

Kardiovaszkuláris szövődmények és rizikóbecslés MASLD-ben

Túri Flóra^{1*}, Kóvágó Karina^{1*}, Drácz Bálint dr.², Egresi Anna dr.², Hagymási Krisztina dr.², Szijártó Attila dr.², Werling Klára dr.²

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvosi Kar, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika, Budapest

Correspondence: dracz.balint@semmelweis.hu

A metabolikus diszfunkcióval társuló steatotikus májbetegség (MASLD), korábbi nevén nem alkoholos zsírmáj betegség, szoros összefüggést mutat a fokozott kardiovaszkuláris (CV) kockázattal, és ennek következtében a kardiovaszkuláris szövődmények gyakoribb előfordulásával. Jelenleg korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a MASLD-ben alkalmazható CV kockázati pontszámokról. Ennek megfelelően egy multicentrikus, retrospektív vizsgálatot végeztünk 251, MASLD-ben szenvedő felnőtt bevonásával, akiket 2007 márciusa és 2025 májusa között vontunk be a kardiovaszkuláris kockázat és a májbetegség súlyosságának felmérése céljából. A kardiovaszkuláris kockázatot a Framingham Risk Score (FRS) és az Atherosclerotic Cardiovascular Disease Score (ASCVD) segítségével becsültük, míg a májfibrózist a FIB-4 és az APRI indexekkel értékeltük. Minden ötödik beteg (n=23) magasabb CV kockázati kategóriába tartozott, közülük tizenöt betegnél alakult ki kardiovaszkuláris esemény, leggyakrabban stroke (n=6). A medián ASCVD-érték (14%) szignifikánsan nagyobb arányban társult CV szövődményekkel az FRS-hez (12%) képest. Az alacsony CV kockázatú populációban (ASCVD <10%) a májfibrózispontszámok medián értékeinek összehasonlítása során a FIB-4 >1,36 értékkel rendelkező MASLD-betegek szignifikánsan magasabb CV szövődményaránytal társultak az APRI medián értékéhez viszonyítva. Az ASCVD bizonyult a legérzékenyebb prognosztikai markernek MASLD esetén. Ugyanakkor a FIB-4 >1,36 érték önmagában is előre jelezheti a CV szövődmények kialakulásának fokozott rizikóját MASLD-betegekben, az ASCVD-értéktől függetlenül.

KULCSSZAVAK: metabolikus diszfunkcióval társuló steatotikus májbetegség (MASLD), kardiovaszkuláris kockázat, Atherosclerotic Cardiovascular Disease Score (ASCVD), Framingham Risk Score (FRS), májfibrózis

Cardiovascular risk assessment in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a multicenter retrospective clinical study

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), formerly known as non-alcoholic fatty liver disease, is strongly associated with higher cardiovascular (CV) risk and consequently cardiovascular complications. To date, there are limited data available about CV risk scores in MASLD. Therefore, we conducted a multicenter retrospective study of 251 adults with MASLD recruited between March 2007 and May 2025 to assess cardiovascular risk and liver disease severity. Cardiovascu-

*A két első szerző egyenlő mértékben vett részt a közlemény elkészítésében.

lar risk was estimated using the Framingham Risk Score (FRS) and the Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) Risk Score, while liver fibrosis was evaluated by FIB-4 and APRI indices. Each fifth patient (N=23) was associated with higher CV risk, fifteen patients among them developed cardiovascular events, most commonly stroke (N=6). Median ASCVD (14%) was significantly associated with higher rate in CV complications compared to FRS (12%). Comparing the median values of liver fibrosis scores in low CV risk population (ASCVD <10%), FIB-4 >1,36 MASLD patients were significantly associated with higher CV complications ratio related to median APRI. ASCVD was found to be the most sensitive prognostic marker in MASLD. However, FIB-4 >1,36 could trigger the onset of CV complications in patients with MASLD, regardless of ASCVD.

KEYWORDS: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), cardiovascular risk, Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Score, Framingham Risk Score, liver fibrosis

Bevezetés

A metabolikus diszfunkcióval társuló steatotikus májbetegség (MASLD) – korábban nem alkoholos zsírmáj betegségként (NAFLD) ismert – világszerte a leggyakoribb krónikus májbetegséggé vált (1). Az új elnevezés a hepatikus steatosis és a metabolikus szindróma közötti szoros kapcsolatot tükrözi, beleértve az obesitást, a 2-es típusú diabetes mellitust (T2DM), a dyslipidaemiát és a hipertóniát (2). Egyre több bizonyíték támasztja alá, hogy a MASLD a kardiovaszkuláris betegségek (CVD) egyik jelentős kockázati tényezője, amelyek ebben a populációban a második leggyakoribb haláloknak számítanak (3). A közelmúltbeli prospektív vizsgálatok kimutatták, hogy a MASLD szignifikánsan – akár 45%-kal – növeli mind a fatális, mind a nem fatális kardiovaszkuláris események kockázatát, függetlenül a hagyományos rizikófaktoroktól, mint az életkor, a nem és az adipositas (4, 5). A MASLD és a CVD közötti patofiziológiai kapcsolat multifaktoriális, amelyben szerepet játszik a krónikus szisztémás gyulladás, az inzulinrezisztencia, az oxidatív stressz, az endotheldiszfunkció és a lipidanyagcsere zavara (6). Klinikailag a MASLD számos kardiovaszkuláris szövődménnyel társul, többek között ateroszklerózissal, szívelégtelenséggel (különösen megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenséggel), pitvarfibrillációval és egyéb aritmiákkal (7). A MASLD kezelése elsősorban életmódbeli beavatkozásokon alapul – különösen a kalóriamegkorlátozással és fokozott fizikai aktivitással elért testsúlycsökkentéssel. A statinok széles körben alkalmazottak, és bizonyítottan kardiovaszkuláris előnyökkel járnak MASLD-ben, miközben biztonságosak a májfunkció szempontjából (8). Ezen túlmenően a legújabb gyógyszerfejlesztések, köztük a GLP-1-receptor-agonisták, például a semaglutid, ígéretes eredményeket mutattak mind a máj hisztológiai állapotának, mind a kardiometabolikus profil javításában (9). Tekintettel a MASLD és a kardiovaszkuláris kockázat közötti szoros, kétirányú kapcsolatra, az optimális betegellátás érdekében elengedhetetlen a hepatológusok, kardiológusok, endokrinológusok és háziorvosok együttműködésén alapuló, integrált multidiszciplináris megközelítés.

