

Nem alkoholos zsírmájbetegség (NAFLD) vagy metabolikus diszfunkcióval asszociált zsírmájbetegség (MAFLD)?

Vélemények vs. bizonyítékok

■ Pár Alajos dr.^{1,2}, Pár Gabriella dr.¹

¹Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs; ²Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum, Pécs
Correspondence: par.alajos@pte.hu

A nem alkoholos zsírmájbetegség (NAFLD) a leggyakoribb krónikus májbetegség a világon, a klinikopatológiai spektrum a tiszta steatosistól a steatohepatitisen át a cirrózisig terjed. A NAFLD progresszív formája a nem alkoholos steatohepatitis (NASH), amely – fibrózissal vagy anélkül – súlyos következményekkel, hepaticus és extrahepaticus komplikációk magas kockázatával jár. A NAFLD diagnózisa a steatosis jelenlétén, valamint az alkoholfogyasztás és a steatosis okozó egyéb állapotok kizárásán alapul. Mivel az elnevezésben a stigmatizáló *alkohol* szó szerepel, és a kórisme „negatív kritériumokat” tartalmaz, az utolsó két évtizedben számos felhívás látott napvilágot a NAFLD elnevezés megváltoztatására. 2020-ban egy nemzetközi szakértői megegyezés a *metabolikus diszfunkcióval asszociált zsírmájbetegség* (MAFLD) terminust javasolta, megadva a diagnózis kritériumait is. Ezek szerint a MAFLD kórismézéséhez a steatosis képalakítóval, biomarkerrel vagy hisztológiával való bizonyítása mellett három tényező (a túlsúly/obesitas, a 2-es típusú diabetes mellitus és a metabolikus zavar) közül egy jelenléte szükséges. Az állásfoglalás intenzív vitát váltott ki a hepatológiai irodalomban. Számos szakértő és több máj kutatási társaság támogatta az új kritériumrendszer hasznosságát. Hangsúlyozták, hogy a MAFLD jobban segíthet azonosítani az előrehaladott májbetegség kockázatának kitett zsírmáj betegeket, továbbá az új terminus kiemeli a kórkép metabolikus természetét, és nem stigmatizál. Más szerzők nem értenek egyet a változtatással, azt idő előttinek tartják, ami szerintük több zavart okoz, mint amennyi az előnye. A jelen dolgozat ismerteti a MAFLD diagnosztikus kritériumait, és áttekintést ad a NAFLD vs. MAFLD vitáról.

Következtetés: a kérdés nem eldöntött. A továbblépéshez folytatni szükséges a betegség patogenezisének kutatását és a széles körű eszmecsereket, értékelni az új terminológia következményeit, így módon elérni a bizonyítékon alapuló konszenzust a témában.

KULCSSZAVAK: nem alkoholos zsírmájbetegség, nem alkoholos steatohepatitis, metabolikus diszfunkcióval asszociált zsírmájbetegség, diagnózis, terminológia

A közlemény más folyóiratban nem jelent meg, és máshova beküldésre sem került.
A levelező szerző elolvasta a szerzői instrukciókat.

Anyagi támogatás: a közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: PA: az irodalom összeállítása, a kézirat első változatának megírása; PG: irodalmi adatgyűjtés, a kézirat revíziója.

A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) or metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease (MAFLD)? (Opinions vs. evidence)

The non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver disorder worldwide, a clinicopathological spectrum from pure steatosis to steatohepatitis and cirrhosis. The progressive form of NAFLD is the non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with or without fibrosis has a high risk of severe outcomes, including hepatic and extrahepatic complications. The diagnosis of NAFLD has been based on the presence of fatty liver and lack of excessive alcohol consumption and the exclusion of other causes of steatosis. Since the term NAFLD contains „negative criteria” (and *alcohol* in its name), during the last two decades several authors have suggested to rename the disease to a „positive” term, that should involve *metabolic* instead of *non-alcoholic*. In 2020 an international expert consensus statement has recommended a new definition of *metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease* (MAFLD) to replace NAFLD, and it was suggested how the disease should be diagnosed. The diagnosis of MAFLD should be based on the evidence of hepatic steatosis (by imaging techniques, biomarkers or biopsy), in addition to one of the following three criteria: overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, and metabolic dysfunction. The proposal has evoked intensive debates in the hepatology literature. A number of experts and liver societies have been supportive concerning the usefulness of the new diagnostic criteria. It was emphasized that MAFLD can help to identify those patients with steatosis who are at high risk of more advanced liver disease, in addition, the new name mirrors the metabolic nature of the disease, and is not stigmatizing. Others disagreed with the change, saying that it is premature, and can create rather confusion than advance in the field. This paper gives an account on the diagnostic criteria of MAFLD, overviews the experts’ opinions on MAFLD term, and discusses the implications of the name change. It can be concluded, that the debate is not over. There is a need for further researches on better understanding of the pathogenesis of the disease entity, and continue the exchange of ideas, assess the consequences of the new terminology, thus archive a true, evidence-based consensus.

KEYWORDS: metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; non-alcoholic fatty liver disease; non-alcoholic steatohepatitis; diagnostic criteria, terminology

Történeti áttekintés

Az Amerikai Májkutató Társaság (AASLD) 1979. évi kongresszusának plenáris ülésén *Klatskin és munkatársai* 27, alkoholt nem fogyasztó betegen az alkoholos hepatitis és cirrózis típusos hisztológiai jeleiről számoltak be, és a kórképet mint „nem alkoholos májbetegség”-et írták le (1). Ugyanebben az évben *Adler és Schaffner* 29 elhízott egyénben közölték a zsírmájhepatitis és cirrózis előfordulását (2). Nyolc hónappal később *Ludwig és munkatársai* a Mayo Klinikáról 20, többségében elhízott, diabéteszes betegen észlelték az alkoholos hepatitisre jellemző típusos hisztológiai elváltozásokat, és az addig nem ismert betegséget *nem alkoholos steatohepatitisnek* (NASH) nevezték el (3).

