egyéb indikációkkal összehasonlítható túlélést eredményez, a magasabb szív-ér rendszeri halálozás ellenére. Májelégtelen és/vagy HCC-s NASH-betegek a májátültetés várományosai (A1).”

Következtetés

A nem alkoholos zsírmájbetegség becslések szerint öszzességében a Földön 580 millió–1,3 milliárd elhízott felnőtt embert érinthet [2]. A NAFLD-nek különösen szoros kapcsolata van a cukorbetegséggel [3], a májszövetet, az izom- és zsírszövetet is érintő inzulinrezisztenciával [49, 50], elhízással [2], metabolicus szindrómával és dyslipidaemiával [49]. A NAFLD kéz a kézben jár a visceralis [49] és egyéb (például szubkután [51]) lokalizációban megjelenő zsírszövet-depozícióval, ami a diszfunkcionális zsírszöveti működés révén tovább rontja az inzulinrezisztens állapotot.

Az utóbbi időben előtérbe került evidenciák alátámasztják, hogy a NAFLD jelenléte egyértelmű CV koc-

4. táblázat | A mindennapi gyakorlatban kandidáns hatóanyagcsoportokkal és/vagy egyéb intervencióval végzett NAFLD-vizsgálatok szövettani végsőponttal

Hatóanyagcsoport/ terápiás eljárás	Vizsgált hatóanyag	„A vizsgálat neve”, szerző, év, a megjelenés helye	A vizsgálat típusa	Időtartam	N	Eredmény	Megjegyzés
Inzulin „sensiti- zer”- antidiabetiku- mok	Biguanid Metformin (vs. E-vitamin vs. diéta)	Bugianesi et al., AJG 2005; 100: 1082– 1090.	RCT	12 hónap	110 (55 + 28 + 27)	MET: Csökkent zsírtartalom, fibrosis és necroinflammatio. ALT: E-vit: vs PL nincs előny; vs Met: Met-előny	2. biopszia csak a „MET ALT non-responder” 17 esetben
	Metformin	Haukeland et al., Scand J Gastroenterol. 2009; 44: 853–860.	RCT	6 hónap	48 (24 + 24)	Nincs különbség (lipidtartalom- ban [szövettan, CT], laboratóriu- mi paraméterekben)	Per protokoll analízis. MET-ágon 4 kicső
	Metformin	Shields et al., Therap Adv Gastroenterol. 2009; 2: 157–163.	RCT	12 hónap	19 (10 + 9)	Nincs különbség (hisztológia, laboratóriumi paraméterek)	Per protokoll analízis. PL ágon 3 kicső
	Metformin (vs. E-vitamin vs. placebo)	„TONIC”, Lavine et al., JAMA 2011; 305: 1659–1668.	RCT	96 hét	172 (57 + 57 + 58)	Javult: „NAS” hisztológiai score (E-vit. vs PL). Nem javult: AT-értékek	Gyermekgyógyászati vizsgálat, szövettan másodlagos végpont
TZD	Pioglitazon	Belfort et al., N Engl J Med. 2006; 355: 2297– 2307.	RCT	6 hónap	54 (29 + 25)	Laboratóriumi és szövettani paraméterek (fibrosis) javulása	4 + 3 kicső
	Pioglitazon	Aithal et al., Gastroentero- logy 2008; 135: 1176– 1184.	RCT	12 hónap	74 (37 + 37)	Szövettan (hepatocellularis károsodás, fibrosis) és laboratóri- umi értékek javulása	Testszűnyövekedés, glikémiás értékek javulása
	Pioglitazon (vs. E-vitamin vs. placebo)	„PIVENS”, Sanyal et al., N Engl J Med. 2010; 362: 1675–1685.	RCT	96 hét	254 (87 + 84 + 83)	PIO szuperior vs PL: steatosis, lob. gyulladás, NASH-regresszió, AI; E-vit szuperior vs PL: elsődleges végpont, steatosis, lob. inflamma- tio, „ballooning”, AI	Nem diabeteses NASH- beteg. Komplex elsődleges hisztológiai végpont. PIO mellett testszűnyövekedés
	Pioglitazon	Cusi et al., Ann Intern Med. 2016; 165: 305–315.	RCT	18+18 hónap	101 18. hó: 83 (41 + 42)	PIO szuperior (vs. PL): elsődleges végpont, NASH, minden szövettani végpont, metabolikus paraméterek javulása	Prediabetes/T2DM + NASH. Komplex elsődleges szövettani végpont. PIO mellett testszűnyövekedés
Inkretintengelyen ható antidiabetiku- mok	GLP1- analog Liraglutid	„LEAN”, Armstrong et al., Lancet 2015; 387: 679–690.	RCT	48 hét	52 (26 + 26)	LIRA mellett NASH szövettani javulás gyakoribb	(Követéses biopszia: 45 esetben)
	DPP4-gátló Szitagliptin	Joy et al., World J Gastroenterol. 2017; 23: 141–150.	RCT	24 hét	12 (6 + 6)	Hisztológia: „NAS”, fibrosis score nem javultak	Adiponektinszint javulása
		Shahinul et al., Hepat Med. 2018; 10: 23–31.	RCT	12 hónap	48 (24 + 24)	Hisztológia: „NAS” score (steatosis, „ballooning”, gyulladás) javulás (vs. PL)	(Követéses biopszia 40 esetben, bangladesi populáció)

