

Tulevik ilma C-hepatiidita – tõusev täht on maksarasvtõbi

Riina Salupere^{1,2}

Maksarasvtõbi on sage haigus, mida arvatakse esinevat 20–40%-l Euroopa ja Põhja-Ameerika inimestest. Enamikul maksarasvtõve patsientidest on veel vähemalt üks metaboolse sündroomi tunnus ja seega võib maksarasvtõbi olla metaboolse sündroomi (abdominaalne rasvumine, arteriaalne hüpertensioon, düslipideemia, 2. tüüpi diabeet, insuliiniresistentsus) maksaväljendus.

Maksarasvtõve avaldusvormid on rasvmaks (ingl *nonalcoholic fatty liver*), steatohepatiit ehk rasvhepatiit (ingl *nonalcoholic steatohepatitis*) ja steatohepatiidist kujunenud maksatsirroos.

Maksarasvtõve diagnoosimiseks peab olema tõestatud rasvmaksa ja/või steatohepatiidi olemasolu kas ultraheliuuringul või maksabiopsial, patsiendil peaks puuduma alkoholiriskikasutus ja olema välistatud ka teised võimalikud kroonilise maksahaiguse põhjused. Steatohepatiidi diagnoosimisstandardiks on maksabiopsia, mis võimaldab välistada kroonilise maksahaiguse teised põhjused, hinnata steatohepatiidi ning maksafibroosi raskusastet ja seega maksarasvtõve prognoosi.

Tsirroosistaadiumis maksarasvtõve patsiendil soovitatakse maksaanalüüse ning kõhuõõne ultraheliuuringut korrata iga kuue kuu järel. Patsiendi jälgimine söögitoru veenikomude ning maksarakkvähi tekke suhtes ja nii veenikomude kui ka maksarakkvähi edasine käsitlus ei erine teistel põhjustel tekkinud maksatsirroosisga patsientide käsitlemisest.

C-hepatiit koos maksa alkoholtõve ja mittealkohol-maksarasvtõvega on kolm sagedasemat kroonilist maksahaigust nii Euroopas kui ka Põhja-Ameerikas ning Eestigi ei ole siin erand. C-viirusest põhjustatud kroonilise maksahaiguse kui enam levinud ja praegu veel olulisima maksahaiguse tähetund on möödumas, sest diagnoosikriteeriumid on selged, diagnoosimisvõimalused väga head, viirusevastased otsese toimega ravimid on olemas ning viirusevastase raviga tervistub 98–99% ravituist ja ka visioon C-hepatiidi likvideerimise strateegia kohta Eestis on olemas (1). Mittealkohol-maksarasvtõbi (maksarasvtõbi) väärib teenitult aga järjest suuremat tähelepanu. Maksarasvtõve esilekerkimisele juhtivaks krooniliseks maksahaiguseks viitab patsientide arvu suurenemine tulenevalt maksarasvtõvega seonduvaste haigustesse haigestumise kasvust, mitteinvasiivsete diagnoosimisvõimaluste lihtsusest ja kättesaadavusest ning järjest enam on kliinilisi ravimiuuringuid efektiivsete ja tõendus põhiste maksarasvtõve ravivõimaluste leidmiseks.

Esimesena võeti kasutusele mõiste mittealkohol-steatohepatiit (ingl *nonalcoholic steatohepatitis*, NASH), et kirjeldada histoloogilisi muutusi maksakoes alkoholi mittekasutajail. Enim levinud ja argitões otstarbekas on mittealkohol-maksarasvtõve ehk maksarasvtõve (ingl *nonalcoholic fatty liver disease*, NAFLD) diagnoos, millele rahvusvahelises haiguste klassifikatsioonis (RHK-10) vastab „mujal klassifitseerimata rasvastunud maks“ (diagnoosikood K76.0). Mittealkohol-steatohepatiit on maksarasvtõve üks avaldusvorme.

