

# Сърдечно-съдов риск и маркери за субклинична атеросклероза при неалкохолна стеатозна болест

Д-р Рая Иванова<sup>1</sup>, г-р Мариана Господинова<sup>1</sup>, доц. Юлия Петрова<sup>2</sup>, г-р Жейна Чернева<sup>1</sup>, доц. Асен Алексиев<sup>3</sup>, проф. Стефан Денчев<sup>1</sup>, проф. Людмила Матеева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет, София

<sup>2</sup>Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет, София

<sup>3</sup>Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, Медицински университет, София

## Резюме

През последните години интензивно се проучва ролята на неалкохолната стеатозна болест (НАСБ) като нов рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания (ССЗ).

**Цел:** Оценихме честотата и характеризирахме промените в кардиометаболитните и възпалителните рискови фактори, дебелината на интима-медиа на каротидните артерии (ДИМК) и ендотелната функция при пациенти с НАСБ без известно ССЗ.

**Материал и методи:** В проучването са включени 403 пациенти с НАСБ и здрави контроли (ЗК) без стеатоза (n=241) в млада и средна възраст. В допълнение на стандартните клинични и лабораторни изследвания, изследвахме инсулин, липопротеин (а), hs-CRP, фибриноген, феритин, IL-6, TNF-α и определихме индекса на стеатозата, FRS и SCORE, ДИМК (80 НАСБ, 40 ЗК) и кръвоток-медиираната вазодилатация на брахиалната артерия (КМВД, 30 НАСБ).

**Резултати:** НАСБ е независимо свързана с повишена честота и степен на отклонения на всички метаболитни (OR от 4.1 до 21.3) и възпалителни рискови фактори за развитие на ССЗ, на първо място абдоминално затлъстяване, инсулинова резистентност, атерогенна дислипидемия и повишен hs-CRP (p<0.05–0.001). Те се наблюдават още в млада възраст. Нарастват с възрастта наличието на затлъстяване или захарен диабет тип 2, както и при по-тежки морфологични промени. Стойностите на FRS и SCORE съответстваха най-често на категорията нисък сърдечно-съдов риск (ССР). Честотата на задебелена ИМК, коригирана според възрастта при НАСБ, бе 73%, а на намалена КМВД – 13%.

**Заключение:** НАСБ може самостоятелно да предскаже наличието или появата в бъдеще на ССЗ – независим сърдечно-съдов рисков фактор. При всеки пациент с НАСБ е необходима ранна оценка и корекция на всички сърдечно-съдови рискови фактори и промени.

**Ключови думи:** неалкохолна стеатозна болест, кардиометаболитен риск, възпалителни маркери, субклинична атеросклероза

## Cardiovascular risk and markers for subclinical atherosclerosis in nonalcoholic fatty liver disease

Raya Ivanova<sup>1</sup>, Mariana Gospodinova<sup>1</sup>, Julia Petrova<sup>2</sup>, Jeina Cherneva<sup>1</sup>, Assen Alexiev<sup>3</sup>, Stefan Denchev<sup>1</sup>, Lyudmila Mateva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Cardiology, UMHAT „Alexandrovska“, Medical University of Sofia

<sup>2</sup>Clinic of Neurology, UMHAT „Alexandrovska“, Medical University of Sofia

<sup>3</sup>Clinic of gastroenterology, UMHAT „St. Ivan Rilski“, Medical University of Sofia

### Abstract

*In last years the role of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) as a new risk factor for cardiovascular diseases (CVD) is studied intensively. We aimed to evaluate the frequency and to characterize the changes in cardiometabolic and inflammatory risk factors as well as carotid intima-media thickness (c-IMT) and endothelial function in patients with NAFLD without known CVD.*

**Material and methods:** *In this study 403 patients with NAFLD and healthy controls (HC, n=241) without steatosis were included, all of them young and middle aged. In addition to standard clinical and laboratory investigations, we evaluated serum levels of insulin, lipoprotein/ Lp (a), hs CRP, fibrinogen, ferritin, IL-6, anti-TNF alpha; fatty liver index (FLI), FRS and SCORE, c-IMT (80 NAFLD, 40 HC), and flow-mediated dilatation (FMD%) of brachial artery (30 NAFLD).*

