

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis magistro darbas

**METABOLINIO SINDROMO SAŠAJOS SU KEPENŲ SURIEBĖJIMU
ASSOCIATIONS OF METABOLIC SYNDROME WITH FATTY LIVER DISEASE**

Ieva Rudinskaitė VI kursas, 13 gr.

Klinikinės medicinos institutas Širdies ir kraujagyslių klinika

Darbo vadovas

doc. dr. Jolita Badarienė

Klinikos vadovas

Prof. dr. Sigita Glaveckaitė

Vilnius, 2023

ieva.rudinskaite@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Metabolinis sindromas – tai širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių derinys, kuriam būdingas pilvinio tipo nutukimas, dislipidemija, padidėjęs arterinis kraujo spaudimas ir gliukozės kiekis 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.

Tikslas – aprašyti nealkoholinę suriebėjusių kepenų ligą, jos ryšį su metaboliniu sindromu (ar jo komponentais) ir jį pailiustruoti klinikiniu atveju.

Darbo metodika. Atlikta mokslinės literatūros apžvalga ir aprašytas nealkoholinės suriebėjusių kepenų ligos klinikinis atvejis, esant išreikštiems metabolinio sindromo požymiams. Literatūros apžvalgos šaltinių paieška atlikta „PubMed“, „Embase“, „ScienceDirect“ ir „ClinicalKey“ duomenų bazėse.

Rezultatai. Remiantis apžvelgtų tyrimų duomenimis, daugiau nei pusei nealkoholine suriebėjusių kepenų liga sergančių tiriamųjų nustatytas metabolinis sindromas arba jo komponentai – arterinė hipertenzija, antro tipo cukrinis diabetas, dislipidemija ir nutukimas. Studijų rezultatai rodo, kad nealkoholinei suriebėjusių kepenų ligai būdinga aterogeninė dislipidemija. Vertinant ligos progresavimą, nustatyta, kad aterogeninė dislipidemija, sergant nealkoholine suriebėjusių kepenų liga ir antro tipo cukriniu diabetu, yra susijusi su kepenų fibroze. Klinikiniame atvejuje aprašytam pacientui nustatytas nealkoholinis steatohepatitas ir metabolinis sindromas. Remiantis naujausiomis rekomendacijomis, įvertinus metabolinės rizikos veiksnius bei atmetus kitas galimas patologijas, pacientui galima diagnozuoti su metaboline disfunkcija susijusią suriebėjusių kepenų ligą.

Išvados. Metabolinis sindromas nustatytas daugiau nei pusei nealkoholine suriebėjusių kepenų liga sergančių pacientų. Pacientai, sergantys nealkoholine suriebėjusių kepenų liga ir metaboliniu sindromu, turi labiau pažengusią kepenų fibrozę, todėl nustačius metabolinį sindromą, pacientus 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 priklausantiems asmenims bus atliekami kepenų fermentų tyrimai. Sergant nealkoholine suriebėjusių kepenų liga, statinai lėtina fibrozės progresavimą, nealkoholinio steatohepatito vystimąsi bei mažina kardiovaskulinių ligų riziką. Remiantis naujausiomis rekomendacijomis, nustačius kepenų steatozę ir nutukimą (ar antsvorį) arba antro tipo cukrinį diabetą arba bent 2 metabolinės rizikos veiksnius, gali būti diagnozuojama su metaboline disfunkcija susijusi suriebėjusių kepenų liga.

Raktažodžiai: metabolinis sindromas, nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga, arterinė hipertenzija, dislipidemija, antro tipo cukrinis diabetas, nutukimas, kardiometabolinė rizika.

SUMMARY

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.

Objective. To describe nonalcoholic fatty liver disease, its relationship with metabolic syndrome (or its components) and present a clinical case of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease.

Material and methods. A review of scientific publications was performed and a clinical case of non-alcoholic fatty liver disease with signs of metabolic syndrome was described. Articles were collected from PubMed, Embase, ScienceDirect and ClinicalKey databases.

Results. Results of the reviewed scientific publications showed that over half of the individuals with non-alcoholic fatty liver disease had metabolic syndrome or its components, including arterial hypertension, type 2 diabetes, dyslipidaemia, and obesity. Studies showed that non-alcoholic fatty liver disease is linked to atherogenic dyslipidaemia. Furthermore, it was proven that atherogenic dyslipidaemia is associated with liver fibrosis in subjects with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes. The patient described in the clinical case was diagnosed with non-alcoholic steatohepatitis and metabolic syndrome. Following the latest recommendations, the patient could be diagnosed with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease as no other possible pathologies were identified.

Conclusions. Metabolic syndrome is prevalent in more than half of patients with non-alcoholic fatty liver disease. Patients with nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome have more advanced liver fibrosis, therefore once metabolic syndrome is diagnosed, screening for nonalcoholic 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. Statins are safe to use for individuals with nonalcoholic fatty liver disease and elevated transaminase levels. Statins slow down the progression of fibrosis, the development of non-alcoholic steatohepatitis and reduce the risk of cardiovascular diseases. Following the latest guidelines, the presence of hepatic steatosis and obesity (or overweight) or type 2 diabetes or at least 2 metabolic risk factors leads to the diagnosis of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease.

Keywords: metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD, metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD, arterial hypertension, dyslipidaemia, type 2 diabetes, obesity, cardiometabolic risk.

SANTRUMPOS

AASLD (angl. *Association for the Study of Liver Diseases*) – Amerikos kepenų ligų tyrimų asociacija

AKS – arterinis kraujo spaudimas

ALT – alaninaminotransferazė

AST – aspartataminotransferazė

AŠKL – aterosklerozinė širdies ir kraujagyslių liga

CD – cukrinis diabetas

DTL cholesterolis – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis

GTM – gliukozės tolerancijos mėginys

HbA1c – glikozilintas hemoglobinas

HCK – hepatoceliulinė karcinoma

HOMA-IR (angl. *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*) - homeostatinio atsparumo insulinui įvertinimo modelis

HR (angl. *Hazard Ratio*) – rizikos santykis

IF – išstūmio frakcija

KMI – kūno masės indeksas

kPa – kilopaskaliai

KS – kepenų standumas

MdSKL (angl. *metabolic dysfunction-associated fatty liver disease*) – su metaboline disfunkcija susijusi suriebėjusių kepenų liga

MetS – metabolinis sindromas

MTL cholesterolis – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis

NASH – nealkoholinis steatohepatitas

NASK (angl. *non-alcoholic fatty liver*) – nealkoholinė kepenų steatozė

NASKL (angl. *non-alcoholic fatty liver disease*) – nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga

NHANES (angl. *the third National Health and Nutrition Examination Surveys*) – Nacionalinis sveikatos ir mitybos tyrimas

PI – pasikliautinis intervalas

RR – riebalų rūgštys

SAV – standartinio alkoholio vienetas

ŠKL – širdies ir kraujagyslių ligos

ŠS (angl. *OD – odds ratio*) – šansų santykis

TG – trigliceridai

ĮVADAS

Metabolinis sindromas (MetS) – tai širdies ir kraujagyslių ligų (ŠKL) rizikos veiksnių derinys, kuriam būdingas pilvinio tipo nutukimas, dislipidemija, padidėjęs arterinis kraujospūdis ir hiperglikemija [1]. Mokslinės studijos įrodė, kad MetS 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 proc., tačiau prognozuojama, kad per dešimtmetį sergančiųjų skaičius pasieks trečdalį pasaulio gyventojų [4]. Dar 2008 m. mokslininkai iškėlė klausimą dėl NASKL įtraukimo į MetS diagnostinius kriterijus [5]. Pastebėta, kad NASKL paplitimas tarp bent vieną metabolinės rizikos veiksnį ar MetS diagnozę turinčių asmenų yra kur kas didesnis (1 priedas) ir tarp nutukusių siekia 80 proc., tarp sergančių 2 tipo CD 50 – 70 proc., o tarp tų, kuriems nustatytas MetS – 60 proc. [6–9]. Remiantis Europos kepenų, diabeto ir nutukimo tyrimų asociacijų rekomendacijomis, vyresni nei 50 m. asmenys, taip pat tie, kuriems nustatytas 2 tipo CD, nutukimas, MetS ar yra pastovus kepenų fermentų padidėjimas, yra priskiriami didelės rizikos grupei, todėl turėtų būti ištirti dėl NASKL [10,11]. Svarbu paminėti, kad pagrindinė NASKL pacientų mirties priežastis yra kardiovaskulinės 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]. 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*) [13]. Pabrėžiama, kad nauja terminologija ir NASKL sampratos perorientavimas yra reikšmingas žingsnis sėkmingo gydymo ir mokslinių tyrimų įgyvendinimo link.

Darbo tikslas – aprašyti nealkoholinę suriebėjusių kepenų ligą, jos ryšį su metaboliniu sindromu (ar jo komponentais) ir jį pailiuoti klinikiniu atveju.

LITERATŪROS APŽVALGA

Metabolinis sindromas

Metabolinis sindromas (MetS) – tai kardiovaskulinės rizikos veiksnių derinys, kuriam būdingas pilvinio tipo nutukimas, dislipidemija, padidėjęs arterinis kraujo spaudimas (AKS) ir gliukozės kiekis kraujyje [14]. 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 [15,16]. Remiantis 2005 m. Nacionalinės cholesterolio mokymo programos III Suaugusiųjų gydymo rekomendacijų (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 (arba) diastolinis AKS ≥ 85 mmHg, arba asmuo vartoja kraujospūdį mažinančius vaistus;
- 3) Gliukozės koncentracija kraujo 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) [17]. Programos metu 40 – 55 m. vyrams ir 50 – 65 m. moterims šeimos gydytojas vieną kartą metuose įvertindavo minėtus ŠKL rizikos veiksnius, buvo užpildomas kompiuterinis ŠKL rizikos vertinimo protokolas bei apskaičiuojama SCORE (angl. *Systemic Coronary Risk Evaluation*) – mirties nuo aterosklerozinio kardiovaskulinio įvykio 10-ies artimiausių metų laikotarpyje rizika [17]. 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 nukreipiami kardiologo konsultacijai [17]. Vertinant situaciją Lietuvoje, 2019 – 2023 m. Programos duomenimis stebima neženkli MetS mažėjimo tendencija: MetS paplitimas sumažėjo nuo 35,3 proc. iki 27,2 proc. (2 priedas).

Nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga

Per paskutinius kelis dešimtmečius NASKL tapo dažniausia lėtine kepenų liga pasaulyje, kurios paplitimas siekia apie 25 proc. [18]. Didesnis sergamumas šia liga stebimas išsivysčiusiose Vakarų šalyse, o tai siejama su fizine nejudra ir neteisingais mitybos įpročiais [19]. 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 [20,21]. NASKL vadinama „skėčio“ terminu ir apima platų spektrą patofiziologinių pokyčių [22]. Išskiriamos šios NASKL formos:

- 1) Nealkoholinė kepenų steatozė (NAKS) (angl. *non-alcoholic fatty liver*);
- 2) Nealkoholinis steatohepatitas (NASH);
- 3) Kepenų fibrozė (F0 – F3);
- 4) NASH sukelta kepenų cirozė (F4);
- 5) Hepatoceliulinė karcinoma (HCK).

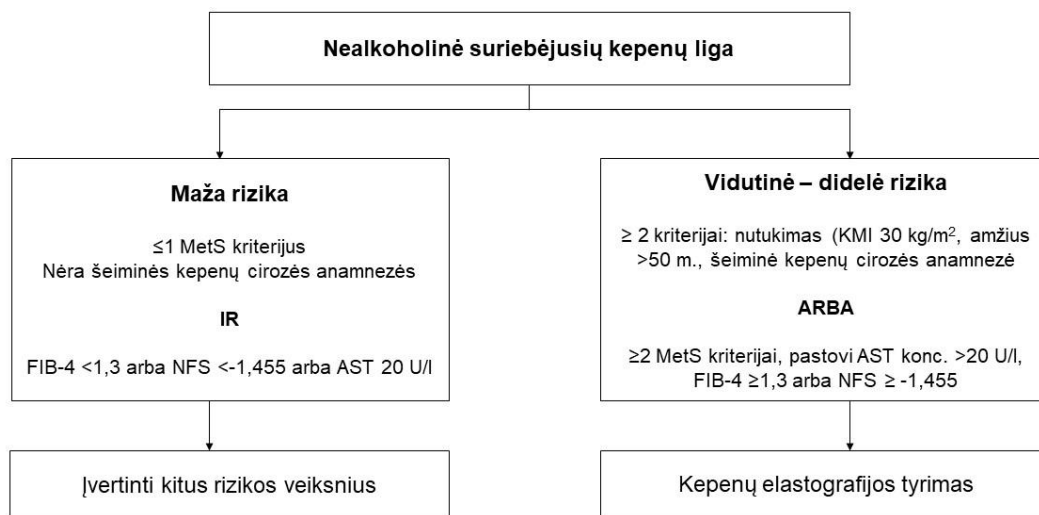
Kepenų steatozė yra pagrindinis NASKL ligos požymis, kuris apibūdina perteklinį TG ir riebalų rūgščių (RR) kaupimąsi hepatocituose [23]. Nors 15 – 20 proc. pacientų negydyta kepenų steatozė progresuoja į NASH, trys pirmosios NASKL formos yra grįžtamos [18,24]. Tyrimai rodo, kad NASH paplitimas bendroje populiacijoje siekia 3 – 6 proc., tačiau numatoma, kad per ateinantį dešimtmetį sergamumas NASH padidės 18 proc. [25]. Reikia pabrėžti, kad NASH susijęs su didesne kepenų cirozės ir HCK rizika. Kepenų ciroze suserga apie 4 proc. hepatosteatozė ir 20 proc. NASH diagnozę turinčių pacientų [25]. Įvairių autorių duomenims, su NASH susijusi kepenų cirozė užima trečią vietą kepenų transplantacijos sąrašė, tačiau prognozuojama, kad iki 2030 m. NASKL taps dažniausia kepenų transplantacijos priežastimi pasaulyje [19,26].

