

Nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga – metabolinio sindromo išraiška. Klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga

Ieva Rudinskaitė, Edita Kazėnaitė, Ieva Stundienė, Ieva Berankytė, Jolita Badarienė

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
Vilnius University, Faculty of Medicine
El. paštas: ievarudinskaite@gmail.com

Santrauka

Metabolinis sindromas – tai širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių derinys, kuriam būdingas pilvinio tipo nutukimas, dislipidemija, padidėjęs arterinis kraujo spaudimas ir gliukozės koncentracija kraujyje. Šiuo metu atsiranda vis daugiau duomenų apie glaudų ryšį tarp metabolinio sindromo ir nealkoholinės suriebėjusių kepenų ligos. Nutukimas, dislipidemija, antro tipo cukrinis diabetas ir atsparumas insulinui nurodomi kaip pagrindiniai nealkoholinės suriebėjusių kepenų ligos rizikos veiksniai. Atsižvelgus į ligos patofiziologiją, 2020 m. ekspertų komisija pasiūlė taikyti su metaboline disfunkcija susijusios suriebėjusių kepenų ligos apibrėžimą.

Klinikinio atvejo aprašymas. Pristatome 52 metų vyro, kuriam diagnozuotas metabolinis sindromas ir nealkoholinė

suriebėjusių kepenų liga, klinikinį atvejį. Paciento kraujo tyrimuose – nuolatinis kepenų fermentų kiekio padidėjimas be dinamikos. Atlikus kepenų biopsiją, nustatytas nealkoholinis steatohepatitas, I laipsnio kepenų fibrozė.

Diskusija ir išvados. Remiantis apžvelgtų tyrimų duomenimis, daugiau nei pusei nealkoholine suriebėjusių kepenų liga sergančių tiriamųjų nustatytas metabolinis sindromas. Pacientai, sergantys nealkoholine suriebėjusių kepenų liga ir metaboliniu sindromu, turi labiau pažengusių kepenų fibrozę, todėl nustatčius metabolinį sindromą tikslinga ištirti dėl nealkoholinės suriebėjusių kepenų ligos ir *vice versa*. Pagal 2023 m. gegužės mėn. atnaujintą pirminės širdies ir kraujagyslių ligų prevencijos programą Lietuvoje labai didelės širdies ir kraujagyslių ligų rizikos grupei priklausančioms asmenims bus atliekami kepenų fermentų tyrimai.

Reikšminiai žodžiai: metabolinis sindromas, nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga, arterinė hipertenzija, dislipidemija, antro tipo cukrinis diabetas, nutukimas, kepenų fermentai.

ĮVADAS

Metabolinis sindromas (MetS) – tai širdies ir kraujagyslių ligų (ŠKL) rizikos veiksnių derinys, kuriam būdingas pilvinio tipo nutukimas, dislipidemija, hiperglikemija ir padidėjęs arterinis kraujospūdis [1]. Mokslinės studijos įrodė, kad MetS yra susijęs su didesne aterosklerozinės širdies ir kraujagyslių ligos (AŠKL) bei 2 tipo cukrinio diabeto (CD) rizika, tačiau šiuo metu atsiranda vis daugiau duomenų apie glaudų ryšį tarp MetS ir nealkoholinės suriebėjusių kepenų ligos (NASKL) [2, 3]. NASKL laikoma dažniausia lėtine kepenų liga pasaulyje. Sergamumas NASKL siekia 25–30 %, tačiau prognozuojama, kad per dešimtmetį sergančiųjų skaičius pasieks trečdalį pasaulio gyventojų [4]. Dar 2008 m. mokslininkai iškėlė klausimą dėl NASKL įtraukimo į MetS diagnostikos kriterijus [5]. Pastebėta, kad NASKL paplitimas tarp bent vieną metabolinės rizikos veiksnį ar MetS diagnozę turinčių asmenų yra kur kas didesnis ir tarp nutukusių siekia 80 %, tarp sergančių 2 tipo CD – 50–70 %, o tarp tų, kuriems nustatytas MetS, – 60 % [6–9]. Remiantis Europos kepenų, diabeto ir nutukimo tyrimų asociacijų rekomendacijomis, asmenys, vyresni nei 50 metų, taip pat tie, kuriems nustatytas 2 tipo CD ar MetS, yra priskiriami didelės rizikos

grupei, todėl turėtų būti ištirti dėl NASKL [10, 11]. Svarbu paminėti, kad pagrindinė NASKL pacientų mirties priežastis – širdies ir kraujagyslių sistemos ligos [4]. 2019 m. Europos kardiologų draugijos ŠKL prevencijos gairėse nurodoma, kad NASKL didina kardiovaskulinio įvykio riziką, o 2022 m. Amerikos širdies asociacija patvirtino, kad NASKL yra nepriklausomas AŠKL rizikos veiksnys [4, 12]. Remiantis Švedijos nacionalinio pacientų registro duomenimis, sergant suriebėjusių kepenų liga ŠKL rizika padidėja 2,5 karto [13]. Be to, atlikti tyrimai rodo, kad metabolinės rizikos veiksniai yra susiję su blogesne NASKL eiga bei gali paskatinti kepenų fibrozės vystymąsi, todėl atsižvelgus į NASKL patogenezę ir su ja susijusius metabolinius pokyčius 2020 m. paskelbtos pirmosios publikacijos, kuriose pasiūlytas naujas šios ligos apibrėžimas – su metaboline disfunkcija susijusi suriebėjusių kepenų liga (angl. *metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD*) [14].

DARBO TIKSLAS

Aprašyti NASKL klinikinį atvejį, esant ryškiems MetS požymiams, bei apžvelgti naujausių mokslinių straipsnių, nagrinėjančių NASKL ir MetS (ar jo komponentų) sąsajas, duomenis.

DARBO METODIKA

Atlikta mokslinės literatūros apžvalga bei, gavus rašytinį paciento sutikimą, aprašytas NASKL klinikinis atvejis, esant ryškiems MetS požymiams. Literatūros šaltinių paieška atlikta *PubMed*, *Embase*, *ScienceDirect* ir *ClinicalKey* duomenų bazėse. Analizei buvo naudojami viso teksto straipsniai, skelbti tarptautiniuose, recenzuojamuose mokslo leidiniuose, kurių pavadinimas, santrauka ir reikšminiai žodžiai atitiko šios apžvalgos tikslą. Naudoti angliški reikšminiai žodžiai bei jų deriniai: *non-alcoholic fatty liver disease*, *NAFLD*, *metabolic dysfunction-associated fatty liver disease*, *MAFLD*, *metabolic syndrome*, *arterial hypertension*, *dyslipidaemia*, *type 2 diabetes*, *obesity*. Į literatūros apžvalgą įtraukti 43 paskutinių penkerių metų moksliniai straipsniai, skelbti anglų kalba.

KLINIKINIS ATVEJIS

2017 m. balandžio mėn. 52 metų pacientas dėl dislipidemijos gydymo korekcijos kreipėsi į kardiologą. Pacientas pasiskundė maudimu po dešinių šonkaulių lanku ir greitesniu nuovargiu. Atlikus kraujo tyrimus, nustatyta mišri dislipidemija (bendras cholesterolis 5,8 mmol/l, MTL cholesterolis 3,2 mmol/l, DTL cholesterolis 1,08 mmol/l, TG 2,9 mmol/l), padidėjusi kepenų fermentų koncentracija (AST 58 U/l, ALT 54 U/l). Įvertinus metabolinės rizikos veiksnius – liemens apimtį (110 cm), arterinį kraujo spaudimą (pacientas serga I laipsnio arterine hipertenzija) ir pokyčius lipidogramoje, pacientui nustatytas MetS. Skirtas gydymas perindoprilu, omega-3 riebalų rūgštimis, fluvastatinu, fenofibratu. Iš ligos anamnezės žinoma, kad 2016 m. sonoskopuojant pacientui diagnozuota hepatosteatozė. Alikta kepenų elastografija: 6,2 kPa, CAP 248 dB/m, IQR/med 15 % – nustatytas I laipsnio kepenų suriebėjimas. 2016 m. birželio mėn. atlikti biocheminiai tyrimai: AST 52 U/l, ALT 50 U/l, GGT 35 U/l. Ištirti virusinių hepatitų (HBV, HCV) žymenys – neigiami. Pacientas žalingus įpročius neigia. 2017 m. liepos mėn. pacientas hospitalizuotas į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Hepatologijos ir gastroenterologijos skyrių planinei kepenų biopsijai.

Hospitalizacijos metu atlikus kraujo tyrimus nustatytas saikus kepenų fermentų padidėjimas (AST 56 U/l, ALT 52 U/l), bendras bilirubinas normos ribose (8,8 mkmol/l), mišri dislipidemija, CRB, ENG normos ribose. Imunologinis kraujo tyrimas (autoantikūnai prieš dvispiralę DNR (anti-dsDNR), branduolio antigenus (ANA) ir mitochondrijas (AMA)) – neigiamas. Bendras kraujo tyrimas be pakitimų (WBC $5,6 \times 10^9/l$, HgB 135 g/l, PLT $164 \times 10^9/l$). Atlikus vidaus organų echoskopiją nustatyta hepatosteatozė. Punkcinė kepenų biopsija parodė nežymią židininę makro-mikrovezikulinę steatozę (riebaliniai pokyčiai apima iki 10 % hepatocitų) ir nežymią limfoidinę infiltraciją viename portiniame trakte. Remiantis kepenų biopsijos rezultatais pacientui diagnozuotas nealkoholinis steatohepatitas, I laipsnio kepenų fibrozė.

