



## HRVATSKE SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE NEALKOHOLNE BOLESTI MASNE JETRE

Lucija Virović Jukić<sup>1,2,3</sup>, Ivica Grgurević<sup>1,3,4,5</sup>, Ivana Mikolašević<sup>3,6,7</sup>, Tajana Filipec Kanižaj<sup>1,3,8</sup>,  
Sandra Milić<sup>3,6,7</sup>, Anna Mrzljak<sup>1,3,9</sup>, Marina Premužić<sup>3,9</sup>, Irena Hrštic<sup>3,6,10</sup>, Ivana Knežević Štromar<sup>3,9</sup>,  
Neven Ljubičić<sup>1,2,3,11</sup>, Rajko Ostojic<sup>1,3,9</sup>, Sanja Stojsavljević Shapeski<sup>2,3</sup>, Vjekoslava Amerl-Šakić<sup>12,13</sup>,  
Nina Bašić Marković<sup>6,14,15</sup>, Marko Rađa<sup>16,17</sup>, Dragan Soldo<sup>1,18,19,20</sup>, Nikola Sobočan<sup>1,3,8</sup>,  
Miloš Lalovac<sup>3,8</sup>, Željko Puljiz<sup>3,21,22</sup>, Kristian Podrug<sup>3,22</sup> i Dinko Ladić<sup>3,23</sup>

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb;

<sup>2</sup>Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb;

<sup>3</sup>Hrvatsko gastroenterološko društvo, Zagreb;

<sup>4</sup>Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb;

<sup>5</sup>Klinička bolnica Dubrava, Zagreb;

<sup>6</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka;

<sup>7</sup>Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka;

<sup>8</sup>Klinička bolnica Merkur, Zagreb;

<sup>9</sup>Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb;

<sup>10</sup>Opća bolnica Pula, Pula;

<sup>11</sup>Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb;

<sup>12</sup>Specijalistička ordinacija obiteljske medicine Vjekoslava Amerl-Šakić, Zagreb;

<sup>13</sup>Koordinacija hrvatske obiteljske medicine za preventivne programe, Zagreb;

<sup>14</sup>Specijalistička ordinacija obiteljske medicine Nina Bašić Marković, Rijeka;

<sup>15</sup>Društvo nastavnika opće-obiteljske medicine, Rijeka;

<sup>16</sup>Dom zdravlja Splitsko-dalmatinske županije, Split;

<sup>17</sup>Hrvatska udružba obiteljske medicine, Split;

<sup>18</sup>Dom zdravlja Zagreb-Centar, Zagreb;

<sup>19</sup>Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar“, Zagreb;

<sup>20</sup>Hrvatsko društvo obiteljskih doktora Hrvatskoga liječničkog zbora, Zagreb;

<sup>21</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Split;

<sup>22</sup>Klinički bolnički centar Split, Split;

<sup>23</sup>Klinički bolnički centar Osijek, Osijek

**SAŽETAK** – Nealkoholna bolest masne jetre (engl. *nonalcoholic fatty liver disease*, NAFLD) označava prekomjerno nakupljanje masti unutar hepatocita, a povezana je s metaboličkim sindromom i inzulinskom rezistencijom. Učestalost NAFLD-a je u porastu i prati rastuću učestalost metaboličkog sindroma i njegovih komponenata. Stoga su izrađene hrvatske smjernice koje obuhvaćaju postupnik probira bolesnika s rizičnim čimbenicima za NAFLD te preporučenu dijagnostičku obradu i liječenje bolesnika s NAFLD-om. Probir na NAFLD potrebno je raditi bolesnicima s dijabetesom tipa 2 ili osobama s dva ili više rizičnih čimbenika u sklopu metaboličkog sindroma, a probir se izvodi neinvazivnim laboratorijskim i slikovnim metodama za otkrivanje fibroze. Obradom bolesnika potrebno je isključiti postojanje drugih uzroka oštećenja jetre te utvrditi stadij fibroze kao najvažnijeg čimbenika u prognozi bolesti. Bolesnici s početnim stadijima fibroze nastavljaju se pratiti na razini primarne zdrav-

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Lucija Virović Jukić, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, KBC „Sestre milosrdnice“, Vinogradska c. 29, HR-10000 Zagreb, Hrvatska  
E-adesa: lucija.virovic.jukic@kbcs.hr

stvene zaštite uz liječenje metaboličkih rizičnih čimbenika, dijetetske mjere i pojačanu tjelesnu aktivnost. Bolesnike sa značajnom fibrozom preporuča se uputiti gastroenterologu/hepatologu radi daljnjeg liječenja, praćenja te prepoznavanja i zbrinjavanja komplikacija bolesti.

Ključne riječi: *Nealkoholna bolest masne jetre (NAFLD); Nealkoholni steatohepatitis (NASH); Metabolički sindrom; Fibroza; Ciroza; Probir; Neinvazivne metode; Dijagnostika; Liječenje; Hepatocelularni karcinom*

## Uvod

Nealkoholna bolest masne jetre (engl. *nonalcoholic fatty liver disease*, NAFLD) predstavlja najčešći uzrok kronične bolesti jetre i jedan od vodećih uzroka smrti od jetrenih bolesti u razvijenim zapadnim zemljama<sup>1-3</sup>. Definirana je prekomjernim nakupljanjem masti unutar >5% hepatocita te se može dokazati histološki i/ili slikovnim metodama u kombinaciji s laboratorijskim pokazateljima<sup>1,4</sup>. Donedavno važeća definicija NAFLD-a podrazumijevala je odsutnost drugih jetrenih bolesti poput virusnog hepatitisa, toksične lezije uslijed uzimanja lijekova, prekomjerne konzumacije alkohola, autoimunih i nasljednih metaboličkih bolesti jetre te drugih uzroka oštećenja jetre<sup>1,4</sup>. Međutim, u novije vrijeme prepoznata je mogućnost postojanja bolesti masne jetre istodobno s drugim uzrocima masne jetre (npr. alkoholom) te je umjesto naziva nealkoholna bolest masne jetre (NAFLD) uveden novi naziv bolesti, bolest masne jetre povezana s metaboličkom disfunkcijom (engl. *metabolic dysfunction-associated fatty liver disease*, MAFLD)<sup>5,6</sup>. Prema novoj definiciji bolesti, za dijagnozu je dovoljno postojanje steatoze jetre utvrđene histološki (biopsijom), slikovnim metodama ili serološkim biomarkerima kod bolesnika koji imaju prekomjernu tjelesnu težinu ili su pretili i/ili imaju tip 2 šećerne bolesti ili druge pokazatelje metaboličke disfunkcije: povećan opseg struka, arterijsku hipertenziju, dislipidemiju, inzulinsku rezistenciju ili oštećenu toleranciju glukoze<sup>6</sup>.

Histološki se prema klasičnoj definiciji NAFLD-a mogu razlikovati dva entiteta, a to su nealkoholna masna jetra (engl. *nonalcoholic fatty liver*, NAFL) definirana prisutnošću masti u više od 5% hepatocita, bez znakova značajne upale ili oštećenja hepatocita te nealkoholni steatohepatitis (engl. *nonalcoholic steatohepatitis*, NASH) gdje uz prisutnost masti u više od 5% hepatocita nalazimo i znakove upale te oštećenje hepatocita, s fibrozom ili bez nje<sup>1,4,7</sup>. Kliničko značenje podjele leži u činjenici da je progresija bolesti prema cirozi brža u bolesnika s NASH-om<sup>8,9</sup>. Uz to, sve je više dokaza da

je NAFLD vodeći etiološki uzrok kriptogene ciroze te značajan čimbenik rizika za razvoj hepatocelularnog karcinoma<sup>2,3,9</sup>. Unatoč posljedicama na jetri, NAFLD je multisistemska bolest, a glavni uzroci smrti bolesnika s NAFLD-om su kardiovaskularne bolesti i zloćudni tumori, dok su komplikacije uznapredovale bolesti jetre tek treći po redu uzrok smrtnosti bolesnika s NAFLD-om<sup>10,11</sup>.

