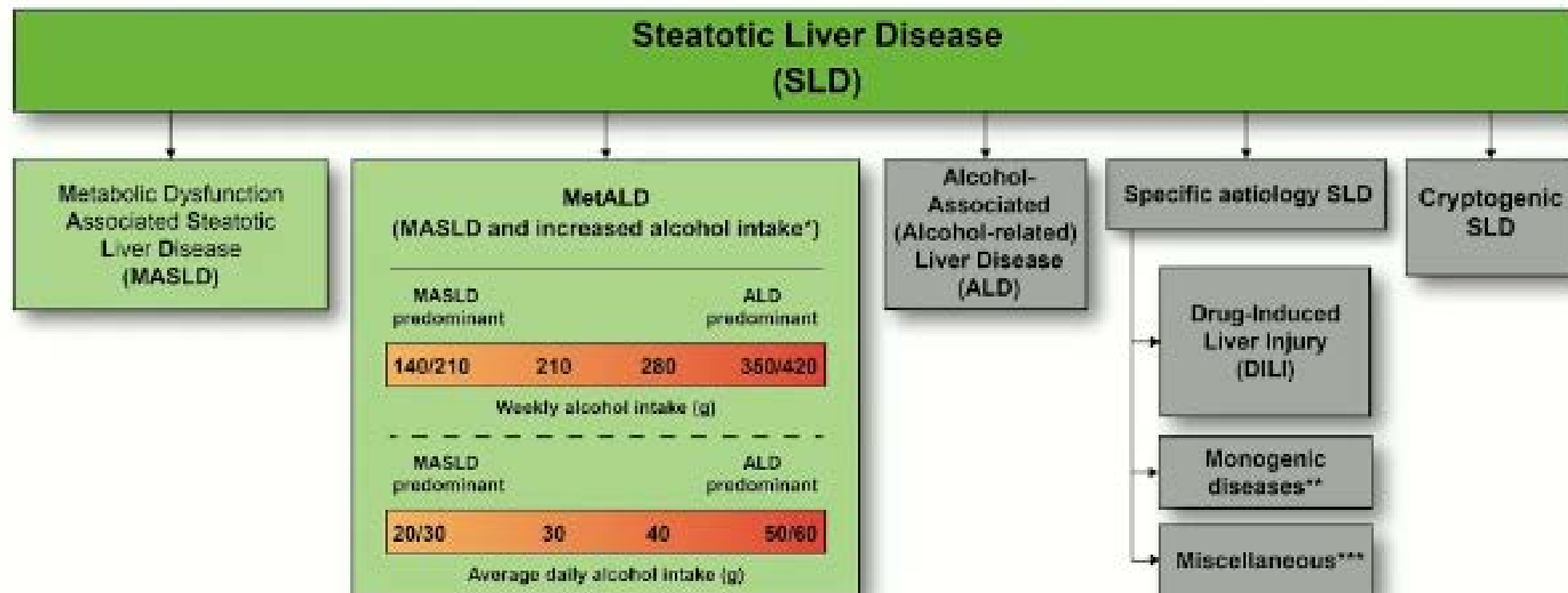


NEALKOHOLOVÁ (METABOLICKÁ) CHOROBA PEČENE

Lenka Nosáková

Letná škola hepatológie 2023

Consensus nomenclature



*Weekly intake 140-350g female, 210-420g male (average daily 20-50g female, 30-60g male)

**e.g. Lysosomal Acid Lipase Deficiency (LALD), Wilson disease, hypobetalipoproteinemia, inborn errors of metabolism

***e.g. Hepatitis C virus (HCV), malnutrition, celiac disease

Definícia NAFLD, NAFL a NASH

NAFLD/MASLD

- Excesívna akumulácia tuku v pečeni spojená s IR
- Steatóza u viac ako 5% hepatocytov
- Vylúčenie ostatných príčin (ALD, iné)

NAFL

- Jednoduchá steatóza
- Steatóza a mierny lobulárny zápal

NASH

Skoré štádium
F0/F1 fibróza

Fibrotické
štádium
F2/F3 fibróza

Cirhóza
F4 fibróza

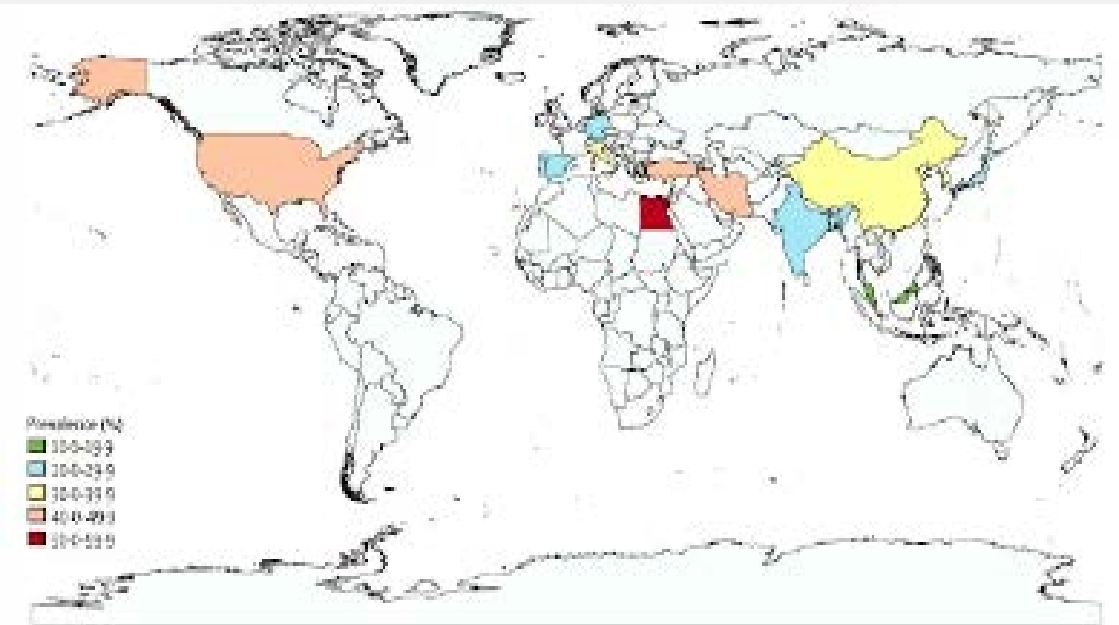
Definitívna diagnóza NASH vyžaduje biopsiu pečene

SPECTRUM NAFLD A KONKOMITANTNÝCH OCHORENÍ

Sub-klasifikácia NAFLD	Najčastejšie vyskytujúce sa konkomitantné ochorenia
NAFL • Jednoduchá steatóza • Steatóza a mierny lobulárny zápal	ALD DILI HCV asociovaná fatty liver disease Iné • Hemochromatóza • AIH • Celiakia • Wilsonova choroba • Hladovanie, parenterálna výživa • Hypotyreóza, hypopituitarizmus
NASH • Skorá NASH • Fibrotické štádium NASH • NASH cirhóza	
HCC v teréne NASH	

SKRÍNING, PREVALENCIA, INCIDENCIA

- NAFLD je najčastejšie ochorenie pečene Západných krajín (17-46% dospelých) (parelne s metabolickým syndrómom), DM II typu až 55%
- **7% z postihnutých má normálnu hmotnosť**
- Pacienti s IR a/alebo metabolickými rizikami by mali **podstúpiť skríning na NAFLD**
- U každého pacienta so steatózou treba vylúčiť iné príčiny, kvantifikovať užívanie alkoholu
- Koexistencia NAFLD s inými chronickými ochoreniami pečene – vážnejšie poškodenie

