

Hannele Yki-Järvinen

## Alkoholiin liittymättömän rasvamaksataudin (NAFLD) diagnoosi

Alkoholiin liittymätön rasvamaksatauti (NAFLD) lisää maksa- ja sydäntautikuolleisuutta ja on tärkein nopeasti yleistyvän maksasolusyövän syy. NAFLD on yhtä yleinen kuin metabolinen oireyhtymä, ja sitä sairastavien potilaiden joukosta tulisikin löytää ne, joiden fibroosiriski on lisääntynyt ja joilla on kirroosi tai maksasolusyöpä. Rasvamaksan todennäköisyyden arvioimiseen voidaan käyttää yksinkertaista rasvamaksariskilaskuria. Rasvamaksan toteamisen tulisi johtaa fibroosiriskin arviointiin käyttämällä fibroosiriskilaskuria sekä riskiyksilöiden lähettämiseen erikoissairaanhoidon alkoholiin liittymättömän rasvamaksataulehduksen (NASH) tai fibroosin diagnosoimiseksi ja hoidon aloittamiseksi. Kaikukuvaus paljastaa selvästi rasvoittuneen maksan ja mahdollisesti paikallismuutokset, mutta NASH voidaan todeta vain maksabiopsian avulla. Noin 40 %:lla suomalaisista on *PNPLA3*-geenin *I148M*-variantti ja 15 %:lla *TM6SF2*-geenin *E167K*-variantti. Molemmat lisäävät NASH:n ja maksasolusyövän riskiä. *PNPLA3*-geeni-variantin määrittystä erikoissairaanhoidossa suositellaan esimerkiksi silloin, kun todetaan rasvamaksa ilman metabolistia oireyhtymää.

**A**lkoholiin liittymätön rasvamaksatauti (NAFLD) on tila, jossa vähintään 5–10 %:ssa maksasoluista havaitaan makrovesikulaarinen rasvoittuminen (steatoosi) valomikroskopiassa ilman, että syynä on alkoholin käyttö, autoimmuuni- tai virushepatiitti, rasvamaksaa aiheuttavan lääkkeen tai toksisiin käyttö tai muu syy (1). Rasvamaksatauti on yleisnimitys tautikirjolle, joka ulottuu pelkästään rasvamaksasta (NAFL, non-alcoholic fatty liver) alkoholiin liittymättömään rasvamaksataulehdukseen (NASH). NAFLD on yleisin kroonisen maksasairauden syy, ja hiljattain julkaisussa meta-analyysissä sen maailmanlaajuisesti esiintyvyydeksi arvioitiin 25 %. Se on siis yhtä yleinen kuin metabolinen oireyhtymä (2). Suomessa väestöpohjaisessa tutkimuksessa 21 %:lla tutkituista esiintyi suurentuneita maksaentsyymipitoisuuksia, joista 75 % johtui NAFLD:sta (3). NAFLD on sitä yleisempi, mitä useampi metabolinen oireyhtymän osatekijä potilaalla

on (4). NAFLD lisää riskiä sairastua tyyppin 2 diabetekseen ja sepelvaltimotautiin lihavuudesta riippumatta, ja NAFLD-potilailla on myös suurentunut NASH:n, kirroosin ja maksasolusyövän riski (5,6). Suomessa väestöpohjaisen tutkimuksen perusteella NASH:n esiintyvyys 45–74-vuotiailla on noin 5 % (7).

### Rasvamaksataudin histologinen luokitus

NASH ja fibroosi voidaan todeta vain maksabiopsian avulla. Sille tunnusomaista on maksasolujen paisuminen (”ballooning”) ja nekroosi keskuslaskimoaluetta ympäröivällä alueella (vyöhyke 3) rasva-alueiden keskellä. Näillä alueilla voidaan havaita myös lievää tulehdusta ja mahdollisesti sinusoidien ympärillä hentojuosteista fibroosilisää (8). Fibroosi on erilaista kuin virushepatiiteissa, eivätkä niihin kehitetyt fibroosiluokitukset sovellu NAFLD:n fibroosi-

**TIETOLAATIKKO**

EASD	European Association for the Study of Diabetes
EASL	European Association for the Study of the Liver
EASO	European Association for the Study of Obesity
PNPLA3	patatin-like phospholipase domain containing 3
TM6SF2	transmembrane 6 superfamily member 2

asteen arviointiin. Viimeaikaiset tutkimukset puoltavat NAFLD:n luokitusta SAF-asteikolla, jossa S tarkoittaa rasvoittumisen astetta (S0 = alle 5 %, S1 = 5–33 %, S2 = 34–66 % ja S3 = yli 67 %), A maksasolujen paisumista ja tulehdussolujen aktiivisuutta (A0–A4) ja F fibroosin astetta (F0 = ei lainkaan, F1 = perisinusoidaalinen, F2 = perisinusoidaalinen ja periportaalinen, F3 = perisinusoidaaliselta periportaaliselle alueelle ulottuva fibroosi ja F4 = kirroosi) (9). Fibroosin aste on erityisen tärkeä tieto, koska se ennustaa sekä vakavaa maksasairautta että kuolleisuutta (10,11).