Anyagok és módszerek

Beteganyag

2007 márciusa és 2025 májusa között 251, NAFLD-ben szenvedő felnőtt beteget vontunk be retrospektív módon a vizsgálatunkba. A NAFLD diagnózisa az alkoholfogyasztás hiányán, a hepatikus steatosis jelenlétén, valamint egyéb etiológiai tényezők kizárásán alapult. A hepatikus steatosis legalább 5%-os intrahepatikus lipidfelhalmozódásként definiáltuk, amelyet májelasztográfiával, mágnesesrezonancia-vizsgálattal meghatározott protondenzitású zsírtartalommal (MRI-PDFF) vagy májbíopsziával igazoltunk.

Minden beteg esetében rögzítettük a NAFLD diagnózisának évét, és ettől az időponttól kezdődően a beteget rendszeres utánkövetésben részesítettük. A vizitek során az elektronikus egészségügyi dokumentációkhoz való hozzáférés lehetővé tette nemcsak a májállapot és a NAFLD súlyosságában bekövetkező változások értékelését, hanem a társbetegségek – beleértve a dokumentált kardiovaszkuláris eseményeket – longitudinális nyomon követését is. Emellett az utánkövetés során rendszeres laboratóriumi vizsgálatok történtek, amelyek lehetővé tették a májfunkciós paraméterek folyamatos monitorozását, valamint a NAFLD progressziójának vagy regressziójának meghatározását.

Továbbá a NAFLD-ben szenvedő betegeket a Delphi-konszenzus legfrissebb irányelvei alapján újraklasszifikáltuk (10). A nemzetközi adatokkal összehangban a NAFLD és a MASLD közötti átfedés aránya 99,6% volt (251/252) (11).

Tudományterv/vizsgálati terv

Retrospektív, multicentrikus vizsgálatot végeztünk elektronikus kórlapokból származó adatok felhasználásával. A minden kétséget kizáróan MASLD-ben szenvedő betegek valamennyi adatát – beleértve a betegjellemzőket és a laboratóriumi eredményeket – rögzítettük és áttekintettük. A vizsgálati protokollt a Nemzeti Egészségügyi Kutatási Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága hagyta jóvá (IV/7946-1/2021/

EKU, Budapest, 2021. 10. 14.). A vizsgálat megfelel a Helsinki Nyilatkozatban rögzített etikai normáknak és előírásoknak. Felvételnél fizikális vizsgálat történt, és részletes, átfogó kórelőzményt vettünk, különös tekintettel a hepatisz steatosis és a májfibrosis klinikai lefolyására és súlyosságára.

A Delphi-konszenzus és a kardiometabolikus kritéria

A Rinella és munkatársai által alkalmazott Delphi-módszert a NAFLD újraklasszifikálására használták. Emellett új nomenklatúrát javasoltak, tekintettel arra, hogy a betegség számára specifikusabb és szakmaibb terminusra volt szükség. Eredményeiket és ajánlásait 2023-ban közzétették a Journal of Hepatologyban (10). Ennek a konszenzusnak az eredményeként a „metabolikus diszfunkcióval társuló steatotikus májbetegség” (metabolic-dysfunction associated steatotic liver disease, MASLD) elnevezést fogadták el, és az új klasszifikáció azóta széles körben használatos a szakmai körökben. A diagnosztikus kritériumokban több lényeges változtatás is történt. Első lépésben igazolni kell a steatotikus májbetegség (steatotic liver disease, SLD) fennállását, amely képalkotó eljárásokkal (például ultrahang, FibroScan, MRI-PDFF) vagy májbiopsziával történhet. A második eleme annak megítélése, hogy a beteg teljesíti-e legalább egyet a kardiometabolikus kritériumok közül, amelyek közé tartozik a túlsúly vagy obesitas, a magas vérnyomás, a diabetes mellitus vagy a dyslipidaemia (1. táblázat) (12). Amennyiben a felsorolt kardiometabolikus kritériumok közül legalább egy jelen van, és más steatotikus májbetegséget okozó tényező kizárható, a beteg MASLD diagnózisban részesíthető.