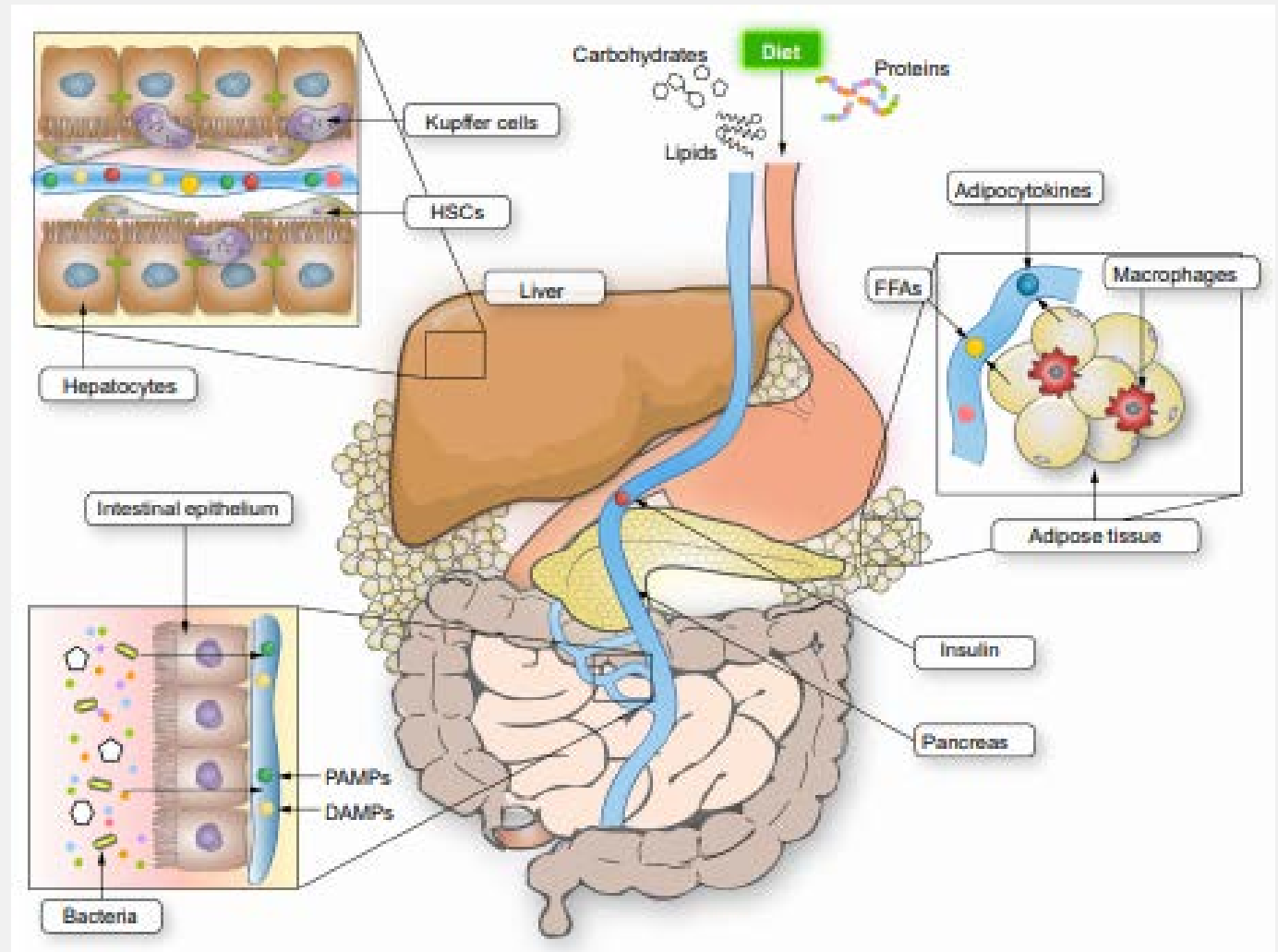


SKRÍNING, PREVALENCIA, INCIDENCIA

- **Limitácie skrínungu**
- nízka prediktívna hodnota neinvazívnych testov
 - riziká bioptizácie
 - chýbanie liečby
 - vysoké náklady

PATOGENÉZA NAFLD

- Multiorgánová
(pankreas, adipocyty,
črevo, pečeň)
- Životný štýl, gény



PATOGENÉZA – ŽIVOTNÝ ŠTÝL

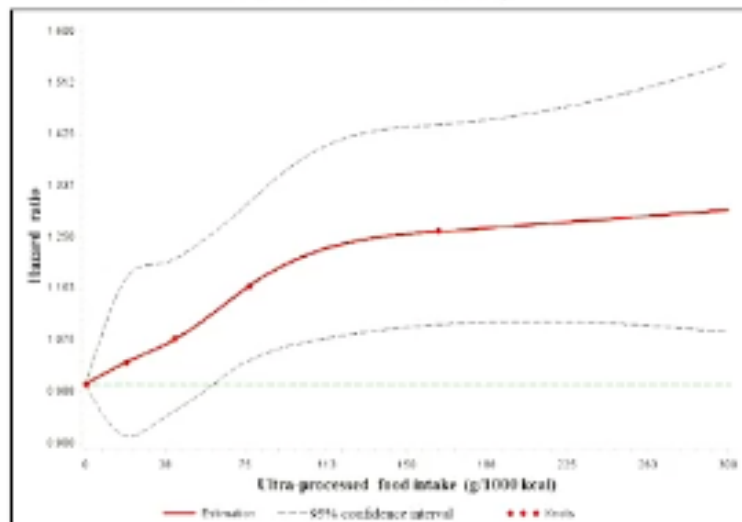
- Západný spôsob života a stravovanie je asociované s priberaním, obezitou a NAFLD



PATOGENÉZA – ŽIVOTNÝ ŠTÝL

UPF ultra-processed food

16168 participants aged 18-90 years from the Tianjin CLSIH Cohort Study.



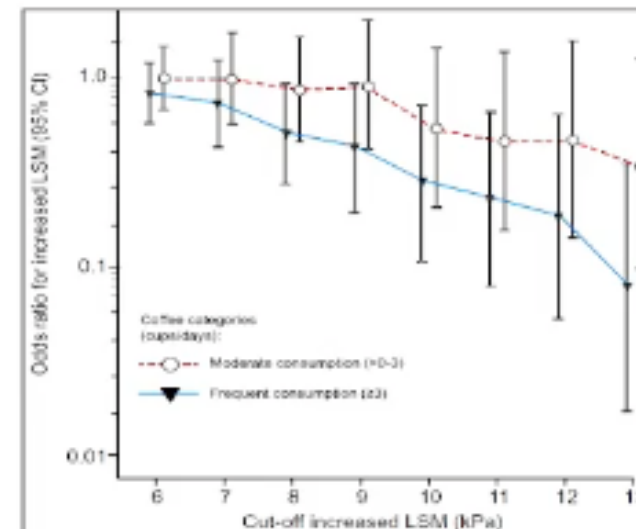
NAFLD was defined as the presence of sonographic fatty liver in the absence of significant alcohol intake



Zhang, Int J Epidemiol 2022

COFFEE

Total study cohort, N = 2424 subjects



Estimated odds ratio for **moderate** and **frequent** coffee consumers vs no coffee consumers