Šios ligos patogenezė nėra iki galo aiški, tačiau literatūroje pateikiamos dvi NASKL patogenezės teorijos. XX a. pab. aprašyta dvigubo smūgio (angl. *two hits hypothesis*) hipotezė teigia, kad atsparumas insulinui yra pirmasis smūgis (angl. *first hit*), kuris skatina TG kaupimąsi hepatocituose, todėl antrojo smūgio (angl. *second hit*) metu kepenys tampa labiau pažeidžiamas uždegimą ir fibrozę aktyvuojančių veiksnių [14,27]. Vis dėlto ši teorija nepaaiškina daugelio su NASKL susijusių metabolinių pokyčių, todėl mokslininkai pasiūlė daugybinių smūgių hipotezę (angl. *multiple-hit hypothesis*) [14]. Pastaroji nurodo, kad sėdimas gyvenimo būdas, mityba, žarnyno mikrobiota, imuniniai ir genetiniai veiksniai gali skatinti nutukimą bei sąlygoti atsparumą insulinui [14]. Išskiriami keturi pagrindiniai su lipidų metabolizmu kepenyse susiję keliai: 1) cirkuliuojančių RR pasisavinimas; 2) RR sintezė kepenyse – *de novo* lipogenezė; 3) TG sekrecija labai mažo tankio lipoproteinų dalelių pavidalu

ir 4) RR oksidacijos slopinimas [28]. Būtent atsparumas insulinui yra pagrindinis NASKL rizikos veiksnys, kuris aktyvina riebalų lipolizę bei skatina perteklinį laisvųjų RR ir TG patekimą į kepenis. Tuo tarpu kompensacinė hiperinsulinemija kepenyse aktyvina glikoneogenezę, gliukogenolizę ir *de novo* lipogenezę [28].

Šios ligos diagnostika sudėtinga, nes dauguma NASKL sergančių pacientų yra besimptomiai arba skundžiasi bendro pobūdžio negalavimais – nuovargiu ar diskomfortu pilve [25]. Naujausios NASKL rekomendacijos pateikiamos 2023 m. Amerikos kepenų ligų tyrimų asociacijos (angl. *Association for the Study of Liver Diseases, AASLD*) NASKL klinikinio ištyrimo ir gydymo gairėse bei 2022 m. Amerikos klinikinės endokrinologijos asociacijos (angl. *American Association of Clinical Endocrinology, AACE*) NASKL diagnozavimo ir gydymo pirminėje sveikatos priežiūroje ir endokrinologijos skyriuje gairėse [29,30]. NASKL diagnostiką galima suskirstyti į keturis etapus. Svarbiausia, įvertinus paciento anamnezę, fizinį ištyrimą ir kraujo tyrimus, įtarti NASKL (1 pav.). Kepenų steatozei būdingas kepenų fermentų – aspartataminotransferazės (AST) ir alaninaminotransferazės (ALT) koncentracijos padidėjimas bei normali bilirubino koncentracija [31,32]. Vis dėlto 2020 m. metaanalizės duomenimis net 25 proc. NASKL ir 19 proc. NASH sergančių pacientų ALT koncentracija neviršijo normos ribų, todėl kraujo tyrimų rezultatus reikia interpretuoti atsargiai [31,32]. Sergant NASKL taip pat stebimi pokyčiai lipidogramoje: padidėjusi TG, mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolio ir sumažėjusi DTL cholesterolio koncentracija [22]. Remiantis gairėmis, ultragarsas yra pirmo pasirinkimo neinvazinis radiologinis tyrimas [10,20]. Vis dėlto ultragarso jautrumas diagnozuojant NASKL siekia 80 proc., o specifiškumas 86 proc., todėl nežymi kepenų steatozė (<20 proc.) ultragarsu gali būti nenustatyta [4]. Įtariant NASKL rekomenduojama atlikti sąlyginę kepenų elastografiją (*FibroScan*) arba magnetinio rezonanso tomografiją, tačiau auksiniu standartu diagnozuojant NASKL yra laikoma kepenų biopsija [10,20]. Tai pats tiksliausias tyrimo metodas, kuriuo nustatoma kepenų steatozė, uždegimo laipsnis ir fibrozės stadija [10]. Taip pat tai vienintelis metodas, kuris padeda atskirti hepatosteatozę nuo NASH [10]. NAKS diagnozuojama, kai kepenų steatozė stebima >5 proc. hepatocitų, nėra nesaikingo alkoholio vartojimo (apibrėžiamas kaip >30 g/d. vyrams ir >20 g/d. moterims) ir kitų lėtinių kepenų ligų [18]. Kepenų steatozė skirstoma į: I laipsnio (kai riebalinė infiltracija apima >5 proc., bet <33 proc. hepatocitų), II laipsnio (kai riebalinė infiltracija apima >33 proc., bet <66 proc. hepatocitų) ir III laipsnio (>66 proc. riebalinės infiltracijos) [33]. Negydant kepenų steatozė gali progresuoti į NASH, kai be padidėjusio lipidų kiekio hepatocituose yra stebimi ir uždegiminiai fibroziniai pokyčiai [22]. Verta paminėti, kad kepenų fibrozės stadiją galima įvertinti ir netiesiogiai, apskaičiuojant Fibrozės 4 indeksą (angl. *Fibrosis-4 index, FIB-4*) (žr. 1 pav.), NASKL fibrozės balą (angl. *NAFLD Fibrosis score*),

AST ir trombocitų indeksą (angl. *AST to Platelet Ratio Index, APRI*) arba atliekant perspektyvaus kepenų fibrozės (angl. *The Enhanced Liver Fibrosis test, ELF*) testą (3 priedas) [10,29,30]. Be to, 2017 m. grupė mokslininkų pristatė NAFLD-MS (angl. *Non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome score*) – pirmąjį įrankį, skirtą prognozuoti NASKL MetS sergantiems pacientams [34]. 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 – klubų santykis: $\geq 0,9$ vyrams ir $\geq 0,8$ moterims (1 balas) ir 2 tipo CD (1 balas). Asmenys, surinkę ≥ 5 balus, priskiriami didelės rizikos grupei, todėl jiems rekomenduojama atlikti kepenų ultragarsinį tyrimą [34]. Klinikinio ištyrimo metu taip pat būtina išsiaiškinti, ar pacientas neserga kitomis lėtinėmis kepenų ligomis – lėtiniu virusiniu hepatitu, autoimuniniu hepatitu, paveldimomis kepenų ligomis. Remiantis naujausiomis gairėmis (žr. 1 lentelę), nustačius NASKL, pacientus taip pat rekomenduojama ištirti dėl MetS ir *vice versa* [10].



1 pav. Nealkoholinės suriebėjusių kepenų ligos rizikos vertinimas, atsižvelgus į metabolinės rizikos veiksnius [35]

Santrumpos: MetS – metabolinis sindromas; FIB-4 – fibrozės 4 indeksas; NFS – NASKL fibrozės balas; AST – aspartatamino transferazė; KMI – kūno masės indeksas.

Šiuo metu nėra įrodymais pagrįsto medikamentinio NASKL gydymo, todėl gyvenimo būdo keitimas yra vienintelis efektyvus būdas koreguoti NASKL eigą [18,30,31,36]. Minimalus fizinis aktyvumas (bent 150 min./sav.), svorio metimas (bent 7 proc. 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 [20]. Atlikti tyrimai parodė, kad tam tikrų grupių vaistai (SGLT – 2 inhibitoriai, GLP – 1 agonistai, statinai) yra naudingi sergant NASH, todėl reikėtų apsvarstyti jų skyrimą

(5 priedas) [30]. Siekiant sumažinti NASKL pacientų sergamumą kardiometabolinėmis ligomis bei kardiovaskulinę riziką, rekomenduojama sudaryti multidisciplininę specialistų komandą, kuriai priklausytų šeimos gydytojas, gydytojas gastroenterologas (hepatologas), kardiologas, endokrinologas, dietologas ir psichologas [30].

1 lentelė. Nealkoholinės suriebėjusių kepenų ligos diagnostikos rekomendacijos, atsižvelgus į metabolinės rizikos veiksnius [10,20,29,30]

Amerikos kepenų ligų tyrimų asociacijos rekomendacijos (2023 m.)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacientus, sergančius NASKL, rekomenduojama ištirti dėl 2 tipo CD.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Visiems pacientams, kuriems nustatyta kepenų steatozė, arba atsižvelgus į nutukimą ir metabolinės rizikos faktorius kliniškai įtariama NASKL, pradinį fibrozės rizikos vertinimą rekomenduojama atlikti naudojant FIB-4 indeksą.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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.)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Asmenys, kuriems nustatytas prediabetas arba 2 tipo CD, nutukimas ir (arba) turi metabolinio sindromo požymius, vaizdiniais tyrimais patvirtinta kepenų steatozė ir (arba) turi nuolat padidėjusią aminotransferazių koncentraciją (>6 mėn.), priskiriami didelės rizikos grupei ir turi būti ištirti dėl NASKL ir pažengusios kepenų fibrozės.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Asmenų, sergančių 2 tipo CD arba 1 tipo CD ir turintiems kardiometabolinės rizikos veiksnius ir (arba) padidėjusią aminotransferazių koncentraciją (>30 U/L), rizikos vertinimui rekomenduojama naudoti FIB-4 indeksą, elastografiją ir (arba) ELF testą.
Asia–Pacific rekomendacijos (2017 m.)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacientus, kuriems nustatytas nutukimas ir 2 tipo CD, rekomenduojama ištirti dėl NASKL. (<i>B2 lygio rekomendacija</i>)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacientus, kuriems nustatyta NASKL, rekomenduojama ištirti dėl kitų metabolinio sindromo komponentų (2 tipo CD, aterogeninės dislipidemijos ir arterinės hipertenzijos). (<i>A1 lygio rekomendacija</i>)
EASL–EASD–EASO rekomendacijos (2016 m.)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacientus, turinčius rezistenciją insulinui ir (arba) metabolinės rizikos veiksnius (nutukimą arba metabolinį sindromą), rekomenduojama ištirti dėl riebalų pertekliaus kepenyse. (<i>A1 lygio rekomendacija</i>)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nepriklausomai nuo kepenų fermentų, visus asmenis, kuriems nustatyta kepenų steatozė, rekomenduojama ištirti dėl metabolinio sindromo. (<i>A1 lygio rekomendacija</i>) [10]
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Asmenų, kuriems nustatytas nutukimas arba metabolinis sindromas, kepenų fermentų ir (arba) ultragarso tyrimo įvertinimas dėl NASKL turėtų būti įprastinio ištyrimo dalis. (<i>A2 lygio rekomendacija</i>)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Širdies ir kraujagyslių sistemos ištyrimas privalomas visiems NASKL sergantiems asmenims. (<i>A1 lygio rekomendacija</i>)

Santrumpos: 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) and 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 atsitiktinėmis atrankos tyrimais arba, neintervencinių tyrimų atveju, aukštos kokybės stebėjimo tyrimų įrodymais. B lygis – duomenys, pagrįsti vidutinės kokybės metaanalizėmis arba atsitiktinėmis atrankos tyrimais su aiškiais apribojimais arba stebėjimo tyrimų įrodymais; 1 laipsnis – stipri rekomendacija; 2 – silpnesnė rekomendacija.

Metabolinis sindromas ir nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga

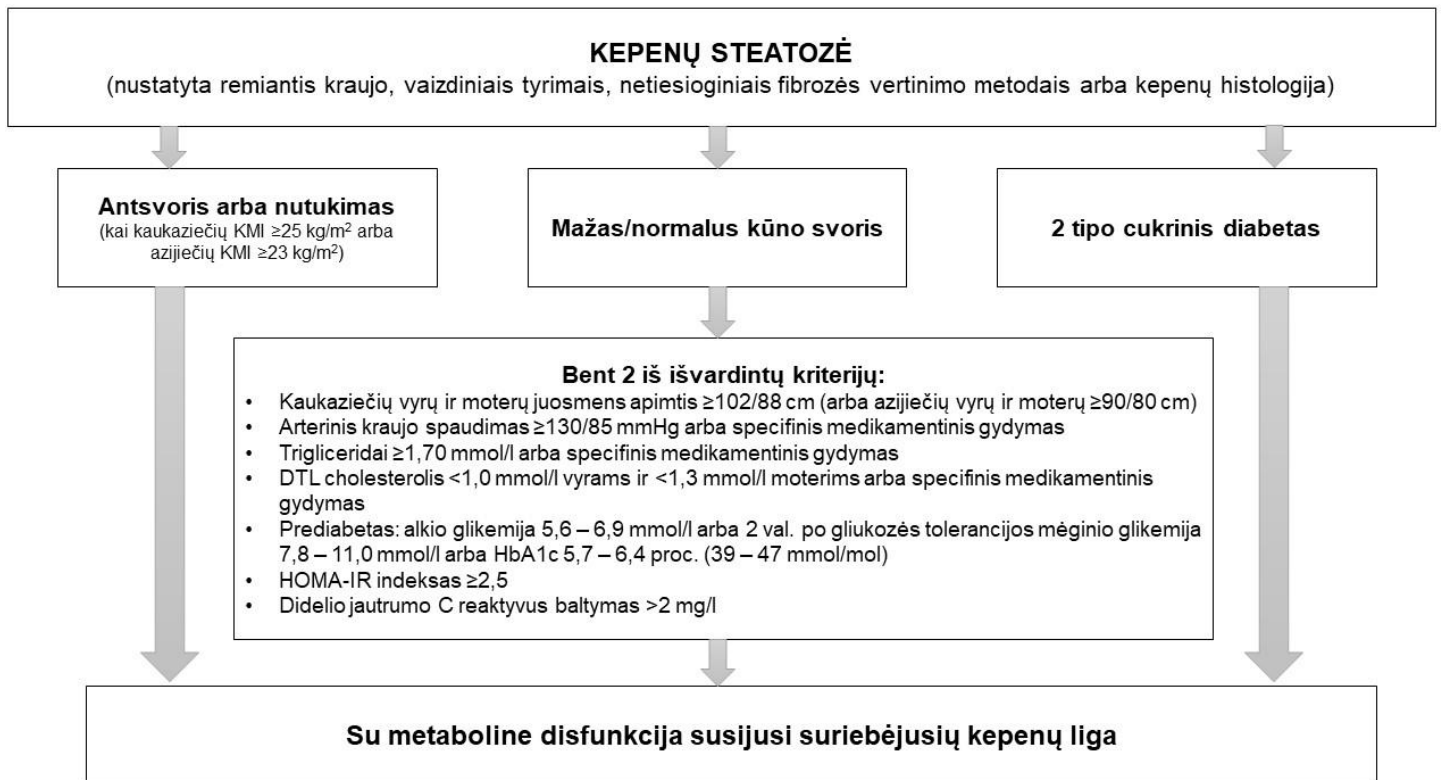
Nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga yra pripažįstama MetS išraiška, o atsparumas insulinui ir hiperinsulinemija nurodomi kaip pagrindiniai MetS ir NASKL etiopatogenezės veiksniai [18,37]. Atsižvelgus į NASKL patofiziologiją ir metabolinius pokyčius ligos metu, 2020 m. ekspertų komisija pasiūlė tikslesnį šios ligos apibrėžimą – su metaboline disfunkcija susijusi suriebėjusių kepenų liga (MdSKL) (angl. *metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD*) [13]. Autoriai nurodo, kad MdSKL yra NASKL fenotipas, kurio etiologija susijusi su amžiumi, lytimi, etnine grupe, alkoholio vartojimu, mitybos įpročiais, hormoniniais pokyčiais, genetiniais ir epigenetiniais veiksniais, žarnyno mikrobiota bei metaboline būkle [13]. Remiantis 2020 m. paskelbto konsensuso rekomendacijomis, MdSKL diagnozuojama, kai laboratoriniais, instrumentiniais ar kepenų biopsijos duomenimis nustatyta kepenų steatozė ir yra bent 1 iš 3 metabolinių sutrikimų:

- 1) Antsvoris arba nutukimas, kai kūno masės indeksas (KMI) ≥ 25 kg/m²;
- 2) 2 tipo CD;
- 3) Bent 2 metabolinės rizikos veiksniai (taikoma tiems asmenims, kurie neserga 2 tipo CD ir yra liekni pagal etninio KMI kriterijus) (žr. 2 pav.) [38].

