

Skríning MAFLD v reálnej praxi na Slovensku: štúdia SIRIUS

MAFLD screening in real practice in Slovakia: the SIRIUS study

Mária Szántová¹, Tomáš Koller², Marek Rác³, Svetlana Adamcová-Selčanová⁶, Xénia Faktorová⁴,
Martina Jakabovičová¹, Zuzana Ďurkovičová¹, Viliam Mojto¹, Peter Jarčuška⁵, Martin Janičko⁵, Ľubomír Skladaný⁶

¹III. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica akademika Ladislava Désera, Bratislava

²V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

³Interná klinika FN Nitra

⁴Interné oddelenie – klinika SZU a Univerzitná nemocnica – Nemocnica svätého Michala, a.s., Bratislava

⁵II. interná klinika LF UPJŠ a UNLP, Košice

⁶II. interná klinika SZU a FNŠP F.D. Roosevelta, Banská Bystrica

Súhrn

Globálna pandémia obezity, metabolického syndrómu a jeho prejavov sú príčinou prudko narastajúcej incidence metabolicky asociovej tukovej choroby pečene (MAFLD – Metabolic Associated Fatty Liver Disease), cirhózy pečene i hepatocelulárneho karcinómu. MAFLD je redefiníciou doposiaľ používaného pojmu NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease). Postavenie Slovenska na vrchole rebríčka preventabilnej hepatálnej mortality a morbidity v európskom i svetovom rebríčku bije na poplach pre celú spoločnosť. Alarmujúce štatistiky viedli hepatológov pod záštitou Slovenskej hepatologickej spoločnosti k iniciácii projektu SIRIUS, ktorý je programom skríningu ochorení pečene u osôb bez doposiaľ známej choroby pečene. Článok rozoberá hlavné východiská, zámery a ciele projektu a jeho praktickú realizáciu v dvoch vetvách – komunitnej a ambulantnej. Hlavným cieľom je zobudiť spiace Slovensko zo stavu pasivity a nečinnosti do aktívnej depistáže, edukácie, skríningu a prevencie ochorení pečene na všetkých úrovniach k návratu ku zdravému spôsobu života. Účastníkom projektu sa môže stať každý občan a prakticky každý lekár. Ambulantná vetva projektu prebieha on-line, bez potreby predregistrácie cestou <<http://www.Hepkalkulacka.sk>> – SIRIUS. Neinvazívne indexy fibrózy Fib4, NFS (NAFLD Fibrosis Score) a vyšetrenie elasticity pečene Fibroscanom sú hlavnými nástrojmi detekcie závažnej fibrózy.

Kľúčové slova: fibróza pečene – MAFLD – skríning

Summary

The global pandemic of obesity, metabolic syndrome and its manifestations are responsible for the rapidly increasing incidence of Metabolic Associated Fatty Liver Disease (MAFLD), liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. MAFLD is a redefinition of the previously used term NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease). Slovakia's position at the top of the European and world rankings of preventable liver mortality and morbidity is a wake-up call for the whole society. Alarming statistics led hepatologists under the auspices of the Slovak Hepatological Society to initiate the SIRIUS project, which is a liver disease screening program for people without known liver disease. The article discusses the main background, aims and objectives of the project and its practical implementation in two branches – community and outpatient. The main goal is to awaken the sleeping Slovakia from a state of passivity and inactivity to active redistribution, education, screening and prevention of liver diseases at all levels to return to a healthy way of life. Every citizen and every medical practitioner can become a participant of the project. The outpatient arm of the project is conducted online, without the need for pre-registration via <www.Hepkalkulacka.sk> – SIRIUS. Non-invasive Fib4 fibrosis index, NFS (NAFLD Fibrosis Score) and Fibroscan liver elasticity testing are the main tools for detection of severe fibrosis.

Keywords: liver fibrosis – MAFLD – screening

✉ doc. MUDr. Mária Szántová, PhD. | maria.szantova@chello.sk | www.unb.sk

Doručené do redakcie | Received 31. 8. 2022

Prijaté po recenzii | Accepted 29. 9. 2022

Úvod

Metabolicky asociovaná tuková choroba pečene (MAFLD – Metabolic Associated Fatty Liver Disease) je novo navrhovanou redefiníciou doposiaľ používaného pojmu nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD – Non-Alcoholic Fatty Liver Disease), ktorú navrhla skupina 32 hepatológov Európy, južnej Ameriky, severnej Afriky a ázijsko-pacifického regiónu v r. 2020 [1]. MAFLD predstavuje hepatálnu manifestáciu multisystémového ochorenia, ktoré je heterogénne v etiologických faktoroch, klinickom obraze a priebehu. Pojem MAFLD zdôrazňuje užšie prepojenie tukovatenia pečene s metabolickým syndrómom a s jeho prejavmi (dyslipoproteinémia, nadváha/obezita, porucha glukózovej tolerancie/diabetes mellitus, hypertenzia). Tento klaster klinických a metabolických faktorov je nielen príčinou predčasnej kardiovaskulárnej mortality, ochorenia diabetes mellitus a jeho komplikácií, ale aj steatózy pečene. Po desiatkach rokov trvania MAFLD je významne zvýšené riziko vývoja do signifikantnej fibrózy a cirhózy s jej charakteristickým klinickým obrazom, ako je metabolická či vasikulárna dekompenzácia, ascites, či pažerákové varixy. V bohatej odbornej diskusii nadväzujúcej na zmenu názvu vyjadrili japonskí autori superioritu redefinície MAFLD oproti NAFLD s ohľadom na lepšie zachytenie populácie, ktorá by mohla získať výhodu i s ohľadom na genetickú predispozíciu [2].

Zámerom redefinície je zdôraznenie asociácie MAFLD so zvýšenou hepatálnou, kardiovaskulárnou, ale aj zvýšenou celkovou mortalitou. Od redefinície NAFLD na MAFLD sa očakáva účinnejšie uchopenie možnosti skriningu nielen zo strany hepatológov, ale aj iných odborov. Zefektívnenie skriningu by pomohlo predísť zvýšeniu celkovej mortality nielen hepatálnej, ale aj kardiovaskulárnej, metabolickej, či nádorovej. Často označovaný špirálový vývoj MAFLD v zmysle hepato-kardio-metabolického kontinua je možné prerušiť len spoločnými silami všetkých zúčastnených odborníkov – hepatológov, internistov, kardiológov, diabetológov, všeobecných lekárov v spolupráci s ďalšími. Redefinícia spustila lavínu publikácií na danú tému s vyše 700 publikáciami na portáli PubMed. V januári 2022 bol vo významnom odbornom časopise *Liver International* s vysokým impakt faktorom publikovaný článok Fouada et al, ktorý na základe analýzy štúdií uzatvára diskusiu k redefinícii MAFLD so záverom, že väčšina expertov v štúdiách hodnotí redefiníciu na MAFLD za superiornu s vyššou schop-

nosťou identifikovať rizikových pacientov so steatózou a významnou fibrózou [3].

Definícia MAFLD

Kritériá pre stanovenie diagnózy MAFLD zahŕňajú prítomnosť steatózy pečene v spojení s nadváhou/obezitou alebo diabetes mellitus. MAFLD sa vyskytuje aj u 6–20 % osôb s normálnou alebo nízkou telesnou hmotnosťou. V prípade steatózy s normálnou hmotnosťou sa vyžaduje koincidencia s aspoň dvoma metabolickými abnormalitami z nasledovných: obvod pásu $\geq 102/88$ cm u mužov a žien europoidnej/kaukazoidnej rasy, krvný tlak $\geq 130/85$ mm Hg (alebo liečba), triglyceridy $\geq 1,7$ mmol/l (alebo špecifická liečba), HDL-cholesterol ≤ 1 mmol/l/1,3 mmol/l u mužov/ žien (alebo špecifická liečba), prediabetes (glykémia nalačno 5,6–6,9 mmol/l) alebo orálny glukózo-tolerančný test v 2. hodine 7,8–11,0 mmol/l alebo HbA_{1c} 5,7–6,4 %, HOMA skóre inzulinovej rezistencie $\geq 2,5$ alebo vysoko senzitivný CRP > 2 mg/l [1]. Zatiaľ čo NAFLD bola definovaná prítomnosťou steatózy vo > 5 % hepatocytov pri absencii signifikantnej konzumácie alkoholu, MAFLD je definovaná len vyššie uvedenými vstupnými kritériami bez ohľadu na konzumáciu alkoholu.

Zmena terminológie ponúka i možnosť upozorniť čo najširšiu odbornú komunitu, že NAFLD nie je tak benigná, za akú sa považovala pred polstoročím. Dnes už nie je raritou, že obézny pacient s diabetes mellitus a dyslipoproteinémiou má i komplikácie cirhózy pečene a je kandidátom na transplantáciu pečene. Slovensko je špecifické vysokým podielom pacientov s NAFLD so súčasťou konzumáciou alkoholu, čo sme radili pod pojem duálna tuková choroba pečene (DAFLD – Dual Alcoholic Fatty Liver Disease), nová terminológia zahŕňa aj túto skupinu pacientov. Doménou redefinície je vyburcovanie širšieho odborného povedomia o závažnosti MAFLD k jej identifikácii a skriningu. Dnes postihuje až štvrtinu svetovej dospeljej populácie.

Závažná fibróza pri MAFLD je asociovaná s vyššou mierou mortality na všetky príčiny v porovnaní s NAFLD, ako vyplývalo z analýzy súboru 7 761 účastníkov v 3. národnom prehľade zdravia a výživy v USA sledovaných za obdobie 23 rokov [4]. Riziko mortality na všetky príčiny bolo pri MAFLD vyššie o 17 % v porovnaní s rizikom mortality pri NAFLD. V západných krajinách sa NASH stala druhou najčastejšou indikáciou transplantácie pečene. Očakáva sa, že redefinovanie NAFLD na

MAFLD pomôže zlepšiť poznanie prediktorov zvýšeného rizika mortality.