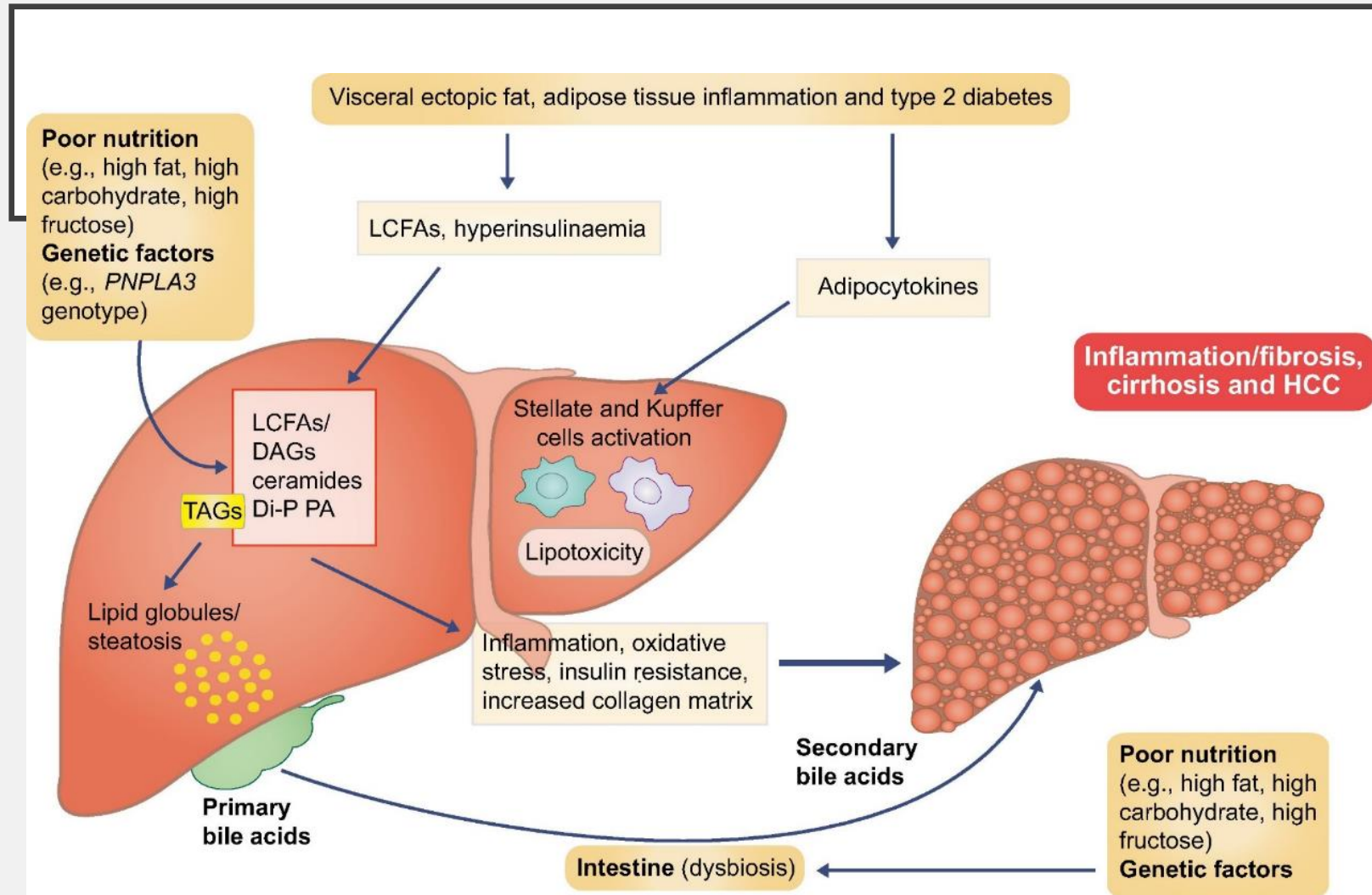
Alferink et al J Hepatol

PATOGENÉZA: GÉNY

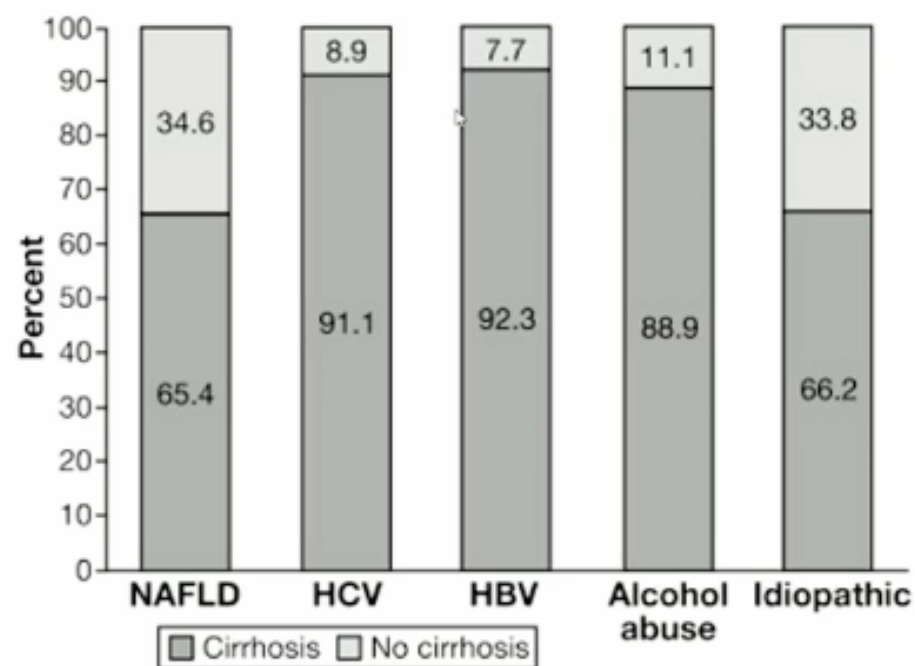
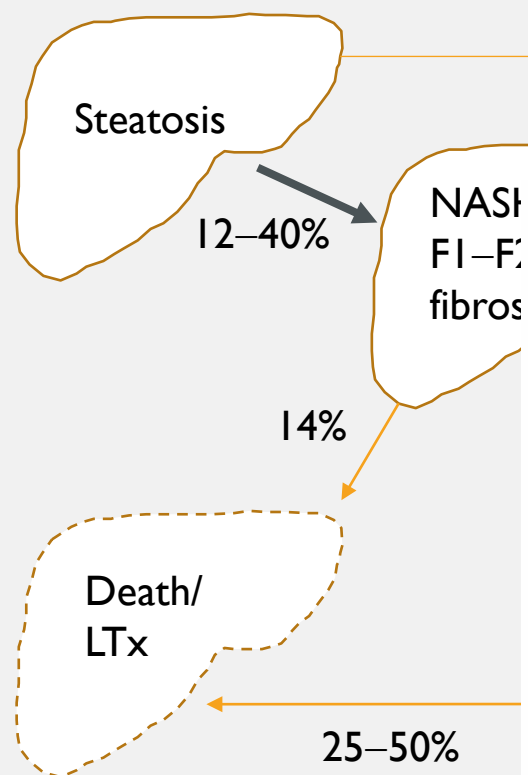
- Viacero genetických modifikátorov v ochorení NAFLD
- Nosiči *PNPLA3 I148M* a *TM6SF2 E167K* génov majú vyšši obsahu tuku v pečene
 - Vyššie riziko rozvoja NASH
 - Rutinné genetické testovanie nie je odporúčané