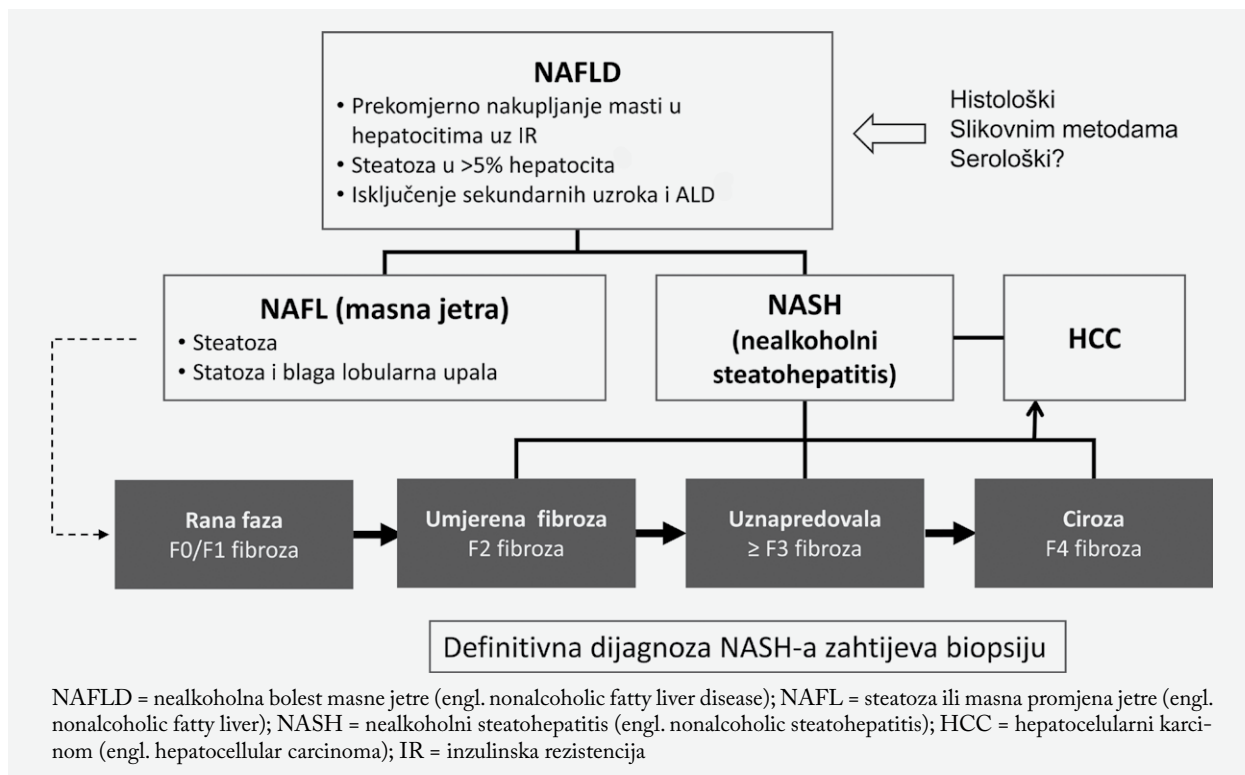
Spektar patoloških promjena karakterističnih za pojedine entitete u sklopu NAFLD-a prikazan je na slici 1.

U ovim smjernicama prikazan je postupnik probira na NAFLD kod bolesnika s metaboličkim rizičnim čimbenicima, preporučena dijagnostička obrada bolesnika sa sumnjom na NAFLD te njihovo liječenje.

## Epidemiologija

Nealkoholna bolest masne jetre je najčešća bolest jetre u razvijenim zemljama koja zahvaća između 17% i 46% odraslih osoba, ovisno o populaciji<sup>1,3</sup>. Učestalost u Europi i Sjedinjenim Američkim Državama je 25%-37%<sup>12-14</sup>. Učestalost NAFLD-a je u stalnom porastu i prati porast učestalosti metaboličkog sindroma i njegovih komponenata, prisutnost kojega ujedno povećava rizik od uznapredovale bolesti jetre, odnosno NASH-a i ciroze<sup>1</sup>. Dijagnozu metaboličkog sindroma definiranog prema Međunarodnoj federaciji za dijabetes za osobe podrijetlom iz europskih zemalja možemo postaviti ako su prisutne najmanje 3 od 5 sljedećih komponenata<sup>1,15</sup>:

- opseg struka  $\geq 94$  cm za muškarce, odnosno  $\geq 80$  cm za žene
- glukoza natašte  $\geq 5,6$  mmol/L (100 mg/dL) ili farmakološki liječena
- krvni tlak  $\geq 130/85$  mm Hg ili farmakološki liječen
- razina triglicerida  $\geq 1,7$  mmol/L (150 mg/dL) ili farmakološki liječena
- razina HDL kolesterola  $< 1,0$  mmol/L (40 mg/dL) za muškarce, odnosno 1,3 mmol/L (50 mg/dL) za žene



Slika 1. Kliničko-patološki spektar promjena u sklopu nealkoholne bolesti masne jetre (prilagođeno prema referenci 1.).

Epidemiološke studije potvrđuju veću učestalost NAFLD-a u rizičnim skupinama. Steatoza jetre prisutna je u 50%-60% ljudi s prekomjernom tjelesnom težinom<sup>14</sup> i čak u 93% pretilih osoba podvrgnutih operaciji želučane prenosnice<sup>16</sup>, dok u bolesnika s dijabetesom tipa 2 iznosi oko 55% na svjetskoj razini, a u Europi 68%<sup>17-19</sup>. U Hrvatskoj je na kohorti od 454 ambulantskih bolesnika s dijabetesom tipa 2 učestalost masne jetre utvrđena pomoću kontroliranog parametra atenuacije iznosila 78%<sup>20</sup>. Ipak, NAFLD zahvaća i oko 7% osoba normalne tjelesne mase<sup>21</sup>. To je češće slučaj kod žena, osoba mlađe životne dobi, u osoba s inzulinskom rezistencijom te hiperkolesterolemijom kod kojih su jetreni enzimi često uredni<sup>1</sup>. NAFLD je u pravilu češći kod muškaraca, no prema novijoj meta-analizi, kad jednom nastane pokazuje bržu progresiju u žena, osobito u dobi iznad 50 godina<sup>22</sup>.

Iako se smatra da učestalost NAFLD-a u Hrvatskoj odgovara onoj u zemljama Zapadne Europe (20%-30%), podaci nisu pouzdani zbog manjka provedenih epidemioloških studija u općoj populaciji<sup>23,24</sup>. U istraživanju provedenom pomoću tranzijentne elastografije na 648 bolesnika s prisutnom barem jednom

komponentom metaboličkog sindroma steatoza određena pomoću kontroliranog parametra atenuacije bila je prisutna u 88,3% bolesnika<sup>25</sup>. U istraživanju provedenom na ambulantskim bolesnicima koji su iz bilo kojeg razloga upućeni na ultrazvuk abdomena utvrđeno je da ih je 48,5% imalo masnu jetru temeljem ultrazvučnog nalaza<sup>26</sup>. Radi punog uvida u opseg problema potrebno je provesti dodatne studije kojima bi se procijenila učestalost NAFLD-a među općom populacijom te skupinama s povećanim rizikom u Hrvatskoj.

### Dijagnoza NAFLD-a

Većina bolesnika s NAFLD-om nema simptoma, dok rijetki navode tegobe kao što su umor, slabost ili nelagoda ispod desnog rebrenog luka<sup>27</sup>. S obzirom na to da je bolest u pravilu asimptomatska, najčešće se otkriva slučajnim nalazom povišenih jetrenih enzima u laboratorijskim nalazima, ili slučajnim nalazom steatoze jetre slikovnim metodama (ili rijetko intraoperacijski), odnosno ciljanim probirom rizičnih osoba s metaboličkim sindromom. U anamnezi su u oboljelih prisutne subolesti kao što su prekomjerna tjelesna masa ili

pretilost, šećerna bolest tipa 2, arterijska hipertenzija, dislipidemija ili drugi pokazatelji metaboličke disfunkcije<sup>1,5,28</sup>. Često je pridružena hipotireoza i sindrom apneje u snu, a u žena sindrom policističnih jajnika<sup>1</sup>. Znakovi uznapredovale kronične bolesti jetre mogu biti prisutni u manjeg dijela bolesnika kod kojih bolest progredira do terminalnog stadija jetrene bolesti.