1. táblázat: Az öt kardiometabolikus kritérium. A MASLD diagnózisához legalább egy kritérium fennállása szükséges

Felnőtt betegek kardiometabolikus kritériumai				
1.	2.	3.	4.	5.
BMI ≥25 kg/m ² VAGY derékkörfogat >90 cm (férfi); >80 cm (nő)	Éhomi szérumglükóz ≥5,6 mmol/l (100 mg/dl) VAGY 2 óras terhelés utáni glükózsztint ≥7,8 mmol/l (140 mg/dl) VAGY HbA _{1c} ≥5,7% VAGY T2DM VAGY T2DM-kezelés	Vérnyomás ≥135/85 Hgmm VAGY Specifikus antihipertenzív kezelés	Plazmatriglicerid ≥1,70 mmol/l (150 mg/dl) VAGY Lipidcsökkentő kezelés	Plazma-HDL-koleszterin ≤1,0 mmol/l (40 mg/dl) (férfi); ≤1,3 mmol/l (50 mg/dl) (nő) VAGY Lipidcsökkentő kezelés

Rövidítések: BMI = testtömegindex; HbA_{1c} = hemoglobin A_{1c}; HDL = nagy sűrűségű lipoprotein; T2DM = 2-es típusú diabetes mellitus

Adatgyűjtés

Laboratóriumi vizsgálatokat végeztünk a kezdeti (baseline) vizit során, majd az első két évben háromhavonta kontrolláltuk azokat. A laboratóriumi paramétereket rendszeresen meghatároztuk, beleértve a májtranszaminázokat (AST, ALT), a cholestaticus paramétereket (GGT, össz- és direkt bilirubin, ALP), a májfunkciós vizsgálat elemeit (albumin, INR), az LDH-t, a teljes vérképet, a lipidprofil (összkoleszterin, HDL, triglicerid) és a vesefunkciós paramétert (kreatinin). A szisztolés vérnyomást a kiindulási vizit során, valamint az utánkövetés alkalmával rendszeresen mértük. A kiindulási jellemzőket (életkor, rassz, dohányzás, alkoholfogyasztás) és a társbetegségeket (hipertónia, diabetes mellitus, obesitas) a vizsgálat teljes időtartama alatt folyamatosan ellenőriztük. A Fibrosis-4 (FIB-4) index a májhegesedés és -fibrosis nem invazív becslésére szolgáló mutató, amely az életkor, az AST, az ALT és a trombocytaszám felhasználásával számítható ki (13). Az AST-thrombocytaszám arányon alapuló APRI (AST to platelet ratio index) több laboratóriumi paraméter – köztük az AST, az AST felső referenciaértéke és a trombocytaszám – felhasználásával becsli a májfibrosis mértékét (14).

Kardiovaszkuláris kockázatbesorolás

A nemzetközi adatok alapján európai és amerikai irányelvek születtek, amelyek hangsúlyozzák a MASLD-ben szenvedő betegek kardiovaszkuláris szűrésének fontosságát (15). A Framingham Risk Score és az Atherosclerotic Cardiovascular Disease Score széles körben alkalmazott eszközök a klinikai gyakorlatban annak becslésére, hogy mekkora az egyén 10 éves kardiovaszkuláris kockázata, ha korábban nem volt szívbetegsége (16). Mindkét eszköz segíthet az

2. táblázat: A kardiovaszkuláris kockázatértékelő eszközök áttekintése

Pontozási rendszer	Szükséges adatok
Framingham kockázati pontszám (FRS)	Kor
	Nem
	Összkoleszterin
	HDL-koleszterin
	Szisztolés vérnyomás
Ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegség (ASCVD) kockázati pontszám	Dohányzás
	Kor
	Nem
	Összkoleszterin
	HDL-koleszterin
	Szisztolés vérnyomás
	Antihipertenzív kezelés
	Diabetes mellitus
	Rassz

orvosoknak eldönteni, hogy elegendő-e az életmód-beli változtatások, vagy szükség van statinterápiára (17, 18). Amint azt a 2. táblázat szemlélteti, a Framingham Risk Score (FRS) és az Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) Risk Score olyan klinikailag validált kardiovaszkuláris kockázati mutatók, amelyek magukban foglalják az életkort, a nemet, az összkoleszterinszintet, a HDL-koleszterin-szintet és a szisztolés vérnyomást. A dohányzáson kívül az ASCVD a cukorbetegséget, az antihipertenzív kezelést és a rasszt is tartalmazza, ellentétben az FRS-sel (19). Alacsony kardiovaszkuláris kockázatúnak azokat a betegeket tekintettük, akiknél az FRS- és ASCVD-érték <10%. Ezzel szemben az FRS- és ASCVD-érték >10% esetén a betegeket magas kardiovaszkuláris kockázatú csoportba soroltuk (20).

Statisztikai analízis

A folytonos változókat leíró statisztikákkal mutattuk be: a mintaszámmal (n) és a mediánnal, interkvartilis tartománnyal (IQR). A kategorikus változókat gyakorisággal és százalékos aránnyal jellemeztük. Az összes vizsgált változó normalitását Kolmogorov–Smirnov-próbával ellenőriztük. Minden adat nem normál eloszlásúnak és heteroszkedasztikusnak bizonyult. A MASLD-betegek különböző kardiovaszkuláris kockázati kategóriái, valamint a májcirrózis megléte szerinti csoportok kategorikus változóinak összehasonlításához Pearson-féle khi-négyzet-próbát és kétoldali Fisher-exact próbát alkalmaztunk. A folytonos változók esetében Mann–Whitney-féle U-próbát használtunk a magas és alacsony kardiovaszkuláris kockázatú, illetve a cirrotikus/nem cirrotikus MASLD-betegek közötti különbségek szignifikanciájának megállapítására. Az elemzések kétoldaliak voltak, a p<0,05 értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Valamennyi statisztikai elemzést az SPSS 28-as verziójával végeztük (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

