



TARTU ÜLIKOOL

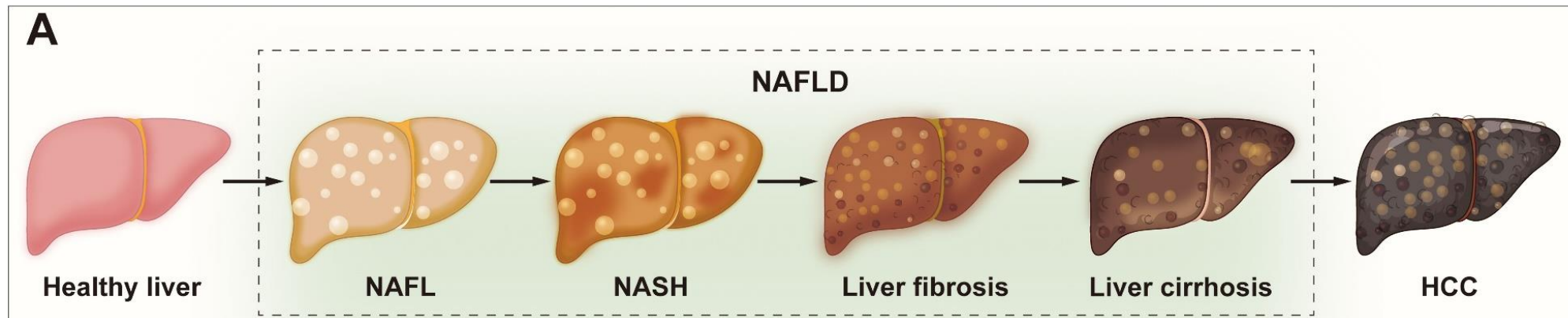
Maksarasvõve diagnoosist maksasiirikuni

Kalle Kisand

ELMÜ üldkoosolek, 5.aprill 2024

Teema olulisus

- Metaboolse-düsfunksiooniga seotud steatootiline maksahaigus (MASLD) on üks kolmest juhtivaist kroonilisest maksahaigusest maksa alkoholtõve ja C-hepatiidi kõrval.
- MASLD kulu ajalisel järgnevateks avaldusvormideks on maksasteatoos → steatohepatiit (MASH) → erinevate raskusastmetega (F0–F4) maksafibroos → maksatsirroos (10-15% MASH-ist 5-10 aastaga).
- MASLD levimus ja olulisus tõuseb.





Uus AASLD maksahaiguste nomenklatuur

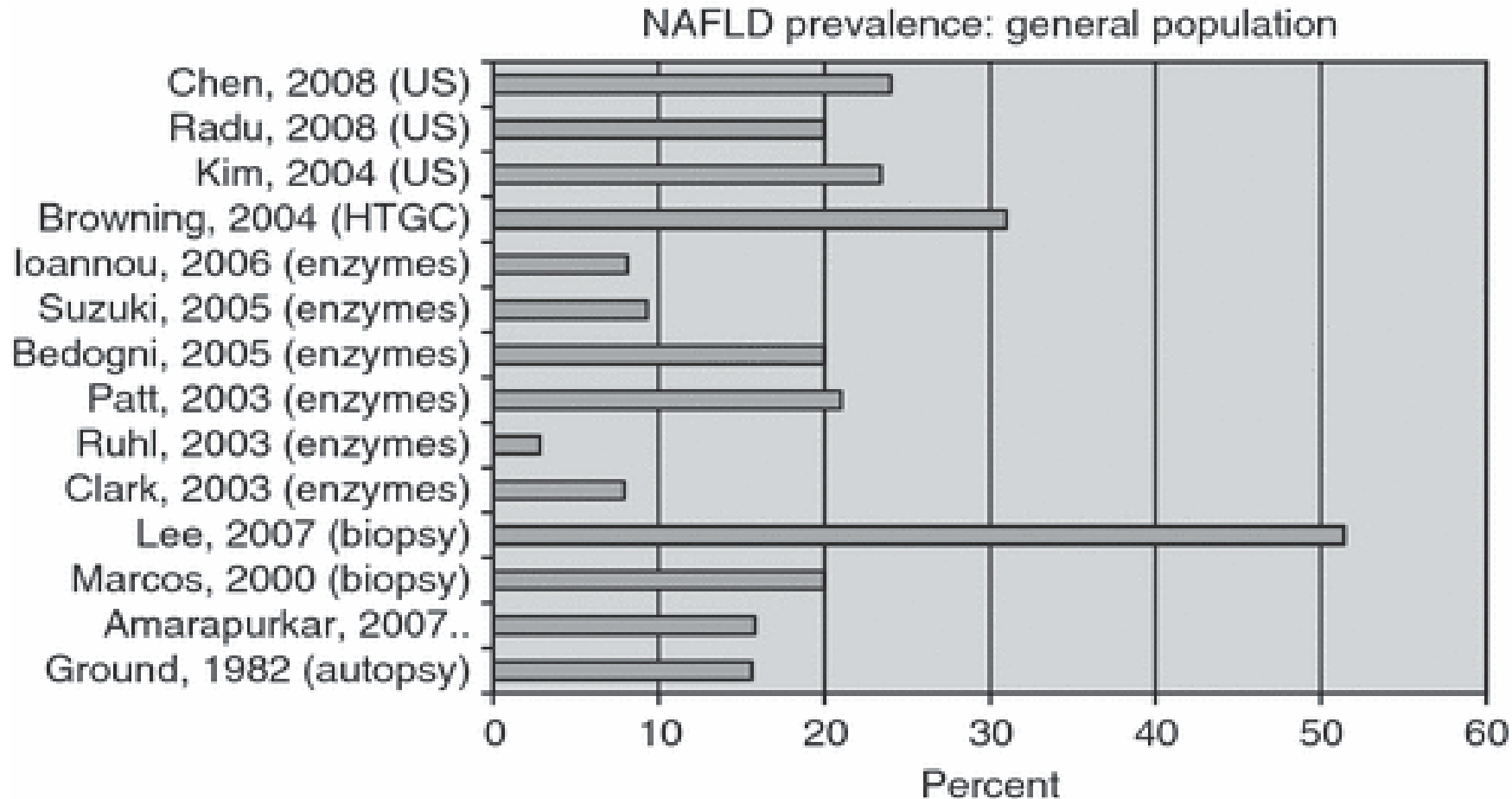
(Ameerika Maksahaiguste Uuringute Ühing – juuni 2023)

