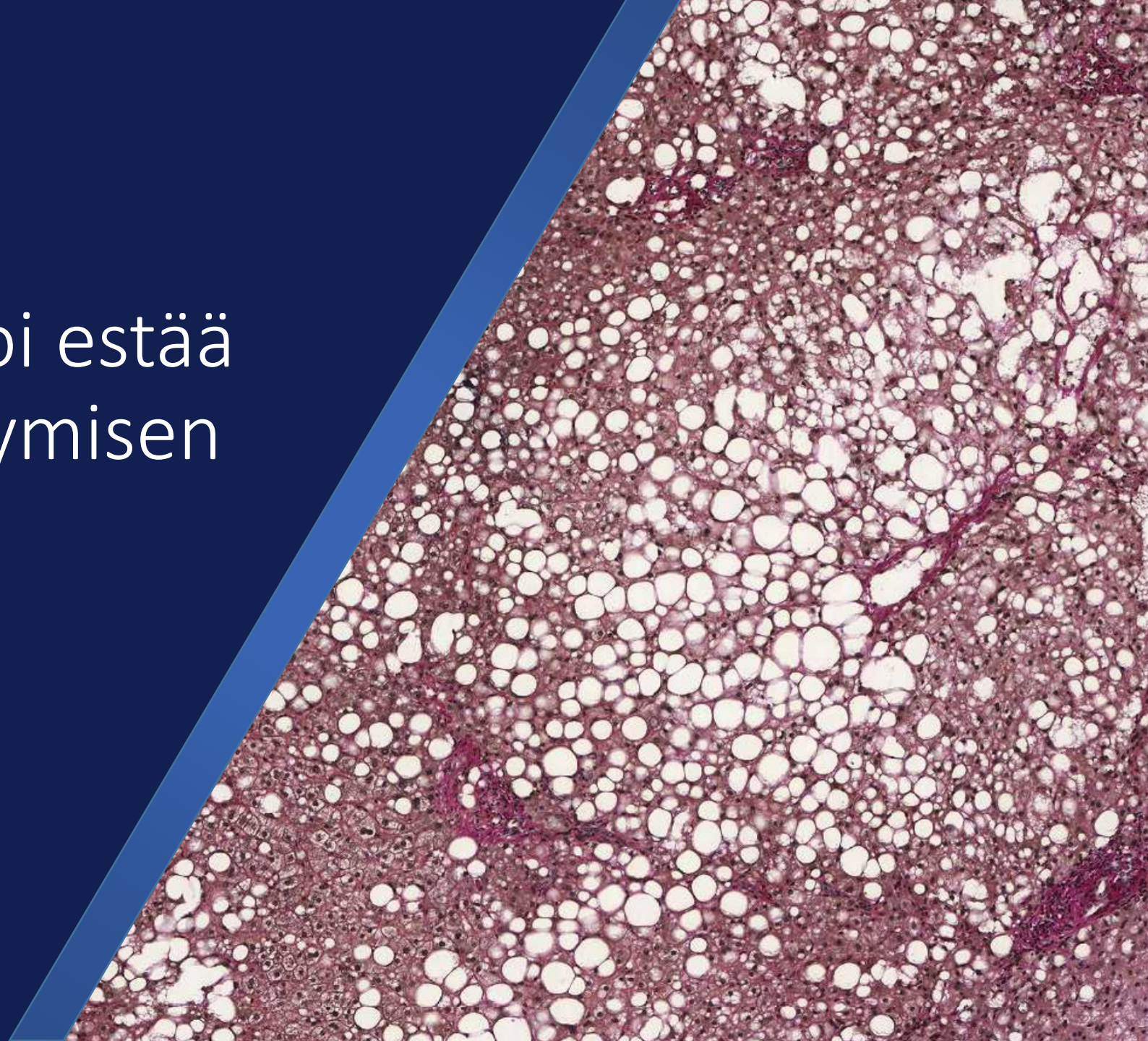


Rasvamaksaan puuttuminen voi estää kirroosin kehittymisen

Sami Qadri

LL, tohtorikoulutettava (HY)

YLEISLÄÄKÄRIPÄIVÄT 25.11.2021



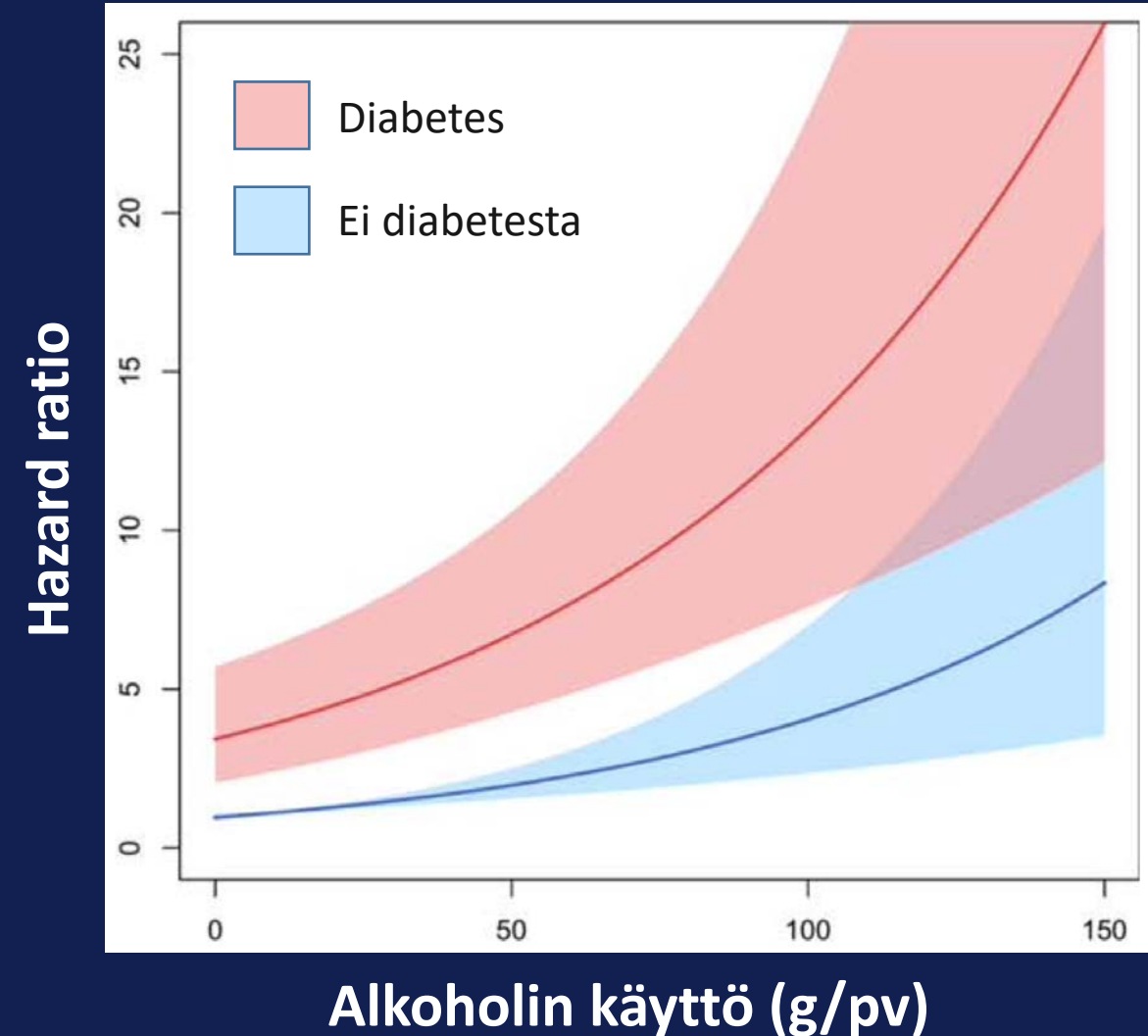
Ei sidonnaisuuksia.

