

НЕАЛКОХОЛНА МАСТНА ЧЕРНОДРОБНА БОЛЕСТ И НЕИНВАЗИВНИ МЕТОДИ ЗА ДИАГНОСТИКА

Красимир Тодоров, Ивелина Дудренова

Клиника по вътрешни болести, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND NON-INVASIVE METHODS OF DIAGNOSIS

Krasimir Todorov, Ivelina Dudrenova

Clinic of Internal Medicine, St. Marina University Hospital, Varna

РЕЗЮМЕ

Неалкохолната мастна чернодробна болест (NAFLD) се смята за чернодробна проява на метаболитния синдром и се характеризира с натрупване на триглицериди в цитоплазмата на хепатоцитите. NAFLD е най-разпространената хронична чернодробна болест, с изчислено глобално разпространение от 25%. По-голямата част от пациентите с NAFLD никога няма да развият усложнения, свързани с черния дроб, но при 5–10% от пациентите NAFLD ще прогресира до цироза, краен стадий на чернодробно заболяване или хепатоцелуларен карцином. Пациентите с NAFLD с напреднала фиброза са изложени на най-висок риск от развитие на сърдечносъдови, бъбречни и свързани с цироза усложнения. Към момента чернодробната биопсия се смята за референтен метод за оценка на чернодробна стеатоза и стадий на фиброза. Като се имат предвид ограниченията на биопсията за широкомащабен скрининг, неинвазивните тестове (NIT) за оценка на стадия на стеатоза и фиброза, включително серум-базирани алгоритми и методи, базирани на ултразвук и магнитен резонанс, ще играят все по-голяма роля в лечението на пациенти с NAFLD. В този преглед ще представим предимствата и ограниченията на NIT за идентифициране на стеатоза и напреднала фиброза при NAFLD.

Ключови думи: фиброза, неалкохолна мастна чернодробна болест, неинвазивни тестове, стеатоза

ABSTRACT

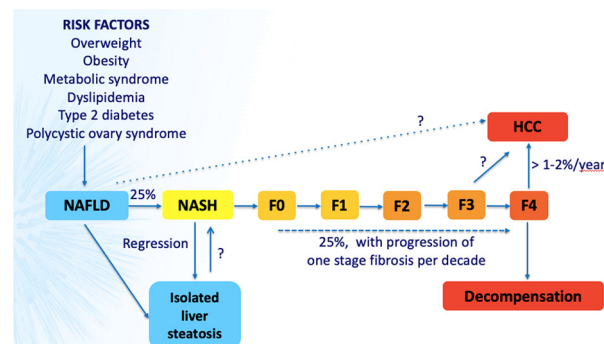
Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is widely recognized as the hepatic manifestation of the metabolic syndrome, characterized by the accumulation of triglycerides in the hepatocyte cytoplasm. With a global prevalence estimated at 25%, NAFLD stands as the most common chronic liver disease. While the majority of NAFLD patients may never experience liver-related complications, a notable 5–10% face the risk of progression to cirrhosis, end-stage liver disease, or hepatocellular carcinoma. NAFLD patients with advanced fibrosis are at the highest risk of developing cardiovascular, renal, and cirrhosis-related complications. Liver biopsy is currently considered the reference method for evaluating liver steatosis and fibrosis stages. However, due to their limitations in large-scale screening, non-invasive tests (NIT) have gained prominence in evaluating steatosis and fibrosis stages in NAFLD patients. These NIT methods encompass serum-based algorithms as well as ultrasound- and magnetic resonance-based techniques. This review explores the advantages and limitations of NIT for identifying steatosis and advanced fibrosis in NAFLD.

Keywords: fibrosis, non-alcoholic fatty liver disease, non-invasive tests, steatosis