Prilikom obrade bolesnika sa sumnjom na NAFLD potrebno je isključiti istodobnu prisutnost drugih uzroka bolesti jetre (virusni hepatitisi, autoimune, toksične i druge metaboličke bolesti), dokazati prisutnost steatoze jednom od slikovnih metoda (najčešće ultrazvuk abdomena i/ili tranzijentna elastografija) i isključiti sekundarne uzroke steatoze među kojima je najčešći alkohol, a rijetko neki lijekovi ili drugi uzroci (npr. totalna parenteralna prehrana, gladovanje, naglo mršavljenje)<sup>1</sup>. Prema smjericama Europskog društva za bolesti jetre (EASL), konzumacija alkohola iznad 30 g na dan za muškarce, odnosno 20 g na dan za žene upućuje na mogućnost alkoholom uzrokovanog oštećenja jetre, što odgovara i preporukama Američkog društva za bolesti jetre (AASLD)<sup>29,30</sup>. Među lijekovima koji mogu izazvati steatozu najznačajniji i najbolje poznati su amiodaron, metotreksat, tamoksifen, valproična kiselina, neki antiretrovirusni lijekovi i kemoterapeutici<sup>1,31</sup>. Također je važno anamnestički isključiti uzimanje drugih lijekova koji mogu dovesti do toksičnog oštećenja jetre<sup>32</sup>.

Nealkoholna bolest masne jetre je najčešći uzrok poremećenih vrijednosti jetrenih enzima u razvijenim zemljama<sup>33-35</sup>. Iako vrijednosti aminotransferaza u dijela bolesnika mogu biti u referentnim granicama, u većine oboljelih one odstupaju od normalnih vrijednosti, što je često glavni razlog za obradu bolesnika<sup>36,37</sup>. Vrijednosti aminotransferaza, prvenstveno alaninaminotransferaze (ALT), uobičajeno su povišene 1,5-5 puta iznad referentnih vrijednosti, dok se često nalaze i povišene vrijednosti gama-glutamyl transferaze (GGT)<sup>27,38</sup>. Treba voditi računa da normalne vrijednosti ALT-a ne isključuju prisutnost NAFLD-a, NASH-a niti značajne fibroze i obrnuto, da se povišene vrijednosti ALT-a mogu naći kod 50% bolesnika s urednom histologijom<sup>39</sup>. U laboratorijskim nalazima istodobno se često nalaze povišene vrijednosti triglicerida, ukupnog i LDL-kolesterola, uz snižene vrijednosti HDL-a, povišene vrijednosti glikemije natašte i postprandijalno ili u testu opterećenja glukozom, kao i

povišene vrijednosti glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) koje ukazuju na poremećenu regulaciju glukoze ili šećernu bolest tipa 2 u sklopu metaboličkog sindroma<sup>27</sup>. Kod dijela bolesnika mogu se naći i povišene vrijednosti mokraćne kiseline te ureje i kreatinina u slučaju bubrežnog oštećenja koje je često prisutno u bolesnika s metaboličkim sindromom<sup>27,40</sup>.

Budući da za NAFLD zasad još uvijek ne postoje specifični serološki biljezi koji mogu potvrditi dijagnozu, za postavljanje dijagnoze nužno je utvrditi postojanje metaboličkog sindroma te dokazati ili isključiti istodobnu prisutnost i drugih kroničnih bolesti jetre koje zahtijevaju drugo specifično liječenje. U tablici 1. prikazan je algoritam obrade bolesnika s povišenim jetrenim enzimima i/ili sumnjom na NAFLD.

Uz laboratorijsku obradu potrebno je učiniti i slikovnu obradu da bi se isključili drugi uzroci povišenih jetrenih enzima te utvrdilo postojanje komplikacija bolesti jetre<sup>1</sup>.

Dijagnostičkom obradom u bolesnika sa sumnjom na NAFLD potrebno je utvrditi postojanje ključnih histoloških kategorija koje definiraju ovu bolest, kao što su postojanje i stupanj steatoze, upalne aktivnosti (NASH) i stadij fibroze jetre.

#### *Dijagnostičke metode za steatozu jetre*

Ultrazvuk (UZV) abdomena je široko dostupna, neškodljiva i ekonomski prihvatljiva te najčešće prva slikovna metoda u obradi bolesti jetara. Najveći nedostaci UZV-a u dijagnostici bolesnika s masnom jetrom su njegova niska osjetljivost u otkrivanju početne steatoze (ako je postotak steatoze jetre <20%), otežan prikaz kod pretilih bolesnika (koji su česti među bolesnicima s masnom jetrom) te relativna subjektivnost metode koja značajno ovisi o operateru<sup>41-47</sup>. Stoga negativan nalaz UZV-a ne isključuje blagu steatozu, pa bi u tom slučaju trebalo upotrijebiti drugu, osjetljiviju metodu. Kompjutorizirana tomografija (CT) i magnetska rezonancija (MR) također se mogu rabiti za otkrivanje umjerene do teške steatoze, uz višu cijenu, težu dostupnost, a kod CT-a i prisutnost zračenja<sup>1,5,47</sup>. MR protonska spektroskopija ima najveću osjetljivost i specifičnost u otkrivanju masne jetre, međutim, upotreba ove metode je ograničena visokom cijenom i teškom dostupnošću<sup>1,48</sup>. Tranzijentna elastografija (engl. *transient elastography*, TE) (Fibroscan®, Echosense, Pariz, Francuska) uz mogućnost istodobnog kvantificiranja fibroze jetre dodatno omogućava otkrivanje i stupnje-

Tablica 1. Preporučeni algoritam obrade bolesnika sa sumnjom na nealkoholnu bolest masne jetre

Razina	Parametri
Inicijalna obrada	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alkohol: &lt;20 g/dan (žene), &lt;30 g/dan (muškarci)</li> <li>2. Osobna i obiteljska anamneza T2DM, hipertenzije i CV bolesti</li> <li>3. Anamneza uzimanja lijekova koji mogu uzrokovati steatozu, promjene TT</li> <li>4. Fizikalni pregled: ITM, opseg struka, znakovi uznapredovale jetrene bolesti</li> <li>5. Jetreni enzimi (ALT, AST, GGT, ALP), bilirubin, KKS, PV</li> <li>6. GUK natašte, HbA1c, OGTT, (inzulin [HOMA-IR])</li> <li>7. Ukupni kolesterol, HDL, LDL, trigliceridi, mokraćna kiselina</li> <li>8. HBV i HCV infekcija (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HCV)</li> <li>9. UZV abdomena</li> </ol>
Proširena obrada (razmotriti)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hemokromatoza: feritin, Fe, TIBC, UIBC</li> <li>2. Autoimune i kolestatske bolesti jetre: ANA, AMA, ANCA, AGLM, LKM-1, IgA, IgG, IgM)</li> <li>3. Wilsonova bolest (Cu u serumu i 24-satnom urinu, ceruloplazmin)</li> <li>4. Deficit alfa-1 antitripsina (alfa-1 antitripsin u serumu)</li> <li>5. Celijakija (tTGA IgA), bolesti štitnjače (T3, T4, TSH), sy policističnih jajnika</li> </ol>

T2DM = dijabetes melitus tipa 2; CV = kardiovaskularne bolesti; ITM = indeks tjelesne mase; TT = tjelesna težina; AST = aspartat aminotransferaza; ALT = alanin aminotransferaza; GGT = gama-glutamil transferaza; ALP = alkalna fosfataza; KKS = kompletna krvna slika; PV = protrombinsko vrijeme; GUK = glukoza u krvi; OGTT = test opterećenja glukozom; HOMA-IR = homeostatski model inzulinske rezistencije; HDL = lipoprotein visoke gustoće; LDL = lipoprotein niske gustoće; HBV = virus hepatitisa B; HCV = virus hepatitisa C; UZV = ultrazvuk; Fe = željezo u serumu; TIBC = ukupni kapacitet vezanja željeza; UIBC = nezasićeni kapacitet vezanja željeza; ANA = antinuklearna antitijela; AMA = anti-mitohondrijska antitijela; ANCA = antineutrofilna citoplazmatska antitijela; AGLM = antitijela na glatku muskulaturu; LKM = antitijela protiv mikrosoma jetre i bubrega; IgA = imunoglobulin A; IgM = imunoglobulin M; IgG = imunoglobulin G; Cu = bakar

vanje steatoze jetre određivanjem kontroliranog atenuacijskog parametra (engl. *controlled attenuation parameter*, CAP)<sup>1,47,49</sup>. CAP ima relativno dobru osjetljivost i specifičnost za otkrivanje čak i niskog stupnja steatoze jetre (<10%). Posljednje smjernice Europskog društva za bolesti jetre predlažu vrijednost CAP-a od 275 dB/m za probir na postojanje steatoze<sup>49</sup>.