Epidemiológia MAFLD

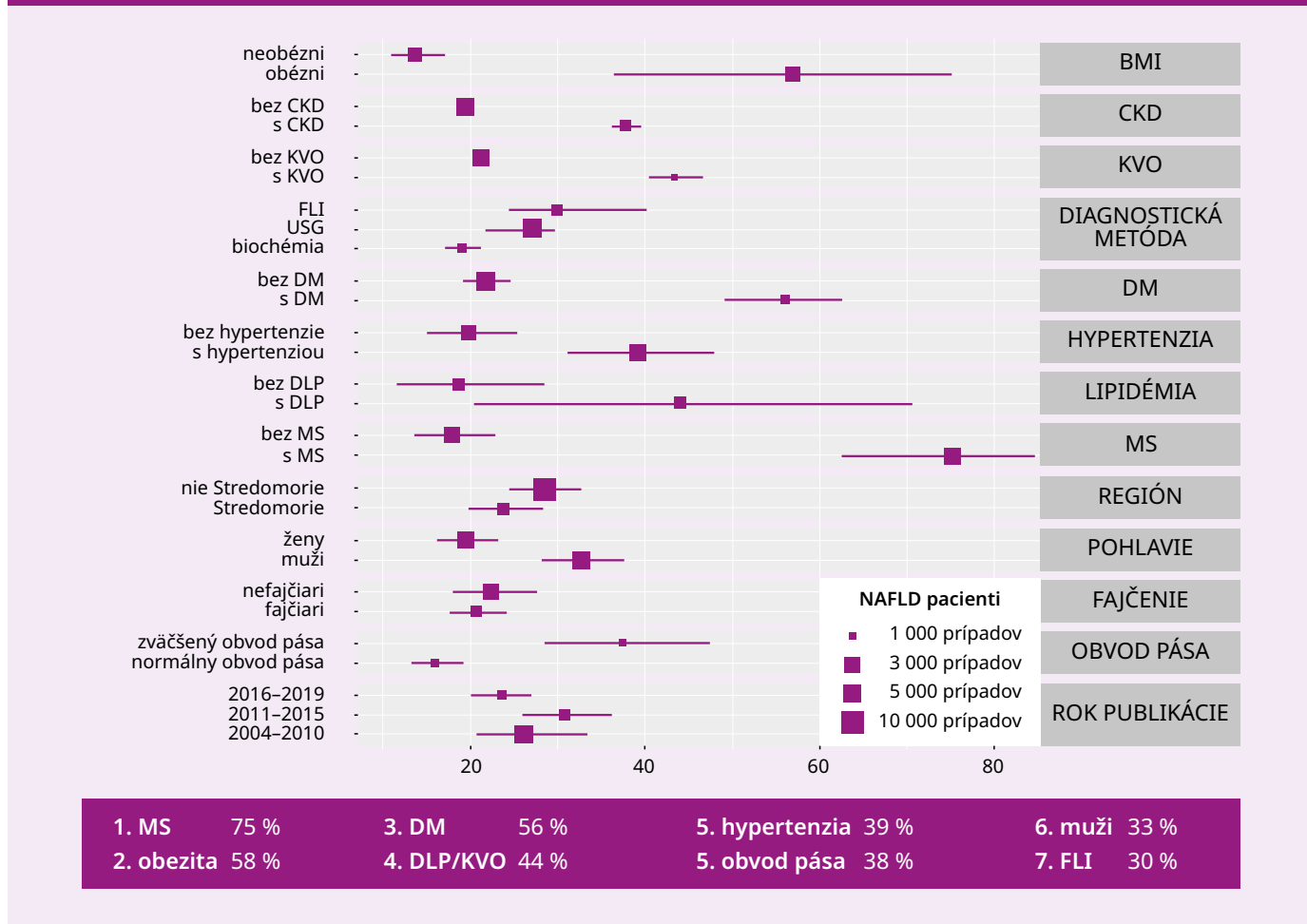
Globálna prevalencia NAFLD vo svete je 25,24 % [5]. A netýka sa už len vyspelých krajín Severnej Ameriky a západnej Európy, ale aj krajín, ktoré boli kedysi považované za chudobné: Stredného východu a Južnej Ameriky. Lokálne štúdie referujú o prevalencii 55 % (Turecko), 41 %, resp. 49 % (Fínsko, Taliansko) a 40–43,9 % (Kórea, Čína), resp. 46 % (USA) [5]. Metabolické komorbidity asociované s NAFLD zahŕňajú obezitu (51%), diabetes mellitus 2. typu (22,5 %), dyslipoproteinémiu (DLP 69 %), hypertenziu (39 %) a metabolický syndróm (42,5 %) [6]. Podiel NAFLD teda závisí od miery nadváhy a obezity, ktorou je vo svete postihnutých 1,9 miliardy osôb (takmer tretina svetovej populácie), z toho 600 miliónov je obéznych. Najnižší výskyt NAFLD je v Afrike, najvyššia prevalencia je v Južnej Amerike a na Strednom východe [6]. Choroby pečene sú hlavnou príčinou stratených rokov života v produktívnom veku

v Európe – až dve tretiny úmrtí sú v produktívnom veku (okolo 50. roku života) [7]. Slovensko je krajinou s najvyšším podielom predčasných úmrtí na choroby pečene v Európe [7].

Na Slovensku sú choroby pečene najčastejšou príčinou smrti mladých dospelých medzi 25.–45. rokom života. Pri nadváhe a obezite u 60 % dospelých (65 % mužov a 55 % žien má nadváhu a 25 % osôb má obezitu) je zrejmé, že MAFLD je významným rizikom aj na Slovensku. Prevalencia NAFLD u osôb s obezitou stúpa na 55–95 %, s 15–55 % prevalenciou NASH. V prípade diabetes mellitus sa prevalencia NAFLD pohybuje medzi 60–80 % s prevalenciou NASH medzi 20–80 %. Na Slovensku má vyše 370 000 osôb (7 % dospelaj populácie) diabetes mellitus 2. typu (DM2T) a predpokladá sa, že ďalších 20–30 % nevie o tom, že má DM [8].

Nepriaznivým a znepokojujúcim faktorom je, že miera nadváhy a obezity prudko rastie aj u detí. Až 150 miliónov detí sveta je dnes obéznych. V súčasnosti sa môžeme stretnúť už aj v detskom veku alebo u adolescenta s cirhózou pečene v dôsledku metabolického

Graf 1.1 | Prevalencia NAFLD pri jednotlivých rizikových faktoroch. Upravené podľa [10]



BMI – index telesnej hmotnosti/Body Mass Index CKD – chronické ochorenie obličiek/Chronic Kidney Disease DLP – dyslipidémia DM – diabetes mellitus FLI – index stukovatena pečene/Fatty liver Index KVO – kardiovaskulárne ochorenie MS – metabolický syndróm USG – ultrasonografia

syndrómu. Prevalencia nadváhy u 11- a 13-ročných chlapcov na Slovensku podľa prieskumu HBSC bola 29, resp. 28 % [9].

Na základe metaanalýzy Cholongitasa bola prevalencia NAFLD pri jednotlivých faktoroch metabolického syndrómu nasledovná: 1. metabolický syndróm 75 %, 2. obezita 58 %, 3. DM 56 %, 4. HLP/KVO 44 %, 5. hypertenzia 39 %, 5. obvod pásu 38 %, 6. mužské pohlavie 33 %, 7. FLI (Fatty Liver Index) 30 % [10], graf 1.1, s. 111. Toto rozvrstvenie frekvencie výskytu zároveň poukazuje na možnosti skriningu meraním obvodu pásu a určením FLI. Tiež nám ukazuje, koho je potrebné skrínovať. Prevalenciu NAFLD u pacientov s diabetes mellitus vs bez diabetu znázorňuje prehľadne graf 1.2 a prevalenciu NAFLD u pacientov s metabolickým syndrómom vs bez metabolického syndrómu graf 1.3 [10].

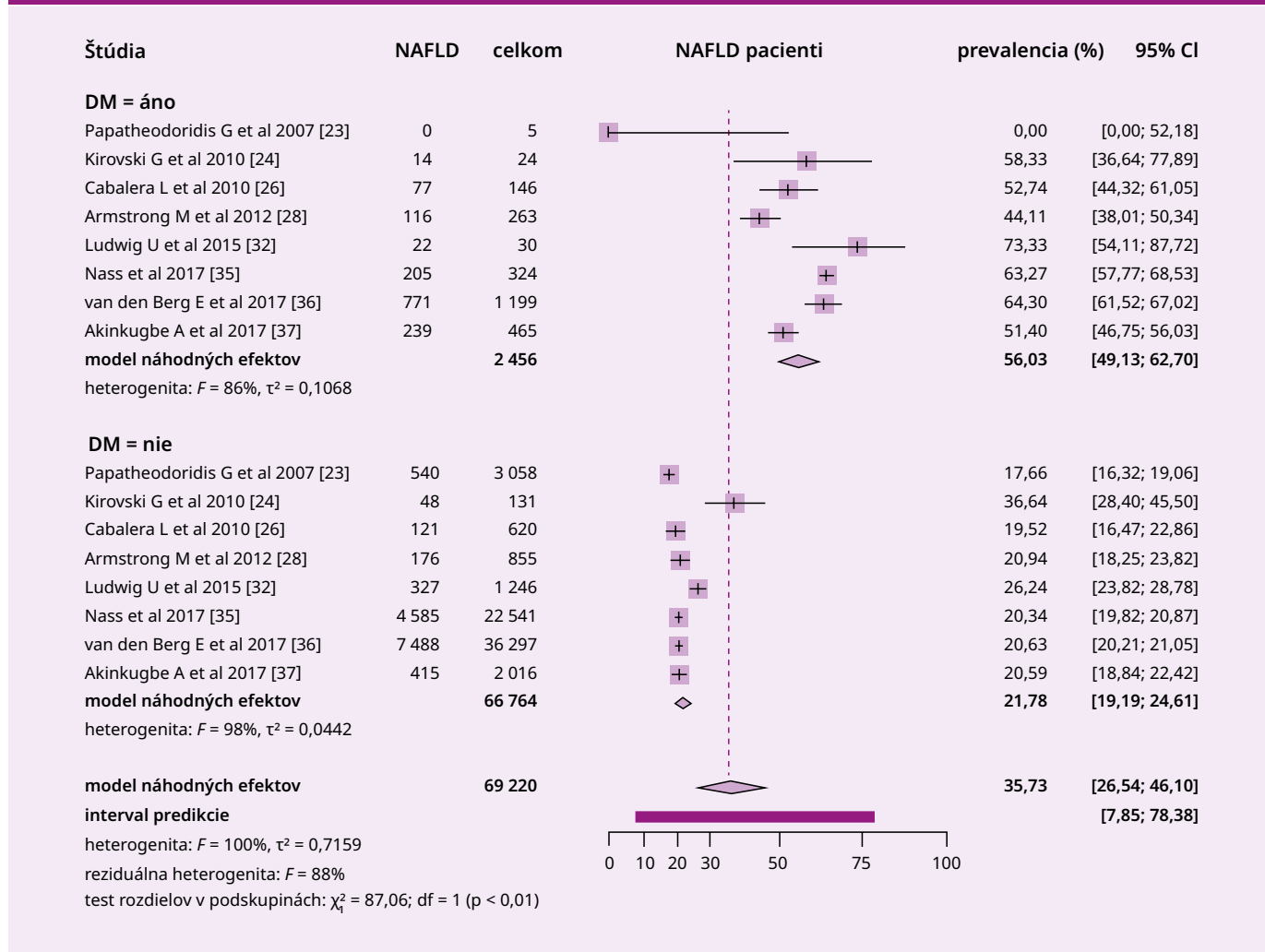
Odborné povedomie závažnosti MAFLD/NAFLD/NASH