A *nem alkoholos zsírmájbetegség* (NAFLD) terminus az irodalomban *Schaffner és Thaler* 1986-os közlése után lett általános ismert és elfogadott (4). Ezt követően a NAFLD közel két évtizedig alig kapott figyelmet, csak az ezredforduló körül kezdett megnőni iránta az érdeklődés. Ekkorra tisztázódott egyrészt, hogy a NAFLD a steatosistól a steatohepatitisen át a cirrózisig tartó betegségspektrum, másrészt hogy a kórkép a metabolikus szindróma májmanifesztációjának tekinthető. A NAFLD természetrajzának ismeretében vetődött fel, hogy indokolt lenne a betegség elnevezésének megváltoztatása az alapvető anyagcsere-eltérések figyelembevételével. 2002-ben az AASLD konferenciája foglalkozott először a

NAFLD terminus kérdésével, és a *metabolikus steatohepatitist* javasolták, de nem állapodtak meg (5).

Három évvel később *Loria és munkatársai* a non-A, non-B hepatitis hepatitis C-re történt névváltoztatáshoz hasonlóan lehetségesnek tartották, és ajánlották a *nem alkoholos* elnevezés megváltoztatását, mégpedig oly módon, hogy az új terminus tartalmazza a *metabolikus* vagy az *inzulinrezisztencia* fogalmat (6).

2009-ben az Európai Májkutató Társaság (EASL) állásfoglalása is ajánlotta, hogy el kellene hagyni a *nem alkoholos* definíciót, helyette a *metabolikus zsírmáj* és a *metabolikus steatohepatitis* lehetne megfelelő, ami elismerné az inzulinrezisztencia potenciális oki szerepét NAFLD/NASH-ben (7). *Brunt* a patológus szempontjából kérdőjelezte meg az elnevezés pontosságát, és a számos felvetődött ajánlást és az *obesitással társult zsírmájbetegséget* (8).

Eslam és munkatársai 2019-ben konszenzust kezdeményeztek egy megfelelőbb NAFLD némenklatúra kidolgozására (9). Ennek eredményeképp 2020-ban 22 országból 32 hepatológus (Delfi-metódust alkalmazva) megegyezésre jutott: a NAFLD helyett a *metabolikus diszfunkcióval társult zsírmájbetegség* (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD) terminust javasolták, és kidolgozták az így elnevezett kórkép diagnosztikus kritériumrendszerét (10, 11).

Definíciók:

NAFLD: steatosis a hepatocyták >5%-ában, a jelentős (>20-30 g/nap) alkoholfogyasztás és a májbetegség (steatosis) egyéb okainak kizárása mellett.
 NASH: a májhistológiában steatosis, májsejtek ballonképződése, lobularis gyulladás, fibrózissal vagy anélkül. (A diagnózis májbiopsziát igényel!)

Metabolikus diszfunkcióval asszociált zsírmájbetegség (MAFLD)

A MAFLD koncepcióban a kiindulópont, hogy a metabolikus májbetegség hátterében komplex patofiziológiai folyamatok zajlanak, ezért egyetlen diagnosztikus próba sem alkalmas önmagában a kórismezésre (11). A MAFLD diagnózis független az alkoholfogyasztástól, vagy más együtt előforduló steatosist okozó betegségtől, viszont függ a képalkotó eljárással, biomarkerrel vagy hisztológiával igazolt steatosistól, és további három kritérium közül legalább egy jelenlététől: ezek a) a túlsúly/obesitas, b) a 2-es típusú diabétesz és c) a metabolikus zavar (diszfunkció).

Az 1. ábra a MAFLD diagnózis összetevőit mutatja, beleértve az anyagcserezavarra utaló 7 kockázati tényezőt, amelyek közül legalább 2 jelenléte esetén igazolt a „metabolikus diszreguláció” (11).

MAFLD-ben az új kritériumrendszer nem különbözteti meg a tiszta steatosist és a steatohepatitist (NASH-t), ehelyett a betegség súlyosságát állapítja meg az aktivitás és a stádium (fibrózis) alapján.

A steatosis kimutatására a gyakorlatban az elsőként, kiterjedten használt modalitás az ultrahang, hátránya, hogy a

20% alatti zsírtartalmat nem mutatja. Hasznos lehet a kvantitatív zsírmeghatározásra is alkalmas, a tranziens elasztográfiához kapcsolt kontrollált ultrahangelnyelési mutató (controlled attenuation parameter, CAP). Ezen a téren a drágább, nehezebben elérhető mágnesesrezonancia-spektroszkópia (magnetic resonance spectroscopy, MRS) és a mágnesesrezonancia-képalkotás-protondenzitás-zsírfrakció (magnetic resonance imaging proton density fat fraction, MRI-PDFF) jelentik az egyelőre főként kutatási célból használt, nagy érzékenységu vizsgáló eljárásokat.

