

NEALKOHOLNA MASNA BOLEST JETRE

LEONARDO BUKMIR^{1,2}, HELENA SMOKROVIĆ², INES DIMINIĆ-LISICA^{1,2}
ALEKSANDAR LJUBOTINA^{1,2} i BRANKA POPOVIĆ^{1,2}

¹Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Katedra za obiteljsku medicinu
i ²Ordinacija opće medicine, Rijeka, Hrvatska

Paralelno s porastom prevalencije pretilosti i metaboličkog sindroma nealkoholna masna bolest jetre - NAFLD (engl. *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*) sve se više prepoznaje kao najčešća bolest jetre odraslih i djece. Unatoč sve većoj prevalenciji, NAFLD ostaje uglavnom nedijagnosticiran i netretiran u rutinskoj medicinskoj praksi. Većina bolesnika s NAFLD-om nema nikakvih simptoma, dok samo rijetki navode nelagodu u gornjem desnom kvadrantu abdomena ili pojačani umor. Dijagnoza se najčešće postavlja slučajno tijekom pregleda abdomena ultrazvukom učinjenim zbog nekog drugog razloga, ili nalazom povišenih jetrenih biokemijskih testova. Rano prepoznavanje od velike je važnosti za pravodobno, ispravno i uspješno liječenje. U primarnoj zdravstvenoj zaštiti malo se zna o procesima koji se odnose na identifikaciju, dijagnostiku i upućivanje bolesnika na daljnje pretrage specijalistima konzultantima. Razlikovanje steatoze od steatohepatitisa i procjena stupnja uznapredovalosti fibroze unutar steatohepatitisa od iznimne je važnosti. U tom pogledu još uvijek je vodeći "zlatni standard" patohistološka analiza tkiva dobivenog biopsijom. U postupanju s bolesnicima sa sumnjom na NAFLD obiteljskom liječniku od velike pomoći mogu biti stručne smjernice koje bi trebale biti usaglašene. Upravo bi takve smjernice mogle smanjiti ozbiljne posljedice kasnog prepoznavanja NAFLD-a. Istraživanja novijeg datuma pokazuju kako je NAFLD povezan s povišenom prevalencijom i incidencijom kardiovaskularnih komplikacija. Zbog svoje kompleksnosti, hepatičkih i ekstrahepatičkih komplikacija, heterogenosti u kliničkoj prezentaciji, histološkoj težini, prognozi i terapijskom ishodu NAFLD zahtijeva multidisciplinarni pristup s aktivnijom ulogom obiteljskog liječnika u preventivnoj skrbi, dijagnostici i liječenju osobito kod rizičnih osoba i skupina. Veću pozornost treba usmjeriti modifikaciji životnih stilova (redukcija tjelesne težine, tjelesna aktivnost) i njihovoj praktičnoj provedbi.

Ključne riječi: nealkoholna masna bolest jetre, biopsija jetre, obiteljski liječnik

Adresa za dopisivanje: Leonardo Bukmir, dr. med.
Ul. Slavka Krouzeka 25
51 000 Rijeka, Hrvatska
E-pošta: leonardo.bukmir@gmail.com

UVOD

Nealkoholna masna bolest jetre - NAFLD (engl. *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*) vodeća je bolest jetre današnjice. Osnovna karakteristika NAFLD-a je steatoza jetrenog parenhima koja se javlja u odsutnosti konzumacije alkohola u količinama štetnim za jetru. U nekim slučajevima steatoza jetre može prouzrokovati upalu i/ili fibrozu jetrenog parenhima što može rezultirati cirozom jetre i hepatocelularnim karcinomom (HCC). NAFLD pogađa oba spola, no više žene srednje životne dobi, osobito one koje su preuhranjene, boluju od šećerne bolesti tip 2 i imaju povišene vrijednosti masnoća u krvi. Treba naglasiti kako NAFLD nije bolest samo odraslih, već se javlja i u djece što je značajan zdravstveni problem (1).