Prierezová multicentrická štúdia J. V. Lazarusa zameraná na odborné povedomie o NAFLD v európskych krajinách zistila, že žiadna z 29 zúčastnených krajín nemá národnú

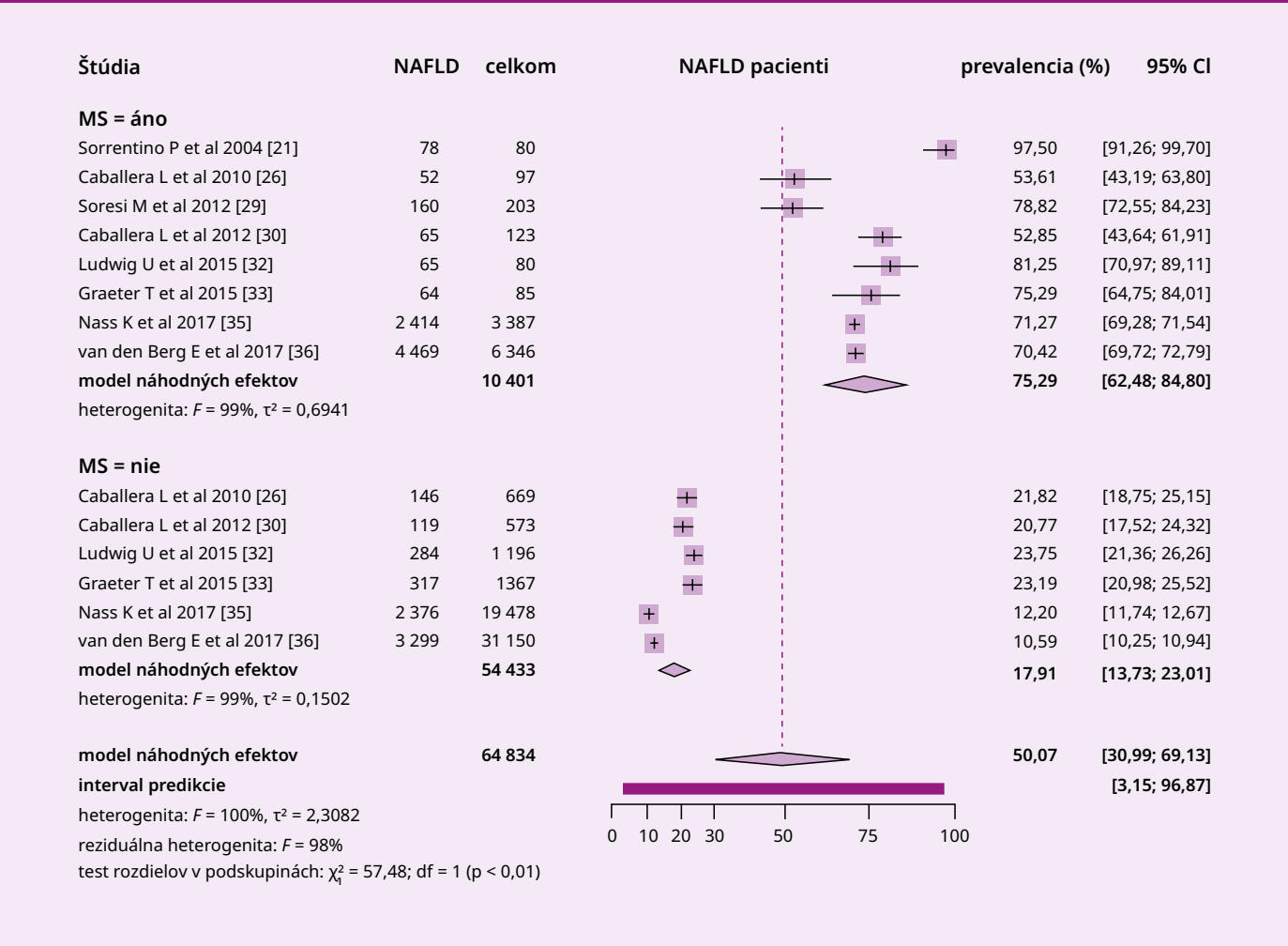
stratégiu prevencie NAFLD, len 7 krajín má štrukturovaný program zdravého životného štýlu a len 4 krajiny spolupracujú s občianskymi združeniami v prevencii NAFLD, 3 krajiny majú registre NAFLD a len 2 krajiny majú v existujúcich stratégiách zmienku o NAFLD/NASH (obezita, alkohol) [11]. Dáta boli zbierané z oficiálnych vládnych dokumentov a klinických odporúčaní odbornými expertami zaoberajúcimi sa NAFLD v rokoch 2019–2020. I keď 10 krajín malo svoje národné odporúčania k NAFLD/NASH (vrátane Slovenska), absentovala inklúzia NAFLD/NASH do odporúčaní týkajúcich sa dyslipidémie, obezity, diabetes mellitus, hypertenzie a ischemickej choroby srdca. Chýbajú algoritmy dispenzárnej starostlivosti o pacientov s NAFLD/NASH v primárnej sfére u všeobecných praktických lekárov, štrukturované programy životného štýlu, vládne kampane zahŕňajúce aspekt zdravej pečene a spoločenské združenia pacientov s NAFLD/NASH a tiež epidemiologické štúdie zamerané na prevalenciu a incidenciu NAFLD/NASH za posledných 5 rokov.

MAFLD je rizikom nielen rakoviny pečene, ale je asociovaná so zvýšeným rizikom aj ďalších druhov neo-

Graf 1.2 | Prevalencia NAFLD u pacientov s diabetes mellitus vs bez diabetu. Upravené podľa [10]



Graf 1.3 | Prevalencia NAFLD u pacientov s metabolickým syndrómom vs bez metabolického syndrómu.
Upravené podľa [10]



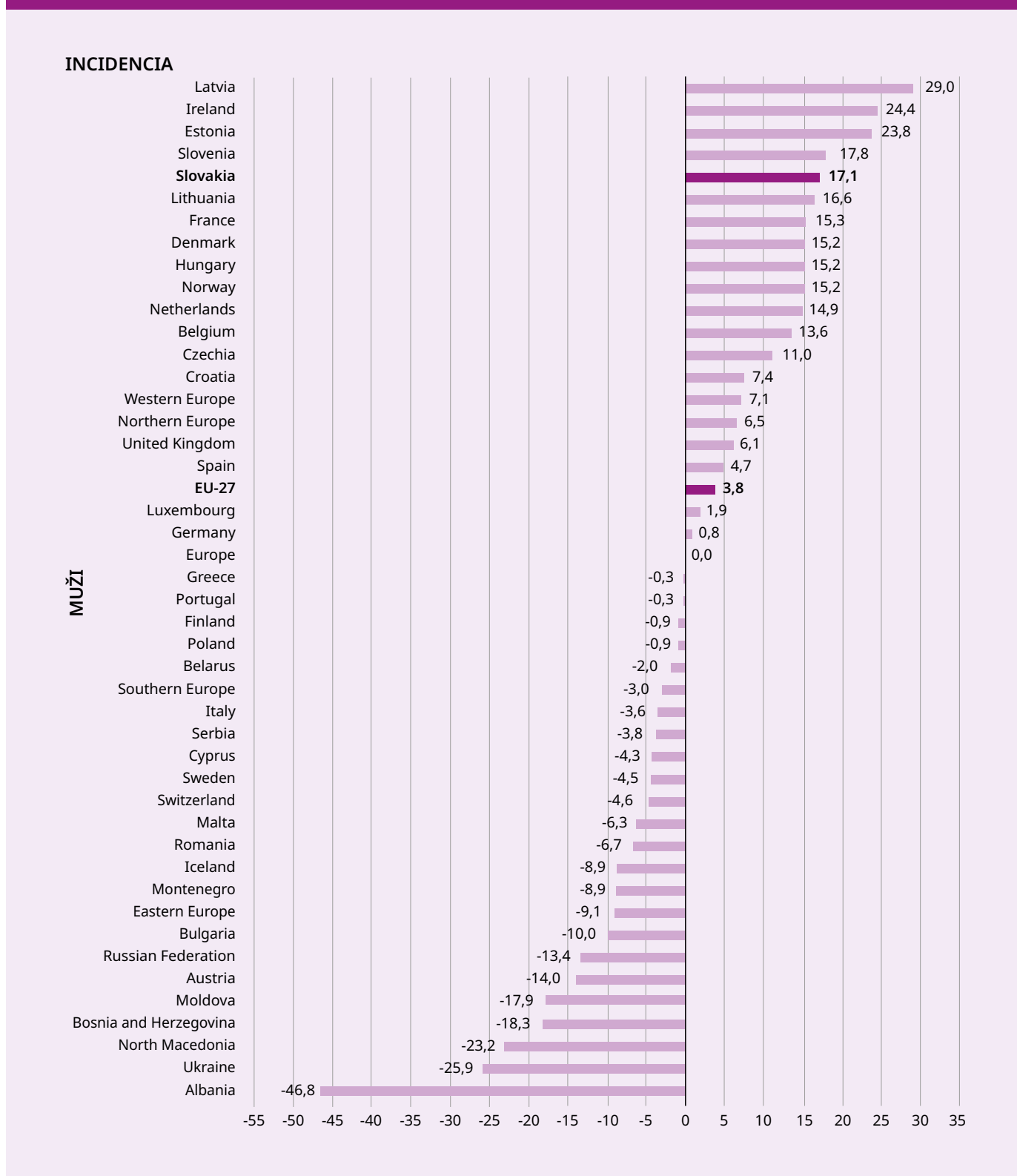
plázií. Pritom polovica všetkých prípadov je preventabilná režimovými opatreniami. Slovensko je krajinou s najrýchlejšie rastúcou mierou incidencie a najvyššou mortalitou na rakovinu v Európe [12], graf 2.1.1–2, ss. 114–115 a graf 2.2.1–2, ss. 116–117. Každý tretí Slovák a každá 4. Slovenka má celoživotné riziko rakoviny [13]. Ďalšou prioritou Slovenska v Európe je najvyššia preventabilná mortalita na choroby pečene na 100 000 osôb podľa Lancetu na základe kalkulácie Organizácie pre ekonomickú kooperáciu a rozvoj strategického verejného zdravotného plánovania pre neprenosné choroby [7], graf 2.3, s. 118.