**Rasvamaksatauti, metabolinen oireyhtymä ja diabetes**

**NAFLD:lla ja metabolisella oireyhtymällä** on yhteinen patofysiologia, jonka vuoksi metabolista oireyhtymää sairastavalla potilaalla on usein NAFLD ja NAFLD-potilaalla taas metabolinen oireyhtymä. Sairaudet eivät kuitenkaan ole sama asia. Metabolisen oireyhtymän diagnoosi edellyttää, että kolme seuraavasta viidestä kriteeristä täyttyy: suurentunut veren-glukoosin paastoarvo tai tyypin 2 diabetes, hypertriglyseridemia (plasman triglyseridipitoisuus vähintään 1,7 mmol/l), pieni HDL-kolesterolipitoisuus (naisilla alle 1,3 ja miehillä alle 1,0 mmol/l), vyötärön ympärys (naisilla vähintään 80 cm ja miehillä vähintään 94 cm), kohonnut verenpaine (systolinen vähintään 130 tai diastolinen vähintään 85 mmHg) (12).

**NAFLD ja tyypin 2 diabetes.** NAFLD:tä esiintyy 60–70 %:lla potilaista, joilla on tyypin

2 diabetes (17,18). Puolella heistä on NAFLD, vaikka plasman alaniiniaminotransferaasi (ALAT) -pitoisuus on normaali (19). NASH on heillä myös tavallisempi kuin metabolisesti terveillä henkilöillä. Suomalaisessa väestöpohjaisessa maksabiopsioon validoituun NASH-luokituksen käyttöön perustuvassa tutkimuksessa NASH:n esiintyvyys 45–69-vuotiailla tyypin 2 diabeetikoilla oli 17,6 % ja diabetesta sairastamattomilla 3,7 % eli yli nelinkertaisesti suurentunut (7). Magneettiresonanssielastografiassa, joka on uusi kajoamaton fibroosin diagnosointimenetelmä, todetaan vaikeaa fibroosia (F3 tai F4) 7 %:lla tyypin 2 diabeetikoista (20).

**PNPLA3- ja TM6SF2-geenivarianttien** kantajilla on tavallista useammin NAFLD, mutta tähän rasvamaksatautiin ei sinänsä liity insuliiniresistenssiä, metabolista oireyhtymää tai lisääntynyttä tyypin 2 diabeteksen tai sydän- ja verisuonitautien riskiä (6). Geenivariantit altistavat kuitenkin eteneville rasvamaksataudin muodoille. *PNPLA3:n I148M*-geenivariantin kantajalla on meta-analyyseissa havaittu olevan 3,5-kertainen riski saada NASH sekä 1,9-kertainen kirroosin ja 1,8-kertainen maksasolusyövän riski (13,14,15). Nämä potilaat olisi hyvä tunnistaa suuresta NAFLD-potilaiden joukosta.

Euroopan maksa-, diabetes- ja lihavuus-yhdistysten (EASL, EASD ja EASO) nimeämä työryhmä sai äskettäin valmiiksi NAFLD:n diagnostiikkaa ja hoitoa koskevan suosituksen, joka julkaistiin kaikkien kolmen yhdistyksen jäsenlehdissä vuonna 2016 (1). Tämä artikkeli pohjautuu paljolti tähän suositukseen, joskin on sitä konservatiivisempi, samaan tapaan kuin hoitosuosituksen julkaisseen Diabetologia-lehden pääkirjoitus ja katsaus (16).

**Miksi rasvamaksatauti on tärkeää tunnistaa?**

**Rasvamaksatauti ennustaa tyypin 2 diabetesta.** Maksaaentsyymiarvojen suureneminen lisää riskiä sairastua tyypin 2 diabetekseen muista tekijöistä kuten iästä ja lihavuudesta riippumatta (5,6). Riski on suorassa suhteessa sekä ALAT- että glutamyyli-transferaasi (GT)-

pitoisuuteen ja on merkittävä jo maksa-arvojen ollessa viitealueella (5). Myös kaikukuvauksessa havaittu rasvamaksa on tyyppin 2 diabeteksen riskitekijä. Rasvamaksa ennakoi myös sydän- ja verisuonitautitapahtumia lihavuudesta riippumatta (5). Lihavuus on silti rasvamaksan merkittävin riskitekijä (21). NAFLD:tä esiintyy erityisesti niillä lihavilla, joilla on metabolinen oireyhtymä ja insuliiniresistenssi. Kun maksa on insuliiniresistentti, insuliinin kyky hillitä maksan glukoosintuottoa on heikentynyt, mikä johtaa lievään glukoosi- ja insuliinipitoisuuksien suurenemiseen. Insuliinin kyky estää VLDL-hiukkasten tuottoa on myös heikentynyt, mikä aiheuttaa plasman triglyseridiarvojen suurenemiseen ja HDL-kolesterolipitoisuuden pienemiseen (6).