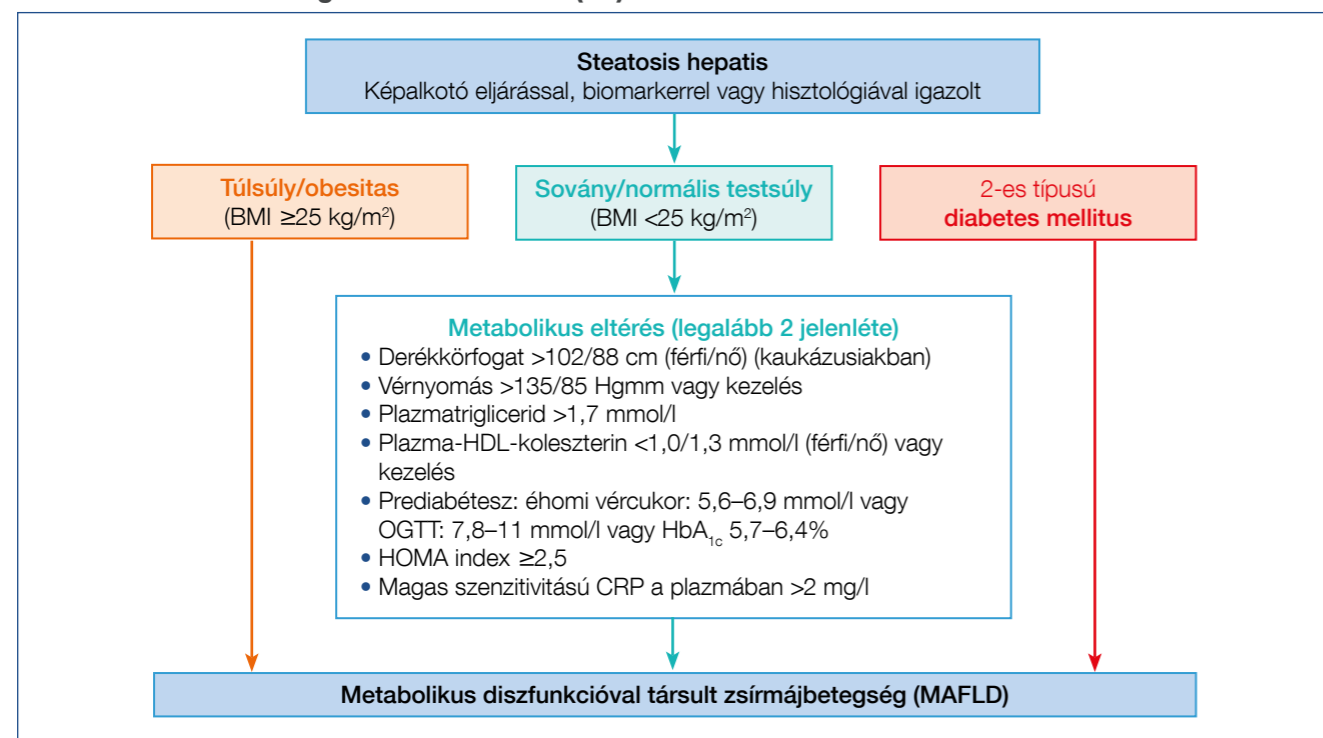
A steatosis biomarkere az epidemiológiai vizsgálatokra alkalmas zsírmájindex (fatty liver index, FLI), amely a testtömegindex, a gamma-glutamil-transzferáz (GGT) és a szérumtriglicerid értéke alapján online kalkulátorral számítható (www.FLI online calculator).

MAFLD-ben a sejtkárosodás és a gyulladásos aktivitás a NAFLD-aktivitáscore (NAFLD Activity Score, NAS) (steatosis 0-3, inflammáció 0-3, ballonképződés 0-2) alapján igazolható hisztológiailag. (Aktivitást a ≥4 pont jelent.)

A gyulladásos aktivitás fokozódásával progrediál a fibrózis, ami a hisztológia vagy a nem invazív fibrózis-markerek révén követhető. Ezek közül a legismertebbek az aszpartát-aminotranszferáz/thrombocytá hányados (APRI score) és a fibrózis-4 (FIB-4) index (életkor, GOT, GPT, thrombocytaszám alapján) – ez utóbbi a gyakorlatban egyre kiterjedtebben használt, könnyen elérhető lehetőség (www.FIB-4 online calculator). A fokozott májfibrózisscore (enhanced liver fibrosis, ELF score), a szérum prokollagén III N-terminál peptid, a hialuronsav és a mátrix-metalloproteináz szöveti inhibitor (TIMP) szint értékein alapul.

(Az 1. táblázat a steatohepatitis és a fibrózis fontosabb biomarkereit foglalja össze.)

1. ábra: A MAFLD diagnózis kritériumai (11)



1. táblázat: A MAFLD diagnosztikájában használatos fontosabb mutatók, pontrendszerek

Hisztológia
NAS: steatosis (0-3), lobularis gyulladás (0-3), ballonos degeneráció (0-4) (aktivitás ≥4)
SAF: steatosis (0-3), aktivitás (0-4), fibrózis (0-4)
Biomarkerek
APRI: GOT/thrombocytá hányados index (www.APRI online calculator)
FLI: BMI, derékkörfogat, GGT, triglicerid (www.FLI online calculator)
FIB-4: életkor, GOT, GPT, thrombocytá (www.FIB-4 online calculator)
ELF: szérum-hialuronsav, prokollagén III N-terminál propeptid, mátrix-metalloproteináz szöveti inhibitora (TIMP) alapján
NAFLD-fibrózisscore: életkor, BMI, diabétesz/IGT, GOT, GPT, thrombocytá, albumin

Rövidítések:

NAS = NAFLD-aktivitáscore; SAF = steatosis, aktivitás, fibrózisscore; APRI = aszpartát-aminotranszferáz/thrombocytá hányados index; FLI = fatty liver index, zsírmájindex; FIB-4 = fibrosis-4; ELF = enhanced liver fibrosis, fokozott májfibrózis; IGT = impaired glucose tolerance, károsodott glükóztolerancia

Az elasztográfiák a májtömöttség vizsgálata révén adnak támpontot a fibrózis fokáról, e téren elsősorban a vibrációkontrollált tranziens elasztográfia (VCTE) és a mágneses rezonanciás elasztográfia (MRE) említhető.

A MAFLD-cirrózis típusos hisztológiai kép hiányában is megállapítható, ha a MAFLD diagnózisának megfelelő metabolikus diszfunkció (1. ábra) jelenléte mellett korábbi májbiopsziával MAFLD-ot (!) dokumentáltak, vagy képalkotó eljárással steatosist igazoltak.