MAFLD je dnes najrýchlejšie rastúcou príčinou rakoviny pečene. NASH je jednou z najčastejších príčin hepatocelulárneho karcinómu, dokonca aj v necirhotickom štádiu, ktorého incidenciu v posledných dvoch desaťročiach prudko stúpla – v Európe o 70 %, v USA dokonca o 174 % [13–16], graf 3.1, graf 3.2–3, s. 119. Podľa prognóz bude rakovina pečene v r. 2030 tretou najčastejšou príčinou úmrtia na rakovinu. Už dnes ochorie 87 000 Európanov na rakovinu pečene ročne a 78 000 z nich ročne zomrie, čo stojí 4 miliardy eur ročne [17].

Slovami prezidenta Európskej spoločnosti pre štúdium pečene Thomasa Berga k verejnému zdraviu Európanov: „Držíme časovanú tikajúcu bombu explózie rakoviny pečene“. Európania tvoria jednu desatinu globálnej populácie, ale každá 4. rakovina vo svete sa týka Európana [17].

Alkohol je aj v rámci MAFLD faktorom číslo 1 z hľadiska nepriaznivého pôsobenia na pečeň v SR. Podieľa sa nielen na najvyššej štrukturovanej mortalite v mladom produktívnom veku do 45 rokov, ale i na mortalite na kardiovaskulárne príčiny, úrazy, psychiatrické príčiny a neoplázie. Dostupnosť alkoholu na Slovensku je absolútna. Chýbajú reštrikcie, regulácia času a miesta predaja, verejné informácie o rizikách v médiách. Alkohol sa stal prirodzenou súčasťou verejných, spoločenských, kultúrnych podujatí, je súčasťou reklám v masmédiách, na internete, stal sa neodmysliteľnou časťou nášho bytia. Pritom Slovensko je krajinou s najvyššou mortalitou na cirhózu pečene vo svete, s najvyššou mortalitou na choroby pečene v mladom produktívnom veku, s najvyššou mortalitou na rakovinu v Európe a s druhou najvyššou mortalitou na alkoholom aso-

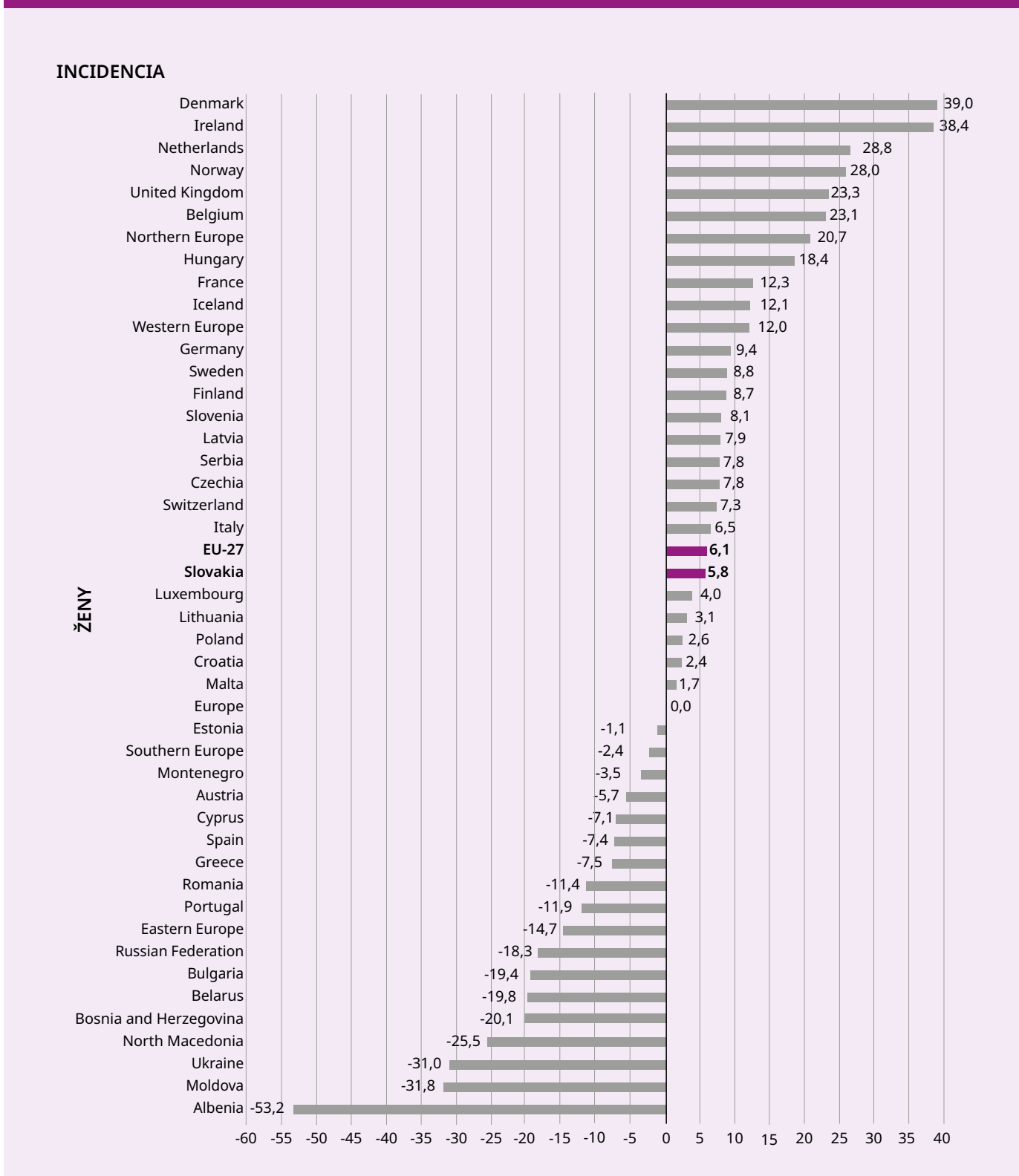
Graf 2.1.1 | Vekovo štandardizovaná relatívna zmena incidencie rakoviny (%) u mužov na 100 000 osôb v Európe. Upravené podľa [12]Upravené podľa [7]



ciovanú chorobu pečene. Úmrtia na mnohé onkologické ochorenia (hepatocelulárny karcinóm, karcinóm pažeráka, žalúdka, pankreasu, kolorekta, prsníka a iné) sú dôsledkom kancerogenity alkoholu, pritom 9 z 10 Európanov to nevie a každý piaty Európan pije ťažko aspoň raz týždenne (viac ako 600 ml vína alebo 180 ml

destilátu/liehoviny alebo 1 800 ml piva, t. j. viac ako 3 poldeci pálenky, 3 poháre vína alebo 3–4 veľké pivá na posedenie – do 2 hodín) [13,15]. V rámci strednej a východnej Európy má Slovensko najvyššiu spotrebu liehovín a destilátov. Alkohol vyvoláva závažné arytmie, vedie k poškodeniu mitochondriálneho reťazca

Graf 2.1.2 | Vekovo štandardizovaná relatívna zmena incidencie rakoviny (%) u žien na 100 000 osôb v Európe. Upravené podľa [12]

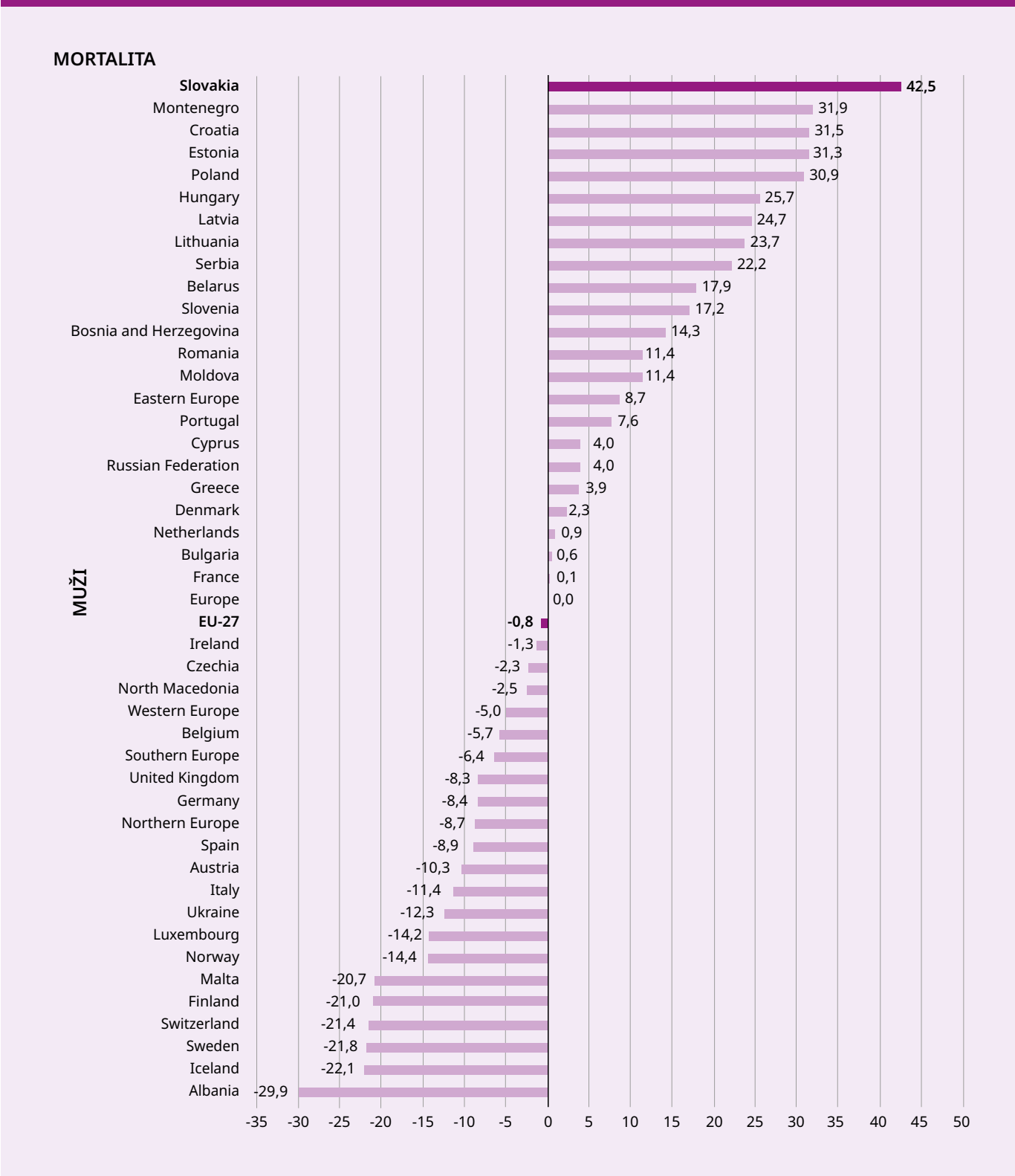


a v konečnom dôsledku k zlyhaniu srdca a ku zvýšeniu kardiovaskulárnej morbidity i mortality v dôsledku úrazov a nehôd, psychiatrických ochorení a neoplázií. Slovensko má najvyššiu predčasnú preventabilnú mortalitu na choroby pečene v produktívnom veku v Európe [7,15].