Maksarasvtõve olulisusele viitab asjaolu, et 2016. aastal avaldasid Euroopa kolm olulist erialaühendust (*European Association for the Study of the Liver*, *European Association for the Study of Diabetes*, *European Association for the Study of Obesity*) maksarasvtõve käsitlusjuhendi (2). Ameerika maksauuringute assotsiatsiooni (*American Association for the Study of Liver Diseases*) maksarasvtõve juhend ilmus aga just äsja (3).

Eesti Arst 2018;
97(7):357–360

Saabunud toimetusse:
13.06.2018
Avaldamiseks vastu võetud:
04.07.2018
Avaldatud internetis:
27.08.2018

¹ TÜ Kliinikumi sisekliinik,
² TÜ kliinilise meditsiini
instituudi sisekliinik

Kirjavahetajaautor:
Riina Salupere
riina.salupere@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
maksarasvtõbi, rasvmaks,
rasvhepatiit

RASVMAKS, RASVHEPATIIT, MAKSATSIRROOS

Maksarasvtõve avaldusvormideks on rasvmaks (ingl *nonalcoholic fatty liver*), steatohepatiit ehk rasvhepatiit (ingl *nonalcoholic steatohepatitis*) ja steatohepatiidist kujunenud maksatsirroos. Rasvmaks on üldjuhul healoomulise kuluga ja võib vaid ainult osal patsientidest progresseeruda steatohepatiidini. Steatohepatiidi korral on rasvmaksale lisandunud põletik kas koos maksakoe fibroosiga või ilma selleta (3). Steatohepatiit võib omakorda progresseeruda maksatsirroosini 10–15%-l patsientidest 5–10 aastaga (3). Põhjused, miks ainult osal patsientidest steatohepatiit progresseerub aastatega maksatsirroosini, ei ole teada. Seega on rasvmaks, steatohepatiit (rasvhepatiit) ja maksatsirroos ajaliselt üksteisele järgnevad etapid maksarasvtõve kulus.

Maksarasvtõvest tekkinud maksatsirroos on nii Põhja-Ameerikas kui ka Euroopas maksarakkvähi sageduselt kolmas tekkepõhjus (2, 3). Maksarakkvähi juhtudest on 55% seotud C-viirusega, 16% juhtudest alkoholtsirroosiga ning 14% maksarasvtõve ja sellest tuleneva maksatsirroosiga (3). Maksarakkvähi teke maksarasvtõve patsientidel, kel ei ole maksatsirroosi, ei ole aga tõenäoline (3).

Kuna lõppstaadiumis maksatsirroosi ja ka maksarakkvähi üks ravivõimalus on maksasiirdamine, on maksarasvtõve tsirroosiga patsiendid hõivamas olulist kohta ka maksasiirdamise ootelehel ja Põhja-Ameerikas on nad juba tõuganud C-viirusest maksatsirroosi maksasiirdamise liidripositsioonilt (2–4).

MAKSARASVTÕVE LEVIMUS JA RISKITEGURID

Maksarasvtõbi on sagedas haigus, mida arvatakse esinevat 20–40%-l Euroopa ja Põhja-Ameerika inimestest (2). Kõhuõõne ultraheliuuringute tuginevate maksarasvtõve levimusuuringute metaanalüüs kinnitas maksarasvtõve levimuseks 25% populatsioonist ja steatohepatiiti esines 7–30%-l maksarasvtõve patsientidest, kel tehti maksabiopsia (4). Ameerika maksauuringute assotsiatsioon on oma juhendis rõhutanud samuti kuni 30% maksarasvtõve patsientidel steatohepatiidi esinemist (3).