Vakavien maksatapahtumien ennustajat Suomessa

Terveys 2000 -tutkimus (N = 6732)

- seuranta-aika 11v
- maksaperäisiä päätetapahtumia 84 kpl

Muuttuja	HR	95% CI
Ikä	1.02	1.004-1.04
Naissukupuoli	0.55	0.34-0.91
Diabetes	2.73	1.55-4.81
HOMA-IR	1.01	1.004-1.02
LDL kolesteroli	0.74	0.58-0.93
Alkoholin käyttö	1.002	1.001-1.002



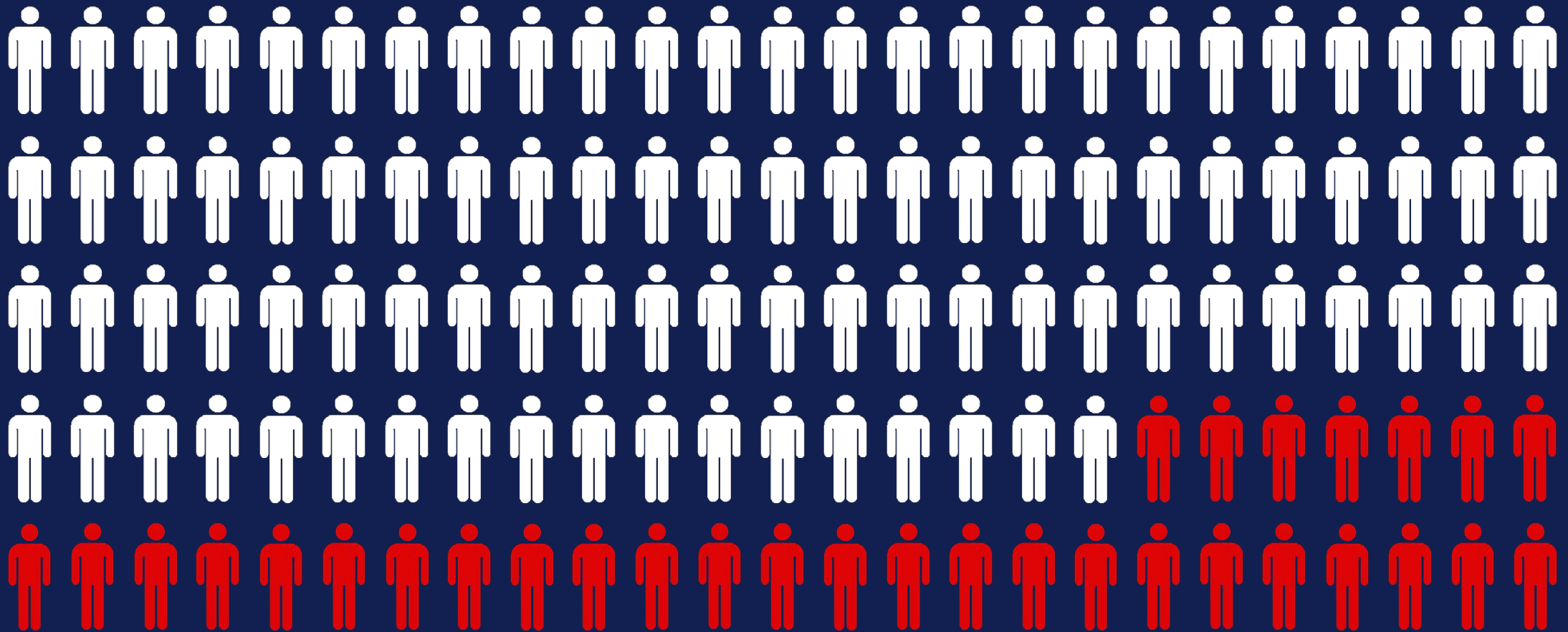
Ei-alkoholiperäinen rasvamaksatauti (NAFLD) — Maailman yleisin maksasairaus



Ei-alkoholiperäinen rasvamaksatauti (NAFLD) — Maailman yleisin maksasairaus



Koko väestöstä 25 %:lla¹



¹Younossi, Z. M., et al. 2016. *Hepatology*, 64(1), 73-84.

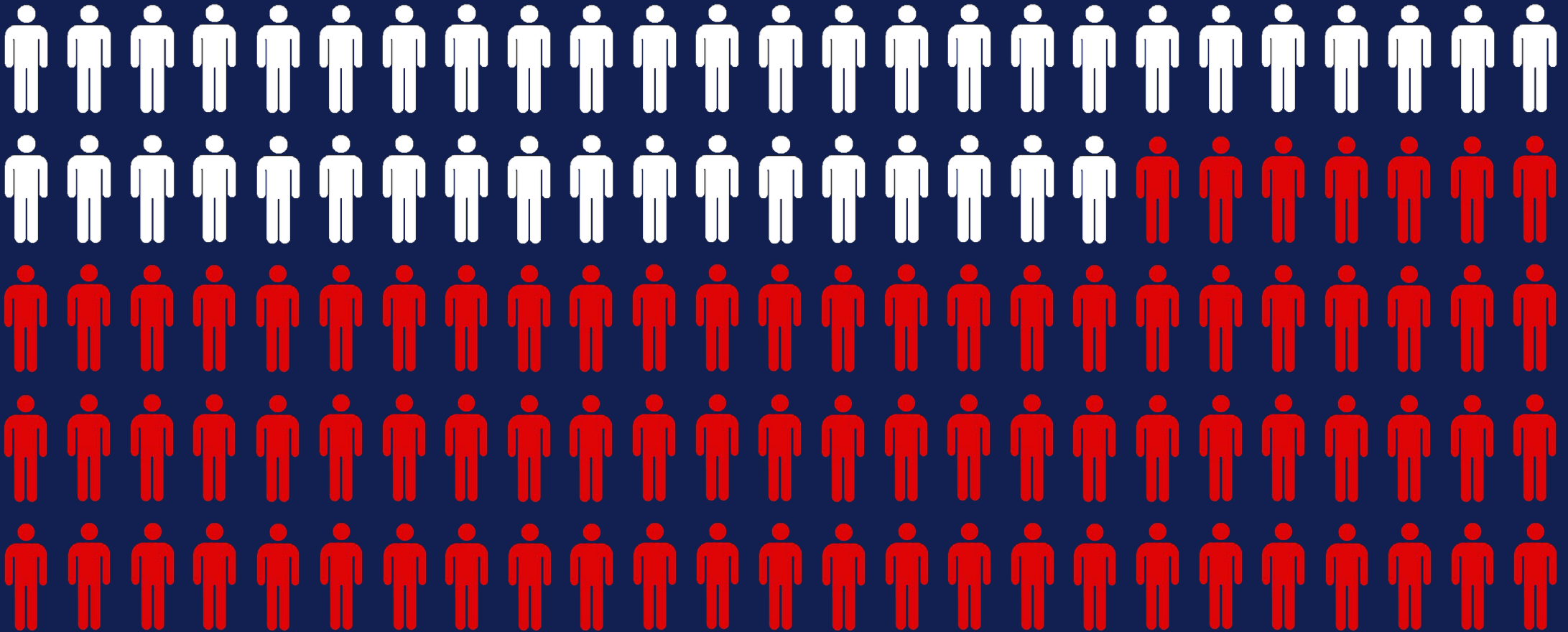
Ei-alkoholiperäinen rasvamaksatauti (NAFLD) — Maailman yleisin maksasairaus



Koko väestöstä 25 %:lla¹



Tyypin 2 diabeetikoista > 60 %:lla²



¹Younossi, Z. M., et al. 2016. *Hepatology*, 64(1), 73-84.

²Younossi, Z. M., et al. 2019. *Journal of hepatology*, 71(4), 793-801.

Ei-alkoholiperäinen rasvamaksatauti (NAFLD) — Maailman yleisin maksasairaus



Koko väestöstä 25 %:lla¹



Tyypin 2 diabeetikoista > 60 %:lla²



Sairaalloisen lihavista jopa 90 %:lla³
(BMI ≥ 40 kg/m²)