Sila odborného povedomia v motivácii pacientov

Zvýšenie povedomia celej spoločnosti vrátane odborného povedomia o vážnosti ochorení pečene je snahou celonárodnej kampane SIRIUS organizovanej Slovenskou hepatologickou spoločnosťou. O zvýšenie odbor-

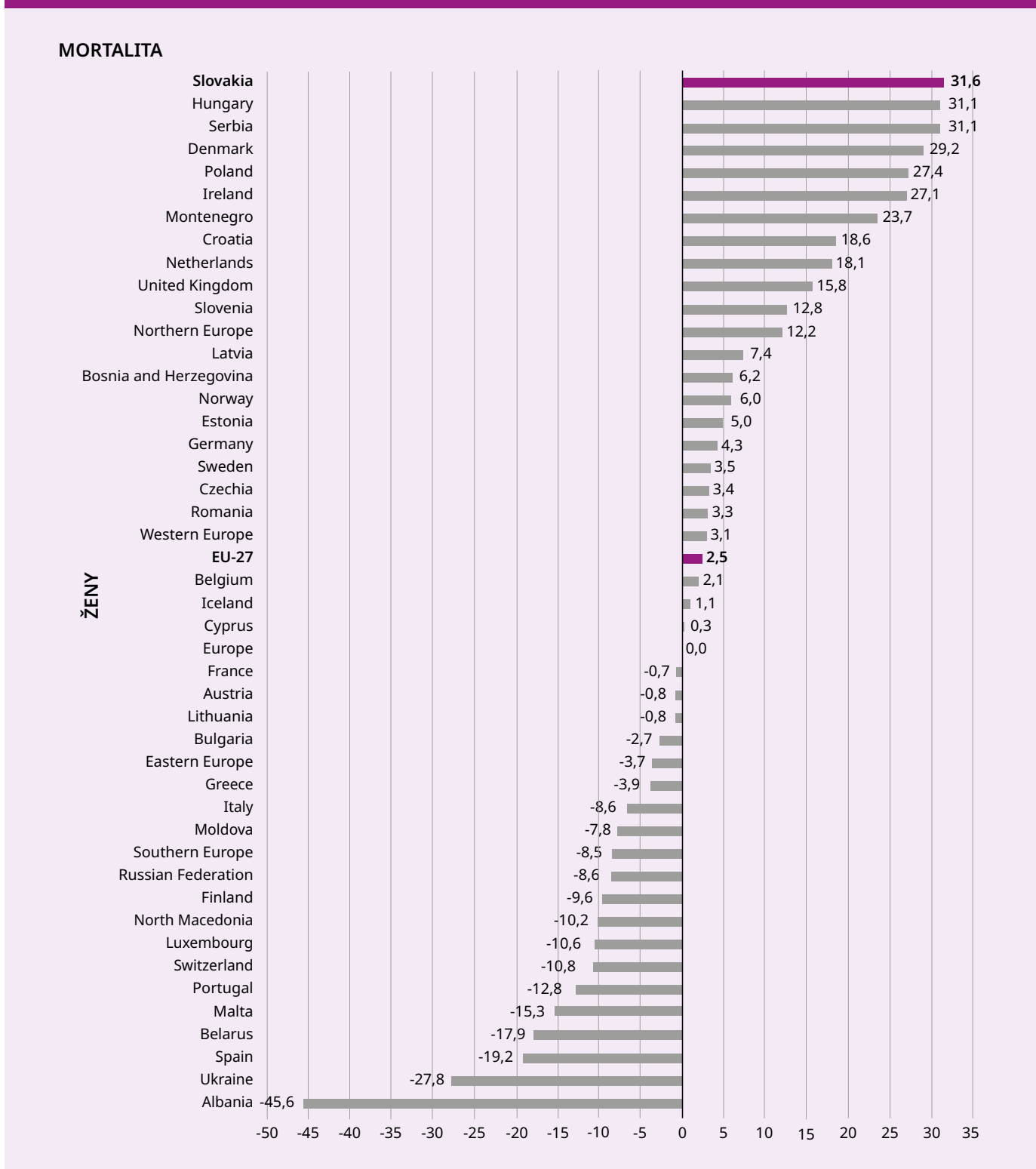
Graf 2.2.1 | Vekovo štandardizovaná relatívna zmena mortality (%) na rakovinu u mužov na 100 000 osôb v Európe. Upravené podľa [12] Upravené podľa [7]



ného povedomia sa bude snažiť ambulánna vetva programu SIRIUS s praktickým uchopením možnosti skriningu cestou programu HEPKALKULACKA- SIRIUS v ambulanciách všeobecných praktických lekárov ako i odborných lekárov (internisti, diabetológovia, lipidológovia, kardiológovia a ďalší).

Preťať bludný kruh hepato-kardio-metabolického poškodenia je možné len spoločnými silami všetkých zainteresovaných, a to hepatológov, internistov, kardiológov, diabetológov, všeobecných lekárov v spolupráci s ďalšími odborníkmi. Spolupráca so psychológom, psy-

Graf 2.2.2 | Vekovo štandardizovaná relatívna zmena mortality (%) na rakovinu u žien na 100 000 osôb v Európe. Upravené podľa [12]Upravené podľa [7]



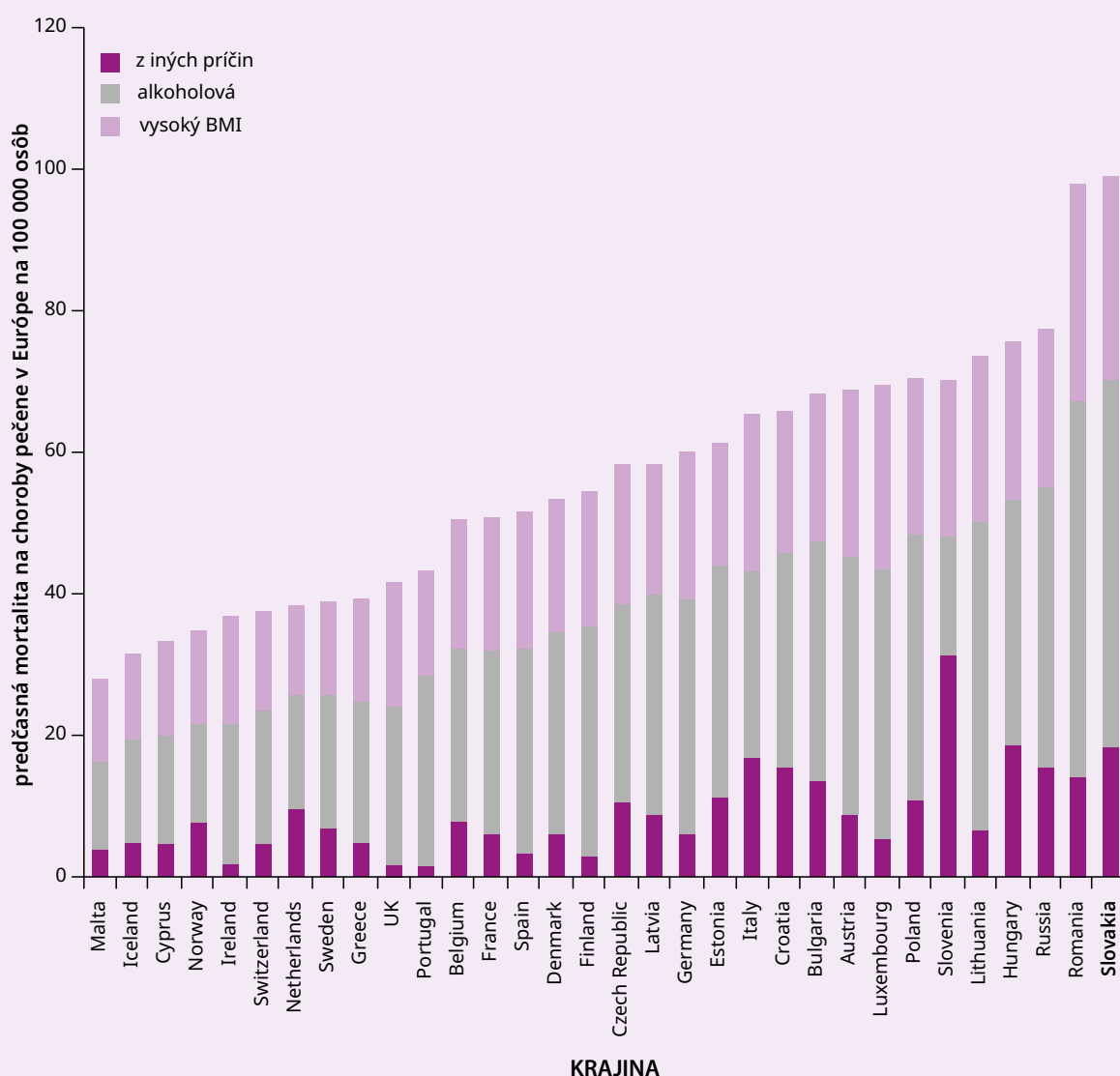
chiatrom, nutričným terapeutom, fyziatrom, trénerom je neodmysliteľná.