Maksarasvtõbi esineb nii meestel kui ka naistel kõigis vanuserühmades, meestel

kuni kaks korda sagedamini (3). Suurim on levimus Lõuna-Ameerika ja Lähis-Ida riikides (4). Haiguse teke tuleneb nii patsiendi pärilikest eelsoodumustest kui ka edasisest elust (näiteks suure kalorsusega dieet, fruktoosi liigkasutamine, vähene füüsiline aktiivsus), samuti elukeskkonnast (2). Uuringud on tõestanud geneetiliste tegurite ja steatohepatiidist maksatsirroosini progresseerumise kiiruse vahelist seost (2, 3). Näiteks patsientidel, kes kannavad PNPLA3 G-alleeli, on suurem risk steatohepatiidi tekkeks (2). PNPLA3 (ingl *patatin like phospholipase domain containing 3*) on oluline osaleja lipiidide ainevahetuses (2).

Maksarasvtõbi assotsieerub 2. tüüpi diabeedi, arteriaalse hüpertensiooni, ülekaalu, metaboolse sündroomi ja insuliiniresistentsusega (2, 3, 5). Enamikul maksarasvtõve patsientidest on veel vähemalt üks metaboolse sündroomi tunnused ja seega on maksarasvtõbi metaboolse sündroomi (abdominaalne rasvumine, arteriaalne hüpertensioon, düslipideemia, 2. tüüpi diabeet, insuliiniresistentsus) maksaväljendus (2, 3). Metaboolse sündroomi tähendus 2. tüüpi diabeedi ja südameveresoonehaiguste patogeneesis on hästi teada, vähem on pööratud tähelepanu metaboolse sündroomi ja maksarasvtõve seostele. Maksarasvtõbi ja 2. tüüpi diabeet võivad olla diagnoositud samal ajal ning ühe haiguse diagnoosimisel peab alati mõtlema ka teise haiguse võimalikkusele (3). On rõhutatud, et kuni kolmandikul 2. tüüpi diabeediga patsientidest võib samal ajal esineda ka maksarasvtõbe (4–6). Diabeedi kaasumisel on steatohepatiidi progresseerumine maksatsirroosini kiirem ning seega on diabeeti haigestumise suurenemisega oodatav ka lõppstaadiumis maksahaigusega – maksatsirroosiga – patsientide arvu suurenemine tulevikus.

MAKSARASVTÕVE DIAGNOOS

Maksarasvtõbi kulgeb enamasti vaevusteta või vaevused, näiteks väsimus, on mittespetsiifilised. Vähene hepatomegalia võib põhjustada ebamugavustunnet paremal roietealuses piirkonnas. Maksaanalüüsid (ALAT, ASAT, GGT) viitavad steatohepatiidile. Maksaanalüüside muutus on 90%-l patsientidest minimaalne ehk ALAT ja ASAT ületavad referentsväärtust maksimaalselt 2–3 korda.

Maksarasvtõve diagnoosimiseks peab olema tõestatud steatohepatiidi ja/või rasvmaksa olemasolu kas ultraheliuuringul või maksabiopsial, patsiendil peab puuduma alkoholiriskikasutus ja olema välistatud ka teised maksahaiguse põhjused (2, 3). Kuna hepatiidi ja tsirroosi tekkes võib olla samal ajal mitu põhjust, on teiste maksahaiguste välistamine igati põhjendatud.

Esmajoones peab välistama maksa alkoholtõve ja C-hepatiidi.

Soovitav patsiendi käsitlus maksarasvtõve kahtluse korral on järgmine: täpsustada kasutatav alkoholikogus ja kasutatavad ravimid; uurida diabeedi ja arteriaalse hüpertensiooni olemasolu perekonnas; hinnata kehakaalu muutust; määrata maksaanalüüsid (ALAT, ASAT, GGT), hemogramm, kolesterool ja triglütseriidid. Kõigil maksarasvtõve diagnoosi kahtlusega patsientidel on soovitatav määrata ka glükohemoglobiin (2). Ja ka teisipidi – maksaanalüüsid ja kõhuõõne ultraheliuuring, mõeldes maksarasvtõve võimalikkusele, on näidustatud kõigil 2. tüüpi diabeediga patsientidel, ülekaaluga või düslipideemiaga patsientidel (2). Maksarasvtõve korral võib ferritiini ületada referentsväärtust. Kui samal ajal on ka transferriini küllastatus kõrge, siis on otstarbekas välistada pärilik hemokromatoos geeniuuringul (3).