**Results:** *In NAFLD there were more frequent and more severe changes in all metabolic (OR 4.1 to 21.3) and inflammatory risk factors for CVD, but the most often abdominal obesity, insulin resistance, atherogenic dyslipidemia and hs-CRP ( $p < 0.05-0.0001$ ). They are present yet in young aged patients but increased with age and in presence of obesity, type 2 DM and advanced morphologic changes. The values of FRS and SCORE corresponded more often to low risk category. The frequency of increased c-IMT according to age was 73% and that of decreased FMD – 13%.*

**Conclusions:** *NAFLD can predict independently the presence or future development of CVD – it is an independent cardiovascular risk factor. All patients with NAFLD are needed of early cardiovascular risk stratification and aggressive treatment and control of underlying cardiovascular risk factors.*

**Key words:** *noalcoholic fatty liver disease, cardiometabolic risk, inflammatory markers, markers of subclinical atherosclerosis*

През последните години интересът към двустранната връзката между сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) и НАСБ нараства непрекъснато. Това се дължи, от една страна, на непрекъснато увеличаващата се честота на НАСБ, в частност неалкохолния стеатозен хепатит (НАСХ), и свързаната с тях повишена сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност<sup>3-6, 13-15</sup>. НАСБ е независим рисков фактор за изява на метаболитен синдром (МС) и захарен диабет (ЗД) тип 2. Въпреки многобройните научни изследвания, обсъждащи връзката на НАСБ с по-ранна атеросклероза и риск от исхемична болест на сърцето (ИБС) или мозъчно-съдова болест, все още редица клинично важни проблеми относно честотата, спектъра на промени, диагнозата, профилактиката и лечението остават нерешени.

### Цел

Целта на настоящото проучване бе да определим честотата и да характеризираме метаболитните промени, свързани с повишен сърдечно-съдов риск; да оценим промените във възпалителните белтъци, дебелината на интима-медия на каро-

тидните артерии (ИМДК) и ендотелната функция и връзката им с метаболитните промени при пациенти с НАСБ без диагностицирано ССЗ.

### Материал и методи

В проучването са включени общо 644 лица, изследвани и лекувани в Клиниката по гастроентерология към УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“ и Клиниката по кардиология към УМБАЛ „Александровска“, МУ – София, разпределени в две основни групи: 1. НАСБ група – 403 пациенти (мъже – 262, жени – 141;  $43.99 \pm 11.32$  г., от 18 до 65 год., млада възраст – 53%, средна възраст – 47%). Първична НАСБ приехме на базата на ехографски белези за стеатоза на черния дроб у лица, които консумират абсолютен алкохол до 30 г дневно за мъжете и 20 г дневно за жените при изключена друга причина за чернодробно заболяване, отрицателни серологични маркери за вирусен хепатит В и С. В 141 от случаите диагнозата е и хистологично доказана (21 с неалкохолна стеатоза – НАС, 120 с НАСХ, от тях 93 с фиброза). 2. Здрави контроли (ЗК) – 241 лица, скринирани за участие в клинични проучвания като здрави добровол-

ци (154 – мъже, 87 – жени;  $42.8 \pm 14.27$  г., от 18 до 65 год., млада възраст – 54%). Всички контролни лица нямат анамнестични, физикални, лабораторни, серологични, ЕКГ и ехографски данни за настоящи или минали заболявания на черния дроб и жлъчната система, включително стеатоза, ССЗ, ЗД и други значими заболявания, бременност, прием на медикаменти и токсични вещества, вкл. абсолютен алкохол над 20 г дневно.

Серумните нива на IL-6 и TNF- $\alpha$  определихме при 119 болни с НАСБ и 30 от ЗК, а липопротеин (а) – при 80 от пациентите с НАСБ. ИМДК определихме ехографски при 120 лица: 80 с НАСБ и 40 ЗК, а кръвоток-медираната вазодилатация (КМВД) на брахиалната артерия – при 30 болни с НАСБ.