- **SLD** (steatootiline maksahaigus): see termin toimib üldise kategooriana, mis hõlmab rasvmaksa (>5-10% rasva) erinevaid põhjuseid.
- **MASLD** (metaboolse düsfunktsiooniga seotud steatootiline maksahaigus), asendab terminit NAFLD. MASLD hõlmab maksa SLD patsiente, kellel on samuti vähemalt üks viiest kardiometaboolsest (metaboolse sündroomi) riskifaktorist.
- **MetALD**: SLD patsiendid, kes tarbivad nädalas suuremas koguses alkoholi (naistel >140 g nädalas ja meestel >210 g nädalas).
- **ALD** (alkohoolne maksahaigus) – alkoholi kuritarvitamisest tekkinud maksahaigus (350/420 g nädalas)
- **MASH** (metaboolse düsfunktsiooniga seotud steatohepatiit): asendab termini NASH (mittealkohoolne steatohepatiit).
- Krüptogeenne SLD: viitab juhtudele, mille põhjus ei ole alkohol ja/või metaboolsete häirete näitajad puuduvad.

Rasvmaksa levimus paljudes populatsioonides on väga kõrge!

- Levimus täiskasvanutel: 6.5%-33% (maailmas)
- Hispaanias (UH-ga) - 25.8% (33.4% M; 20.3% N)
- Levimus lastel: ~10% lastest (USA)
- MASH: 2-5% elanikkonnast, aga juba 20% rasvunudest
- MASH on juba praegu maksa siirdamise oluline põhjus

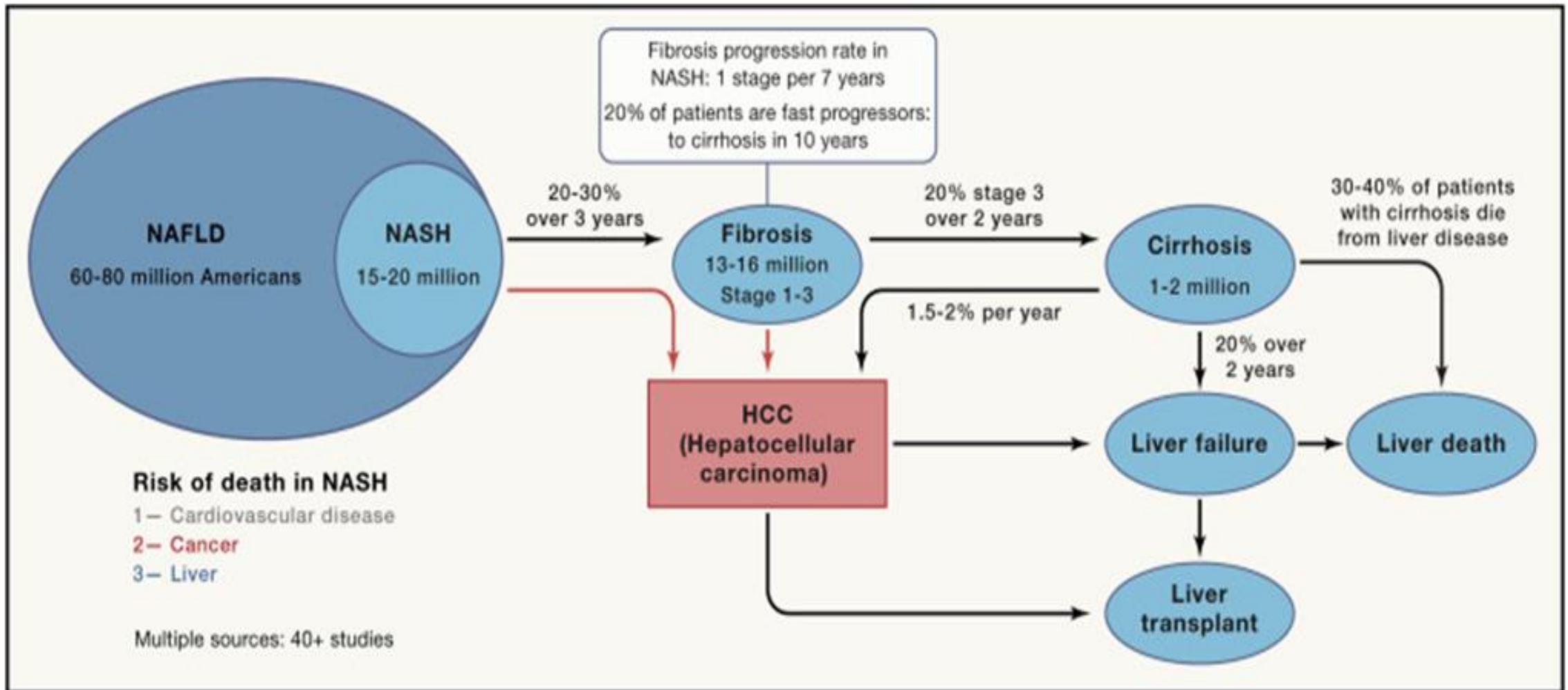
NAFLD on hiiliva kuluga ja aladiagnoositud