4. táblázat folyt.

Hatóanyagcsoport/ terápiás eljárás	Vizsgált hatóanyag	„A vizsgálat neve”, szerző, év, a megjelenés helye	A vizsgálat típusa	Időtartam	N	Eredmény	Megjegyzés
Veseglyüköz- exkréción-fokozó antidiabetikumok	SGLT2-gátló						RCT-k: empagliflozin, dapagliflozin folyamatban
Epesavak, epesavreceptoron ható gyógyszerek	EXR-agonis- ta OCA	„FLINT”, Neuschwan- der-Tetri et al., Lancet 2015; 385: 956-965. McCullough et al., 2017; https://ada.scientificpos- ters.com/epsAbstractADA. cfm?id=1	RCT „FLINT” post hoc analízise	72 hét	283 (141 + 142) 200 (102 + 98)	OCA jobb, mint PL: steatohepati- tis gyógyulása, „NAS” score OCA vs. PL: NASH + T2DM alcsoportban nagyobb arányú fibrosisjavulás (102 + 98)	2. biopszia 200 (102 + 98) résztvevőnél. Mellékhatás: 23%-ban pruritus. LDL-koleszterin és inzulinszin- tek emelkedése, HOMA-IR romlása
Természe- sen előfor- duló epesav	UDCA	Lindor et al., Hepatology 2004; 39: 770-778.	RCT	2 év	144 (70 + 74)	UDCA vs. PL: steatosis, inflam- matio, fibrosis változásában nincs különbség	Kontrollbiopszia: 107 esetben. Mellékhatás: nincs különbség
Táplálék- töltés- telítetlen zsírsavak	n-3 PUFA EPA-E (szintetikus; 1,8 g vs 2,7 g vs PL)	Leuschner et al., Hepatology 2010; 52: 472-479. Dufour et al., 2006	RCT RCT	18 hónap 2 év	186 (95 + 91) 48	UDCA vs. PL: csak a lob. inflammatio javult szignifikánsan Lásd az E-vitaminnál	„NAS” score 69 + 68 esetben. UDCA vs PL összességében hisztológiai javulás nincs
Táplálék- töltés- telítetlen zsírsavak	n-3 PUFA EPA-E (szintetikus; 1,8 g vs 2,7 g vs PL)	Sanyal et al., Gastroenterology 2014; 147: 377-384.	RCT	12 hónap	243 (82 + 86 + 75)	A „NAS” score javulásában a placebóhoz képest nincs előny	Szérumtriglicerid-szint-csökke- nés (2700 mg./nap)
Phlebotomia	n-3 PUFA (például: EPA, DHA)-halolaj	Argo et al., J Hepatol. 2015; 62: 190-197. Valenti et al., World J Gastroenterol. 2014; 20: 3002-3010.	RCT RCT	1 év 2 év	34 (17 + 17) 38 (21 + 17)	Elsődleges szöveti végpontban (NAS score javulása) nem jobb a placebónál NAS score javulása, májenzimérté- kek javulása, vasanyagcsere-para- méterek javulása	3000 mg./nap PUFA: triglicerid-szint, steatosis javul Magas vas- vagy ferritinszint (beleértve a haemochromatosis- sal nem járó HFE-gén-mutációt hordozókat is) esetén NASH-ben. Második biopszia 19 esetben történt

