

Термінологія, стратифікація ризику та ведення хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки на тлі ожиріння і цукрового діабету 2 типу. Огляд літератури



С. М. Ткач, В. Б. Доготар

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин
Міністерства охорони здоров'я України, Київ*

Згідно із сучасним визначенням неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) — це накопичення надлишкового жиру в печінці за відсутності вторинних причин або захворювань печінки іншої етіології. Це найпоширеніша причина захворювань печінки у світі, що тісно пов'язана із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу та ожирінням. За даними метааналізу, поширеність НАЖХП становить близько 25 % [1]. НАЖХП — це широкий спектр хворобливих станів. Більшість осіб з НАЖХП мають простий стеатоз з низьким ризиком прогресування та смертності, пов'язаної з печінкою. Наявність ЦД 2 типу може прискорити прогресування захворювання. У 10—20 % пацієнтів розвивається запальна форма, що прогресує, — неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). Останній характеризується лобулярним запаленням та балонуванням гепатоцитів і тісно пов'язаний із розвитком фіброзу, цирозу та його ускладнень, зокрема печінкової недостатності та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [2]. Попри цей великий клінічний тягар, більшість осіб живуть з недіагностованою НАЖХП, прогнозування перебігу захворювання є неточним, а ліцензованих методів лікування цієї хвороби із доведеною ефективністю немає [2].

НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ ЧИ МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ?

Відомо, що пацієнти можуть мати більше ніж один етіологічний чинник, що вражає печінку одночасно, але визначення НАЖХП потребує заперечення інших причин захворювання печінки. Тому дедалі частіше синергічний ефект множинного впливу на прогресування захворювання не враховують, велику кількість пацієнтів вилучають із клінічних досліджень у цьому напрямі, зокрема із терапевтичних випробувань, а метаболічний ризик пацієнтів може залишатися нерозпізнаним.

З огляду на наявність сильного зв'язку із метаболічним ризиком міжнародний консенсус запропонував новий термін — «жирова хвороба печінки, асоційована з метаболічними розладами», або «метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки» (МАЖХП), тобто наявність стеатозу печінки у поєднанні з одним із таких станів: надмірна маса тіла/ожиріння, ЦД 2 типу або наявність двох ознак метаболічної дисфункції чи більше [3—5]. Цей термін також передбачає, що метаболічна дисфункція може погіршити перебіг печінкової патології за наявності інших етіологічних чинників ризику (наприклад, зловживан-

ня алкоголем або вірус гепатиту С), тобто дефініція МАЖХП потребує обов'язкової наявності метаболічних чинників ризику, допускає наявність супутньої печінкової патології (алкогольна хвороба печінки та хронічний вірусний гепатит С), але її не можна використовувати у пацієнтів зі стеатозом печінки, які не відповідають метаболічним критеріям [6, 7].

Нове визначення відображує фактичне поширення хвороби у світі, а також дає змогу ідентифікувати пацієнтів з метаболічними чинниками ризику прогресування захворювання печінки, які мають гірший прогноз порівняно з особами із НАЖХП. Тому зміна визначення спричинить зміну дизайну клінічних досліджень, появу нових біомаркерів і вплине на прийняття рішення щодо лікування супутніх захворювань.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА ПРИРОДНИЙ ПЕРЕБІГ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

За оцінками, глобальна поширеність НАЖХП становить близько 25 %, але згідно із популяційними даними із чотирьох європейських баз даних первинної медичної допомоги (18 млн осіб), лише 0,7 % пацієнтів мали зареєстрований діагноз НАЖХП або НАСГ [8]. Це узгоджується з даними іншого дослідження на рівні первинної медичної допомоги, — 1,85 % та свідчить про погану діагностику та недостатню реєстрацію цього захворювання [9]. Дослідження, проведене нещодавно у Великій Британії, виявило, що стеатоз поширений серед молодих осіб. Так, 20 % осіб віком 22—26 років мали стеатоз, а 1 із 40 таких пацієнтів, за даними транзитної еластографії, — фіброз печінки [10].

Неалкогольний стеатогепатит тісно пов'язаний із розвитком фіброзу (зі стадією фіброзу, а не зі ступенем ураження гепатоцитів або запалення, що передбачають прогресування захворювання та пов'язане з цим погіршення наслідків, зокрема підвищення смертності, асоційованої з печінкою) [11, 12]. Тому клінічне завдання полягає в ідентифікації пацієнтів з фіброзом, спричиненим НАСГ, які мають вищий ризик розвитку прогресування захворювання. На жаль, НАСГ є гістологічним діагнозом і нині відсутні інструменти для диференціювання НАСГ від простого стеатозу.

Неалкогольна жирова хвороба печінки асоціюється із захворюваністю та смертністю, пов'язаними з іншими системами органів, частіше, ніж із захворюваннями печінки. Особи із переддіабетом і ЦД 2 типу за наявності НАЖХП мають вищі показники ускладнень ЦД (ниркова недостатність, прогресуван-

ня ЦД та серцево-судинні захворювання (ССЗ)) [13, 14]. Зв'язок між установленими кардіометаболічними чинниками ризику і НАЖХП підтверджують як епідеміологічні, так і клінічні дані [15]. Хоча триває дискусія щодо того, чи є захворювання печінки додатковим та незалежним ризиком розвитку ССЗ, пацієнти із НАЖХП належать до групи ризику ССЗ, тому слід застосовувати доступні інструменти стратифікації цього ризику, наприклад, шкалу QRISK3 [16].