Intenzivno se istražuju i mogući indeksi steatoze koji se dobivaju računski prema formulama koje obuhvaćaju nekoliko varijabla<sup>1,47,49</sup>. Najčešće se spominje indeks masne jetre (engl. *fatty liver index*, FLI) koji se sastoji od indeksa tjelesne mase (ITM), opsega struka, triglicerida i gama-glutamil transferaze (GGT)<sup>47,49,50</sup>. Vrijednosti <30 upotrebljavaju se za isključenje NAFLD-a, a ≥60 za potvrdu steatoze, ali bez mogućnosti razlikovanja blage od umjerene ili teške steatoze<sup>47,50</sup>. Također se istražuju indeks steatoze jetre (engl. *hepatic steatosis index*, HSI), SteatoTest te NAFL *screening score*<sup>47,51-53</sup>. Međutim, temeljem dostupnih podataka o dijagnostičkoj i prognostičkoj vrijednosti, ove indekse steatoze danas se može preporučiti samo za velike epidemiološke studije, ali ne i za rutinsku kliničku praksu<sup>5</sup>.

#### Dijagnostičke metode za utvrđivanje stupnja upalne aktivnosti (NASH)

Značajke NASH-a su steatoza, oštećenje i baloniranje hepatocita te upala, s fibrozom ili bez nje, koji ubrzavaju progresiju bolesti<sup>1</sup>. Stoga se istražuju i predlažu brojne neinvazivne metode za dijagnostiku NASH-a koje podrazumijevaju jednostavne serumske biomarkere, panele serumskih biljega i slikovne metode<sup>47</sup>. Od serumskih biomarkera najviše su istraživani citokeratin-18, CXCL-10, čimbenik rasta fibroblasta 21 te adipocitokini: adiponektin, leptin i rezistin<sup>47</sup>. Istraživano je i više panela biomarkera kao što su NASHTest i NASH ClinLipMet score<sup>47</sup>. S obzirom na obilježja NASH-a dijagnozu nije moguće postaviti temeljem rutinskih slikovnih metoda: UZV, CT, MR ili TE. Obećavajuće rezultate daje multiparametrijska MR tehnologija koja omogućava kvantifikaciju steatoze, akumulacije željeza u jetri i fibroze, ali tehnologija zahtijeva potvrdu u većim studijama, a s obzirom na ograničenu dostupnost teško je očekivati njezinu širu primjenu u skorijoj budućnosti<sup>47,54</sup>. Stoga biopsija i patohistološka analiza uzorka jetre zasad ostaju jedina

Tablica 2. Najvažniji biokemijski indeksi za procjenu fibroze jetre

Indeks fibroze	Dob	Spol	ITM	T2DM	Tr	AST	ALT	AST/ALT	GGT	Ostali parametri
FIB-4	DA				DA	DA	DA			
NFS	DA	DA		DA	DA			DA		Albumini
APRI					DA					
BARD			DA	DA				DA		
ELF										PIIINP, hijaluronska kiselina, TIMP 1
FibroMeter	DA				DA	DA	YES			GUK, feritin, tjelesna težina
NAFLD										
FibroTest	DA	DA	DA						DA	A2M, ApoA1, haptoglobin, bilirubin

APRI = *AST to platelet ratio indeks*; NFS = *nonalcoholic fatty liver fibrosis score*; ELF = *enhanced liver fibrosis*; ITM = indeks tjelesne mase; T2DM = šećerna bolest tipa 2; Tr = trombociti AST = aspartat aminotransferaza; ALT = alanin aminotransferaza; GGT = gama-glutamil transferaza; A2M = alfa-2 makroglobulin; APOA1 = apolipoprotein A1; GUK = glukoza; MetS = metabolički sindrom; PIIINP = prokolagen amino-terminalni peptid; TIMP1 = tkivni inhibitor matriks metaloproteinaze

metoda koja pouzdano može potvrditi postojanje NASH-a<sup>1</sup>.

#### Dijagnostičke metode za utvrđivanje stadija fibroze jetre

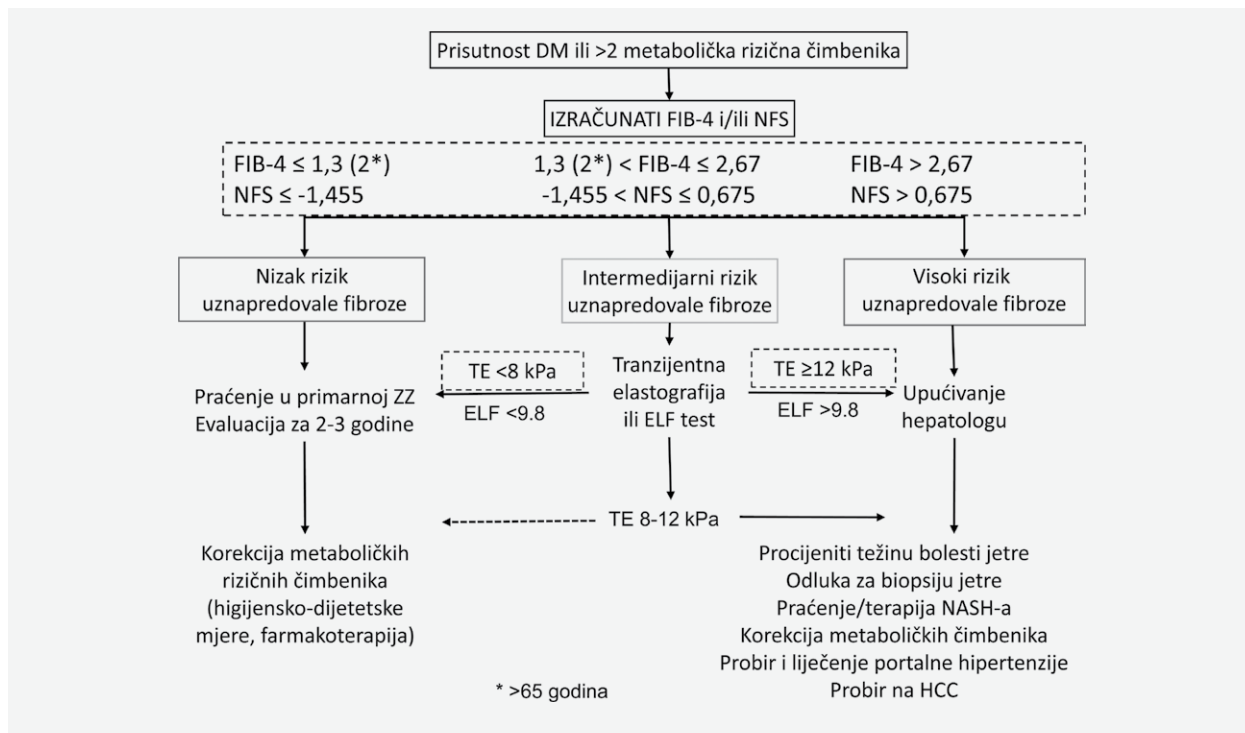
Fibroza u NAFLD-u može biti odsutna ili blaga (F0-1), značajna (F≥2) i uznapredovala (F≥3), dok najteži stadij predstavlja cirozu (F4). Budući da se stadij fibroze u brojnim studijama pokazao kao najvažniji prognostički čimbenik za ishod bolesti određivanje stadija fibroze neinvazivnim metodama od velikog je kliničkog značenja<sup>4,8,14,49,55-60</sup>. Za dijagnostiku fibroze u praksi se služimo direktnim (specifičnim) i indirektnim (nespecifičnim) indeksima fibroze te slikovnim metodama<sup>47,49</sup>.