Eredmények

Kiindulási jellemzők

Összesen 251, klinikailag igazolt MASLD-ben szenvedő beteg adatai szerepelnek a 2. táblázatban. A medián életkor 59 év volt (IQR: 48–69). A medián követési idő 19 hónap volt (IQR: 14–24). A leggyakoribb társbetegségek a hipertónia (41,8%) és a diabetes mellitus (16,7%) voltak. A lipidpanel tekintetében az összkoleszterin- és trigliceridszintek emelkedettek voltak. A májenzimek vonatkozásában a transzaminázok (GOT, GPT) és a kolesztaticus paraméterek a normáltartománynál magasabb értékeket mutattak.

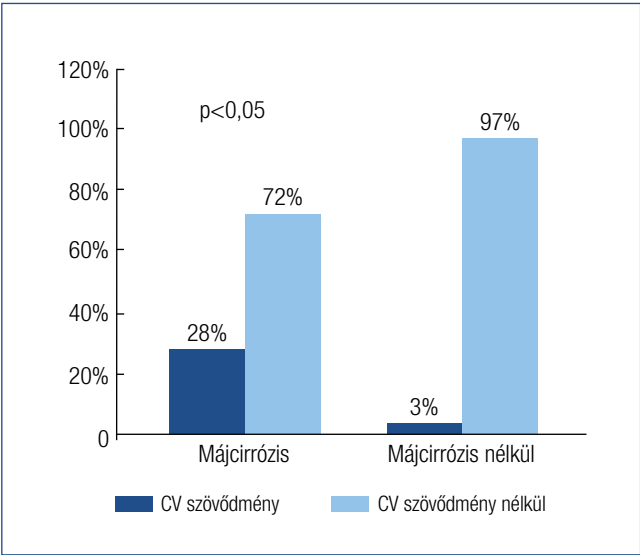
Kardiovaszkuláris szövődmények

A kardiovaszkuláris kockázatértékelés alapján az összes beteg 21%-a (53/251) esetében állapítottunk meg emelkedett kardiovaszkuláris kockázatot mind az ASCVD, mind a Framingham Risk Score szerint. A magas CV kockázatú csoportban a medián ASCVD-érték magasabb volt, mint a Framingham-érték (14% vs. 12%). A követési idő alatt 15 MASLD-betegnél alakult ki kardiovaszkuláris szövődmény. A leggyakoribb szövődmények a stroke (6/15), az akut miokardiális infarktus (AMI; 3/15), a pitvarfibrilláció (3/15) és a szívelégtelenség (3/15) voltak.

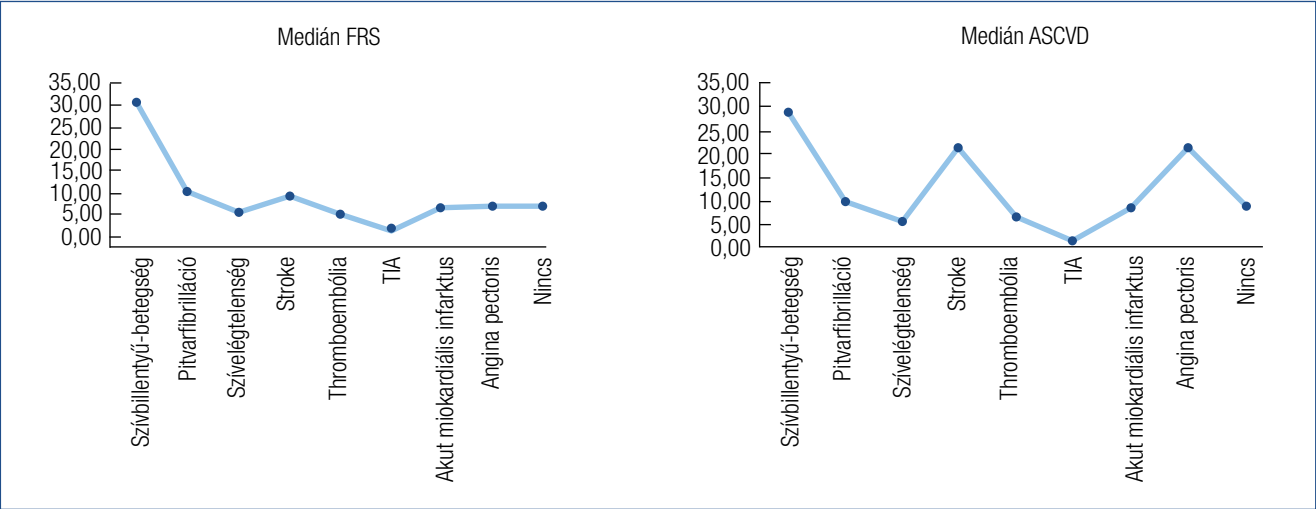
A májbetegség progressziója és CV szövődmények

A 251 beteg közül 32 esetben progrediált a kórkép májcirrózisba a kórházi tartózkodás során. Minden hatodik, cirrózisban szenvedő MASLD-beteghez kardiovaszkuláris szövődmény társult. Amint az 1. ábra szemlélteti, a cirrózisban szenvedő MASLD-betegek körében szignifikánsan gyakoribb volt a CV szövődmények előfordulása, mint a cirrózis nélküli betegeknél (28% vs. 3%; p<0,05).