NAFLD uključuje dva velika entiteta: nealkoholnu masnu jetru - NAFL (engl. *Non-Alcoholic Fatty Liver*) te nealkoholni steatohepatitis - NASH (engl. *Non-Alcoholic Steatohepatitis*) (2). NAFL se donedavno smatrao beznačajnim nalazom i benignom promjenom jetrenog parenhima sa zanemarivim rizikom za uznapredovalu fibrozu i zatajenje jetre, za razliku od NASH-a koji pokazuje sklonost prema progresivnoj fibrozi s visokom stopom rizika za progresivnu fibrozu i cirozu jetre. Novije studije i meta-analize ukazuju da i bolesnici s NAFL-om imaju povećan rizik progresije u cirozu jetre i razvoj HCC (2-4).

Povezanost između NAFL-a i metaboličkog sindroma poznata je već dugi niz godina, no treba imati na umu kako se NAFLD sve češće povezuje s HCC-om, koji

u posljednjih nekoliko godina zauzima sve veći udio uzroka smrti od karcinoma (4). Slijedom navedenog, opravdano se postavlja pitanje možemo li prevenirati nastanak NAFLD-a, a time ujedno i spriječiti pojavu ciroze jetre kao i HCC-a? Budući da danas ne postoji optimalna terapija za liječenje NAFLD-a tendencija liječenja je usmjerena na modifikaciju životnog stila koja podrazumijeva redukciju tjelesne težine i pojačanu tjelesnu aktivnost (1-4). NAFLD nije bolest koja zahvaća isključivo jetru već je povezana i s mnogo drugih ekstrahepatalnih bolesti poput kardiovaskularnih bolesti, šećerne bolesti tip 2 te kronične bubrežne bolesti (5).

Cilj ovoga rada je podizanje razine svijesti obiteljskih liječnika o važnosti ranog prepoznavanja, praćenja i liječenja NAFLD-a uz senzibilizaciju bolesnika o težini i ozbiljnosti njihovog kliničkog stanja.

PREVALENCIJA, ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

NAFLD jedan je od najčešćih uzroka trajno povišenih jetrenih transferaza, a prevalencija u općoj populaciji iznosi između 20-33 %. Treba napomenuti kako se prevalencija NAFLD-a u posljednjih 20 godina udvostručila dok je prevalencija drugih kroničnih bolesti jetre ostala nepromijenjena, ili je čak smanjena. Unatoč porastu prevalencije NAFLD i dalje ostaje nedovoljno dijagnosticirana i tretirana u rutinskoj medicinskoj praksi (2,3).

Etiologija same bolesti je i dalje nepoznata, no dobro su poznati čimbenici rizika poput: debljine centralnog tipa, šećerne bolesti tip 2 odnosno inzulinska rezistencija, životna dob iznad 45. godine života, te naglog gubitka tjelesne težine (6,7).

Patofiziologija nije još uvijek u potpunosti razjašnjena no najšire je prihvaćena teorija "dva udarca". "Prvi udarac" podrazumijeva akumulaciju masti prije svega triglicerida i masnih kiselina što nastaje kao posljedica inzulinske rezistencije; dok β oksidacija masnih kiselina uz ekspresiju proupalnih citokina dovodi do apoptoze ili nekroze hepatocita praćene upalom i posljedičnom fibrozom što se smatra "drugim udarcem" (6,7).

KLINIČKA SLIKA

Većina bolesnika je klinički bez tegoba i otkriva se slučajno tijekom sistematskih pregleda ili posjeta liječniku iz nekih drugih razloga. Kod manjeg broja bolesnika javljaju se nespecifični simptomi poput umora, malaksalosti i boli pod desnim rebranim lukom. U

pacijenata se prilikom fizikalnog pregleda može uočiti hepatomegalija, a pojava splenomegalije često je puta prvi znak portalne hipertenzije i uznapredovale bolesti jetre (6,7).