**Rasvamaksa voi edetä NASH:ksi.** Vastikään julkaistut pitkäaikais tutkimukset ovat osoittaneet, että maksabiopsiassa todettu fibroosi on paras maksasairauden etenemisen ja maksansiirron tarpeen ennustaja (10,11). Vastoin aikaisempaa olettamusta myös pelkkä rasvamaksa voi edetä NASH:ksi ja maksa voi fibrotisoitua (22,23,24). Meta-analyysin perusteella fibroosin eteneminen yhden pykälän asteikolla 0:sta (ei fibroosia) 4:ään (kirroosi) kestää 14 vuotta, jos potilaalla on pelkkä rasvamaksa, ja seitsemän vuotta, jos potilaalla on NASH (25). Vaikka elintapamuutokset ovat ainoa suositeltu hoito pelkän rasvamaksan hoitoon, NASH:n hoitoon voidaan erikoislääkärin suosituksesta käyttää myös E-vitamiinia ja pioglitatsonia. Lihavuusleikkaus saattaa olla näille potilaille erityisen hyödyllinen (26,27).

**NAFLD on maksasolusyövän tärkein syy.** Maksasolusyövän riski on sitä suurempi, mitä useampia metabolisen oireyhtymän osatekijöitä potilaalla on (28). Rasvamaksatauti on maksasolusyövän tärkein syy. Brittiläisessä 632 maksasolusyöpäpotilaan aineistossa maksasolusyöpä yleistyi rinta rinnan NAFLD:n kanssa 2000-luvulla. NAFLD:tä pidettiin maksasolusyövän syynä 35 %:lla maksasolusyöpäpotilaista vuonna 2010 (29). Diabetes lisää maksasolusyövän riskiä 2–3-kertaisesti (30).

Suomessa vuosina 2009–2013 maksasyöpiä ilmaantui vuosittain miehille keskimäärin 305 ja naisille keskimäärin 175. Maksasyövän ikävakioitu ilmaantuvuus on Suomessa suurentunut miehillä viisinkertaiseksi ja naisilla kaksinkertaiseksi 50 viime vuoden aikana (31). Näistä kahdessa kolmanneksessa kyse on maksasolusyövästä, joka voi kehittyä myös ilman kirroosia. Tiedot ovat huolestuttavia ja puoltavat erityisesti lihavien metabolista oireyhtymää ja tyyppin 2 diabetesta sairastavien potilaiden maksan aktiivista tutkimista.

## Sattumalta todetun rasvamaksan selvittäminen

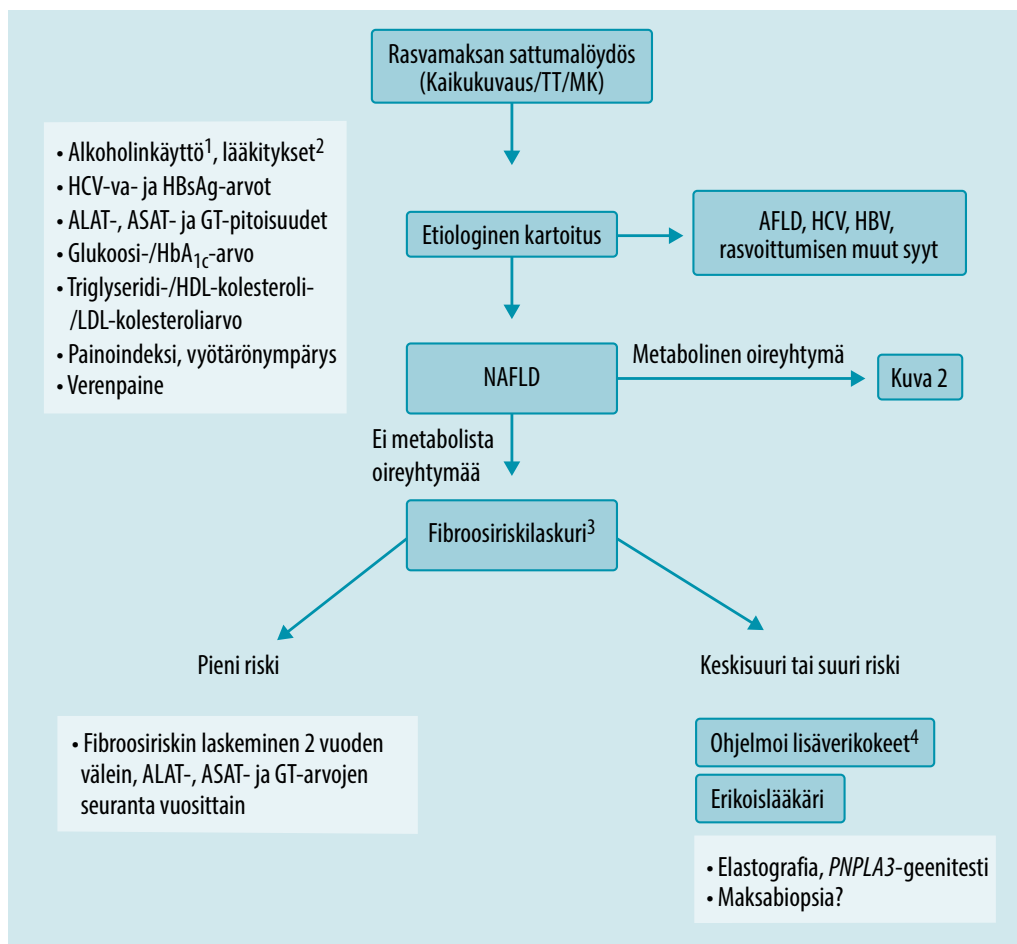
Asiantuntijajärjestöjen (EASL, EASD ja EASO) suosituksen mukaan sattumalta kuvantamisessa todettu rasvamaksa on aina jatkotutkimusten aihe (KUVA 1) (1). Metabolisen oireyhtymän osatekijät tulisi mitata ja selvittää, onko potilaalla diabetes tai muu syy rasva-