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 [13,38]. Pacientai, kurie atitinka MdSKL diagnozės 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 imunodeficito virusas, hepatitai B ir C), autoimuninis hepatitas, paveldimos kepenų ligos, vaistų sukeltas kepenų pažeidimas ar kita žinoma kepenų liga, laikomi sergantys dvigubos etiologijos suriebėjusių kepenų liga [38].

Lin ir kt. reprezentatyvioje 13 083-ių suaugusiųjų grupėje palygino MdSKL ir NASKL charakteristikas [39]. Išanalizavus trečiojo nacionalinio sveikatos ir mitybos tyrimo (angl. *the Third National Health and Nutrition Examination Surveys, NHANES-III*) duomenis, NASKL nustatyta 33,2 proc., o MdSKL – 31,2 proc. dalyvių. Lyginant su NASKL tiriamaisiais, nustatyta, kad MdSKL pacientai buvo vyresni, dažniau sirgo įvairiomis gretutinėmis kardiometabolinėmis ligomis – nutukimu, arterine hipertenzija, 2 tipo CD, bei turėjo labiau pažengusią kepenų fibrozę [39]. Šie rezultatai leidžia daryti išvadą, kad MdSKL apibrėžimas, nustatant kepenų steatozę bei tuos pacientus, kuriems yra didesnė ligos

progresavimo arba ŠKL rizika, yra tikslesnis nei NASKL. Vis dėlto reikia pabrėžti, kad NASKL ir MdSKL apibrėžimai neidentifikuoja tų pačių asmenų, todėl terminai nėra visiškai pakeičiami. Remiantis minėtos studijos duomenimis, MdSKL nebuvo nustatyta 15 proc. NASKL tiriamųjų [39]. Pastebėta, kad šie asmenys dažniau buvo moteriškos lyties, jauno amžiaus, lieso kūno sudėjimo bei turėjo mažiau pažengusią kepenų fibrozę [39].



2 pav. Su metaboline disfunkcija susijusios suriebėjusių kepenų ligos diagnostiniai kriterijai [38]
Santrumpos: DTL cholesterolis – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis; HbA1C – glikozilintas hemoglobinas; HOMA-IR (angl. *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*) – homeostatinio atsparumo insulinui įvertinimo modelis; KMI – kūno masės indeksas.

Su metaboline disfunkcija susijusi suriebėjusių kepenų liga yra pakankamai naujas terminas, todėl duomenų apie NASKL įvertinimą pacientams, sergantiems MetS, mokslinėje literatūroje šiuo metu yra randama nedaug, o analizuojant dažniausiai yra išskirstoma į atskirus MetS kriterijus. Vis dėlto 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, pagal atnaujintą tvarką, išsamios ŠKL prevencijos paslaugos metu 40 – 60 m. asmenims, kurie priskiriami labai didelės ŠKL rizikos grupei (diagnozuotas MetS, 2 tipo CD su organų taikinių pažeidimu, SCORE2 jaunesniems kaip 50 m. $\geq 7,5$ proc., vyresniems kaip 50 m. ≥ 10 proc., neišreikšta AŠKL ir kt.) bus atliekami detalūs laboratoriniai ir instrumentiniai tyrimai, papildomai įtraukiant kepenų fermentų – AST ir ALT koncentracijų nustatymą kraujyje [40].

DARBO METODIKA

Atlikta mokslinės literatūros apžvalga ir, gavus rašytinį paciento sutikimą bei Vilniaus universiteto ligoninės (VUL) Santaros klinikų leidimą (6 priedas), aprašytas NASKL klinikinis atvejis, esant išreikštiems 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 reikšminiai žodžiai bei jų deriniai: angl. *non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD, metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD, metabolic syndrome, arterial hypertension, dyslipidaemia, type 2 diabetes, obesity*. Informacijos taip pat buvo ieškoma Pasaulinės sveikatos organizacijos oficialiame tinklalapyje. Į literatūros apžvalgą įtraukti 62 paskutinių penkių metų moksliniai straipsniai, skelbti anglų kalba.

REZULTATAI

2 lentelė. Apžvelgtų studijų charakteristikos ir rezultatai

Autoriai, šalis ir metai	Tyrimo tipas	NASKL nustatymo būdas	Imtis	Pagrindiniai rezultatai
NASKL ir arterinė hipertenzija				
<i>Liu</i> ir kt., Kinija, 2018 [41]	Kohortinis, longitudinalinis (5 m.)	UG	4696 tiriamieji, nesergantys ir 2008 sergantys NASKL; 4892 tiriamieji, nesergantys ir 4436 sergantys AH	Naujai diagnozuota AH: 44,5 proc. NASKL gr. vs kontrolinė gr. 35,5 proc. (p<0,0001). Naujai diagnozuota NASKL: 28,1 proc. AH gr. vs 21,3 proc. kontrolinė gr. (p<0,0001).
<i>Liu</i> ir kt., Kinija, 2022 [42]	Skerspjūvio, longitudinalinis	Kepenų steatozė nustatyta remiantis UG, kraujo tyrimo atsakymais. KF nustatyta FIB-4, NFS ir APRI, testais	10 232 tiriamieji, 4210 iš jų nustatyta MdSKL: 549 su KF gr. ir 3661 be KF gr. (stebėta 6 m.)	AH atitinkamai nustatyta 53,7 proc. ir 33,4 proc. MdSKL gr. su KF ir be KF, 12 proc. kontrolinėje gr. (p<0,001). Per 6 m. KF nustatyta 19,2 proc. tiriamųjų. Nauja KF atitinkamai nustatyta 11,2 proc. optimalaus, 13,9 proc. normalaus, 19,5 proc. aukšto normalaus ir 26,2 proc. AH gr. (log-rank 22,205; p<0,001). KF rizika, sergant AH: HR 1,38, (95 proc. PI 1,053 – 1,813; p<0,001).
<i>Huang</i> ir kt., Kinija, 2022 [43]	Skerspjūvio	UG	2049 tiriamieji, iš kurių 804 nustatyta NASKL	AH nustatyta 29,7 proc. NASKL gr. vs 16 proc. kontrolinėje gr. (p<0,001). NASKL rizika, įvertinus AH: ŠS 2,22 (95 proc. PI 1,795 – 2,754, p<0,001).
<i>Fudim</i> ir kt., JAV, 2021 [44]	Kohortinis	Pagal TLK-9 kodus	870 535 tiriamieji, iš kurių 27 919 nustatyta NASKL. Pacientai stebėti apie 14 mėn.	AH sirgo 92,4 proc. NASKL gr. vs 80,9 proc. kontrolinėje gr. (p<0,001). Naujai nustatytas ŠN po 14 mėn. sudarė 6,4 proc. NASKL gr. vs 5 proc. kontrolinėje gr. (p<0,001). ŠN rizika, sergant NASKL: HR 1,23 (95 proc. PI 1,18 – 1,29; p<0,001). iFŠN, sergant NASKL: HR 1,24 (95 proc. PI 1,14 – 1,34; p<0,001).
NASKL ir 2 tipo cukrinis diabetas				
<i>Younussi</i> ir kt., JAV, 2019 [45]	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 proc. (95 proc. PI 47,3 – 63,7); NASH paplitimas tarp 2 tipo CD tiriamųjų: 37,3 proc. (95 proc. PI 24,7 – 50 proc.).
<i>Li</i> ir kt., Kinija, 2017 [46]	Kohortinis, prospektyvinis	UG	18 111 tiriamieji, nesergantys 2 tipo CD; 12 435, nesergantys NASKL	Iš visų 2 tipo CD susirgusių asmenų, 54,5 proc. sudarė NASKL tiriamieji (p<0,001); NASKL susirgo 27,9 proc. 2 tipo CD vs 25 proc. SGN (gliukozės konc. 6,1 – 6,9 mmol/l) vs 20,1 proc. 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), p-trend <0,001. 2 tipo CD rizika, esant nežymiai NASKL: ŠS 1,88 (95 proc. PI 1,63 – 2,18), esant vidutinei/sunkiai NASKL: 2,34 (95 proc. PI 1,85 – 2,96), p-trend <0,001.
<i>Mantivani</i> ir kt., Italija, 2021 [47]	33 studijų metaanalizė	Patvirtina radiologiniais tyrimais arba kepenų biopsija	501 022 tiriamųjų, iš kurių 30,8 proc. serga NASKL	2 tipo CD rizika, sergant NASKL: HR 2,19 (95 proc. PI 1,93 – 2,48; I ² =91,2 proc.)
<i>Mitsuhashi</i> ir kt., Japonija, 2017 [48]	Kohortinis, longitudinalinis	UG	17 810 tiriamieji, iš kurių 65,4 proc. nustatyta NASKL ir MetS	2 tipo CD susirgo 1,7 proc. kontrolinėje gr., 8,3 proc. NASKL gr., 12,5 proc. MetS gr., 21,2 proc. MetS ir NASKL gr. (p<0,001)

<i>Bian</i> ir kt., Kinija, 2019 [49]	Kohortinis	Kepenų biopsija	221-as NASKL sergantis tiriamasis, iš kurių 69,7 proc. sirgo 2 tipo CD	Kepenų fibrozė (>F1) nustatyta 56,5 proc. 2 tipo CD ir NASKL gr. vs 35,8 proc. NASKL gr. (p=0,005). Koreliacija tarp HbA1c ir fibrozės stadijos: r=0,195, p=0,007.
<i>Alexopoulos</i> ir kt. JAV, 2021 [50]	Kohortinis, longitudinalinis	Kepenų biopsija	713 tiriamieji, iš kurių 348 nustatytas CD	F3 ir F4 stadijos atitinkamai nustatytos 15,3 proc. ir 2,2 proc. NASKL bei 28,5 proc. ir 5,5 proc. NASKL ir 2 tipo CD gr. F3-4 vs F0-2, esant patenkinamai glikemijai (HbA1c <7 proc.): ŠS 4,59 (95 proc. PI 2,33 – 9,06; p<0,0001)
<i>Yang</i> ir kt., JAV, 2020 [51]	Kohortinė	Patvirtinta remiantis klinikiniais, radiologiniais arba kepenų biopsijos duomenimis	354 tiriamieji, kuriems nustatyta NASH kepenų cirozė	71 proc. tiriamųjų nustatytas 2 tipo CD. HCK rizika, sergant 2 tipo CD: HR 4,18; (95 proc. PI 1,2 – 14,2; p=0,02).
NASKL ir dislipidemija				
<i>Xie</i> ir kt., JAV, 2022 [52]	Skerspjūvio	Elastografija	2998 tiriamieji, kuriems nustatyta NASKL	Bendro Ch konc. (mg/dl): 186± 38,2 kontrolinė gr. vs 195,4± 38,2 NASKL gr. (p<0,0001). TG konc. (mg/dl): 109,8± 61,3 kontrolinė gr. vs 195,4± 38,2 NASKL gr. (p<0,0001). DTL Ch konc. (mg/dl): 57,1± 14,1 kontrolinė gr. vs 50,1± 13,5 NASKL gr. (p<0,0001).
<i>Hu</i> ir kt., Kinija, 2021 [53]	Kohortinis	UG	224 tiriamieji, iš kurių 112 nustatyta NASKL	Bendro Ch konc. (mmol/l): 5,67± 1,22 NASKL gr. vs 4,57± 0,8 kontrolinė gr. (p=0,001). TG konc. (mmol/l): 0,83± 0,96 NASKL gr. vs 1,24± 0,56 kontrolinė gr. (p=0,008). DTL Ch konc. (mmol/l): 0,98± 0,18 NASKL gr. vs 1,49± 0,35 kontrolinė gr. gr. (p=0,002). MTL Ch konc. (mmol/l): 4,89± 0,73 NASKL gr. vs 3,65± 1,01 kontrolinė gr. gr. (p=0,002).
<i>Peng</i> ir kt., Kinija, 2017 [54]	Skerspjūvio	UG	3 187 vyrai, iš kurių 830 nustatyta NASKL	Bendro Ch konc. >6,22 mmol/l: 25,6 proc. kontrolinė gr., 34,9 proc. lengva NASKL, 47,9 proc. vidutinė-sunki NASKL (p<0,001). TG konc. ≥2,26 mmol/l: 9,8 proc. kontrolinė gr., 34,3 proc. lengva NASKL, 48,2 proc. vidutinė – sunki NASKL (p<0,001). DTL Ch konc. 1,04 – 1,54 mmol/l: 62,4 proc. kontrolinė gr., 70,6 proc. lengva NASKL, 70,9 proc. vidutinė-sunki NASKL, (p<0,001). NASKL rizika, kai TG konc. 1,7–2,25 mmol/l: ŠS 2,044 (95 proc. PI 1,544 – 2,706; p<0,001). NASKL rizika, kai DTL Ch konc. <1,04 mmol/l: ŠS 1,7 (95 proc. PI 1,245–2,322 p=0,001). NASKL rizika, kai yra dviejų frakcijų pokyčiai lipidogramoje: ŠS 1,977 (95 proc. PI 1,436 – 2,722; p<0,001).
<i>Julian</i> ir kt., Ispanija, 2021 [55]	Skerspjūvio	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, esant KF (KS ≥8,0 kPa) ir 2 tipo CD – 48 proc. vs 26 proc., sergant NASKL be KF ir 2 tipo CD (p=0,002).