Nustačius MetS, pacientas nuo 2017 m. periodiškai tiriamas pagal pirminę širdies ir kraujagyslių prevencijos programą. Gydymo eigoje pacientui taip pat nustatyta sutrikusi glikemija nevalgius (diagnozuojama, kai glikemija nevalgius

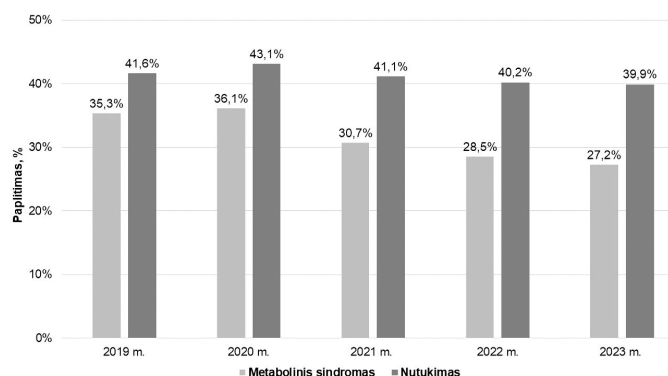
6,1–6,9 mmol/l, o praėjus 2 val. po gliukozės toleravimo mėginio (GTM) glikemija <7,8 mmol/l). Skirtas gydymas perindoprilu, simvastatinu, fenofibratu, omega-3 riebalų rūgštimis, sojų fosfolipidais. Papildomai rekomenduota hipolipideminė, hipokalinė, CD dieta, minimalus fizinis aktyvumas bent 30–60 min/d. Kartojant kraujo tyrimus, kepenų fermentai išlieka saikiai padidėję (2020 m. – AST 56 U/l ir ALT 52 U/l, 2022 m. – AST 53 U/l ir ALT 50 U/l), be neigiamos dinamikos. Šiuo metu tęsiamas paskirtas medikamentinis gydymas, simvastatinas pakeistas rozuvastatinu.

LITERARŪROS APŽVALGA

Metabolinis sindromas

Metabolinis sindromas – tai kardiovaskulinės rizikos veiksnių derinys, kuriam būdingas pilvinio tipo nutukimas, dislipidemija, padidėjęs arterinis kraujo spaudimas (AKS) ir padidėjusi gliukozės koncentracija kraujyje [15]. MetS diagnozuojamas daugiau nei trečdaliui vyresnių kaip 60 metų asmenų, tačiau dėl koreguojamų veiksnių – sėslaus gyvenimo būdo ir nesubalansuotos mitybos, MetS vis dažniau nustatomas visose amžiaus grupėse [16, 17]. Remiantis 2005 m. Nacionalinės cholesterolio mokymo programos Suaugusiųjų gydymo rekomendacijų III (angl. *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*) modifikuotais kriterijais, MetS patvirtinamas, kai nustatomi bent trys iš penkių požymių: 1) pilvinio tipo nutukimas: vyrų liemens apimtis ≥ 102 cm, moterų ≥ 88 cm; 2) sistolinis AKS ≥ 130 mmHg ir (ar) diastolinis AKS ≥ 85 mmHg arba asmuo vartoja kraujospūdį mažinančius vaistus; 3) gliukozės koncentracija kraujyje plazmoje nevalgius $\geq 5,6$ mmol/l arba asmuo vartoja glikemiją mažinančius vaistus; 4) kraujo serumo trigliceridų (TG) koncentracija $\geq 1,7$ mmol/l arba asmuo vartoja lipidus mažinančius vaistus; 5) didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio koncentracija <1,03 mmol/l vyrams ir <1,29 mmol/l moterims arba asmuo vartoja lipidus mažinančius vaistus [2].

Siekiant sumažinti sergamumą ŠKL, Lietuvoje nuo 2006 m. iki 2023 m. gegužės 1 d. buvo vykdoma „Asmenų, priskirtinų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių finansavimo programa“ (toliau – Programa) [18]. Programos laikotarpiu 40–55 metų vyrams ir 50–65 metų moterims šeimos gydytojas vieną kartą per metus įvertindavo minėtus ŠKL rizikos veiksnius, buvo užpildomas kompiuterinis ŠKL rizikos vertinimo protokolai bei apskaičiuojama SCORE (angl. *Systemic Coronary Risk Evaluation*) – mirties nuo aterosklerozinio kardiovaskulinio įvykio per artimiausius 10 metų rizika [18]. Pacientai, kuriems pirminėje grandinėje nustatomas MetS ar CD, yra siunčiami į specializuotus ŠKL prevencijos padalinius. Šiems pacientams atliekami papildomi laboratoriniai bei neinvaziniai diagnostiniai tyrimai (širdies ir kaklo kraujagyslių ultragarsiniai tyrimai, kraujagyslių endotelio tyrimas, arterijų standumo tyrimas, veloergometrijos testas, nustatomas kulkšnies-žasto indeksas) bei yra siunčiami kardiologo konsultacijai [18]. Vertinant situaciją Lietuvoje 2019–2023 m. Programos duomenimis, pastebima neženkli MetS mažėjimo tendencija: MetS paplitimas sumažėjo nuo 35,3 % iki 27,2 % (1 pav.).



1 pav. Metabolinio sindromo ir nutukimo paplitimas tarp asmenų, kurie dalyvavo Programoje 2019–2023 m.

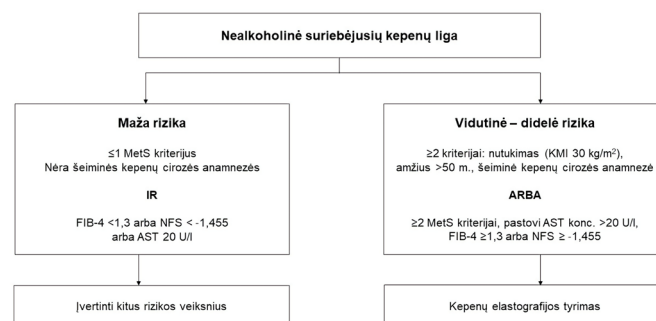
Fig 1. Prevalence of metabolic syndrome and obesity among people who participated in the Programme from 2019 to 2023

Nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga

Per paskutinius kelis dešimtmečius NASKL tapo dažniausia lėtine kepenų liga pasaulyje – jos paplitimas siekia apie 25 % [19]. Didesnis sergamumas šia liga pastebimas išsivysčiusiose Vakarų šalyse, o tai siejama su fizine nejudra ir netinkamais mitybos įpročiais [20]. NASKL yra labai glaudžiai susijusi su MetS: nutukimas, dislipidemija, 2 tipo CD ir atsparumas insulinui nurodomi kaip pagrindiniai NASKL rizikos veiksniai, kurie kartu su oksidaciniu stresu sukelia hepatocitų apoptozę ir nekrozę [21, 22]. NASKL vadinama „skėčio“ terminu ir apima platų spektrą patofiziologinių pokyčių [23]. Išskiriamos šios NASKL formos: nealkoholinė kepenų steatozė (NAKS), nealkoholinis steatohepatitas (NASH) su kepenų fibroze ar be jos (F0-F3), NASH sukelta kepenų cirozė (F4) ir hepatoceliulinė karcinoma (HCK). Kepenų steatozė yra pagrindinis NASKL požymis, kuris apibūdina perteklinį TG ir riebalų rūgščių kaupimąsi hepatocituose [24]. Nors 15–20 % pacientų negydyta kepenų steatozė progresuoja į NASH, pirmosios trys NASKL formos (iki kepenų cirozės) yra grįžtamos [19, 25]. Tyrimai rodo, kad NASH paplitimas bendroje populiacijoje siekia 3–6 %, tačiau numatoma, kad per ateinančią dešimtmetį sergamumas NASH padidės 18 % [26]. Reikia pabrėžti, kad NASH susijęs su didesne kepenų cirozės ir HCK rizika. Kepenų ciroze suserga apie 4 % hepatosteatozė ir 20 % NASH diagnozę turinčių pacientų [26]. Įvairių autorių duomenimis, su NASH susijusi kepenų cirozė užima trečią vietą kepenų transplantacijos sąraše, tačiau prognozuojama, kad iki 2030 m. NASKL taps dažniausia kepenų transplantacijos priežastimi pasaulyje [20, 27].

Šios ligos diagnostika sudėtinga, nes dauguma NASKL pacientų yra besimptomiai arba skundžiasi bendro pobūdžio negalavimais – nuovargiu ar diskomfortu pilve [26]. Svarbiausia, įvertinus paciento anamnezę, fizinę ištyrimą ir kraujo tyrimus, įtarti NASKL (2 pav.). Kepenų steatozei būdingas kepenų fermentų – aspartato aminotransferazės (AST) ir alanino aminotransferazės (ALT) koncentracijos padidėjimas bei normali bilirubino koncentracija [28, 29]. Vis dėlto, 2020 m. metaanalizės duomenimis, net 25 %