ВЪВЕДЕНИЕ

Неалкохолната мастна чернодробна болест (NAFLD) засяга приблизително 25% от световното население (1) и през последните години по честота надминава вирусния хепатит като основна причина за хронично чернодробно заболяване (2) (фиг. 1). Както е показано на фиг. 2, NAFLD е една от чернодробните изяви на метаболитния синдром и обхваща спектър от хистопатологични характеристики, които варират от натрупване на триглицериди в цитоплазмата на хепатоцитите (стеатоза), възпаление и хепатоцелуларно увреждане (неалкохолен стеатохепатит) (NASH)), прогресивна фиброза, риск от прогресия до цироза и развитие на чернодробно заболяване в краен стадий (ESLD) или хепатоцелуларен карцином (HCC) (1). Наличието на NAFLD се свързва със захарен диабет тип 2 (ЗД тип 2), както и с по-голямо разпространение и честота на сърдечно-съдови заболявания и хронично бъбречно заболяване. При пациенти със ЗД тип 2 разпространението на NAFLD варира от 70 до 95%, докато при болестното затлъстяване е до 98% (1). Пациентите със ЗД тип 2 имат по-тежки форми на NAFLD и свързаните с нея усложнения, тъй като те имат по-напреднала фиброза в сравнение с общата популация. Бързото нарастване на разпространението на NAFLD също се отразява в честотата на ESLD. В САЩ NAFLD в момента е втората водеща индикация за чернодробна трансплантация и най-бързо нарастваща причина за HCC сред лица, включени в списъка за чернодробна трансплантация (3). Проучването на Estes и колектив предполага, че до 2030 г. разпространението на NASH ще се е повишило с цели 56%, като се очаква ESLD и смъртността да се удвоят (4). Чернодробната биопсия се смята за референтен метод за диагностициране на чернодробна стеатоза. Освен това хистологичната оценка на чернодробната тъкан позволява оценка на наличието на NASH със или без напреднала фиброза. Вземането на биопсичен материал обаче представлява само приблизително 1/50 000 от обема на органа и има редица ограничения като цена, диаметър и размер на иглата, грешки при вземане на проби, дължащи се на неадекватно вземане на проби, зависимост от опитността на изследователя и риск от нежела-

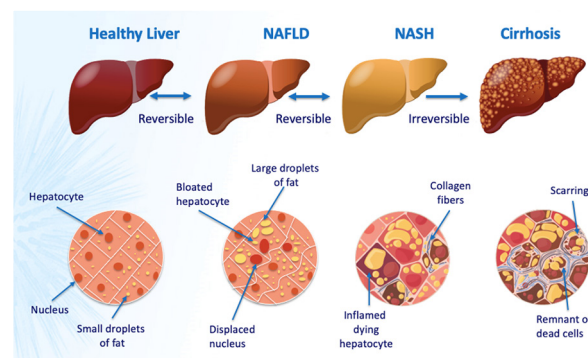
ни събития, което я прави неподходяща за широкомащабен скрининг (5). Ето защо прости, лесно достъпни и валидирани неинвазивни тестове (NIT) са от изключително значение и много необходими при лечението на пациенти с NAFLD.



Фиг. 1. Естествен ход на NAFLD (45)

Стеатоза

Съдържанието на триглицериди в хепатоцитите (HTGC) може да бъде оценено с помощта на различни методи. Конвенционалната хистопатологична методология, използвавана за количествено определяне на съдържанието на мастни капки в хепатоцитите, се състои от визуален полуколичествен подход, при който хистопатологът използва четиристепенна скала (0–3). Смята се, че степени 0–3 съответстват на отлагане на мазнини съответно в <5%, 5–33%, 34–66% и >66% от хепатоцитите (5). Диагнозата NAFLD изисква $\geq 5\%$ от хепатоцитите да съдържат мастни капки при липса на прекомерна консумация на алкохол и други вторични причини за стеатоза. Алтернативен подход е да се оцени количествено стеатозата със стереологично преброяване на точки, метод с по-висока възпроизводимост, предложен като предпочитан, когато са необходими



Фиг. 2. Прогресия на NAFLD (45)

точни хистопатологични измервания на чернодробна стеатоза (5). Както полуколичественият хистологичен метод, така и стереологичното броене на точки разчитат на биопсии и са инвазивни тестове, който въпрос няма да бъде разгледан в този преглед.

Серумни биомаркери за стеатоза

Въпреки че нивата на аланин аминотрансфераза (ALT) са най-добрият единичен биохимичен маркер на чернодробната стеатоза, серумните нива на чернодробните ензими могат да бъдат в референтни граници при 50–79% от пациентите с NAFLD или леко повишени. Леко до умерено повишаване на серумния феритин може да бъде причинено от дисметаболично претоварване с желязо, свързано със стеатоза. Въпреки това при много от пациентите с NAFLD повишеният феритин може да се дължи по-скоро на субклинично възпаление отколкото на отлагане на желязо (6). Като цяло един биомаркер не може да се използва за идентифициране на пациенти с NAFLD.