Možnosti skríningu MAFLD

Globálny nárast dôsledkov MAFLD viedol k myšlienke prispieť ku zvýšenému povedomiu celej spoločnosti o zdraví pečene cestou programu SIRIUS, zrodeného

pod vedením prezidenta Slovenskej hepatologickej spoločnosti SLS – MUDr. Ľubomíra Skladaného, PhD. Program odštartoval v júni tohto roku. Cieľom je vzbudiť záujem verejnosti o zdravie svojej pečene. Projekt prebieha v dvoch líniách: 1) komunitný skrining- vo vybraných lokalitách na verejných priestoroch k tomu určených a 2) skrining v ambulanciách všeobecných

Graf 2.3 | Predčasná mortalita na choroby pečene v Európe na 100 000 osôb. Upravené podľa [7]



praktických a odborných lekárov (schéma 1, s. 120). Vstupné a vylučovacie kritériá uvádza schéma 2, s. 120.

Formy skriningu v komunitnej vetve projektu sú:

1. dotazníkové zahŕňajúce

- anamnestický 9-otázkový dotazník zameraný na osobnú anamnézu
- 3 otázky zamerané na charakter práce a mieru pohybu
- 3 otázky týkajúce sa zázemia
- skrátenejší 3-otázkový dotazník konzumácie alkoholu AUDIT C
- dotazník kvality života (5 otázok)
- Dienerov dotazník spokojnosti v živote (5 otázok)
- dotazník zameraný na stravovacie návyky a konzumáciu ultra-spracovaných potravín (NOVA)

Súčasťou skriningu je odber kapilárnej krvi na vyšetrenie vybraných laboratórnych parametrov pečene potrebných k neinvazívnemu odhadu fibrózy pečene

pomocou „HEPKALKULACKY“ a vyšetrenie elasticity (tuhosti) parenchýmu pečene pomocou Fibroscanu. Dobrovoľnou modalitou skrínovaných je odovzdanie vzorky stolice na vyšetrenie mikrobiómu za účelom zistenia zdravia.

2. paralelnou líniou uvedeného projektu je záchyt ochorení pečene v ambulanciách všeobecných praktických a odborných lekárov, napr. internistov, diabetológov, lipidológov, kardiológov a ďalších pri 1-týždňovom skriningu (s možnosťou voľného výberu času) u osôb bez známeho ochorenia pečene. Zapojiť sa môže každý odborný a všeobecný praktický lekár bez obmedzení, bez potreby predregistrácie cez stránku <<http://www.Hepkalkulacka.sk>> kliknutím na „SIRIUS“. Po zadaní anamnestických, klinických a dostupných laboratórnych parametrov kalkulátor vyhodnotí prítomnosť rizika závažného ochorenia pečene (signifikantnej fibrózy) a riziko závislosti na alkohole s mož-

ností manifestácie formou niektorého s alkoholom asociovaných ochorení.

Priebeh MAFLD do NASH až cirhózy alebo hepatocelulárneho karcinómu je tichý, nenápadný, často prebieha úplne inaparentne bez akýchkoľvek klinických ťažkostí. Práve preto je tak dôležitý skrining štádia fibrózy, ktorý je možný neinvazívnou formou určením neinvazívnych indexov fibrózy (NFS – NAFLD Fibrosis Score, Fib-4) pomocou HEPKALKULAČKY alebo tranzičnou elastografiou pečene. Vedomý lekár dokáže rozpoznať, kedy a u koho má pátrať po tomto ochorení aj aké prostriedky môže použiť. Skrýva sa pod rúškom nadváhy/obezity, diabetes mellitus, dyslipoproteinémie, hypertenzie – teda pod atribútmi metabolického syndrómu. Pri zvýšenom obvode pásu > 80 cm u žien, resp.

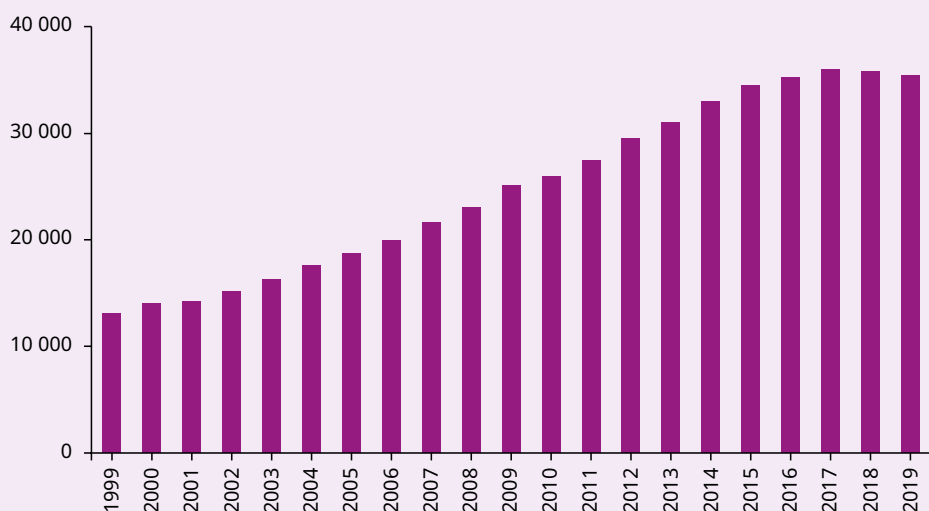
> 94 cm u mužov (IDF konsenzuálna definícia metabolického syndrómu), resp. BMI > 25/> 30 a u osôb nad 50 rokov s DM2T je vhodné cez Google vyhľadať HEPKALKULAČKU a vypočítať neinvazívne indexy fibrózy pečene. Použitie HEPKALKULAČKY nie je limitované odbornosťou, je široko dostupné odbornej verejnosti. Fib-4 ≥ 1,3 a NFS ≥ -1,455 sú prediktormi pokročilej fibrózy pečene s potrebou špecializovanej odbornej starostlivosti v rukách hepatológa.

Východiská, edukácia k zdravému životnému štýlu a skrining MAFLD pediatrom

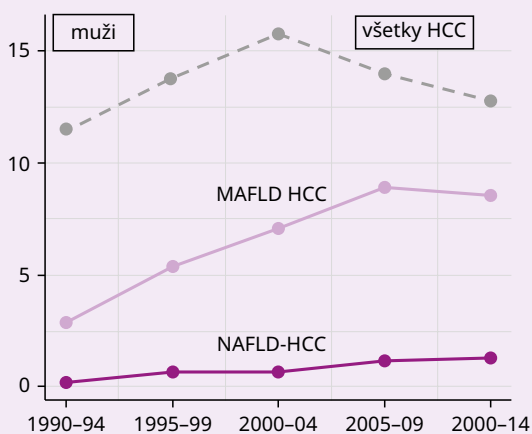
Hlavným nástrojom prevencie je systematická edukácia od najútlejšieho veku v rodine, komunite, na všetkých

Graf 3 | 3.1 Incidencia rakoviny pečene a žilových ciest v USA v rokoch 1999–2019.
Informácie dostupné z: <<https://www.cdc.gov/cancer/dataviz>>. **3.2–3 Incidencia NAFLD a MAFLD-HCC v r. 1990–2014 v kantóne Ženevy.** Upravené podľa [14]

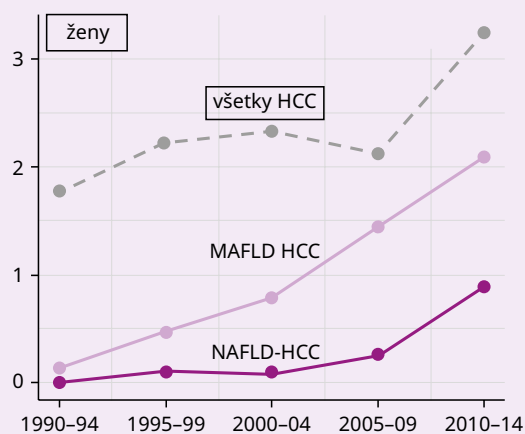
3.1



3.2



3.3



HCC – hepatocelulárny karcinóm/Hepato-Cellular Carcinoma MAFLD – metabolicky asociovaná tuková choroba pečene/Metabolic Associated Fatty Liver Disease NAFLD – nealkoholová tuková choroba pečene/Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

úrovniah vzdelávania počnúc predškolskou výchovou, motivácia k vedomej prospešnej strave a pravidelnej pohybovej aktivite. Podľa EHIS (European Health Interview Survey), ktorá sledovala stav zdravia a determinanty zdravia v krajinách EU v rokoch 2013–2015, podiel obéznych osôb klesal s rastom vzdelania [18]. Edukácia o rizikách, zvýšenie povedomia je teda prvoradou prioritou.

Skrining NAFLD je potrebné začať už pediatriami a dorastovými lekármi. Až tretina detí na Slovensku má nadváhu alebo obezitu a až 64 % žiakov základných a až dve tretiny študentov stredných a vysokých škôl trpia fyzickou inaktivitou [19]. Vyše 87 % žiakov má nedostatočnú konzumáciu ovocia, zeleniny a rýb. WHO od-

porúča dennú konzumáciu ovocia a zeleniny > 600 g. Slovensko je dávkou 463 g/osobu na chvoste európskeho rebríčka. Len edukácia nám pomôže zmeniť súčasné postavenie Slovenska na chvoste európskeho rebríčka v dosiahnutí zdravých rokov života, kde zostávame od vyspelých krajín (napr. Švédsko, Malta) až o 20 rokov [20].

Súčasťou prevencie je aj skrining NAFLD/NASH, zahŕňajúci vyšetrenie ALT, AST, GMT, triglyceridov, glukózy, trombocytov, príp. albumínu. Uvedené parametre sú vstupnými položkami pri neinvazívnom skriningu steatózy pečene (FLI-index) a fibrózy pečene (Fib-4, NFS), zahrnutými v HEPKALKULAČKE (schéma 3).