Prednost je indirektnih indeksa fibroze da su relativno jeftini i široko dostupni te stoga prikladni za široku uporabu<sup>47,49</sup>. Ovi su indeksi reproducibilni i imaju dobru negativnu prediktivnu vrijednost za isključenje značajne fibroze, ali im je upotreba ograničena malom pozitivnom prediktivnom vrijednošću. S druge strane, direktni indeksi fibroze podrazumijevaju određivanje specifičnih serumskih biljega povezanih s fibrogenezom, kao što su prokolagen tip III kolagen, prekursor C3-proteina, hijaluronska kiselina i tkivni inhibitor metaloproteinaze 1. Ovi se pokazatelji fibroze rabe u zaštićenim (komercijalnim) testovima, imaju višu specifičnost, ali i višu cijenu te su stoga teže dostupni<sup>47,49</sup>. Najčešće primjenjivani biokemijski indeksi za

procjenu fibroze jetre te parametri na kojima se temelje izračuni prikazani su u tablici 2.

Među biokemijskim metodama za dijagnostiku fibroze u NAFLD-u najjednostavniji i najviše istraženi su FIB-4 (uključuje podatak o dobi bolesnika, AST, ALT i broj trombocita) i NAFLD Fibrosis Score (NFS) (uključuje podatak o dobi, indeksu tjelesne mase (ITM), dijabetesu, AST, ALT, broju trombocita i koncentraciji albumina)<sup>1,47,49</sup>. Biokemijski indeksi FIB-4 i NFS su podjednako pouzdani, a pokazali su dobru prediktivnu vrijednost za isključivanje uznapredovale fibroze jetre, osobito ako se kombiniraju s drugim metodama<sup>47,49,58,61</sup>.

Slikovne metode za procjenu stadija fibroze temelje se na elastografiji<sup>47,49,58</sup>. U kliničkim studijama najviše je ispitana i u praksi najčešće upotrebljavana tranzijentna elastografija (TE, FibroScan), ali se primjenjuju i druge ultrazvučne elastografske metode poput elastografije posmičnih valova (engl. *shear wave elastography*, SWE)<sup>62</sup>. Prilikom primjene elastografskih metoda u hepatologiji potrebno je voditi računa i o njihovim ograničenjima. Elastografija jetre temelji se na utvrđivanju razlika u mehaničkim svojstvima tkiva kao što je tvrdoća jetrenog parenhima, a koja se povećava s razvojem i napredovanjem fibroze. No, i druga stanja, kao što su npr. hepatitis, kolestaza ili kongestija jetre, također mogu značajno povećati vrijednosti mjerenja te se nalaz u takvim stanjima ne može smatrati pouzdanim.



Slika 2. Dijagnostički postupnik za probir na nealkoholnu bolest masne jetre kod bolesnika s metaboličkim rizičnim čimbenicima (prilagođeno prema referencama 1., 13., 66., 71.-73.).

Najsofisticiranija neinvazivna metoda za procjenu fibroze jetre je magnetna elastografija (MRE) koja, međutim, zbog ograničene dostupnosti, trajanja pregleda i cijene nije široko primjenjiva za dijagnostiku NAFLD-a u rutinskoj kliničkoj praksi<sup>1</sup>.

### Probir bolesnika na nealkoholnu bolest masne jetre

Unatoč razmjerno visokoj učestalosti u općoj populaciji probir cjelokupnog stanovništva na NAFLD se ne preporučuje<sup>1</sup>. Naime, bez dodatne stratifikacije rizika podatak o steatozi jetre nije prognostički relevantan, nema odobrenog učinkovitog liječenja, a sam proces širokog probira predstavljao bi značajno opterećenje za zdravstveni sustav<sup>1</sup>.

Nealkoholna bolest masne jetre je većinom sporo progresivna bolest, ali u 20% slučajeva fibroza može brže napredovati<sup>57</sup>. U većine bolesnika fibroza napreduje za 1 histološki stadij svakih 14 godina u slučaju steatoze (NAFL), a dvostruko brže, odnosno svakih 7 godina u slučaju NASH-a i dodatno se udvostručuje u prisutnosti arterijske hipertenzije<sup>57</sup>. U jednoj novijoj

studiji prisutnost i stadij fibroze (ne i upale, odnosno NASH-a) pokazali su se kao najvažnija značajka u progresiji prema teškoj jetrenoj bolesti te je rizik od razvoja teške bolesti jetre bio tri puta veći u bolesnika bez fibroze (F0 stadij) ili s početnim stadijem (F1) fibroze, a čak osam puta veći u bolesnika s visokim stadijem fibroze (F3) u odnosu na kontrolnu skupinu<sup>55,63,64</sup>.

Stoga je kod bolesnika s rizičnim čimbenicima, bez obzira na vrijednosti jetrenih enzima, ključno utvrditi postojanje rizika za fibrozu u sklopu NAFLD-a<sup>55,65</sup>.

Slijedom navedenog, kao i prethodno elaboriranih epidemioloških podataka o učestalosti NAFLD-a u pojedinim rizičnim skupinama (primjerice, pretilih ili oboljelih od dijabetesa) kod kojih postoji velika vjerojatnost da imaju masnu jetru potrebno je provesti testiranje usmjereno na utvrđivanje stadija fibroze jetre kao najznačajnijeg prognostičkog čimbenika za progresiju bolesti.

U tom smislu danas važeće zajedničke smjernice Europskog udruženja za bolesti jetre (EASL), Europskog udruženja za dijabetes (EASD) i Europskog udruženja za debljinu (EASO), kao i Američkog ga-

stroenterološkog društva (AGA) preporučuju probir na NAFLD bolesnika s inzulinskom rezistencijom i metaboličkim sindromom, a naročito onih s povećanim rizikom za progresivni oblik NAFLD-a<sup>1,13</sup>.

To su osobe s dijabetesom tipa 2 ili osobe s dva ili više rizičnih čimbenika u sklopu metaboličkog sindroma: centralni tip pretilosti (povećan opseg struka), arterijska hipertenzija, dislipidemija, inzulinska rezistencija ili poremećena regulacija glukoze<sup>1,7,13,66</sup>.

Testiranje treba provesti jednostavnim, dostupnim, pouzdanim i jeftinim metodama koje se mogu obaviti u ordinaciji obiteljskog liječnika, kao i na drugim mjestima učestalog kontakta rizičnih skupina bolesnika s liječnikom. Preporučuje se uporaba neinvazivnih metoda za otkrivanje fibroze u NAFLD-u, od kojih su najdostupniji biokemijski indeksi koji uključuju različite parametre, a formulirani su matematičkim modelima<sup>1,4,7,11-13,47,49,58,66</sup>.

Bolesnike kod kojih temeljem biokemijskih pokazatelja (npr. FIB-4 ili NFS) postoji sumnja na uznapredovalu fibrozu jetre trebalo bi uputiti hepatologu radi daljnje obrade i praćenja<sup>1,7,49,58,66</sup>. Za bolesnike s NAFLD-om kod kojih je neinvazivnom obradom isključena uznapredovala fibroza ne očekuje se da će razviti komplikacije jetrene bolesti tijekom dužeg razdoblja (oko 20 godina) te se mogu nastaviti pratiti na razini primarne zdravstvene zaštite<sup>7,49,58,66</sup>. Bolesnici koji su temeljem biokemijskih pokazatelja u intermedijarnom riziku za postojanje uznapredovale fibroze zahtijevaju primjenu dodatne neinvazivne dijagnostičke metode radi preciznijeg određivanja stadija fibroze. Takvog se bolesnika savjetuje uputiti na fibroelastografiju jetre ili patentirani direktni biokemijski test (ELF, Fibrotest ili sl.), ovisno o dostupnosti<sup>49,58,66</sup>. Bolesnici s vrijednostima tvrdoće jetre izmjerenih tranzijentnom elastografijom (TE) ispod 8 kPa ili ELF testa ispod 9,8 imaju nizak rizik od uznapredovale fibroze i mogu se nastaviti kontrolirati kod obiteljskog liječnika uz modifikaciju prehrane, životnih navika te regulaciju komponenata metaboličkog sindroma<sup>67-70</sup>. Njima se preporuča ponoviti testiranje za 2-3 godine. U slučaju viših vrijednosti TE ili ELF testa koje govore u prilog uznapredovale fibroze ili ciroze (TE >12 kPa i ELF test >9,8) bolesnik se upućuje hepatologu radi daljnje obrade (probir na hepatocelularni karcinom i varikozitete jednjaka), potencijalne terapije (uključujući kliničke studije) te praćenja<sup>1,49,58,66</sup>. U slučaju nepodudarnih vrijednosti ovih testova treba razmotriti potrebu za

upućivanjem hepatologu i biopsijom jetre radi pouzdanog utvrđivanja histološkog stadija bolesti jetre.