NASKL ir 19 % NASH sergančių pacientų ALT koncentracija neviršijo normos ribų, todėl kraujo tyrimų rezultatus reikia interpretuoti atsargiai [28, 29]. Sergant NASKL taip pat randami lipidogramos pokyčiai: padidėjusi TG, mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolio ir sumažėjusi DTL cholesterolio koncentracija [23]. Remiantis gairėmis, ultragarsas yra pirmo pasirinkimo neinvazinis radiologinis tyrimas [10, 21]. Vis dėlto ultragarso jautrumas diagnozuojant NASKL yra 80 %, o specifiskumas 86 %, todėl nežymi kepenų steatozė (<20 %) ultragarsu gali būti nenustatyta [2]. Įtariant NASKL, rekomenduojama atlikti sąlyginę kepenų elastografiją (*FibroScan*) arba magnetinio rezonanso tomografiją, tačiau aukšiniu standartu diagnozuojant NASKL yra laikoma kepenų biopsija [3, 4]. Tai pats tiksliausias tyrimo metodas, kuriuo nustatoma kepenų steatozė, uždegimo laipsnis ir fibrozės stadija [4]. Taip pat tai vienintelis metodas, kuris padeda atskirti hepatosteatozė nuo NASH [4]. NAKS diagnozuojama, kai kepenų steatozė apima >5 % hepatocitų, nėra nesaikingo alkoholio vartojimo (apibrėžiamas kaip >30 g/d. vyrams ir >20 g/d. moterims) ir kitų lėtinių kepenų ligų [5]. Kepenų steatozė skirstoma į: I laipsnio (kai riebalinė infiltracija apima >5 %, bet <33 % hepatocitų), II laipsnio (kai riebalinė infiltracija apima >33 %, bet <66 % hepatocitų) ir III laipsnio (>66 % riebalinės infiltracijos) [30]. Negydyta kepenų steatozė gali progresuoti į NASH, kai ne tik padidėja lipidų kiekis, bet ir hepatocituose matomi uždegiminiai fibroziniai pokyčiai [23]. Verta paminėti, kad kepenų fibrozės stadiją galima įvertinti ir netiesiogiai, apskaičiuojant fibrozės 4 indeksą (angl. *Fibrosis-4 index*, FIB-4), NASKL fibrozės balą (angl. *NAFLD Fibrosis score*), AST ir trombocitų indeksą (angl. *AST to Platelet Ratio Index*, APRI) arba atliekant padidėjusios kepenų fibrozės (angl. *The Enhanced Liver Fibrosis test*, ELF) tyrimą [10, 31, 32]. Be to, 2017 m. grupė mokslininkų pristatė NAFLD-MS (angl. *Non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome score*) – pirmąją įrankį, skirtą prognozuoti suriebėjusių kepenų ligą MeT sergantiems pacientams [33]. Šią vertinimo sistemą sudaro penki kriterijai: ALT ≥ 40 U/l (2 balai), AST/ALT santykis ≥ 1 (1 balas), KMI ≥ 25 kg/m² (1,5 balo), juosmens ir klubų santykis $\geq 0,9$ vyrams ir $\geq 0,8$ moterims (1 balas) ir 2 tipo



2 pav. Nealkoholinės suriebėjusių kepenų ligos rizikos vertinimas [34]

Fig 2. Risk assessment for non-alcoholic fatty liver disease [34]

Paaiškinimai: MetS – metabolinis sindromas; FIB-4 – fibrozės 4 indeksas; NFS – NASKL fibrozės balas; AST – aspartato aminotransferazė; KMI – kūno masės indeksas.

CD (1 balas). Asmenys, surinkę ≥ 5 balus, priskiriami didelės rizikos grupei, todėl jiems rekomenduojama atlikti kepenų ultragarsinį tyrimą [33]. Klinikinio ištirimo metu taip pat būtina išsiaiškinti, ar pacientas neserga kitomis lėtinėmis

kepenų ligomis – lėtiniu virusiniu hepatitu, autoimuniniu hepatitu, paveldimomis kepenų ligomis. Remiantis naujaisiomis gairėmis (žr. 1 lentelę), nustačius NASKL, pacientus taip pat rekomenduojama ištirti dėl MetS ir *vice versa* [10].

1 lentelė. Nealkoholinės suriebėjusių kepenų ligos diagnostikos rekomendacijos, atsižvelgus į metabolinės rizikos veiksnius [10, 21, 31, 32]

Table 1. Diagnostic guidelines for non-alcoholic fatty liver disease according to metabolic risk factors [10, 21, 31, 32]

Amerikos kepenų ligų tyrimų asociacijos rekomendacijos (2023 m.)
Pacientus, sergančius NASKL, rekomenduojama ištirti dėl 2 tipo CD.
Visiems pacientams, kuriems nustatyta kepenų steatozė, arba atsižvelgus į nutukimą ir metabolinės rizikos veiksnius kliniškai įtariama NASKL, pradinį fibrozės rizikos vertinimą rekomenduojama atlikti naudojant FIB-4 indeksą.
Pacientams, kuriems nustatytas prediabetas, 2 tipo CD arba turintiems ≥ 2 metabolinės rizikos veiksnius (arba vaizdiniais tyrimais nustatyta kepenų steatozė), pradinį kepenų fibrozės rizikos vertinimą naudojant FIB-4 indeksą rekomenduojama kartoti kas 1–2 metus.
Amerikos klinikinės endokrinologijos asociacijos rekomendacijos (2022 m.)
Asmenys, kuriems nustatytas prediabetas arba 2 tipo CD, nutukimas ir (ar) metabolinio sindromo požymiai, vaizdiniais tyrimais patvirtinta kepenų steatozė ir (ar) turi nuolat padidėjusią aminotransferazių koncentraciją (>6 mėn.), priskiriami didelės rizikos grupei ir turi būti ištirti dėl NASKL bei pažengusios kepenų fibrozės.
Asmenų, sergančių 2 tipo CD arba 1 tipo CD ir turinčių kardiometabolinės rizikos veiksnių ir (ar) padidėjusią aminotransferazių koncentraciją (>30 U/l), rizikos vertinimui rekomenduojama naudoti FIB-4 indeksą, elastografiją ir (ar) ELF testą.
Asia-Pacific rekomendacijos (2017 m.)
Pacientus, kuriems nustatytas nutukimas ir 2 tipo CD, rekomenduojama ištirti dėl NASKL. (B2 lygio rekomendacija)
Pacientus, kuriems nustatyta NASKL, rekomenduojama ištirti dėl kitų metabolinio sindromo komponentų (2 tipo CD, aterogeninės dislipidemijos ir arterinės hipertenzijos). (A1 lygio rekomendacija)
EASL–EASD–EASO rekomendacijos (2016 m.)
Pacientus, turinčius atsparumą insulinui ir (ar) metabolinės rizikos veiksnius (nutukimą arba metabolinį sindromą), rekomenduojama ištirti dėl riebalų pertekliaus kepenyse. (A1 lygio rekomendacija)
Nepriklausomai nuo kepenų fermentų, visus asmenis, kuriems nustatyta kepenų steatozė, rekomenduojama ištirti dėl metabolinio sindromo. (A1 lygio rekomendacija)
Asmenų, kuriems nustatytas nutukimas arba metabolinis sindromas, kepenų fermentų ir (ar) ultragarso tyrimo įvertinimas dėl NASKL turėtų būti įprastinio ištirimo dalis. (A2 lygio rekomendacija)
Širdies ir kraujagyslių sistemos ištirimas privalomas visiems NASKL sergantiems asmenims. (A1 lygio rekomendacija)

Paaikškinimai: CD – cukrinis diabetas; EASL–EASD–EASO (angl. *the 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*) – Europos kepenų tyrimų, Europos diabeto tyrimų ir Europos nutukimo tyrimų asociacijos; ELF (angl. *The Enhanced Liver Fibrosis test*) – padidėjusios kepenų fibrozės testas; NASKL – nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga; FIB-4 – fibrozės 4 indeksas. GRADE sistema: A lygis – duomenys pagrįsti aukštos kokybės metaanalizėmis arba atsitiktinės atrankos tyrimais arba neintervencinių tyrimų atveju – aukštos kokybės stebimųjų tyrimų įrodymais; B lygis – duomenys pagrįsti vidutinės kokybės metaanalizėmis arba atsitiktinės atrankos tyrimais su aiškiais apribojimais arba stebimųjų tyrimų įrodymais; 1 laipsnis – stipri rekomendacija; 2 laipsnis – silpnė rekomendacija.

Šiuo metu nėra įrodymais pagrįsto medikamentinio NASKL gydymo, todėl gyvenimo būdo keitimas yra vienintelis efektyvus būdas koreguoti NASKL eigą [19, 28, 32, 34]. Minimalus fizinis aktyvumas (bent 150 min./sav.), svorio mažinimas (bent 7 % kūno svorio) bei Viduržemio jūros dieta (mityba, kurios pagrindą sudaro augalinės kilmės produktai, alyvuogių aliejus, žuvis ir jūrų gėrybės) rekomenduojama kiekvienam NASKL sergančiam pacientui [6]. Asmenims, sergantiems kitomis gretutinėmis ligomis – pirmine arterine hipertenzija, dislipidemija, 2 tipo CD, turi būti skirtas adekvatus medikamentinis gydymas bei jų kontrolė [21]. Atlikti tyrimai parodė, kad tam tikrų grupių vaistai (SGLT-2 inhibitoriai, GLP-1 agonistai, statinai) yra naudingi sergant NASH, todėl reikėtų apsvarstyti jų skyrimą [32]. Siekiant sumažinti NASKL pacientų sergamumą kardiometabolinėmis ligomis bei kardiovaskulinę riziką, rekomenduojama sudaryti