4. táblázat folyt.

Hatóanyagcsoport/ terápiás eljárás	Vizsgált hatóanyag	„A vizsgálat neve”, szerző, év, a megjelenés helye	A vizsgálat típusa	Időtartam	N	Eredmény	Megjegyzés
Antioxidáns	E-vitamin* vs. diéta	Bugianesi et al., 2005	RCT	12 hónap	110	Lásd Biguanidnál	
	E-vitamin (+ UDCA vs. UDCA + PL vs. PL)	Dufour et al., Clin Gastroenterol Hepatol. 2006; 4: 1537–1543.	RCT	2 év	48 (15 + 18 + 15)	Csak kombinált kezelés mellett javuló szövetteni végpont, steatosis, AT	Biopszia: terápia után 32 esetben, fibrosis nem változott
	E-vitamin (vs PIO vs. PL)	„PIVENS”, Sanyal et al., 2010	RCT	96 hét	254	Lásd TZD	
	E-vitamin (vs. MET vs. PL)	„TONIC”, Lavine et al., 2011	RCT	96 hét	172	Lásd Biguanidnál	
Pentoxifylline	Pentoxifylline	Zein et al., Hepatology, 2011; 54: 1610–1619.	RCT	12 hónap	55	PTX: NASH egyes histológiai jellemzőit javítja	
Koleszterinszint- csökkentők	Sztatin	Bril et al. JCEM 2017; 102: 2950–2961.	RCT	18 (36) hónap	101	NAFLD-aktivitási pont („NAS” szövetteni score) nem változott	Hisztológiailag igazolt NASH-ben sztatinnal biztonságos
	Szimvasztatin Rosuzvasztatin Atorvasztatin Pravasztatin (+ PIO vs. PIO)						
Szelektív koleszterin abszorpció gátló	Ezetimib	Takeshita et al., Diabeto- logia 2014; 57: 878–890.	RCT	6 hónap	32 (17 + 15)	EZE-mellékhatás (HbA1c-emelke- dés) miatt leállították. Mérsékelt javulás: NAFL-stádium, bal- looning	2. biopszia 28 résztvevőnél. Lipidprofil és géneexpresszió a hosszú szénláncú zsírsavak elégtelen oxidációjára utalhat
		„MOZART”, Loomba et al., Hepatology 2015; 61: 1239–12350.	RCT	24 hét	50 (25 + 25)	EZE vs. PL: májzsirtartalom (MRI-PDFF, elsődleges végpont): nincs különbség	Hisztológia, MRE „májrigidi- tás” (másodlagos végpont): nincs különbség
RAAS-gátlók	Spirololakton (kis dózis + E-vit vs. E-vit)	Polyzos et al., Diabetes Obes Metab. 2017; 19: 1805–1809.	RCT	52 hét	31 (17 + 14)	Komb. kar: a nem invazív „NAFLD- liver fat score” javulása, sziszt. vérvnyomás csökkenése	Hisztológiával igazolt NAFLD-betegekben, kontroll- biopszia nem történt; inzulinszint és HOMA-IR csökkenése
Kognitív viselke- dés terápia		Pronrat et al. Hepatology 2010; 51: 121–129.	RCT	48 hét	31 (21 + 10)	Zsirtartalom és „NAS” score csökkenése	Cél: 7–10%-os testsúlycsökke- nés. A testsúly csökkenése a NASH-hisztológia javulását eredményezi

4. táblázat folyt.