*Grade of evidence B, grade of recommendation 2

I. Anstee QM, et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013;10:330–44;
EASL–EASD–EASO CPG NAFLD. J Hepatol 2016;64:1388–402



PRIRODZENÝ VÝVOJ NAFLD (POČAS 8-13 ROKOV)



MECHANIZMY ZVÝŠENÉHO RIZIKA RAKOVINY ASOCIOVANÉHO S OBEZITOU

- Dysregulácia imunity, viac oxidačného stresu, poškodenie DNA, mutácie DNA
- Zvýšená produkcia estrogénov v tukovom tkanive
- Zvýšené hladiny cirkulujúceho IGF a inzulínu
- Zvýšená produkcia adipokínov, hlavne leptínu
- Genetické rizikové faktory
- Narušený črevný mikrobióm

BIOPSIA PEČENE

- Biopsia je esenciálna pre stanovenie diagnózy NASH
 - klinické, biochemické a zobrazovacie vyšetrenie nevie odlíšiť NASH od jednoduchej steatózy
- NAFL
 - Steatóza pečene a lobulárny/portálny zápal alebo ballooning
- NASH
 - Steatóza a lobulárny/portálny zápal a ballooning
- NAS skóre

*Should not be used for initial diagnosis

EASL–EASD–EASO CPG NAFLD.J Hepatol 2016;64:1388–402

a) hodnotení histologické zánětlivé aktivity podle Ishaka

A – zánětlivá „Interface“ aktivita	
nepřítomna	0
mírná (jen několik portálních polí)	1
mírná/střední (četná portální pole)	2
střední (difúzně kolem méně než 50 % portálních polí)	3
těžká (difúzně kolem více než 50 % portálních polí)	4
B – splývající nekróza	
nepřítomna	0
ložisková splývající nekróza	1
ložisková centrolobulární nekróza	2
splývající nekróza ve většině centrolobulárních oblastí	3
nekrózy zóny 3 a místy porto-centrální (bridging) nekrózy	4
nekrózy zóny 3 a četné porto-centrální (bridging) nekrózy	5
panacinární/multiacinární nekrózy	6
C – monocelulární lobulární nekróza	
nepřítomna	0
jedno ložisko (objektiv 10×)	1
2–4 ložiska (objektiv 10×)	2
5–10 ložisek (objektiv 10×)	3
více než 10 ložisek (objektiv 10×)	4
D – portální zánět	
nepřítomen	0
mírný, několik portálních polí	1
střední, některá či většina portálních polí	2
střední až těžký, všechna portální pole	3
těžký, všechna portální pole	4
grade (celkové skóre: A + B + C + D)	18

b) semikvantitativní hodnocení stupně fibrózy podle Ishaka

Fibróza (stadium)	
nepřítomna	0
vazivové rozšíření některých portálních polí	1
vazivové rozšíření většiny portálních polí	2
vazivové rozšíření četných portálních polí, místy s porto-portálními vazivovými septy	3
vazivové rozšíření četných portálních polí s četnými porto-portálními a porto-centrálními vazivovými septy (pokročilá septální fibróza)	4
nekompletní cirhóza	5
cirhóza	6

ÚLOHA NEINVAZÍVNYCH VYŠETRENÍ

- **Neinvazívne markery by mali:**
 - Identifikovať riziko NAFLD u jednotlivcov s metabolickým rizikom v primárnej starostlivosti
 - Identifikovať pacientov s horšou prognózou
 - Monitorovať progresiu ochorenia
 - Predikovať odpoveď na liečbu
 - Znížiť potrebu bioptizácie pečene

NEINVAZÍVNE VYŠETRENIA - STEATÓZA

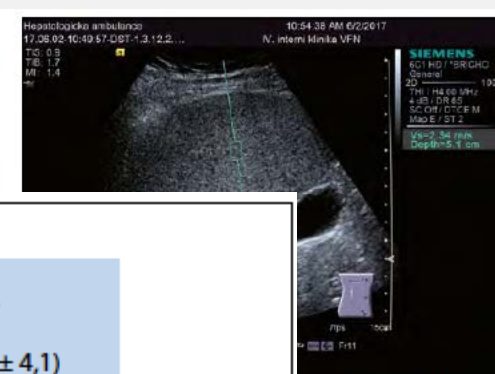
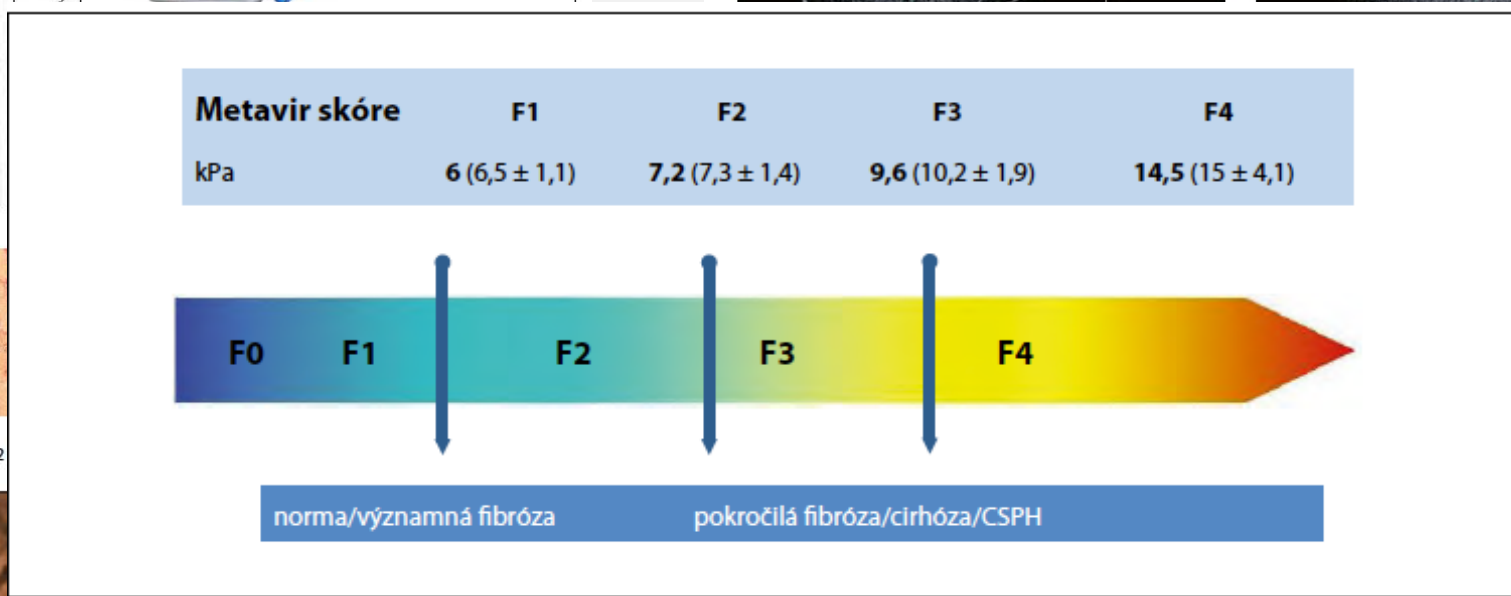
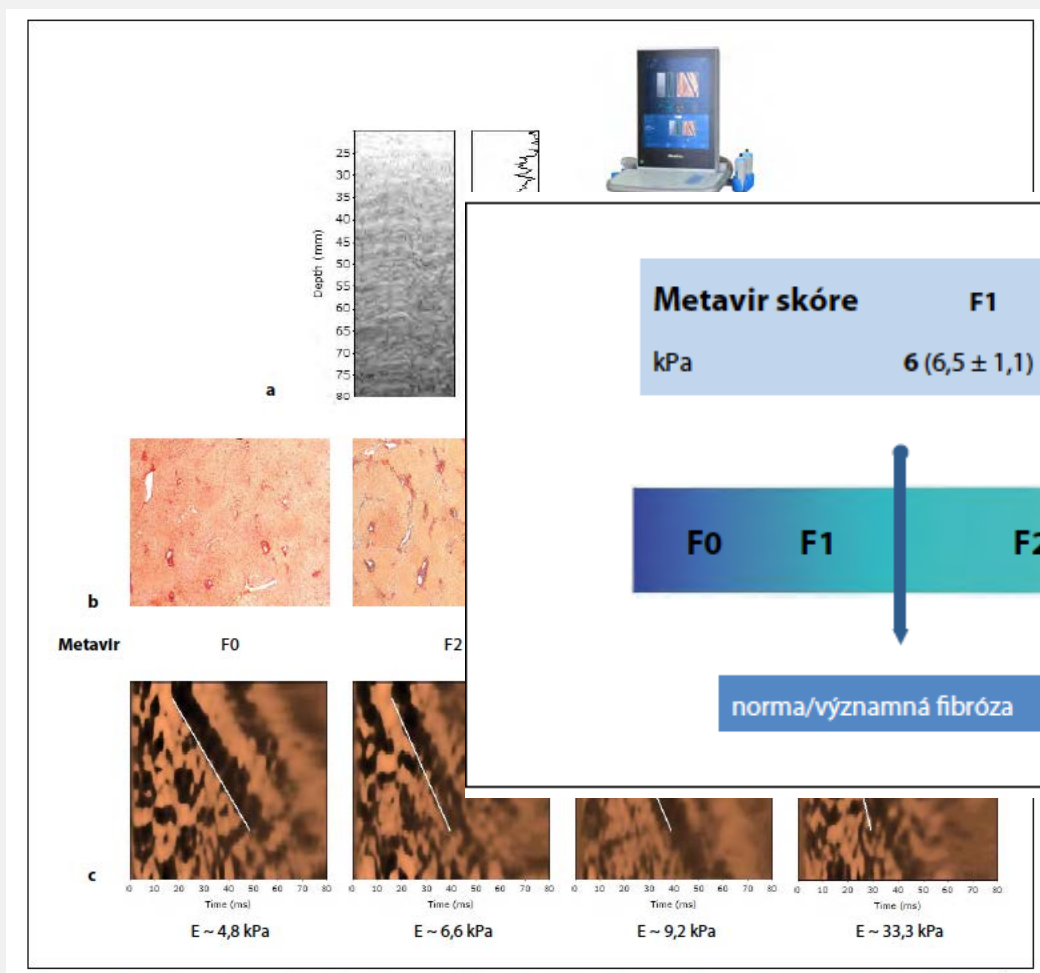
- Steatóza by mala byť zdokumentovaná pri akejkoľvek suspekcii na NAFLD
- Predikuje DM II typu, arteriálna hypertenziu a KV príhody
- Kvantifikácia tuku má limitovanú klinickú relevanciu
- USG – metóda prvej voľby
- Kvantifikácia tuku – H-MRS