A túlsúly/obesitas a normális testsúlyhoz képest növeli a mortalitást. Megkülönböztetnek ún. „metabolikusan egészséges” obesitast és „metabolikusan egészségtelen” obesitast (lásd a MAFLD diagnózisban szereplő 7 abnormalitást), de a kardiovaszkuláris (CV) betegség kockázata tekintetében nincs lényeges különbség. A MAFLD-betegek 20%-a sovány (alacsony BMI), de ha visceralis zsírfelhalmozódás (nagy derékkörfogat) áll fenn, akkor a soványság nem véd meg a CV szövödményektől.

A metabolikus diszfunkció korai indikátora a steatosis, ez tükrözi a visceralis adipositast, ami az alapja a citokinek és a hormonok kiváltotta, alacsony fokú krónikus gyulladásnak és az inzulinrezisztenciának MAFLD-ben.

A 2-es típusú diabéteszben szenvedők 56-70%-ának van steatosisa.

A MAFLD „ernyőterminus”: különböző altípusai lehetnek, pl. genetikai variánsok vagy epigenetikai faktorok módosíthatják a klinikai képet, vagyis a MAFLD „komplex betegség”: genetikai és környezeti tényezők kölcsönhatásának az eredménye.

Genetikai variánsoknak megfelelő szubfenotípusok: a patatinszerű foszfolipáz domént tartalmazó protein-3 (patatin-like phospholipase domain containing protein 3, PNPLA3), a transzmembrán 6 szupercsalád 2 tagja (transzmembrane 6 superfamly member 2, TM6SF2), a membránkötött O-aciltranszferáz domént tartalmazó fehérje-7 (membran bound O-acyl-transferase domain containing 7, MBOAT7) és a hidroxysteroid 17 béta-dehidrogenáz 13, HSD17B13) génpolimorfizmusokkal kapcsolatosak.

Kettős etiológiájú kórfomák. Ha jelentős alkoholfogyasztás is fennáll, kettős etiológiájúnak tekinthető a májbe-

tegség. (Jelentős mennyiségnek számít nők esetén >2 ital/nap, férfiak esetén >3 ital/nap. Az európai irányelvek szerint 1 ital = 10 g, az USA-ban 1 ital 14 g alkoholnak felel meg). Ugyancsak kettős etiológiájú a betegség egyéb steatosist okozó kórképekkel, a steatosis ritka alternatív okaival való együttes előfordulás esetén is, amelyek tehát nem zárják ki a MAFLD diagnózist, pl. vírushepatitis, gyógyszer, cöliákia, a lipidanyagcsere örökletes zavarai, familiáris hypercholesterinaemia, lipodystrophia, Wilson-kór esetén.

A gyógyszerkutató vizsgálatokban az említett diagnosztikus kritériumoknál a bevonási kritériumok szigorúbbak a homogén beteganyag biztosításához.

A javasolt egyszerű kritériumrendszer célja a személyre szabott betegellátás és a klinikai vizsgálatok támogatása. Mindezt a jövőben még szükségesnek tartják validálni mind a klinikai gyakorlatban mind pedig a kutatások során.

A „NAFLD vagy MAFLD” vita

Az új terminusszal szemben az első ellenvéleményt *Yonossi és munkatársai* (12) fogalmazták meg. Bár egyetértettek abban, hogy MAFLD pontosabban és pozitívabban tükrözheti a betegség kockázati tényezőit, mint a NAFLD, mégis a változtatást idő előtti döntésnek tartották. Szerintük a NAFLD elnevezés épphogy tudatosulni kezd a belgyógyászok/kardiológusok között, most az új név csak zavart okozhat. A döntéshozók és a gyógyszerfejlesztők célpontjában ma a betegség súlyos formája, a NASH szerepel. Az új terminológiában a NASH diagnózis megszűnése veszélyezteti a gyógyszerkutató és a biomarker-vizsgálatok jövőhagyását. Szükség lenne a betegség molekuláris alapjainak jobb megismerésére. A változtatások sokkal szélesebb körű társadalmi egyeztetést igényelnek, minden érdekelt bevonásával, így nemcsak a hepatológusok, hanem a betegek egyesületének, gyógyszergyárak, hatóságok, orvostársaságok és a kutatásokat finanszírozók részvételét is.

Fouad és munkatársai nagyra értékelték, hogy a „negatív kritériumokon”, az „antidefiníció” alapuló diagnózis

helyett a MAFLD gyakorlati kritériumokat tartalmaz (13, 14). Fontos, hogy az alkohol és egyéb, steatosist okozó tényező kizárása nem követelmény, azzal együtt, hogy a betegségspektrum rendkívül heterogén a tiszta steatosistól a „kriptogén cirrózisig”. Eddig az egészségügyi stratégiákban a „nemmel kezdődő” NAFLD-terminus kevés figyelmet kapott, mintha nem lenne fontos a betegség (trivializáció). A patofiziológiát hangsúlyozó új elnevezés előrelépést hozhat e téren, növelheti az odafigyelést. Eddig a gyakorlat nagyon sokszor eltért a hivatalos ajánlásoktól, irányelvektől. Másrészt, az *alkohol* szó előfordulása a NAFLD diagnózisban stigmatizációt jelenthet. Ezenkívül a metabolikus májbetegség kockázatának kitett egyénekben igen alacsony fokú tudatosságot lehetett megállapítani. Kimutatták, hogy az ilyen egyéneknek csak 6%-a van tudatában az egészségi állapotával. De hasonlóképp, az alapellátást végzők között is alacsonynak (4%) találták a NAFLD ismertségét és a diagnózis lehetőségeit. Mindez pedig a betegség késői felismeréséhez és késői kezelésbe vételéhez vezethet. E téren az előrelépés még időt, a patogenezis további kutatását és vitákat igényel, csak így lehet számítani a változtatások fokozatos elfogadására (2. ábra).