Esimene uuring on kõhuõõne ultraheliuuring (2). Ultraheliuuringul viitavad rasvmaksale hüperehhogeensem (kajarikkam, heledam) maksastruktuur võrreldes neeruparenhüümi ehhostruktuuriga ja normipärasest kitsamad maksaveenid. Võrreldes kompuutertomograafiaga on ultraheliuuring maksarasvtõve diagnoosimisel suurema sensitiivsusega, kättesaadavam ja odavam. Samas on aga koldelise rasvaladestumise korral, mida maksarasvtõve puhul esineb küll harva, valikmeetod kompuutertomograafia. Ultraheli-elastograafia (ingl *shear-wave ultrasound elastography*), kasutades viit järjestikulist maksakoetiheduse mõõtmist, võimaldab hinnata maksakoes fibroosi olemasolu.

Steatohepatiidi diagnoosimise standardiks on maksabiopsia, mis võimaldab välistada kroonilise maksahaiguse teised põhjused, hinnata steatohepatiidi ning maksafibroosi raskusastet ja maksarasvtõve prognoosi (2, 3). Oluline on rõhutada, et kui näiteks kroonilise C-hepatiidi korral domineerivad mitteinvasiivsed uuringud

maksafibroosi hindamiseks (näiteks elastograafia), siis maksarasvtõve diagnoosimise standard on endiselt maksabiopsia. Otsus teha maksabiopsia on individuaalne, sõltub mitmetest asjaoludest – maksabiopsia peaks tegema näiteks neil, kel on suurenenud risk maksatsirroosi progresseerumiseks – ning peaks jääma gastroenteroloogi otsustusvaldkonda. Haiguskulu hindamiseks ei ole korduvad maksabiopsiad näidustatud (3).

Argitöös on otstarbekas kasutada ultraheliuuringut koos elastograafiaga ning neile lisaks ka mitteinvasiivseid meetodeid. Mitteinvasiivsed meetodid sobivad kasutamiseks maksarasvtõve kahtluse korral, samuti ka neil, kel steatohepatiidi fibroosistme progresseerumine on kiirem ehk seega maksahaiguse progresseerumise hindamiseks. Kasutatakse mitmeid erinevaid mitteinvasiivseid skooore, indekseid ja paneele steatohepatiidiga kaasuva maksafibroosi raskusastme hindamiseks maksakoes.

Fibroosistme hindamiseks on enim kasutatud maksarasvtõve NFS-skoor (ingl *NAFLD fibrosis score*), mis tugineb kuuele näitajale (vanus, kehamassiindeks, vere-suhkur, trombotsüütide arv, albumiin, ASAT/ALAT suhe) ja mida arvutatakse vastavat valemit kasutades (vt täpsemalt <http://gihep.com/calculators/hepatology/naflf-fibrosis-score/>) (7). Näiteks kui skoor on väiksem kui -1,455, on 90% sensitiivsus ja 60% spetsiifilisus, et välistada raske fibroos (maksafibroosiaste suurem kui kolm). Juhul kui skoor on suurem kui 0,676, siis 67% sensitiivsuse ja 97% spetsiifilisusega võib arvata raske maksafibroosi olemasolu (7).

Lihtsamaks fibroosiindeksiks on FIB-4 indeks, mida arvutatakse neljale näitajale tuginedes (vanus, trombotsüütide arv, ASAT, ALAT), kasutades vastavat valemit, mis on kättesaadav netiaadressilt <http://gihep.com/calculators/hepatology/fibrosis-4-score/> (8). Nii NFS-skoor kui ka FIB-4 indeks on valideeritud maksarasvtõve fibroosistme mitteinvasiivseks hindamiseks.

Uusimaks on ELF-paneel (*enhanced liver fibrosis panel*), mis sisaldab erinevaid analüüse ja on valideeritud kasutamiseks Ühendkuningriigis maksarasvtõve raske fibroosi sõeluuringuks (9).