Preporučeni dijagnostički postupnik za probir na NAFLD bolesnika s prisutnim metaboličkim rizičnim čimbenicima prikazan je na slici 2. Prilikom primjene ovoga postupnika treba voditi računa o tome da su ovakvim probirom obuhvaćeni bolesnici s povećanim rizikom za uznapredovali oblik bolesti, a da je stvarni broj bolesnika s NAFLD-om koji podrazumijeva blaže oblike bolesti (steatoza bez fibroze ili s početnom fibrozom) znatno veći i oni vjerojatno neće biti prepoznati primjenom ovakvih biokemijskih pokazatelja.

Testovi preporučeni u algoritmu izabrani su zato što su jednostavni i široko dostupni budući da su za njihov izračun potrebni lako dostupni parametri (FIB-4, NFS), a ujedno su i najviše validirani (FIB-4, NFS, TE i ELF) u dijagnostici NAFLD-a. Međutim, moguća je primjena i drugih jednako vrijednih biokemijskih testova koji su adekvatno znanstveno validirani u ovoj indikaciji, uz primjenu odgovarajućih graničnih vrijednosti<sup>67,70</sup>.

Jedna od najšire primjenjivanih i najjednostavnijih fibroelastografskih metoda je tranzijentna elastografija (TE) (FibroScan, Echosense, Pariz, Francuska), međutim, danas se sve više primjenjuju i različiti moduli za elastografiju koji su ugrađeni u većini boljih ultrazvučnih uređaja<sup>47,49,58</sup>. U ovim smjernicama od elastografskih metoda istaknuta je TE jer je najbolje validirana u znanstvenim studijama. Preliminarni rezultati ukazuju na pouzdanost i drugih elastografskih metoda u dijagnostici fibroze u bolesnika s NAFLD-om, međutim, uzasad još uvijek nešto nižu razinu znanstvenih dokaza<sup>47,49,58</sup>. Ovdje preporučene granične vrijednosti tvrdoće jetre proračunate su za razlikovanje bolesnika s uznapredovalom (F3) fibrozom, jer je upravo to stadij iznad kojega značajno raste rizik od razvoja komplikacija bolesti jetre, portalne hipertenzije i hepatocelularnog karcinoma<sup>71-73</sup>.

### *Biopsija jetre u dijagnostici NAFLD-a*

Iako nije indicirana za većinu bolesnika s NAFLD-om, biopsija jetre i patohistološka analiza dobivenog uzorka predstavljaju zlatni standard u dijagnostici stupnja ozljede i stadija fibroze jetrenog tkiva<sup>1</sup>. Biopsija jetre je potencijalno skupa metoda koja zahtijeva stručnost u interpretaciji rezultata i nosi određeni pobol te vrlo rijedak rizik od smrti. Dakle, treba ju učiniti u onih bolesnika s NAFLD-om koji od nje imaju



koristi u dijagnostici, odabiru metoda liječenja, procjeni prognoze i optimalnog protokola praćenja bolesti. U kliničkoj praksi dijagnoza NAFLD-a i isključenje uznapredovalih stadija bolesti u većine se bolesnika može pretpostaviti na temelju anamneze i statusa te nalaza laboratorijske i slikovne obrade, pod uvjetom da je isključeno postojanje drugih bolesti jetre<sup>1,4,7,13,47,49,58,66</sup>. Međutim, dio će bolesnika nakon neinvazivne obrade i dalje imati nejasnu dijagnozu.

Posljedično, biopsija jetre najčešće je indicirana u slučajevima kada dijagnoza NAFLD-a nije u potpunosti jasna, odnosno postoji sumnja na preklapanje s drugim bolestima jetre ili za procjenu stupnja ozljede jetre i stadija fibroze u bolesnika sa sumnjom na uznapredovale stadije NAFLD-a (uznapredovala fibroza,  $F \geq 2$ )<sup>1</sup>. Uz to, biopsija jetre jedina je trenutno dostupna metoda za razlikovanje nealkoholne masne jetre (NAFL) od nealkoholnog steatohepatitisa (NASH)<sup>1</sup>. Prepoznavanje bolesnika s prisutnim NASH-om i uznapredovalom fibrozom važno je za pristup liječenju i praćenju bolesnika. Dijagnoza NASH-a daje važnu informaciju o prognozi bolesti ukazujući na povećani rizik od razvoja fibroze, ciroze i hepatocelularnog karcinoma (HCC). Fibroza je najvažniji prognostički čimbenik u NAFLD-u, u direktnoj korelaciji s nepovoljnim ishodima i smrtnošću povezanim s jetrom<sup>2,7,55,57,59,60,64,73</sup>.

Zaključno, temeljem dosadašnjih saznanja i u skladu s preporukama europskih i američkih stručnih udruženja za bolesti jetre, biopsiju jetre uputno je učiniti kod<sup>1,7,58</sup>:

- bolesnika sa sumnjom na značajnu fibrozu ( $F \geq 2$ ) postavljenu temeljem povišenih vrijednosti neinvazivnih metoda procjene fibroze (npr. FIB-4 zbroj  $> 1,3$  i TE  $> 8$  kPa, FIB-4 zbroj  $> 2,67$ ) ili sumnje na NASH;
- bolesnika kod kojih nije jasna etiologija bolesti jetre ili ako postoji rizik postojanja i druge bolesti uz NAFLD.

Biopsiju jetre može se razmotriti u bolesnika s više rizičnih čimbenika za postojanje uznapredovalih stadija NAFLD-a (NASH i uznapredovala fibroza,  $F \geq 2$ ), npr.  $> 2$  komponente metaboličkog sindroma i dob  $> 45$  godina ili razina feritina  $> 1,5$  gornje granice normale.

Do razjašnjenja uloge neinvazivnih metoda u praćenju ishoda liječenja NAFLD-a može se razmotriti ponavljanje biopsije jetre u razdoblju od 5 godina od postavljanja dijagnoze uznapredovalih stadija NAFLD-a (NASH,  $F \geq 2$ )<sup>1</sup>.

## Probir na hepatocelularni karcinom

Rizik od razvoja hepatocelularnog karcinoma (HCC) dobro je poznat u bolesnika s cirozom jetre različitih etiologija. Također, brojne studije pokazuju i povećan rizik od razvoja HCC-a kod pretilih i bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2<sup>74</sup>.

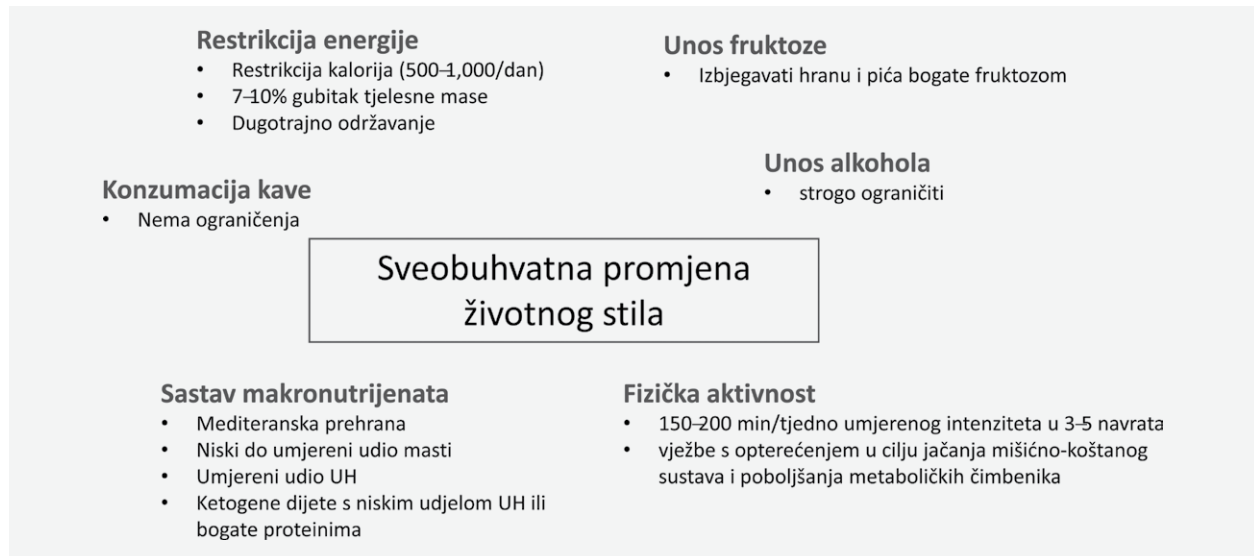
Nealkoholna bolest masne jetre smatra se jednim od najčešćih uzroka HCC-a, što se pripisuje velikom broju bolesnika s NAFLD-om<sup>75</sup>. Kumulativna incidencija HCC-a u NAFLD-u iznosi 7,6% tijekom 5 godina kod osoba s uznapredovalom fibrozom, uz godišnju stopu rasta od 9%<sup>2,74,76</sup>. Polimorfizam PNPLA3 rs738409 C>G gena je povezan s povećanim rizikom od HCC-a, međutim, njegovo određivanje još uvijek se ne smatra isplativim u svakodnevnoj kliničkoj praksi<sup>1</sup>. Bolesnici s HCC-om u NAFLD-u obično su stariji, češće imaju ekstrahepatičnu bolest i dijagnosticiraju se u uznapredovalim stadijima<sup>75</sup>. Velik broj slučajeva NAFLD-a s rizikom od HCC-a čini sustavno praćenje uvelike neizvedivim. Međutim, procjenjuje se da je rizik za razvoj HCC-a u bolesnika s NAFLD-om bez ciroze vrlo mali s obzirom na iznimno velik broj bolesnika s NAFLD-om bez ciroze u općoj populaciji<sup>76</sup>.