1. ábra: A kardiovaszkuláris szövődmények incidenciája májcirrózisos és nem cirrózisos betegeknél



2. ábra: A Framingham (felül) és az ASCVD (alul) kockázati pontszámok átlaga különböző kardiovaszkuláris betegségek esetén. Az ASCVD Risk Score esetében az értékek többsége 11% felett van, ami nagyobb érzékenységre utal a Framingham Risk Score-hoz képest.



A leghatékonyabb kardiovaszkuláris kockázati marker

Bár az ASCVD és a Framingham Risk Score egyaránt alkalmazható a kardiovaszkuláris kockázat értékelésére MASLD-betegekben, a célunk az volt, hogy meghatározzuk a legérzékenyebb prognosztikai markert. Amint a 2. ábra szemlélteti, az ASCVD mediánértékei erősebb kapcsolatot mutattak a CV szövődményekkel, mint az FRS.

A nem invazív fibrózismarkerek megoszlása a kardiovaszkuláris kockázat szerint

Mindkét pontszám magasabb értékei emelkedett kardiovaszkuláris kockázattal társultak. A CV kockázattertelés szempontjából a FIB-4- és az APRI-pontszámok

cut-off értéke 1,36, illetve 0,43 volt. Magasabb CV kockázat esetén azoknál a MASLD-betegeknél, akiknek FIB-4-értéke >1,36, szignifikánsan gyakoribb volt a hipertónia, a CV szövődmények – például a stroke – előfordulása, valamint magasabb LDL-szint figyelhető meg (3. táblázat). Amint azt a 4. táblázat összefoglalja, az APRI különböző szintjei szerint nem találtunk statisztikailag szignifikáns eltéréseket MASLD-betegekben.

Követési idő

Vizsgálatunkban a medián követési idő 19 hónap volt. Ez alatt az időszak alatt mindössze egy MASLD-beteg halt meg, szívinfarktusból.

3. táblázat: Az egyének kiindulási jellemzői. Az adatokat mediánként, interkvartilis tartománnyal (IQR) és normáltartománnyal mutatjuk be

Paraméterek	Medián	IQR	Normáltartomány
Kor (évek)	59	48–69	–
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	133	126–153	<120
HDL (mmol/l)	1,28	1,08–1,44	1,03–1,55
Összkoleszterin (mmol/l)	5,64	4,7–6,43	2–5,2
Triglicerid (mmol/l)	2,3	1,8–2,76	<1,7
Összbilirubin (mmol/l)	14	8,11–18,1	0–15
GOT (U/l)	41	28–46	<35
GPT (U/l)	56	27–79	<35
GGT (U/l)	109	64–143	<38
ALP (U/l)	203	103–368	<140
Albumin (g/l)	46	43–48,7	35–52
INR	1,08	0,98–1,04	0,85–1,15
Kreatinin (μmol/l)	78	67,25–90	45–84
Követési idő (hónapok)	19	14-24	12

4. táblázat: MASLD-betegek besorolása alacsony CV kockázat (n=198) esetén a medián FIB-4 Score és medián APRI Score alapján. A vizsgált nyolc paraméter közül négy esetben a p-érték nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét a FIB-4 Score alkalmazásakor. A statisztikailag szignifikáns p-értékeket félkövér betűtípus jelöli.

Paraméterek	FIB-4 <1,36 (n=124)	FIB-4 ≥1,36 (n=74)	p-érték	APRI <0,43 (n=124)	APRI ≥0,43 (n=74)	p-érték
Hipertónia	49% (n=61)	70% (n=52)	p<0,05	44% (n=55)	38% (n=28)	p>0,05
Diabetes mellitus	18,5% (n=23)	14,8% (n=11)	p>0,05	18,4% (n=23)	15% (n=11)	p>0,05
CV szövődmények	4% (n=5)	16% (n=12)	p<0,05	9,6% (n=12)	6,8% (n=5)	p>0,05
Stroke	1,6% (n=2)	5,4% (n=4)	p<0,05	2,4% (n=3)	4,1% (n=3)	p>0,05
HDL (1,03–1,55 mmol/l)	1,35±0,53	1,24±0,27	p>0,05	1,34±0,54	1,26±0,26	p>0,05
LDL (<2,9 mmol/l)	3,87±1,12	14,8% (n=11)	p<0,05	3,99±1,09	4,07±1,33	p>0,05
Éhomi szérumglükóz (3,5–5,5 mmol/l)	6,85±1,96	16% (n=12)	p>0,05	6,89±1,92	6,64±1,80	p>0,05
Triglicerid (0,9–1,7 mmol/l)	2,16±1,62	5,4% (n=4)	p>0,05	2,30±1,75	2,14±1,00	p>0,05

Megbeszélés

Ebben a multicentrikus, retrospektív vizsgálatban, amely 251, metabolikus diszfunkcióhoz társuló steatosisos májbetegségben (MASLD) szenvedő beteget foglalt magában, jelentős kardiovaszkuláris kockázatot figyeltünk meg: minden ötödik beteg (53/251) a Framingham- és ASCVD-pontszám alapján magas kockázatúnak bizonyult. Fontos megállapítás, hogy az ASCVD kockázati pontszáma érzékenyebb előrejelzője volt a kardiovaszkuláris eseményeknek, feltehetően azért, mert magában foglalja a diabetes mellitust, amely a MASLD egyik alapvető kardiometabolikus kritériuma. Eredményeink rámutatnak a májbetegség súlyossága és a kardiovaszkuláris teher közti szoros kapcsolatra, és megerősítik a MASLD-betegek szisztematikus kardiovaszkuláris kockázatfelmérésének szükségességét.