Установлено, що НАЖХП асоціювалася з вищим ризиком захворюваності на рак (відношення шансів — 2,0, 95 % довірчий інтервал — від 1,5 до 2,9) у 4772 пацієнтів порівняно з 14441 пацієнтами контрольної групи без ожиріння, порівнянними за співвідношенням статей та віком. Відзначено найбільший ризик ГЦК, який зберігався після контролю ЦД [17]. У нещодавньому метааналізі 61 дослідження (94 636 осіб) пацієнти, в яких на тлі НАЖХП розвинулася ГЦК, були старші, мали вищий індекс маси тіла (ІМТ) та, ймовірно, метаболічні супутні захворювання порівняно з ГЦК з інших причин [18]. Загалом у 38,5 % хворих ГЦК формувалася на тлі НАЖХП без цирозу печінки порівняно із 14,6 % хворих, в яких ГЦК виникла внаслідок інших причин.

Неалкогольна жирова хвороба печінки також впливає на якість життя пацієнтів (ЯЖ), особливо на фізичну складову, з наявністю втоми та надмірної денної сонливості [19]. Особи з НАЖХП навіть без поширеного фіброзу мають нижчу ЯЖ, ніж у контрольній групі. Однак існує сильний зв'язок із тяжкістю захворювання: пацієнти із НАСГ мають знижену ЯЖ, пов'язану зі здоров'ям, порівняно з особами з простим стеатозом, а пацієнти з цирозом на тлі НАСГ — нижчу ЯЖ, пов'язану зі здоров'ям, порівняно з особами з нециротичним НАСГ [20].

ГЕНЕТИЧНИЙ РИЗИК ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНІЙ ЖИРОВІЙ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

До визначених чинників ризику НАСГ належать наявність інсулінорезистентності та метаболічного синдрому, вік, стать, дієта, етнічна приналежність. Уважають, що генетична схильність відіграє певну роль (від 20 до 70 %) [21]. Дослідження загальногеномних асоціацій (GWAS) виявили, що гени PNPLA3 і TM6SF2 асоціюються зі стеатозом, а також зі ступенем тяжкості НАСГ та стадією фіброзу, а ген PNPLA3 — також із розвитком ГЦК [22]. Нещодавно проведений великий аналіз GWAS при гістологічно підтвердженій НАЖХП показав, що міссенс-варіант у гені PYGO1, який кодує фактор транскрипції, що

сприяє Wnt-сигнальному шляху, має близьке до загальногеномного значення для розвитку стеатозу, а інтронний варіант поблизу гена LEPR, який кодує рецептор лептину, — загальногеномне значення для розвитку НАСГ [21].

Відсутність біомаркерів для НАСГ створює проблеми для проведення GWAS у популяціях, в яких не виконували біопсії печінки. Скоригована оцінка T1 (сT1) на основі магнітно-резонансної томографії (MPT) добре оцінювала тяжкість НАСГ та фіброзу печінки і в поєднанні з підвищеним вмістом ферментів печінки значною мірою була пов'язана з варіантами в генах транспортера іонів металів, таких як SLC30A10 і SLC39A8 [21].

Завдання полягає в тому, щоб на підставі нових геномних відкриттів розробити методи діагностики або визначити терапевтичні мішені при таргетній терапії. Нещодавнє широкогеномне дослідження показало, що втрата функції у варіанті HSD17B13 асоціювалася з нижчим рівнем НАСГ, хоча це не було пов'язано із простим стеатозом. Отже, HSD17B13 може бути залученим у вищу стадію НАЖХП [23]. Це відкриття сприяло розробці ARO-HSD — терапевтичного препарату, що вибірково націлюється на мРНК HSD17B13 у гепатоцитах та зменшує експресію останнього як показано у клінічних дослідженнях фази 1 і 2а [24].

КЛІНІЧНІ ІНСТРУМЕНТИ ДЛЯ СТРАТИФІКАЦІЇ РИЗИКУ

Діагноз НАЖХП зазвичай установлюють, коли надлишок жиру в печінці виявляють за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД), MPT або інших методів. Тоді клінічне завдання полягає в ідентифікації підгрупи пацієнтів із НАСГ і фіброзом, які мають підвищений ризик прогресування захворювання. Біопсія печінки може бути золотим стандартом дослідження для визначення стадії фіброзу при НАЖХП, але ця процедура є інвазивною, дорогою, асоціюється із ризиком ускладнень і, що важливо, залежить від зразка тканини та досвіду дослідника, що спричиняє велику варіабельність її результатів [25]. Клінічна оцінка або підвищений рівень трансаміназ самі по собі недостатні для виявлення фіброзу або пацієнтів із агресивнішим перебігом захворювання. Тому розроблено інші неінвазивні печінкові тести, щоб дати проксі-оцінку ризику фіброзу у пацієнтів з клінічним діагнозом НАЖХП. Цілеспрямоване дослідження на підставі гіпотез, а також масштабні ініціативи для розробки та перевірки нових біомар-

керів, такі як програма NIMBLE у США та програма LITMUS в Європейському Союзі, тривають [26].