Проведохме стандартни и специализирани изследвания за диагноза и диференциална диагноза на чернодробното заболяване и оценка на ССР, вкл. липиди Lp (a), C-реактивен протеин (hs CRP), фибриноген, феритин, серумни IL-6 и TNF- $\alpha$  (ELISA метод); стандартен ОГТТ, серумен инсулин (на гладно и по време на ОГТТ, ECLIA метод). Допълнително изчислихме чернодробния стеатозен индекс (Fatty Liver Index) –  $FLI = [e^{0.953 \cdot \log_e(\text{триглицериди})} + 0.139 \cdot \text{ИТМ} + 0.718 \cdot \log_e(\text{ГТТ}) + 0.053 \cdot \text{коремна обиколка} - 15.745] / (1 + e^{0.953 \cdot \log_e(\text{триглицериди})} + 0.139 \cdot \text{ИТМ} + 0.718 \cdot \log_e(\text{ГТТ}) + 0.053 \cdot \text{коремна обиколка} - 15.745) \cdot 100]^2$ . За оценка на наличието на затлъстяване, дисгликемия/предиабет, диабет, метаболитен синдром използвахме приетите критерии на СЗО и Международната асоциация по диабет (IDF)<sup>1, 16</sup>. Наличието на инсулинова резистентност (ИР) приехме при НОМА-IR над 2 и/или инсулин над 100 mU/l по време на ОГТТ. Глобалният ССР за 10-годишен период изчислихме чрез използване на моделите FRS (Framingham risk score) и SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation).

Ехографското и Доплер ехографското изследване на каротидните артерии за определяне на ИМДК бе извършено по утвърден протокол в съответствие с европейските препоръки (ехограф PHILIPS, 7-12 Mhz трансдюсер и възрадена компютърна програма за автоматично измерване на ИМДК). Задебеляване на ИМК отчетохме според референтни граници в зависимост от възрастта (до 39 г. –  $0.40 \pm 0.03$  mm; 40–49 г. –  $0.50 \pm 0.03$  mm; 50–59 г. –  $0.60 \pm 0.04$  mm, 60–69 г. –  $0.70 \pm 0.03$  mm). Ендотел-зависимата КМВД на брахиалната артерия определихме по стандартизирана методика (ехограф Sonos 5500, 3–11 Mhz трансдюсер).

За оценка на достоверността на получените резултати използвахме следните статистически анализи: дискриптивен, метод на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk, Mann-Whitney, ANOVA, корелационни анализи, унивариационна и мултивариационна логистична регресия (SPSS версия 16). Получените резултати оценихме като статистически достоверни при прагово ниво на значимост  $p < 0.05$ .

## Резултати

### Кардиометаболитни рискови фактори (КМРФ)

Сравнителният анализ показва значимо по-чести ( $p = 0.0001$ ) и по-изразени промени в средните стойности ( $p = 0.001 - 0.0001$ ) на всички оценени от нас КМРФ при НАСБ спрямо ЗК (табл. 1). Чрез унивариационен логистичен анализ установихме, че НАСБ спрямо съответните по пол и възраст здрави лица без стеатоза е свързана с по-висок риск за наличие на КМРФ (табл. 2). Анализът с логистична регресия с множество предиктори потвърди, че значимо свързани с НАСБ са НОМА-IR > 2 (вероятностно от-

Кардиометаболитни рискови фактори	НАСБ	Здрави контроли
Затлъстяване	50%	6%
Наднормено тегло	40%	20%
Метаболитен синдром (МС)	46%	11%
Абдоминално затлъстяване	91%	31%
Артериална хипертония (АХ)	59%	17%
Намален HDL-холестерол	41%	10%
Повишени триглицериди	53%	10%
Общ холестерол над 5.0 mmol/L	59%	12%
LDL-холестерол над 2.6 mmol/L	47%	23%
Отношение триглицериди/ HDL-холестерол над 2/4	33% /10%	8% /0%
Глюкоза на гладно над 5.6 mmol/L	44%	15%
Предиабет	38%	13%
ЗД тип 2	19%	Изключващ критерий
НОМА-IR > 2	82%	18%
Инсулин > 100 mU/L (ОГТТ)	51%	0%