Bolesnici s NAFLD-om koji temeljem neinvazivne obrade imaju visok rizik prisutnosti značajne fibroze i ciroze (npr. FIB-4  $> 2,67$  ili LSM  $> 12,0$  kPa), ili patohistološki nalaz uznapredovale fibroze, odnosno ciroze prilikom biopsije jetre predstavljaju skupinu najvišeg rizika za razvoj HCC-a<sup>2,73,77</sup>. Ovu skupinu treba podvrgnuti programu redovitog praćenja kod hepatologa radi nadzora HCC te drugih potencijalnih komplikacija ciroze i portalne hipertenzije.

Program praćenja ove skupine podrazumijeva redovite preglede svakih 6 mjeseci ultrazvukom abdomena uz laboratorijske pokazatelje jetrenog oštećenja i funkcije te eventualno tumorske biljege (najčešće alfa-fetoprotein (AFP), a prema dostupnosti i specifičnije biljege poput AFP-L3, PIVKA-II ili GALAD zbroj)<sup>1,73,78</sup>. Druge slikovne metode poput CT-a i MR ili ultrazvuka s kontrastom u pravilu se ne primjenjuju kao primarne metode probira, nego u daljnjoj ciljanoj obradi.

## Liječenje nealkoholne bolesti masne jetre

Osnovu liječenja NAFLD-a čini liječenje metaboličkih čimbenika povezanih s rizikom njenog nastanka i progresije (pretilost, hiperlipidemija, inzulinska rezi-



Slika 3. Osnova liječenja bolesnika s nealkoholnom bolešću masne jetre je sveobuhvatna promjena životnih navika.

stencija i šećerna bolest)<sup>1,79–81</sup>. Prema važećim europskim smjernicama liječenje same jetrene bolesti indicirano je kod bolesnika kojima je biopsijom dokazan nealkoholni steatohepatitis (NASH) sa značajnom fibrozom ( $F \geq 2$  po bodovnom sustavu Metavir) ili imaju rizične čimbenike značajne za razvoj i/ili progresiju fibroze<sup>1</sup>. Mogućnosti liječenja bolesnika s NAFLD-om prikazane su na slici 3.

### Promjena životnih navika

Epidemiološke studije pokazuju značajnu povezanost NAFLD-a s nezdravim načinom života<sup>1–3</sup>. Stoga promjena životnih navika predstavlja primarnu mjeru u liječenju NAFLD-a<sup>1,7,58,71,79–81</sup>. Ona se sastoji od dijetetskih mjera i povećanja tjelesne aktivnosti. Cilj je smanjenje tjelesne težine u bolesnika s prekomjernom tjelesnom masom (ITM  $>25$  kg/m<sup>2</sup>) ili pretilosti (ITM  $>30$  kg/m<sup>2</sup>) za minimalno 5%–10% na godišnjoj razini<sup>1,7,81–86</sup>. Rezultati studija ukazuju na to da već smanjenje tjelesne težine za  $>5\%$  utječe na smanjenje steatoze,  $>7\%$  na smanjenje upalne komponente u jetri i razine inzulinske rezistencije, dok smanjenje težine za  $>10\%$  utječe na regresiju fibroze<sup>81–86</sup>. Promjena načina prehrane s povećanim udjelom zdravih namirnica, primarno povrća, uz izostavljanje unosa obrađene i gotove hrane s visokim udjelom dodane fruktoze te primjerena tjelesna aktivnost značajno doprinose smanjenju tjelesne težine, poboljšanju metaboličkog profila, mo-

bilizaciji masti i smanjenju kardiovaskularnog rizika<sup>1,79,80,86</sup>. Prospektivne studije o učincima pojedinih dijeta s različitim sastavom makronutrijenata na rizik od NAFLD-a su dosta oskudne<sup>7,86</sup>. Mediteranska dijeta s visokim udjelom nezasićenih masnih kiselina u usporedbi s dijetom s visokim udjelom masti i malim udjelom ugljikohidrata povezana je sa smanjenjem steatoze jetre<sup>1,79,80,83,86</sup>. Ipak, razlike u učincima pojedinih vrsta dijetalnih režima čine se manje značajnim od sveukupnog učinka smanjenja tjelesne težine. Bolesnicima se također savjetuje izbjegavanje konzumacije značajnih količina alkohola (više od 30 g alkohola na dan za muškarce ili više od 20 g za žene) zbog mogućeg dodatnog učinka na progresiju bolesti<sup>7</sup>.

Iako kontrolirana istraživanja na velikom broju ispitanika o učincima tjelesne aktivnosti na NAFLD ne postoje pa optimalno trajanje, tip i intenzitet vježbanja te dugoročni učinci tjelesne aktivnosti na tijek i ishod NAFLD-a nisu u potpunosti definirani, tjelesna aktivnost spada u značajne mjere za promjenu nezdravih životnih navika<sup>1,7,80,82,87–90</sup>. Prema dostupnim rezultatima, u bolesnika s tjelesnom aktivnošću  $>150$ /min na tjedan ili povećanjem ukupne aktivnosti za  $>60$  minuta/tjedan uočeno je smanjenje razine ALT-a neovisno o gubitku tjelesne mase<sup>1,80,89,90</sup>. Tjelesna aktivnost bolesnika s NAFLD-om povezana je s histološkim učinkom u smislu smanjenja steatoze, dok je učinak na NASH manje jasan<sup>89</sup>. Kombinirani učinak dijetete i aerobne tjelesne aktivnosti povezan je sa smanjenjem ra-

zine jetrenih enzima i steatoze jetre<sup>89</sup>. Dokazan je učinak niskokalorične dijeta (750 kcal/dan) i tjelesne aktivnosti (hod 200 minuta/tjedan) tijekom godine dana na histološku regresiju komponenata NASH-a i fibroze<sup>91</sup>. Stoga su dijetetske mjere u kombinaciji s aerobnim ili vježbama s opterećenjem osnovna preporuka bolesnicima s NAFLD-om, dok izbor dijeta i tjelesne aktivnosti treba prilagoditi individualno mogućnostima pojedinca<sup>1,80,83,86,89</sup>. Preporučene promjene životnih navika sažeto su prikazane na slici 4.

### Farmakološka terapija

Učinci farmakološke terapije na NAFLD su ograničeni, stoga je u većini smjernica farmakološka terapija u ovoj indikaciji usmjerena na bolesnike s dokazanim NASH-om i značajnom fibrozom jetre (stadij  $\geq 2$ ) ili prisutnim rizičnim čimbenicima za nastanak/progresiju fibroze (dob  $>50$  godina, šećerna bolest, metabolički sindrom, povišena razina ALT-a, histološki izražena upalna komponenta), a kod kojih se dijetetskim mjerama i tjelesnom aktivnošću nisu postigli željeni rezultati<sup>1,92,93</sup>.