Mantovani és Dalbeni (15) az új elnevezést fontosnak vélte, mivel az hangsúlyozza a metabolikus tényezők (az inzulinrezisztencia, az abdominalis obesitas és a diabétesz) szerepét, javítja a betegséghez társuló CV kockázatok identifikálását, és kizárja az alkohollal kapcsolatos túlzott leegyszerűsítést. Megjegyzik még, hogy

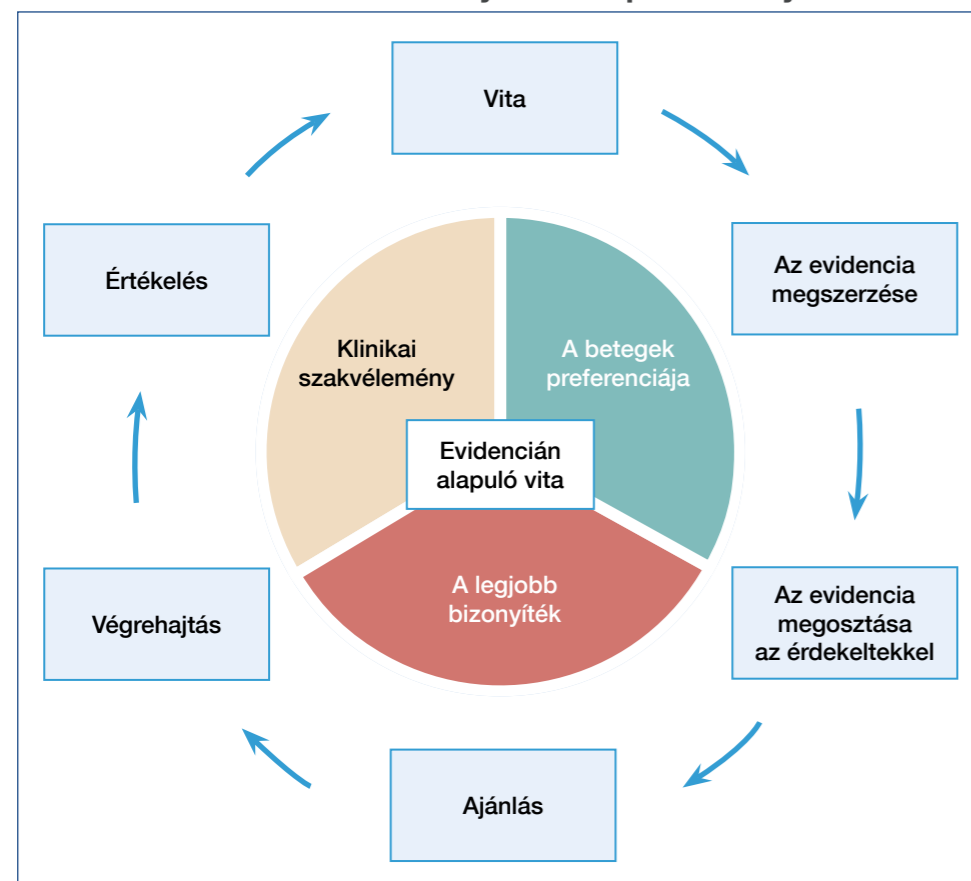
a MAFLD dinamikus betegség, a kóroki metabolikus tényezők idővel változhatnak, az epigenetikai faktorok, az életkor, az etnikum, az életmód mind kölcsönhatásban vannak, és ezek a tényezők betegről betegre eltérhetnek. A MAFLD interdiszciplináris kezelést igénylő kórkép, ez pedig információcserét kíván a különböző specialitások, a hepatológusok, endokrinológusok, belgyógyászok, kardiológusok, nefrológusok és a patológusok között. A NAFLD növekvő pandémiájával együtt nőni fog a CV betegek száma, mindez szükségessé teszi e téren a nemzetközi szakértők és tudományos társaságok együttműködését a jövőben. Mantovani (16) újabb dolgozatában kiemeli, hogy számos kutató, legalább elméletileg megfelelőnek tartja a MAFLD koncepciót, amely jobban identifikálja azokat a zsírmájú egyéneket, akikben különösen nagy a szövődmények kockázata.

Tilg és Effenberger (17) egyetértett az új elnevezés indokoltságával, bár probléma a betegség heterogenitása, az altípusok és a kórlefolyás variabilitása, továbbá a „metabolikusan egészséges obesitas”, amit az elhízottak 45%-ában találtak. Kérdés, hogy ez az állapot benignus-e: jár-e CV kockázattal, és vezet-e fibrózishoz? A metabolikus diszfunkció jele kétségtelenül a steatosist, de steatosist sok más tényező is okozhat, bizonyos gyógyszerektől a Wilson-kórig, fontos ezért az egyéb metabolikus kockázati tényezők figyelembevétele is. A szerzők szerint a MAFLD koncepciója közelebb hozza a betegséget a realitáshoz, nemcsak a patofiziológiához, hanem a 2-es típusú diabéteszhez is, és felhívja a figyelmet a diabetológusok és hepatológusok együttműködésére ezen a téren. Ugyanakkor hiányolják a *metabolikus steatohepatitis* fogalom beiktatását a MAFLD-koncepcióba.