maksaan kuin NAFLD muun muassa sulkemalla pois runsas alkoholinkäyttö, rasvoittumista aiheuttavien lääkkeiden ja toksiinien käyttö sekä mittaamalla painoindeksi, vyötärön ympärys, C-hepatiittiviruksen vasta-

### Sattumalta kuvantamisessa todettu rasvamaksa on aina jatkotutkimusten aihe.

ainepitoisuus, hepatiitti B:n pinta-antigeeniarvo, verengluukoosin paastoarvo, HbA<sub>1c</sub>-, ALAT-, aspartaattiaminotransferaasi (ASAT)-, GT-, triglyseridi- tai HDL- ja LDL-kolesteroliarvot. Esitiedoissa tulisi huomioida elintavat. Runsaat sokerikalorit ja tyydyttyneen rasvan käyttö lisäävät rasvamaksan, tyyppin 2 diabeteksen ja sydän- ja verisuonitaudin todennäköisyyttä. Maksan rasvapitoisuus lisääntyy kolmessa viikossa 30 %, jos ruokavalioon lisätään 1 000 ylimääräistä sokerikaloria (32).

Jos potilaalla ei ole metabolista oireyhtymää, suositellaan fibroosiriskin määrittämistä riskilaskurin avulla (KUVA 1, [www.nafldscore.com](http://www.nafldscore.com)) ja valikoiduille potilaille ainakin erikoissairanhoidossa PNPLA3-geenitestin tekemistä suurentuneen fibroosiriskin arvioimiseksi (33,34). Geenitesti tulisi tehdä potilaille, joiden rasvamaksaa metabolinen oireyhtymä ei selitä. Fibroosiriskilaskuria varten tarvitaan seuraavat



**KUVA 1.** NAFLD-diagnoosi, kun potilaalla on todettu sattumalöydöksenä rasvamaksa (1). Rasvamaksan etiologia tulisi aina selvittää muun muassa sulkemalla pois liiallinen alkoholin käyttö, rasvoittumista aiheuttavien lääkkeiden ja toksiinien käyttö ja selvittämällä, onko potilaalla metabolinen oireyhtymä. Julkaistaan muokattuna EASL:n, EASD:n ja EASO:n luvalla.

TT = tietokonetomografia, MK = magneettikuvaus, AFLD = alkoholiin liittyvä rasvamaksatauti, HCV = C-hepatiittivirus, HBV = B-hepatiittivirus, NAFLD = alkoholiin liittymätön rasvamaksatauti, HCV-va = HCV-vasta-aineet, HBsAg = hepatiitti B:n pinta-antigeeni

<sup>1</sup>Naisilla riskiraja 20 ja miehillä 30 g/vrk

<sup>2</sup>Esimerkiksi metotreksaatti, amiodaroni, tamoksifeeni, glukokortikoidit

Fibroosiriskilaskuri: [www.nafldscore.com](http://www.nafldscore.com)