Među najčešće ispitivanima su lijekovi koji povećavaju osjetljivost na inzulin. Primjena metformina u liječenju šećerne bolesti je uz regulaciju glikemije povezana sa smanjenjem inzulinske rezistencije i razine jetrenih enzima, ali, nažalost, nije dovela do histoloških promjena u bolesnika s NAFLD-om i stoga nije indiciran za liječenje jetrenih promjena u NAFLD-u<sup>1,7,94</sup>.



Slika 4. Promjene životnih navika i životnog stila čine temelj liječenja bolesnika s nealkoholnom bolešću masne jetre, dok su farmakološka terapija i kirurške metode indicirane kod manjeg dijela oboljelih.

Tiazolidindioni su ligandi jezgrinog transkripcijskog čimbenika peroksizom proliferator-aktiviranog receptora gama (PPAR- $\gamma$ ) sa širokim učinkom na metabolizam glukoze i lipida, vaskularnu biologiju i upalu. U liječenju NAFLD-a istraženi su zbog povoljnog učinka na inzulinsku rezistenciju i metabolizam masti. U bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 primjena pioglitazona povezana je s poboljšanjem inzulinske rezistencije, sniženjem razine jetrenih enzima, razine steatoze te svih histoloških komponenata NASH-a osim fibroze<sup>95</sup>. U bolesnika bez šećerne bolesti pokazan je značajni učinak pioglitazona na poboljšanje histoloških komponenata NASH-a, kao i fibroze<sup>96</sup>. Primjena pioglitazona povezuje se pak s rizikom od povećanja tjelesne mase, karcinoma gušterače i mokraćnog mjehura, kongestivnog zatajenja srca i osteoporozе. Do pristizanja rezultata novih studija primjena pioglitazona preporuča se isključivo u bolesnika s biopsijom dokazanim NASH-om, uzimajući u obzir omjer dobiti i rizika od komplikacija za pojedinog bolesnika<sup>1,7,97</sup>. Pritom je važno voditi računa o tome da primjena pioglitazona kod bolesnika s NASH-om koji nemaju šećernu bolest tipa 2 nije u skladu s odobrenim indikacijama za primjenu lijeka.

Liječenje liraglutidom, agonistom glukagonu-nalik peptida-1 (GLP-1), povezano je s povoljnim učinkom na regresiju steatoze i smanjenje progresije fibroze<sup>98</sup>. Primjena je povezana s gubitkom tjelesne težine, ali i gastrointestinalnim nuspojavama. S obzirom na mali broj studija zasad nije moguće preporučiti rutinsku primjenu liraglutida u liječenju NAFLD-a.

Iako je u prvoj liniji terapije šećerne bolesti tipa 2 metformin, zbog blagotvornog učinka ostalih navedenih lijekova s djelovanjem na inzulinsku rezistenciju (pioglitazon, liraglutid) na histološke promjene u jetri bolesnika s NAFLD-om potrebno ih je uzeti u obzir pri odabiru lijeka za bolesnike s prisutnim NASH-om<sup>7,92,93</sup>.

Budući da je oksidativni stres jedan od ključnih mehanizama u ozljedi hepatocita i progresiji bolesti u NASH-u dosta je istraživanja o učincima vitamina E kao važnog antioksidansa u liječenju NASH-a. Primjena vitamina E (800 IJ/dan) u bolesnika bez šećerne bolesti dovodi do smanjenja razine jetrenih enzima uz poboljšanje histološke slike u bolesnika s NASH-om<sup>1,7,99</sup>. Ipak, povoljni rezultati nisu dokazani u svim studijama, a terapija nije dovoljno istražena u bolesnika sa šećernom bolesti i/ili cirozom jetre<sup>100</sup>. Podjednako je potreban oprez zbog mogućih nuspojava vezanih

uz primjenu visoke doze vitamina E (>400 IJ/dan) koje uključuju povećan rizik od karcinoma prostate, hemoragijskog inzulta i smrtnog ishoda. Stoga je odluku o terapiju potrebno donijeti na individualnoj razini imajući u vidu omjer rizika i dobrobiti za bolesnika<sup>1</sup>. Trajanje terapije također nije do kraja poznato. U bolesnika s povišenim ALT-om smatra se da se vitamin E ili pioglitazon mogu obustaviti ako nakon 6 mjeseci ne uslijedi normalizacija vrijednosti ALT-a, dok kod bolesnika s normalnim vrijednostima ALT-a zasad nije moguće izdati jasne preporuke o trajanju terapije.

Primjena drugih lijekova koji su ispitivani za liječenje NAFLD/NASH-a, kao što su ursodeoksikolna kiselina (UDCA), obetokolna kiselina (OCA), elafibranor, probiotici i omega-3 masne kiseline, unatoč nekih povoljnih učinaka, zasad se ne preporučuje u liječenju NAFLD-a<sup>1,7,92,93,101</sup>.

Neovisno o liječenju same jetrene bolesti potrebno je liječiti rizične čimbenike za NAFLD: šećernu bolest tip 2, arterijsku hipertenziju te dislipidemiju. Stoga su optimizacija kontrole glukoze u krvi, normalizacija arterijskog tlaka i primjena hipolipemika sastavni dio liječenja bolesnika s NAFLD-om. Iako povoljni učinci primjene statina na liječenje NAFLD/NASH-a nisu dokazani primjena statina u bolesnika s dislipidemijom i NAFLD-om smatra se sigurnom u bolesnika bez fibroze i s kompenziranom cirozom jetre<sup>1</sup>.

### **Barijatrijska kirurgija**

Postizanje i trajno održavanje smanjene tjelesne težine ne-kirurškim metodama liječenja u dijela je bolesnika teško ostvariti, stoga se u bolesnika s NAFLD-om i prekomjernom tjelesnom težinom koji ne postižu ciljeve liječenja preporuča razmotriti primjenu kirurških metoda<sup>1,7</sup>. Temeljem dostupnih podataka barijatrijska kirurgija namijenjena je liječenju bolesnika s pretilošću i NAFLD-om. Metode barijatrijske kirurgije dovode do smanjenja rizika od kardiovaskularnih i tumorskih subolesti te smrtnog ishoda u većine bolesnika s pretilošću i NAFLD-om, a također je nakon zahvata dokazan učinak na smanjenje steatoze, upale,

baloniranja hepatocita i fibroze u bolesnika s NASH-om<sup>102,103</sup>. Osim učinkovitosti, sigurnost zahvata po-djednako nije dovoljno definirana, a smrtnost je veća u bolesnika s cirozom, poglavito dekompenziranom.

### **Transplantacija jetre**

Komplikacije NAFLD-a u smislu razvoja ciroze i hepatocelularnog karcinoma u zapadnim zemljama najbrže su rastuća indikacija za transplantaciju jetre<sup>2</sup>. Zbog značajnih subolesti ova je skupina bolesnika u povećanom riziku od komplikacija operativnog zahvata i post-transplantacijskog liječenja. Uz pažljiv odabir kandidata za transplantaciju preživljenje primatelja i presatka nakon transplantacije jetre ne razlikuje se značajno u odnosu na ostale indikacije<sup>104,105</sup>. Iako je povrat komponenata NAFLD-a čest nakon transplantacije jetre, rizik od progresivnog tijeka bolesti je minimalan. Preporuke liječenja primatelja jetre s NAFLD-om ne razlikuju se u odnosu na opću populaciju. Glavni razlog vezan je uz činjenicu da je broj kontroliranih ispitivanja u ovoj populaciji malen i ne postoje saznanja o dugoročnim učincima terapije na post-transplantacijski tijek NAFLD-a i s njim povezane subolesti.

### **Zahvala**

Niže navedene sekcije i stručna društva uložili su velik napor i dali nemjerljiv doprinos izradi ovih smjernica:

- Hrvatsko gastroenterološko društvo, Sekcija za hepatologiju
- Hrvatsko gastroenterološko društvo, Sekcija za preventivne aktivnosti
- Koordinacija hrvatske obiteljske medicine
- Društvo nastavnika opće-obiteljske medicine
- Hrvatsko društvo obiteljskih doktora
- Hrvatska udružba obiteljske medicine
- Zahvala se može staviti na kraj cijeloga teksta, kao inače u ACC

### **LITERATURA**