				Aterogeninės dislipidemijos paplitimas, esant KF (KS \geq 8,0 kPa) 18 proc. vs 16 proc., kontrolinė gr. (p>0,05).
<i>Fan</i> ir kt., Kinija, 2019 [56]	Skerspjūvio	UG	18 061 tiriamųjų, iš kurių 4480 nustatyta NASKL	Sergamumas NASKL pagal TG/DTL Ch kvartilius: Q1 – 4,9 proc., Q2 – 14,1 proc., Q3 – 26,8 proc. ir Q4 – 53,5 proc. (p<0,001). TG/DTL Ch AUC 0,85 (0,84 – 0,86, p<0,001).
NASKL, nutukimas ir metabolinis sindromas				
<i>Quek</i> ir kt., Singapūras, 2022 [57]	151-os studijos metaanalizė	UG, elastografija, kepenų biopsija	101 028 tiriamieji	NASKL patvirtinta 75,27 proc. (95 proc. PI 70,9 – 79,18), NASK – 43,05 proc. ir NASH – 33,67 proc. nutukusiems asmenims; 21,6 proc. nustatyta F2 – 4 nustatyta ir 6,85 proc. F3 – 4 nutukusiems NASKL tiriamiesiems.
<i>Taharboucht</i> ir kt., Alžyras, 2020 [58]	Atvejo-kontrolės	UG	426 tiriamasis, iš kurių 213 patvirtinta NASKL	Nutukimas nustatytas 54,9 proc. NASKL gr. vs 28,2 proc. kontrolinėje gr. (p<0,001); MetS nustatytas: 53,9 proc. NASKL gr. vs 24,9 proc. kontrolinėje gr. (p<0,001).
<i>Shao</i> ir kt., Kinija, 2019 [59]	Skerspjūvio	UG	1509 tiriamieji, kuriems nustatyta NASKL	NASKL nustatyta 23,1 proc. antsvorį (24–25 kg/m ²) ir 56,7 proc. \geq 28 kg/m ² tiriamiesiems. Nutukusių tiriamųjų NASKL pagal sunkumo laipsnį: 23,6 proc. lengva (5 – 10 proc.), 61,1 proc. vidutinė (10 – 25 proc.), 15,3 proc. sunki (\geq 25 proc.) hepatosteatozė. Kepenų steatozės (\geq 10 proc.) rizika, kai KMI \geq 28 kg/m ² : ŠS 1,92 (95 proc. PI 1,07 – 3,46; p = 0,029), juosmens apimtis (>90 cm vyrams ir >80 cm moterims): ŠS 2,33 (95 proc. PI 1,11 – 4,89; p = 0,026), atsparumas insulinui (HOMA-IR >2,69): ŠS: 2,01 (95 proc. PI 1,09 – 3,27; p = 0,026). KF (\geq 6,1 kPa) rizika, kai KMI \geq 28 kg/m ² : ŠS 2,86 (95 proc. PI 1,66 – 4,92; p<0,001). Liekni: AST 25 U/l, ALT 24 U/l, alkio glikemija konc. 5,1 \pm 0,9 mmol/l, alkio insulino konc. 7 μ U/ml, DTL Ch 1,3 \pm 0,4 mmol/l vs nutukę: AST 31 U/l, ALT 38 U/l, alkio glikemija konc. 5,4 \pm 1,3 mmol/l, alkio insulino konc. 10,5 μ U/ml, DTL Ch 1,1 \pm 0,3 mmol/l (p<0,001).
<i>Sinn</i> ir kt., Pietų Korėja, 2022 [60]	Kohortinis, longitudinis	UG	12 197 NASKL tiriamieji	Rizika susirgti MetS: HR 1,61 (95 proc. PI 1,42 – 1,83). Rizika susirgti MdSKL: HR 4,76 (95 proc. PI 4,22 – 5,37)
<i>Kanwar</i> ir kt., JAV, 2016 [61]	Skerspjūvio	Biopsija	356 NASKL tiriamieji, iš kurių 240 nustatytas MetS	III laipsnio kepenų steatozė: MetS ir NASKL gr. 32 proc. vs NASKL gr. 21 proc. (p=0,04). MetS rizika, sergant NASH: ŠS 2,41 (95 proc. PI 1,23 – 4,71; p=0,01).

Santrumpos: NASKL – nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga; UG – ultragarsinis tyrimas; AH – arterinė hipertenzija; KF – kepenų fibrozė; FIB-4 – fibrozės 4 indeksas; NFS – NASKL fibrozės balas; APRI (angl. AST to Platelet Ratio Index) - AST ir trombocitų indeksas; MdSKL – metabolinės disfunkcijos sąlygota suriebėjusių kepenų liga; HR (angl. *hazard ratio*) – rizikos santykis; ŠS (angl. *odds ratio*) – šansų santykis; PI – pasikliautinis intervalas; TLK – tarptautinis ligų klasifikacija; ŠN – širdies nepakankamumas; iIFŠN – širdies nepakankamumas, kai išsaugota išstūmio frakcija; H-MRT – protonų magnetinio rezonanso spektroskopija; CD – cukrinis diabetas; NASH – nealkoholinis steatohepatitas; SGN – sutrikusi glikemija nevalgius; HbA1c – glikozilintas hemoglobinas; HCK – hepatoceliulinė karcinoma; MetS – metabolinis sindromas; MdSKL – su metabolinės disfunkcija susijusi suriebėjusių kepenų liga; TG – trigliceridai; Ch – cholesterolis; DTL – didelio tankio lipoproteinai; MTL – mažo tankio lipoproteinai; KS – kepenų standumas; kPa – kilopaskaliai, AUC (angl. – *Area Under the Curve*) – plotas po kreive.

NASKL ir arterinė hipertenzija

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 proc. NASKL tiriamųjų [42,43]. Didelės imties prospektyvinė studija atskleidė, kad per penkerių metų stebėjimo laikotarpį arterinė hipertenzija dažniau diagnozuota NASKL sergantiems asmenims (44,5 proc. vs 35,5 proc., $p<0,001$) [41]. Taip pat pirmą kartą diagnozuota NASKL dažniau nustatyta arterine hipertenzija sergančių tiriamųjų grupėje (28,1 proc. vs 21,3 proc., $p<0,001$) [41]. Kita MdSKL pacientų duomenų analizė parodė, kad didesnis sergamumas arterine hipertenzija būdingas tiems asmenims, kuriems yra patvirtinta kepenų fibrozė (žr. 2 lentelę) [42]. Per šešerius metus trukusį stebėjimo laikotarpį naujai diagnozuota kepenų fibrozė tarp MdSKL tiriamųjų sudarė 19,2 proc. [42]. 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) [42]. Remiantis NASKL gairėmis, kepenų fibrozės stadija diagnozavus hepatosteatozę ir NASH atitinkamai pasikeičia per 14 m. ir 7 m., tačiau sergant arterine hipertenzija šis laikas sutrumpėja 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/m^2 , 2 tipo CD, dislipidemiją) bei atsižvelgus į vyrišką lytį ir amžių (>40 m.), nustatyta, kad arterinė hipertenzija yra reikšmingas kepenų fibrozės prognostinis veiksnys (žr. 2 lentelę) (36). Analizuojant sergamumą kitomis ŠKL, reikia paminėti, kad arterinė hipertenzija yra viena dažniausių širdies nepakankamumo (ŠN) priežasčių [44]. *Fudim* ir kt. didelės imties kohortinis tyrimas parodė, kad beveik visi (92,4 proc.) NASKL pacientai sirgo arterine hipertenzija, o per visą tyrimo laikotarpį (~14 mėn.) naujai diagnozuotas ŠN šioje grupėje sudarė 6,4 proc. ($p<0,001$) [44]. Vertinant kairiojo skilvelio funkciją, nustatyta, kad NASKL tiriamieji turi žymiai didesnę riziką susirgti ŠN, kai išsaugota išstūmio frakcija ($IF \geq 50$ proc.), o atsižvelgus į sociodemografinius rodiklius bei gretutines kardiometaboles patologijas (hipertenziją, CD, nutukimą, ir kt.) autoriai patvirtino, kad NASKL yra reikšmingas ŠN rizikos veiksnys, susijęs su 23 proc. didesne šios ligos tikimybe [44]. Apibendrinus pateiktų studijų rezultatus, galima patvirtinti, kad NASKL sergančius pacientus tikslinga ištirti dėl arterinės hipertenzijos bei kitų kardiovaskulinės sistemos ligų.

NASKL ir 2 tipo cukrinis diabetas

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 [62]. CD diagnozuojamas, kai glikemija nevalgius $\geq 7,0$ mmol/l ir (arba) glikemija po gliukozės tolerancijos mėginio (GTM) $\geq 11,1$ mmol/l arba yra abu kriterijai [63]. Remiantis 80-ies studijų metaanalize, NASKL ir NASH atitinkamai nustatyta 56 proc. ir 37 proc. 2 tipo CD sergantiems pacientams, o naujausiais *NHANES* tyrimo duomenimis trečdaliui (34,5 proc.) NASKL tiriamųjų būdingas prediabetas (HbA1c 5,7 – 6,4 proc.) [45,52]. 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 iširti 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*) [10,64]. Penkerių metų duomenų analizė parodė, kad iš visų 2 tipo CD susirgusių asmenų daugiau nei pusė sudarė NASKL tiriamieji, o per visą stebėjimo laikotarpį NASKL patvirtina beveik trečdaliui 2 tipo CD sergančių asmenų ($p < 0,001$) [46]. 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 [46]. Panašius duomenis pateikia ir 33-ių studijų metaanalizė, kurioje nurodoma, kad NASKL susijusi su 2,2 karto didesne 2 tipo CD rizika [47]. Pritaikius Kaplano ir Mejerio metodą, nustatyta, kad kas penktas (21,2 proc.) MetS ir suriebėjusių kepenų ligą sergantis asmuo per 5 m. stebėjimo laikotarpį susirgo 2 tipo CD (vs 12,5 proc. MetS gr., $p < 0,001$). [48] Kitame tyrime kepenų fibrozė nustatyta daugiau nei pusei (56,5 proc.) 2 tipo CD ir NASKL sergančių pacientų [49]. Vertinant ryšį tarp NASKL ir 2 tipo CD, rasta teigiama koreliacija tarp HbA1c ir kepenų fibrozės stadijos. [49] Remiantis 2007 – 2019 m. Diuko (JAV) universiteto sveikatos sistemos duomenimis, pažengusi kepenų fibrozė dvigubai dažniau nustatyta NASKL ir 2 tipo CD nei tik NASKL sergantiems tiriamiesiems (žr. 2 lentelę) [50]. Tyrimas pademonstravo, kad HbA1c < 7 proc. yra reikšmingas kepenų steatozės rizikos veiksnys, o palyginus su geros glikemijos grupe, nustatyta, kad patenkinama glikemija susijusi su labiau pažengusia kepenų fibroze (F3 – 4) [50]. Išanalizavus nedidelę NASH sukelta kepenų ciroze sergančių pacientų kohortą, tyrimo rezultatai parodė, kad iš visų MetS kriterijų būtent 2 tipo CD yra reikšmingas HCK prediktorius [51]. Apibendrinus, apžvelgtų studijų rezultatai patvirtina, kad 2 tipo CD susijęs su blogesnes NASKL eiga, todėl yra svarbi ankstyva šių ligų diagnostika.

NASKL ir dislipidemija

Dislipidemija – tai lipidų apykaitos sutrikimas, kuriam esant padidėja bendrojo cholesterolio, MTL cholesterolio ir (arba) TG bei gali sumažėti DTL cholesterolio koncentracija kraujyje [65]. Remiantis Programos duomenimis, vidutinio amžiaus ŠKL nesergantiems Lietuvos gyventojams, būdingas bendrojo ir MTL cholesterolio padidėjimas (90 proc. atvejų) [66]. Tuo tarpu NASKL pacientams dažniausiai nustatoma aterogeninė dislipidemija, kuriai būdinga hipertrigliceridemija ir sumažėjusi DTL cholesterolio koncentracija [67]. Literatūroje aiškinama, kad su NASKL susijęs atsparumas insulinui sukelia padidėjusį LRR srautą į kepenis, todėl padidėja TG ir labai mažo tankio lipoproteinų (apie 50 proc. sudaro TG) sintezė [55]. 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) [52,53,55]. Suskirsčius pacientus pagal NASKL sunkumą, didelės imties tyrimas pademonstravo, kad beveik pusė vidutine – sunkia 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) (žr. 2 lentelę) [54]. 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 iširti ir stebėti pacientų kepenų funkciją [54]. Vertinant ligos progresavimą, *Julian* ir kt. tyrimas parodė, kad aterogeninė dislipidemija, sergant NASKL ir 2 tipo CD, susijusi su kepenų fibroze, tačiau atskirai įvertinus NASKL pacientus šis ryšys nenustatytas [55]. Lyginant NASKL ir 2 tipo CD tiriamuosius, didesnis kepenų standumas dažniau nustatytas aterogenine dislipidemija sergantiems asmenims [55]. Taip pat verta paminėti keliose studijose aprašytą ryšį tarp NASKL ir TG/DTL cholesterolio santykio. Didelės imties tyrimas parodė, kad didėjant TG/DTL cholesterolio santykiui, sergamumas NASKL proporcingai didėja ($p < 0,001$) [56]. Remiantis analizės rezultatais, nustatyta, kad TG/DTL cholesterolio santykis pasižymi dideliu diagnostiniu tikslumu (AUC 0,85, $p < 0,001$), todėl gali būti naudingas diagnozuojant NASKL klinikinėje praktikoje [56]. Autorių siūlomas TG/DTL cholesterolio santykis, įtariant NASKL: $\geq 0,9$ moterims ir $\geq 1,4$ vyrams [56]. Remiantis pateiktų studijų išvadomis, nustačius reikšmingus pokyčius lipidogramoje, o ypač aterogeninę dislipidemiją, reikėtų įtarti NASKL.