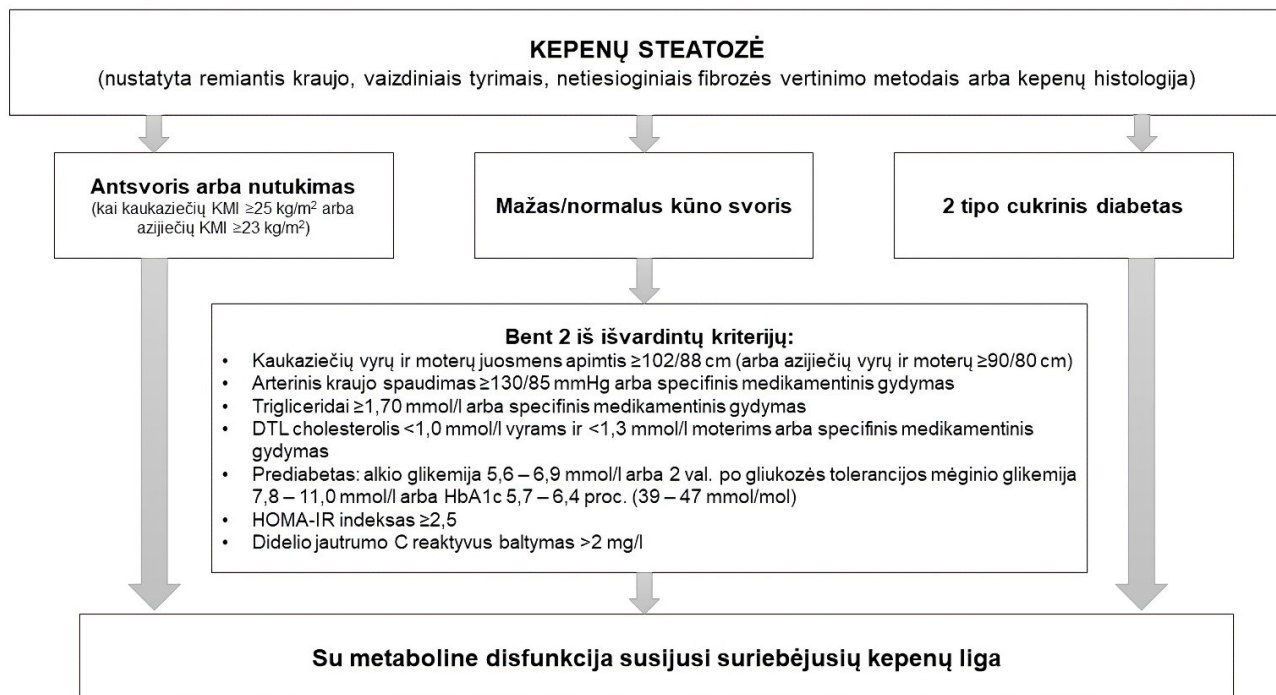
daugiadisciplinę specialistų komandą, kuriai priklausytų šeimos gydytojas, gydytojas gastroenterologas (hepatologas), kardiologas, endokrinologas, dietologas ir psichologas [32].

Su metaboline disfunkcija susijusi suriebėjusių kepenų liga

Nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga yra pripažįstama MetS išraiška, o atsparumas insulinui ir hiperinsulinemija nurodomi kaip pagrindiniai MetS ir NASKL etiopatogeninės veiksniai [19]. Atsižvelgusi į NASKL patofiziologiją ir metabolinius pokyčius ligos metu, 2020 m. ekspertų komisija pasiūlė tikslesnį šios ligos apibrėžimą – su metaboline disfunkcija susijusi suriebėjusių kepenų liga (MdSKL) (angl. *metabolic dysfunction-associated fatty liver disease*, MAFLD) [14]. Remiantis 2020 m.

paskelbto sutarimo rekomendacijomis, MdSKL diagnozuojama, kai laboratoriniais, instrumentiniais ar kepenų biopsijos duomenimis nustatyta kepenų steatozė ir yra bent vienas iš trijų metabolinių sutrikimų: 1) antsvoris

arba nutukimas, kai kūno masės indeksas (KMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$; 2) 2 tipo CD arba 3) bent du metabolinės rizikos veiksniai (taikoma tiems asmenims, kurie neserga 2 tipo CD ir yra liekni pagal etninio KMI kriterijus) (3 pav.) [35].



3 pav. Su metaboline disfunkcija susijusios suriebėjusių kepenų ligos diagnostikos kriterijai [35]

Fig 3. Diagnostic criteria for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease [35]

DTL cholesterolis – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis; HbA1C – glikozilintas hemoglobinas; HOMA-IR (angl. *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*) – homeostazinio atsparumo insulinui įvertinimo modelis; KMI – kūno masės indeksas

Svarbu atkreipti dėmesį, kad MdSKL diagnostikos kriterijai remiasi kepenų steatoze ir metabolinės funkcijos sutrikimu, todėl, priešingai nei NASKL, MdSKL gali egzistuoti kartu su kitomis kepenų ligomis bei žalingu alkoholio vartojimu [14, 35]. Pacientai, kurie atitinka MdSKL diagnostikos kriterijus ir turi vieną iš šių gretutinių būklių: alkoholio vartojimo sutrikimą (apibrėžiamas kaip >3 standartinio alkoholio vienetai (SAV)/d. vyrams ir >2 SAV/d. moterims) arba besaikį girtavimą (apibrėžiamas kaip >5 SAV vyrams ir >4 SAV moterims, suvartoti per 2 val.), yra diagnozuota virusinė infekcija (žmogaus imunodeficit virusas, hepatitas B ir C), autoimuninis hepatitas, paveldimos kepenų ligos, vaistų sukeltas kepenų pažeidimas ar kita žinoma kepenų liga, laikomi sergantys dvigubos etiologijos suriebėjusių kepenų liga [35].

Atnaujinta pirminė širdies ir kraujagyslių prevencijos programa Lietuvoje

Atsižvelgus į glaudų ryšį tarp NASKL ir MetS, nuo 2023 m. gegužės 1 d. minėta Programa pervadinama „Širdies ir kraujagyslių ligų prevencijos ir ankstyvosios diagnostikos programa“ ir vadovaujantis atnaujinta tvarka 40–60 metų asmenims, kurie priskiriami labai didelės ŠKL rizikos grupei (diagnozuotas MetS, 2 tipo CD su organų taikinių pažeidimu, SCORE2 jaunesniems kaip 50 m. $\geq 7,5$ %, vyresniems kaip 50 m. ≥ 10 %, neįsiskaitoma AŠKL ir kt.), išsamios ŠKL prevencijos paslaugos metu bus atliekami detalūs laboratoriniai ir instrumentiniai tyrimai,

papildomai įtraukiant kepenų fermentų – AST ir ALT koncentracijų nustatymą kraujyje [36].

NASKL ir metabolinės rizikos veiksniai: mokslinių studijų apžvalga

Arterinė hipertenzija – vienas iš penkių MetS komponentų, nustatomas daugeliui NASKL sergančių pacientų. Tyrimai rodo, kad priklausomai nuo NASKL diagnostikos metodo arterine hipertenzija serga apie 30–50 % NASKL tiriamųjų [37, 38]. Didelės imties perspektyvioji studija atskleidė, kad per penkerių metų stebėjimo laikotarpį arterinė hipertenzija dažniau diagnozuota NASKL sergantiems asmenims (44,5 % vs 35,5 % kontrolinė gr., $p < 0,001$) [39]. Taip pat pirmą kartą diagnozuota NASKL dažniau nustatyta arterine hipertenzija sergančių tiriamųjų grupėje (28,1 % vs 21,3 % kontrolinė gr., $p < 0,001$) [39]. Kita MdSKL pacientų duomenų analizė parodė, kad didesnis sergamumas arterine hipertenzija būdingas tiems asmenims, kuriems yra patvirtinta kepenų fibrozė (žr. 2 lentelę) [36]. Per šešerius metus trukusį stebėjimo laikotarpį naujai diagnozuota kepenų fibrozė tarp MdSKL tiriamųjų sudarė 19,2 % [36]. Vertinant pagal 2018 m. Europos kardiologų draugijos arterinės hipertenzijos rekomendacijas, didžiausias naujai patvirtintos kepenų fibrozės atvejų skaičius nustatytas būtent arterinės hipertenzijos grupėje (žr. 2 lentelę) [36]. Remiantis NASKL gairėmis, kepenų fibrozės stadija diagnozavus hepatosteatozę pasikeičia per 14 metų, o diagnozavus NASH –

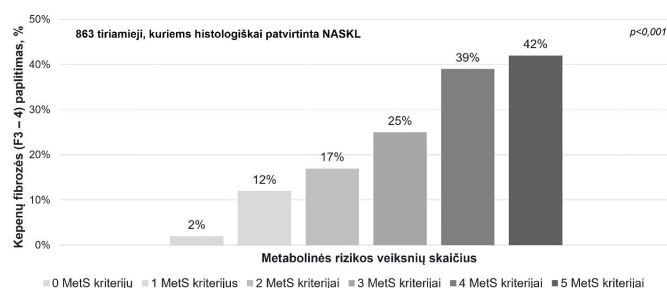
per 7 metus, tačiau sergant arterine hipertenzija šis laikas su trumpėja dvigubai [10]. Huang ir kt. studija pademonstravo, kad asmenys, kuriems diagnozuota arterinė hipertenzija, turi dvigubai didesnę riziką susirgti NASKL, o įvertinus tradicinius metabolinės rizikos veiksnius (KMI 25 kg/m², 2 tipo CD, dislipidemiją) bei atsižvelgus į vyrišką lytį ir amžių (>40 m.), nustatyta, kad arterinė hipertenzija yra reikšmingas kepenų fibrozės prognostinis veiksnys [37, 38].