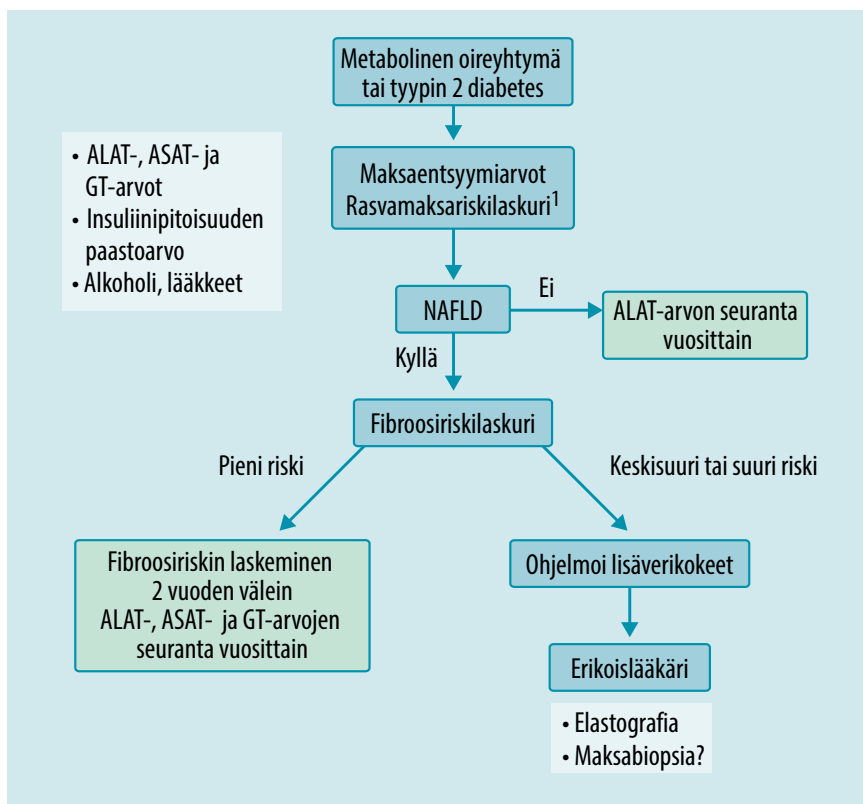
<sup>4</sup>Ks. teksti.

tiedot: ikä, painoindeksi, ALAT-, ASAT- ja glukoosiarvot, veren trombosyyttimäärä ja albumiinipitoisuus. Tämä riskilaskuri on validoitu 750 potilaan biopsia-aineistossa, ja sitä suositeltiin yhdysvaltalaisessa hoitosuosituksessa vuonna 2012 sekä nyt eurooppalaisessa suosituksessa (1,35).

Kolmellasadalla suomalaisella lihavuusleikatulla potilaalla NASH:ta ennusti parhaiten ris-

kitesti, johon sisältyivät ASAT-arvon mittaus, *PNPLA3*-geenitesti ja insuliinipitoisuuden paastoarvo (7). Testi validoitiin myös italialaisilla NAFLD-potilailta, jotka olivat lihavia mutta eivät sairaalloisen lihavia. Testi ei ole vielä rutiinimaisesti saatavilla, vaikka sen sisältämät tutkimukset on mahdollista tehdä.

Potilaat, joilla on rasvamaksa ja joiden fibroosiriski on suurentunut, tulisi lähettää gastro-



**KUVA 2.** NAFLD-diagnosi, kun potilaalla on metabolinen oireyhtymä tai tyypin 2 diabetes (1). Kaikille potilaille suositellaan maksaentsyymi- ja rasvamaksarisikilaskurin käyttöä (38). Testiä varten tarvitaan tieto siitä, onko potilaalla metabolinen oireyhtymä tai tyypin 2 diabetes, ja ASAT- ja ALAT-pitoisuudet sekä insuliinipitoisuuden paastoarvo. Metabolinen oireyhtymä ei sulje pois liiallista alkoholinkäyttöä tai rasvoittumista aiheuttavien lääkkeiden käyttöä (KUVA 1). Jos potilaalla on NAFLD, tulisi arvioida fibroosirisikilaskurin avulla, ja mikäli riski on suurentunut, ohjelmoida lisäverikokeet ennen erikoissairaanhoidon konsultaatiota (KUVA 1) (33). Pienen riskin potilaiden ALAT-arvoa tulisi ainakin seurata, ja mikäli se seurannassa suurenee tai ylittää viitealueen ylärajan, hedän fibroosirisikinsä tulisi laskea riskilaskurilla. Julkaistaan muokattuna EASL:n, EASD:n ja EASO:n luvalla. <sup>1</sup>Rasvamaksarisikilaskuri: [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(09\)00913-5/addons](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(09)00913-5/addons)

enterologiseen yksikköön (KUVA 1). KUVAT 1 ja 2 ovat yhdistelmiä Lääkäriin käsikirjan mukaisesta ja eurooppalaisesta suosituksesta (1,36). Ennen gastroenterologisen yksikön konsultointia suositellaan sovittavaksi tarpeelliset esitutkimukset. Näitä voivat olla muun muassa plasman bilirubiinipitoisuus, tromboplastiiniaika (TT/INR), A-hepatiittivasta-aineet, seerumin G- ja M-immunoglobuliinipitoisuudet, sileälihas-, mitokondrio- ja tumavasta-ainepitoisuudet, ferritiini- ja T4V-pitoisuudet sekä mahdollisesti HIV-testi, seerumin A-immunoglobuliinipitoisuus ja transglutaminaasivasta-aineet (36).