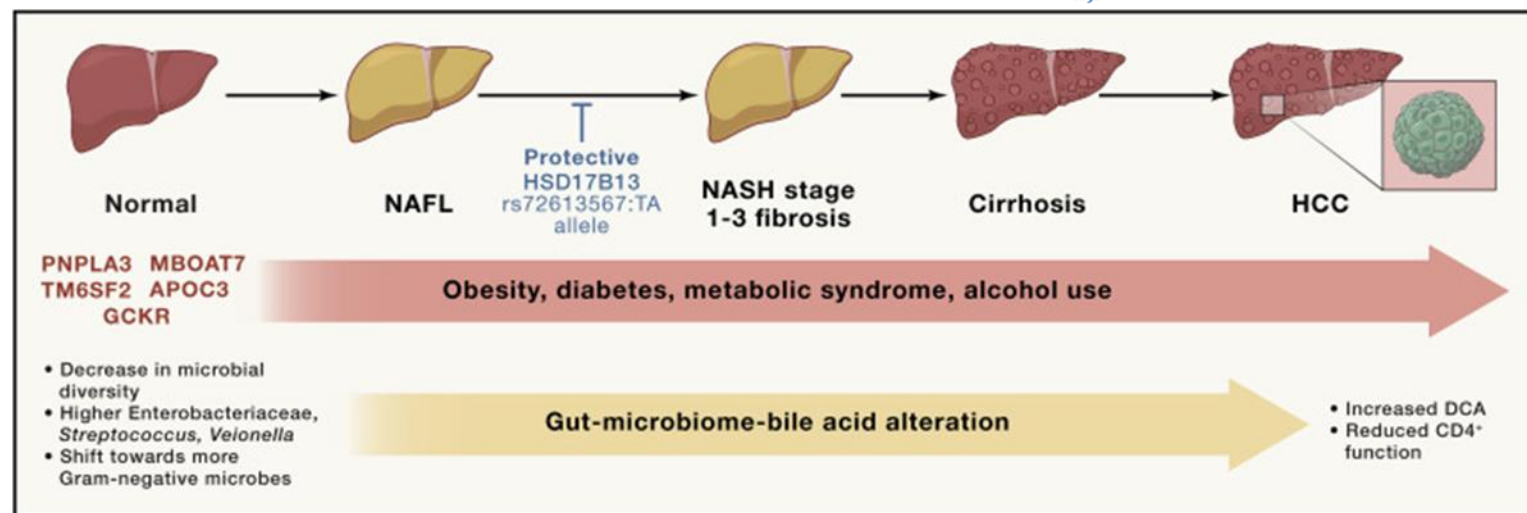
MASLD riskifaktorid

- Meessugu (OR = 2.34, 95% CI: 1.57-3.49)
 - Vanus (OR = 1.04 aasta kohta, 95% CI: 1.02-1.05)
 - Metaboolne sündroom (OR = 2.19, 95% CI: 1.29-3.72)
 - Insuliini resistentsus (T2D) (OR = 6.00, 95% CI: 3.43-10.5)
 - ALAT tõus (OR = 4.21, 95% CI: 2.23-7.95).
-
- HIV ja HAART? (da Cunha et al 2015; Dekkers et al 2018)
 - IBD (OR = 2.71, 95%CI: 1.05-7.01, riskifaktor kõhnadel) (Martínez-Domínguez et al 2023)
 - Kroonilised neeruhaigused (OR =1.37, CI: 1.20–1.53) (Mantovani et al 2020)

MASLD kui haiguseisundite kontiinum



MASLD pärilikud ja keskkonna faktorid



Pärilikkus 35%–61%;

PNPLA3 I148M (OR=12), jt.

Geeniekspressiooni regulatsiooni häired:

- Epigeneetilised muutused
- miRNA (geeniekspressiooni häired)

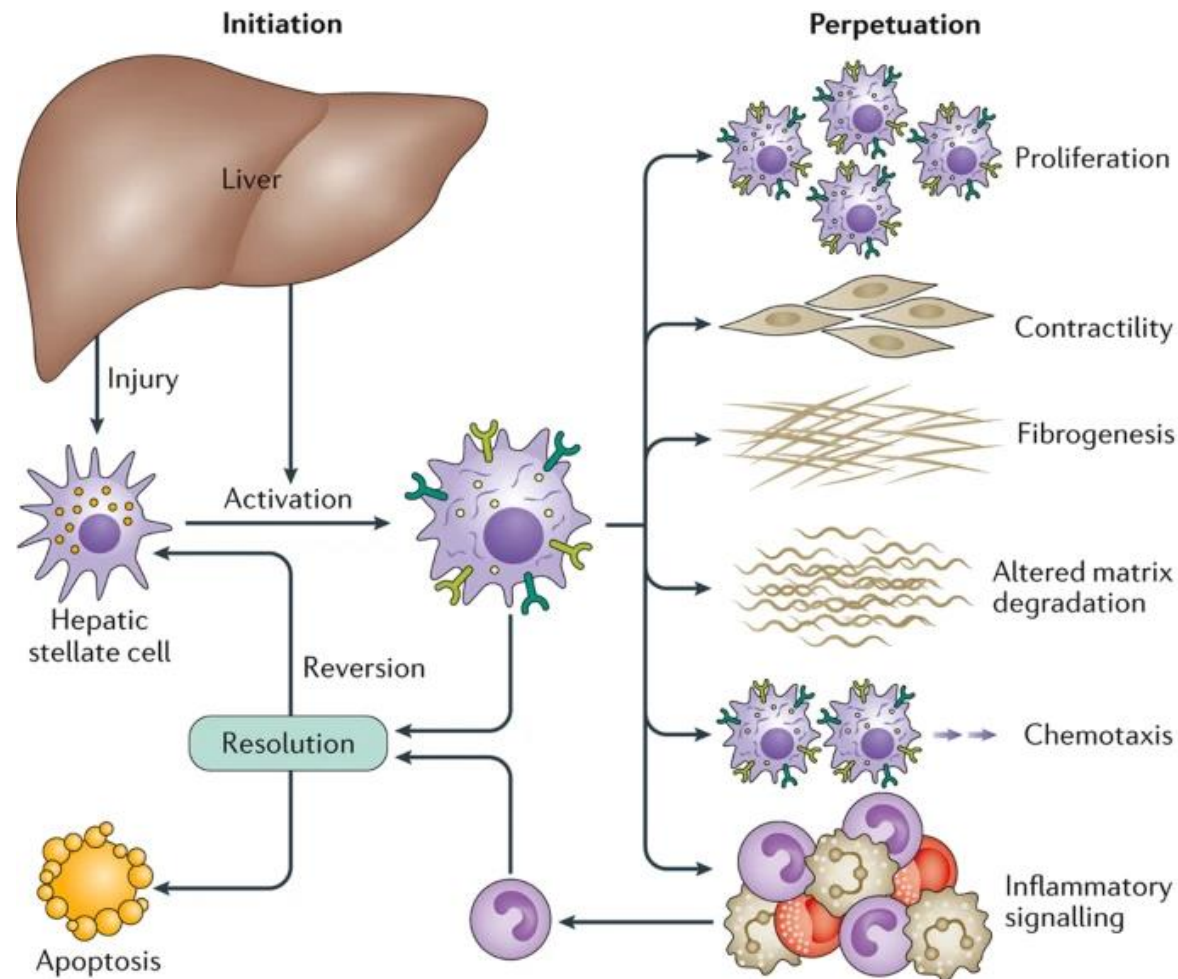
Ülekaal (dieet)