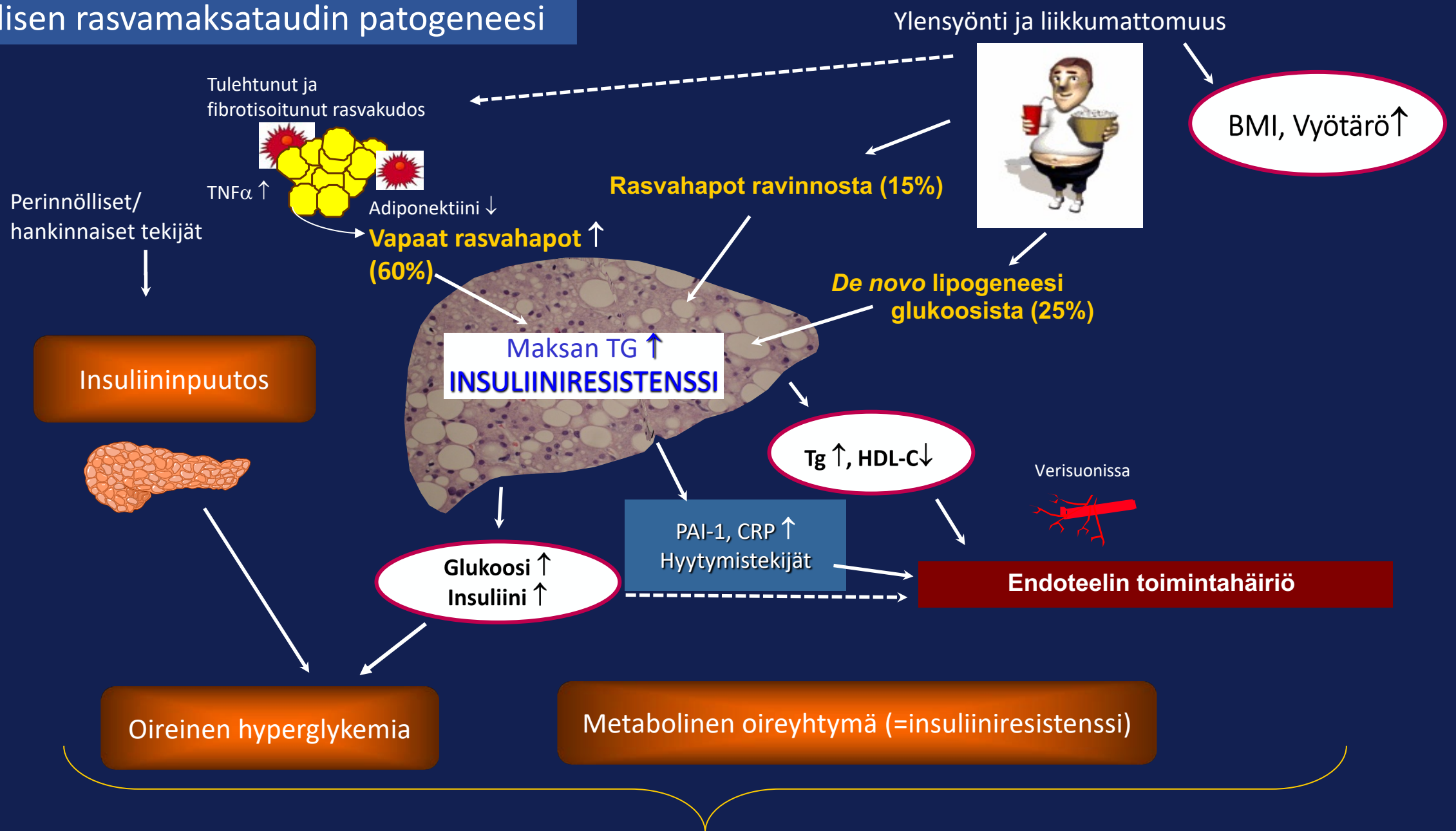


¹Younossi, Z. M., et al. 2016. *Hepatology*, 64(1), 73-84.

²Younossi, Z. M., et al. 2019. *Journal of hepatology*, 71(4), 793-801.

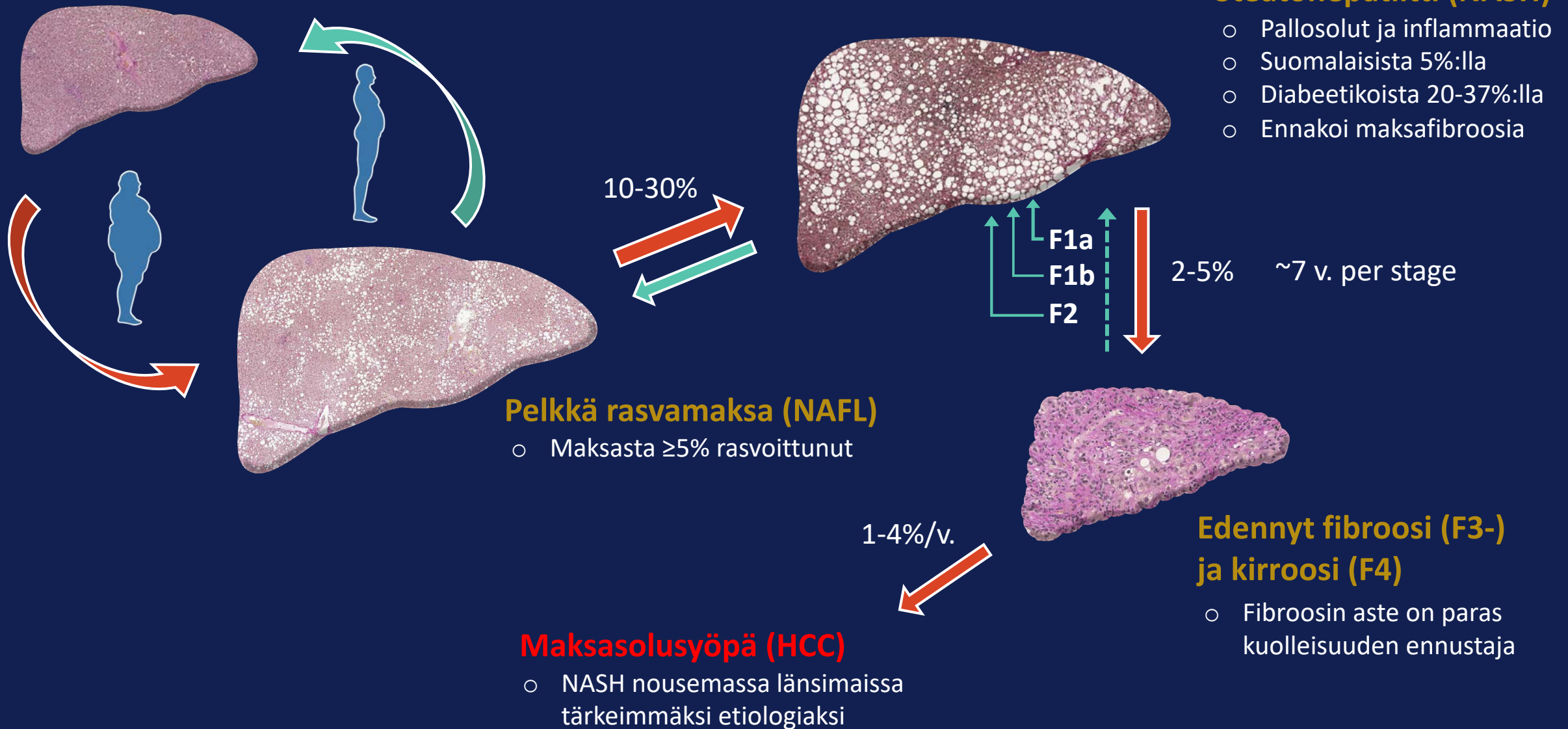
³Fazel, Y., et al. 2016. *Metabolism*, 65(8), 1017-1025.

Metabolisen rasvamaksataudin patogeneesi



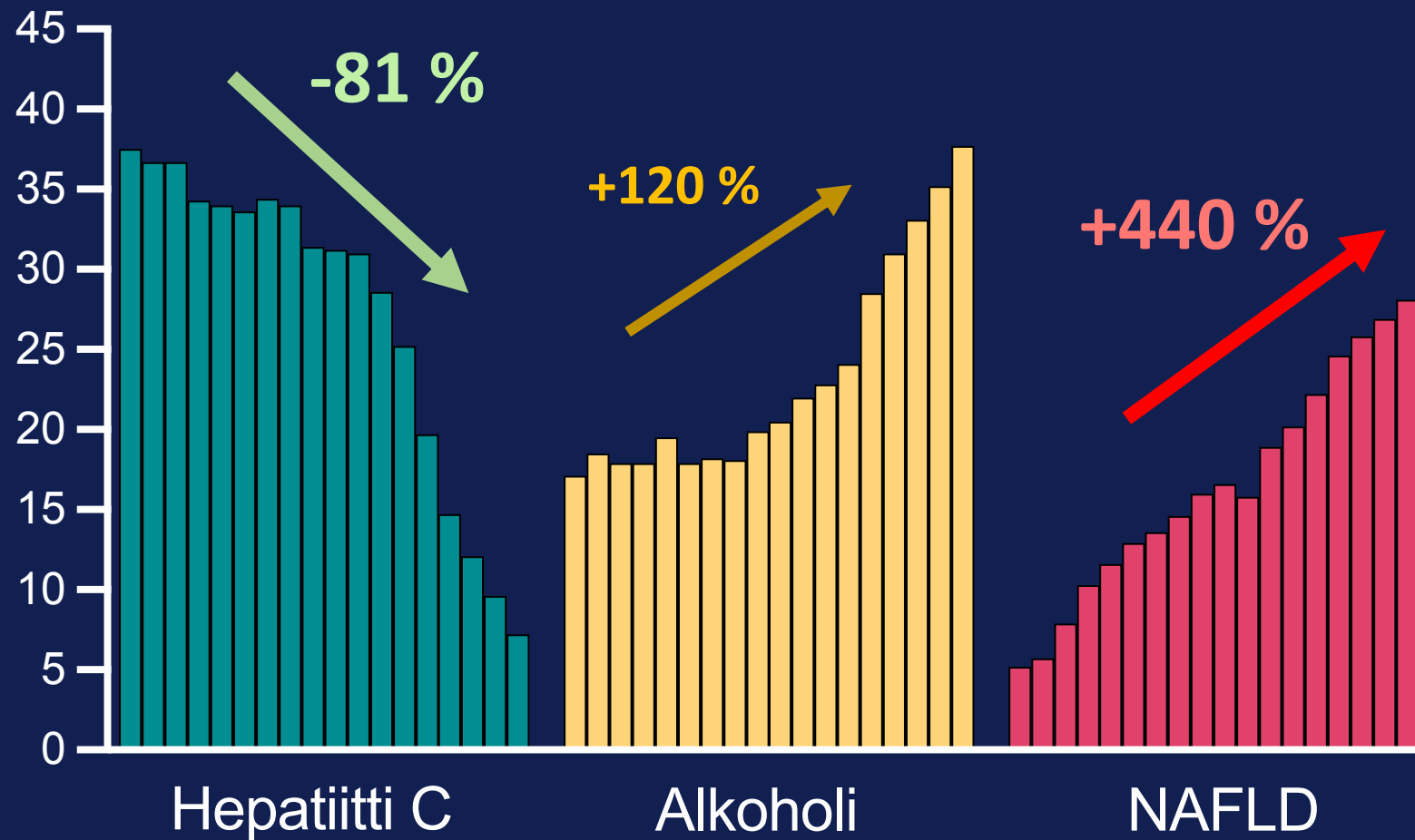
Tyypin 2 diabetes ja lisääntynyt kardiovaskulaaririski