Hatóanyagcsoport/ terápiás eljárás	Vizsgált hatóanyag	„A” vizsgálat neve ^{*,} szerző, év, a megjelenés helye	A vizsgálat típusa	Időtartam	N	Eredmény	Megjegyzés
Egyéb	Kettős PPAR α + δ agonista Elafibrano ^{**} (placebo vs. 80 mg vs. 120 mg)	Ratzju et al., Gastroentero- logy 2016; 150: 1147– 1159.c5	RCT	1 év (+ 3 hónap tx utáni követés)	274 (92 + 93 + 89)	NASH gyógyulása (komb. végpont): nem jobb PL-nél; magasabb induló NAS score, illetve fibrosistádiumok esetén 120 mg mellett szignifikáns (NAS + fibrosis) javulás, metabolicus paraméterek javulása	Kisfokú reverzibilis kreatinin- emelkedés; a kezeltek 1,1%-ában súlyos extrapiramidi- ális neurológiai mellékhatás
Orlistat, Roziglitazon, Kannabino- id***							
A mindennapi gyakorlatban kandidáns hatóanyagcsoportokkal végzett egyéb NAFLD-vizsgálatok							
Veseglyüközexkre- ció-fokozók	SGLT2-gátló Dapagliflozin (vs. pioglitazon vs. szitagliptin)	Koutsovasilis et al., Diabetologia 2017; Eur J Clin Invest. 2017; 47: 829–838. 60(Suppl 1): S7A: 12.	Prospektív, nem rando- mizált kohorsz	52 hét	247 (89 + 67 + 91)	Hasonló APRI-score-javulás mind a dapagliflozin-, mind a pioglitazon- csoportban	DAPA: testsúlycsökkenés, PIO: testsúlynövekedés
Inkretintengelyen ható szerek	DPP4-gátló Vildagliptin/ szitagliptin	Kosi-Trebotic et al., Eur J Clin Invest. 2017; 47: 829–838.	Prospektív önkontrollos kohorszviz- gálat	6 hónap	41	¹ H-MRS-sel jelentős zsírtartalom- csökkenés magasabb induló zsírtartalom mellett nőben	Mindkét nem esetén a derék-csipő körfogat hányado- sának és a HbA1c-nek a csökkenése. N _{his} = 38 testsúlycsökkenés és myocardialis zsírtartalom csökkenése csak nőben
RAAS-gátlók	Renin-angio- tenzin gátló ACE-gátló/ ARB	Pelusi et al., PLOS ONE 2016; 11: e0163069.	Obszervációs	36 hónap	118	T2DM + NAFLD betegekben a fibrosisprogresszió kisebb RAS-gátlás mellett	Követés fibrosis score használá- tával

A táblázat az eredeti közlemény [3] összefoglaló táblázatának felhasználásával készült, az eredeti táblázatban megtalálható részeket a szövegben **félkövér** betűvel kiemeltük, a közlés óta megjelent jelentősebb vizsgálatokkal a táblázatot kiegészítettük.