Alkohol

Maksatoksilised ained

Mikrobioomi muutused

MASLD patogeneesisist: Maksastellaarrakkude (HSC) aktivatsioon



Fibroosi patogeneesis MASLD ja MASH puhul

Visceral adipose signals

- Adipokines
- Fatty acids

Microbiome-derived signals

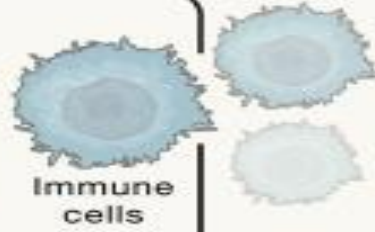
- PAMPS / DAMPs
- Bile acids

Hepatocyte signaling

- Nuclear receptors
- Insulin signaling
- Mitochondrial dysfunction
- Lipogenesis
- PNPLA3
- HSD17B13



Steatotic hepatocyte



Immune cells

Inflammatory cell signals

- Chemokines
- Cytokines

Fibrogenic injury signals from hepatocytes

- Reactive oxygen species
- Free cholesterol
- Indian hedgehog
- Osteopontin via Notch
- Advanced glycation end products
- Interleukin-11



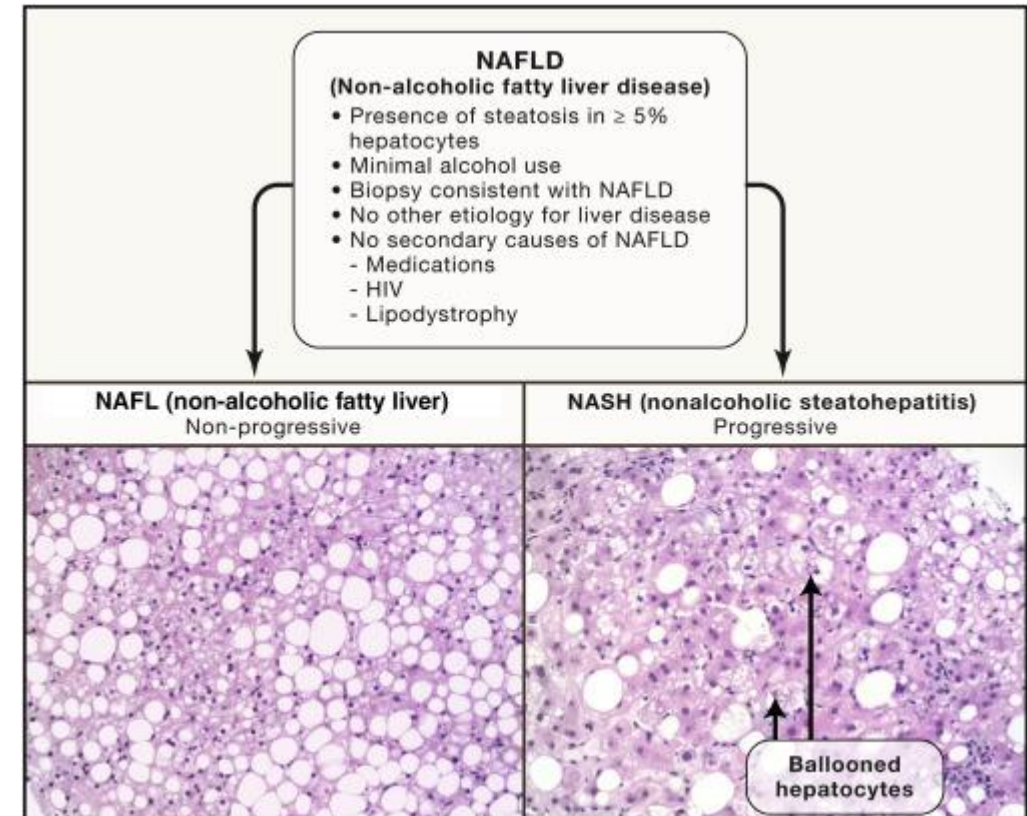
Activated stellate cell

Hepatic stellate cell responses to fibrogenic signals