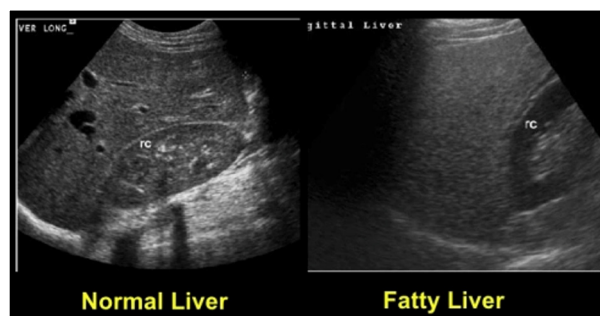
Има проучвания, в които серумните биомаркери са оценени като предиктори на чернодробната стеатоза. Сред тях са индексът на мастния черен дроб (FLI) (7), индексът на чернодробна стеатоза (HSI) (8), оценката на чернодробната мастна тъкан NAFLD (NAFLD-LFS), SteatoTest (9), индексът на висцералното затлъстяване (VAI) (10), индекс на триглицериди × глюкоза (TyG) (11) и продукт на натрупване на липиди (LAP) (12,13). Трябва да се отбележи, че няколко от тези тестове са оценени с помощта на ултразвук. Въпреки това ултразвукът няма чувствителност за откриване на ниски степени на стеатоза и следователно диагностичната ефективност на HSI и FLI вероятно е преувеличена.

Необходими са допълнителни проучвания, за да се определи кой алгоритъм(и) може да бъде препоръчан като първоначален инструмент за скрининг на NAFLD. Освен това все още не е изяснено дали тези алгоритми могат да се използват за наблюдение на пациенти по време на интервенции, целящи намаляване на чернодробните мазнини.

Ехография

Ултразвукът в В-режим се използва широко за откриване на чернодробна стеатоза поради лесния достъп и ниската цена. Тази модалност

е препоръчителният метод за скрининг за откриване на стеатоза при пациенти със ЗД тип 2 според европейските насоки за NAFLD (14). Оценката на контраста черен дроб-бъбрек, яркостта на паренхима, затихването на лъча, яркостта на съдовите стени и яснотата на стената на жлъчния мехур се използват за диагностициране на чернодробна стеатоза (фиг. 3). Ултразвуковото изследване обаче е възпрепятствано от ограничената чувствителност за откриване на лека (<20%) стеатоза. Тъй като опеределението за NAFLD включва наличието на $\geq 5\%$ чернодробна стеатоза при чернодробна биопсия, това означава, че значителен брой пациенти с NAFLD със стеатоза степен 1-ва при чернодробна хистология няма да бъдат идентифицирани чрез ултразвук. Други ограничения на ултразвуковото изследване включват невъзможността му да определи количествено чернодробната стеатоза и неговата субективност и зависимост от опитността на изследвателя (15).



Фиг. 3. Стеатоза на черен дроб, УЗ (46)

Контролиран параметър на затихване

През последните няколко години бяха разработени няколко техники, базирани на ултразвук, които осигуряват подобрена оценка на чернодробната стеатоза в сравнение с конвенционалната - ултразвук в режим В. Сред тях са ултразвуково насочван параметър на затихване (UGAP) (16), изобразяване на атенуация (17), коефициент на затихване (ATT) (18) и контролиран параметър на затихване (CAP), които количествено определят чернодробната стеатоза чрез измерване на затихване на радиочестотата и се основават на принципа, че затихването на ехото е по-голямо в чернодробната тъкан с всякаква степен на чернодробна стеатоза отколкото в нормалния черен дроб. Броят на проучванията, оценяващи UGAP, ATI и ATT,

е ограничен. Един от недостатъците при CAP е високият процент на неуспешно измерване (0–24%), особено при пациенти със затлъстяване (20). За да се преодолее този недостатък, е разработена сонда, специфична за затлъстяването (известна като XL сонда) (21). Въпреки това при пациенти с NAFLD прагът за откриване на стеатоза изглежда е по-висок с XL сондата в сравнение с конвенционалната сонда (известна като M сонда) (22). По този начин остава да бъдат изяснени оптималните прагове за откриване на стеатоза с различните сонди.