Найпростіші тести — це тести із бальною оцінкою деяких показників, наприклад індексу фіброзу-4 (FIB-4) або індексу фіброзу НАЖХП. Іншими біомаркерами фіброзу є посилений тест на фіброз печінки (ELF) або оцінка фізичних властивостей печінки за допомогою транзиторної еластографії. Корисність цих тестів полягає у можливості стратифікації пацієнтів відповідно до ймовірності значного (стадії 2—4) або запущеного (стадії 3—4) фіброзу. Зазвичай використовують два тести послідовно: спочатку FIB-4, а потім ELF, що дає змогу стратифікувати пацієнтів із невизначеним діапазоном для направлення або на первинну медичну допомогу, або на спеціалізовану гепатологічну допомогу [27]. При проспективній оцінці такий підхід знижував частоту звернень пацієнтів зі стадіями фіброзу 0—2 до гепатолога («непотрібні направлення») на 82 %, сприяв п'ятиразовому збільшенню кількості випадків направлення до гепатолога пацієнтів із фіброзом, що прогресує, і цирозом печінки, а також триразовому збільшенню частоти виявлення випадків цирозу [27]. Європейські рекомендації рекомендують використовувати оцінку на основі аналізу крові та транзиторної еластографії [11].

Попри докази корисності для поліпшення діагностики НАЖХП, ефективність багатьох із наведених вище неінвазивних тестів для виявлення фіброзу, особливо у невідібраних групах населення з поширеним фіброзом на пізній стадії, є низькою, а на рівні первинної допомоги не визначена [28]. Нещодавно проведене популяційне дослідження в Швеції показало, що кілька неінвазивних печінкових тестів дали лише невеликі показники прогностичної цінності щодо розвитку серйозних захворювань печінки через 5 і 10 років [28]. Цікаво, що всі п'ять систем оцінки мали нижчу прогнозовану цінність у жінок порівняно з чоловіками, що свідчить, що в алгоритмах стратифікації ризиків слід урахувувати стать. Дослідження, проведене у Великій Британії, показало, що неінвазивні оцінки були менш точними у вихідців із Південної Азії незалежно від метаболічних параметрів [29].

Сучасним імперативом при розробці нових біомаркерів є зменшення високих показників невдач у клінічних випробуваннях при НАСГ порівняно з гістологічною діагностикою. Оцінка за допомогою Fibroscan-AST поєднує вимірювання жорсткості печінки за допомогою транзиторної еластогра-

фії (Fibroscan) із визначенням рівня сироваткової трансамінази для виявлення пацієнтів зі значним фіброзом і НАСГ [30]. NIS4 являє собою панель, що визначає чотири види мікроРНК, і має більшу точність порівняно з іншими методами. Хоча ці тести розроблено з метою ідентифікації популяції для клінічних випробувань, необхідно провести дослідження, щоб визначити, чи є неінвазивна стратегія (і якщо так, то яка), що може замінити гістологію як критерій залучення або кінцева точка в клінічних дослідженнях при НАСГ.

Визначення PDFF (щільність білка жирової фракції) за допомогою MPT і магнітно-резонансна протонна спектроскопія — точні методи вимірювання стеатозу печінки. Магнітно-резонансну еластографію з високою точністю можна використовувати для характеристики фіброзу та визначення його стадії [31]. Хоча MPT сама по собі не диференціює НАСГ (балонування або запалення) від простого стеатозу, MPT із залізом-сТ1 може ідентифікувати пацієнтів із запаленням печінки та фіброзом, що корелює з гістологічними особливостями НАСГ [32]. Визначення PDFF використовують як неінвазивну кінцеву точку на ранній фазі розробки лікарських препаратів. Останні дані свідчать, що зміни PDFF через 12 тиж терапії давали змогу прогнозувати відповідь на новий препарат «Ресметиром» у пацієнтів із НАСГ. Це створює потенціал для прогнозування ефективності лікування та розвитку персоналізованої медикаментозної терапії [13].

ВЕДЕННЯ ХВОРИХ

Модифікація способу життя

Зміна способу життя та поведінки є наріжним каменем лікування НАЖХП. Також міжнародні рекомендації рекомендують втрату маси тіла за допомогою комбінації дієти та фізичних вправ [11, 33]. Цю пораду наведено в останніх рекомендаціях Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL) для пацієнтів [34]. Втрата маси тіла $\geq 5\%$ асоціюється із поліпшенням жирового обміну в печінці та нормалізацією вмісту печінкових ферментів, а втрата маси тіла $\geq 7\%$ та особливо $\geq 10\%$ — з усуненням НАСГ і поліпшенням фіброзу [34].

Нещодавній систематичний огляд та метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) визначили вплив різних дієт на вміст жиру в печінці, фіброз і печінкову функцію і показали, що дієтичні втручання без фізичних вправ, зокрема середземноморська дієта, зменшує вміст жиру в печінці пацієн-

тів із НАЖХП навіть без обмеження кількості калорій [35]. Той самий аналіз показав, що гіпокалорійна дієта з переважанням ненасичених жирних кислот знижує рівень печінкових трансаміназ. У нещодавньому проведеному РКД порівнювали дієти з періодичним обмеженням кількості калорій (дієта 5:2) і низьким вмістом вуглеводів та високим вмістом жиру (LCHF) і модифікацію способу життя. Установлено, що обидві дієти перевершували модифікацію способу життя щодо зменшення стеатозу (абсолютне зниження: $-6,1$ і $-7,2\%$ відповідно проти $-3,6\%$) та маси тіла ($-7,4$ і $-7,3$ кг проти $-2,5$ кг) [36]. Доки не було різниці між двома дієтами щодо зменшення стеатозу або маси тіла, при дієті 5:2 відзначено більше поліпшення жорсткості печінки порівняно із дієтою LCHF, а також зниження рівня ліпопротеїнів низької густини, до того ж її переносили набагато краще [36].