POSTAVLJANJE DIJAGNOZE I PRAĆENJE BOLESNIKA

Obiteljski liječnik kao prva osoba u lancu pružanja zdravstvene zaštite mora biti upoznat s dijagnostičkim metodama i algoritmom pretraga za kronične bolesti jetre kako bi mogao što aktivnije surađivati sa specijalistima konzultantima u procjeni i dijagnostici određenih stanja. Kako je većina bolesnika s NAFLD bez tegoba i nema nikakvih simptoma najčešće se prisutnost NAFLD otkriva slučajno tijekom pregleda abdomena UTZ-om iz nekog drugog razloga ili tijekom rutinskih sistematskih pregleda. Asimptomsko povišenje jednog ili više jetrenih biokemijskih testova (AST, ALT, GGT, AF) najčešće upućuje na prisutnost NAFLD, no izuzetno je važno da se jasno definira uzrok povišenja enzima i postavi točna dijagnoza. Detaljna anamneza i dobar fizikalni pregled mogu dati korisne informacije na osnovi kojih se mogu lakše isključiti neki od alternativnih uzroka NAFLD-a, izbjeci dodatne nepotrebne pretrage, a time i racionalno planirati daljnje postupke za potvrdu dijagnoze (1-3). U tablici 1 nalazi se prikaz pojmovi vezan uz NAFLD.

Tablica 1.

Pojmovi povezani s NAFLD

<i>Nealkoholna masna bolest jetre - NAFLD</i>	Uključuje spektar bolesti jetre u osoba bez značajnog konzumiranja alkohola, u rasponu od steatoze jetre, steatohepatitisa, fibroze jetre, ciroze i HCC-a
<i>Nealkoholna masna jetra - NAFL</i>	Prisutnost steatoze jetre bez dokazanog patohistološkog oštećenja hepatocita te bez znakova fibroze jetre
<i>Nealkoholna steatohepatitis - NASH</i>	Prisutnost masne jetre i upale uz oštećenje hepatocita s prisustvom ili bez prisustva fibroze jetre, veliki rizik za cirozu jetre i HCC
<i>Ciroza jetre kao posljedica nealkoholnog steatohepatitisa - NASH ciroza jetre</i>	Prisustvo ciroze jetre sa sadašnjim ili prethodno dokazanim postojanjem NASH-a

Postavljanje dijagnoze NAFLD-a temelji se na principu isključivanja. Nakon isključivanja alkohola i lijekova kao mogućeg uzroka steatoze jetre, serologijom se mora isključiti kronično oštećenje jetre izazvano HBV-om i HCV-om. U slučaju negativnih rezultata treba misliti na rjeđe i neuobičajene uzroke jetrenog oštećenja kao što su: autoimune bolesti jetre (autoimuni hepatitis, primarna bilijarna ciroza, primarni sklerozirajući kolangitis) i metaboličke bolesti (Wilsonova bolest, hemokromatoza, deficit alfa 1-antitripsina); kao i mogućnost pojave NAFLD u trudnoći, izgled-

njivanja te potpunoj parenteralnoj prehrani. Kao metode slikovne dijagnostike koriste se UTZ, CT i MR, no treba napomenuti kako ni jedna od spomenutih dijagnostika nije dovoljno osjetljiva ni specifična zbog čega se dijagnoza potvrđuje biopsijom jetre (1-3).

Sljedom navedenog postavljanje dijagnoze NAFLD-a zahtijeva ispunjenje četiri kriterija:

Tablica 2.
Kriteriji za postavljanje dijagnoze NAFLD-a

1. Izostanak konzumacije značajnih količina alkohola	manje od 40 g tjedno
2. Isključivanje drugih uzroka steatoze jetre i kroničnih bolesti jetre	- lijekovi, - HBV, HCV(isključiti serologijom), - autoimune bolesti (autoimuni hepatitis, primarna bilijarna ciroza, primarni sklerozirajući kolangitis), - metaboličke bolesti (Wilsonova bolest, hemokromatoza, deficit alfa 1-antitripsina)
3. Isključivanje ostalih mogućih uzroka steatoze jetre	trudnoća, izgladnjivanje, potpuna parenteralna prehrana
4. Dokaz slikovnim metodama	UTZ, CT i MR