Metabolisen rasvamaksataudin kirjo

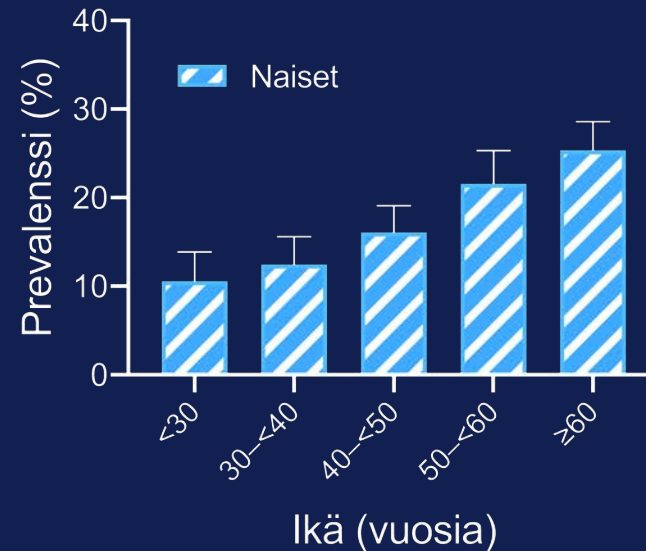
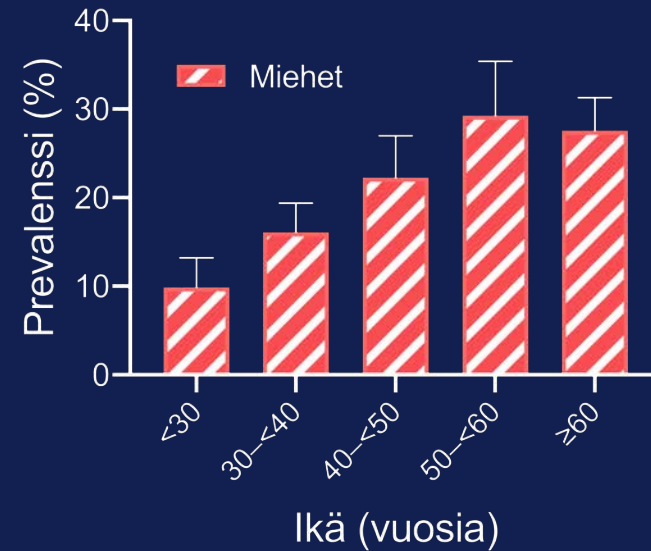
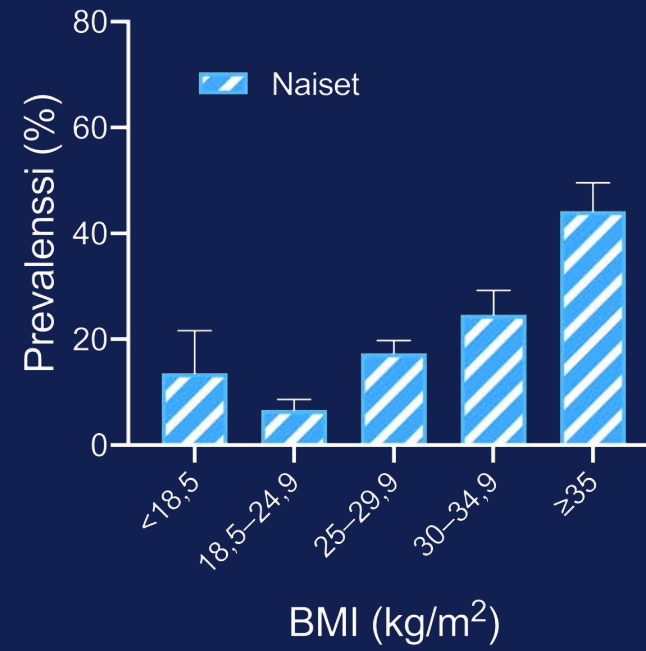
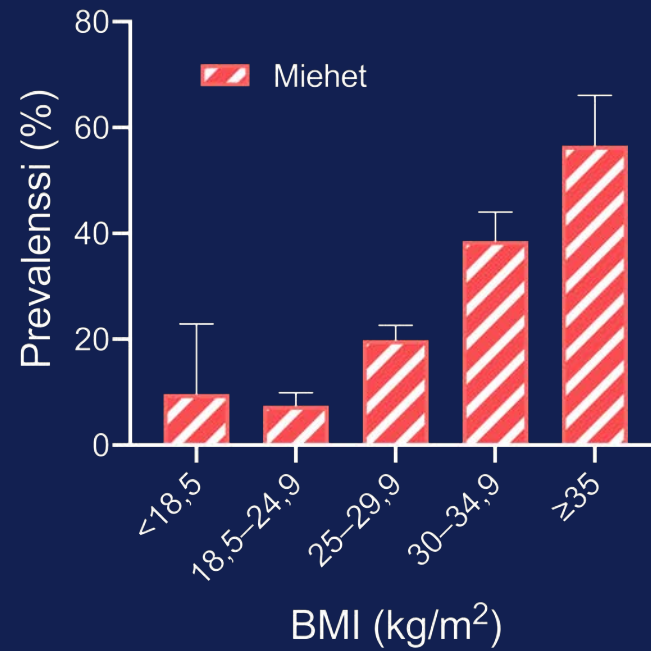


Maksansiirron aiheet Yhdysvalloissa 2002-2019

Osuus kaikista (%)

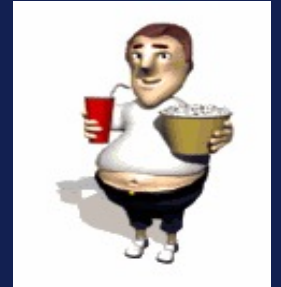


Ikä, BMI ja rasvamaksan esiintyvyys



Muut* NAFLD:n riskitekijät

- **Metabolisen oireyhtymän** osatekijät
 - Vyötärölihavuus, T2DM/Pre-DM, dyslipidemia, verenpainetauti
- **Ravinto:** tyydyttynyt rasva, nopeat sokerit, punainen liha
- Obstruktiivinen **uniapnea**
- Positiivinen **sukuanamneesi**
 - 1. asteen sukulaisella kirroosiriski 16x
- **Geneettiset** polymorfismit (erit. PNPLA3-I148M, kantajia 40%)



*lukuunottamatta ikä, BMI ja miessukupuoli

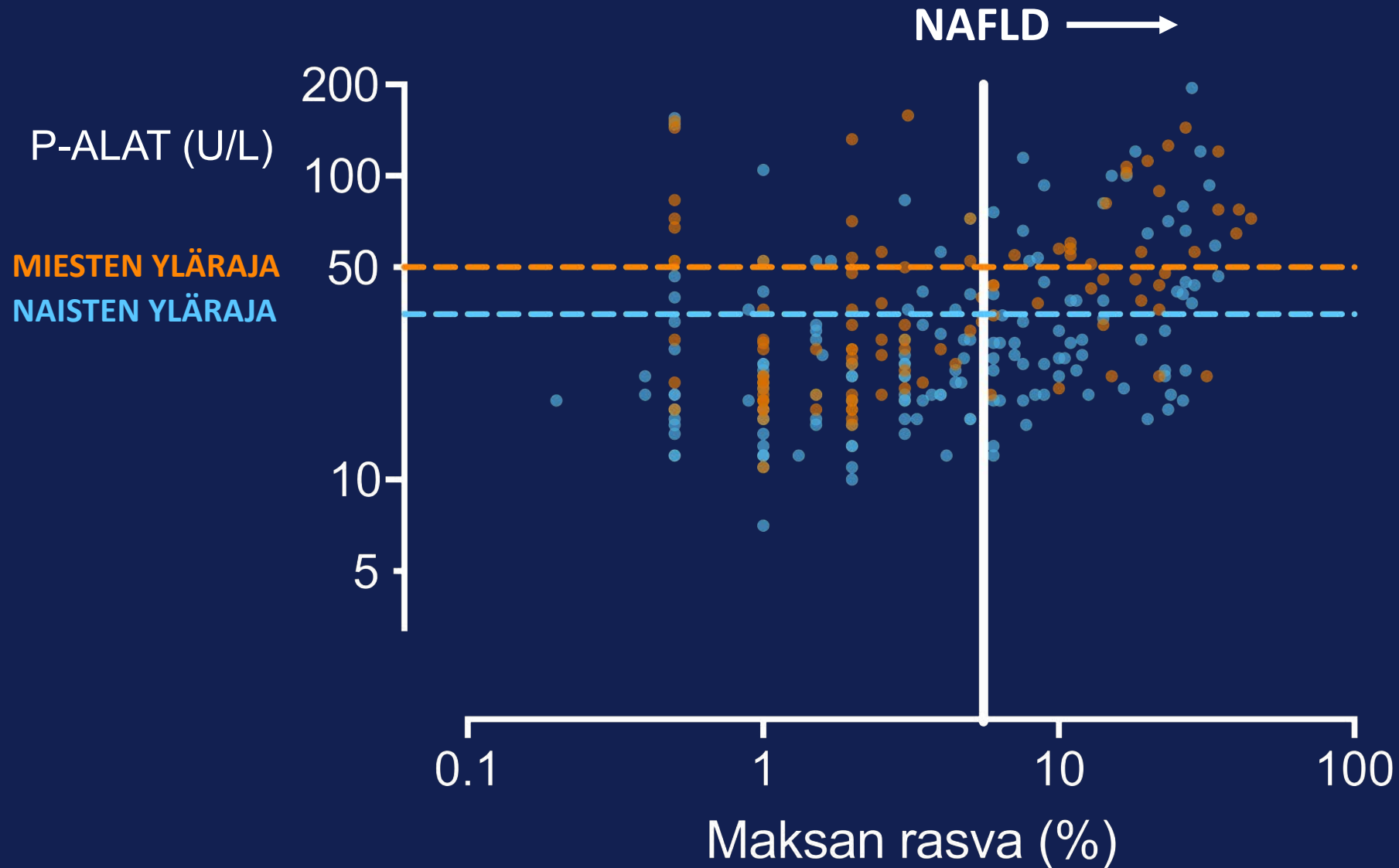
NAFLD on tavallisin kohonneiden maksaentsyymien syy