Також приділяють увагу причинним харчовим компонентам, таким як фруктоза [37]. Споживання фруктози є відомим чинником ризику розвитку НАЖХП. Накопичується дедалі більше доказів того, що фруктоза є рушійною силою в патогенезі НАЖХП. Більшість фруктози очищується при першому проходженні крізь печінку шляхом фосфорилування за участю ферменту кетогексокінази (КНК). Нещодавнє дослідження оцінило відповідь на інгібування КНК у мишей, культурах людських клітин і тканини печінки людини [38]. Установлено, що інгібування КНК поліпшує стеатоз, фіброз та запалення, визначаючи потенційну терапевтичну ціль.

Настанова EASL для пацієнтів із НАЖХП рекомендує займатися фізичними вправами середньої інтенсивності принаймні 150 хв на тиждень, зокрема використовуючи поєднання аеробіки та силових тренувань [34]. Дані метааналізу демонструють, що фізична активність знижує вміст внутрішньопечінкових ліпідів і маркерів гепатоцелюлярного ураження, навіть за відсутності втрати маси тіла [39]. Загалом дослідження не виявили різниці за користю між аеробікою та силовими вправами.

Баріатрична або метаболічна хірургія призводить до значного зниження маси тіла і поліпшення метаболічних показників. У великій когорті (2057) пацієнтів, які перенесли баріатричну хірургію, була нижчою частота нових випадків НАСГ (6 і 10%) та ГЦК (0,05 і 0,34%) при медіані спостереження — 7,1 року порівняно із морбідним ожирінням у пацієнтів, які не перенесли операції [40]. У 180 пацієнтів із НАСГ, які перебували під спостереженням протягом 5 років після баріатричної операції, НАСГ зник без погіршення

фіброзу у 84 % випадків, фіброз зменшився — у 70 %, причому це зменшення було прогресивним, починаючи з першого року після операції, і тривало протягом наступних 5 років [41]. Хоча дані РКД на користь використання хірургії як методу лікування НАСГ нині недоступні (хоча дослідження тривають), є частка пацієнтів, в яких слід розглянути можливість хірургічного втручання за встановленими показаннями. Однак до операції для збільшення безпечності необхідно точно оцінити стадію захворювання печінки і, якщо фіброз прогресує або цього не можна заперечити, слід шукати ознаки цирозу печінки, такі як портальна гіпертензія та декомпенсація, коли користь операції сумнівна, а ризик великий.

Управління серцево-судинним ризиком

З огляду на наявність зв'язку між НАЖХП і ССЗ клініцисти мають прагнути стратифікувати ризик ССЗ для всіх пацієнтів із НАЖХП, використовуючи наявні інструменти (QRISK3). Оптимізація цих чинників ризику може передбачати контроль артеріального тиску, ЦД і рівня ліпідів, а також втручання у спосіб життя для досягнення зниження маси тіла та відмову від тютюнокуріння. У нещодавньому дослідженні продемонстровано, що команда за участю гепатологів, ендокринологів та суміжних фахівців, зокрема експертів з дієти та способу життя, є клінічно ефективною для ведення пацієнтів з НАЖХП [42].

Медикаментозне лікування

Нині немає ліцензованих препаратів для лікування НАСГ, але деякі клініцисти розглядають незатверджені для лікування препарати, такі як вітамін Е або піоглітазон (за результатами випробування PIVENS65 і керівництва NICE) [43]. Багато лікарських препаратів перебувають на стадії розробки. Для пізнішої стадії клінічних випробувань регулятори схвалили гістологічні критерії залучення та кінцеві точки (розрішення НАСГ без погіршення фіброзу та/або поліпшення фіброзу на одну стадію або більше без погіршення НАСГ) зазвичай через 12—18 міс лікування.

Значна кількість випробувань не показала ефективності препаратів у пізню фазу, зокрема елафібринору, ценікрівіроку, симтузумабу, селонсертибу, воліксибату і альдаферміну. За даними метааналізу, можливим поясненням є вибір препарату, неоднорідність НАСГ, дизайн дослідження та високий рівень відповіді на плацебо (до 25 % зниження активності НАЖХП на 2 або більше пунктів) [44]. Часовий інтервал для гістологічного дослідження

також може бути занадто коротким, щоб установити регресування фіброзу, особливо на клінічно значущих пізніх стадіях (F3–F4).

Декілька препаратів нині проходять фазу III випробувань. Обетихолева кислота, агоніст фарнезоїдних X рецепторів, залучена у регуляцію жовчних кислот і метаболізм, показала ефективність у дослідженні II фази, а проміжний аналіз у дослідженні III фази (n = 931) продемонстрував значне поліпшення фіброзу при її прийомі у дозі 25 мг/добу у пацієнтів із НАСГ і значним фіброзом [45]. Хоча вторинна кінцева точка гістологічного поліпшення особливостей НАСГ не була досягнута, ретроспективний аналіз показав значно вищу швидкість розрішення НАСГ за оцінкою патолога при прийомі лише 25 мг обетихолевої кислоти порівняно із плацебо. Однак при прийомі обетихолевої кислоти у дозі 25 мг 51 % пацієнтів повідомили про свербіж, а вміст холестерину ліпопротеїнів низької густини підвищувався при її прийомі у дозах 10 і 25 мг.