Табл. 1. Честота на кардиометаболитните рискови фактори при пациенти с НАСБ и ЗК



Кардиометаболитни фактори	p	Вероятностно отношение	95% доверителен интервал	
			долна граница	горна граница
Абдоминално затлъстяване	0.0001	21.318	12.591	36.094
НОМА-IR>2	0.0001	18.989	10.267	35.120
Затлъстяване	0.0001	15.610	8.328	29.262
Атерогенна дислипидемия	0.0001	13.812	8.907	21.42
Артериална хипертония	0.0001	6.735	4.443	10.209
Метаболитен синдром	0.0001	6.380	4.089	9.955
Предиабет	0.0001	4.132	4.132	6.404

**Табл. 2.** Унивариационен логистичен регресионен анализ за кардиометаболитни рискови фактори при НАСБ в сравнение със ЗК

ношение OR 16, 77, 95% CI от 6.33 до 48,  $p < 0.001$ ), абдоминално (OR 8, 64, 95% CI от 3.92 до 20,  $p < 0.001$ ) и централно (OR 4, 37, 95% CI от 1.92 до 11,  $p < 0.001$ ) затлъстяване, хиперхолестеролемия (OR 3, 90, 95% CI от 1.91 до 8.2,  $p < 0.001$ ), атерогенна дислипидемия (OR 2, 93, 95% CI от 1.48 до 5.9,  $p < 0.01$ ). OR на предиабета е 1.39 (95% CI от 0.660–3.0 – на границата на значимостта). Тъй като захарният диабет (ЗД) бе изключващ критерий за ЗК, асоциацията му с НАСБ в сравнение с тях не може да бъде преценена.

### Глобален сърдечно-съдов риск (FRS и SCORE)

Оценката на риска за поява на ИБС или смърт от коронарен инцидент за 10-годишен период от време, преценен чрез FRS, показва, че най-голяма част от пациентите с НАСБ (76%) са с нисък риск (<10%), в 19% – с умерен (10–20%) и с висок – само в 5% (>20%). При ЗК дялът на лицата с нисък риск достигна 95%, с умерен – 4%, и с висок – 1%. ( $p=0.048$ ). Рискът за фатален сърдечно-съдов инцидент, оценен по SCORE, бе както следва: за НАСБ – нисък (<1%) – 70%, умерен (1–5%) – 26%, висок (5–10%) – 2% и много висок (>10%) – 2%, а при контролите съответно нисък – 96%, умерен – 3%, и висок – 1% ( $p=0.049$ ). Средните стойности на FRS и SCORE бяха по-високи при НАСБ в сравнение с тези на ЗК (съответно  $6.86 \pm 6.86$ ,  $p=0.012$  и  $1.11 \pm 2.43$ ,  $p=0.049$ ). FRS ( $p=0.010-0.0001$ ) и SCORE ( $p=0.017-0.0001$ ) при НАСБ и ЗК показаха връзка с възрастта, всички КМРФ, стеатозата (FLI), ГГТ (само FRS) и хистологичната активност в случаите с НАСХ.

### Значение на тежестта на чернодробното увреждане

Както АЛТ ( $p=0.002$ ), така и АСТ ( $p=0.037$ ) показаха обратна връзка с HDL-хол, а ГГТ – позитивна с останалите липиди – холестерол, LDL-хол, триглицериди и отношението триглицериди/HDL-хол ( $p=0.001$ ), както и с FRS ( $p=0.009$ ). В допълнение АСТ ( $p=0.033-0.022$ ) и ГГТ ( $p=0.048-0.049$ ) корелираха позитивно с глюкозата (на гладно и по време на ОГТТ).

Установихме значимо по-висока честота и средни стойности, както и връзка между КМРФ и тежестта на морфологичните промени в черния дроб – степен на стеатоза ( $p=0.033-0.001$ ), активност/възпаление ( $p=0.042-0.003$ ) и стадий на фиброза ( $p=0.043-0.005$ ). По-тежки бяха промените при НАСХ в сравнение с НАС ( $p=0.049-0.008$ ).