- 2766 45-74v Suomalaista – väestöpohjainen tutkimus

- Kohonneet maksaentsyymit 28 %:lla
 - 21 % ei-alkoholiperäinen syy
 - 7 % alkoholiperäinen syy



Yli puolella NAFLD-potilaista on normaalit ALAT ja ASAT



Mitä kannattaa etsiä?

Maksasairauden vaihe

NAFL

Metabolinen sairastavuus

Pelkkä rasvamaksa

- Hyvin yleinen väestötasolla
- Helppo epäillä (T2DM/obe)
- Maksakuolleisuus —/—
- Osa etenee¹ → seurataan

Steatohepatiitti ja varhainen fibroosi

- Ei löydy ilman biopsiaa
- Maksakuolleisuus —/↑
- Taipumus edetä fibroosiin
 - Aggressiivisempi hoito

Merkittävä (≥F2) ja edennyt (≥F3) fibroosi

- Taipumus edetä kirroosiin
- Taudinkulkua on mahdollista muuttaa interventiolla
- Epäily mahdollista kajoamattomin menetelmin
- Kuolleisuus ↑↑

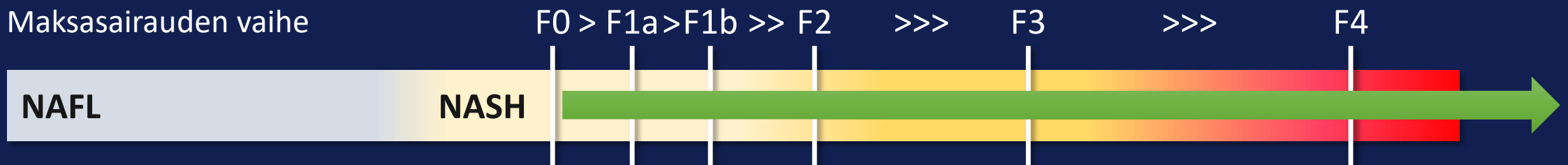
Kirroosi (F4)

- Kuolleisuus ↑↑↑
- Mahdollista löytää luotettavasti kajoamattomin menetelmin
- Komplikaatioiden (HCC, varikset) seuranta ja seulonta
- Etenemisen hidastaminen?

¹McPherson, Stuart, et al. 2015. *Journal of hepatology* 62.5: 1148-1155.

Mitä kannattaa etsiä?

Maksasairauden vaihe

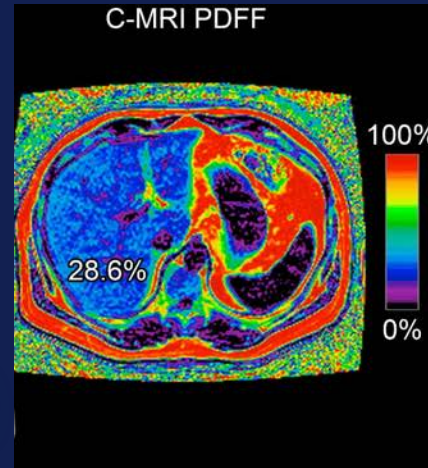
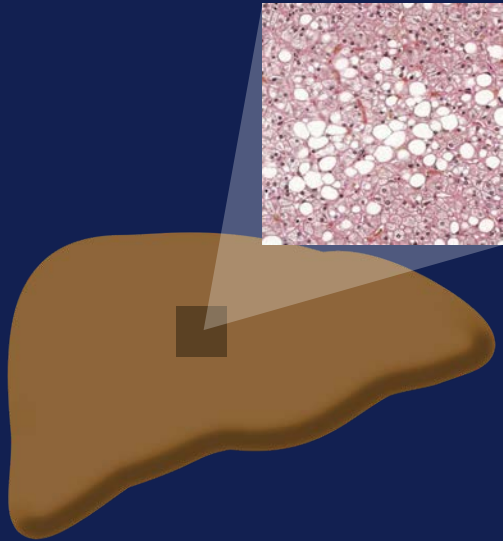


Halutaan löytää — ei työkaluja

Halutaan löytää — rajoitetut työkalut

Näitä käytännössä etsitään

Diagnostiset keinot



Maksabiopsia—gold standard

- ✓ Ainoa tapa diagnosoida NASH tai varhainen fibroosi
- ✓ Erotusdiagnostiikka
- ⊗ Kipu, komplikaatoriskit
- ⊗ Biopsia ei aina edustava
- ⊗ Patologioiden tulkintaerot

Kuvantamismenetelmät

- ⊗ UÄ tunnistaa vasta >20-30%:n rasvoittumisen
- ⊗ Normaali UÄ ei poissulje NAFLD:a tai kirroosia
- ✓ Elastografia (Fibroscan), F3-F4 herkkyys/tarkkuus ~90 %
- ✓ MRI-PDFF/MRE erittäin tarkkoja, huono saatavuus

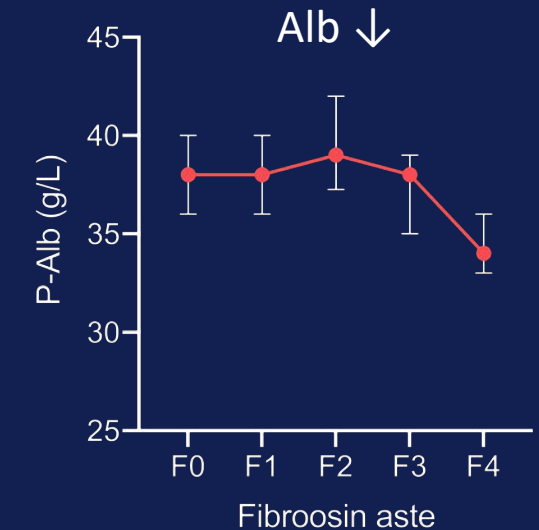
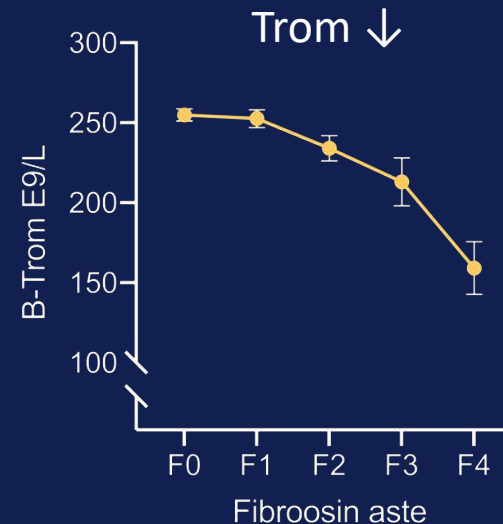
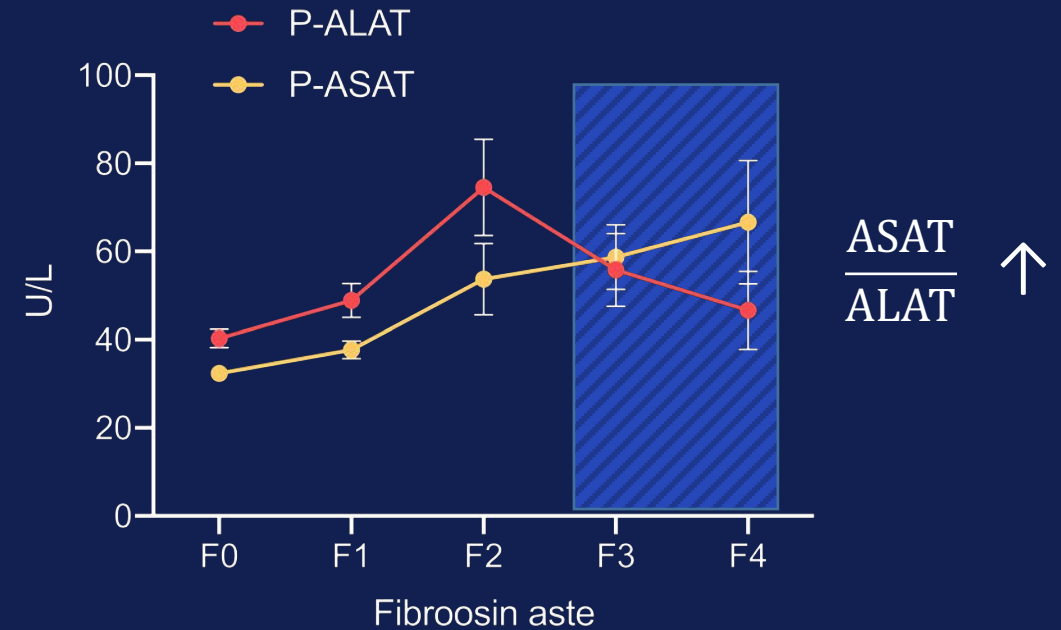
Fibroosin yhdistelmätestit