Jos fibroosirisikilaskuri osoittaa pientä fibroo-

siriskiä, suositellaan ALAT-pitoisuuden seuranta vuosittain ja riskin laskemisen toistoa joka toinen vuosi (KUVA 1).

Gastroenterologi tekee potilaille yleensä kakuvaauksen ja noin viisi minuuttia kestävä kajoamattoman elastografian vaikea-asteisen fibroosin pois sulkemiseksi sekä arvioi maksabiopsian tarpeen. Elastografia mittaa maksan jäykkyyttä, ja sillä voidaan sulkea pois pitkälle edennyt fibroosi mutta ei varhaisempia vaiheita. Tutkimus epäonnistuu lihavuuden vuoksi noin 20 %:lla potilaista (37). Varhaisen fibroosin ja NASH:n diagnosi voidaan tehdä vain maksabiopsian avulla (1).

## Ydinasiat

- ▶ Alkoholiin liittymätön rasvamaksa on tärkein syy maksasolusyövän esiintyvyyden lisääntymiseen.
- ▶ Rasvamaksa vaatii aina etiologian selvityksen, fibroosiriskin kartoituksen ja seurantaan.
- ▶ Potilaat, joiden fibroosiriski on suurentunut, tulisi lähettää gastroenterologin konsultaatioon.
- ▶ Pelkän rasvamaksan parasta hoitoa ovat laihdutus ja liikunta.
- ▶ Maksabiopsiassa todettu NASH tulee hoitaa aktiivisesti esimerkiksi E-vitamiinilla ja pioglitatsonilla, ja lihavuusleikkausta tulee harkita herkästi.

## Rasvamaksan diagnoosi potilaalla, jolla on metabolinen oireyhtymä tai tyyppin 2 diabetes

Eurooppalainen hoitosuositus kehottaa mittaamaan vähintään maksaentsyymipitoisuudet ja lisäksi käyttämään ”rasvamaksariskilaskuria” (NAFLD liver fat score) (KUVA 2). Se on suomalaisilla kehitetty ja ulkomailla validoitu mittari, jonka laskemiseksi tarvitaan tieto metabolisesta oireyhtymästä ja diabeteksestä sekä insuliinipitoisuuden paastoarvo, ASAT-pitoisuus ja ASAT/ALAT-suhde (38). Maksaentsyymiarvoja suositellaan seurattavaksi vuosittain. Potilailla, joilla on rasvamaksa, tulisi arvioida fibroosin todennäköisyys riskilaskurilla (KUVA 2). Kaikukuvaus saattaa auttaa löytämään maksasolusyövän varhain. Elintapamuutoksilla voidaan vaikuttaa paitsi metaboliseen oireyhtymään, lihavuuteen ja tyyppin 2 diabetekseen, myös rasvamaksaan.

Asiantuntijajärjestöjen (EASL, EASD ja EASO) suositus kehottaa lähettämään gastroenterologille kaikki potilaat, joiden maksaentsyymiarvot ovat NAFLD:n vuoksi suurentuneet. Maksaentsyymiarvojen herkkyys NAFLD:n diagnosoinnissa on kuitenkin heikko, ja ehkä realistisempaa onkin lähettää eteen-

päin potilaat, joiden fibroosiriski on fibroosiriskilaskurin perusteella lisääntynyt (KUVA 1). Maksaentsyymiarvot ovat viitealueella puolella potilaista, joilla on protonimagneettispektroskopian (<sup>1</sup>H-MRS) perusteella NAFLD (4). ALAT on entsyymeistä maksaspesifisin, vaikka rasvamaksataudin edetessä ASAT/ALAT-suhde suurenee. Alkoholi suurentaa GT-arvoa selvästi enemmän kuin ASAT- ja ALAT-pitoisuuksia. ASAT/ALAT-suhde ei erottele alkoholiin liittyviä ja liittymättömiä rasvamaksamuotoja (3).

## PNPLA3:n I148M-geenivariantti ja NAFLD:n heterogeenisuus

PNPLA3-geenin I148M-geenivarianttia koodaavaa alleelia rs738409[G] kantaa 40 % suomalaisista (39). Tämän geenivariantin on lukuisissa tutkimuksissa osoitettu lisäävän rasvamaksan, NASH:n, fibroosin, kirroosin ja maksasolusyövän riskiä. Geenivariantti ei lisää maksan insuliiniresistenssiä, eikä sen kantajien riski sairastua tyyppin 2 diabetekseen tai sepelvaltimotautiin ole lisääntynyt.