Pri praćenju NAFLD-a najčešće se koristi uzastopno praćenje aminotransferaza u razdoblju dužem od šest mjeseci uz omjer AST:ALT manji od 1. U nekim slučajevima može doći i do porasta alkalne fosfataze i gama-glutamil transpeptidaze. NAFLD zahtijeva i periodično praćenje vrijednosti arterijskog tlaka, lipidograma, serumskog kreatinina, albuminurije te vrijednosti glukoze i HbA1c -a u svrhu liječenja pridruženih metaboličkih bolesti (7,8).

LIJEČENJE

Rano prepoznavanje NAFLD-a od velike je važnosti za pravodobno, ispravno i uspješno liječenje. Budući da je većina bolesnika s NAFLD-om pretila i boluju od metaboličkog sindroma, cilj je usmjeriti liječenje na liječenje pridruženih metaboličkih poremećaja poput hiperglikemije i hiperlipidemije ponajprije promjenom životnih navika, a potom i farmakoterapijom (9). Neka istraživanja pokazuju kako je gubitak od 10 % tjelesne mase optimalan za prve znakove patohistološkog poboljšanja znakova bioptiranog tkiva jetre (10). U održavanju primjerene tjelesne težine važna je i promjena prehrane. S obzirom na trenutno dostupne podatke u literaturi mediteranska prehrana može biti odgovarajuća terapijska opcija povezana s promjenama načina života. Mediteranska prehrana uz pojačanu tjelesnu aktivnost može odigrati glavnu ulogu u prevenciji i liječenju kardiovaskularnih i metaboličkih poremećaja. Nedavno su istraženi pozitivni

učinci mediteranske prehrane i kod NAFLD-a zbog čega promjena načina života ostaje prvom i osnovnom mjerom liječenja ovog kompleksnog stanja (9). Određene studije pokazale su važnost unosa vitamina E kao važnog antioksidansa, dnevna doza od 800 IU pokazala je značajno poboljšanje bioptiranog tkiva jetre u pacijenata koji boluju od NAFLD-a (11,12). Mnoge su studije polagale velike nade u terapiju pioglitazonom i ursodeoksikolnom kiselinom, no zbog slabog kliničkog odgovora navedeni se lijekovi ne koriste u rutinskoj medicinskoj praksi (13-15). U patološki pretilih bolesnika treba istaknuti važnost abdominalnih operacija u obliku smanjenja želučanog obujma ako ostali oblici liječenja ne poluče željene rezultate (16). Eksperimentalni i klinički podatci terapije temeljene na inkretinima (GLP-1 analog I DPP IV inhibitori) ukazuju kako se upravo oni mogu smatrati novom opcijom liječenja NASH-a osobito kod onih pacijenata koji boluju od dijabetesa. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se inkretini uveli u rutinsku praksu liječenja NAFLD-a (17).

RASPRAVA

Vodeće smjernice za dijagnostiku i liječenje NAFLD-a ističu važnost što ranijeg dijagnosticiranja i liječenja NAFLD-a kako bi se spriječila progresija bolesti i ireverzibilno oštećenje jetre. Razlikovanje NAFL-a od NASH-a s obzirom na mnoge slikovne metode, kao i procjena uznapredovalosti stupnja fibroze znan su dijagnostički izazov. Velika meta-analiza iz 2015. godine pokazala je kako prisutnost steatoze u više od 33 % hepatocita na biopsiji jetre postaje optimalna za detekciju steatoze slikovnim metodama, dok ni jedna od slikovnih metoda ne može razlikovati NASH od NAFL. Ista meta-analiza pokazala je i nepouzdanost slikovnih metoda ako je stupanj steatoze manji od 30 % (2,18). Mnogobrojne studije pokazale su nepouzdanost slikovnih metoda pri detekciji stupnja fibroze. "Zlatni standard" pri dijagnostici NASH-a i dalje ostaje biopsija jetre. Biopsija jetre iako invanzivna metoda omogućava patohistološko stupnjevanje NASH-a, a kasnije i fibroze jetre (18,19).