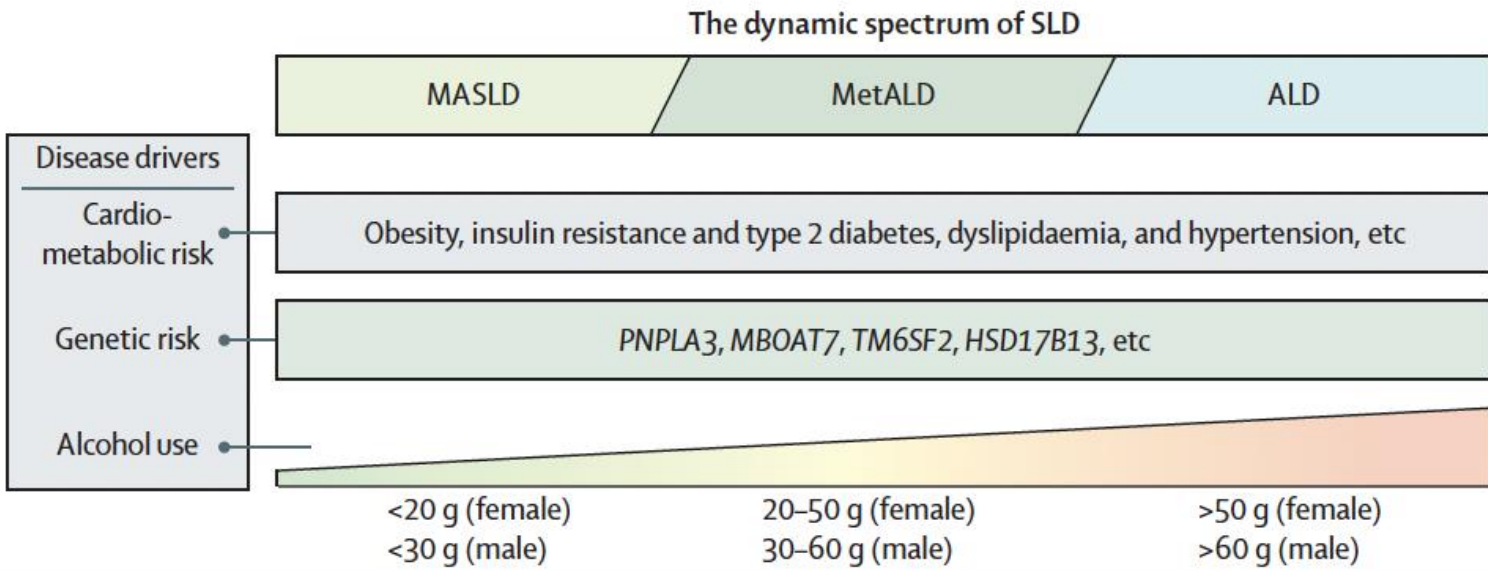
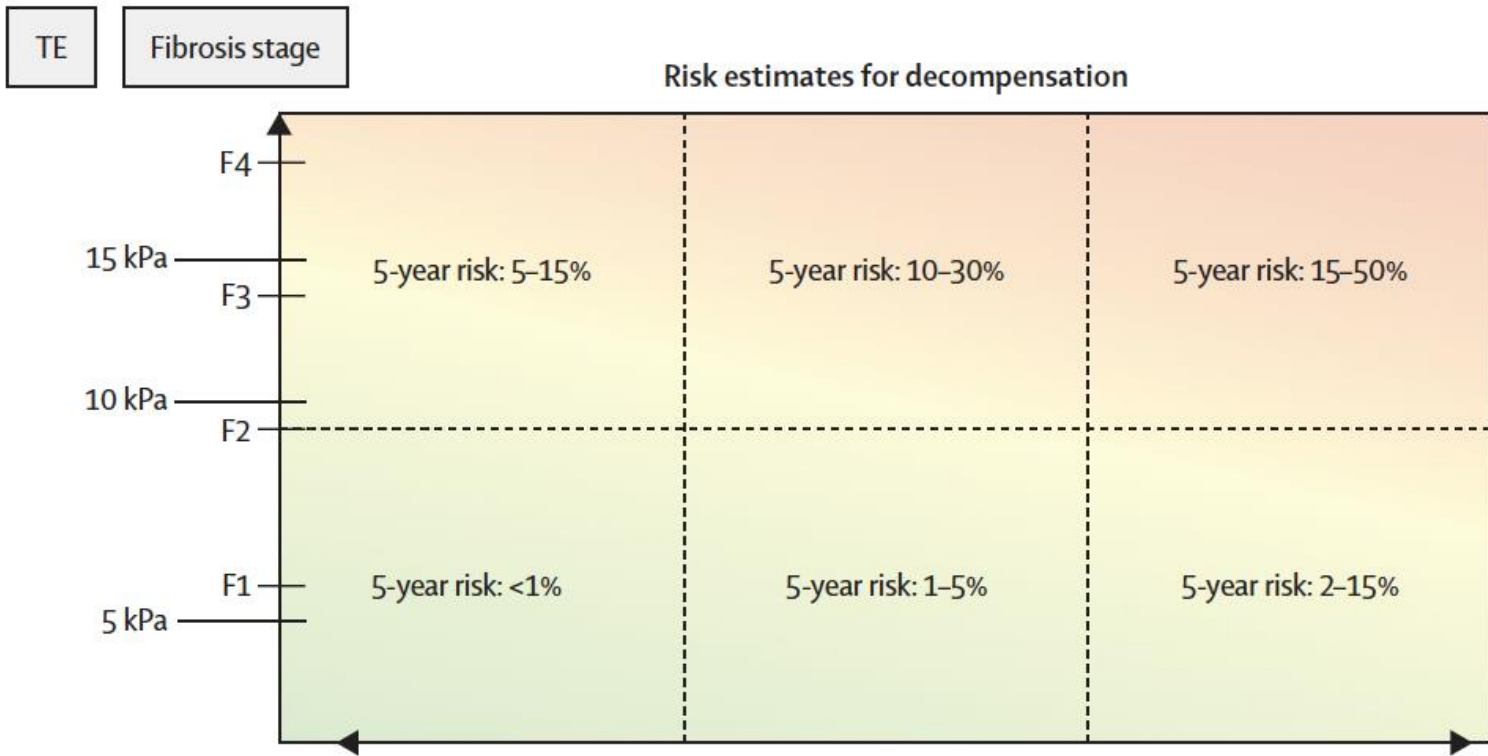
- Cannabinoid signaling
- ER stress
- Senescence
- Inflammasome activation
- Epigenetic changes
- Fibrogenesis / ECM production
- Yap/Hippo activation
- Autophagy

MASLD diagnostika

- „Kuldstandard“ - maksabiopsia histoloogiline uurimine (Kleiner et al 2005), võimaldab hinnata põletikulist aktiivsust ning steatoosi- ja fibroosiastet maksakoes, kuid meetodi kasutamist piirab tema invasiivsus.
- Maksarasvtõve **mitte-invasiivseks hindamisviisid**:
 - **Ultraheliuuring**, kus maksasteatoosile viitab hüperehhogeenne maksastruktuur ja maksakoe vaskulaarjoonise muutus.
 - **Elastograafia** (ultrahelil või MRI põhinev). Meetodi puuduseks on suur töömaht, spetsiaalaparatuuri olemasolu ja hind
 - **Skoorid** (labor+muud näitajad)