Методи, базирани на ултразвук

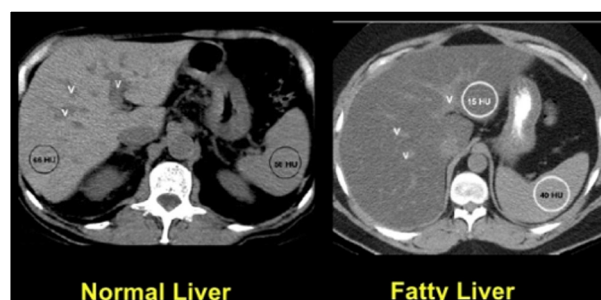
Техники, базирани на еластография, измерват твърдостта на тъканите (33). Вибрационно-контролираната транзиентна еластография (VCTE) измерва скоростта на механично индуцираната срязваща вълна през чернодробния паренхим, използвайки ултразвукови данни за импулсно ехо, за да се получи измерване на твърдостта на черния дроб (LSM), като маркер за чернодробна фиброза. Резултатът от VCTE се получава като медиана от най-малко 10 измервания и измерва приблизително 1 cm диаметър на 4 cm дължина на чернодробна тъкан, което е приблизително 100 пъти по-голямо от това, оценено с чернодробна биопсия (33). VCTE е лесен за изпълнение метод, използващ преносима ултразвукова сонда, M-сонда (3,5 MHz, на 2,5 до 6,5 cm дълбочина) или в случай на болестно затлъстяване - XL-сонда (2,5 MHz, на 3,5 cm) до 7,5 cm дълбочина). Стойности на LSM <8 kPa изключват напреднала фиброза с много голяма вероятност. Но способността за диагностициране при напреднала фиброза е значително по-ниска. Предложени са гранични стойности, вариращи от 8 до 12 kPa, с чувствителност, варираща от 84 до 100%, и специфичност от 83 до 97% (19).

Затлъстяването увеличава вероятността от невалидни резултати (с до 30%) и може също да доведе до надценяване на LSM (34). С наличието на сондата XL, която е одобрена за употреба при пациенти с болестно затлъстяване, се съобщава, че процентът на неуспех на VCTE е <5%. Данните за VCTE не са надеждни при повишено интрахепаталното налягане като при десностранна застойна сърдечна недостатъчност, остро възпаление и/или оток на черния дроб и екстрахепатална холестаза. В до-

пълнение по отношение на приема на храна понастоящем се препоръчва минимум 2 часа гладуване преди изследването (19).

Компютърна томография

Радиоплътността на различни тъкани може да бъде оценена с компютърна томография (КТ) (фиг. 4). Въпреки това, както при ултразвуковото изследване, КТ има ограничена чувствителност при откриване на лека стеатоза (<30%) и също така е ограничена от излагането на радиация (23). По този начин КТ не може да се препоръча като основен диагностичен инструмент за откриване на стеатоза.



Фиг. 4. Стеатоза на черен дроб, КТ (46)

Магнитен резонанс

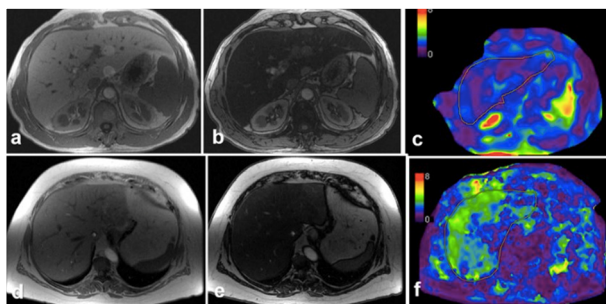
Протонна магнитно-резонансна спектроскопия (H-MRS) е най-точният неинвазивен метод за измерване на H₂GC. Техниката идентифицира сигнали от протони, свързани с триглицеридите, чрез техните резонансни честоти. Има отлична корелация между H-MRS и количественото определяне на липиди в проби от чернодробна тъкан. Предполага се, че H-MRS може да замени чернодробната биопсия за оценка на чернодробната стеатоза. В сравнение с чернодробната биопсия се оценява много по-голям обем (2×2×2 или 3×3×3 cm) чернодробна тъкан, което намалява до минимум вероятността от грешка при вземането на проби. Въпреки това H-MRS остава предимно изследователски инструмент поради ниската си наличност и ограниченото клинично приложение (23).

Методи, базирани на магнитен резонанс

С магнитно-резонансна еластография (MRE) се получават изображения на еластограмата (фиг. 5) (35). MRE протокол може да се изпълнява с повечето MR скенери, но изисква добавяне на хардуер за генериране на механични вълни и софтуер за придобиване и обработка.

На теория може да се изследва целият черен дроб, но обикновено се вземат четири аксиални (или напречни) среза с дебелина 5–10 mm, което обикновено съответства на 5–35% от общия обем на черния дроб. Измерването на твърдостта на черния дроб се извършва чрез генерираните еластограми, като се избягват ефектите на ръбовете, големите съдове, ямката на жлъчния мехур и всички области, засегнати от сърдечни и съдови артефакти. По този начин MRE оценява много по-големи обеми от черния дроб отколкото чернодробната биопсия и може да се извърши заедно с конвенционалния MRI.