Schéma 1 | Schéma získavania dát v projekte SIRIUS

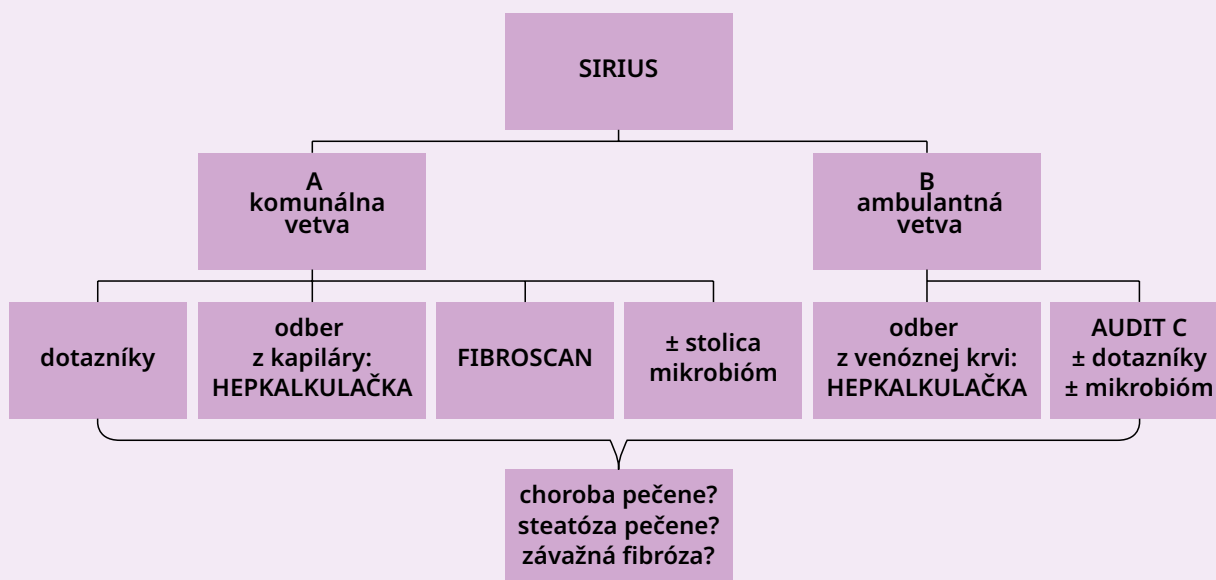


Schéma 2 | Vstupné a vylučovacie kritériá v projekte SIRIUS

VSTUPNÉ KRITÉRIÁ	VYLUČOVACIE KRITÉRIÁ
<ul style="list-style-type: none"> ▪ dospelý ▪ informovaný súhlas ▪ bez choroby pečene v pravidelnom sledovaní ▪ bez niektorej z nasledovných chorôb <ul style="list-style-type: none"> ▪ rakovina < 5 rokov od liečby/remisie ▪ symptomatické/pokročilé zlyhanie orgánu / systému <ul style="list-style-type: none"> ▪ CKD > 3 ▪ NYHA > 1 ▪ anémia > mierna (Hb < 100 g/l) ▪ COPD GOLD > 2 ▪ akútny zápal < 1 mesiac dozadu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ choroby uvedené vo vstupných kritériách (okrem možnej steatózy) ▪ nespolupráca/zjavne nespoľahlivé informácie

Skrining MAFLD praktickým lekárom, diabetológom a iným odborným lekárom

Všeobecní lekári sú základnou súčasťou v poznaní a prvom zisťovaní podozrenia na MAFLD. Sú prvou rukou k pacientovi a dokážu ako prví identifikovať riziko ochorenia pečene (steatózy, signifikantnej fibrózy, alkoholovej choroby pečene) a zároveň môžu zdvihnúť varovný prst a upozorniť na možnosti nápravy – v zmysle úpravy životného štýlu. Skrining pomocou HEPKALKULAČKY je dostupný každému odbornému lekárovi bez reštrikcií. Po zadaní vstupných klinických (vek, pohlavie, hmotnosť, výška, obvod pása) a laboratórnych parametrov (AST, ALT, GMT, TG, Tr) kalkulator vygeneruje BMI, FLI (Fatty liver Index – index stukovatenia pečene) a štádium fibrózy pečene určené pomocou neinvazívnych indexov fibrózy (Fib-4, NFS). Súčasťou je skrining konzumácie alkoholu formou 3-otázkového dotazníka AUDIT C, ktorý identifikuje riziko konzumácie alkoholu. **Schéma 3** znázorňuje schematicky skrining ochorení pečene v projekte SIRIUS.

Prínos tranzientnej elastografie pečene

Tranzientná elastografia pečene (TELP) umožňuje jednoduché neinvazívne určenie stupňa fibrózy pečene pomocou snímania rýchlosti odrazenej ultrasonografickej vlny z parenchýmu pečene prístrojom Fibroscan (Echosens, Francúzsko) alebo aj pomocou štandardnej výbavy novších ultrasonografických prístrojov vyhodnotením ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) alebo SWE (2D-Shear Wave Elastografia). Vďaka metóde CAP (Controlled Attenuation Parameter) pri TELP je možné presnejšie vyhodnotenie stupňa steatózy založené na algoritme zoslabenia ultrasonografických vln v steatotickom parenchýme pečene. Pri porovnaní CAP s histologickými nálezmi steatózy I., II. a III. stupňa bolo vysoké AUROC-skóre 0,91, 0,95 a 0,89. Metóda je preto vhodná na skrining steatózy i určenie štádia fibrózy pečene. Zvýšenie tuhosti pečene koreluje so stupňom portálnej hypertenzie a môže predikovať významnú portálnu hypertenziu.

Schéma 3 | Skrining ochorení pečene v projekte SIRIUS v schematickom zobrazení

lekár 1. kontaktu/INT/DIA/KAR		lekár	diabetológ	Bratislavský
závažnosť ALD	1. AUDIT C / AUDIT	Synlab	voliteľný údaj	
	2. Lab: ALT, AST, GMT, TG, TR	projekt SIRIUS	pacient	
3. NIF: Fib-4, NFS (www.HEPKALKULACKA.SK)		pohlavie	muž	
steatóza	steatohepatitída	vek		rokov
fibróza	cirhóza	hmotnosť		kg
		výška		cm
praktický lekár	hepatológ	obvod pása		cm
transplantačné centrum		obvod driekov		cm
konzumácia alkoholu		AST		µkat/l
1. Ako často si dáte alkoholický nápoj?		ALT		µkat/l
2. Koľko pohárikov alkoholu si dáte v bežný deň, keď niečo pijete?		GMT (GGT)		µkat/l
3. Ako často si dáte na posedenie (do 2 hod)		TG		mmol/l
	600 ml vína <i>alebo</i>	trombocyty (PLT)		109/l
	180 ml destilátu <i>alebo</i>	diabetes/IFG*	nie	
	1 800 ml piva?	hypertenzia**	nie	
♀ 4 b. a viac → motivačný rozhovor		otázky pre pacienta:	Akou národnosťou sa cítite byť?	
♂ 5 b. a viac → krátka intervencia			Aj akou inou národnosťou sa cítite byť?	
štandardný pohárik = 10 g alkoholu			audit C	body
▪ 100 ml vína <i>alebo</i>			Ak nevíete počet bodov, vyplňte tento dotazník	
▪ 330 ml piva <i>alebo</i>				
▪ 30 ml liehoviny				

www.HEPKALKULACKA.SK

* prítomný DM alebo porucha glukózovej tolerancie
 ** hypertenzia alebo prítomná liečba hypertenzie

Boursier et al zistili na súbore 1 057 pacientov s NAFLD, z ktorých 594 podstúpilo biopsiu pečene, že neinvazívna stratifikácia významnej fibrózy na základe Fib-4 $\geq 1,3$ v kombinácii s tranzientnou elastografiou (> 12 kPa) dokázala identifikovať pacientov s významnou fibrózou a vysokým rizikom hepatálnych príhod, resp. potrebou špecializovaného manažmentu pre riziko [21].

Reverzibilita steatózy a fibrózy

Dobrou správou je, že tak steatóza ako i fibróza pečene sú pri zmene životného štýlu reverzibilné. Je to dokladované štúdiami u pacientov po vyliečení hepatitídy C, kedy došlo ku poklesu štádia fibrózy, ako aj u pacientov s dlhodobou abstinenciou alkoholu alebo po redukcii hmotnosti. I pacienti v štádiu cirhózy pečene, v prípade že dlhodobo ukončia konzumáciu alkoholu, sa môžu vyhnúť ďalším komplikáciám v súvislosti s portálnou hypertenziou – krvácaniu z pažerákových varixov, tvorbe ascitu, a tým si významne predĺžiť život a zlepšiť jeho kvalitu.

Sociálno-politická rovina preventívnych opatrení

Na politickej úrovni by bolo prospešné zaistiť reguláciu predaja, cien a dostupnosti alkoholu, v masmédiách a na kultúrnych, športových podujatiach a na internete zákaz reklamy na alkohol a sladené nápoje, cukrovinky, spracované potraviny. Na legislatívnej úrovni by mala byť zrušená možnosť 24-hodinového predaja alkoholu, on-line predaja alkoholických nápojov ako i všetky formy propagácie alkoholu v médiách. Transformácia médií by mala implementovať motivačné nástroje vo forme reklám ako náhradu za zdraviu škodlivé ponuky sladených nápojov, cukrovínok, fastfoodov a priemyselne spracovaných produktov. Nie všetky kroky sú v kompetencii zdravotníkov, politické a legislatívne úpravy sú v rukách vládnych štruktúr. V našich rukách je zabezpečiť skrining a koordinovanú spoluprácu odborníkov pre dosiahnutie spoločného cieľa. K realizácii je potrebná ochota nás všetkých, cieľavedomosť každého z nás aj podporné kroky zo strany zdravotných poisťovní, záujem verejnosti a v konečnom dôsledku i zdraviu prospešné politické rozhodnutia.

Terapeutické možnosti MAFLD

MAFLD sa súčasne manifestuje vo viacerých orgánových systémoch. Nielen na pečeni, ale i v kardiovaskulárnom systéme, v endoteli ciev, pankrease a hybnou silou celého je riadiaci systém CNS a vegetatívny nervový systém. Pribúdajú vedecké dôkazy o tom, že nastavenie vegetatívneho nervového systému je rozhodujúcim faktorom, ktorý moduluje výsledky liečby. Zameranie pozornosti na hlavný cieľ, vytrvanie v zmene

správania a súčasné dosiahnutie relaxácie nervového systému sú hlavnými faktormi pri úspešnej liečbe. Práve preto je potrebné vytvoriť virtuálny kruh, v ktorom pacient dostane rovnaké informácie u každého z tímu lekárov, ku ktorému ho jeho zdravotné ťažkosti privedú. Takto má pacient možnosť stretnúť sa s lekárom každé 2 až 3 mesiace, čo je nápomocné pri udržaní pacientovej kompliance a adherencie k žiadanej zmene správania. Neoddeliteľnou súčasťou by malo byť štandardné zakomponovanie spolupráce s trénerom, nutričným poradcom, psychológom, ev. psychiatrom.