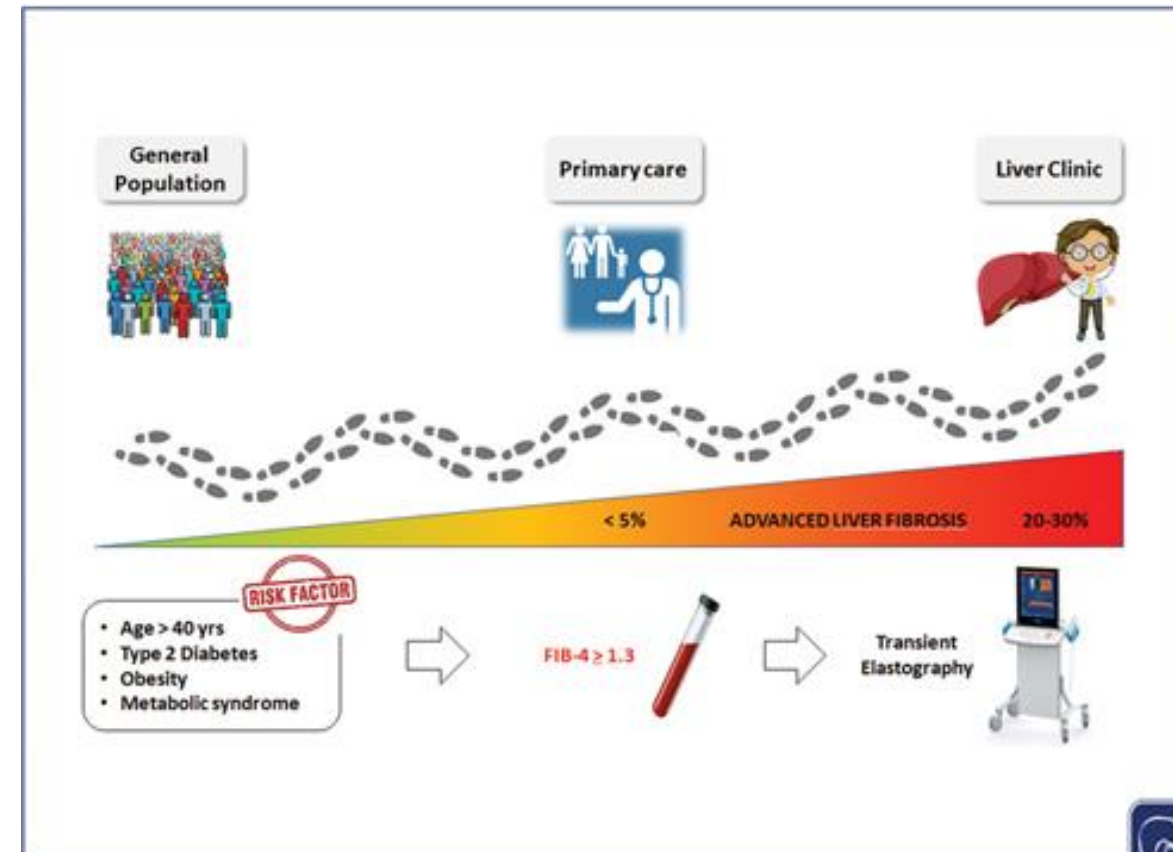
SLD dünaamiline spekter



Noninvasive Algorithms for the Case Finding of “At-Risk” Patients with NAFLD

Laurent Castera , Jérôme Boursier 2022

- Fookus peaks muutuma ebanormaalsete maksaanalüüsidega patsientidelt „MASLD riskiga patsientidele”, nimelt metaboolsete riskifaktoritega patsientidele, nagu rasvumine ja T2DM jt.



Mitteinvasiivsed skoorid MASLD ja fibroosi diagnostikaks (A)

- Mitteinvasiivsed hindamisviisidest sobilikumaks (hinna, kasutuslihtsus, kättesaadavus) võiks olla fibroosi ja steatoosimäära näitavad skoorid.
- Enimkasutatavad skoorid on:
 - **Steatoosi skoor HSI** (ingl *Hepatic Steatosis Index*) – [vanus, ASAT, ALAT, trombotsüütide hulk (Tr)]
 - **FIB-4 fibroosiskoor** (ingl *Fibrosis-4 Score*) – [vanus, ALAT, ASAT, Tr]
 - **NFS fibroosiskoor** (ingl *NAFLD Fibrosis Score*) – [vanus, KMI, ASAT, ALAT, Tr, fGluc, Alb).

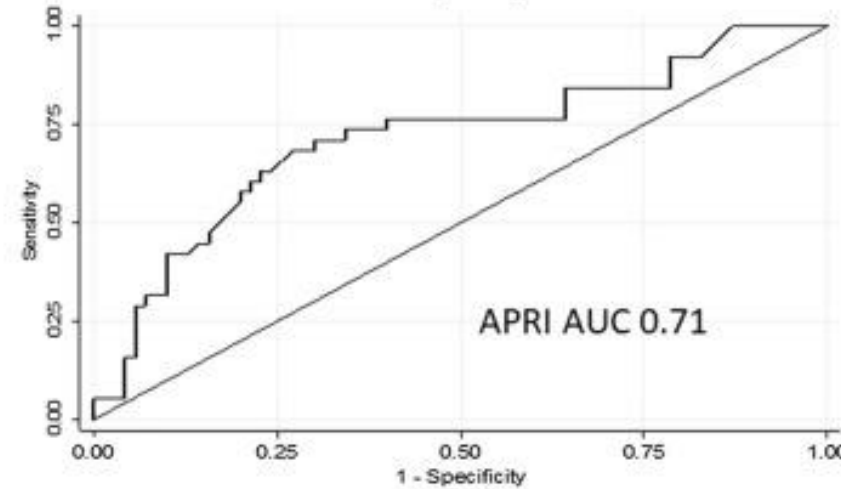
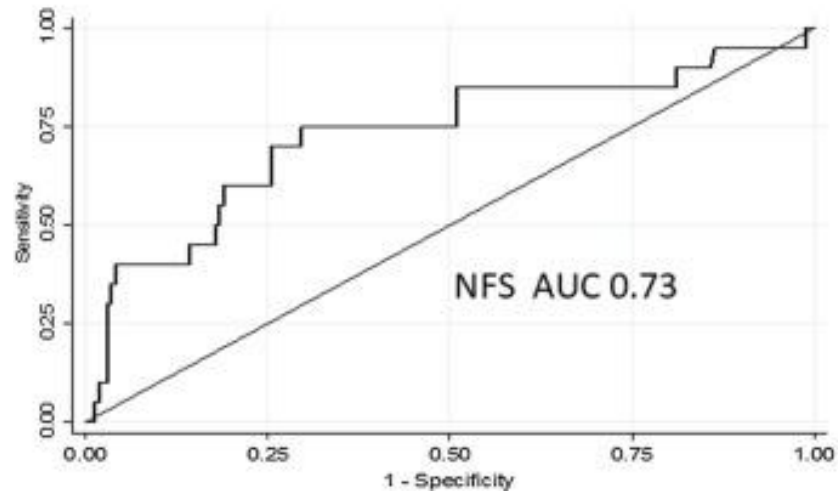
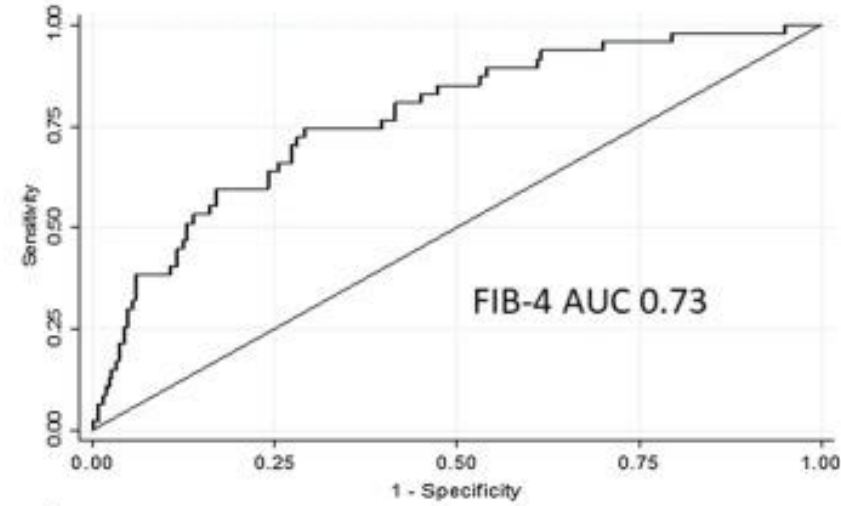
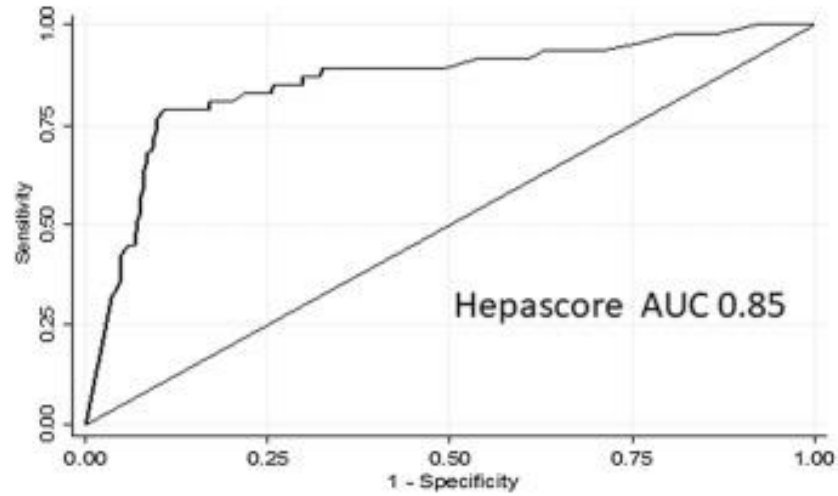
Mitteinvasiivsed skoorid MASLD ja fibroosi diagnostikaks (B)