Стойностите на твърдост за здрав черен дроб са <3 kPa (35). Проучванията показват, че MRE има висока диагностична точност за идентифициране на напреднала фиброза при NAFLD с гранични стойности на MRE, вариращи от 3,64 до 4,15 kPa (24,36). Както при VCTE, MRE трябва да се извърши на гладно, поне 2 часа гладуване преди изследването, тъй като повишеният постпрандиален портален кръвоток може да причини динамично увеличаване на твърдостта на черния дроб, потенциално водещо до надценяване на степента на фиброза (35). Ефективността на MRE е по-добра от тази на VCTE-LSM при диагностициране на напреднала фиброза при пациенти с NAFLD. Въпреки това за разлика от VCTE е трудно да се приложи MRE в голям мащаб, тъй като изисква съоръжение за MRI, свързано е с висока цена и отнема много време.



Фиг. 5. MRE при пациенти с NAFLD. Карти на твърдост (c, f) от MRE (47)

Фиброза

Откриването на фиброза при пациенти с NAFLD е критично, тъй като напредналата фиброза (F3-F4) (фиг. 1) предсказва развитието на чернодробни усложнения, необходимостта от чернодробна трансплантация и общата смърт-

ност. Напредналата фиброза също се свързва с по-висока честота на хронично бъбречно заболяване и повишена смъртност от сърдечносъдови заболявания (25). Поради това е необходимо да се идентифицират пациенти с bridging фиброза (F3) и цироза (F4), за да се забави по-нататъшното прогресиране, особено като се има предвид големият брой пациенти с недиагностицирана цироза в общата популация (6–7%).

Като се имат предвид ограниченията на биопсията за широкомащабен скрининг, NIT за оценка на стадия на фиброза ще играят все по-голяма роля в лечението на пациенти с NAFLD. Двата основни вида използвани NIT са следните: прогнозни модели, които използват клинични и лабораторни данни и образни техники, които оценяват чернодробната твърдост като потенциален сурогат на чернодробна фиброза.

Серумни биомаркери за фиброза

Най-честият подход за оценка на стадия на фиброзата чрез серологични средства се състои от рутинни биохимични и/или хематологични тестове. По-доброто разбиране на патофизиологията на чернодробната фиброза е подтикнало изследователите да използват по-прецизни маркери за идентифициране на различни стадии на фиброза.

Fibrosis-4 (FIB-4) и NAFLD fibrosis score (NFS) са най-широко използваните алгоритми и могат лесно да бъдат изчислени с помощта на свободно достъпни онлайн калкулатори (26). Въпреки че FIB-4 и NFS са ефективни при изключване на напреднала фиброза, както и за предсказване на чернодробните резултати във времето, те имат ограничена способност да идентифицират пациенти с NAFLD с напреднала фиброза. Приблизително 30% от пациентите с NAFLD се класифицират като „неопределени“ при използване на FIB-4 и NFS, а значителен брой са погрешно класифицирани като имащи напреднала фиброза. Тъй като има изобилие от доказателства, че NFS и FIB-4 осигуряват по-високи нива на фалшиво-положителни резултати при по-възрастните популации, е предложено да се използват различни диагностични гранични стойности при пациенти на възраст ≥65 г. (27). Последното предложение обаче е критикувано, тъй като скорошно про-

учване предполага, че тези адаптирани гранични стойности значително намаляват чувствителността до 60% при пациенти над 65-годишна възраст (28). Трябва да се отбележи, че FIB-4 и NFS и техните коефициенти за възраст са калибрирани в кохорти от пациенти на възраст около 45–50 г. Следователно те са по-малко чувствителни при по-млади хора и не трябва да се използват при пациенти <35 г. (29). Това може да стане въпрос от важно значение, ако случаите на напреднала чернодробна фиброза при млади възрастни се увеличат, както се очаква, поради драматичното увеличаване на разпространението на затлъстяването и инсулиновата резистентност при децата (1).

Разработени са търговски биомаркерни панели като теста за подобрена чернодробна фиброза (ELF), FibroTest (FibroSure) и FibroMeter, въпреки че са по-скъпи и по-малко достъпни от FIB-4 и NFS. ELF е опростен алгоритъм, включващ три директни маркера за фиброза, които, освен разграничаване на пациенти с напреднала фиброза, могат също така да бъдат добър предиктор за заболяемост и смъртност, свързани с черния дроб (82). Следователно този тест може да се обмисли при пациенти, при които FIB-4 и NFS показват напреднала фиброза.