NEINVAZÍVNE VYŠETRENIA - FIBRÓZA

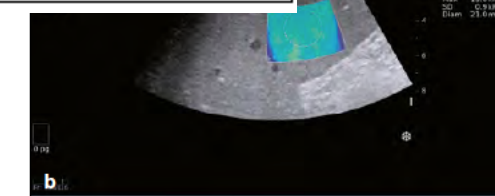
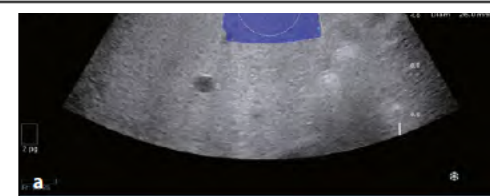
- Prítomnosť fibrózy je najdôležitejší faktor ovplyvňujúci priebeh NAFLD
- Vplyv na morbiditu, mortalitu
- Biomarkery, skorovacie systémy a transientná elastografia sú akceptovateľné v identifikácii nízkeho riziko prítomnosti fibrózy
- Identifikácia závažnej fibrózy/cirhózy by mala byť potvrdená biopsiou

Název	Validováno u	Obsahuje	AUROC	Se (%)	Sp (%)	CC (%)
NEPŘÍMÉ TESTY						
APRI	HCV	AST, trombocyty	F2 0,80	41–91	47–95	72
			F4 0,89	57–89	75–93	
FIB-4	HCV	ALT, AST, trombocyty, věk	F4 0,85	38–74	81–98	68
NAFLD fibrosis score	NAFLD	ALT, AST, trombocyty, glykemie, albumin, věk, BMI	F4 0,82	43–77	97	68
BARD	NAFLD	ALT, AST, diabetes mellitus, BMI	F4 0,81	–	–	–
PŘÍMÉ TESTY						
ELF test®	různé	hyaluronová kyselina, PIIINP, TIMP-1	F2 0,78	87	51	–
			F4 0,89	–	–	
FibroTest®	různé	alfa-2-makroglobulin, haptoglobin, gamaglobulin, apolipoprotein A1, GGT, bilirubin, věk, pohlaví	F2 0,87	75	85	46