ACE = angiotenzinkonvertáló enzim; ALT = alanin-aminotranszferáz; APRI = albumin platelet ratio index; ARB = angiotenzinreceptor-blokkoló; AT = aminotranszferáz; DAPA = dapagliflozin; DHA = dokozahexaénsav; DPP4 = dipeptidil-peptidáz-4; EPA = eikozapentaénsav; EPA-E = etil-eikozapentaénsav; E-vit = E-vitamin; EZE = ezetimib; FXR = farnezoid X-receptor; GLP1 = glükagonszerű peptid-1; HFE = „high iron Fe”, haemochromatosis; HOMA-IR = homeosztáikus modell értékelése az inzulinrezisztencia becslésére; LIRA = liraglutid; MET = metformin; MRE = mágnesezrezonancia-elasztográfia; MRI-PDFF = mágnesezrezonancia-képalkotás-proton density fat fraction; NAS = NAFLD-aktivitási pontrendszer; NASH = nem alkoholos steatohepatitis; OCA = obetiholsav; PIO = pioglitazon; PL = placebo; PTX = pentoxifillin; PUFA = poly unsaturated fatty acid; RAAS = renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer; RAS = renin-angiotenzin rendszer; RCT = véletlen besorolástú ellenőrzött vizsgálat; SGLT2 = nátrium-glükóz-kotranszporter-2; T2DM = 2-es típusú diabetes; tx (terápia); TZD = tiazolidindion; UDCA = ursodeoxikolsav
* A 2016. évi EASL-EASD-EASO ajánlás felhívja a figyelmet az E-vitamin biztonságosságának kérdésére metaanalízisek eredményeire támaszkodva: mind az ösztromortalitás (10–5000 E/nap), mind az 50 év feletti férfiakban kimutatott prosztatacarcinoma (400 E/nap), mind pedig a haemorrhagiás stroke (300–800 E/nap) előfordulásának emelkedése (ellentétben az ischaemiás eredetűhöz, ahol inkább kismértékű csökkenést találtak) igazolható volt
** A 2018. évi AASLD-ajánlás a hatóanyagot külön is kiemeli mint fázis 3 vizsgálatban lévő készítményt
*** Az eredeti közleményben szereplő hatóanyagokhoz kapcsolódó vizsgálatok nem kerültek feltüntetésre a táblázatban, mert időközben kivonásra kerültek vagy nem elérhetőek

kázati tényező, még a metabolicusan egészséges elhízott személyekben is [30]. A NAFLD jelentőségét más vetületben a májbetegség progressziója (egyszerű steatosis-NASH ± fibrosis-cirrhosis-hepatocellularis carcinoma) jelenti, a progresszióban a metabolicus „környezet” mellett genetikai tényezőknek is szerepet tulajdonítanak.

A három európai szakmai társaság (EASL–EASD–EASO) 2016. évi közös ajánlása egységes ellátási, diagnosztikai és terápiás irányelvek felé mutat, pontosítva a betegekkel kapcsolatos teendőket, továbbá áttekintést ad a klinikai gyakorlat számára elérhető életmód- és gyógyszeres terápiás lehetőségekről.

Anyagi támogatás: A közlemény megírásáért a szerzők anyagi támogatásban nem részesültek. A dolgozat 2. ábrája alapjául szolgáló eredeti ábra felhasználási jogait a Diabetológia és Anyagcsere Alapítvány anyagi támogatásával kaphattuk meg az Elsevier Kiadótól (Amszterdam, Hollandia).

Szerzői munkamegosztás: N. Á.: Irodalomkutatás, a tartalom megírása, ábrák, táblázatok elkészítése. F. G.: Irodalomkutatás, a kézirat felépítése, szerkesztése, a tartalom megírása, ábrák, táblázatok elkészítése, a szerzői munka ellenőrzése, vezetése. S. A., I. P.: A kézirat kritikus átolvasása, javítása. A kézirat végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

Köszönjük dr. Gál Viktornak a radiológiai fogalmak és az MRI, ¹H-MRS megértésében nyújtott segítségét.

A szerzők hálás köszönetüket fejezik ki az Elsevier Kiadó és a szakmai társaságok előírásának megfelelően felkért szakértői panel tagjainak (Szalay Ferenc dr., SE I. Belgyógyászati Klinika; Pár Gabriella dr., PTE I. Belgyógyászati Klinika; Tabák Ádám dr., SE I. Belgyógyászati Klinika, Department of Epidemiology and Public Health, University College London, Egyesült Királyság), akik a klinikai ajánlás fordítását ellenőrizték, és a kézirat javításával annak színvonalát emelték.