Kardiovaszkuláris kockázat a MASLD-ben

A megfigyelés, hogy a betegeink 21%-a emelkedett kardiovaszkuláris kockázattal bírt, összhangban áll a korábbi prospektív vizsgálatokkal, amelyek MASLD-ben fokozott kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást írtak le (21, 22). A kardiovaszkuláris betegség továbbra is a vezető extrahepatikus halálok ebben a populációban – ahogyan azt Mantovani és munkatársai vizsgálata is mutatja (23) –, ami aláhúzza a korai felismerés és kockázatbesorolás klinikai jelentőségét. A viszonylag csekély abszolút eseményszám szorosan összefügg a 19 hónapos medián követési idővel. Ennek legfőbb oka, hogy a diagnózis felállítása után a betegek egy idő után nem jelentek meg újabb kontrollvizsgálatokon, mivel panaszmentes állapotot értek el, így a rövid utánkövetési idő hátterében főleg

a betegcompliance állt. Krónikus kardiometabolikus állapotok, így MASLD esetén a kardiovaszkuláris szövődmények többnyire évek alatt, nem hónapok alatt fejlődnek ki, ezért eredményeink elsősorban a korai kardiovaszkuláris kimeneteket tükrözik ebben az időablakban. Bár a megfigyelt összefüggések klinikailag jelentősek, hosszabb távú prospektív követés szükséges ahhoz, hogy a kapcsolatok időbeli stabilitását és prognosztikus erejét pontosabban megítélhessük.

ASCVD- kontra a Framingham-pontszám

Noha a Framingham- és az ASCVD-pontszám egyaránt validált eszközök a kardiovaszkuláris kockázat előrejelzésére, elemzésünk arra utal, hogy MASLD-betegekben az ASCVD kockázati pontszáma teljesít jobban. Ez feltehetően annak tulajdonítható, hogy a rendszer figyelembe veszi a 2-es típusú diabetes mellitust, amely a Delphi-konszenzus öt kardiometabolikus kritériuma közül az egyik, egyben a MASLD diagnosztikus kritériumainak és a kardiometabolikus kockázati halmozódásnak kulcs tényezője. Betegeink 16,7%-ában fordult elő diabetes, amely jól ismert hajtóereje a kardiovaszkuláris szövődményeknek (24). Ezek az eredmények alátámasztják az ASCVD-pontszám preferált alkalmazását MASLD-populációban, különösen akkor, ha diabetes vagy több egyidejű metabolikus rizikófaktor áll fenn.

A májbetegség progressziójának hatása

Vizsgálatunkban a cirrózis jelenléte erőteljesen társult a kardiovaszkuláris szövődményekkel: a cirrótisos betegek 28%-ánál fordult elő kardiovaszkuláris esemény, szemben a nem cirrótisos betegek mindössze 3%-ával. Ez a feltűnő különbség arra utal, hogy az előrehaladott májbetegség

fokozhatja a kardiovaszkuláris sérülékenységet, feltehetően olyan mechanizmusokon keresztül, mint a szisztémás gyulladás, a hemodinamikai viszonyok megváltozása és a metabolikus szabályozás zavara (25). Eredményünk összhangban van korábbi tanulmányokkal, amelyek szerint a MASLD progressziója nem csupán a májbetegséget érinti, hanem az extrahepatikus szövődmények – különösen a kardiovaszkuláris betegségek – egyik fontos meghatározója (23, 26).

A nem invazív fibrózismarkerek és a kardiovaszkuláris kockázat

Az értékelte fibrózispontszámok közül a FIB-4 és az APRI szerepelt az elemzésben, és a FIB-4 erősebb prediktív értéket mutatott a kardiovaszkuláris kockázat szempontjából (27, 28). Bár mindkét marker magasabb értékei emelkedett kardiovaszkuláris kockázattal társultak, a FIB-4 jobb diszkriminatív képességet mutatott. Fontos, hogy a FIB-4 jól ismert és széles körben alkalmazott nem invazív fibrózismarker MASLD-ben, és eredményeink tovább erősítik klinikai relevanciáját ebben a populációban. Az alacsony kalkulált ASCVD-kockázatú (<10%) betegek alcsoport-analízise során a FIB-4 érdemi kockázatbesorolást tett lehetővé: azoknál, akiknél a FIB-4 értéke >1,36 volt, szignifikánsan nagyobb valószínűséggel alakultak ki kardiovaszkuláris szövődmények, mint az alacsonyabb FIB-4-értékkel bíró betegeknél (4. táblázat). A betegkiválasztás, a mintanagyság és a követési idő különbségei hozzájárulhatnak az egyes vizsgálatok közti eltérésekhez. Nagy esetszámu, prospektív vizsgálatokra van szükség annak tisztázására, hogy MASLD-populációban melyik nem invazív fibrózismarker a legalkalmasabb a kardiovaszkuláris kockázatbesorolásra (29).