- ✓ Hyvä saatavuus, alhainen tai kohtuullinen hinta
- ✓ Poissulkevat edenneen fibroosin PTH-tasolla
- ⊗ Eivät tarpeeksi tarkkoja yksin, varmistus kuvantaen/biopsia
- ⊗ Ei NASH/varhainen fibroosi

Maksafibroosin yhdistelmälaskurit

Fibroosin aiheuttamat muutokset maksakemiassa, trombosyyteissä ja metabolisessa profiilissa

- + Hyvä saatavuus
- + Alhainen hinta
- + Korkea negatiivinen ennustearvo – poissulkevia
- Matala positiivinen ennustearvo – tarvitaan varmistustutkimus



Maksafibroosin yhdistelmälaskurit

	Matalampi raja-arvo	Korkeampi raja-arvo
	< 1.3*	> 2.67
Herkk.	74%	30%
Tarkk.	64%	94%

*2.0 kun yli 65-v.

Fibrosis-4 Index (FIB-4)

Muuttuja

Ikä

ALAT

ASAT

Trom

BMI

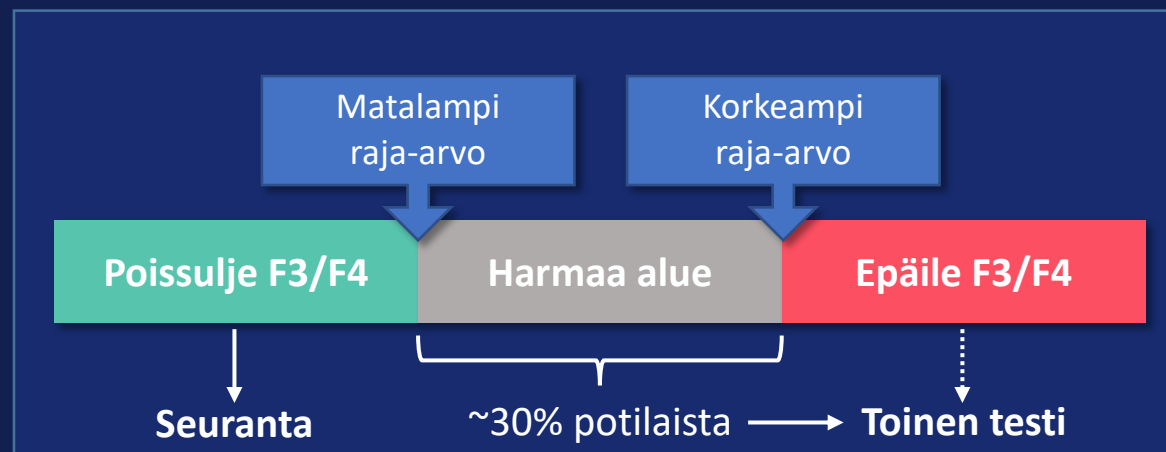
Alb

IFG/DM2

NAFLD Fibrosis Score (NFS)

	Matalampi raja-arvo	Korkeampi raja-arvo
	< -1.455*	> 0.676
Herkk.	76%	22%
Tarkk.	61%	94%

*0.12 kun yli 65-v.

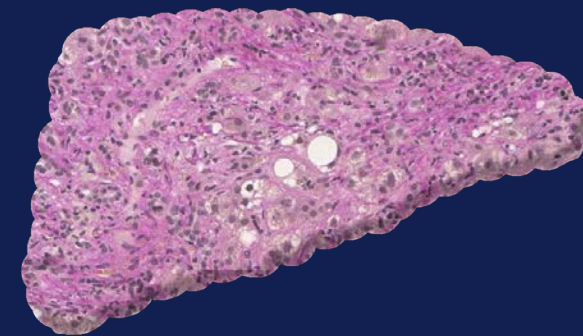


Ei-alkoholiperäinen rasvamaksatauti (NAFLD)

Käypä hoito -suositus

8.1.2020

Tavoitteena on perusterveydenhuollossa löytää ne potilaat, jotka ovat edenneen maksafibroosin riskissä



Jos potilaallasi on:

1. Tyypin 2 diabetes

TAI

2. MBO ja kohonnut ALAT

TAI

3. Rasvamaksa kuvantaen
ja NAFLD todennäköinen syy →

NAFLD on todennäköinen.
Pelkkää rasvamaksaa ei ole tarpeen etsiä.



Arvioi edenneen maksafibroosin riski
suoraan **fibroosilaskurin** avulla

Laske FIB-4

$< 1,30$
tai $< 2,0$ jos ikä $> 65v$

Pieni riski

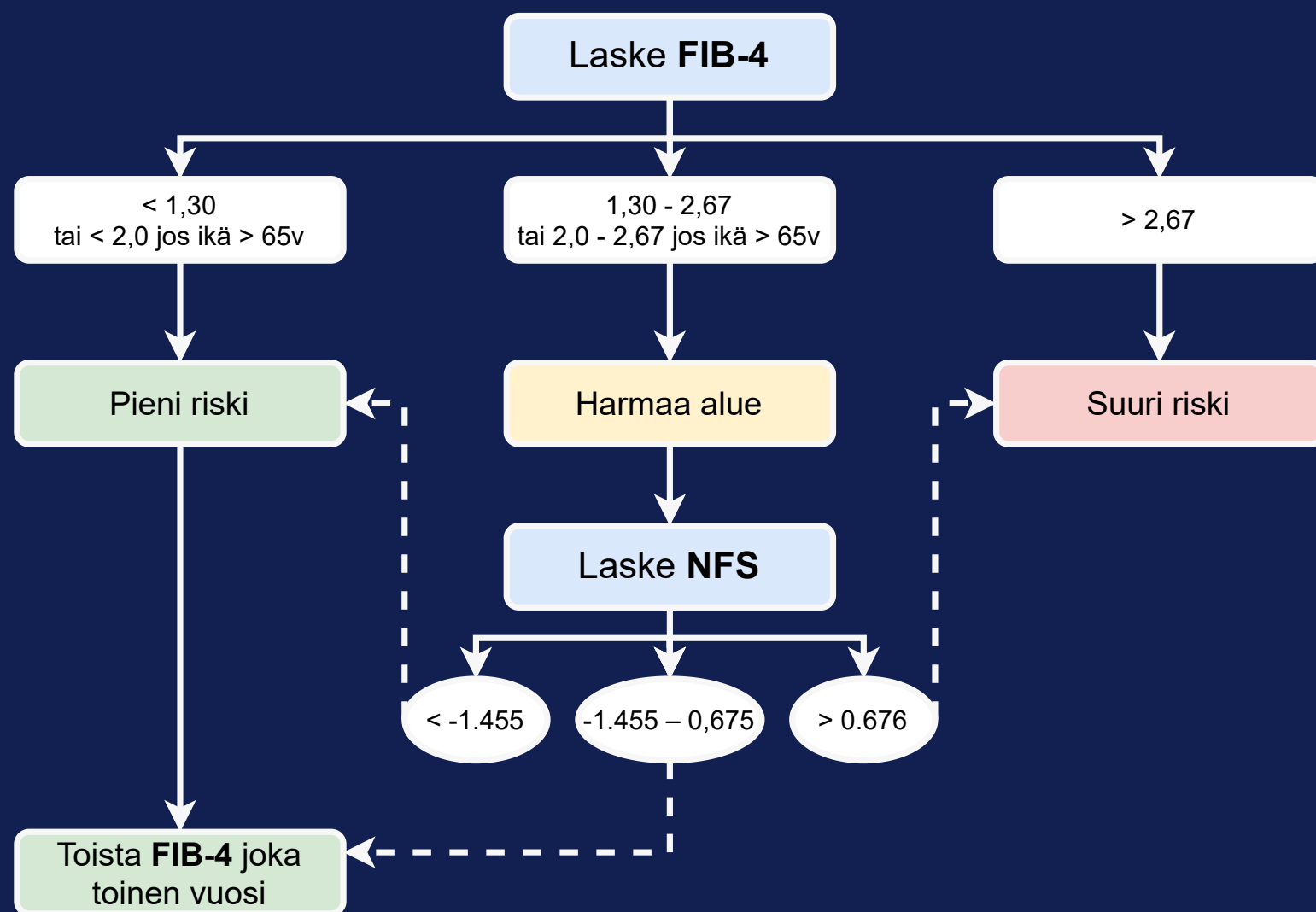
$1,30 - 2,67$
tai $2,0 - 2,67$ jos ikä $> 65v$