Antro tipo CD – tai medžiagų apykaitos sutrikimas, kuriam būdinga lėtinė hiperglikemija ir daugelio organų, ypač akių, inkstų, nervų, širdies ir kraujagyslių, ilgalaikis pažeidimas arba disfunkcija [40]. CD diagnozuojamas, kai glikemija nevalgius $\geq 7,0$ mmol/l ir (ar) glikemija po gliukozės tolerancijos mėginio (GTM) $\geq 11,1$ mmol/l arba yra abu kriterijai [41]. Remiantis 80-ies studijų metaanalize, NASKL nustatyta 56 % 2 tipo CD sergantiems pacientams, o naujausi NHANES tyrimo duomenys rodo, kad net trečdaliui (34,5 %) suriebėjusių kepenų liga sergančių tiriamųjų būdingas prediabetas [42, 43]. Epidemiologinėse studijose teigiama, kad ryšys tarp NASKL ir 2 tipo CD yra abipusis – NASKL susijusi su padidėjusia 2 tipo CD išsivystymo rizika. Kita vertus, CD skatina hepatosteatozės progresavimą iki NASH, todėl pacientus, sergančius NASKL, privaloma ištirti dėl CD, nustatant gliukozės kiekį kraujyje nevalgius arba atsitiktinai, arba HbA1c (*A1 lygio rekomendacija*) ir, jei įmanoma, didelės rizikos grupėms (amžius >50 m., 2 tipo CD, MetS) atlikti standartizuotą 75 g GTM (*B1 lygio rekomendacija*) [10, 42]. Penkerių metų duomenų analizė parodė, kad per visą stebėjimo laikotarpį NASKL patvirtina beveik trečdaliui 2 tipo CD sergančių asmenų ($p < 0,001$) [44]. Autoriai pažymi, kad 2 tipo CD tiriamieji turi didesnę riziką susirgti NASKL nei sutrikusią glikemiją nevalgius (6,1–6,9 mmol/l) turintys pacientai bei nurodo, kad progresuojant NASKL sunkumo laipsniui, rizika susirgti 2 tipo CD didėja [44]. Panašūs duomenys aprašomi ir 33-jų studijų metaanalizėje, kurioje nurodoma, kad NASKL susijusi su du kartus didesne 2 tipo CD rizika [45]. Pritaikius Kaplano ir Mejerio metodą, nustatyta, kad kas penktas (21,2 %) MetS ir suriebėjusių kepenų liga sergantis asmuo per penkerių metų stebėjimo laikotarpį susirgo 2 tipo CD (vs 12,5 % MetS gr., $p < 0,001$) [46]. Kitame tyrime kepenų fibrozė nustatyta daugiau nei pusei (56,5 %) 2 tipo CD ir NASKL sergančių pacientų [47]. Remiantis 2007–2019 m. Diuko (JAV) universiteto sveikatos sistemos duomenimis, pažengusi kepenų fibrozė (F3–4) dvigubai dažniau diagnozuota NASKL ir 2 tipo CD nei tik suriebėjusių kepenų liga sergantiems tiriamiesiems, o išanalizavus nedidelę NASH sukelta kepenų ciroze sergančių pacientų kohortą nustatyta, kad iš visų MetS kriterijų būtent 2 tipo CD yra reikšmingas HCK prediktorius (žr. 2 lentelę) [48, 49].

Dislipidemija – tai lipidų apykaitos sutrikimas, kuriam esant padidėja bendrojo cholesterolio, MTL cholesterolio ir (ar) TG bei gali sumažėti DTL cholesterolio koncentracija kraujyje [50]. Remiantis Programos duomenimis, vidutinio amžiaus ŠKL nesergantiems Lietuvos gyventojams būdingas bendro ir MTL cholesterolio padidėjimas (90 % atvejų) [51]. NASKL pacientams dažniausiai nustatoma aterogeninė dislipidemija, kuriai būdinga hipertrigliceridemija ir sumažėjusi DTL cholesterolio koncentracija [52]. Literatūroje aiškinama,

kad su NASKL susijęs atsparumas insulinui sukelia padidėjusį laisvų riebalų rūgščių srautą į kepenis, todėl padidėja TG ir labai mažo tankio lipoproteinų (apie 50 % sudaro TG) sintezė [53]. Naujausios studijos patvirtina, kad tiek metaboliškai sveikiems, tiek MetS ar jo požymius turintiems NASKL tiriamiesiems būdingos reikšmingai didesnės TG bei žemesnės DTL cholesterolio koncentracijos (žr. 2 lentelę) [43, 53, 54]. Suskirsčius pacientus pagal NASKL sunkumą, didelės imties tyrimas pademonstravo, kad daugiau nei pusė NASKL sergančių pacientų pasižymėjo padidėjusia bendro cholesterolio ($\geq 6,22$ mmol/l), TG ($\geq 2,26$ mmol/l) bei sumažėjusia DTL cholesterolio koncentracija (1,04–1,54 mmol/l) [55]. Remiantis studijos rezultatais, padidėjusi TG (1,70–2,25 mmol/l) ir žema DTL cholesterolio (<1,04 mmol/l) koncentracija susijusi su dvigubai didesne NASKL rizika, todėl nustačius bent 2 frakcijų pokyčius lipidogramoje tyrimo autoriai rekomenduoja ištirti ir stebėti pacientų kepenų funkciją [55]. Vertinant ligos progresavimą, Julian ir kt. tyrimas parodė, kad aterogeninė dislipidemija, sergant NASKL ir 2 tipo CD, yra susijusi su kepenų fibroze, tačiau atskirai įvertinus NASKL pacientus šis ryšys nenustatytas [53]. Lyginant NASKL ir 2 tipo CD sergančius tiriamuosius, didesnis kepenų standumas dažniau nustatytas aterogeninę dislipidemiją turintiems asmenims [53].

Nutukimas pripažintas XXI a. visuotinio masto pandemija ir naujausi Pasaulio sveikatos organizacijos duomenys rodo, kad jis yra ketvirtas mirties rizikos veiksnys pasaulyje [56]. 16-oje šalių atlikto EUROASPIRE V (angl. *European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events*) tyrimo duomenimis, nutukimas nustatytas 43,5 % tiriamųjų, o daugiau nei pusei (63,8 %) būdingas pilvinis nutukimas (≥ 102 cm vyrams ir ≥ 88 cm moterims) [57]. Išanalizavus 2023 m. Programoje dalyvavusių asmenų duomenis paaiškėjo, kad kas trečias lietuvis yra nutukęs (39,9 %) (1 pav.). Remiantis naujausiomis MdSKL gairėmis, pilviniam nutukimui būdingas padidėjęs poodinių ir visceralinių riebalų kiekis, atsparumas insulinui, ŠKL bei kepenų fibrozės rizika [32]. Quek ir kt. metaanalizės duomenimis, nutukimas patvirtintas trimis ketvirtadaliams NASKL pacientų, iš kurių 43 % diagnozuota nealkoholinė kepenų steatozė, o 33,7 % – NASH [58]. Kliniškai reikšminga (F2–4) ir



4 pav. Kepenų fibrozės (F3–4) paplitimas tarp NASKL pacientų, atsižvelgus į metabolinės rizikos veiksnių skaičių

Fig 4. The prevalence of F3–4 fibrosis among patients with NAFLD according to the number of metabolic risk factors

Paiškinimai: NASKL – nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga; MetS – metabolinis sindromas.

pažengusi kepenų fibrozė (F3–4) nustatyta atitinkamai 21,6 % ir 6,9 % nutukusių NASKL tiriamųjų [58]. Kitame perspektyviajame atvejo ir kontrolės tyrime nutukimas ir MetS nustatytas dvigubai didesniai NASKL pacientų skaičiui nei kontrolinėje grupėje (žr. 2 lentelę) [59]. Lyginant su lieknais ir antsvorį turinčiais NASKL pacientais, nutukusiems NASKL tyrimo dalyviams rastos reikšmingai didesnės kepenų fermentų (AST ir ALT), DTL cholesterolio, alkio glikemijos ir alkio insulino koncentracijos [60]. Remiantis instrumentinių tyrimų duomenimis, didžiausias kepenų standumas ir kepenų fibrozė nustatyta būtent nutukusių NASKL pacientų grupėje [60]. Tyrimas parodė, kad nutukimas, padidėjusi

juosmens apimtis ir atsparumas insulinui yra nepriklausomi kepenų steatozės ($\geq 10\%$), o nutukimas – ir kepenų fibrozės rizikos veiksniai [60]. Remiantis retrospektyviosios studijos rezultatais, NASKL tiriamieji MetS susergera du, o MdSKL – keturis kartus dažniau nei sveiki tyrimo dalyviai [61]. Kiti tyrėjai pademonstravo, kad MetS turintiems asmenims būdinga III laipsnio hepatosteatozė, bei patvirtino, kad MetS kriterijų skaičius susijęs su histologiškai patvirtinta NASH ir kepenų fibrozės (F3–4) diagnoze (4 pav.) [62, 63]. Apibendrinus pateiktų studijų rezultatus aiškėja, kad metabolinės rizikos veiksniai yra susiję su blogesne NASKL eiga bei didesne kepenų fibrozės rizika, todėl svarbu anksti diagnozuoti šias ligas.