Lisaks on palju teisi skooore:

- LAP (Lipid Accumulation Product) (vööümberrmõõt, fTG)
- FLI (Fatty Liver Index), (KMI, vööümberrmõõt, TG, GGT)
- APRI (ASAT-platelet ratio index)
- BARD (ASAT/ALAT, DM, KMI)
- ELF test (hüaluroonhape, TIMP-1, PIIINP)
- Hepascore (vanus, sugu, α 2-makroglobuliin, hüaluroonhape, bilirubiin, GGT)
- FibroTest (α 2-makroglobuliin, haptoglobiin, apoA1, bilirubiin, GGT, vanus, sugu)
- CPN-CD (Clinical Prediction Tool for NAFLD in Crohn's Disease)
- Jt.....

Area Under the Receiver Operating Characteristics Curves for non invasive fibrosis models

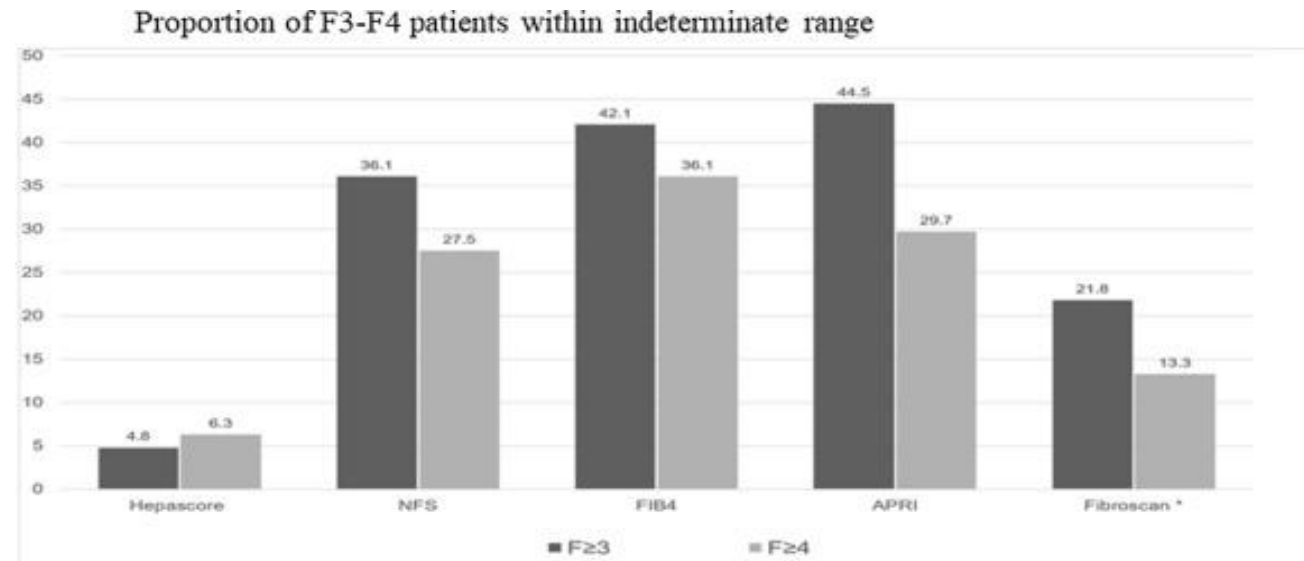
Cirrhosis



Comparative Accuracy of Clinical Fibrosis Markers, Hepascore and Fibroscan® to Detect Advanced Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Bertot et al 2023

- 34 uuringu metaanalüüs
- F3/4 tuvastamiseks AUC = 0,75–0,80.
- PPV 55–67% ja NPV 89–93%
- Probleemiks on suur „halli ala“, kus otsust on keeruline teha
- Hepascore'il on suurem täpsus ja madalam määramatu vahemik kui lihtsatel seerumi fibroosi testidel ning suurem täpsus kui Fibroscan® rasvunud inimestel.