Няколко нови системи за оценка също съобщават за добра точност при откриване на напреднала фиброза при пациенти с NASH. Сред тях е алгоритъм, базиран на измерване на серумен PRO-C3 (маркер за образуване на колаген тип III), възраст, наличие на диабет и брой на тромбоцитите (ADAPT) (31), и алгоритмите LINKI, които се основават на хиалуронова киселина, глюкоза на гладно, AST, възраст и брой на тромбоцитите (32).

Генетични маркери

Проучванията разкриват гени, свързани с разпространението и прогресията на NAFLD (37). Рисковият вариант с най-изразен ефект върху развитието и прогресията на NAFLD е PNPLA3, който кодира I148M протеиновия вариант на PNPLA3, известен също като адипонутрин, протеин, участващ в липидното ремоделиране (38). Първичните чернодробни ефекти на протеиновия вариант I148M най-вероятно се дължат на неговото потискане на липазната активност (39), което води до повишено вътре-

клетъчно натрупване на триглицериди с броя на рисковите алели (G алел).

Генът, кодиращ TM6SF2, също е свързан с прогресията на NAFLD. Генетичният продукт на TM6SF2 участва в секрецията на VLDL от хепатоцити, а вариантът TM6SF2 E167K води до загуба на тази функция, което води до чернодробно натрупване на липиди (41). При пациенти с NAFLD, TM6SF2 E167K е свързан със значителна фиброза (етапи 2–4), с коефициент на вероятност от 1,88, независимо от генотипа PNPLA3 (42).

Глюкокиназният регулаторен протеин (GCKR) е инхибитор на глюकोкиназата и регулира de novo липогенезата (43). Вариантът GCKRP446L нарушава отрицателната регулация на глюкокиназата, което води до усвояване на глюкоза и повишена de novo липогенезата. В проучване, сравняващо пациенти с NAFLD със здрави контролни индивиди, значителни асоциации са открити между GCKR и чувствителност към NAFLD, NASH и NASH със значителна фиброза (44). Високите нива на чернодробна стеатоза, причинени от тези генетични мутации, изглежда са свързани с прогресията на заболяването при NAFLD. По този начин, поради тяхното влияние върху натрупването на чернодробни липиди, тези генетични рискови варианти допълнително подкрепят хипотезата, че високите нива на чернодробна стеатоза са свързани с прогресията на NAFLD и вероятно също с други хронични чернодробни заболявания.

Също така са докладвани няколко гена, предпазващи от чернодробна стеатоза и фиброза, а именно: MARC1, HSD17B13, LPIN1, UCP2, IL-28B, KLF6 и MERTK (40).

ИЗВОДИ

Нарастващото разпространение на затлъстяването промени пейзажа на хроничното чернодробно заболяване, като нараства броят на пациентите с NAFLD с усложнения на ESLD. При много от тези пациенти NAFLD и неговата тежест са били преди това недиагностицирани или пренебрегвани и са пропуснати възможности за ранна интервенция и наблюдение.

Натрупаните доказателства подкрепят използването на NIT за диагностициране на стеатоза и оценка на наличието на напреднала фиброза при NAFLD. Диагностичната ефективност

на базираните на серум алгоритми понастоящем е недостатъчна за клинична употреба за идентифициране на пациенти със стеатоза. CAP и други базирани на ултразвук методи са обещаващи, но диагностичните граници за стеатоза все още не са определени. H-MRS или MRI-PDFF могат надеждно да диагностицират стеатоза и да заменят чернодробната биопсия като референтен метод в този аспект. От друга страна, тяхната ограничена наличност ограничава прилагането на тези методи в голям мащаб. Базираните на серум алгоритми се препоръчват като първа стъпка за оценка на стадия на фиброза при NAFLD. Ако напредналата фиброза не може да бъде изключена с тези алгоритми, VCTE предлага по-висока диагностична точност с отлично NPV, но със значително по-ниско PPV. По този начин все още може да е необходима чернодробна биопсия за оценка на стадия на фиброза при значителен брой пациенти с NAFLD. MRE може да намали нуждата от чернодробна биопсия, въпреки че са необходими допълнителни проучвания, за да се изясни нейната полезност при оценката и проследяването на пациенти с NAFLD. Представените NIT са обещаващи, но тяхната роля в диагностиката на пациенти с NAFLD предстои да бъде изяснена.