<https://hepkalkulacka.sk>



MUDr. Radan Brůha, CSC,

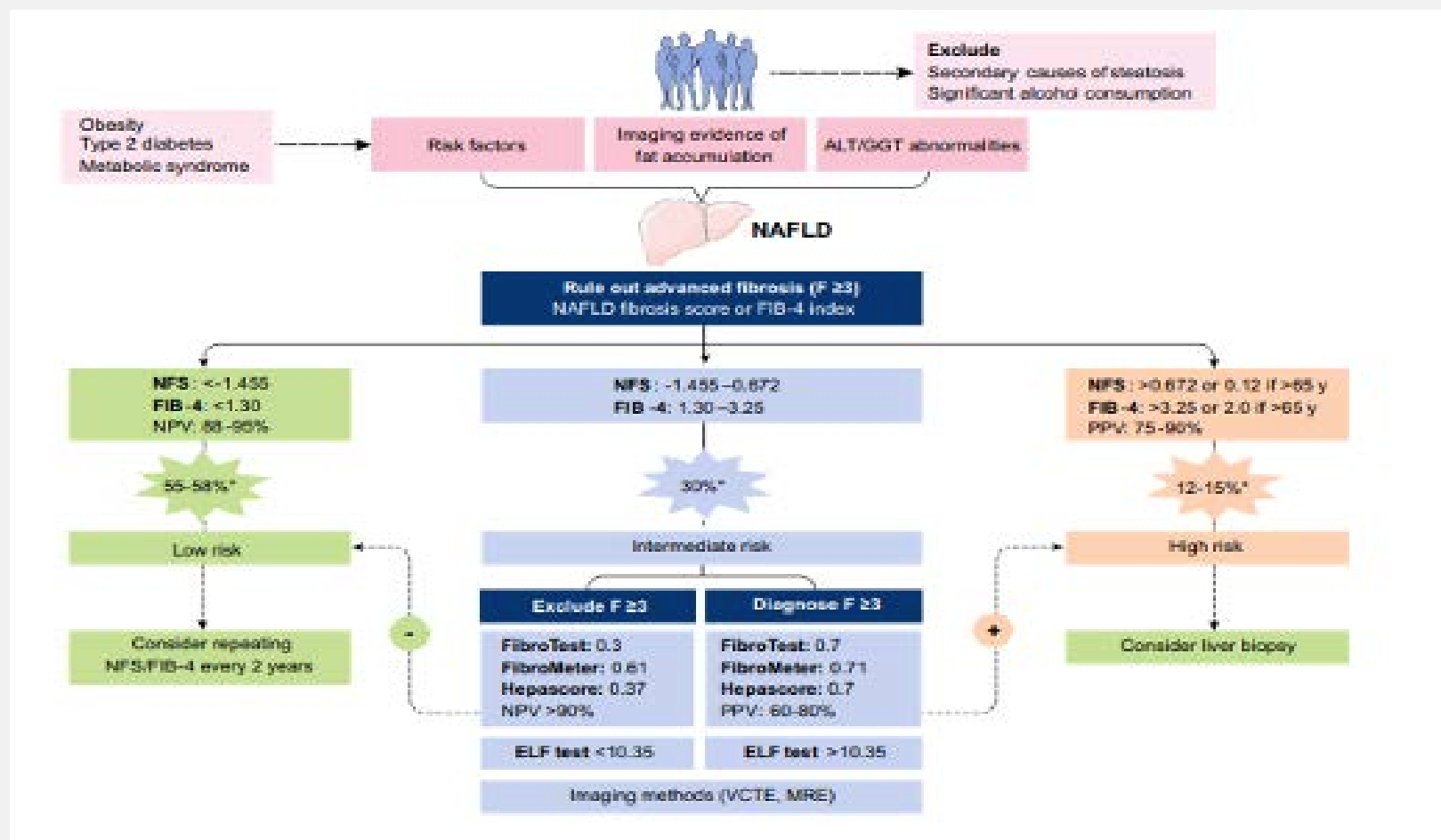


Obř. 6.33 Vyšetřeni jaterní elasticity pomocí dvoudimenzionální shear wave elastografie (2D-SWE) (snímky MUDr. Tomáš Fejfar, Ph.D., II. interní gastroenterologická klinika LF UK a FN Hradec Králové):

a) normální nález (jaterní tuhost 3,9 kPa)

b) jaterní cirhóza (jaterní tuhost 16,2 kPa)

POTENCIONÁLNY ALGORITMUS NEINVAZÍVNYCH VYŠETRENÍ



*Estimated prevalence for low-, intermediate- and high-risk groups

Vilar-Gomez E, Chalasani N. J Hepatol 2018;68:305-15

Copyright © 2017 European Association for the Study of the Liver [Terms and Conditions](#)

NAJČASTEJŠIE ASOCIOVANÉ METABOLICKÉ PORUCHY

- **Inzulínová rezistencia** v pečeni a tukovom, svalovom tkanive
- **Metabolický syndróm** (prítomnosť aspoň 3 stavov)
 - IFG alebo DM II typu
 - Hypertriglycerolémia
 - Nízka hladina HDL
 - Obvod pásu
 - Vysoký krvný tlak

NAJČASTEJŠIE ASOCIOVANÉ METABOLICKÉ PORUCHY: **DM II TYPU**

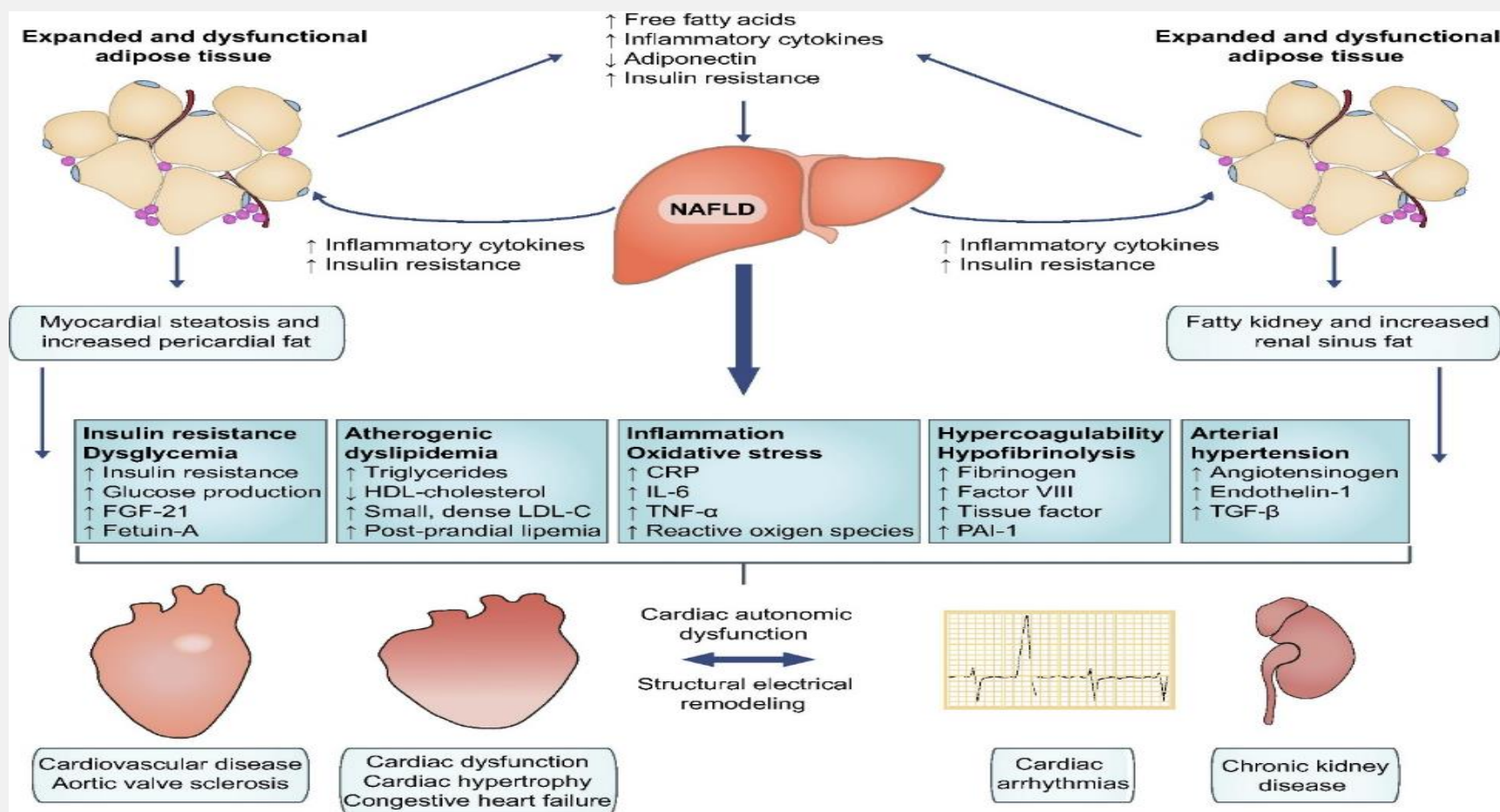
- Nezávisle na hodnote pečeňových enzýmov, DM II typu je asociovaný so
 - Závažnosťou NAFLD
 - Progresiou do NASH
 - Prítomnosť pokročilej fibrózy
 - Rozvoj HCC

DIAGNOSTIKA – VYHODNOTENIE NAFLD

Level	Variable
Initial evaluation	1. Alcohol intake: <20 g/day (women), <30 g/day (men) 2. Personal and family history of diabetes, hypertension and CVD 3. BMI, waist circumference, change in body weight 4. Hepatitis B/hepatitis C virus infection 5. History of steatosis-associated drugs 6. Liver enzymes (ALT, AST, GGT) 7. Fasting blood glucose, HbA1c, OGTT, (fasting insulin [HOMA-IR]) 8. Complete blood count 9. Serum total and HDL cholesterol, triacylglycerol, uric acid 10. Ultrasonography (if suspected for raised liver enzymes)
Extended* evaluation	1. Ferritin and transferrin saturation 2. Tests for coeliac and thyroid diseases, polycystic ovary syndrome 3. Tests for rare liver diseases (Wilson, autoimmune disease, AATD)



SPOJENIE MEDZI NAFLD, CVD? CKD



LIEČBA

Weight loss

- Lifestyle (diet, physical activity)
- Weight loss medications
- Bariatric endoscopy/surgery

In patients with advanced liver disease, choose or dose drugs appropriately.