Indeterminate area:
 Hepascore: 0.60-0.80
 NFS: -1.455 – 0.676
 FIB-4: 1.30-2.67
 APRI: 0.5-1.5
 Fibroscan: 8.0-12.0

	Proportion of cohort within indeterminate area n (%)	Proportion of patients with advanced fibrosis within indeterminate area n (%)	Proportion of patients with liver cirrhosis within indeterminate area n (%)
Hepascore	12/271 (4.4)	4/83 (4.8)	3/47 (6.3)
FIB-4	90/271 (33.2)	35/83 (42.1)	17/47 (36.1)
APRI	85/271 (31.3)	37/83 (44.5)	14/47 (29.7)
NAFLD-FS	129/271 (47.6)	30/83 (36.1)	13/47 (27.5)
Fibroscan*	45/125 (36.0)	7/32 (21.8)	2 /15 (13.3)

* Results estimated in 125 patient with reliable LSM values.

Cost-comparison analysis of FIB-4, ELF and fibroscan in community pathways for non-alcoholic fatty liver disease

Srivastava et al 2019

Meetod	Dgn paranemine (võrreldes standardiga)	Maksa biopsia vähenemine	Esmatasandilt hospitali suunamise vähenemine	Kulud (ühe avastatud F3/4 fibroosi kohta)	Totaalne büdžeti vähenemine
Standard	-			£25,543	-
FIB-4 „hallis tsoonis“ → ELF	14%	37%	70%	£8932	25.2%
FIB-4 „hallis tsoonis“ → elastograafia	18%	33%	67%	£9083	22.7%
ELF	29%	30%	56%	£9487	15.1%
Elastograafia	37%	15%	43%	£10,351	4.0%

NAFLD pilootprojekt



TARTU ÜLIKOOL

- Pilootuuringus selekteeriti aastail **2015-2019** TÜK Sisekliiniku gastroenteroloogia osakonnas olnud patsientide elektroonilistest haiguslugudest **373** haiguslugu RHK-10 diagnoosikoodiga **K76.0** („mujal klassifitseerimata rasvastunud maks“).
- Kuna üks patsient võis olla korduvalt nii haiglas kui ambulatoorsel vastuvõtul, siis lõplik valim moodustus **145 uuritavast**
- Välistati maksa alkoholtõbi ja/või liigne alkoholikasutus (meestel vastavalt ≥ 30 g päevas ja naistel ≥ 20 g päevas).
- Arvutati FIB-4, NFS ja HSI ning analüüsiti nende diagnostilist väärtust.



Tulemused 1

- MASLD patsientide keskmine vanus oli 57 ± 14 a (NB! 15% < 40 a).
- Patsientidest 30% ülekaalulised ja 57% rasvunud (NB! 13% normkaalus, aga metaboolse sündroomi sümptom(id)).
- Naisi 56%.
- Haigetest 29%-l ei ületanud ALAT ja 49% ASAT vastavaid referentsväärtuseid.
- 70 patsiendil (48%) oli tehtud maksabiopsia.
- Maksasteatoos kõigis biopsiates - ulatus 5% - 100% (mediaan 70%).
- Fibroos esines 60% biopsiates: F1/2 (83%) ja F3/4 (17%).



Tulemused 2

FIB-4 (>3.25/<1.45):

43% (madal) tundlikus raske maksafibroos (F3/4) avastamisel (PPV 50%)

91% (kõrge) spetsiifilisus F3/4 välistamisel (NPV 89%)

NFS (>0.67/-1.45):

29% (madal) tundlikus raske maksafibroos (F3/4) avastamisel (PPV 50%)

94% (kõrge) spetsiifilisus F3/4 välistamisel (NPV 87%)

HSI (>36/<30):

88% (kõrge) tundlikus MASLD avastamisel

98% (kõrge) spetsiifilisus MASLD välistamisel

FIB-4 ja NFS korrelatsioon tugev ($\rho=0.74$; $P=2.2 \times 10^{-6}$)



Järeldused

- Maksarasvtõbi seostub metaboolse sündroomiga, kuid võib esineda nii normkaalulistel kui ka metaboolse sündroomita patsientidel, samuti noortel patsientidel.
- Referentsväärtustes või minimaalselt referentsväärtust ületavad ALAT ja ASAT ei välista maksarasvtõve olemasolu.
- HSI tõestas end MASLD spetsiifilise ja tundliku skoorina ja selle peaks igapäevatöös maksarasvtõve õigeaegse diagnoosimiseks kasutusele võtma.
- FIB-4 ja NFS sobivad raske maksatsirroosi (F3/4) välistamiseks, kuid nende prognostiline väärtus vajab täiendavat uurimist.
- Igapäevatöö põhiküsimus on leida need maksarasvtõvega patsiendid, kellel on risk, et haigus progresseerub steatohepatiidiks ja raskeks maksafibroosiks.



Jätkuprojekt

A new insight on metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) progression – the impact of B cell dysfunction and HSC-associated fibrosis

Uringueesmärgid

- **Eesmärk 1:** Ühtlustada ja standardiseerida maksabioptaatide hindamist.
- **Eesmärk 2:** Maksakoe ultraheli elastograafia arendamine maksahaigusega patsientide käsitlemisel haiguse progressiooni hindamiseks (FibroScan Expert 630).
- **Eesmärk 3:** Hinnata erinevate mitteinvasiivsete skooride valiidsust maksarasvtõve progressiooni ja prognoosi hindamiseks.
- **Eesmärk 4.** Hinnata immuunsüsteem düsregulatsiooni (rõhuga B rakkude uurimisele)
- **Eesmärk 5.** Hinnata maksa stellaar-rakkude aktivatsiooni (ELF?; immuunhistokeemia)
- **Eesmärk 6:** Luua uus skoor maksarasvtõve patsientide prognoosi hindamiseks, leidmaks neid, kellel on suurim risk tsirroosi kiireks tekkeks ja maksasiirdamiseks.



TARTU ÜLIKOOL

Siirad tänud!

TÜ ja TÜK Sisekliinik

Riina Salupere
Riina Kallikorm
Mai Rosenberg
Pilleriin Soodla
Margus Lember
Signe Vaas
Aileen Eek
Kaja Põlluste