Meta-analiza učinjena na više od 400 pacijenata pokazala je kako pacijenti koji boluju od NAFL jednako kao i oni koji boluju od NASH-a mogu razviti progresivnu fibrozu jetre. Godišnja stopa progresije fibroze - FPR (engl. *fibrosis progression rate*) između pacijenata koji boluju od NAFL i onih koji boluju od NASH-a iznosila je 0,07 : 0,14, iz čega proizlazi kako je za progresiju stupnja jetrenog oštećenja potrebno 14,3 : 7,1 godina. U meta-analizi 411 pacijenata podijeljeno je u dvije velike skupine uzimajući u obzir jetrene biopsije učinjene u razmaku od godine dana. U prvu skupinu

uključeni su bolesnici s visokim FPR koji su u razdoblju od godine dana napredovali do 3. ili 4. stadija fibroze jetre, a da im prethodno nije bila patohistološki verificirana fibroza, dok su u drugu skupinu uključeni pacijenti s niskim FPR koji su napredovali do 1. ili 2. stadija fibroze. Treba napomenuti kako su se u skupini s visokim FPR našli i bolesnici s NAFL, za koje se dugi niz godina smatralo kako ne mogu razviti progresivnu fibrozu jetre. U nekolicine takvih bolesnika uočen je prigodom prve biopsije jetre velik broj upalnih stanica bez baloniranja hepatocita zbog čega nisu zadovoljili patohistološke kriterije NASH-a. Otvara se pitanje imamo li dovoljno dobre i jasne kriterije za definiciju NAFLD-a uopće? (2).

Progresiju same bolesti uvjetuju genetski, intrinzični i ekstrinzični faktori. Od velikog značenja pokazalo se praćenje vrijednosti jetrenih aminotransferaza, kao i praćenje bolesnika s nereguliranom hipertenzijom i šećernom bolesti tip 2 za koje se pokazalo da imaju statističko značenje za progresiju jetrene fibroze. U takvih pacijenata povećan je mortalitet kardiovaskularnih bolesti, odnosno povećana je učestalost cerebrovaskularnog infarkta, miokarda i pogoršanja kroničnog srčanog zatajenja (2,5,20,21). Novija istraživanja ukazuju kako NAFLD može aktivno doprinijeti razvoju kronične bubrežne bolesti oslobađanjem niza medijatora iz jetre u cirkulaciju čime se pogoršava sistemska inzulinska rezistencija, a i uzrokuje aterogena dislipidemija (5,22). Novija istraživanja ukazuju na sve veću povezanost između NAFLD-a i HCC-a, pri čemu treba napomenuti kako i NAFL može rezultirati pojavom HCC-a (4).

S gledišta obiteljskog liječnika opravdano se postavlja pitanje praćenja tijeka same bolesti i rane detekcije potencijalnih ekstrahepatalnih manifestacija NAFLD-a kako bi se prevenirala i usporila progresija pojedinih bolesti. Većina studija stavlja tendenciju na praćenje vrijednosti AST/ALT, dok neke studije naglašavaju vrijednost GGT - a kao parametra koji bolje pokazuje napredovanje steatoze te inzulinske rezistencije. Treba imati na umu kako 80 % pacijenata ima normalne vrijednosti transaminaza iako ima NAFLD, a povišene vrijednosti ALT-a ukazuju u prilog povećanom riziku za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Smatra se da više od 47 milijuna osoba boluje od metaboličkog sindroma, a otprilike ih 80 % boluje od NAFLD-a. Većina obiteljskih liječnika, iako često dolazi u kontakt s pretilim bolesnicima kao i onima koji boluju od šećerne bolesti, ne zna kako pravilno postupiti kod bolesnika s NAFLD-a. Otprilike 50 % obiteljskih liječnika uspjelo je samostalno dijagnosticirati NAFLD, pri čemu NAFLD najčešće povezuju s metaboličkim sindromom; iako je teorijsko znanje o NAFLD-u zadovoljavajuće i dalje je prepoznavanje ovog stanja u bolesnika sa šećernom bolesti tip 2 i problemom pretilosti veoma nisko (12,23,24).