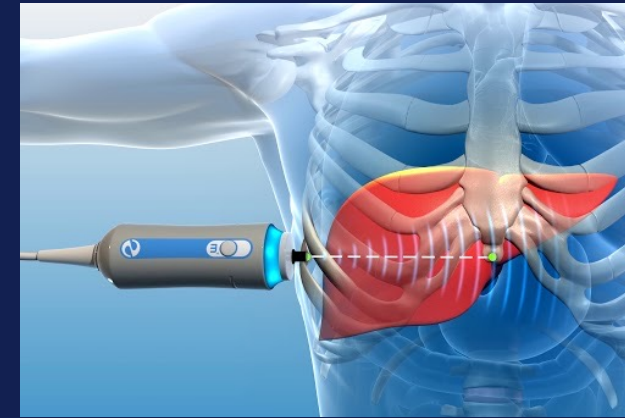
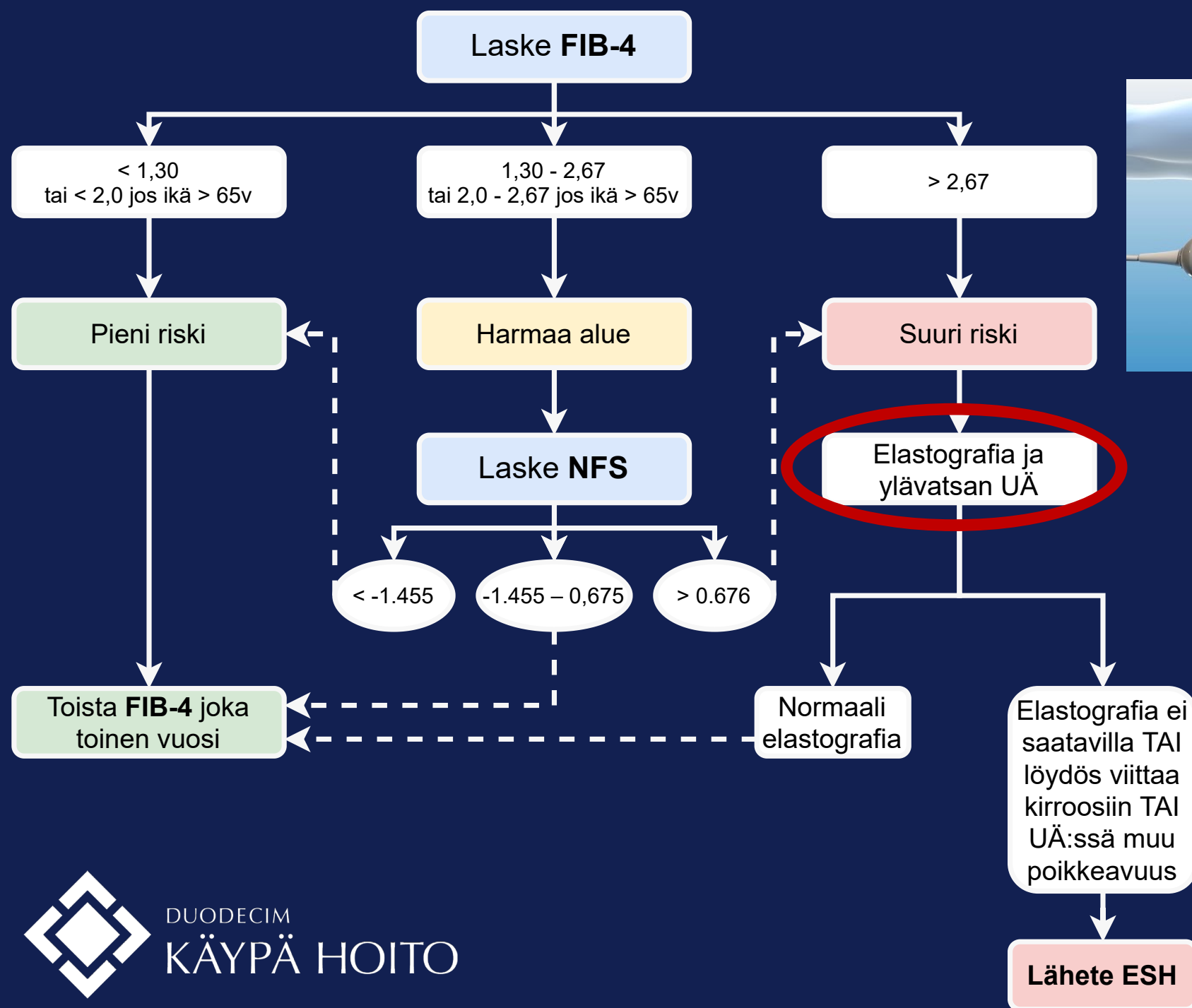
Harmaa alue

$> 2,67$

Suuri riski







- Elastografia (yl. FibroScan) tunnistaa ja poissulkee edenneen fibroosin varsin luotettavasti
- Nopea bedside-tutkimus (osalla obeeseista epäonnistuu)
- Tällä hetkellä useimmiten sisätautigastroenterologian pkl

Maksan rasvoittumisen syitä

- **Metabolinen oireyhtymä** tai **tyypin 2 diabetes** (NAFLD)
- Suuren riskin rajan ylittävä **alkoholinkäyttö** (♂ 30 g/vrk ♀ 20 g/vrk)
- **C-hepatiitti, B-hepatiitti**
- **Lääkkeet** (metotreksaatti, glukokortikoidit, tamoksifeeni, amiodaroni, estrogeenit, antiretroviraalinen lääkitys)
- **Harvinaisia**: autoimmuunisairaudet, hemokromatoosi, Wilsonin tauti, psoriaasi, apoproteiini B:n puute, hypotyreoosi, nälkiintyminen, parenteraalinen ravitseminen, runsas keskipitkäketjuisten rasvahappojen käyttö, HIV
- **Mikrovesikulaarisen steatoosin syitä**: lääkkeet (valproaatti, tetrasykliini), raskaus

Etiologiset tutkimukset ennen ESH

- **MBO tunnistettu** (BMI, verenpaine, lipidit, paastoglukoosi, HbA_{1c})
- **Alkoholin riskikäyttö tunnistettu** (AUDIT, P-GT, -CDT, -PEth)
- **Anamneesi** (kirroosin sukurasitus, lääkkeet, hormonivalmisteet, luontaistuotteet)
- **Kliininen status** (hämähäkkiluomet, palmaarieryteema, ikterus, askites, lihaskato)
- **Ylävatsan UÄ** sekä elastografia, jos saatavissa
- **Laboratoriokokeet** soveltuvin osin
 - Fibroosiriskin selvittämiseksi: FIB-4 (ALAT, ASAT, Trom) / NFS (edelliset + Alb)
 - Maksan toimintakapasiteetin selvittämiseksi: Bil, Alb/Prealb, TT/INR
 - Virushepatiittien poissulkemiseksi: HCVAb, HBsAg

Fibroosilaskurit laboratorion kautta

- FIB-4 ja NFS tilattavissa suoraan useimmista sairaalalaboratorioista esim. HUSLAB
Pt-FIB-4 21799
Pt-NFS 21940
- NFS:n osalta pitää syöttää pituus, paino ja onko DM2/IFG
- Myös internet-laskurit

FIB4-laskuri		HUSLAB 	
Tutkimus	Potilaan ikä ja tulokset	Tyhjennä	
Ikä		vuotta	
P -ASAT		U/l	
P -ALAT		U/l	
B -Trom		$\times 10^9/l$	
FIB4- indeksi		Tulosalue	Tulkinta 35-65 vuotiailla
		< 1,30	Merkittävä fibroosi epätodennäköinen
		1,30 – 2,67	"Harmaa alue"
		> 2,67	Merkittävä fibroosi todennäköinen

<https://huslab.fi/laskurit/FIB4/index.html>

<https://huslab.fi/laskurit/NFS/index.html>

10 %:n laihdutus voi parantaa rasvamaksan

Painon pudotus (%)		5 %	7 %	10 %
NASH:n resoluutio	10 %	26 %	64 %	90 %
Fibroosin väheneminen	45 %	38 %	50 %	81 %
Rasvamaksan paraneminen	35 %	65 %	76 %	100 %
Niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat painonpudotustavoitteen (%)	70 %	12 %	9 %	10 %