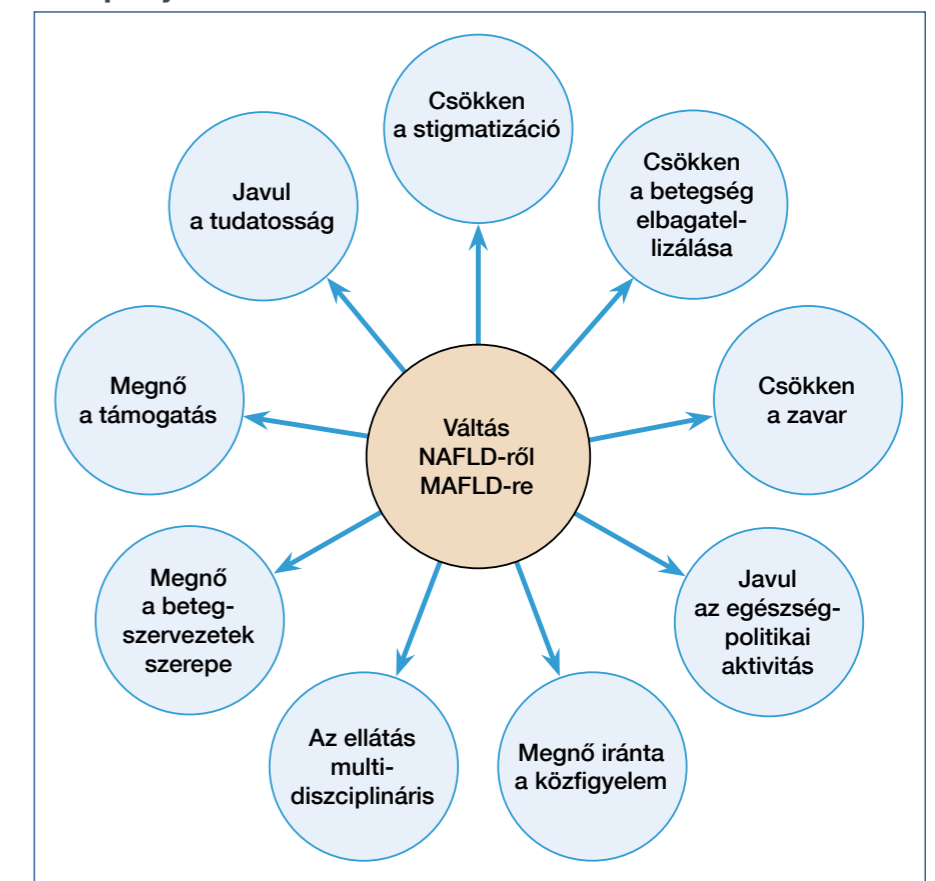
Herman szerint az új elnevezés kevésbé pejoratív, a betegek jobban elfogadják az olyan diagnózist, amely jelzi az okot, és nem az ok hiányát (18). Zavart okozhat azonban az új kritériumrendszer a jelenleg folyó klinikai vizsgálatokban a betegség stádiummeghatározását illetően. A szerző tisztázni javasolja NAFLD heterogenitásának, kialakulásának és progressziójának molekuláris szintű alapjait egy új nomenklatura bevezetése előtt.

Lin és munkatársai szerint az alkoholos májbetegség és a metabolikus zsírmájbetegség elkülönítésének problémája, hogy

2. ábra: A NAFLD/MAFLD – a bizonyítékon alapuló vita folyamata



3. ábra: A névváltoztatás feltételezett előnyei a betegek szempontjából



a MAFLD-betegek között is sok az alkoholt fogyasztó, ugyanakkor az alkoholos májbetegségben szenvedők között gyakori a metabolikus diszfunkció (19). Az együttes előfordulás tehát általános, nehéz a két csoportot az etiológia szerint megkülönböztetni. A szerzők e kérdéssel kapcsolatban populációsintű vizsgálatot végeztek. Az USA Nemzeti Egészségügyi és Táplálkozási szűrőprogramjában 1988–1994 között regisztrált 13 083 olyan egyén adatait dolgozták fel, akiknek volt ultrahang- és májpróbaletük, illetve az alkoholfogyasztásra vonatkozó dokumentációjuk. A MAFLD diagnózisát az eredetileg javasolt követelmények szerint állították fel, az ún. nem MAFLD csoportot azok a zsírmájú egyének alkották, akik nem feleltek meg a MAFLD-kritériumoknak. A NAFLD-et a szokásos definíció szerint (a >20-30 g/nap alkoholfogyasztás és az egyéb okok kizárása alapján) állapították meg. MAFLD esetén az alkoholt fogyasztók (>28 g/nap) és nem fogyasztók alcsoportjait is elkülönítették. A vizsgált populációban 31,4% volt a MAFLD, és 33,2% a NAFLD prevalenciája. A MAFLD-betegek a NAFLD-hez képest idősebbek voltak, magasabb testtömegindexszel, gyakoribb metabolikus zavarral (diabétesz stb.), magasabb májenzim- és fibrózisscore-értékekkel. A MAFLD és az alkohol együttes előfordulása fiatalokban volt gyakori, ez magasabb enzimszintekkel, ritkább metabolikus diszfunkcióval, magasabb fibrózisscore-ral járt, jelezve a kettős károsító hatást és a cirróziskockázat növekedését. A szerzők arra következtettek, hogy a MAFLD-kritériumrendszer a mindennapi gyakorlatban alkalmas a progresszió kockázatának kitett zsírmájbetegek kiszűrésére. Lee és munkatársai a koreai nemzeti egészségügyi szűrőprogramban szereplő 9,5 millió egyén adata alapján meghatározták a NAFLD, illetve a MAFLD diagnózis prevalenciáját és a társuló CV események (infarktus, stroke, szívelégtelenség) kockázatát (20). A programban részt vevők 28%-ában igazoltak NAFLD-et, és 37,8%-ában MAFLD-et. A steatosist nem szenvedő kontrollpopulációhoz képest a MAFLD-betegekben a CV kockázat (HR: 1,43) magasabb volt, mint a NAFLD diagnózis esetén (HR: 1,09), vagyis a MAFLD-kritériumok alapján jobban kiszűrhetők a CV betegség szempontjából veszélyeztetettek (20). Shiba és munkatársai 23 ország 27 orvostársasága, illetve beteg-egyesülete képviselőiben tették közzé azt az állásfoglalást, amely támogatja a NAFLD új elnevezését, különösen a betegek szempontjából (21). Kiemelik, hogy a névből az *alkohol* elhagyása javí-