Treat T2D and CV risk factors

- Hyperglycemia (GLP-1 RA and/or SGLT-2i)
 - Hypertension
 - Dyslipidemia*

*NAFLD does not increase statin risk of drug-induced liver injury.

Liver-directed treatment

- Vitamin E (except in diabetes)
- Pioglitazone

DIETARY RECOMMENDATIONS FROM MEDICAL ASSOCIATIONS GUIDELINES

Overweight/obesity NAFLD

Weight reduction

- The more severe the liver disease is, the higher the goals are in terms of weight loss
- Healthy diet with caloric restriction tailored for your preferences

Non-obesity NAFLD

- 3-6% reduction of weight even within the normal BMI range (especially if recent weight gain occurred or if abdominal obesity is present)

Lifestyle advice for ALL patients with NAFLD

Recommended foods



Recommended activity



Non-recommended foods! Minimize consumption



- Reduce added sugar (e.g. by reducing sweets, processed foods, sugared dairy products, etc.)
- Avoid sugar-sweetened beverages
- Reduce saturated fat and cholesterol (e.g. by eating low fat meat and low fat dairy products)

- Increase n-3 fatty acids found in fish, and walnuts; utilize olive oil over other oils more often
- Minimize "fast food" and ultra-processed food
- Home-cooked meals are preferable
- Try to follow the Mediterranean dietary pattern

2023

AASLD

- Restriction of saturated fat, starch and added sugar
- Healthy eating patterns
- Mediterranean diet

2021

EASL patient

- Limited carbohydrates and saturated fat and enriched fiber and unsaturated fats
- Mediterranean diet

ESPEN

- Added sugars, especially fructose, should be avoided
- Mediterranean diet

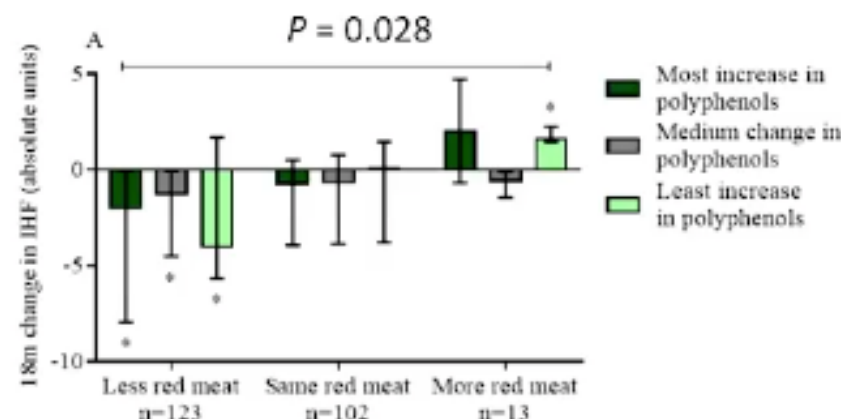
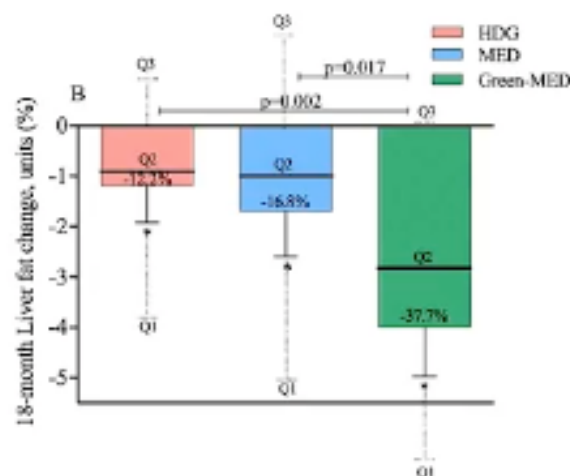
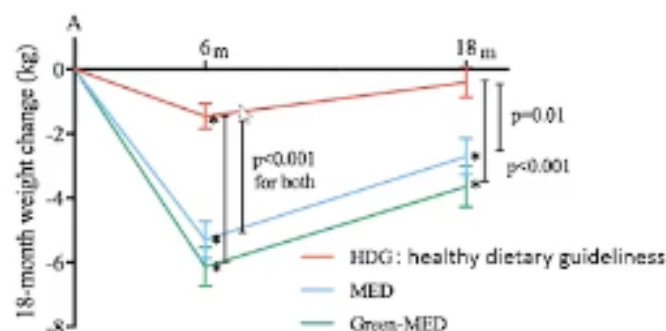
AACE and AASLD

- Mediterranean diet

2019

2022

EFFECT OF DIFFERENT TYPES OF MEDITERRANEAN DIETS ON LIVER FAT



18-month, 294 obese adults

Green Mediterranean diet

Enriched with polyphenols (Mankai, green tea, and walnuts)
Restricted in red and processed meat

Greater IHF% loss was independently associated with increased Mankai and walnuts intake, decreased red/processed meat consumption

FARMOKOTERAPIA

- Liečba by mala byť indikovaná : pri progresívnej NASH, skoré štádium NASH s rizikom progresie, NASH s vysokou nekroinflammatory aktivitou

- Liečba NASH s vysokou nekroinflammatory aktivitou
- E

No drugs are approved for NASH
No specific therapy can be recommended
Any drug treatment is off label