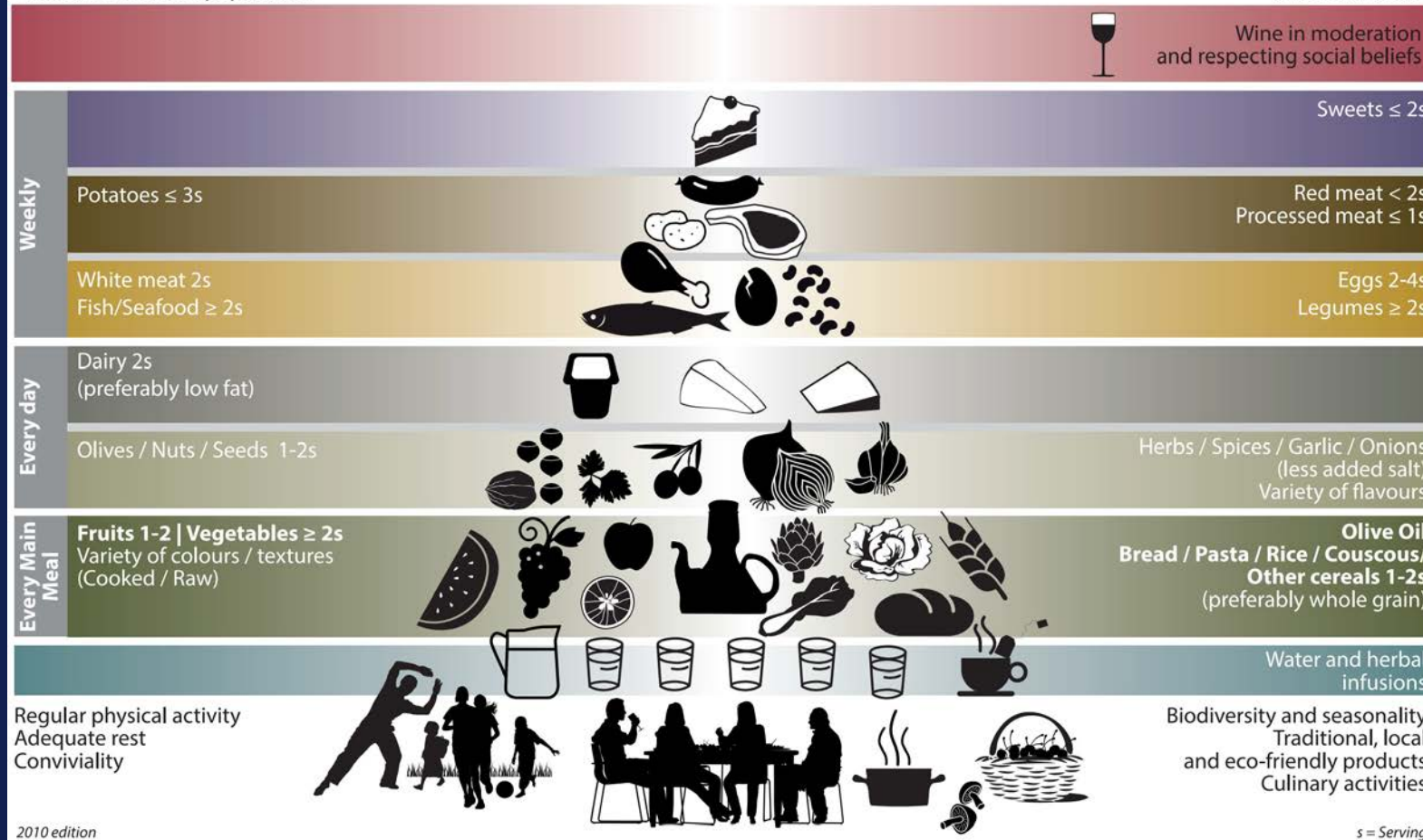
NASH = non alcoholic steatohepatitis = ei-alkoholista johtuva steatohepatiitti

Välimerellinen ruokavalio on maksaystävällinen

Mediterranean Diet Pyramid: a lifestyle for today

Guidelines for Adult population

Serving size based on frugality
and local habits



Rasva 30–40 E%
Hiilihydraatti 40 E%



Tyydyttynyt rasva
Nopeat sokerit

Hoidon kulmakivet

Laihdutus, tavoite 5-10 %/v

Lihavuuslääkkeet

Elintapainterventio

Lihavuuskirurgia



Harkitse lähetettä obe-PKL, jos
kriteerit täyttyvät ja $\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$

Metabolisten riskitekijöiden hoito

Verenpainetauti

Dyslipidemia

Diabetes

Uniapnea

ACE:n estäjät
ATR:n salpaajat

Statiinit

Metformiini
SGLT2-estäjät
GLP1-analogit

CPAP



"Spesifinen" lääkehoito (ei virallista indikaatiota)

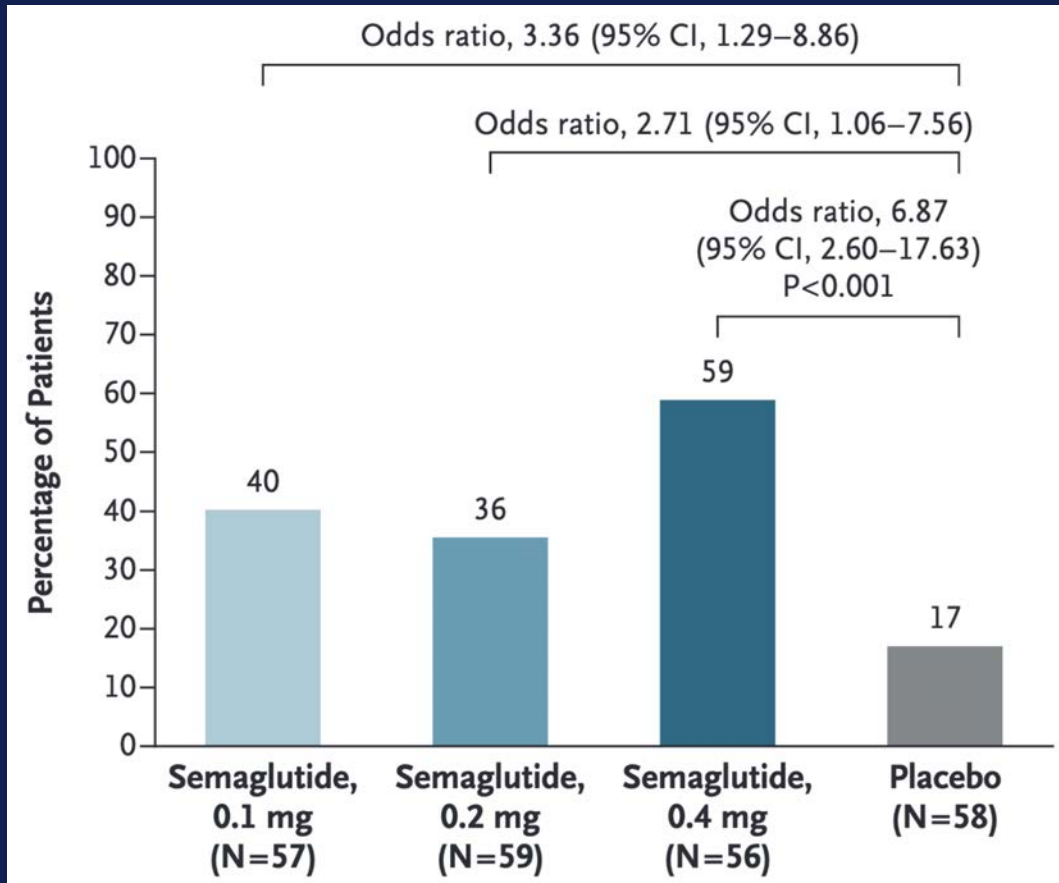
E-vitamiini
800 IU/vrk

Harkinta ESH:ssa, jos
NASH ja $\geq \text{F2}$ fibroosi

Pioglitatsoni
30-45 mg/vrk

Semaglutidilla suotuisa vaikutus NASH:iin

NASH-resoluutio ilman fibroosin pakenemista, %



- Faasin 2 tutkimus, jossa 320 potilasta
 - 230:lla F2–F3 fibroosi biopsiassa
- 72 viikkoa s.c. semaglutidi päivittäin vs. placebo
- NASH parani semaglutidilla enemmän, fibroosiin ei vaikutusta

TAKE HOME

1. **Epäile NAFLD:a** erityisesti potilailla, joilla on T2DM tai rasvamaksa kuvantaen (+ obe/T2DM/MBO)
2. **Arvioi fibroosiriski** laskemalla FIB-4 ja tarvittaessa NFS
3. Matalan riskin potilaalla hoida riskitekijöitä, motivoi laihduttamaan, **toista FIB-4/2-3v**
4. Ohjaa korkean riskin potilaat **elastografiaan tai lähetä maksapoliklinikalle**