Klinikai következmények

Eredményeink hangsúlyozzák, hogy a MASLD-betegek ellátása integrált megközelítést igényel, amelyben hepatológiai és kardiovaszkuláris szempontok egyaránt érvényesülnek. Az ASCVD kockázati pontszámának rutinszerű alkalmazása a klinikai gyakorlatban elősegítheti a magas kockázatú betegek korai azonosítását, különösen azokat, akiknél diabétesz vagy cirrózis áll fenn. A fibrózis súlyossága és a kardiovaszkuláris kimenetek közötti kapcsolat azt sugallja, hogy a fibrózisstádiumot nemcsak a májprognózis, hanem a tágabb kardiometabolikus kockázatértékelés részeként is figyelembe kell venni. Az életmódváltás továbbra is a terápia sarokköve, ugyanakkor az új farmakológiai lehetőségek – például a GLP-1-receptor-agonisták és az SGLT2-gátlók (30) – ketős előnyt kínálhatnak: javíthatják a máj állapotát, és védhetik a kardiovaszkuláris rendszert (31). E gyógyszerek elsősorban a MASLD fő okait vagy társbetegségeit célozzák, nem közvetlenül magát a MASLD-t, céljuk a tünetek csökkentése és a betegségprogresszió lassítása, így a májra gyakorolt hatásuk többnyire közvetett. A farmakoterápián túl elengedhetetlen a MASLD és szövődményeinek rendszeres kontrollja is. A kardiovaszkuláris szövődmények felmérése érdekében – különösen emel-

kedett ASCVD-kockázat esetén – további diagnosztikai vizsgálatok, például echokardiográfia és Doppler-ultrahang javasoltak (31). Ezek a vizsgálatok fontos szerepet játszanak a MASLD-hez társuló kardiovaszkuláris szövődmények korai felismerésében, lehetővé téve a kellő időben történő klinikai beavatkozást, ami javíthatja az életminőséget, és növelheti a túlélést.

Következtetés

Összefoglalva: eredményeink azt mutatják, hogy a MASLD-ben szenvedő betegek jelentős kardiovaszkuláris kockázati terhet viselnek, különösen diabétesz vagy előrehaladott fibrózis jelenlétében. Ebben a kontextusban az ASCVD kockázati pontszáma érzékenyebb eszköznek tűnik, mint a Framingham-pontszám, ugyanakkor a kardiovaszkuláris kockázat felmérése nem támaszkodhat kizárólag a hagyományos kockázatkalkulátorokra. Az előrehaladott fibrózis és a cirrózis jelentősen fokozza a kardiovaszkuláris sérülékenységet, és az emelkedett FIB-4-értékek prognosztikus többletinformációt nyújtanak. Figyelemre méltó, hogy még az ASCVD szerint alacsony kockázatú (<10%) betegek körében is a FIB-4 >1,36 érték egy, fokozott kardiovaszkuláris kockázattal jellemezhető alcsoportot azonosít. Eredményeink hangsúlyozzák, hogy a májfibrózis-értékelést integrálni kell a kardiovaszkuláris kockázatbesorolásba, és kiemelik a multidiszciplináris ellátás, valamint a nagy, prospektív vizsgálatok szükségességét a kockázatbecslés és terápiás stratégiák további finomítása érdekében MASLD-ben.

Limitációk

Tanulmányunknak több korlátja van. Először: retrospektív felépítése potenciális szelekciós és jelentési torzításokat hordoz magában. Másodszor: a viszonylag rövid követési idő és az alacsony eseményszám korlátozza a hosszú távú kardiovaszkuláris kimenetek becslésének erejét. Harmadszor: bár validált, nem invazív pontozó-rendszereket alkalmaztunk, a májbíopszia – mint gold standard – nem állt minden beteg esetében rendelkezésre. Végül: kohorszunk tercier ellátó intézményekben kezelt betegek populációjából állt, ami korlátozhatja az eredmények általánosíthatóságát a szélesebb MASLD-populációra.

Adatelérhetőség:

Valamennyi adat a levelező szerzőtől kérésre rendelkezésre áll.

Szerzői hozzájárulások:

Adatgyűjtés: K. K., T. F., D. B., H. K., E. A. és W. K.; koncepcióalkotás: K. K., T. F., D. B. és W. K.; módszertan: D. B. és W. K.; szoftver: K. K. és D. B.; kézirat megírása, eredeti vázlat: K. K., T. F., D. B.; kézirat írása és lektorálása: K. K., T. F., D. B., H. K., E. A., SZ. A. és W. K.; supervision: D. B. és W. K.; írás, szerkesztés és formázás: K. K., T. F., D. B. és W. K. Valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta a kézirat végleges, publikált változatát.