ЛИТЕРАТУРА

- Atanassova A, Georgieva M, Nonalcoholic Fatty Liver Disease, 2016/10, Известия на съюза на учените, серия Медицина и екология, Съюза на учените- Варна
- Younossi ZM (2019) Non-alcoholic fatty liver disease - a global public health perspective. *J Hepatol* 70:531–544.
- Noureddin M, Vipani A, Bresee C, Todo T, Kim IK, Alkhoury N et al (2018) NASH leading cause of liver transplant in women: updated analysis of indications for liver transplant and ethnic and gender variances. *Am J Gastroenterol* 113:1649–1659.
- Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J et al (2018) Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol* 69:896–904.
- Sumida Y, Nakajima A, Itoh Y (2014) Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 20:475–485.
- Kechagias S, Nasr P, Blomdahl J, Ekstedt M (2020) Established and emerging factors affecting the progression of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 111S:154183.
- Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A et al (2006) The fatty liver index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 6:33.
- Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W et al (2010) Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 42:503–508.
- Poynard T, Ratziu V, Naveau S, Thabut D, Charlotte F, Messous D et al (2005) The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. *Comp Hepatol* 4:10.
- Petta S, Amato M, Cabibi D, Camma C, Di Marco V, Giordano C et al (2010) Visceral adiposity index is associated with histological findings and high viral load in patients with chronic hepatitis C due to genotype 1. *Hepatology* 52:1543–1552.
- Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO et al (2010) The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab* 95:3347–3351.
- Bedogni G, Kahn HS, Bellentani S, Tiribelli C (2010) A simple index of lipid overaccumulation is a good marker of liver steatosis. *BMC Gastroenterol* 10:98.
- Kahn HS (2005) The “lipid accumulation product” performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord* 5:26.
- 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 (2016) *Diabetologia* 59:1121–1140.
- Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E et al (2011) Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology* 54:1082–1090.
- Fujiwara Y, Kuroda H, Abe T, Ishida K, Oguri T, Noguchi S et al (2018) The B-mode image-guided ultrasound attenuation parameter accurately detects hepatic steatosis in chronic liver disease. *Ultrasound Med Biol* 44:2223–2232.
- Tada T, Iijima H, Kobayashi N, Yoshida M, Nishimura T, Kumada T et al (2019) Usefulness of attenuation imaging with an ultrasound scanner for the evaluation of hepatic steatosis. *Ultrasound Med Biol* 45:2679–2687.
- Tamaki N, Koizumi Y, Hirooka M, Yada N, Takada H, Nakashima O et al (2018) Novel quantitative assessment system of liver steatosis using a newly developed attenuation measurement method. *Hepatol Res* 48:821–828.
- Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, Hauser G, Stimac D, Milic S (2016) Transient elastography (FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients

- with nonalcoholic fatty liver disease: where do we stand? *World J Gastroenterol* 22:7236–7251.
20. de Lédinghen V, Vergniol J, Capdepon M, Chermak F, Hiriart JB, Cassinotto C et al (2014) Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: a prospective study of 5323 examinations. *J Hepatol* 60:1026–1031.
 21. Sasso M, Audièrè S, Kemgang A, Gaouar F, Corpechot C, Chazouillères O et al (2016) Liver steatosis assessed by controlled attenuation parameter (CAP) measured with the XL probe of the FibroScan: a pilot study assessing diagnostic accuracy. *Ultrasound Med Biol* 42:92–103.
 22. Caussy C, Brissot J, Singh S, Bassirian S, Hernandez C, Bettencourt R et al (2020) Prospective, same-day, direct comparison of controlled attenuation parameter with the M vs the XL Probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease, using magnetic resonance imaging-proton density fat fraction as the standard. *Clin Gastroenterol Hepatol* 18:1842–1850.e6.
 23. Chartampilas E (2018) Imaging of nonalcoholic fatty liver disease and its clinical utility. *Hormones (Athens)* 17:69–81.
 24. Dulai PS, Sirlin CB, Loomba R (2016) MRI and MRE for non-invasive quantitative assessment of hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD and NASH: clinical trials to clinical practice. *J Hepatol* 65:1006–1016.
 25. VanWagner LB, Rinella ME (2016) Extrahepatic manifestations of nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Hepatol Rep* 15:75–85.
 26. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC et al (2007) The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 45:846–854.
 27. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M et al (2017) Age as a confounding factor for the accurate non-invasive diagnosis of advanced NAFLD fibrosis. *Am J Gastroenterol* 112:740–751.
 28. Boursier J, Guillaume M, Leroy V, Irlès M, Roux M, Lannes A et al (2019) New sequential combinations of non-invasive fibrosis tests provide an accurate diagnosis of advanced fibrosis in NAFLD. *J Hepatol* 71:389–396.
 29. Abeysekera KWM, Fernandes GS, Hammerton G, Portal AJ, Gordon FH, Heron J et al (2020) Prevalence of steatosis and fibrosis in young adults in the UK: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 5:295–305.
 30. Parkes J, Roderick P, Harris S, Day C, Mutimer D, Collier J et al (2010) Enhanced liver fibrosis test can predict clinical outcomes in patients with chronic liver disease. *Gut* 59:1245–1251.
 31. Daniels SJ, Leeming DJ, Eslam M, Hashem AM, Nielsen MJ, Krag A et al (2019) ADAPT: An algorithm incorporating PRO-C3 accurately identifies patients with NAFLD and advanced fibrosis. *Hepatology* 69:1075–1086.
 32. Lykiardopoulos B, Hagström H, Fredrikson M, Ignatova S, Stål P, Hultcrantz R et al (2016) Development of serum marker models to increase diagnostic accuracy of advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: the new LINKI algorithm compared with established algorithms. *PLoS One* 11(12):e0167776.
 33. Ozturk A, Grajo JR, Dhyani M, Anthony BW, Samir AE (2018) Principles of ultrasound elastography. *Abdom Radiol (NY)* 43:773–785.
 34. Vuppalanchi R, Siddiqui MS, Van Natta ML, Hallinan E, Brandman D, Kowdley K et al (2018) Performance characteristics of vibration-controlled transient elastography for evaluation of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 67:134–144.
 35. Venkatesh SK, Yin M, Ehman RL (2013) Magnetic resonance elastography of liver: technique, analysis, and clinical applications. *J Magn Reson Imaging* 37:544–555.
 36. Singh S, Venkatesh SK, Loomba R, Wang Z, Sirlin C, Chen J et al (2016) Magnetic resonance elastography for staging liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: a diagnostic accuracy systematic review and individual participant data pooled analysis. *Eur Radiol* 26:1431–1440.
 37. Krawczyk M, Liebe R, Lammert F (2020) Toward genetic prediction of nonalcoholic fatty liver disease trajectories: PNPLA3 and beyond. *Gastroenterology* 158:1865–1880.
 38. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennachio LA et al (2008) Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 40:1461–1465.
 39. Wang Y, Kory N, BasuRay S, Cohen JC, Hobbs HH (2019) PNPLA3, CGI-58, and inhibition of hepatic triglyceride hydrolysis in mice. *Hepatology* 69:2427–2441.
 40. Eslam M, Valenti L, Romeo S (2018) Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: clinical impact. *J Hepatol* 68:268–279.
 41. Kozlitina J, Smagris E, Stender S, Nordestgaard BG, Zhou HH, Tybjaerg-Hansen A et al (2014) Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 46:352–356.
 42. Liu YL, Reeves HL, Burt AD, Tiniakos D, McPherson S, Leathart JBS et al (2014) TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Commun* 5:4309.
 43. Beer NL, Tribble ND, McCulloch LJ, Roos C, Johnson PRV, Orho-Melander M et al (2009) The P446L variant in GCKR associated with fasting plasma glucose and triglyceride levels exerts its effect through increased glucokinase activity in liver. *Hum Mol Genet* 18:4081–4088.
 44. Tan HL, Zain SM, Mohamed R, Rampal S, Chin KH, Basu RC et al (2014) Association of glucokinase regulatory gene polymorphisms with risk and severity of nonalcoholic fatty liver disease: an interaction study with adiponutrin gene. *J Gastroenterol* 49:1056–1064.
 45. <http://www.hcv-trials.com/nash/NAFLD-NASH.asp>
 46. <https://sugarytooth.wordpress.com/2017/09/01/fatty-liver-nash-naflD/>
 47. https://www.researchgate.net/figure/Utility-of-MRE-in-NAFLD-patients-Top-row-images-from-a-patient-with-biopsy-proven-simple_fig2_355485320

Адрес за кореспонденция:
Ивелина Дудренова
Клиника по вътрешни болести
бул. „Хр. Смирненски“ 1
Варна, 9000
e-mail: Ivelina.Dudrenova@mu-varna.bg