PPAR (рецептори, що активуються проліфератором пероксисом) — це ядерні рецептори з ключовими регуляторними функціями щодо метаболізму, запалення і фіброгенезу. У фазі дослідження IIb у 247 пацієнтів, які отримували пан-PPAR-агоніст «Ланіфібранор», зафіксовано поліпшення НАСГ за зниженням принаймні на 2 бали при оцінці за системою SAF-A (частина системи оцінки стеатозу, активності, фіброзу) без погіршення фіброзу порівняно із плацебо (55 та 33 %) [46].

Ресметиром — це селективний агоніст β -рецептора гормонів щитоподібної залози, який посилює метаболізм жиру в печінці і зменшує ліпотоксичність [47]. Дослідження II фази (n = 125) продемонстрували зменшення жиру в печінці через 12 тиж його прийому (на 32,9 порівняно з 10,4 %) і 36 тиж (на 37,3 порівняно з 8,5 %) у пацієнтів із НАСГ. Тривають випробування III фази.

Фаза II дослідження LEAN (n = 52) оцінювала використання ліраглутиду порівняно із плацебо при НАСГ. Установлено більшу втрату маси тіла (5,5 % проти 0,7 %) і поліпшення НАСГ (39 % проти 9 %) в осіб, які його отримували [48]. Проте учасники відновили значну масу тіла через 3 міс після припинення лікування. Використання семаглутиду, іншого агоніста рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) із більшими метаболічними ефектами, оцінено у 320 осіб із НАСГ. Виявлено 12,5 % втрати маси тіла при найвищій дозі порівняно з менш ніж 1 % втратою маси тіла в групі плацебо, а також роз-

рішення НАСГ у 59 і 17 % пацієнтів, відповідно, але без будь-якого значного поліпшення фіброзу [49].

Низка препаратів, які поліпшують метаболізм, перебувають на стадії розробки або застосовуються у клініці в осіб із ЦД 2 типу. Так, у фазі II дослідження у 316 пацієнтів із ЦД 2 типу подвійний глюкозо-залежний інсулінотропний поліпептид (GIP) і агоніст рецепторів GLP-1 тирзепатид у високій дозі (15 мг один раз на тиждень) протягом 28 тиж сприяв значному зниженню рівня пов'язаних із НАСГ біомаркерів (трансамінази, K-18 і Про-С3) [50]. Емпагліфлозин — інгібітор натрій-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2) зменшував вміст жиру в печінці [51].

У вивченні ефективності нових лікарських препаратів чітка майбутня стратегія лікування не розроблена. Важливими є питання, чи будуть відбирати пацієнтів для терапії на основі гістологічних або неінвазивних параметрів, на якій стадії захворювання мають отримувати пацієнти терапію, чи є комбінована терапія ефективніша за монотерапію. Потребують подальшого вивчення предиктори відповіді на лікування, тривалість терапії та припинення лікування.

ВИСНОВКИ

Неалкогольна жирова хвороба печінки — це поширений стан, пов'язаний зі значним ураженням печінки та підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань і раку. Дослідження спрямовані на краще розуміння епідеміології, вдосконалення діагностики та лікування НАЖХП. З'явилися нові біомаркери та стратегії лікування. Потребує дослідження питання, як і в яких пацієнтів застосовувати ці досягнення, як оцінити їхню ефективність. Крім того, нові досягнення будуть реалізовані на тлі еволюції лікування для багатьох супутніх захворювань, з якими живуть пацієнти із НАСГ.

Конфлікту інтересів немає.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;15(1):11-20. doi: 10.1038/nrgastro.2017.109. Epub 2017 Sep 20. PMID: 28930295.
2. Spiers J, Brindley J, Li W, Alazawi W. What's new in non-alcoholic fatty liver disease? *Frontline Gastroenterology*. 2022;13:102-8. doi:10.1136/flgastro-2022-102122.
3. Geier A, Tiniakos D, Denk H, Trauner M. From the origin of NASH to the future of metabolic fatty liver disease. *Gut*. 2021;70:1570-9. doi:10.1136/gutjnl-2020-323202.
4. Wai-Sun Wong V, Kanwal F. On the proposed definition of metabolic-associated fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 May;19(5):865-70. doi: 10.1016/j.cgh.2021.01.017. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33453398.
5. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020 May;158(7):1999-2014.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312. Epub 2020 Feb 8. PMID: 32044314.
6. Elsam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020 Jul;73(1):202-9. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32278004.
7. Kim D, Koryn P, Sandhu KK, Dennis BB, Cheung AC, Ahmed A. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease is associated with increased all-cause mortality in the United States. *J Hepatol*. 2021 Dec;75(6):1284-91. doi: 10.1016/j.jhep.2021.07.035. Epub 2021 Aug 8. PMID: 34380057.
8. Alexander M, Loomis AK, van der Lei J, Duarte-Salles T, Prieto-Alhambra D, Ansell D, Pasqua A, Lapi F, Rijnbeek P, Mosseveld M, Waterworth DM, Kendrick S, Sattar N, Alazawi W. Risks and clinical predictors of cirrhosis and hepatocellular carcinoma diagnoses in adults with diagnosed NAFLD: real-world study of 18 million patients in four European cohorts. *BMC Med*. 2019 May 20;17(1):95. doi: 10.1186/s12916-019-1321-x. PMID: 31104631; PMCID: PMC6526616.
9. Alexander M, Loomis AK, Fairburn-Beech J, et al. Real-world data reveal a diagnostic gap in non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med*. 2018 Aug 13;16(1):130. doi: 10.1186/s12916-018-1103-x. PMID: 30099968; PMCID: PMC6088429.
10. Abeysekera KWM, Fernandes GS, Hammerton G, et al. Prevalence of steatosis and fibrosis in young adults in the UK: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar;5(3):295-305. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30419-4. Epub 2020 Jan 15. PMID: 31954687; PMCID: PMC7026693.
11. 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 Jun;64(6):1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27062661.
12. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Hultcrantz R, Kechagias S. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol*. 2017 Dec;67(6):1265-73. doi: 10.1016/j.jhep.2017.07.027. Epub 2017 Aug 10. PMID: 28803953.
13. Wagner R, Heni M, Tabák AG, et al. Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes. *Nat Med*. 2021 Jan;27(1):49-57. doi: 10.1038/s41591-020-1116-9. Epub 2021 Jan 4. PMID: 33398163.
14. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 May;6(5):361-9. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30051-2. Epub 2018 Mar 5. PMID: 29503172.
15. Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut*. 2020 Sep;69(9):1691-705. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320622. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32321858.

16. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ*. 2017;357:j2099. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2099>.
17. Allen AM, Hicks SB, Mara KC, Larson JJ, Therneau TM. The risk of incident extrahepatic cancers is higher in non-alcoholic fatty liver disease than obesity — A longitudinal cohort study. *J Hepatol*. 2019 Dec;71(6):1229-36. doi: 10.1016/j.jhep.2019.08.018. Epub 2019 Aug 27. PMID: 31470068; PMCID: PMC6921701.
18. Tan DJH, Ng CH, Lin SY, et al. Clinical characteristics, surveillance, treatment allocation, and outcomes of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2022 Apr;23(4):521-30. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00078-X. Epub 2022 Mar 4. PMID: 35255263; PMCID: PMC9718369.
19. Li W, Kadler BK, Brindley JH, et al. The contribution of daytime sleepiness to impaired quality of life in NAFLD in an ethnically diverse population. *Sci Rep*. 2022 Mar 24;12(1):5123. doi: 10.1038/s41598-022-08358-y. PMID: 35332193; PMCID: PMC8948283.
20. McSweeney L, Breckons M, Fattakhova G, et al. Health-related quality of life and patient-reported outcome measures in NASH-related cirrhosis. *JHEP Rep*. 2020 Mar 6;2(3):100099. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100099. PMID: 32435754; PMCID: PMC7229498.
21. Eslam M, George J. Genetic contributions to NAFLD: leveraging shared genetics to uncover systems biology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jan;17(1):40-52. doi: 10.1038/s41575-019-0212-0. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31641249.
22. Anstee QM, Darlay R, Cockell S, Meroni M, Govaere O, Tiniakos D, Burt AD, et al.; EPoS Consortium Investigators. Genome-wide association study of non-alcoholic fatty liver and steatohepatitis in a histologically characterised cohort. *J Hepatol*. 2020 Sep;73(3):505-15. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.003. Epub 2020 Apr 13. Erratum in: *J Hepatol*. 2021 Mar 4; Erratum in: *J Hepatol*. 2023 May;78(5):1085-1086. PMID: 32298765.
23. Abul-Husn NS, Cheng X, Li AH, et al. A protein-truncating HSD17B13 variant and protection from chronic liver disease. *N Engl J Med*. 2018;378:1096-106. DOI: 10.1056/NEJMoa1712191.
24. Zhang HB, Su W, Xu H, Zhang XY, Guan YF. HSD17B13: A potential therapeutic target for NAFLD. *Front Mol Biosci*. 2022 Jan 7;8:824776. doi: 10.3389/fmolb.2021.824776. PMID: 35071330; PMCID: PMC8776652.
25. Davison BA, Harrison SA, Cotter G, et al. Suboptimal reliability of liver biopsy evaluation has implications for randomized clinical trials. *J Hepatol*. 2020 Dec;73(6):1322-32. doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.025. Epub 2020 Jun 28. PMID: 32610115.
26. Sanyal AJ, Shankar SS, Calle RA, et al. Non-invasive biomarkers of non-alcoholic steatohepatitis: the FNIH NIMBLE project. *Nat Med*. 2022 Mar;28(3):430-2. doi: 10.1038/s41591-021-01652-8. PMID: 35145308; PMCID: PMC9588405.
27. Srivastava A, Gailer R, Tanwar S, et al. Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2019 Aug;71(2):371-8. doi: 10.1016/j.jhep.2019.03.033. Epub 2019 Apr 6. PMID: 30965069.
28. Hagström H, Talbäck M, Andreasson A, Walldius G, Hammar N. Ability of noninvasive scoring systems to identify individuals in the population at risk for severe liver disease. *Gastroenterology*. 2020 Jan;158(1):200-14. doi: 10.1053/j.gastro.2019.09.008. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31563624.
29. De Silva S, Li W, Kemos P, et al. Non-invasive markers of liver fibrosis in fatty liver disease are unreliable in people of South Asian descent. *Frontline Gastroenterol* 2018;9:115-21. <http://dx.doi.org/10.1136/flgastro-2017-100865>.
30. Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Apr;5(4):362-73. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30383-8. Epub 2020 Feb 3. Erratum in: *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Apr;5(4):e3. PMID: 32027858; PMCID: PMC7066580.
31. Singh S, Venkatesh SK, Loomba R, et al. Magnetic resonance elastography for staging liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: a diagnostic accuracy systematic review and individual participant data pooled analysis. *Eur Radiol*. 2016 May;26(5):1431-40. doi: 10.1007/s00330-015-3949-z. Epub 2015 Aug 28. PMID: 26314479; PMCID: PMC5051267.
32. Dennis A, Kelly MD, Fernandes C, et al. Correlations between MRI biomarkers PDFF and cT1 with histopathological features of non-alcoholic steatohepatitis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jan 27;11:575843. doi: 10.3389/fendo.2020.575843. PMID: .
33. Nice guidance. non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): assessment and management NICE guideline [NG49] 2016 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng49>.
34. Francque SM, Marchesini G, Kautz A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. *JHEP Rep*. 2021 Sep 17;3(5):100322. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100322. PMID: 34693236; PMCID: PMC8514420.
35. Houttu V, Csader S, Nieuwdorp M, Holleboom AG, Schwab U. Dietary interventions in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Nutr*. 2021 Jul 22;8:716783. doi: 10.3389/fnut.2021.716783. PMID: 34368214; PMCID: PMC8339374.
36. Holmer M, Lindqvist C, Petersson S, et al. Treatment of NAFLD with intermittent calorie restriction or low-carb high-fat diet — a randomised controlled trial. *JHEP Rep*. 2021 Feb 17;3(3):100256. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100256. PMID: 33898960; PMCID: PMC8059083.
37. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008 Jun;48(6):993-9. doi: 10.1016/j.jhep.2008.02.011. Epub 2008 Mar 10. PMID: 18395287; PMCID: PMC2423467.
38. Shepherd EL, Saborano R, Northall E, et al. Ketohexokinase inhibition improves NASH by reducing fructose-induced steatosis and fibrogenesis. *JHEP Rep*. 2020 Nov 20;3(2):100217. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100217. PMID: 33490936; PMCID: PMC7807164.
39. Katsagoni CN, Georgoulis M, Papatheodoridis GV, Panagiotakos DB, Kontogianni MD. Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Metabolism*. 2017 Mar;68:119-32. doi: 10.1016/j.metabol.2016.12.006. Epub 2016 Dec 16. PMID: 28183444.