U nekoliko se navrata pokušalo napraviti panele kliničkih i laboratorijskih vrijednosti koji bi omogućili razlikovanje NAFL-a od NASH-a, te time pomogli pri procjeni težine same bolesti. Jedan od takvih je i Fibroza Bodovni Sustav NAFLD (*NAFLD Fibrosis Score*), koji se izračunava pomoću šest parametara koji uključuju: dob, glukozu, trombocite, albumine, te omjer AST/ALT. Za sada se ovaj panel ne rabi u rutinskoj praksi, a ne postoje ni jasne smjernice za upućivanje pacijenata na biopsiju jetre. Biopsija jetre trenutno se provodi u onih pacijenata kod kojih se sa sigurnošću ne može postaviti dijagnoza NAFLD-a isključenjem ostalih uzroka, u onih koji bilježe ekscesivni porast jetrenih transaminaza, u onih s pridruženim komorbiditetima te u onih koji prema *NAFLD Fibrosis Score* imaju povećani rizik za progresivnu fibrozu jetre (2,24,25).

Nedavno objavljene smjernice o aktivnom prepoznavanju NAFLD-a se razlikuju: - Europske i Kineske smjernice pažnju usmjeravaju na slikovne metode poput MR elastografije i jetrene enzime kod pretilih dijabetičara, dok se Američke smjernice temelje na testiranjima koja se obavljaju u posebnim klinikama, budući da obiteljski liječnici ističu nesigurnosti u svezi dijagnosticiranja, liječenja i dugotrajnih komplikacija. U većini slučajeva pacijente se upućuje specijalistima konzultantima radi procjene dijagnoze (u nekim slučajevima biopsije jetre) i primjene novih i eksperimentalnih oblika liječenja (12,23).

Sve se više istražuje mogućnost primjene biomarkera u rutinskoj praksi. Oni, naime, pokazuju intenzitet upale i nekroze na razini hepatocita, ili pak ukazuju na remodeliranje ekstracelularnog matriksa i odlaganje kolagena. Za sada se kao najbolji pokazatelj progresije jetrene fibroze pokazao citokeratin 18, no potrebna su daljnja istraživanja u tom smjeru (26).

Problem u prepoznavanju i dijagnosticiranju NAFLD-a javlja se već kod otvorenog razgovora o prekomjernoj tjelesnoj težini između pacijenta i obiteljskog liječnika. Barijera je i nedostatak vremena - odnosno vremenska ograničenost s kojom je liječnik suočen u razgovoru s pacijentom, povezano s osjetljivom temom prekomjerne tjelesne težine. Kontinuitet zdravstvene skrbi obiteljskom liječniku omogućava privilegiran položaj u liječenju i praćenju bolesnika. Promjene životnih navika uz naglasak na povišeni rizik za brojne komplikacije je najteži dio liječenja zbog smanjene percepcije odgođenog rizika od strane mnogobrojnih pacijenata. Smjernice mogu uvelike pomoći liječnicima obiteljske medicine, no smjernice moraju biti usaglašene. U prvom redu mora postojati interdisciplinarna povezanost kako između obiteljskih liječnika i specijalista konzultanta gastroenterologije, tako i između obiteljskih liječnika i specijalista konzultanata

drugih grana. Zaključak koji pokazuju sve smjernice je da se u budućnosti moraju dogoditi značajne promjene upravo u odnosima pacijent – obiteljski liječnik – specijalist konzultant (12,23).