Irodalom

- [1] Firneisz G. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: the liver disease of our age? *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 9072–9089.
- [2] World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/nafl-d-nash> [accessed: October 04, 2017].
- [3] European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016; 64: 1388–1402.
- [4] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73–84.
- [5] Liu CJ. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in Asian people who are not obese. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012; 27: 1555–1560.
- [6] Borch-Johnsen K, Wareham N. The rise and fall of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2010; 53: 597–599.
- [7] Liao Y, Kwon S, Shaughnessy S, et al. Critical evaluation of adult treatment panel III criteria in identifying insulin resistance with dyslipidemia. *Diabetes Care* 2004; 27: 978–983.
- [8] Firneisz G, Varga T, Lengyel G, et al. Serum dipeptidyl peptidase-4 activity in insulin resistant patients with non-alcoholic fatty liver disease: a novel liver disease biomarker. *PLOS ONE* 2010; 5: e12226.
- [9] Bril F, Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease: the new complication of type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016; 45: 765–781.
- [10] Sookoian S, Pirola CJ. Genetic predisposition in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2017; 23: 1–12.
- [11] Hassan MM, Kaseb A, Etzel CJ, et al. Genetic variation in the *PNPLA3* gene and hepatocellular carcinoma in USA: risk and prognosis prediction. *Mol Carcinog.* 2013; 52(S1): 139–147.
- [12] Donati B, Motta BM, Pingitore P, et al. The rs2294918 E434K variant modulates patatin-like phospholipase domain-containing 3 expression and liver damage. *Hepatology* 2016; 63: 787–798.
- [13] Rosta K, Al-Aissa Z, Hadarits O, et al. Association study with 77 SNPs confirms the robust role for the rs10830963/G of *MTNR1B* variant and identifies two novel associations in gestational diabetes mellitus development. *PLOS ONE* 2017; 12: e0169781.
- [14] Reference SNP (refSNP) Cluster Report: rs738409 – Population genetics – Homo sapiens – GRCh37 Archive browser 90. http://grch37.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=22:44324227-44325227;v=rs738409;vdb=variation;vf=528620
- [15] Hagymási K, Lengyel G. Non-alcoholic steatosis/steatohepatitis – 2010. [Nem alkoholos steatosis/steatohepatitis – 2010.] *Orv. Hetil.* 2010; 151: 1940–1945. [Hungarian]
- [16] Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology* 2011; 54: 1082–1090.
- [17] Karlas T, Petroff D, Garnov N, et al. Non-invasive assessment of hepatic steatosis in patients with NAFLD using controlled attenuation parameter and ¹H-MR spectroscopy. *PLOS ONE* 2014; 9: e91987.
- [18] Permutt Z, Le TA, Peterson MR, et al. Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease – MRI accurately quantifies hepatic steatosis in NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 36: 22–29.
- [19] Szczepaniak LS, Babcock EE, Schick F, et al. Measurement of intracellular triglyceride stores by H spectroscopy: validation *in vivo*. *Am J Physiol.* 1999; 276: E977–E989.
- [20] Krššák M, Hofer H, Wrba F, et al. Non-invasive assessment of hepatic fat accumulation in chronic hepatitis C by ¹H magnetic resonance spectroscopy. *Eur J Radiol.* 2010; 74: e60–e66.
- [21] Dendl LM, Schreyer AG. Steatosis hepatis – a challenge? [Steatosis hepatis – eine Herausforderung?] *Radiologe* 2012; 52: 745–752. [German]
- [22] Rustogi R, Horowitz J, Harmath C, et al. Accuracy of MR elastography and anatomic MR imaging features in the diagnosis of severe hepatic fibrosis and cirrhosis. *J Magn Reson Imaging* 2012; 35: 1356–1364.
- [23] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328–357.