40. Kwak M, Mehaffey JH, Hawkins RB, Hsu A, Schirmer B, Hallowell PT. Bariatric surgery is associated with reduction in non-alcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma: A propensity matched analysis. *Am J Surg*. 2020 Mar;219(3):504-7. doi: 10.1016/j.amjsurg.2019.09.006. Epub 2019 Sep 16. PMID: 31575419.
41. Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji LC, et al. Bariatric surgery provides long-term resolution of nonalcoholic steatohepatitis and regression of fibrosis. *Gastroenterology*. 2020 Oct;159(4):1290-301.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.006. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32553765.
42. Moolla A, Motohashi K, Marjot T, et al. A multidisciplinary approach to the management of NAFLD is associated with improvement in markers of liver and cardio-metabolic health. *Frontline Gastroenterol*. 2019 Oct;10(4):337-46. doi: 10.1136/flgastro-2018-101155. Epub 2019 Apr 30. PMID: 31682643; PMCID: PMC6788125.
43. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, Neuschwander-Tetri BA, et al.; NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010 May 6;362(18):1675-85. doi: 10.1056/NEJMoa0907929. Epub 2010 Apr 28. PMID: 20427778; PMCID: PMC2928471.
44. Han MAT, Altayar O, Hamdeh S, et al. Rates of and factors associated with placebo response in trials of pharmacotherapies for nonalcoholic steatohepatitis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Mar;17(4):616-29.e26. doi: 10.1016/j.cgh.2018.06.011. Epub 2018 Jun 18. PMID: 29913275.
45. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394:2184-96. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33041-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33041-7).
46. Francque SM, Bedossa P, Ratziu V, et al. A randomized, controlled trial of the pan-PPAR agonist Lanifibranor in NASH. *N Engl J Med* 2021;385:1547-58. DOI: 10.1056/NEJMoa2036205.
47. Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, et al. Resmetirum (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2019 Nov 30;394(10213):2012-24. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32517-6. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31727409.
48. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, Hazlehurst JM, Guo K; LEAN trial team; Abouda G, Aldersley MA, Stocken D, Gough SC, Tomlinson JW, Brown RM, Hübscher SG, Newsome PN. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016 Feb 13;387(10019):679-90. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X. Epub 2015 Nov 20. PMID: 26608256.
49. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanou T, Ratziu V, Sanyal AJ, et al.; NN9931-4296 Investigators. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021 Mar 25;384(12):1113-24. doi: 10.1056/NEJMoa2028395. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33185364.
50. Hartman ML, Sanyal AJ, Loomba R, et al. Effects of novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide on biomarkers of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2020 Jun;43(6):1352-5. doi: 10.2337/dc19-1892. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32291277; PMCID: PMC7245348.
51. Kahl S, Gancheva S, Straßburger K, et al. Empagliflozin effectively lowers liver fat content in well-controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, phase 4, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2020 Feb;43(2):298-305. doi: 10.2337/dc19-0641. Epub 2019 Sep 20. PMID: 31540903.