MAKSARASVTÕVE PATSIENDI KÄSITLUS

Üldjuhul diagnoosib maksarasvtõbe perearst. Täiendavate uuringute vajadus võiks

jääda gastroenteroloogi otsustuspädevusse.

Steatohepatiidiga patsiendil on otstarbekas maksaanalüüse (ALAT, ASAT, GGT) määrata vähemalt kord aastas. Tsiirroosistaadiumis patsiendil – nii nagu misiganes muul põhjusel kujunenud maksa-tsiirroosi korral – peab maksaanalüüse ning kõhuõõne ultraheliuuringut kordama iga kuue kuu järel ja patsiendi jälgimine söögitoru veenikomude suhtes ning veenikomude käsitus ei erine teistel põhjustel tekkinud maksatsirrooside omast (2, 3). Nii maksabiopsia kordamise kui ka täiendavate uuringute vajaduse otsustab gastroenteroloog (2). Patsiendi jälgimine ja nõustamine toimub aga perearsti juures.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoril puudub seoses artikliga huvikonflikt.

SUMMARY

Future without hepatitis C: nonalcoholic fatty liver disease as a rising star

Riina Salupere^{1,2}

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver disease in the Western countries, affecting 20-40% of adults. NAFLD is increasingly a cause of cirrhosis and hepatocellular carcinoma globally. This burden is expected to increase as the epidemics of obesity, type 2 diabetes and metabolic syndrome continue to grow.

NAFLD includes nonalcoholic fatty liver (NAFL) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH). NAFL is generally benign whereas NASH can progress to liver cirrhosis, liver failure or hepatocellular carcinoma.

For the diagnosis of NAFLD, it is required that liver steatosis is confirmed by ultra-

sound or histology, there is no significant alcohol consumption and there are no competing etiologies for chronic liver disease. Patients with elevated liver tests should be assessed for metabolic risk factors (e.g. obesity, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia) and other causes such as alcohol consumption or medication use. Ultrasound is the preferred first-line diagnostic procedure for imaging NAFLD. The definitive diagnosis of NASH requires taking a liver biopsy, which should be considered in the case of patients who are at an increased risk of advanced fibrosis. Fibrosis is the most important prognostic factor for NASH and is correlated with liver-related outcomes. The best validated non-invasive fibrosis serum markers are NAFLD fibrosis score (NFS-score), enhanced liver fibrosis panel (ELF-panel) and fibrosis 4 calculator (FIB-4).

Patients with NAFLD cirrhosis should be screened for gastroesophageal varices and hepatocellular carcinoma similarly to all cirrhosis patients.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Maimets, M, Salupere R, Margus B, Zilmer K. C-hepatiidi likvideerimisstrateegia eesmärgid ja tegevusplan Eestis aastails 2018–2030. Eesti Gastroenteroloogide Seltsi ja Eesti Infektsioonhaiguste Seltsi visioon. Eesti Arst 2017;96:192–3.
2. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2016;64:1388–402.
3. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance for the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2018;67:328–57.
4. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcome. Hepatology 2016;64:73–84.
5. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. J Hepatol 2015;62(Suppl 1):S47–S64.
6. Golabi P, Paik J, Deavila L, Fukui N, Srishord M, Younossi Z. The worldwide prevalence of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in patients with type 2 diabetes mellitus. J Hepatol 2018;68(Suppl 1):S841.
7. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. Hepatology 2007;45:846–54.
8. Musso G, Gambino R, Cassander M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. Ann Med 2011;43:617–49.
9. Kaswala D, Lai M, Aldhal NH. Fibrosis assessment in nonalcoholic fatty liver disease in 2016. Dig Dis Sci 2016;61:1356–64.

¹ Department of Internal Medicine, University of Tartu,

² Internal Medicine Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to:

Riina Salupere
riina.salupere@kliinikum.ee

Keywords:

nonalcoholic fatty liver disease, steatosis, steatohepatitis