NASKL, nutukimas ir metabolinis sindromas

Nutukimas pripažintas XXI a. visuotinio masto pandemija ir naujausiais Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis yra ketvirtas mirties rizikos veiksnys pasaulyje [68]. 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 proc. tiriamųjų, o daugiau nei pusei (63,8 proc.) būdingas pilvinis nutukimas (≥ 102 cm vyrams ir ≥ 88 cm moterims) [69]. Išanalizavus 2023 m. Programoje dalyvavusių asmenų duomenis, nustatyta, kad kas trečias lietuvis yra nutukęs (39,9 proc.) (2 priedas). Remiantis naujausiomis MdsKL gairėmis, pilviniam nutukimui būdingas padidėjęs poodinių ir visceralinių riebalų kiekis, atsparumas insulinui, ŠKL bei kepenų fibrozės rizika [30]. *Quek* ir kt. metaanalizės duomenimis nutukimas patvirtintas trims ketvirtadaliams NASKL pacientų, iš kurių 43 proc. diagnozuota nealkoholinė kepenų steatozė, o 33,7 proc. – NASH [57]. Kliniškai reikšminga (F2 – 4) ir pažengusi kepenų fibrozė (F3 – 4) atitinkamai nustatyta 21,6 proc. ir 6,9 proc. nutukusiems NASKL tiriamiesiems [57]. Kitame prospektyviniame atvejo – kontrolės tyrime nutukimas ($KMI > 30$ kg/m²) ir MetS nustatytas dvigubai didesniai NASKL pacientų skaičiui nei kontrolinėje grupėje (žr. 2 lentelę) [58]. Vertinant metabolinę disfunkciją, sunki kepenų steatozė ir reikšminga kepenų fibrozė nustatyta trečdaliui tris MdsKL kriterijus atitinkantiems tiriamiesiems [70]. Panašius rezultatus pateikia ir kitos studijos. *Shao* ir kt. didelės apimties tyrime NASKL nustatyta beveik ketvirtadaliui antsvorį (24 – 25 kg/m²) ir daugiau nei pusei nutukimą (≥ 28 kg/m²) turinčių asmenų [59]. Suskirsčius pacientus pagal hepatosteatozės laipsnį, daugiau nei pusei nutukusių tiriamųjų nustatytas I laipsnio kepenų suriebėjimas [59]. Lyginant su lieknais ir antsvorį turinčiais NASKL pacientais, nutukusiems NASKL tyrimo dalyviams nustatytos reikšmingai didesnės kepenų fermentų (AST ir ALT), DTL cholesterolio, alkio glikemijos ir alkio insulino koncentracijos [59]. Remiantis instrumentinių tyrimų duomenimis, didžiausias kepenų standumas ir kepenų fibrozė nustatyta būtent nutukusių NASKL pacientų grupėje [59]. Tyrimas parodė, kad nutukimas, padidėjusi juosmens apimtis ir atsparumas insulinui yra nepriklausomi kepenų steatozės (≥ 10 proc.), o nutukimas ir kepenų fibrozės, rizikos veiksniai [59]. Remiantis retrospektyvinės studijos rezultatais, NASKL tiriamieji MetS suserga du, o MdsKL keturis kartus dažniau nei sveiki tyrimo dalyviai [60]. Kiti tyrėjai pademonstravo, kad MetS turintiems asmenims būdinga III laipsnio hepatosteatozė bei patvirtino, kad MetS kriterijų skaičius yra susijęs su histologiškai patvirtinta NASH ir kepenų fibrozės (F3 – 4) diagnoze (4 priedas) [61,71] Apibendrinus pateiktų studijų rezultatus, galima daryti išvadą, kad nutukusiems ir MetS turintiems asmenims dažniau nustatoma labiau pažengusi suriebėjusių kepenų liga.

KLINIKINIO ATVEJO PRISTATYMAS

2008 m. balandžio mėn. 40 m. pacientas kreipėsi į kardiologą dėl dislipidemijos gydymo korekcijos. Skundžiasi maudimu po dešiniu šonkaulių lanku ir greitesniu nuovargiu. Pacientui nustatyta pirmo laipsnio arterinė hipertenzija, liemens apimtis 110 cm, atliktuose kraujo tyrimuose stebima mišri dislipidemija (TG 2,9 mmol/l, DTL cholesterolis 1,3 mmol/l, MTL cholesterolis 3,2 mmol/l), padidėjusi kepenų fermentų koncentracija (AST 58 U/l, ALT 54 U/l). Skirtas gydymas Perindoprilium, omega – 3 RR, fluvastatinu, fenofibratu. Dėl kepenų biopsijos atlikimo pacientas 2008 m. liepos mėn. stacionarizuotas į VUL Santariškių (dabar – Santaros) klinikų Hepatologijos ir gastroenterologijos skyrių.

Ligos anamnezė: 2007 m. sonoskopuojant konstatuota hepatosteatozė, atlikta kepenų elastografija: 6,2 kPa, CAP 248 dB/m, IQR/med 15 proc. – nustatytas I laipsnio kepenų suriebėjimas. 2007 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.

Medicininė anamnezė: operacijų neturėjęs. Nerūko ir nerūkė, alkoholio vartojimą neigia.

Šeiminė anamnezė: tėtis 68 m. sirgo miokardo infarktu.

Alergijas neigia.

Obj.: KMI 31 kg/m². Širdies veikla ritmiška, širdies susitraukimų dažnis 68 k./min, AKS 140/80 mmHg. Pilvas minkštas neskausmingas, čiuopiamas kepenų kraštas.

Atliktuose kraujo tyrimuose: stebimas saikus kepenų fermentų padidėjimas (AST 56 U/l, ALT 52 U/l), bendras bilirubinas normos ribose (8,8 μmol/l), mišri dislipidemija (padidėjusi bendro ir MTL cholesterolio bei TG koncentracija) (žr. 3 lentelę). CRB, ENG normos ribose. Atliktas imunologinis kraujo tyrimas – autoantikūnų (antikūnai prieš dvispiralę DNR (anti-dsDNR), antikūnai prieš branduolio antigenus (ANA), antikūnai prieš mitochondrijas (AMA)) nenustatyta. Bendras kraujo tyrimas be pakitimų (WBC 5,6*10⁹/l, HgB 155 g/l, PLT 164*10⁹/l).

Atlikti instrumentiniai tyrimai:

- Vidaus organų ultragarsas: kepenys nepadidėjusios (150 mm), homogeniškos struktūros, audinio echogeniškumas difuziškai padidėjęs, echolaidumas normalus. Kontūrai lygūs, kampai aštrūs. Išvada: **Hepatosteatozė.**
- Punkcinė kepenų biopsija: nežymi židininė makro-mikrovezikulinė steatozė (riebaliniai pokyčiai apima iki 10 proc. hepatocitų) ir nežymi limfoidinė infiltracija viename portiniame trakte. Laiptinių nekrozių ir intralobulinių uždegiminių infiltratų nėra. Portinio trakto su uždegimine infiltracija fibrozė.

Išvada: **Nealkoholinis steatohepatitas. I laipsnio kepenų fibrozė.**

Taikytas gydymas: sojų fosfolipidai (*Essentiale forte*) 1 x 3 k./d., *Triovit* (provitaminas A, vitaminai C, E ir selenas) 1 caps. x 1 k./d., ursodeoksicholio rūgštis 0,25 mg x 2 k./d., didinant iki 3 k./d.

Nustačius MetS, pacientas nuo 2008 m. periodiškai tiriamas pagal Programą. Paciento tyrimai gydymo eigoje pateikti 3 lentelėje.

3 lentelė. Paciento objektyvios apžiūros ir laboratorinių tyrimų pokyčiai dinamikoje

Metai	2008 m.	2009 m.	2011 m.	2014 m.	2016 m.	2018 m.	2020 m.	2022 m.	Norma
Objektyvios apžiūros duomenys									
KMI, kg/m ²	31	30,8	30,5	30,8	32	31,9	32	32	20–25
Juosmens apimtis, cm	110	108	112	115	117	116	120	120,5	<94 cm (vyrams)
Sistolinis AKS, mmHg	140	144	123	145	130	125	130	132	<140
Diastolinis AKS, mmHg	80	101	81	92	88	82	94	86	<90
Laboratoriniai tyrimai									
AST, U/l	56	55	50	53	57	54	56	53	10–40
ALT, U/l	52	53	48	50	51	52	50	51	10–40
TG, mmol/l	2,36	10	1,58	1,76	1,82	3,65	4,45	2,29	≤1,7
Bendras cholesterolis, mmol/l	5,74	8,5	3,67	4,43	3,49	4,67	5,0	3,58	<5,2
MTL cholesterolis, mmol/l	3,29	2,31	1,59	2,29	1,32	1,9	1,5	1,33	<2,6
DTL cholesterolis, mmol/l	1,36	0,73	1,35	1,33	1,4	1,09	1,49	1,47	>0,91 (vyrams)
HbA1c, %	–	5,5	–	–	5,8	5,6	–	–	4,5–6,2
Gliukozė nevalgius, mmol/l	5,4	6,15	5,05	5,67	5,19	5,6	5,6	6,36	3,33–5,55
Gliukozė po GTM, mmol/l	–	7,76	7,14	–	–	–	–	–	<7,8

Santrumpos: KMI – kūno masės indeksas; AKS – arterinis kraujo spaudimas; AST – aspartatamino transferazė; ALT – alaninamino transferazė; TG – trigliceridai; MTL – mažo tankio lipoproteinai; DTL – didelio tankio lipoproteinai; HbA1c – glikozilintas hemoglobinas; GTM – gliukozės toleravimo mėginys.

KLINIKINIO ATVEJO APITARIMAS

Klinikiniame atvejuje aprašytas pacientas dėl dislipidemijos gydymo korekcijos kreipėsi į kardiologą. Įvertinus metabolinės rizikos veiksnius – liemens apimtį, AKS ir pokyčius lipidogramoje, pacientui 2008 m. balandžio mėn. nustatytas MetS. 2007 m. pacientui diagnozuota hepatosteatozė, atlikus kepenų fermentų tyrimą stebimas pastovus AST ir ALT padidėjimas. Įvertinus rizikos veiksnius (nėra nesaikingo alkoholio vartojimo) bei atmetus kitas galimas patologijas (virusinius ir autoimuninius susirgimus), daugiausiai duomenų už NASKL. 2008 m. liepos mėn. hospitalizacijos metu pacientui atlikta kepenų biopsija – nustatyta nežymi židininė steatozė, I laipsnio kepenų fibrozė. Skirtas gydymas ursodeoksicholio rūgštimi (UDCR). Tai hepatoprotektorius, kuris pasižymi citoprotekcinium ir antiapoptotiniu (stabdo ląstelių žūtį) poveikiu. Atlikti tyrimai rodo, kad reguliariai vartojant šį vaistinį preparatą, pagerėja kepenų funkcija bei sumažėja aminotransferazių aktyvumas [10,72,73]. Pacientams taip pat rekomenduojamos omega–3 RR, fosfolipidų turintys preparatai, pavyzdžiui *Essentiale forte*. Fosfolipidai yra pagrindinis ląstelių membranų komponentas, todėl jų preparatai skatina kepenų regeneraciją (antifibrotinis poveikis) bei padeda palaikyti normalią kepenų funkciją (kepenų fermentų aktyvumą ir lipidų metabolizmą) [11]. Polinesočiosios omega–3 RR yra veiksmingos gydant hipertrigliceridemiją [30,74]. Remiantis naujausiomis NASKL gairėmis, pacientams, sergantiems histologiškai patvirtintu NASH be CD, taip pat rekomenduojama skirti vitaminą E (tokoferolį) [10,29,30]. Nustatyta, kad šis antioksidantas padeda sumažinti kepenų fermentų (AST ir ALT) koncentraciją bei ligos aktyvumą (hepatosteatozė ir uždegimą) [75].

Klinikiniame atvejuje aprašytas pacientas, kuriam nustatytas NASH, atitinka tris MetS kriterijus, todėl nuo 2008 m. periodiškai tiriamas pagal 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 GTM glikemija <7,8 mmol/l). Programos metu pacientui atlikti neinvaziniai diagnostiniai tyrimai: apskaičiuotas kulkšnies žasto indeksas, endotelio funkcijos, aortos standumo tyrimai, automatiniis bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storio bei standumo matavimas – be kliniškai reikšmingų pakitimų. Veloergometrijos testo metu nustatyta hipertenzinio tipo reakcija į fizinį krūvį. Atliktas širdies ultragarsinis tyrimas – nustatyta kairiojo skilvelio (KS) hipertrofija, sutrikusi KS relaksacija, KSIF >55 proc. Skirtas gydymas Perindoprilium 10 mg x 1 k./d., Simvastatinu 10 mg x 1 k./d., fenofibratu 200M 1 caps./d., omega – 3 RR 1000 mg x 1 k./d., *Essentiale forte* 10 mg x 1 k./d. Papildomai rekomenduota hipolipideminė, hipokalorinė, CD dieta, minimalus fizinis aktyvumas bent 30 – 60 min/d. Kartojant kraujo tyrimus dinamikoje, kepenų fermentai (AST ir ALT) išlieka

saikiai padidėję, be neigiamos dinamikos. Šiuo metu tęsiamas paskirtas medikamentinis gydymas, Simvastatinas pakeistas Rozuvastatinu 20 mg x 1 k./d. Statinai mažina cholesterolio koncentraciją kraujyje, kepenyse veikia priešūždegimiškai ir proapoptotiškai, lėtina fibrozės progresavimą ir NASH vystimąsi. Nors randomizuotų klinikinių tyrimų skiriant statinus sergantiems NASKL nėra, retrospektyvinės klinikinių tyrimų analizės rodo, kad sergantiems NASH statinai yra efektyvūs, o svarbiausia, mažina kardiovaskulinę riziką [30].

Būtina atkreipti dėmesį, jog sergant NAKLS bei esant saikiam aminotransferazių padidėjimui, skirti statinus yra saugu [29,30,74]. Remiantis 2019 m. EKD dislipidemijos gydymo gairėmis, kepenų fermentų (dažniausiai ALT) koncentraciją būtina iširti prieš skiriant gydymą statinu ir 8 – 12 sav. nuo gydymo pradžios ar padidinus dozę, tačiau reguliari ALT kontrolė gydant statiniais nėra rekomenduojama, nebent atsirastų simptomų, rodančių kepenų ligą [74]. Jei gydymo eigoje nustatoma, kad ALT koncentracija padidėjusi mažiau nei 3 kartus, gydymas statiniais tęsiamas toliau, kepenų fermentų tyrimą kartojant po 4 – 6 sav. [74]. Jei vartojant statinus ALT koncentracija padidėja daugiau kaip 3 kartus, rekomenduojama nutraukti statinų vartojimą arba sumažinti jų dozę, o kepenų fermentus iširti po 4 – 6 sav. Kai kepenų fermentai grįžta į normos ribas, gydymą statiniais galima atnaujinti [74].