tani fogja az érintettek hozzáállását és a betegség tudatosulását, csökken a diagnózis általi stigmatizáció (3. ábra). Ez segíti a holisztikus betegellátást, a stigmatizáció ugyanis negatív hatású az önértékelésre és az életminőségre, a kezeléssel kapcsolatos együttműködésre. A kizáráson alapuló NAFLD diagnózis félreértésre vezet a betegség természetére vonatkozóan, elmarad annak felismerése, hogy a betegségben az anyagcsere-zavar a meghatározó. A trivializáció a betegség jelentőségének minimalizálása, elbagatelizálása. Emiatt a betegség nem kap prioritást az alapellátásban, a következmény pedig a betegség késői stádiumban (kriptogén cirrózis) való felfedezése. A NAFLD-betegek 95%-a nem tud a betegségéről, vagy nem tudatosul benne, hogy az obesitas májbetegséghez vezethet. Ez csökkentheti az adherenciát pl. a testsúlycsökkenő intervenciókhoz. A diagnózisban szereplő *metabolikus* jelző előmozdíthatja a többi anyagcsere-betegséggel foglalkozó specialitások, az obézitológusok, diabetológusok, endokrinológusok, kardiológusok, nefrológusok közötti együttműködést, ami előrelépést hozhat a multidiszciplináris betegellátásban.

Megoldatlan a MAFLD terápiája, a nagy kockázatú csoportok szűrése, annak a széles körű felismerése, hogy a kórkép komoly közegészségügyi problémát jelent. A nomenklatura változtatását eddig az ázsiai-óceániai (22), a latin-amerikai (23), a középkelet-észak-afrikai (24) és a kínai (25) hepatológiai társaságok fogadták el.

Egy évvel a MAFLD nómenklatúra ajánlása után *Singh és munkatársai* úgy vélik, hogy bár a javaslat sok támogató véleményt kapott, vitatható az új elnevezés tudományos megalapozottsága, nem segíti a haladást, a koncepció nem veszi figyelembe sok eddig bizonyított patofiziológiai tényezőt, és eltúlozza a metabolikus diszfunkció szerepét (26). A szerzők kiemelik, hogy a zsírmájnak többtényezős a patogenezeise, beleértve a genetikai, epigenetikai faktorokat, az epesav-metabolizmust, a nukleáris hormonreceptorokat és a bélmikrobiótát is, ugyanakkor az esetek felében nincs metabolikus zavar vagy inzulinrezisztencia. A betegség az új kritérium révén nem lett kevésbé heterogén. A névben a *nem* jelző elfogadott a terminológiában (pl. non-Hodgkin-lymphoma, vagy nem kissejtes tüdőrák). Az alkohol tagadása inkább destigmatizál, a *metabolikus* pedig leegyszerűsít. A kutatásokat illetően probléma, hogy az eddigi protokollok a NAFLD-kritériumokon alapultak, a korábbi adatok így a MAFLD-vizsgálatokhoz nem használhatók, az új név inkább visszalépést eredményez. A megoldást a betegség patofiziológiájának a jobb megismerésében látják, semmint a terminológia megváltoztatásában.

Georg és munkatársai szerkesztőségi közleményben foglalták össze az új elnevezéssel kapcsolatos megnyilvánulásokat, hangsúlyozva, hogy a vitában integrálni kell a szakértői véleményeket és az evidenciákat (27). A vélemény megváltoztatható egyik vagy másik irányban – az evidenciák alapján. Az adatok és a bizonyítékok segítenek feloldani az ellentmondásokat, és ez a MAFLD jövőbeni elfogadására is érvényes. Az új kritérium nem zárja ki azokat a betegeket, akiknek egyidejűleg több kockázati tényezőjük is van, ugyanakkor fontos megkülönböztetni a CV kockázattal járó és az anélküli steatosis alcsoportot. A MAFLD-steatohepatitises betegek hisztológiai vizsgálata lényeges a fibrózisos és nem fibrózisos alcsoportok elkülönítése szempontjából. A szerzők szerint gyűjteni kell az adatokat az új definíció működéséről, és arról, hogy milyen szubtipusokat szükséges még elkülöníteni, de mindez időt vesz igénybe. Az evidencián alapuló vita fog dönteni az új név sorsáról. Addig is a koncepció előrelépést jelenthet a metabolikus diszfunkcióval társult zsírmájás betegek stratifikációjában és kezelésében.

Újabban *Foudad és munkatársai* (28) is a fenti nézetet támogatják. Szükségesnek tartják még vizsgálni a változtatás egészségügyi-gazdasági hatásait a standard ellátással összehasonlítva. Javasolják újragondolni a konszenzusra jutás mintáit, oly módon, hogy azok kritikusan tekintsék a bizonyítékokat – a vétőzés helyett. A bizonyítékok mutassák az utat! – hangsúlyozzák.

Végül említendő, hogy 2022-ben szakértők multidiszciplináris csoportja (91 országból 218 résztvevővel) a Delfi-metódust alkalmazva konszenzust alakítottak ki abból a célból, hogy felhívják a figyelmet a NAFLD-re mint globális közegészségügyi problémára (29). Ebben ajánlásokat fogalmaztak meg az ügyben érintettek, a döntéshozók, az egészségügyi ellátók, a civilszervezetek és a kutatóintézetek számára a betegség epide-