- [24] Bedossa P, the FLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014; 60: 565–575.
- [25] Manco M, Alisi A, Nobili V. Risk of severe liver disease in NAFLD with normal ALT levels: a pediatric report. *Hepatology* 2008; 48: 2087–2088.
- [26] Tabák AG, Herder C, Rathmann W, et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes developing. *Lancet* 2012; 379: 2279–2290.
- [27] Firneisz G, Varga T, Lengyel G, et al. Serum dipeptidyl peptidase-4 activity in insulin resistant patients with non-alcoholic fatty liver disease: a novel liver disease biomarker. [Szérum dipeptidil peptidase-4 aktivitás inzulinrezisztens nem alkoholos zsírmáj-betegekben: a májbetegség új biomarkere.] *Metabolizmus* 2013; 11: 339–347. [Hungarian]
- [28] Lamers D, Famulla S, Wronkowitz N, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome. *Diabetes* 2011; 60: 1917–1925.
- [29] Hinnouho GM, Czernichow S, Dugravot A, et al. Metabolically healthy obesity and risk of mortality: does the definition of metabolic health matter? *Diabetes Care* 2013; 36: 2294–2300.
- [30] Kang YM, Jung CH, Cho YK, et al. Fatty liver disease determines the progression of coronary artery calcification in a metabolically healthy obese population. *PLOS ONE* 2017; 12: e0175762.
- [31] Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology* 2008; 48: 792–798.
- [32] American Diabetes Association. 3. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: standards of medical care in diabetes – 2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1): S28–S37.
- [33] Jermendy Gy. (ed.) Health care professional guideline – the diagnosis, antihyperglycemic treatment and care of diabetes mellitus in adults. [Egészségügyi szakmai irányelv – A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbeteg antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban.] *Diabetol Hung.* 2017; 25: 3–77. [Hungarian]
- [34] Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, Orsak B, et al. Prevalence of prediabetes and diabetes and metabolic profile of patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Diabetes Care* 2012; 35: 873–878.
- [35] Pár A, Pár G. Advances in the pathogenesis of non alcoholic fatty liver disease. [Újabb adatok a nem alkoholos zsírmáj patogenezi-séhez.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 882–894. [Hungarian]
- [36] Blond E, Disse E, Cuerq C, et al. EASL–EASD–EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease in severely obese people: do they lead to over-referral? *Diabetologia* 2017; 60: 1218–1222.
- [37] Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; Should we care? *Atherosclerosis* 2013; 230: 258–267.
- [38] Minhas AM, Usman MS, Khan MS, et al. Link between non-alcoholic fatty liver disease and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Cureus* 2017; 9: e1142.
- [39] Pár A, Pár G. Non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma – 2016. [Nem alkoholos zsírmáj és hepatocellularis carcinoma – 2016.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 987–994. [Hungarian]
- [40] Pár A, Pár G. Non alcoholic fatty liver. [Nem alkoholos zsírmáj.] *Orvostovábbk Szle.* 2017; 24: 48–56. [Hungarian]
- [41] Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 121–129.
- [42] Hannah WN Jr, Harrison SA. Effect of weight loss, diet, exercise, and bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis.* 2016; 20: 339–350.
- [43] Smajis S, Gajdosik M, Krssak M, et al. Unravelling the pathogenic mechanisms of fructose consumption as multiple hit in the pathogenesis and progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia* 2017; 60(Suppl 1): S6.
- [44] Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; 387: 679–690.
- [45] Klein EA, Thompson IM, Tangen CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *JAMA* 2011; 306: 1549–1556.
- [46] Schürks M, Glynn RJ, Rist PM, et al. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010; 341: c5702.
- [47] Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 297: 842–857.
- [48] Athyros VG, Boutari C, Stavropoulos K, et al. Statins: an underappreciated asset for the prevention and the treatment of NAFLD or NASH and the related cardiovascular risk. *Curr Vasc Pharmacol.* 2018; 16: 246–253.
- [49] Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients* 2013; 5: 1544–1560.
- [50] Halmos T, Suba I. Non-alcoholic fatty liver disease, as a component of the metabolic syndrome, and its causal correlations with other extrahepatic diseases. [A nem alkoholos zsírmáj mint a metabolikus szindróma komponense és kauzális kapcsolatai egyéb kórképekkel.] *Orv. Hetil.* 2017; 158: 2051–2061. [Hungarian]
- [51] Armstrong MJ, Hazlehurst JM, Hull D, et al. Abdominal subcutaneous adipose tissue insulin resistance and lipolysis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16: 651–660.

(Firneisz Gábor dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: firneisz.gabor@med.semmelweis-univ.hu)