Remiantis NASKL diagnozę patvirtinančiais duomenimis – pastoviai padidėjusia aminotransferazių koncentracija ir kepenų biopsijos rezultatais, bei KMI kriterijumi, klinikiniame atvejuje aprašytam pacientui galima patvirtinti su metaboline disfunkcija susijusią suriebėjusių kepenų ligą.

IŠVADOS

1. Metabolinis sindromas nustatytas daugiau nei pusei nealkoholine suriebėjusių kepenų liga sergančių pacientų.
2. Pacientai, sergantys nealkoholine suriebėjusių kepenų liga ir metaboliniu sindromu, turi labiau pažengusią kepenų fibrozę, todėl nustačius metabolinį sindromą, pacientus tikslinga ištirti dėl nealkoholinės suriebėjusių kepenų ligos ir *vice versa*.
3. Remiantis pateiktomis nealkoholinės suriebėjusių kepenų ligos diagnostikos ir gydymo gairėmis, pagal 2023 m. gegužės mėn. atnaujintą pirminės širdies ir kraujagyslių ligų prevencijos programą Lietuvoje labai didelės širdies ir kraujagyslių ligų rizikos grupei priklausantiems asmenims bus atliekami kepenų fermentų – aspartataminotransferazės ir alaninaminotransferazės, tyrimai.
4. Sergant nealkoholine suriebėjusių kepenų liga bei esant saikiam kepenų fermentų padidėjimui, skirti statinus yra saugu. Statinai lėtina fibrozės progresavimą, nealkoholinio steatohepatito vystimąsi bei mažina kardiovaskulinių ligų riziką.
5. Remiantis naujausiomis rekomendacijomis, nustačius kepenų steatozę ir nutukimą (arba antsvorį) arba 2 tipo cukrinį diabetą arba bent 2 metabolinės rizikos veiksnius gali būti diagnozuojama su metaboline disfunkcija susijusi suriebėjusių kepenų liga.

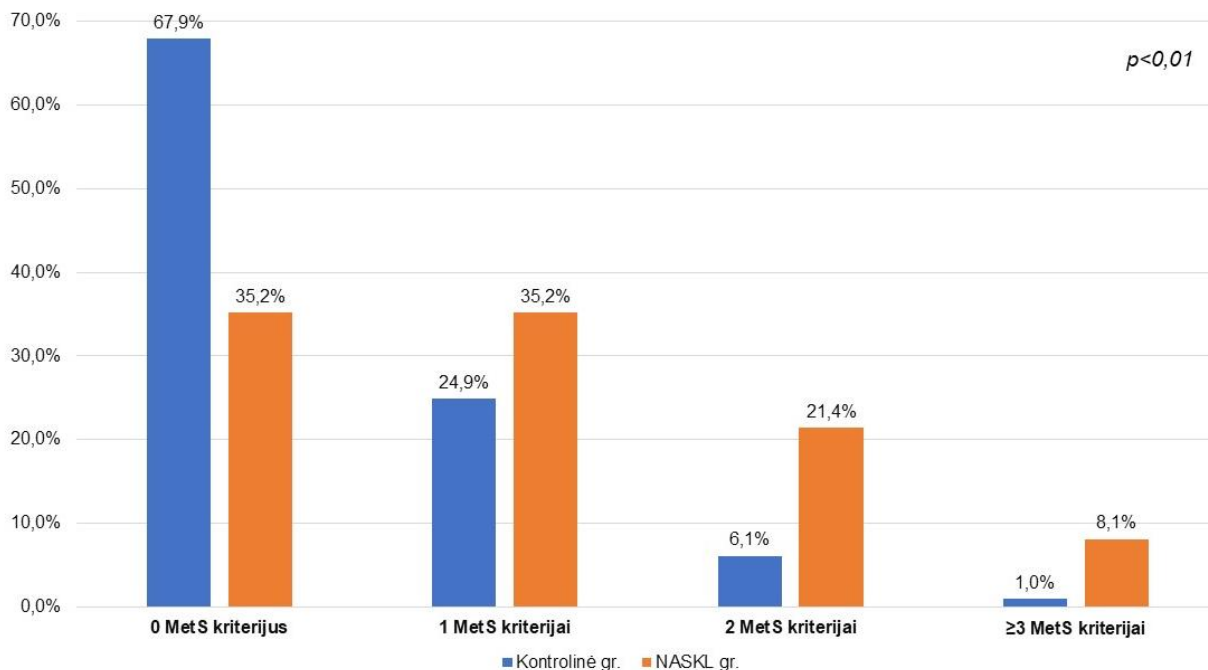
LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. 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):3143-3421.
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. *Circulation*. 2005;112(17):2735-2752. 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, 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.000000000000153
5. Musso G, Gambino R, Bo S, Uberti B, Biroli 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):562-568. 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 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):634-645. 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. 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. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
13. 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
14. Zarghamravanbakhsh P, Frenkel M, Poretsky L. Metabolic causes and consequences of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) *Metabol Open*. 2021;12:100149. doi:10.1016/j.metop.2021.100149
15. 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
16. 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
17. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija. Dėl Asmenų, priskirtinų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių finansavimo programos patvirtinimo. 2005.
18. Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet*. 2021;397(10290):2212-2224. doi:10.1016/S0140-6736(20)32511-3
19. 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
20. Wong VWS, 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
21. 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):471-478. doi:10.1016/j.jhep.2022.11.010
22. 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
23. 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
24. Brunner KT, Henneberg CJ, Wilechansky RM, Long MT. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Obesity Treatment. *Curr Obes Rep*. 2019;8(3):220-228. doi:10.1007/s13679-019-00345-1
25. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA*. 2020;323(12):1175-1183. doi:10.1001/jama.2020.2298

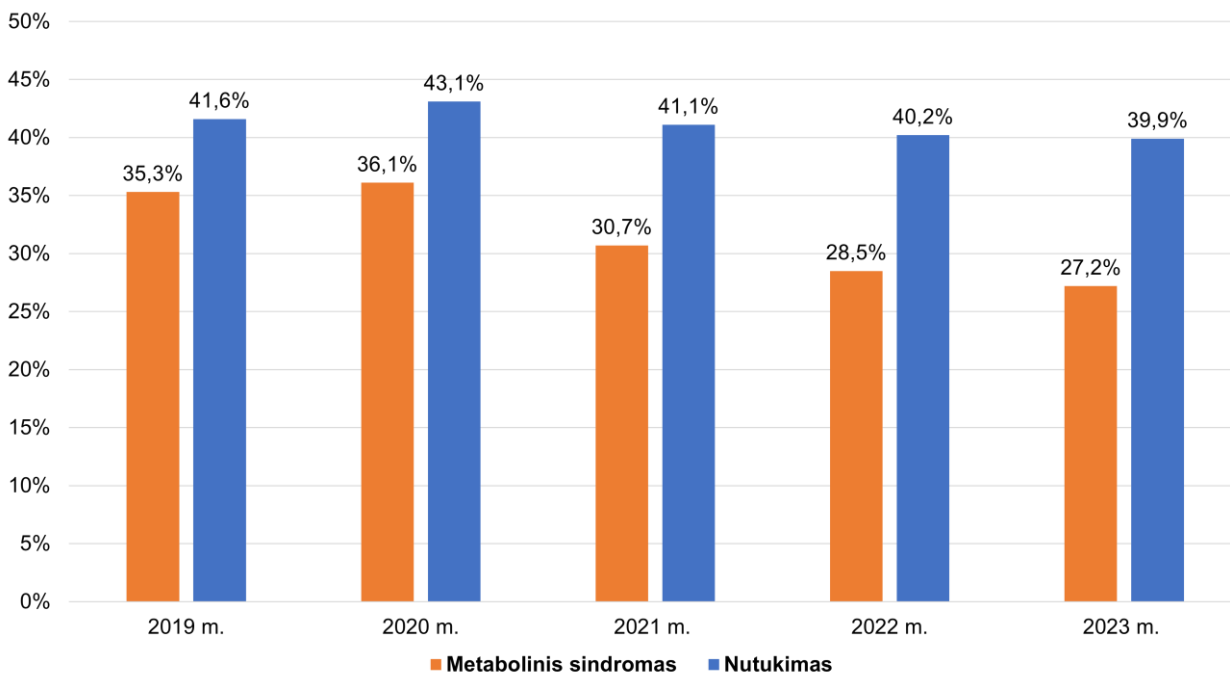
26. Kořínková L, Pražienková V, Černá L, Karnošová A, Železná B, Kuneš J, et al. Pathophysiology of NAFLD and NASH in Experimental Models: The Role of Food Intake Regulating Peptides. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:597583. doi:10.3389/fendo.2020.597583
27. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"?. *Gastroenterology*. 1998;114(4):842-845. doi:10.1016/s0016-5085(98)70599-2
28. Grefhorst A, van de Peppel IP, Larsen LE, Jonker JW, Holleboom AG. The Role of Lipophagy in the Development and Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;11:601627. doi:10.3389/fendo.2020.601627
29. Cusi K, Isaacs S, Barb D, 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):528-562. doi:10.1016/j.eprac.2022.03.010
30. 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
31. 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
32. 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
33. 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):582-588. doi:10.2214/AJR.11.6729
34. Saokaew S, Kanchanasuwan S, Apisarntharak 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):1535-1543. doi:10.1111/liv.13413
35. 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
36. Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1851-1864. doi:10.1053/j.gastro.2020.01.052
37. Mahabaleshwarkar R, Liu TL, McKillop IH, Spencer M. The Association Between Metabolic Syndrome and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Diagnosis Varies by Race. *Metab Syndr Relat Disord*. 2022;20(5):286-294. doi:10.1089/met.2021.0108
38. 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):202-209. doi:10.1016/j.jhep.2020.03.039
39. Lin S, Huang J, Wang M, Kumar R, Liu Y, Liu S, et al. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. *Liver Int*. 2020;40(9):2082-2089. doi:10.1111/liv.14548
40. 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.
41. 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):660-670. doi:10.1016/j.jash.2018.06.013
42. 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
43. 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; 37:313–320. doi.org/10.1038/s41371-022-00686-w
44. Fudim M, Zhong L, Patel KV, Khera R, Abdelmalek MF, Diehl AM, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Heart Failure Among Medicare Beneficiaries. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(22):e021654. doi:10.1161/JAHA.121.021654
45. 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
46. 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
47. 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):962-969. doi:10.1136/gutjnl-2020-322572
48. 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):1105-1114. doi:10.1507/endocrj.EJ17-0245
49. 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):444-453. doi:10.4158/EP-2019-0342
50. 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):1220-1233. doi:10.1002/hep.31806

51. 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):907-916. doi:10.1002/hep.30858
52. 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
53. 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. *J Transl Med*. 2021;19(1):152. doi:10.1186/s12967-021-02820-7
54. Peng K, Mo Z, Tian G. Serum Lipid Abnormalities and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adult Males. *Am J Med Sci*. 2017;353(3):236-241. doi:10.1016/j.amjms.2017.01.002
55. 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):587-596. doi:10.1530/EJE-20-1240
56. Fan N, Peng L, Xia Z, Zhang L, Song Z, Wang Y, et al. Triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio as a surrogate for nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):39. doi:10.1186/s12944-019-0986-7
57. 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
58. 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.
59. 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):1392-1399. doi:10.1016/j.dld.2019.02.019
60. 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*. 2022;S1542-3565(22)00912-0. doi:10.1016/j.cgh.2022.09.014
61. 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
62. International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 10th Edition, 2021. https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf
63. 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. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43588>
64. 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
65. Laucevičius A, Rinkūnienė E, Kasiulevičius V, Jatužis D, Petruilionienė Ž, Ryliškytė L, et al. Didelės kardiovaskulinės rizikos pirminės prevencijos strategija Lietuvoje. 2018.
66. Rinkūnienė E. Didelės kardiovaskulinės rizikos asmenų nustatymo ir aktyvios pirminės prevencijos metodų optimizavimas. Daktaro disertacija. 2014.
67. 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
68. Obesity causes cancer and is major determinant of disability and death, warns new WHO report <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>
69. 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):370-379. doi:10.1177/2047487320908698
70. Huang J, Ou W, Wang M, Singh M, Liu Y, Liu S, et al. MAFLD Criteria Guide the Subtyping of Patients with Fatty Liver Disease. *Risk Manag Healthc Policy*. 2021;14:491-501. doi:10.2147/RMHP.S285880
71. 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):1389-1396. doi:10.1111/liv.13397
72. Li H, Wang Q, Chen P, Zhou C, Zhang X, Chen L. Ursodeoxycholic Acid Treatment Restores Gut Microbiota and Alleviates Liver Inflammation in Non-Alcoholic Steatohepatitic Mouse Model. *Front Pharmacol*. 2021;12:788558. doi:10.3389/fphar.2021.788558
73. Wu P, Zhao J, Guo Y, Yu Y, Wu X, Xiao H. Ursodeoxycholic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting apoptosis and improving autophagy via activating AMPK. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;529(3):834-838. doi:10.1016/j.bbrc.2020.05.128
74. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
75. Sumida Y, Yoneda M, Seko Y, Takahashi H, Hara N, Fujii H, et al. Role of vitamin E in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Free Radic Biol Med*. 2021;177:391-403. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2021.10.017

PRIEDAI



1 priedas. Sergamumas nealkoholine suriebėjusių kepenų liga, atsižvelgus į metabolinio sindromo kriterijų skaičių [9]