Rövidítések

- ▶ APRI score = aspartate-aminotransferase platelet ratio index, GOT/thrombocyta hányados index;
- ▶ BMI = body mass index, testtömegindex;
- ▶ CAP = controlled attenuated parameter, kontrollált ultrahangnyelési mutató;
- ▶ CRP = C-reaktív protein;
- ▶ CV = kardiovaszkuláris;
- ▶ ELF = enhanced liver fibrosis test, fokozottmáj-fibrózis-teszt;
- ▶ FIB-4 = fibrózis-4;
- ▶ FLI = fatty liver index, zsírmájindex;
- ▶ HDL = high density lipoprotein, nagy sűrűségű lipoprotein;
- ▶ HOMA-IR = homeostasis model assessment-insulin rezisztencia;
- ▶ HSD17B13 = 17β-hidroxi-szteroid-dehidrogenáz-13;
- ▶ MAFLD = metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease, metabolikus diszfunkcióval járó zsírmáj betegség;
- ▶ MBOAT7 = membran bound O-acyltransferase domain containing 7, membránkötött O-aciltransferáz domént tartalmazó fehérje-7;
- ▶ MRI-PDFF = magnetic resonance imaging-estimated proton density fat fraction, mágnesesrezonancia-képalkotás-protondenzitás-zsírfrakció;
- ▶ NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease, nem alkoholos zsírmáj betegség;
- ▶ NASH = non-alcoholic steatohepatitis, nem alkoholos steatohepatitis;
- ▶ NAS = NAFLD activity score, NAFLD aktivitás score;
- ▶ PNPLA3 = patatin-like phospholipase domain containing protein 3, patatinszerű foszfolipáz domént tartalmazó protein-3;
- ▶ SAF = steatosis, activity, fibrosis score; steatosis, aktivitás, fibrózisscore;
- ▶ TM6SF2 = transmembrane 6 superfamily member 2, a transzmembrán 6 szupercsalád 2 tagja

miológiájával, a betegséggel kapcsolatos tudatosság fokozásával és ellátásával kapcsolatban. Az állásfoglalásban kitérnek a NAFLD nómenklatúra kérdésére is. Elismerve, hogy nagy regionális hepatológiai társaságok támogatják a változtatást, a vitát nem tartják lezártnak, és széles körű együttműködéssel további elemzéseket javasolnak a változtatás hatásainak tekintetbevételével.

Következtetés

A ma leggyakoribb májbetegségnek számító NAFLD elnevezéséről két évtizede folyó vita nem ért véget. A kórkép patogenezeisére vonatkozó kutatások folytatása, a várható újabb eredmények és a minden érdekelt bevonásával tervezett konzultációk révén előrelépés történhet a döntésben a javasolt új terminológiát és a diagnosztikus kritériumokat illetően.

Irodalom

1. Miller DJ, Ishimaru H, Klatskin G. Non-alcoholic liver disease mimicking alcoholic hepatitis and cirrhosis (abstract). *Gastroenterology* 1979; 77: A27.
2. Adler M, Schaffner. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med* 1979; 67: 811–816.
3. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434–438.
4. Schaffner F, Thaler H. Non-alcoholic fatty liver disease. *Prog Liver Dis* 1986; 8: 283–298.
5. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Non-alcoholic Steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202–1219.
6. Loria P, Lonardo A, Carulli N. Should non-alcoholic fatty liver disease be renamed? *Digest Dis* 2005; 23: 72–82.
7. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010; 53: 372–384.
8. Brunt EM. What is in a NAame. *Hepatology* 2009; 50: 663–667.
9. Eslam M, Sanyal AJ, George J. Toward more accurate nomenclature for fatty liver diseases. *Gastroenterology* 2019; 157: 590–593.
10. Eslam M, Newsome PN, Anstee QM. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020; 158: 1999–2014.
11. Eslam M, Newsome PN, Anstee QM, et al. A new definition for metabolic dysfunction- associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020; 73: 202–208.
12. Younossi ZM, Rinella ME, Sanyal AJ, et al. From NAFLD to MAFLD: Implications of a premature change in terminology. *Hepatology* 2020; 73: 1194–1198.
13. Fouad Y, Waked I, Bollipo S, et al. What is in a name? Renaming „NAFLD” to „MAFLD”. *Liver Internat* 2020; 40: 1254–1261.
14. Fouad Y, Elwakil R, Elsayhar M, et al. The NAFLD-MAFLD debate: eminence vs. evidence. *Liver Internat* 2021; 41: 255–260.
15. Mantovani A, Dalbeni A. NAFLD, MAFLD and DAFLD. *Clin Liver Dis* 2020; 14: 35.
16. Mantovani A. MAFLD vs. NAFLD Where we are? *Dig Liv Dis* 2021; 3: 9.
17. Tilg H, Effenberger M. From NAFLD to MAFLD. When pathophysiology succeeds. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 387–388.
18. Herman MA. Metabolic liver disease – What’s in a name? *Nat Rev Endocrinol* 2021; 17: 79–80.
19. Lin S, Huang J, Wang M. Comparison of MAFLD and NAFLD: diagnostic criteria in real world. *Liver Internat* 2020; 40: 2082–2089.
20. Lee H, Lee Y-h, Kim SU, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and incident cardiovascular disease risk: a nationwide cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: P2138–2147.
21. Shiba G, Korenjak M, Eskridge T, et al. Redefining fatty liver disease: an international patient perspective. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6: 73–79.
22. Eslam M, Sarin SK, Wong VWS, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. *Hepatol Int* 2020; 14: 889–919.
23. Menez-Sanchez N, Arrese M, Gadano A, et al. The Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH) position statement on the redefinition of fatty liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6: 65–72.
24. Shiha G, Alswat K, Khatry MAI, et al. Nomenclature and definition of metabolic-associated fatty liver disease: a consensus from the Middle East and North Africa. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6: 57–64.
25. Nan Y, An J, Bao J, et al. The Chinese Society of Hepatology position statement on the redefinition of fatty liver disease. *J Hepatol* 2021; 75: 454–461.
26. Shingh SP, Anirvan P, Khanderwal R, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) name change: requiem or reveille? *J Clin Transl Hepatol* 2021; 9: 931–938.
27. Georg J, Gish RG, Geiger A. MAFLD and cardiovascular events. What does the evidence show? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 15. March.
28. Fouad YM, Méndez-Sanchez N, Zheng M-H. One not like the other: The weakness of the blood sugar-MAFLD analogy. *J Hepatol* 2022; 76: 482., 484.
29. Lazarus JV, Mark HE, Anstee QM, et al. Advancing the global public health agenda for NAFLD: a consensus statement. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022; 19: 67–71.