2 lentelė. Straipsnyje apžvelgti tyrimai pagal metabolinės rizikos veiksnius

Table 2. Reviewed studies by metabolic risk factors

Autoriai, šalis ir metai	Tyrimo tipas	NASKL nustatymo būdas	Tiriamieji	Pagrindiniai rezultatai
NASKL ir arterinė hipertenzija				
Liu ir kt., Kinija, 2022 [37]	Skerspjūvio, longitudinalinis	Kepenų steatozė nustatyta remiantis UG, kraujo tyrimo atsakymais. KF nustatyta FIB-4, NFS ir APRI testais	10 232 tiriamieji, iš jų 4 210 nustatyta MdSKL: 549 su KF gr. ir 3 661 be KF gr. (stebėta 6 m.)	AH atitinkamai nustatyta 53,7 % ir 33,4 % MdSKL gr. su KF ir be KF, 12 % kontrolinėje gr. ($p<0,001$). Per 6 m. KF nustatyta 19,2 % tiriamųjų. Nauja KF atitinkamai nustatyta 11,2 % optimalaus, 13,9 % normalaus, 19,5 % aukšto normalaus AKS ir 26,2 % AH grupėse (<i>log-rank</i> 22,205; $p<0,001$). KF rizika sergant AH: HR 1,76 (95 % PI 1,305–2,382; $p<0,001$)
Huang ir kt., Kinija, 2023 [38]	Skerspjūvio	UG	2 049 tiriamieji, iš kurių 804 nustatyta NASKL	AH nustatyta 29,7 % NASKL gr. vs 16 % kontrolinėje gr. ($p<0,001$). NASKL rizika sergant AH: ŠS 2,22 (95 % PI 1,795–2,754, $p<0,001$)
Liu ir kt., Kinija, 2018 [39]	Kohortinis, longitudinalinis (5 m.)	UG	4 696 tiriamieji nesergantys ir 2 008 sergantys NASKL; 4 892 tiriamieji nesergantys ir 4 436 sergantys AH	Naujai diagnozuota AH: 44,5 % NASKL gr. vs kontrolinė gr. 35,5 % ($p<0,0001$); Naujai diagnozuota NASKL: 28,1 % AH gr. vs 21,3 % kontrolinė gr. ($p<0,0001$)
NASKL ir 2 tipo cukrinis diabetas				
Younossi ir kt., JAV, 2019 [42]	80 studijų metaanalizė	74-ių studijų UG ir 6-ių studijų H-MRT duomenys	49 419 tiriamųjų, kuriems nustatytas 2 tipo CD	NASKL paplitimas tarp 2 tipo CD tiriamųjų: 55,5 % (95 % PI 47,3–63,7); NASH paplitimas tarp 2 tipo CD tiriamųjų: 37,3 % (95 % PI 24,7–50,0)
Li ir kt., Kinija, 2017 [44]	Kohortinis, perspektyvusis	UG	18 111 tiriamųjų, nesergančių 2 tipo CD; 12 435 tiriamieji, nesergantys NASKL	Iš visų 2 tipo CD susirgusių asmenų 54,5 % sudarė NASKL tiriamieji ($p<0,001$); NASKL susirgo 27,9 % 2 tipo CD vs 25 % SGN (gliukozės konc. 6,1–6,9 mmol/l) vs 20,1 % normalią glikemiją ($<6,1$ mmol/l) turintys tiriamieji ($p<0,001$). NASKL rizika: esant SGN: ŠS 1,26 (PI 1,06–1,50), sergant 2 tipo CD: ŠS 1,38 (PI 1,18–1,61), <i>p-trend</i> $<0,001$. 2 tipo CD rizika, esant nežymiai NASKL: ŠS 1,88 (95 % PI 1,63–2,18), esant vidutinei/sunkiai NASKL: 2,34 (95 % PI 1,85–2,96), <i>p-trend</i> $<0,001$
Mantovani ir kt., Italija, 2021 [45]	33 studijų metaanalizė	Patvirtina radiologiniais tyrimais arba kepenų biopsija	501 022 tiriamieji, iš kurių 30,8 % nustatyta NASKL	2 tipo CD rizika sergant NASKL: HR 2,19 (95 % PI 1,93–2,48; $I^2=91,2\%$)

Mitsuhashi ir kt., Japonija, 2017 [46]	Kohortinis, longitudinalinis	UG	17 810 tiriamųjų, iš kurių 65,4 % nustatyta NASKL ir MetS	2 tipo CD susirgo 1,7 % kontrolinėje gr., 8,3 % NASKL gr., 12,5 % MetS gr., 21,2 % MetS ir NASKL gr. ($p<0,001$)
Bian ir kt., Kinija, 2020 [47]	Kohortinis	Kepenų biopsija	221-as NASKL tiriamasis, iš kurių 69,7 % nustatytas 2 tipo CD	Kepenų fibrozė ($>F1$) nustatyta 56,5 % 2 tipo CD ir NASKL gr. vs 35,8 % NASKL gr. ($p=0,005$)
Alexopoulos ir kt., JAV, 2021 [48]	Kohortinis, longitudinalinis	Kepenų biopsija	713 tiriamųjų, iš kurių 348 nustatytas CD	F3 ir F4 stadijos nustatytos atitinkamai 15,3 % ir 2,2 % NASKL bei 28,5 % ir 5,5 % NASKL ir 2 tipo CD gr.
Yang ir kt., JAV, 2020 [49]	Kohortinis	Patvirtinta remiantis klinikiniais, radiologiniais arba kepenų biopsijos duomenimis	354 tiriamieji, kuriems nustatyta su NASH susijusi kepenų cirozė	71 % tiriamųjų nustatytas 2 tipo CD. HCK rizika, sergant 2 tipo CD: HR 4,18 (95 % PI 1,2–14,2; $p=0,02$)
NASKL ir dislipidemija				
Xie ir kt., JAV, 2022 [43]	Skerspjuvio	Elastografija	2 998 tiriamieji, kuriems nustatyta NASKL	Bendro Ch konc. (mg/dl): $186\pm38,2$ kontrolinė gr. vs $195,4\pm38,2$ NASKL gr. ($p<0,0001$); TG konc. (mg/dl): $109,8\pm61,3$ kontrolinė gr. vs $195,4\pm38,2$ NASKL gr. ($p<0,0001$); DTL Ch konc. (mg/dl): $57,1\pm14,1$ kontrolinė gr. vs $50,1\pm13,5$ NASKL gr. ($p<0,0001$)
Julian ir kt., Ispanija, 2021 [53]	Skerspjuvio	FLI, UG ir (ar) kepenų biopsija	930 NASKL tiriamųjų, iš kurių 298 nustatytas 2 tipo CD	TG konc. (mg/dl): 93 ± 39 kontrolinė gr. vs 154 ± 76 NASKL gr. ($p<0,001$); DTL Ch (mg/dl): 58 ± 13 kontrolinė gr. vs 51 ± 11 NASKL gr. ($p<0,001$); TG konc. (mg/dl): 125 ± 50 2 tipo CD gr. vs 204 ± 127 NASKL ir 2 tipo CD gr. ($p<0,001$); DTL Ch (mg/dl): 49 ± 11 2 tipo CD gr. vs 46 ± 10 NASKL ir 2 tipo CD gr. ($p=0,016$). Aterogeninės dislipidemijos paplitimas sergant NASKL su KF ($KS\geq8,0$ kPa) ir 2 tipo CD – 48 % vs 26 % sergant NASKL be KF ir 2 tipo CD ($p=0,002$). Aterogeninės dislipidemijos paplitimas, sergant NASKL su KF ($KS\geq8,0$ kPa) 18 % vs 16 % kontrolinė gr. ($p>0,05$)
Hu ir kt., Kinija, 2021 [54]	Kohortinis	UG	224 tiriamieji, iš kurių 112 nustatyta NASKL	Bendro Ch konc. (mmol/l): $5,67\pm1,22$ NASKL gr. vs $4,57\pm0,8$ kontrolinė gr. ($p=0,001$); TG konc. (mmol/l): $0,83\pm0,96$ NASKL gr. vs $1,24\pm0,56$ kontrolinė gr. ($p=0,008$); DTL Ch konc. (mmol/l): $0,98\pm0,18$ NASKL gr. vs $1,49\pm0,35$ kontrolinė gr. ($p=0,002$); MTL Ch konc. (mmol/l): $4,89\pm0,73$ NASKL gr. vs $3,65\pm1,01$ kontrolinė gr. ($p=0,002$)
Peng ir kt., Kinija, 2017 [55]	Skerspjuvio	UG	3 187 vyrai, iš kurių 830 nustatyta NASKL	Bendro Ch konc. $>6,22$ mmol/l: 25,6 % kontrolinė gr., 34,9 % lengvos NASKL gr., 47,9 % vidutinės/sunkios NASKL gr. ($p<0,001$). TG konc. $\geq2,26$ mmol/l: 9,8 % kontrolinė gr., 34,3 % lengvos NASKL gr., 48,2 % vidutinės/sunkios NASKL gr. ($p<0,001$). DTL Ch konc. $1,04\text{--}1,54$ mmol/l: 62,4 % kontrolinė gr., 70,6 % lengvos NASKL gr., 70,9 % vidutinės/sunkios NASKL gr. ($p<0,001$). NASKL rizika, kai TG konc. $1,7\text{--}2,25$ mmol/l: ŠS 2,044 (95 % PI 1,544–2,706; $p<0,001$). NASKL rizika, kai DTL Ch konc. $<1,04$ mmol/l: ŠS 1,7 (95 % PI 1,245–2,322; $p=0,001$). NASKL rizika, kai yra dviejų frakcijų pokyčiai lipidogramoje: ŠS 1,977 (95 % PI 1,436–2,722; $p<0,001$)

NASKL, nutukimas ir metabolinis sindromas				
Quek ir kt., Singapūras, 2022 [58]	151-os studijos metaanalizė	UG, elastografija, kepenų biopsija	101 028 tiriamieji	NASKL nustatyta 75,27 % (95 % PI 70,9–79,18), NASK – 43,05 % ir NASH – 33,67 % nutukusių asmenų. Įvertinus nutukusių asmenų KF, 21,6 % nustatyta F2–4 ir 6,85 % F3–4 stadija
Taharbouch ir kt., Alžyras, 2020 [59]	Atvejo ir kontrolės	UG	426 tiriamieji, iš kurių 213 nustatyta NASKL	Nutukimas (KMI >30 kg/m ²) nustatytas 54,9 % NASKL gr. vs 28,2 % kontrolinė gr. (p<0,001); MetS nustatytas 53,9 % NASKL gr. vs 24,9 % kontrolinė gr. (p<0,001)
Shao ir kt., Kinija, 2019 [60]	Skerspjūvio	UG	1 509 tiriamieji, kuriems nustatyta NASKL	NASKL nustatyta 23,1 % antsvorį (≥23, bet <25 kg/m ²) ir 56,7 % nutukimą (KMI ≥25 kg/m ²) turinčių tiriamųjų; KS (kPa): 4,9 lieknų gr. vs 5,3 antsvorio gr. vs 6,6 nutukusių gr. (p<0,001); KS ≥6,1 kPa: 10,8 % lieknų gr. vs 20 % antsvorio gr. vs 32,6 % nutukusių gr. (p<0,001); Kepenų steatozės (≥10 %) rizika, kai KMI ≥28 kg/m ² : ŠS 1,92 (95 % PI 1,07–3,46; p=0,029), juosmens apimtis (>90 cm vyrams ir >80 cm moterims): ŠS 2,33 (95 % PI 1,11–4,89; p=0,026), atsparumas insulinui (HOMA-IR >2,69): ŠS: 2,01 (95 % PI 1,09–3,27; p=0,026). KF (≥6,1 kPa) rizika, kai KMI ≥28 kg/m ² : ŠS 2,86 (95 % PI 1,66 – 4,92; p<0,001). Lieknai: AST 25 U/l, ALT 24 U/l, alkio glikemija konc. 5,1±0,9 mmol/l, alkio insulino konc. 7 μU/ml, DTL Ch 1,3±0,4 mmol/l vs nutukę: AST 31 U/l, ALT 38 U/l, alkio glikemija konc. 5,4±1,3 mmol/l, alkio insulino konc. 10,5 μU/ml, DTL Ch 1,1±0,3 mmol/l (p<0,001)
Sinn ir kt., Pietų Korėja, 2022 [61]	Kohortinis, longitudinalinis	UG	12 197 NASKL tiriamieji	Rizika susirgti MetS: HR 1,61 (95 % PI 1,42–1,83); Rizika susirgti MdsKL: HR 4,76 (95 % PI 4,22–5,37)
Kanwar ir kt., JAV, 2016 [62]	Skerspjūvio	Kepenų biopsija	356 NASKL tiriamieji, iš kurių 240 nustatytas MetS	III laipsnio kepenų steatozė: 32 % MetS ir NASKL gr. vs 21 % NASKL gr. (p=0,04); MetS rizika sergant NASH: ŠS 2,41 (95 % PI 1,23–4,71; p=0,01)
Petta ir kt., Italija ir Australija, 2017 [63]	Skerspjūvio	Kepenų biopsija	863 NASKL tiriamieji	Kepenų fibrozės (F3–F4) paplitimas atsižvelgus į metabolinės rizikos veiksnių skaičių: 2 % jokių veiksnių, 12 % vienas veiksnys, 17 % du veiksniai, 25 % trys veiksniai, 39 % keturi veiksniai, 42 % penki veiksniai (p<0,001)