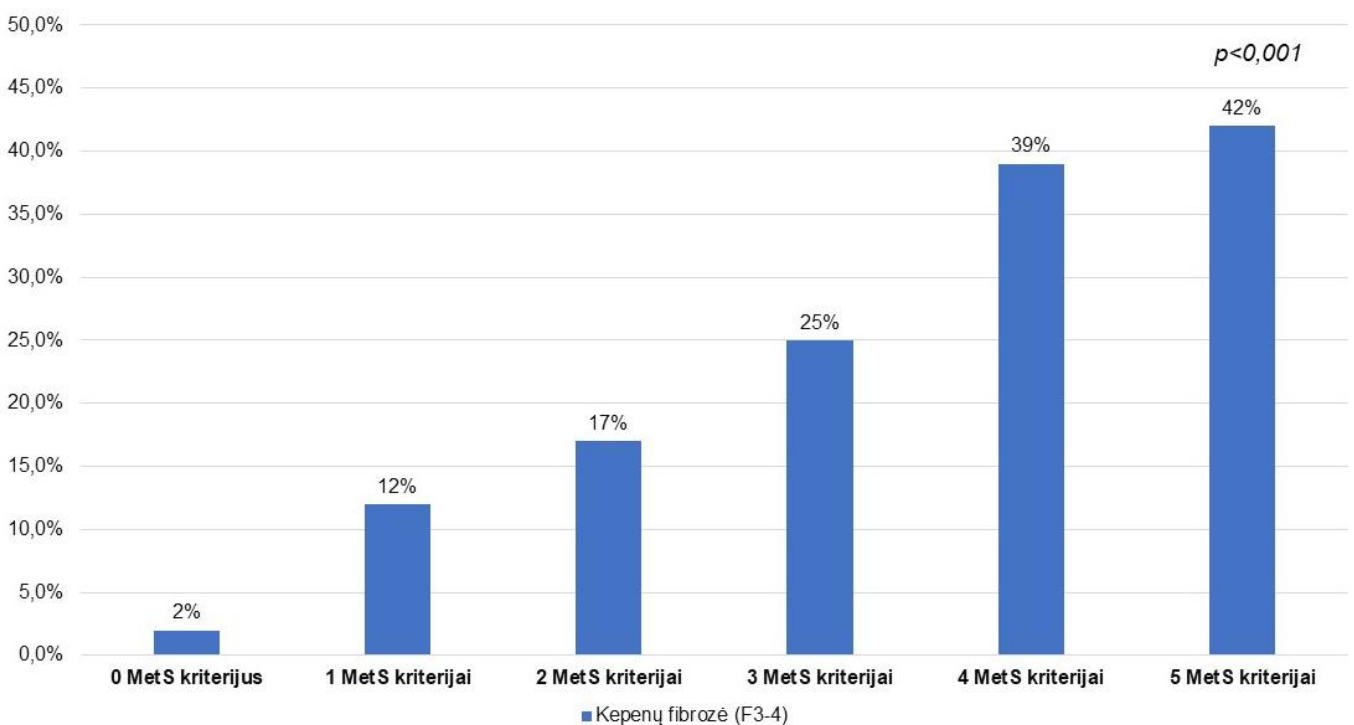


2 priedas. Metabolinio sindromo ir nutukimo paplitimas tarp asmenų, kurie dalyvavo Programoje 2019 – 2023 m.

3 priedas. Neinvaziniai kepenų fibrozės vertinimo metodai [29]

Metodas	Vertinami kriterijai
FIB-4	Amžius, AST, ALT ir trombocitai
NASKL fibrozės balas	Amžius, KMI, cukrinis diabetas arba sutrikusi gliukozė nevalgius, AST, ALT trombocitai ir albuminas
APRI	AST, trombocitai
ELF	Hialurono rūgštis, prokolageno III amino galinis peptidas, metaloproteinazės 1 audinių inhibitorius

Santrumpos: FIB-4 – fibrozės 4 indeksas; AST – aspartataminotransferazė; NASKL – nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga; ALT –alaninaminotransferazė; KMI – kūno masės indeksas; APRI (angl. *AST to Platelet Ratio Index*) – AST ir trombocitų indeksas; ELF (angl. *The Enhanced Liver Fibrosis test*) – perspektyvaus kepenų fibrozės balas.



4 priedas. Kepenų fibrozės (F3 – 4) paplitimas tarp nealkoholine suriebėjusių kepenų ligą sergančių pacientų, atsižvelgus į metabolinio sindromo kriterijų skaičių [71]

5 priedas. Vaistai, kurie gali būti rekomenduojami nealkoholine suriebėjusių kepenų liga sergantiems pacientams, atsižvelgus į metabolinės rizikos veiksnius [30]

Vaistas	FDA indikacija	Pacientų populiacija	Poveikis	Galimas šalutinis poveikis	Poveikis kardiovaskulinei sistemai
Vitaminas E 800 TV kasdien	–	NASH be 2 tipo CD arba cirozės	Sumažėja kepenų steatozė	Hemoraginis insultas	Ne
Pioglitazonas 30–45 mg kasdien	2 tipo CD	NASH su arba be 2 tipo CD	Sumažėja kepenų steatozė, ligos aktyvumas, NASH regresija, padidėja jautrumas insulinui, apsaugo nuo ŠKL	Kūno svorio padidėjimas, širdies nepakankamumo ir osteoporozės rizika	Taip
Liraglutidas 1,8 mg kasdien, kai 2 tipo CD ir 0,6–3 mg kasdien, kai yra nutukimas	2 tipo CD, nutukimas	NASH be cirozės	Sumažėja kepenų steatozė, padidėja jautrumas insulinui, svorio mažėjimas, apsaugo nuo ŠKL	VT sutrikimai, tulžies pūslės akmenligė, pankreatitas	Taip
Semagliutidas 0,4 mg kasdien arba 0,25–2,4 mg/sav.	2 tipo CD, nutukimas	NASH be cirozės	Sumažėja kepenų steatozė, ligos aktyvumas, NASH regresija, sumažina fibrozės progresavimą, padidėja jautrumas insulinui, svorio mažėjimas, apsaugo nuo ŠKL ir insulto	VT sutrikimai, tulžies pūslės akmenligė, pankreatitas	Taip
Tirzepatidas	2 tipo CD	NASKL esant 2 tipo CD arba nutukimui	Sumažėja kepenų steatozė, padidėja jautrumas insulinui, svorio mažėjimas	VT sutrikimai, tulžies pūslės akmenligė, pankreatitas	Nežinomas
SGLT-2 inhibitoriai (empagliflozinas)	2 tipo CD	NASKL ir 2 tipo CD	Sumažėja kepenų steatozė, padidėja jautrumas insulinui, svorio mažėjimas, teigiamas poveikis sergant širdies nepakankamumu	Urogenitalinės grybelinės infekcijos, osteoporozės rizika	Taip
Statinai	Dislipidemija	NASKL su arba be cirozės	Sumažėja MTL chol, bendro chol, TG bei padidėja DTL chol koncentracija	VT sutrikimas, raumenų skausmas	Taip

Santrumpos: FDA - JAV maisto ir vaistų administracija; TV – tarptautiniai vienetai; NASH – nealkoholinis steatohepatitas; CD – cukrinis diabetas; ŠKL – širdies ir kraujagyslių ligos; VT – virškinamasis traktas; NASKL – nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga; SGLT2 (angl. *Sodium-Glucose co-Transporter-2*) inhibitoriai – natrio gliukozės 2 nešiklio inhibitoriai; MTL – mažo tankio lipoproteinai; TG – trigliceridai; DTL – didelio tankio lipoproteinai.



VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekanui prof. D. Jatužiui
mf@mf.vu.lt

2023-03-18 Nr.SR- 1819
| 2023-03-15 Nr. GR-2492

ieva.rudinskaite@mf.stud.vu.lt

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentė **Ieva Rudinskaitė** rengdama mokslinį darbą „Metabolinio sindromo sąsajos su kepenų suriebėjimu“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateikto paciento duomenys. Už studentei teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė J. Badarienė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktoriaus valdymui pavaduotoja
farmacijai ir visuomenės sveikatai

Edita Kazėnaitė

M. Skardžiūtė klinikiniai.tyrimai@santa.lt

Laboratorinė medicina.
2022, t. 24, Nr. 2(92), p. 93–100.

Naujausių fizinio aktyvumo rekomendacijų laikymasis esant padidėjusiai kardiometabolinei rizikai

Jūratė Zupkauskienė¹
Ieva Rudinskaitė²
Jolita Badariene^{1,2,3}

Santrauka

Fizinė nejudra yra nepriklausomas kardiometabolinių ligų – prediabeto, antro tipo cukrinio diabeto, metabolinio sindromo ir nutukimo rizikos veiksnys. Naujausios fizinio aktyvumo (FA) rekomendacijos pateikiamos 2020 m. Pasaulio sveikatos organizacijos FA ir sėslaus gyvenimo būdo gairėse bei 2021 m. Europos kardiologų draugijos širdies ir kraujagyslių ligų prevencijos gairėse. Įrodyta, kad reguliarus FA, bent 150 min./sav. vidutinio intensyvumo arba 75 min./sav. didelio intensyvumo aerobinis FA arba vidutinio ir didelio intensyvumo FA derinys didina jautrumą insulinui, mažina hipertrigliceridemiją, arterinį kraujospūdį ir kardiometabolinę riziką.

Tikslas – apžvelgti, kaip padidėjusią kardiometabolinę riziką turintys asmenys laikosi naujausių FA rekomendacijų, ir pateikti priemones, galinčias padidinti jų FA.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Atlikta 53 mokslinių straipsnių apžvalga. Straipsnių buvo ieškoma „PubMed“, „Embase“, „ScienceDirect“, „ClinicalKey“, „Cochrane Library“ duomenų bazėse. Analizuotos tik anglų kalba skelbtos publikacijos.

Rezultatai. Remiantis apžvelgtų mokslinių publikacijų duomenimis, rekomenduojamo FA lygio nepasiekia daugiau nei pusė prediabetu, antro tipo cukriniu diabetu sergančių ar nutukimą turinčių tiriamųjų. Iš visų kardiometabolinėmis ligomis sergančių pacientų minimalaus FA rekomendacijų dažniausiai laikosi asmenys, kuriems nustatytas metabolinis sindromas. Objektiviai išmatuotas padidėjusią kardiometabolinę riziką turinčių asmenų FA lygis yra dvigubai mažesnis už FA, įvertintą pagal klausimynų atsakymus. Išskirtos aštuonios FA skatinančios grandys: specialisto priežiūra, stebėjimas ir palaikymas, elgesio keitimas, edukacinė veikla, į pacientą orientuota priežiūra, savęs valdymas, nusistatymas ir įgyvendinimo forma. Siekiant didinti padidėjusios kardiometabolinės rizikos asmenų FA, gali būti taikoma motyvacinė konsultacija, jos derinys su pozityvia psichologija, išrašomas fizinio aktyvumo „receptas“, rekomenduojami įvairūs FA rodiklius registruojantys nešiojamieji prietaisai bei išmaniosios technologijos.

Išvados. Padidėjusią kardiometabolinę riziką turintys asmenys yra fiziškai aktyvūs, tačiau jų FA lygis yra mažesnis, nei rekomenduojama gairėse. Minimalaus FA rekomendacijų nesilaiko daugiau nei pusė prediabetu, antro tipo cukriniu diabetu sergančių ar nutukimą turinčių asmenų. Įvairios FA skatinimo priemonės yra veiksmingos didinant padidėjusios kardiometabolinės rizikos asmenų FA.

Reikšminiai žodžiai: fizinis aktyvumas, prediabetas, antro tipo cukrinis diabetas, metabolinis sindromas, nutukimas, kardiometabolinė rizika, prevencija.

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Širdies ir kraujagyslių ligų klinika
Vilnius University, Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, Clinic of Cardiac and Vascular Diseases

²Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
Vilnius University, Faculty of Medicine
El. paštas: ievarudinskaite@gmail.com

³Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Kardiologijos ir angiologijos centras
Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Centre of Cardiology and Angiology

ŠIUOLAIKINIS KARDIOGENINIO ŠOKO GYDYMAS

Ieva Rudinskaitė¹, Giedrius Navickas^{2,4}, Robertas Stasys Samalavičius^{1,3,4}, Pranas Šerpytis^{1,2,3,4}

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, ²Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Širdies ir kraujagyslių ligų klinika, ³Vilniaus universitetas, Klinikinės medicinos institutas, ⁴Skubios medicinos klinika, ⁴Vilniaus universiteto Santaros klinikos

Raktažodžiai: kardiogeninis šokas, simpatomimetikai, vazopresoriai, inotropai.

Santrauka

Kardiogeninis šokas (KŠ) – tai klinikinė būklė, kuriai būdingas sumažėjęs širdies minutinis tūris, hipoperfuzija, dauginis organų nepakankamumas ir didelis mirtingumas. Ūmus miokardo infarktas yra pagrindinė KŠ priežastis, kuri sudaro apie trečdalį visų KŠ atvejų. Klinikinis KŠ apibrėžimas dažniausiai remiasi hemodinamikos kriterijais ir hipoperfuzijos požymiais. Siekiant atkurti hemodinamiką ir pagerinti organų perfuziją, KŠ gydymui skiriami vazopresoriai ir inotropai. Mokslinėje literatūroje nurodoma, kad norepinefrinas yra pirmo pasirinkimo vaistas KŠ gydymui, o esant mažam širdies minutiniam tūriui, pridedami inotropai, dažniausiai – dobutaminas ir milrinonas. Tikslas – apžvelgti 2016–2021 m. publikuotų mokslinių straipsnių, aprašančių šiuolaikinį kardiogeninio šoko gydymą, duomenis.

Metodika. Atlikta sisteminė mokslinės literatūros apžvalga. Duomenys buvo renkami PubMed, ScienceDirect, ClinicalKey, Cochrane Library duomenų bazėse. Analizei buvo naudojami viso teksto straipsniai, kurių pavadinimas, santrauka ir raktažodžiai atitiko apžvalgos tikslą. Naudojami raktažodžiai: cardiogenic shock, inotropes, vasopressors. Analizuotos tik anglų kalba skelbtos 2016–2021 m. publikacijos. Literatūros apžalgai atrinkta 19 straipsnių. Rezultatai. Esant hipotenzijai ar vazoplegijai pirmo pasirinkimo vaistas – norepinefrinas. Jei kraujospūdis normalus, skiriami inotropai. Norepinefrino skyrimas susijęs su mažesniu pacientų mirtingumu, retesnėmis aritmijomis ir rečiau išsivystančiu refrakteriniu kardiogeniniu šoku. Literatūroje nurodoma, kad norepinefrino ir levosimendano ar dobutamino kombinacija yra tinkama kardiogeninio šoko gydymui. Epinefrinas dėl α ir β adrenerginio poveikio miokardui yra mažiausiai saugus ir susijęs su didesniu mirtingumu. Dopaminas susijęs su dažnesnėmis

aritmijomis, tachikardija ir didesniu mirtingumu. Levosimendanas pasižymi teigiamu inotropiniu poveikiu ir *Tako-tsubo* kardiomiopatijos metu gali būti skiriamas kaip alternatyva katecholaminams. Šiuo metu trūksta randomizuotų, didelės apimties tyrimų, kuriuose būtų nagrinėjami skirtingi KŠ gydymo metodai.