- Nealkoholna masna bolest jetre (engl. *Nonalcoholic Fatty Liver Disease*, NAFLD) najčešća je kronična bolest jetre današnjice
- Osnovna karakteristika NAFLD-a je steatoza parenhima jetre koja se javlja u odsutnosti konzumacije alkohola u količinama štetnim za jetru
- NAFLD obuhvaća spektar bolesti jetre od jednostavne steatoze (NAFL), do nealkoholnog steatohepatitisa (NASH), fibroze jetre, ciroze jetre te hepatocelularnog karcinoma (HCC)
- NAFLD nije bolest koja isključivo zahvaća jetru već je povezana i s mnogo drugih bolesti poput kardiovaskularnih bolesti, šećerne bolesti tip 2 te kronične bubrežne bolesti
- NAFLD sve se češće povezuje s HCC-om
- U primarnoj zdravstvenoj zaštiti malo se zna o procesima koji se odnose na identifikaciju NAFLD, dijagnostiku i upućivanje bolesnika na daljnje dijagnostičke pretrage
- Razlikovanje obične steatoze od steatohepatitisa i procjena stadija fibroze nisu mogući široko dostupnim slikovnim metodama (UTZ, CT, MR), kao ni na temelju vrijednosti jetrenih transaminaza
- Još uvijek važeći "zlatni standard" u pogledu detekcije fibroze jetrenog parenhima je patohistološka biopsija tkiva jetre
- Za sad ne postoji optimalna terapija nealkoholne masne jetre
- Cilj liječenja bolesnika s NAFLD-om usmjeren je liječenju pretilosti i pridruženih metaboličkih poremećaja poput hiperglikemije i hiperlipidemije ponajprije promjenom životnih navika (dijeta, tjelesna aktivnost), a potom i farmakoterapijom
- Lijekovi koji se istražuju i eksperimentalno primjenjuju u liječenju bolesnika s NAFLD-om pokazuju obećavajuće rezultate, ali njihova dugoročna učinkovitost i sigurnost primjene još uvijek nije znanstveno utemeljena
- NAFLD zahtijeva multidisciplinarni pristup s aktivnijom ulogom obiteljskog liječnika u preventivnoj skrbi, dijagnostici i liječenju osobito kod rizičnih osoba i skupina

L I T E R A T U R A

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE i sur. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 2003-5.
2. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Lomboa R. Fibrosis Progression in Nonalcoholic Fatty Liver vs Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Paired-Biopsy Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 643-54.
3. Etsuko H, Makiko T, Katsutoshi T. Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; DOI: 10.1111/jgh.12271.
4. Streba LA, Vere CC, Rogoveanu I, Streba CT. Nonalcoholic fatty liver disease, metabolic risk factors, and hepatocellular carcinoma: an open question. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4103-10.
5. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014; 59: 1174-97.
6. Milić S, Stimac D. Nonalcoholic fatty liver disease/steatohepatitis: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and treatment. *Dig Dis* 2012; 30: 158-62.
7. Fielding CM, Angulo P. Hepatic steatosis and steatohepatitis: Are they really two distinct entities. *Curr Hepatol Rep* 2014; 13: 151-8. DOI: 10.1007/s 11901-014-0227-5.
8. Monjur A. Non-alcoholic fatty liver disease in 2015. *World J Hepatol* 2015; 7: 1450-9. DOI: 10.4254.
9. Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol* 2012; 56: 255-66.
10. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE i sur. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 811-26.
11. Filozof C, Goldstein BJ, Williams RN, Sanyal A. Non-Alcoholic Steatohepatitis: Limited Available Treatment Options but Promising Drugs in development and Recent Progress Towards a Regulatory Approval Pathway. *Springerlink.com*. 2015; DOI: 10.1007/s40265-015-0437-3.
12. Said A, Gagovic V, Malecki K, Givens ML, Nieto FJ. Primary care practitioners survey of non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2013; 12: 758-65.
13. Chalasani NP, Sanyal AJ, Kowdley KV i sur. Pioglitazone versus vitamin E versus placebo for the treatment of non-diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis: PIVENS trial design. *Contemp Clin Trials* 2009; 30: 88-96 [PMID: 18804555 DOI: 10.1016/j.cct.2008.09.003].
14. Dufour JE, Oneta CM, Gonvers JJ i sur. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1537-1543 [PMID: 17162245 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.09.025].
15. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G i sur. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010; 52: 472-479 [PMID: 20683947 DOI: 10.1002/hep.23727].
16. Chavez Tapia NC, Tellez-Avila FI, Barrientose-Gutierrez T. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010; DOI: 10.1002/14651858.CD007340.pub2.
17. Iwasaki T, Yoneda M, Inamori M i sur. Sitagliptin as a novel treatment agent for non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus. *Hepatology* 2011; 58: 2103-2105 [PMID: 22024083 DOI: 10.5754/hge11263].
18. Khov N, Sharma A, Riley TR. Bedside ultrasound in the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014. DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6821.
19. Pereira K, Salsamendi J, Casillas J. The Global Nonalcoholic Fatty Liver Disease Epidemic: What a Radiologist Needs to Know. *J Clin Imaging Sci*. 2015. DOI: 10.4103/2156-7514.157860.

20. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Therapeutics* 2011; 34: 274-85.

21. Mavrogiannaki AN, Migdalis IN. Nonalcoholic fatty liver disease, diabetes mellitus and cardiovascular disease: newer data. *Int J Endocrinol* 2013; 2013: 450-639.

22. Bulum T, Duvnjak L. Povezanost markera nealkoholne bolesti jetre s parametrima bubrežne funkcije u tipu 1 šećerne bolesti. *Acta Med Croatica* 2011; 65(suppl.3): 121-2.

23. Armstrong MJ, Houlihan DD, Bentham L, Shaw JC. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. *Gastroenterology* 2012; 56: 234-240.

24. Watanabe S, Hashimoto E, Ikejima K, etc. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2015; 50: 364-77.

25. Treeprasertsuk S, Bjornsson E, Enders F, Suwanwalakorn S, Lindor KD. NAFLD fibrosis score: a prognostic predictor for mortality and liver complications among NAFLD patients. *World J Gastroenterology* 2013. DOI: 10.3748/wjg.v.19.i8.1219.

26. Cusi K, Chang Z, Harrison S i sur. Limited value of plasma cytokeratin-18 as a biomarker for NASH and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2014; 60: 167-74.

SUMMARY

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

L. BUKMIR^{1,2}, H. SMOKROVIĆ², I. DIMINIĆ-LISICA^{1,2}, A. LJUBOTINA^{1,2} and B. POPOVIĆ^{1,2}

¹*University of Rijeka, School of Medicine, Chair of Family Medicine, Department of Family Medicine and*

²*Family Medicine Office, Rijeka, Croatia*

With the increasing prevalence of obesity and metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become the most common liver disease in adults and children. Despite the increasing prevalence, NAFLD remains largely undiagnosed and untreated in routine medical practice. Most patients with NAFLD have no symptoms, while only a few feel discomfort in the upper right quadrant of the abdomen or increased fatigue. The diagnosis is usually set during abdominal ultrasound examination, which is done for some other reason, or by elevated liver biochemical test findings. Early recognition is very important for correct and successful treatment. In primary health care, little is known about the processes related to the identification, diagnosis and referral of patients to specialists. Differentiation between steatosis and steatohepatitis by assessing the severity of fibrosis within steatohepatitis is extremely important. Histopathologic analysis of tissue obtained by biopsy remains the gold standard in this field. For family physician, guidelines that should be combined can be of great help in treating patients with suspected NAFLD. The serious consequences of late recognition of NAFLD could be reduced by such guidelines. Recent studies have shown that NAFLD is associated with an increased prevalence and incidence of cardiovascular complications. Because of their complexity, hepatic and extrahepatic complications, heterogeneity in clinical presentation, histologic severity, prognosis and therapeutic outcome, NAFLD requires a multidisciplinary approach with the active role of family physicians in preventive care, diagnosis and treatment, especially in individuals and groups at risk. Greater attention should be focused on lifestyle modifications (reduction in body weight and physical activity) and their practical implementation.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, liver biopsy, family physician