I148M-variantti estää triglyseridien hajoamista ja lisää niiden muodostumista maksasoluissa kiihdyttämällä lysofosfatidihappo-asyylitransferaasiaktiivisuutta (40,41). Maksan triglyseridien ja vapaiden rasvahappojen koostumus on hyvin erilainen PNPLA3-geenivarianttia kantavilla rasvamaksapotilailla (”PNPLA3-NAFLD”) kuin niillä henkilöillä, joilla on lihavuuteen tai metaboliseen oireyhtymään liittyvä insuliiniresistentti rasvamaksa (”metabolinen NAFLD”) (42). Näillä insuliiniresistenteillä henkilöillä maksan triglyseridit sisältävät runsaasti tyydyttyneitä triglyseridejä ja vapaita rasvahappoja sekä näistä syntyviä insuliiniresistenssiä ja tulehdusta aiheuttavia seramideja (42). Tämä selittää hyvin, miksei PNPLA3-geenivarianttiin liittyvä rasvamaksa ei altista tyyppin 2 diabetekselle tai sepelvaltimotaudille, ja tarkoittaa käytännössä, että potilaalla voi olla rasvamaksa ilman että hänellä on metabolista oireyhtymää. Näiden potilaiden riski sairastua etenevään rasvamaksatautiin ja maksasolusyöpään on kuitenkin selvästi lisääntynyt. Heidät voi tunnistaa vain

*PNPLA:n I148M*-genotyyppityksen avulla (34). Geenivariantti lisää myös alkoholirasvamaksa- ja C-hepatiittipotilaiden riskiä sairastua maksakirroosiin. Eurooppalainen suositus kehottaa tekemään genotyyppityksen valikoiduille potilaille (1). Tällaisia potilaita voivat olla esimerkiksi ne, joilla ei ole metabolista oireyhtymää eikä muuta helposti tunnistettavaa syytä rasvamaksaan.

Kaksi tutkijaryhmää löysi toisistaan riippumatta myös toisen selvän rasvamaksalle altistavan geenimuutoksen. *TM6SF2:n* geenivariantti *E167K* vaikeuttaa triglyseridien poistumista maksasta (43,44). Geenivariantin kantajilla (suomalaisista 15 %:lla) on lisääntynyt rasvamaksan, fibroosin ja maksasolusyövän riski. Plasman triglyseridipitoisuudet ja osassa tutkimuksista myös LDL-kolesterolipitoisuus ovat pienempiä kuin henkilöillä, joilla ei ole geenivarianttia (45). *E167K*-geenivarianttiin

liittyvän rasvamaksan yhteydessä triglyseridipitoisuudet ovat pienempiä ja insuliiniherkkyys parempi kuin metaboliseen oireyhtymään liittyvän (43,46). Tämän geenivariantin testausmenetelmää ei toistaiseksi ole rutiinimaisesti saatavilla.

## Lopuksi

Metabolinen oireyhtymä ja rasvamaksa esiintyvät usein yhtäaikaa, ja niillä on yhteinen patofysiologia. NASH, kirroosi ja maksasolusyöpä ovat yleisempiä metabolisen oireyhtymän ja tyyppin 2 diabeteksen yhteydessä kuin metabolisesti terveillä henkilöillä, joilla on rasvamaksa. Suomalainen väestötutkimus osoitti NASH:n esiintyvyydeksi 45–74 vuotiaiden joukossa 5 %. Maksan tilan tulisikin kiinnostaa jokaista, joka hoitaa näitä potilaita. ■

HANNELE YKI-JÄRVINEN, sisätautiopin professori  
Helsingin yliopisto, sisätautien osasto  
Lääketieteellinen tutkimuslaitos Minerva

**SIDONNAISUUDET**  
Kirjoittajalla ei ole sidonnaisuuksia

### SUMMARY

#### Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) increases mortality from liver and heart disease and is the most important cause of hepatocellular carcinoma (HCC), which is rapidly becoming more common. Those having an increased fibrosis risk, cirrhosis or HCC should be identified amongst those with simple steatosis. Liver enzymes should always be determined at the yearly follow-up of patients with type 2 diabetes and those with the metabolic syndrome. Fatty liver should lead to an assessment of the risk of fibrosis by using a simple fibrosis test and to the referral of patients at risk by a specialist for diagnosis and treatment of NASH and fibrosis. NASH can only be diagnosed using a liver biopsy.