Įvadas

Kardiogeninis šokas (KŠ) – tai klinikinė būklė, kuriai būdingas sumažėjęs širdies minutinis tūris (ŠMT), hipoperfuzija, dauginis organų nepakankamumas ir didelis mirtingumas [1]. Ūmus miokardo infarktas (ŪMI) yra pagrindinė KŠ priežastis, kuri sudaro apie trečdalį visų KŠ atvejų [2]. Literatūroje nurodoma, kad KŠ išsivysto pažeidus >40% funkcionuojančio miokardo [3]. Mechaninės komplikacijos, tokios kaip įgytas skilvelio pertvaros defektas, laisvos sienos ir papiliarinio raumens plyšimas arba disfunkcija su ūmia mitraline regurgitacija, *Tako-tsubo* kardiomiopatija yra retesnės KŠ priežastys [3–5]. KŠ diagnozuojamas, kai tenkinami visi iš išvardintų kriterijų: 1) sistolinis arterinis kraujo spaudimas (sAKS) <90 mm Hg \geq 30 min arba reikalingos farmakologinės ar/ir mechaninės sAKS palaikymo \geq 90 mm Hg priemonės, 2) klinikiniai plaučių edemos ar padidėjusio kairiojo skilvelio (KS) prisipildymo slėgio požymiai (plaučių kapiliarų pleištinis spaudimas (PKPS) >18 mm Hg, 3) yra bent vienas sutrikusios organų perfuzijos požymis: sutrikusi sąmonė, šalta, drėgna oda bei galūnės, šlapimo išsiskyrimas <30 ml/val., serumo laktato koncentracija > 2,0 mmol/l. Sumažėjęs širdies indeksas (ŠI) (\leq 2,2 L/min) yra papildomas KŠ diagnostinis kriterijus [5].

KŠ yra pagrindinė pacientų su ŪMI mirties priežastis [5]. Remiantis IABP-SHOCK II (angl. – Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II) ir kitų tyrimų duomenimis, nepaisant inotropų ir vazopresorių skyrimo, taikytos intraaortinės balioninės kontrapulsacijos, pacientų su ŪMI mirštamumas siekia apie 40–80% [5,6]. KŠ dėl platesnio miokardo pažeidimo ir greitesnės ląstelių nekrozės yra

INTENSYVIOJI TERAPIJA: MEDICINOS ISTORIJA IR INTENSYVIOS KARDIOLOGIJOS SKYRIŲ ORGANIZAVIMO PRINCIPAI

Ieva Rudinskaitė¹, Pranas Šerpytis^{1,2,3,4}

¹Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,

²Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Širdies ir kraujagyslių ligų klinika,

³Vilniaus universitetas, Klinikinės medicinos institutas, Skubios medicinos klinika,

⁴Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos

Raktažodžiai: Bjørn Ibsen, Desmond Julian, intensyvioji terapija, intensyvi kardiologija, intensyvios kardiologijos skyrius, medicinos istorija.

Santrauka

Intensyvioji terapija – tai daugiadalykė medicinos mokslo sritis apie sunkiai sergančių ar kritinės būklės pacientų gyvybės ar organų funkcijų palaikymą, kai reikalinga intensyvi priežiūra. Intensyviosios terapijos pradžia siejama su 1952 m. Kopenhagoje kilusia poliomielioto epidemija, todėl šiais metais minimos 70-osios intensyviosios terapijos metinės. Jos pradininku laikomas danų anesteziologas Bjørn Ibsen, kuris 1953 m. liepos mėn. Kommunehospitalet ligoninėje (Kopenhaga) įkūrė pirmąjį intensyviosios terapijos skyrių. Praėjus dešimtmečiui, 1964 m. britų kardiologas Desmond Julian Edinburge atidarė pirmąjį pasaulyje intensyvios kardiologijos skyrių. Straipsnyje pristatomi svarbiausi mokslo laimėjimai intensyviosios terapijos srityje, pateikiama intensyvios kardiologijos skyriaus struktūra, kriterijai bei skirstymas į tris lygius.

Įvadas

Intensyvioji terapija – tai daugiadalykė medicinos mokslo sritis apie sunkiai sergančių ar kritinės būklės pacientų gyvybės ar organų funkcijų palaikymą, kai reikalinga intensyvi priežiūra. 70-ųjų intensyviosios terapijos metinių proga prisimename reikšmingiausius intensyviosios terapijos raidos etapus bei intensyvios kardiologijos svarbą šių laikų medicinoje.

Tikslas – apžvelgti svarbiausius intensyviosios terapijos istorijos etapus ir pateikti intensyvios kardiologijos skyrių organizavimo principus.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta mokslinės literatūros paieška PubMed, ScienceDirect, ClinicalKey duomenų bazėse. Analizei buvo naudojami viso teksto tarptautiniuose recenzuojamuose mokslo leidiniuose skelbti straipsniai, kurių pavadinimas, santrauka ir raktažodžiai atitiko apžvalgos tikslą. Analizuotos anglų ir lietuvių kalbomis skelbtos 1956–2021 m. publikacijos. Literatūros apžvalgai iš viso atrinkti 32 straipsniai.

Tyrimo rezultatai

Intensyviosios terapijos istorija. Intensyviosios terapijos pradžia siejama su 1952 m. Kopenhagoje kilusia poliomielioto epidemija. Jos metu daugiau nei 300 pacientų išsivystė kvėpavimo raumenų ir bulbarinis paralyžius, o mirtingumas nuo poliomielioto siekė 85–90 procentų [1]. Tuo metu Blegdam infekcinių ligų ligoninė (Kopenhaga) turėjo tik vieną Emerson („geležiniai plaučiai“) ir šešis Cuirass tipo neigiamo slėgio ventilatorius, kurių dažniausia komplikacija – aspiracija seilėmis ir skrandžio turiniu [1–3]. Vyriausiasis ligoninės gydytojas prof. H. Lassen tikėjo, kad daugeliui poliomielioto sergančių pacientų galėtų padėti modernioje anesteziologijoje naudojami teigiamo slėgio ventilatoriai, todėl kreipėsi į Bjørn A. Ibsen (1915–2007) [3,4]. Dirbdamas anesteziologu, B. Ibsen suprato, kad poliomielioto metu išsivysčiusių inkstų nepakankamumą lemia hipoventiliacija, padidėjęs CO₂ kiekis ir acidozė, todėl pasiūlė tracheostomijos metodiką [2]. Tracheostomija (gr. trachea – gerklė + stoma – anga) – tai chirurginė procedūra, kurios metu priekinėje trachėjos sienoje, žemiau gerklų padaroma anga ir įkišamas specialus tuščiaviduris vamzdelis, leidžiantis orui patekti į kvėpavimo takus. Tuometinėje Kopenhagoje tracheostomijos buvo atliekamos jau ketverius metus [2,4]. 1952 m. rugpjūčio 27 dieną poliomielioto sergančiai mergaitei, Vivi Ebert,

ELEKTROKARDIOGRAFINIŲ IR STRUKTŪRINIŲ MIOKARDO POKYČIŲ SĄSAJOS, SERGANT DIDELIO LAIPSNIO AORTOS VOŽTUVO ANGOS STENOZE

Darbo autorė. Ieva RUDINSKAITĖ (VI kursas).

Darbo vadovė. Prof. dr. Sigita GLAVECKAITĖ, VU MF Klinikinės medicinos institutas, Širdies ir kraujagyslių ligų klinika.

Darbo konsultantė. Dr. Giedrė BALČIŪNAITĖ, VU MF Klinikinės medicinos institutas, Širdies ir kraujagyslių ligų klinika.

Darbo tikslas. Įvertinti elektrokardiografinius pokyčius, sergant didelio laipsnio aortos vožtuvo angos stenozė (AS), ir susieti šiuos požymius su struktūriniais miokardo pokyčiais.

Darbo metodika. Perspektyvinis stebėsenos tyrimas, vykdytas VUL Santaros klinikose 2018 m. lapkričio mėn. – 2021 m. kovo mėn. laikotarpiu. Tyrimas patvirtintas Vilniaus regiono biomedicininų tyrimų etikos komiteto (2018/03/16, patvirtinimo nr. 158200-18/9-1014-558). Tyrimo imtį sudarė 83 didelio laipsnio simptomine AS sergantys pacientai ($66,5 \pm 8,6$ amžiaus, 42% vyrų, aortos vožtuvo angos (AVA) indeksas – $0,44 \pm 0,1$ cm²/m², maksimalus greitis per AV – $4,8 \pm 0,6$ m/s, vidutinis AV gradientas – $57,8 \pm 16$ mmHg), kuriems, remiantis 2021 m. Europos kardiologų draugijos gydymo rekomendacijomis, indikuotas chirurginis aortos vožtuvo protezavimas (AVP). Prieš operaciją visiems pacientams atlikta širdies magnetinio rezonanso tomografija (ŠMRT) su T1 žemėlapiu bei echokardiografija su bendros išilginės deformacijos (BID) analize. Chirurginio AVP metu iš 71 paciento paimta po vieną miokardo biopsijos mėginį. Kolageno tūrio frakcija (KTF) nustatyta kiekybinės morfometrijos metodu, naudojant automatinės vaizdo analizės sistemą („PIXEL™“). Visiems pacientams prieš operaciją, bei 3 ir 12 mėn. po chirurginio AVP užrašyta elektrokardiograma (EKG). Kairiojo skilvelio (KS) hipertrofijai įvertinti apskaičiuotas Sokolow-Lyon'o voltažo kriterijus (SV1+RV5 arba V6 \geq 35 mm), įvertintas EKG kairiojo skilvelio perkrovos (EKG perkrovos, angl. *ECG strain*) požymis (≥ 1 mm ST segmento nusileidimas ir T dantelio inversija I, avL, V5-6 derivacijose). Duomenys apdoroti IBM SPSS 28.0 Version programa. Rezultatų skirtumo tarp grupių statistinis reikšmingumas nustatytas naudojant Chi-kvadratu (χ^2), Stjudento t, Mann-Whitney U testus. Atlikta logistinė regresija, koreliacijai tarp kintamųjų įvertinti apskaičiuotas Spearman'o koreliacijos koeficientas. Rezultatų skirtumas laikytas statistiškai reikšmingu, kai $p < 0,05$.

Rezultatai. Pacientams, kuriems nustatyta EKG perkrova ($n=36$, 43,4%), būdinga labiau pažengusi AS, didesnė KS masė ($p < 0,001$), didesnės smegenų natriuretino peptido (BNP) ($p < 0,001$) ir didelio jautrumo troponino koncentracijos ($p < 0,001$). Šios grupės pacientams taip pat nustatyta sumažėjusi BID ($-15,2 \pm 4,9\%$ vs $-20,1 \pm 3,8\%$, $p < 0,001$) ir KS išstūmio frakcija (KSIF) ($p < 0,001$). Palyginus natyvinio T1 reikšmes, nustatyta, kad

Electrocardiographic markers of adverse left ventricular remodeling and myocardial fibrosis in severe aortic stenosis

Giedrė Balčiūnaitė (✉ dr.giedre.balciunaite@gmail.com)

Vilnius University

Ieva Rudinskaitė

Vilnius University

Darius Palionis

Vilnius University

Justinas Besusparis

Vilnius University

Edvardas Žurauskas

Vilnius University

Nomeda Valevičienė

Vilnius University

Vilius Janušauskas

Vilnius University

Aleksejus Zorinas

Vilnius University

Kęstutis Ručinskas

Vilnius University

Peter Sogaard

Aalborg University

Sigita Glaveckaitė

Vilnius University

Research Article

Keywords: Aortic stenosis, ECG strain, myocardial fibrosis, CMR, T1 mapping

Posted Date: March 16th, 2023

DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2684326/v1>

Abstract

Background.

The optimal timing for aortic valve replacement (AVR) in aortic stenosis (AS) is still controversial and may be guided by markers of adverse left ventricular (LV) remodeling. We aim to assess electrocardiographic (ECG) strain patterns in relation to adverse LV remodeling and myocardial fibrosis.

Methods.

A total of 83 symptomatic severe AS patients (age 66.5 ± 8.6 , 42% male) scheduled for surgical AVR underwent preoperative cardiovascular magnetic resonance (CMR) with T1 mapping and echocardiography with global longitudinal strain (GLS) analysis. Collagen volume fraction (CVF) was measured in myocardial biopsies (71) sampled at the time of AVR. The 12-lead ECG was performed preoperatively and 3 and 12 months postoperatively.

Results.

ECG strain-positive patients (prevalence of 43.4%) had more severe AS, increased LV mass, higher levels of brain natriuretic peptides (BNP) and high-sensitivity troponin I, lower GLS, and lower LV ejection fraction (LVEF). Patients with ECG strain had more diffuse fibrosis, as evident by higher native T1 values (974.8 ± 33.6 ms vs 946.5 ± 28.2 ms, $p < 0.001$). ECG strain was the only predictor of increased LV mass index on multivariate regression analysis (OR = 7.10, 95% CI 1.46–34.48, $p = 0.015$). Patients with persistent ECG strain at 1 year following AVR had larger LV volumes and mass, lower GLS, lower LVEF, higher BNP levels, and more histological fibrosis (CVF 12.5% vs. 7.3%, $p = 0.009$) at baseline assessment.

Conclusion.

ECG strain is a marker of adverse structural and functional LV remodeling and interstitial myocardial fibrosis. Lack of improvement in ECG strain following AVR indicates more advanced baseline LV injury and higher levels of myocardial fibrosis.

Introduction

Aortic stenosis (AS) is characterized by progressive valve narrowing that eventually leads to aortic valve (AV) intervention in developed countries [1, 2]. Chronic left ventricular (LV) pressure overload results in progressive cardiac remodeling – adaptive LV hypertrophy initially, followed by myocyte degeneration and myocardial fibrosis [2–4]. These changes in myocardial structure ultimately result in increased myocardial stiffness and LV diastolic and systolic dysfunction, driving the transition from adaptive response to cardiac decompensation [5, 6]. The extent of LV damage is a powerful predictor of