Tieto aktivity by mali byť v záujme a podpore našich zdravotných poisťovní, pretože ide o preventívne výkony, ktoré môžu predchádzať oveľa nákladnejším nepriaznivým dôsledkom.

Základom a úspechom liečby MAFLD je zmena životného štýlu. Zmena životného štýlu sa týka uvedomenia si zmeny hodnôt v živote – čo má pre mňa najväčší význam? Zdravie alebo choroba? Ak zdravie, snažím sa niečo urobiť pre to, aby som dosiahol zdravie? Keďže uvedomenie si a stanovenie dosiahnuteľných cieľov sú základom úspechu, k motivácii je často potrebný psychológ a tréner. U mnohých sa za obezitou môže skrývať depresia, takže týmto pacientom môže poskytnúť efektívnu pomoc psychiater. Zmenu správania je možné dosiahnuť malými postupnými krôčikmi, krok za krokom. Prirodzenou súčasťou práce lekára by mala byť schopnosť oceniť pacienta pri dosahovaní cieľov, čo upevní adherenciu pacienta s novo nadobúdaným životným štýlom, podpora a koordinácia pri stanovení nových väčších cieľov. Neoceniteľnú pomoc pri zmene návykov dokáže podať psychológ.

Špecifickú liečbu NAFLD/NASH dnes nemáme k dispozícii. To, čo máme možnosť použiť, je silymarín v presne definovanej dávke, v liekovej forme s cieľom znížiť mieru zápalu a fibrózy, zefektívniť oxygenáciu subcelulárnych štruktúr, zlepšiť oxidačný status na molekulárnej a endotelovej úrovni. O efektivite silymarínu svedčí i jeho účinnosť pri hepatotoxicite liekov, či pri otrave muchotrávkou zelenou (*Amanita phalloides*). Silymarín dokáže znížiť hladiny transamináz (ALT, AST) prakticky pri každom ochorení pečene. Superioritu liekovej formy silymarínu oproti výživovým doplnkom podporuje i vysoká frekvencia výskytu aj mix rôznych mykotoxínov vo výživových doplnkoch, prítomnosť reziduí pesticídov, či absencia deklarovanej dávky [22]. Ďalšou možnosťou je kyselina ursodeoxycholová, ktorá je nápomocná pri optimalizácii zloženia žlče a v redukcii cholestatických enzýmov (ALP, GMT).

Perspektívnymi novými modalitami v liečbe MAFLD sú agonisti receptora pro glukagon-like peptid 1 (GLP1-RA) semaglutid, ktorý bol FDA schválený v tomto roku pre NASH, a očakávajú sa ďalšie možnosti: tirzepatid

(GLP1-RA), lanifibránor – agonista receptora peroxizómoveho proliferátora, leronlimab – inhibítor CC-chemokín receptora 5, kyselina obeticholová – agonista farnesoid X-receptora a aldafermín – analóg fibroblastového rastového faktora) a iné [23–26].

Kľúčovými však zostáva prevencia a edukácia k zmene životného štýlu pacienta. Transformácia životných návykov v zmysle zmeny stravovania a zvýšenej pohybovej aktivity sú najefektívnejším kľúčom k vyriešeniu MAFLD. Kľúče máme k dispozícii aj vo forme komplexných edukačno-rehabilitačných programov s programom redukcie hmotnosti v Bardejovských kúpeľoch pod vedením prof. MUDr. M. Belovičovej, PhD., i vo forme knižných edukácií k úprave stravovacích návykov a k zmene životného štýlu [27–30]. Rozhodnutie urobiť pre seba zdravý krok je kľúčové v procese zmeny životného štýlu. Majstrovstvom lekára je namotivovať pacienta k prvému kroku a udržať ho v procese pri ďalších krokoch na tejto ceste premeny k zdravému spôsobu života.

Záver

Zámerom projektu SIRIUS je poukázať na temné stránky nezdravých návykov, ktoré nás na Slovensku v konečnom dôsledku pripravujú o zdravé roky života i o život samotný. Prvenstvo Slovenska v európskych a svetových štatistikách nie je hodným chvály, ale kritického zamyslenia nad súčasným stavom i toho, čo nás čaká v najbližších rokoch. Edukácia na každej úrovni – zdravotníkov, pacientov, detí a mládeže sú hlavnými nástrojmi zmeny správania, vedomého bytia a v konečnom dôsledku i ekonomického šetrenia prostriedkov, ktorými zbytočne mrháme. Je na každom jednom z nás, ako sa k problému postavíme a zareagujeme. Len spoločnými silami a iniciatívou dokážeme zvládnuť a zvrátiť odpočítavanie „tikajúcej bomby“.

Literatúra

1. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020; 73(1): 202–209. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>>.
2. Yamamura S, Eslam M, Kawaguchi T et al. MAFLD identifies patients with significant hepatic fibrosis better than NAFLD. *Liver Int* 2020; 40(12): 3018–3030. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/liv.14675>>.
3. Fouad Y, Dufour JF, Zheng MH et al. The NAFLD-MAFLD debate: Is there a Consensus on Consensus methodology? *Liver Int* 2022; 42(4): 742–748. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/liv.15197>>.
4. Kim D, Konyn P, Sandhu KK et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease is associated with increased all-cause mortality in the United States. *J Hepatol* 2021; 75(6): 1284–1291. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2021.07.035>>.
5. Younossi ZM, Henry L. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep* 2021; 3(4): 100305. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2021.100305>>.

6. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D et al. Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease – Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence and Outcomes. *Hepatology* 2016; 64(1): 73–84. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.28431>>.
7. Karlsen TH, Sheron N, Zelber-Sagi S et al. The EASL-Lancet Commission: protecting the next generation of Europeans against liver disease complications and premature mortality. *Lancet* 2022; 399(10319): 61–116. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01701-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01701-3)>.
8. Mokáň M, Galajda P, Martinka E et al. Odporúčania pre prevenciu diabetes mellitus 2. typu. Štandardný postup MZdSR č. 028, 1.10.2021. Dostupné z WWW: <<https://www.health.gov.sk/?Postupy-Prevencia>>.
9. Madarasová-Gecková A, Bakalár P, Baška T et al. HBSC- Slovensko- 2017/2018. Národná správa o zdraví a so zdravím súvisiacom správaní 11, 13 a 15-ročných školákov na základe prieskumu uskutočneného v roku 2017/2018 v rámci medzinárodného projektu „Health-Behaviour in School-aged Children“ 2019. ÚVZ SR. ISBN 978-80-7159-242-6.
10. Cholongitas E, Pavlopoulou I, Papatheodoridi M et al. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2021; 34(3): 404–414. <<http://dx.doi.org/10.20524/aog.2021.0604>>.
11. Lazarus JV, Ekstedt M, Marchesini G et al. A cross-sectional study of the public health response to non-alcoholic fatty liver disease in Europe. *J Hepatol* 2020; 72(1): 1: 14–24. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.027>>.
12. Dyba T, Randí G, Bray F et al. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *Eur J Cancer* 2021; 157: 308–347. <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2021.07.039>>.
13. Informácie dostupné z WWW: <https://canceratlas.cancer.org/the-burden/europe>.
14. Myers S, Neyroud-Caspar I, Spahr L et al. NAFLD and MAFLD as emerging causes of HCC: A populational study. *J HEP Rep* 2021; 19(3): 100231. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100231>>.
15. United States Cancer Statistics (USCS). Dostupné z WWW: <<https://www.cdc.gov/cancer/dataviz/>>.
16. CDC. United States Cancer Statistics. Annual Number of New Cancers, 1999–2019. Dostupné z WWW: <<https://gis.cdc.gov/Cancer/USCS/#/Trends/>>.
17. Berg T, Buti M. Liver Cancer: Europe’s Public Health Ticking Time Bomb. Dostupné z WWW: <<https://healthpolicy-watch.news/liver-cancer-europe/>>.
18. Finger JD, Hoebel J, Kuntz B. et al. Educational differences in the prevalence of behavioural risk factors in Germany and the EU- Results from the European Health Interview Survey (EHIS)2. *J Health Monit* 2019; 4(499): 29–47. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.25646/6225>>.
19. Szántová M, Skladaný L, Janičko M et al. Questionnaire for risk factors of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Bra-tisl Med J* 2022; 123(7): 496–504. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4149/BLL_2022_079>.
20. Eurostat: Sustainable development in the European Union. Monitoring report on progress towards the SDGs in an EU context. 2022 edition. 6th ed. EU. ISBN 978-92-76-46574-4 .Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2785/632786>>.
21. Boursier J, Hagstrom H, Ekstedt M et al. Non-invasive tests accurately stratify patients with NAFLD based on their risk of liver-related events. *Journal of Hepatology* 2022; 76(5): 1013–1020. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.031>>.
22. Szántová M, Jakabovičová M. Riziká kontaminácie výživových doplnkov s obsahom silymarínu. *Súč Klin Pr* 2022; 2: 39–44.
23. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K et al. A placebo – controlled trial of subcutaneous Semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021; 384(12): 1113–1124. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028395>>.

24. Blum K. NASH Dash: The Pipeline Race is on for New Agents. *Pharmacy Practice News*. 2022. Dostupné z [www: <https://www.pharmacypracticenews.com>](https://www.pharmacypracticenews.com).
25. Francque SM, Marchesini G, Kautz A et al. Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. *JHEP Rep* 2021; 3(5): 100322. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100322>.
26. Rác M. Diabezita a ochorenia pečene. *Via Pract* 2021; 18(2): 54–60.
27. Belovičová M. Dieta u jaterných onemocnění. *Forsapi* 2015. ISBN 978-80-87250-26-6. EAN: 9788087250266.
28. Szántová M, Belovičová M. Alkohol – manuál rizík, skriningu a intervencie. *Worwag Pharma: Bardejov* 2021. ISBN 9788097146092.
29. Fathi A. Odvrátiteľné riziká chorôb obehovej sústavy. *Infodoktor: Štrba* 2020. ISBN 9788097366001.
30. Minárik P, Rác M, Blaho E. Diéta pri ochoreniach pečene. *Raabe: Bratislava* 2019. ISBN: 9788081404023.