**KIRJALLISUUTTA**

1. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388–402.
2. 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;64:73–84.
3. Kotronen A, Yki-Järvinen H, Männistö S, et al. Non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease - two diseases of affluence associated with the metabolic syndrome and type 2 diabetes: the FIN-D2D survey. *BMC Public Health* 2010;10:237.
4. Kotronen A, Westerbacka J, Bergholm R, et al. Liver fat in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3490–7.
5. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:330–44.
6. Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:901–10.
7. Hyyssalo J, Männistö VT, Zhou Y, et al. A population-based study on the prevalence of NASH using scores validated against liver histology. *J Hepatol* 2014;60:839–46.
8. Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis* 2012;32:3–13.
9. Bedossa P; FLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014;60:565–75.
10. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:389–97.
11. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015;61:1547–54.
12. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640–5.
13. Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2011;53:1883–94.
14. Shen JH, Li LY, Li D, et al. The rs738409 (I148M) variant of the PNPLA3 gene and cirrhosis: a meta-analysis. *J Lipid Res* 2015;56:167–75.
15. Trépo E, Nahon P, Bontempi G, et al. Association between the PNPLA3 (rs738409 C>G) variant and hepatocellular carcinoma: evidence from a meta-analysis of individual participant data. *Hepatology* 2014;59:2170–7.
16. Yki-Järvinen H. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Diabetologia* 2016;59:1104–11.
17. Williamson RM, Price JF, Glancy S, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care* 2011;34:1139–44.
18. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30:1212–8.
19. Portillo-Sanchez P, Bril F, Maximos M, et al. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2231–8.
20. Doycheva I, Cui J, Nguyen P, et al. Non-invasive screening of diabetics in primary care for NAFLD and advanced fibrosis by MRI and MRE. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:83–95.
21. Lazo M, Hernaes R, Eberhardt MS, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination survey, 1988–1994. *Am J Epidemiol* 2013;178:38–45.
22. McPherson S, Hardy T, Henderson E, et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015;62:1148–55.
23. Wong VW, Wong GL, Choi PC, et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut* 2010;59:969–74.
24. Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, et al. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol* 2013;59:550–6.
25. Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:643–54.
26. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675–85.
27. Hannah WN Jr, Harrison SA. Effect of weight loss, diet, exercise, and bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2016;20:339–50.
28. Turati F, Talamini R, Pelucchi C, et al. Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma risk. *Br J Cancer* 2013;108:222–8.
29. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol* 2014;60:110–7.
30. Pocha C, Kolly P, Dufour JF. Nonalcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma: a problem of growing magnitude. *Semin Liver Dis* 2015;35:304–17.
31. NORDCAN -projekti [verkkotietokanta]. Association of the Nordic Cancer Registries 2016 [päivitetty 8.7.2016]. <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/F/frame.asp>.
32. Sevastianova K, Santos A, Kotronen A, et al. Effect of short-term carbohydrate overfeeding and long-term weight loss on liver fat in overweight humans. *Am J Clin Nutr* 2012;96:727–34.
33. NAFLD fibrosis score –online calculator [verkkotietokanta]. *Nafldscore* 2009. <http://www.nafldscore.com/>.
34. PNPLA3-geenin c.617C>G (I148M) variaatio, DNA-tutkimus verestä. Yhtyneet Medix laboratoriot 2016 [päivitetty 1.9.2016]. [http://www.yml.fi/tuotekuvaus\\_show.php?tuotenro=797](http://www.yml.fi/tuotekuvaus_show.php?tuotenro=797).
35. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012;142:1592–609.
36. Yki-Järvinen H, Arkkila P. Ei-alkoholiperäinen rasvamaksa (NAFLD) ja steatohepatiitti (NASH). Lääkärin käsikirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2013.
37. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1862–71.
38. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology* 2009;137:865–72.
39. Kotronen A, Johansson LE, Johansson LM, et al. A common variant in PNPLA3, which encodes adiponutrin, is associated with liver fat content in humans. *Diabetologia* 2009;52:1056–60.
40. He S, McPhaul C, Li JZ, et al. A sequence variation (I148M) in PNPLA3 associated with nonalcoholic fatty liver disease disrupts triglyceride hydrolysis. *J Biol Chem* 2010;285:6706–15.
41. Kumari M, Schoiswohl G, Chitrapu C, et al. Adiponutrin functions as a nutritionally regulated lysophosphatidic acid acyltransferase. *Cell Metab* 2012;15:691–702.
42. Luukkonen PK, Zhou Y, Sädevirta S, et al. Hepatic ceramides dissociate steatosis and insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1167–75.
43. Kozlitina J, Smagris E, Stender S, et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2014;46:352–6.
44. Mahdessian H, Taxiarchis A, Popov S, et al. TM6SF2 is a regulator of liver fat metabolism influencing triglyceride secretion and hepatic lipid droplet content. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:8913–8.
45. Pirola CJ, Sookoian S. The dual and opposite role of the TM6SF2-rs58542926 variant in protecting against cardiovascular disease and conferring risk for non-alcoholic fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology* 2015;62:1742–56.
46. Zhou Y, Lauradó G, Orešič M, et al. Circulating triacylglycerol signatures and insulin sensitivity in NAFLD associated with the E167K variant in TM6SF2. *J Hepatol* 2015;62:657–63.