Irodalom

- Baek JW, Yang YS, Jung KJ, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, liver fibrosis and risk of cardiovascular disease: A prospective cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2024; 34(12): 2623–2629. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2024.09.001>
- Mitrovic B, Obradovic M, Gluvic Z, et al. Non-alcoholic Fatty Liver Disease, Metabolic syndrome, and Type 2 diabetes mellitus: Where do we stand today? *Arch Med Sci*. Published online June 3, 2022. <https://doi.org/10.5114/aoms/150639>
- Zheng H, Sechi LA, Navarese EP, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and cardiovascular risk: a comprehensive review. *Cardiovasc Diabetol* 2024; 23(1): 346. <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02434-5>
- Lee HH, Lee HA, Kim EJ, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and risk of cardiovascular disease. *Gut* 2024; 73(3): 533–540. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-331003>
- Lv Q, Zhao H. The association of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) with the risk of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med* 2024; 56(1): 2306192. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2306192>
- Bharaj IS, Brar AS, Kahlon J, et al. Metabolic-dysfunction associated steatotic liver disease and atrial fibrillation: A review of pathogenesis. *World J Cardiol* 2025; 17(6): 106147. <https://doi.org/10.4330/wjc.v17.i6.106147>
- Moon JH, Jeong S, Jang H, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease increases the risk of incident cardiovascular disease: a nationwide cohort study. *eClinicalMedicine* 2023; 65: 102292. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102292>
- Chan WK, Chuah KH, Rajaram RB, et al. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. *J Obes Metab Syndr* 2023; 32(3): 197–213. <https://doi.org/10.7570/jomes23052>
- Al Qassab M, Mneimneh M, Jradi A, et al. The Expanding Role of GLP-1 Receptor Agonists: Advancing Clinical Outcomes in Metabolic and Mental Health. *Curr Issues Mol Biol* 2025; 47(4): 285. <https://doi.org/10.3390/cimb47040285>
- Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology* 2023; 78(6): 1966–1986. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000520>
- Hashida R, Nakano D, Kawaguchi M, et al. Changing from NAFLD to MASLD: The implications for health-related quality of life data. *J Hepatol* 2024; 80(6): e249–e251. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.02.010>
- Hudson D, Afzaal T, Bualbanat H, et al. Modernizing metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease diagnostics: the progressive shift from liver biopsy to non-invasive techniques. *Ther Adv Gastroenterol* 2024; 17: 17562848241276334. <https://doi.org/10.1177/17562848241276334>
- Blanco-Grau A, Gabriel-Medina P, Rodriguez-Algarra F, et al. Assessing Liver Fibrosis Using the FIB4 Index in the Community Setting. *Diagnostics* 2021; 11(12): 2236. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11122236>
- Loaeza-del-Castillo A, Paz-Pineda F, Oviedo-Cárdenas E, et al. AST to platelet ratio index (APRI) for the non-invasive evaluation of liver fibrosis. *Ann Hepatol* 2008; 7(4): 350–357.
- Bernhard J, Galli L, Speidl WS, Krychtiuk KA. Cardiovascular Risk Reduction in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis. *Curr Cardiol Rep* 2025; 27(1): 28. <https://doi.org/10.1007/s11886-024-02185-5>
- Sepehrinia M, Pourmontaseri H, Sayadi M, et al. Comparison of athero-

- rosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) and Framingham risk scores (FRS) in an Iranian population. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev* 2024; 21: 200287. <https://doi.org/10.1016/j.ijcrp.2024.200287>
- Masarone M, Motta BM, Torre P, et al. Evaluating cardiovascular risk in metabolic steatosis with precision medicine non-invasive approaches: insights from a cohort study. *Intern Emerg Med* 2024; 19(8): 2293–2307. <https://doi.org/10.1007/s11739-024-03626-3>
- Mertens J, Weyler J, Dirinck E, et al. Increased prevalence and risk of atherosclerotic cardiovascular disease in individuals with Type 1 diabetes and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Cardiovasc Diabetol* 2025; 24(1): 230. <https://doi.org/10.1186/s12933-025-02764-y>
- Sterling RK, Sternberg AL, Lake JE, et al. The association of steatotic liver disease with cardiometabolic criteria and cardiovascular disease risk in a large cohort of people living with human immunodeficiency virus. *Am J Prev Cardiol* 2025; 24: 101330. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2025.101330>
- Mosepele M, Hemphill LC, Palai T, et al. Cardiovascular disease risk prediction by the American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) risk score among HIV-infected patients in sub-Saharan Africa. *De Socio GV, ed. PLOS ONE* 2017; 12(2): e0172897. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172897>
- Baratta F, Pastori D, Angelico F, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Fibrosis Associated With Increased Risk of Cardiovascular Events in a Prospective Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18(10): 2324–2331.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.12.026>
- Tamaki N, Kurosaki M, Takahashi Y, et al. Liver fibrosis and fatty liver as independent risk factors for cardiovascular disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 36(10): 2960–2966. <https://doi.org/10.1111/jgh.15589>
- Mantovani A, Scorletti E, Mosca A, et al. Complications, morbidity and mortality of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2020; 111: 154170. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154170>
- Mantovani A, Byrne CD, Bonora E, Targher G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care* 2018; 41(2): 372–382. <https://doi.org/10.2337/dc17-1902>
- Koyama Y, Brenner DA. Liver inflammation and fibrosis. *J Clin Invest* 2017; 127(1): 55–64. <https://doi.org/10.1172/JCI88881>
- Pipitone RM, Ciccioli C, Infantino G, et al. MAFLD: a multisystem disease. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2023; 14: 20420188221145549. <https://doi.org/10.1177/20420188221145549>
- Accurately Exclude Advanced Fibrosis and Are Associated with Higher Cardiovascular Risk Scores in Patients with NAFLD or Viral Chronic Liver Disease. *Diagnostics* 2021; 11(1): 98. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010098>
- Ciardullo S, Cannistraci R, Muraca E, et al. Liver fibrosis, NT-ProBNP and mortality in patients with MASLD: A population-based cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2024; 34(4): 963–971. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2023.11.011>
- Lee J, Vali Y, Boursier J, et al. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review. *Liver Int* 2021; 41(2): 261–270. <https://doi.org/10.1111/liv.14669>
- Xu R, Lian D, Xie Y, et al. SGLT-2 Inhibitors for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review. *Front Biosci-Landmark* 2023; 28(7): 134. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2807134>
- Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, et al. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol* 2024; 81(3): 492–542. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.04.031>