РЕЗЮМЕ

Згідно із сучасним визначенням неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) — це накопичення надлишкового жиру в печінці за відсутності вторинних причин або захворювань печінки іншої етіології. Це найпоширеніша причина захворювань печінки у світі (близько 25 %), тісно пов'язана із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу та ожирінням. З огляду на тісний зв'язок із метаболічним ризиком міжнародний консенсус запропонував новий термін — «жирова хвороба печінки, асоційована з метаболічними розладами», або «метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки», тобто наявність стеатозу печінки у поєднанні з одним із таких станів: надмірна маса тіла/ожиріння, ЦД 2 типу, наявність двох або більше ознак метаболічної дисфункції. Цей термін також передбачає, що метаболічна дисфункція може погіршити перебіг печінкової патології за наявності інших етіологічних чинників ризику (зловживання алкоголем або вірус гепатиту С). Неалкогольна жирова хвороба печінки асоціюється із захворюваністю та смертністю, пов'язаною з іншими системами органів, частіше, ніж із захворюваннями печінки. Особи із переддіабетом і ЦД 2 типу за наявності НАЖХП мають вищі показники ускладнень ЦД (ниркова недостатність, прогресування ЦД та серцево-судинні захворювання). Неалкогольна жирова хвороба печінки асоціюється з вищим ризиком захворюваності на рак та значною мірою впливає на якість життя пацієнтів, особливо на фізичну складову, з наявністю втомити та надмірної денної сонливості.

Діагноз НАЖХП зазвичай встановлюють, коли надлишок жиру в печінці виявляють за допомогою ультразвукового дослідження, магнітно-резонансної томографії або інших методів. Тоді клінічне завдання полягає в ідентифікації підгруп пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) і фіброзом, які мають підвищений ризик прогресування захворювання. Найпростішими неінвазивними тестами визначення фіброзу є індекс фіброзу-4 (FIB-4) або індекс фіброзу НАЖХП. Іншими біомаркерами фіброзу є посилений тест на фіброз печінки (ELF) або оцінка фізичних влас-

тивостей печінки за допомогою транзиторної еластографії. Зміна способу життя та поведінки є наріжним каменем лікування НАЖХП. Також міжнародні рекомендації рекомендують втрату маси тіла за допомогою комбінації дієти та фізичних вправ.

Нині відсутні ліцензовані препарати для лікування НАСГ, але деякі клініцисти розглядають незатверджені для лікування препарати, такі як вітамін Е або піоглітазон. Значна кількість випробувань не показала ефективності препаратів у пізню фазу, зокрема елафібринору, ценікрівіроку, симтузумабу, селонсертибу, воліксибату і альдаферміну. Обнадійливі дані отримані при вивченні ефективності у разі НАСГ обетихолевої кислоти, ресметирому, ланіфібранору, ліраглутиду, семаглутиду, тирзепатиду та емплагліфлозину. Баріатрична хірургія сприяє значному зниженню маси тіла, поліпшення метаболічних показників і може розглядатися як метод лікування НАСГ при ожирінні.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, цукровий діабет, ожиріння, стратифікація ризику, діагностика та лікування.

ABSTRACT

Terminology, risk stratification and management of patients with non-alcoholic fatty liver disease with obesity and type 2 diabetes mellitus. Review

S. M. Tkach, V. B. Dogotar

*Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery,
Transplantation of Endocrine Organs and Tissues
of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv*

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is currently defined as the accumulation of excess fat in the liver in the absence of secondary causes or liver diseases of other etiology. It is the most common cause of liver disease worldwide (affecting about 25 % of the population), closely related to type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity. Recognizing the close relationship with metabolic risk, international consensus has proposed a new term — «metabolic disorder-associated fatty liver disease» or «metabolic-associated fatty liver disease» (MAFLD), which is defined as the presence of hepatic steatosis plus one of the following conditions: over-

weight/obesity, T2DM, or presence of two or more signs of metabolic dysfunction. The term also implies that existing metabolic dysfunction may worsen the course of liver disease in the presence of other etiologic risk factors, such as, for example, alcohol abuse or hepatitis C virus. NAFLD is associated with morbidity and mortality associated with other organ systems, even more frequently than liver diseases. People with prediabetes and T2DM in case of NAFLD presence, have higher rates of diabetes complications, including kidney failure, progression of diabetes, and cardiovascular disease. NAFLD is associated with a higher risk of cancer and significantly affects the quality of life of patients, especially the physical component with the presence of fatigue and excessive daytime sleepiness. NAFLD is usually diagnosed when excess fat in the liver is demonstrated by ultrasound, magnetic resonance imaging, or other methods. The clinical challenge then is to identify subgroups of patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and fibrosis who are at increased risk of disease progression. The simplest non-invasive tests for fibrosis are Fibrosis Index-4 (FIB-4) or NAFLD Fibrosis Index. Other fibrosis biomarkers include the enhanced liver fibrosis test (ELF) or assessment of physical properties of the liver using transient elastography. Lifestyle and behavioral changes are the cornerstone of NAFLD treatment. International guidelines also recommend weight loss through a combination of diet and exercise.

Currently, there are no licensed drugs for the treatment of NASH, but some clinicians consider unapproved drugs such as vitamin E or pioglitazone. A significant number of trials failed to show efficacy in late-phase studies, including trials of elafibrinor, cenicriviroc, simtuzumab, selonsertib, volixibat, and aldafermin. Encouraging data have been obtained when studying the efficacy of obeticholic acid, resmetirom, lanifibranor, liraglutide, semaglutide, tirzepatide, and empagliflozin in NASH. Bariatric surgery promoted the significant weight loss, improved metabolic parameters, and can also be considered as a treatment method for NAFLD at obesity.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, diabetes mellitus, obesity, risk stratification, diagnosis and treatment.

Дата надходження до редакції 21.02.2022 р.

Дата рецензування 31.03.2023 р.

Дата підписання статті до друку 08.05.2023 р.