Paiškinimai: NASKL – nealkoholinė suriebjusių kepenų liga; UG – ultragarsinis tyrimas; AH – arterinė hipertenzija; AKS – arterinis kraujo spaudimas; KF – kepenų fibrozė; FIB-4 – fibrozės 4 indeksas; NFS – NASKL fibrozės balas; APRI (angl. *AST to Platelet Ratio Index*) – AST ir trombocitų indeksas; MdsKL – su metaboline disfunkcija susijusi suriebjusių kepenų liga; HR (angl. *hazard ratio*) – rizikos santykis; ŠS (angl. *odds ratio*) – šansų santykis; PI – pasikliautinis intervalas; H-MRT – protonų magnetinio rezonanso spektroskopija; CD – cukrinis diabetas; NASH – nealkoholinis steatohepatitas; SGN – sutrikusi glikemija nevalgius; HbA1c – glikozilintas hemoglobinas; HCK – hepatoceliulinė karcinoma; KMI – kūno masės indeksas; MetS – metabolinis sindromas; MdsKL – su metaboline disfunkcija susijusi suriebjusių kepenų liga; TG – trigliceridai; Ch – cholesterolis; DTL – didelio tankio lipoproteinai; MTL – mažo tankio lipoproteinai; KS – kepenų standumas; kPa – kilopaskaliai

IŠVADOS

1. Metabolinis sindromas nustatytas daugiau nei pusei nealkoholine suriebjusių kepenų liga sergančių pacientų.
2. Pacientai, sergantys nealkoholine suriebjusių kepenų liga ir metaboliiniu sindromu, turi labiau pažengusią kepenų fibrozę, todėl nustatytas metabolinį sindromą tikslinga ištirti dėl nealkoholinės suriebjusių kepenų ligos ir *vice versa*.
3. Pagal 2023 m. gegužės mėn. atnaujintą pirminės širdies ir kraujagyslių ligų prevencijos programą, Lietuvoje labai

didelės širdies ir kraujagyslių ligų rizikos grupei priklausančiams asmenims bus atliekami kepenų fermentų – aspartato aminotransferazės ir alanino aminotransferazės tyrimai.

4. Remiantis naujausiomis rekomendacijomis, nustatytas kepenų steatozė ir nutukimą (arba antsvorį) arba 2 tipo cukrinį diabetą, arba bent du metabolinės rizikos veiksnius, gali būti diagnozuojama su metaboline disfunkcija susijusi suriebjusių kepenų liga.

Gauta: 2023 09 11

Priimta spaudai: 2023 11 20

Summary

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: A MANIFESTATION OF THE METABOLIC SYNDROME. A CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW

Ieva Rudinskaitė, Edita Kazėnaitė,
Ieva Stundienė, Ieva Berankytė,
Jolita Badarienė

Background. Metabolic syndrome is a cluster of cardiovascular risk factors that includes abdominal obesity, dyslipidaemia, arterial hypertension and higher glucose levels. Currently, there is growing evidence of a close relationship between metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. Obesity, dyslipidaemia, type 2 diabetes, and insulin resistance have been identified as risk factors

for the development of non-alcoholic fatty liver disease. Therefore in 2020, an expert panel proposed a definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease.

Case report. We describe a 52-year-old man with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. Blood tests show a constant increase in liver enzymes without negative dynamics. The liver biopsy confirmed non-alcoholic steatohepatitis with fibrosis.

Conclusions. Studies have shown that metabolic syndrome is prevalent in more than half of patients with non-alcoholic fatty liver disease. Furthermore, patients with non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome have more advanced liver fibrosis, therefore once metabolic syndrome is diagnosed, screening for non-alcoholic fatty liver disease is recommended and vice versa. According to the updated programme of primary prevention of cardiovascular diseases in Lithuania, people at very high risk of cardiovascular disease will have their liver enzymes tested.

Keywords: metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, arterial hypertension, dyslipidaemia, type 2 diabetes, obesity, liver enzymes.

LITERATŪRA

1. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106(25): 3143–421.
2. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement [published correction appears in *Circulation*. 2005 Oct 25; 112(17):e297] [published correction appears in *Circulation* 2005 Oct 25; 112(17): e298]. *Circulation* 2005; 112(17): 2735–52. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404
3. Yang KC, Hung HF, Lu CW, Chang HH, Lee LT, Huang KC. Association of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Metabolic Syndrome Independently of Central Obesity and Insulin Resistance. *Sci Rep* 2016; 6: 27034. doi:10.1038/srep27034
4. Duell PB, Welty FK, Miller M, Chait A, Hammond G, Ahmad Z, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2022; 42(6): e168–e185. doi:10.1161/ATV.0000000000000153
5. Musso G, Gambino R, Bo S, Uberti B, Biroli G, Pagano G, et al. Should nonalcoholic fatty liver disease be included in the definition of metabolic syndrome? A cross-sectional comparison with Adult Treatment Panel III criteria in nonobese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2008; 31(3): 562–8. doi:10.2337/dc07-1526
6. Francque SM, Marchesini G, Kautz A, Walmsley M, Dorner R, Lazarus JV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. *JHEP Rep* 2021; 3(5): 100322. doi:10.1016/j.jhepr.2021.100322
7. Park J, Lee EY, Li J, Jun MJ, Yoon E, Ahn SB, et al. NASH/Liver Fibrosis Prevalence and Incidence of Nonliver Comorbidities among People with NAFLD and Incidence of NAFLD by Metabolic Comorbidities: Lessons from South Korea. *Dig Dis* 2021; 39(6): 634–45. doi:10.1159/000514953
8. Käräjämäki AJ, Bloigu R, Kauma H, Kesäniemi YA, Koivurova OP, Perkiömäki J, et al. Non-alcoholic fatty liver disease with and without metabolic syndrome: Different long-term outcomes. *Metabolism* 2017; 66: 55–63. doi:10.1016/j.metabol.2016.06.009
9. Yang S, Kwak S, Lee JH, Kang S, Lee SP. Nonalcoholic fatty liver disease is an early predictor of metabolic diseases in a metabolically healthy population. *PLoS One* 2019; 14(11): e0224626. doi:10.1371/journal.pone.0224626
10. 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(6): 1388–1402. doi:10.1016/j.jhep.2015.11.004
11. Derovs A, Pokrotnieks J, Laivacuma S, Zeltiņa I, Viksna L. Clinical practical guidelines for diagnostics, treatment and monitoring of non-alcoholic fatty liver disease. Riga, 2020.

12. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice [published correction appears in *Eur Heart J*. 2022;43(42):4468]. *Eur Heart J* 2021; 42(34): 3227–3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
13. Shang Y, Nasr P, Widman L, Hagström H. Risk of cardiovascular disease and loss in life expectancy in NAFLD. *Hepatology* 2022; 76(5): 1495–1505. doi:10.1002/hep.32519
14. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2020; 158(7): 1999–2014.e1. doi:10.1053/j.gastro.2019.11.312
15. Zarghamravanbakhsh P, Frenkel M, Poretsky L. Metabolic causes and consequences of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) [published correction appears in *Metabol Open*. 2023 Jan 21;17:100231]. *Metabol Open* 2021; 12: 100149. doi:10.1016/j.metop.2021.100149
16. Gallardo-Alfaro L, Bibiloni MDM, Mateos D, Ugarriza L, Tur JA. Leisure-Time Physical Activity and Metabolic Syndrome in Older Adults. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16(18): 3358. doi:10.3390/ijerph16183358
17. Wewege MA, Thom JM, Rye KA, Parmenter BJ. Aerobic, resistance or combined training: A systematic review and meta-analysis of exercise to reduce cardiovascular risk in adults with metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2018; 274: 162–171. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.002
18. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija. Dėl Asmenų, priskirtinų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių finansavimo programos patvirtinimo. 2005.
19. Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet* 2021; 397(10290): 2212–24. doi:10.1016/S0140-6736(20)32511-3
20. Li X, Wang H. Multiple organs involved in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Biosci* 2020; 10(1): 140. doi:10.1186/s13578-020-00507-y
21. Wong VW, Chan WK, Chitturi S, Chawla Y, Dan YY, Duseja A, et al. Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017-Part 1: Definition, risk factors and assessment. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33(1): 70–85. doi:10.1111/jgh.13857
22. Ajmera V, Cepin S, Tesfai K, Hofflich H, Cadman K, Lopez S, et al. A prospective study on the prevalence of NAFLD, advanced fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in people with type 2 diabetes. *J Hepatol* 2023; 78(3): 471–8. doi:10.1016/j.jhep.2022.11.010
23. Guo X, Yin X, Liu Z, Wang J. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Pathogenesis and Natural Products for Prevention and Treatment. *Int J Mol Sci* 2022; 23(24): 15489. doi:10.3390/ijms232415489
24. Negi CK, Khan S, Dirven H, Bajard L, Bláha L. Flame Retardants-Mediated Interferon Signaling in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci* 2021; 22(8): 4282. doi:10.3390/ijms22084282
25. Brunner KT, Henneberg CJ, Wilechansky RM, Long MT. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Obesity Treatment. *Curr Obes Rep* 2019; 8(3): 220–28. doi:10.1007/s13679-019-00345-1
26. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA* 2020; 323(12): 1175–83. doi:10.1001/jama.2020.2298
27. Kořínková L, Pražienková V, Černá L, Karnošová A, Železná B, Kuneš J, et al. Pathophysiology of NAFLD and NASH in Experimental Models: The Role of Food Intake Regulating Peptides. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 597583. doi:10.3389/fendo.2020.597583
28. Karjoo S, Auriemma A, Fraker T, Bays HE. Nonalcoholic fatty liver disease and obesity: An Obesity Medicine Association (OMA) Clinical Practice Statement (CPS) 2022. *Obesity Pillars*. doi.org/10.1016/j.obpill.2022.100027
29. Ma X, Liu S, Zhang J, Dong M, Wang Y, Wang M, et al. Proportion of NAFLD patients with normal ALT value in overall NAFLD patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2020; 20(1): 10. doi:10.1186/s12876-020-1165-z
30. Qayyum A, Nystrom M, Noworolski SM, Chu P, Mohanty A, Merriman R. MRI steatosis grading: development and initial validation of a color mapping system. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198(3): 582–8. doi:10.2214/AJR.11.6729
31. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract* 2022; 28(5): 528–62. doi:10.1016/j.eprac.2022.03.010
32. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023; 77(5): 1797–1835. doi:10.1097/HEP.0000000000000323
33. Saokaew S, Kanchanasuwan S, Apisarnthanarak P, Charoensak A, Charatcharoenwithaya P, Phisalprapa P, et al. Clinical risk scoring for predicting non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome patients (NAFLD-MS score). *Liver Int* 2017; 37(10): 1535–43. doi:10.1111/liv.13413
34. Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology* 2020; 158(7): 1851–64. doi:10.1053/j.gastro.2020.01.052
35. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020; 73(1): 202–9. doi:10.1016/j.jhep.2020.03.039
36. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija. Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro

- 2005 m. lapkričio 25 d. Įsakymo Nr. V-913 „Dėl Asmenų, priskirtinų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių finansavimo programos patvirtinimo“ pakeitimo. 2023.
37. Liu J, Lv H, Wang J, Zhu Q, Chen G, Jiang Y, et al. Blood pressure stratification for predicting liver fibrosis risk in metabolic dysfunction associated fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2023; 28(2): 100892. doi:10.1016/j.aohep.2022.100892
 38. Huang Q, Yu H, Zhong X, Tian Y, Cui Z, Quan Z. Association between hypertension and nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional and meta-analysis study. *J Hum Hypertens* 2023; 37(4): 313–20. doi:10.1038/s41371-022-00686-w
 39. Liu P, Tang Y, Guo X, Zhu X, He M, Yuan J, et al. Bidirectional association between nonalcoholic fatty liver disease and hypertension from the Dongfeng-Tongji cohort study. *J Am Soc Hypertens* 2018; 12(9): 660–70. doi:10.1016/j.jash.2018.06.013
 40. Magliano DJ, Boyko EJ; IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. *IDF DIABETES ATLAS*. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021.
 41. World Health Organization & International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. World Health Organization, 2006.
 42. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019; 71(4): 793–801. doi:10.1016/j.jhep.2019.06.021
 43. Xie Y, Kong W, Wang X, Wu Z. Association of glycated hemoglobin with non-alcoholic fatty liver disease patients and the severity of liver steatosis and fibrosis measured by transient elastography in adults without diabetes. *BMC Endocr Disord* 2022; 22(1): 220. doi:10.1186/s12902-022-01134-z
 44. Li Y, Wang J, Tang Y, Han X, Liu B, Hu H, et al. Bidirectional association between nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes in Chinese population: Evidence from the Dongfeng-Tongji cohort study. *PLoS One* 2017; 12(3): e0174291. doi:10.1371/journal.pone.0174291
 45. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Tilg H, Byrne CD, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501 022 adult individuals. *Gut* 2021; 70(5): 962–9. doi:10.1136/gutjnl-2020-322572
 46. Mitsuhashi K, Hashimoto Y, Hamaguchi M, Obora A, Kojima T, Fukuda T, et al. Impact of fatty liver disease and metabolic syndrome on incident type 2 diabetes; a population based cohort study. *Endocr J* 2017; 64(11): 1105–14. doi:10.1507/endocrj.EJ17-0245
 47. Bian H, Zhu X, Xia M, Yan H, Chang X, Hu X, et al. Impact of Type 2 Diabetes on Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Endocr Pract* 2020; 26(4): 444–53. doi:10.4158/EP-2019-0342
 48. Alexopoulos AS, Crowley MJ, Wang Y, Moylan CA, Guy CD, Henao R, et al. Glycemic Control Predicts Severity of Hepatocyte Ballooning and Hepatic Fibrosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* 2021; 74(3): 1220–33. doi:10.1002/hep.31806
 49. Yang JD, Ahmed F, Mara KC, Addissie BD, Allen AM, Gores GJ, et al. Diabetes Is Associated With Increased Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis From Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* 2020; 71(3): 907–16. doi:10.1002/hep.30858
 50. Laucevičius A, Rinkūnienė E, Kasiulevičius V, Jatužis D, Petrulionienė Ž, Ryliskytė L, et al. Didelės kardiovaskulinės rizikos pirminės prevencijos strategija Lietuvoje. Vilnius: Vaistų žinios, 2018.
 51. Rinkūnienė E. Didelės kardiovaskulinės rizikos asmenų nustatymo ir aktyvios pirminės prevencijos metodų optimizavimas: daktaro disertacija. Vilniaus universitetas, 2014.
 52. Ganjooei NA, Jamialahmadi T, Nematy M, Jangjoo A, Goshayeshi L, Khadem-Rezaian M, et al. The Role of Lipid Profile as an Independent Predictor of Non-alcoholic Steatosis and Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 682352. doi:10.3389/fcvm.2021.682352
 53. Julián MT, Pera G, Soldevila B, Caballería L, Julve J, Puig-Jové C, et al. Atherogenic dyslipidemia, but not hyperglycemia, is an independent factor associated with liver fibrosis in subjects with type 2 diabetes and NAFLD: a population-based study. *Eur J Endocrinol* 2021; 184(4): 587–96. doi:10.1530/EJE-20-1240
 54. Hu C, Wang T, Zhuang X, Sun Q, Wang X, Lin H, et al. Metabolic analysis of early nonalcoholic fatty liver disease in humans using liquid chromatography-mass spectrometry [published correction appears in *J Transl Med* 2022 Jan 10; 20(1): 24]. *J Transl Med* 2021; 19(1): 152. doi:10.1186/s12967-021-02820-7
 55. Peng K, Mo Z, Tian G. Serum Lipid Abnormalities and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adult Males. *Am J Med Sci* 2017; 353(3): 236–41. doi:10.1016/j.amjms.2017.01.002
 56. Obesity causes cancer and is major determinant of disability and death, warns new WHO report. 2022. <https://www.who.int/europe/news/item/03-05-2022-obesity-causes-cancer-and-is-major-determinant-of-disability-and-death--warns-new-who-report>
 57. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, et al. Primary prevention efforts are poorly developed in people at high cardiovascular risk: A report from the European Society of Cardiology EURObservational Research Programme EUROASPIRE V survey in 16 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2021; 28(4): 370–9. doi:10.1177/2047487320908698
 58. Quek J, Chan KE, Wong ZY, Tan C, Tan B, Lim WH, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023; 8(1): 20–30. doi:10.1016/S2468-1253(22)00317-X

59. Taharboucht S, Guermaz R, Brouri M, Chibane A. Pre-diabetes and NAFLD; A study of an Algerian population sample. *Endocrine and Metabolic Science*. 2020. doi.org/10.1016/j.endmts.2020.100060.
60. Shao C, Ye J, Li F, Feng S, Wang W, Zhong B. Different predictors of steatosis and fibrosis severity among lean, overweight and obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2019; 51(10): 1392–9. doi:10.1016/j.dld.2019.02.019
61. Sinn DH, Kang D, Choi SC, Hong YS, Zhao D, Guallar E, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Without Metabolic-associated Fatty Liver Disease and the Risk of Metabolic Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21(7): 1873–80.e1. doi:10.1016/j.cgh.2022.09.014
62. Kanwar P, Nelson JE, Yates K, Kleiner DE, Unalp-Arida A, Kowdley KV. Association between metabolic syndrome and liver histology among NAFLD patients without diabetes. *BMJ Open Gastroenterol* 2016; 3(1): e000114. doi:10.1136/bmjgast-2016-000114
63. Petta S, Eslam M, Valenti L, Bugianesi E, Barbara M, Cammà C, et al. Metabolic syndrome and severity of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: An age-dependent risk profiling study. *Liver Int* 2017; 37(9): 1389–96. doi:10.1111/liv.13397