FARMOKOTERAPIA

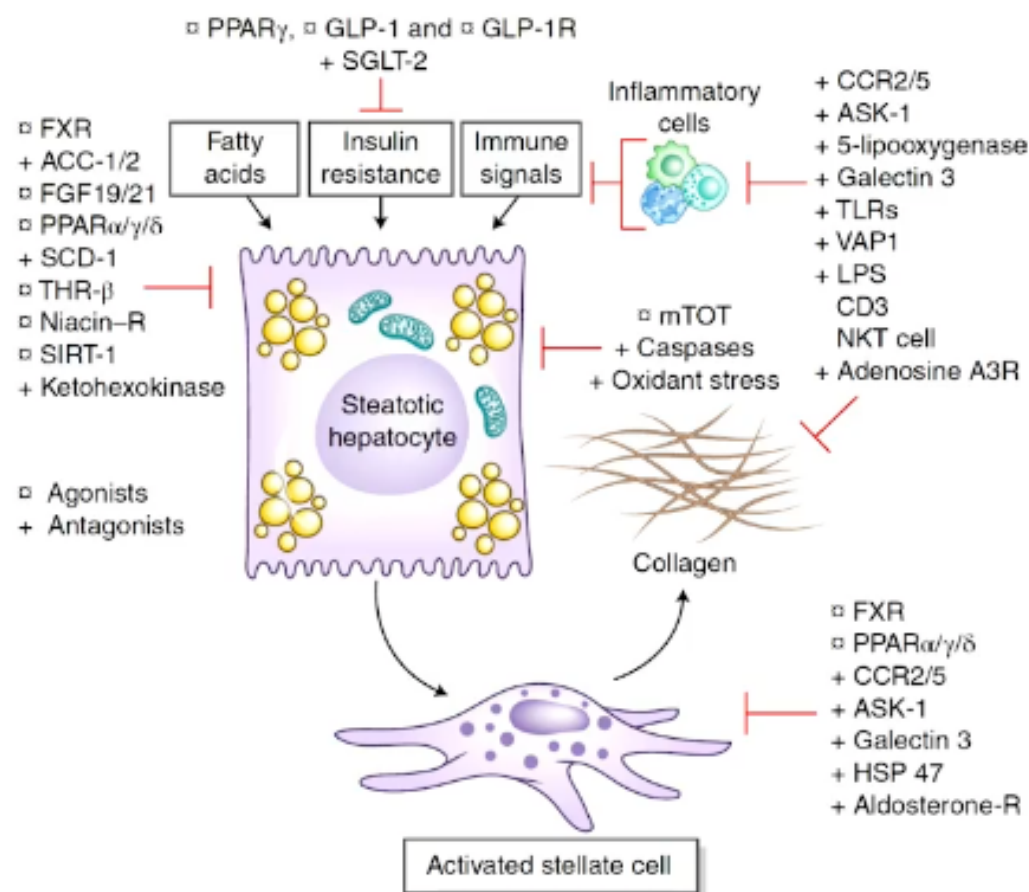
- Inzulinove senzitizery
 - metformin, PPAR gama agonisty (pioglitazone)
- Antioxidanty
 - Vitamin E (zlepšenie steatozy, zápalu)
- Hypolipidemika
 - statíny

*Most efficacy data, but off-label outside T2DM; †Better safety and tolerability than pioglitazone in the short-term;

‡No recommendations can be made in patients with normal baseline ALT

EASL, EASD, EASO, CGP, NAEFLD, J Hepatol 2016;64:1388-402

Pathways targeted in NAFLD



>50 Preclinical programmes

>50 Compounds in phase 1 development

>50 Phase 2 trials

>7 Phase 3 trials

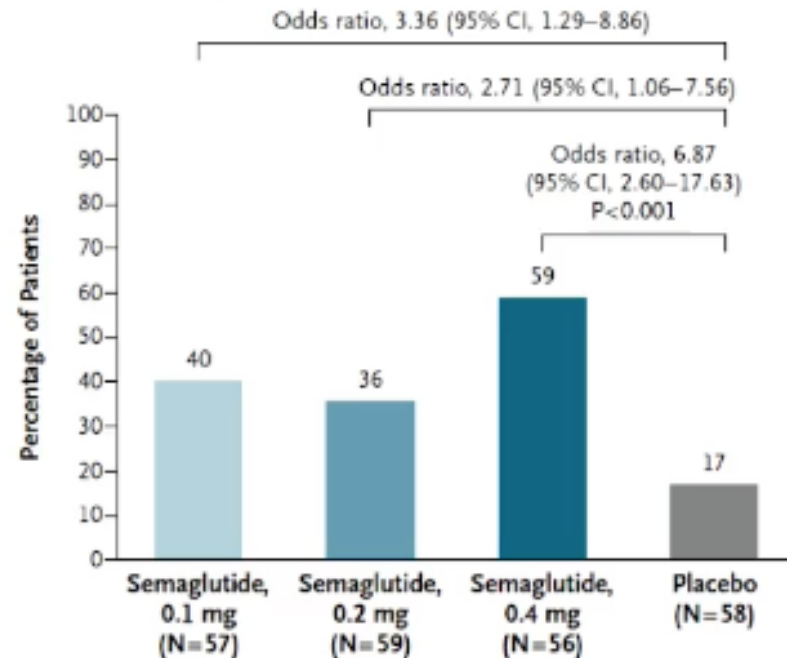
There are no treatments currently licensed for the treatment of NASH

Friedman SL et al. Nat Med 2018

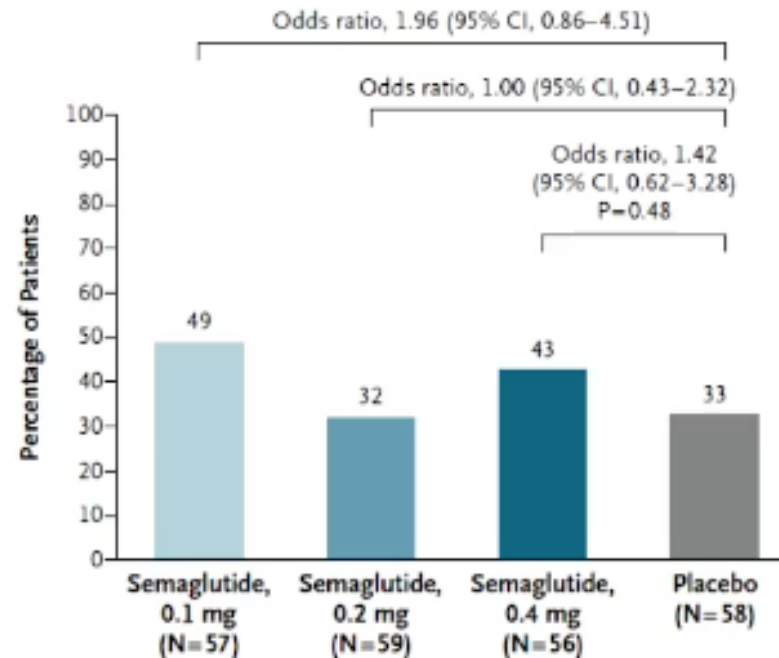
A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis

Phase 2b RCT: 320 patients
Primary – Histology; 72 weeks

A Resolution of NASH with No Worsening of Liver Fibrosis (primary end point)

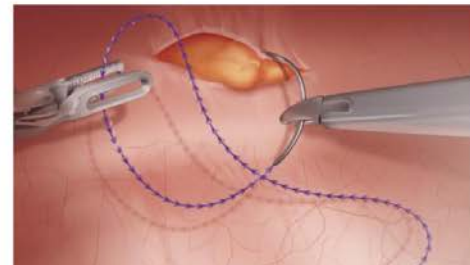
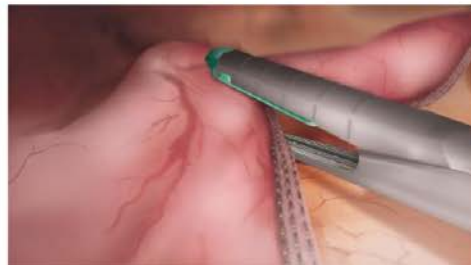
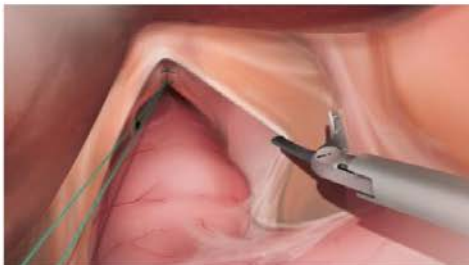


B Improvement in Liver Fibrosis Stage with No Worsening of NASH (confirmatory secondary end point)



LIEČBA: CHIRURGICKÁ

- Bariatria
- Transplantácia: NAFLD cirhóza v top 3 indikáciach



ĎAKUJEM ZA POZORNOST