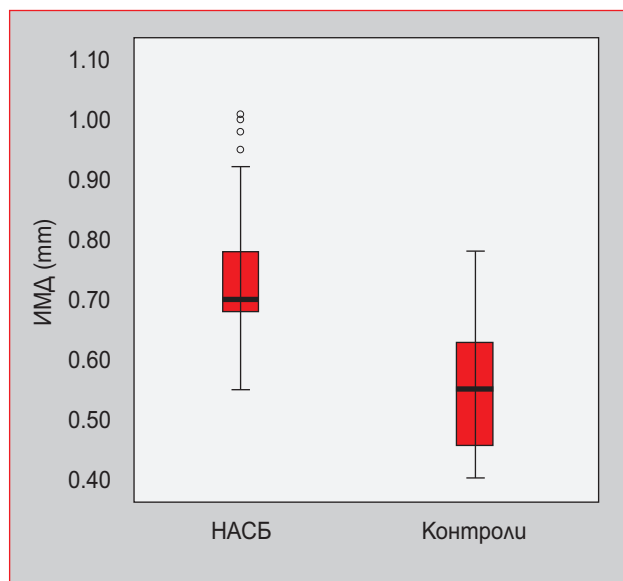
Индексът на чернодробна стеатоза (FLI) при НАСБ корелираше с ИТМ ( $p=0.01$ ), всички белези на МС ( $p=0.031-0.0001$ ), холестерола ( $p=0.012$ ), отношението триглицериди/HDL-хол ( $p=0.0001$ ), инсулин на гладно ( $p=0.003$ ) и НОМА-IR ( $p=0.0001$ ), както и с ДИМК ( $p=0.01$ ) и FRS ( $p=0.002$ ). Промените са независими от възрастта.

### Значение на възрастта и пола

Метаболитните отклонения, свързани с повишен ССР, наблюдавахме във всички възрастови групи при пациентите с НАСБ. Липсва разлика в честотата и стойностите на повечето от метаболитните показатели в средна спрямо млада възраст. Нарастват само отделни метаболитни параметри – повишени честота на отклонение и стойности на LDL-хол ( $p=0.044-0.004$ ) и глюкоза ( $p=0.039-0.0001$ ), както и стойности на артериалното налягане (АН) ( $p=0.033-0.010$ ). Намерихме и значими връзки между възрастта и тези метаболитни параметри ( $p=0.020-0.010$ ). Дялът на мъжете с НАСБ бе значимо по-висок от този на жените – 65% срещу 45% ( $p=0.0001$ ). Промените в КМРФ зависеха от възрастта ( $p=0.048-0.0001$ ).

### Значение на затлъстяването

Целият спектър на ССР фактори открийхме и при болните без затлъстяване. При затлъстяване дялът на повишени стойности на висцералното затлъстяване, триглицеридите, едновременно повишение на триглицеридите и намаление на HDL-холестерола, глюкозата и НОМА-IR>2 нараства с 20% ( $p=0.29-0.0001$ ). По-високи са и стойностите на артериалното налягане (АН), глюкозата, инсулина (на гладно и по време на ОГТТ) и НОМА-IR>2 ( $p=0.014-0.0001$ ).



**Фиг. 1.** Средни стойности на дебелината на интима-медиа (ИМД) на каротидните артерии при пациенти с НАСБ и здрави контроли

## Значение на новодиагностицирания ЗД тип 2

Всички КМРФ открихме както при НАСБ с новодиагностициран, така и при тези без новодиагностициран ЗД тип 2. Болните със ЗД тип 2 (51.54±10.02 г., от 27 до 65 год.) бяха по-възрастни от тези без ЗД ( $p=0.0001$ ). При НАСБ със ЗД в сравнение с пациентите без ЗД по-високи бяха честотата на метаболитния синдром (61% срещу 29%,  $p=0.0001$ ) и артериалната хипертония (41% срещу 17%,  $p=0.001$ ), както и стойностите на HOMA-IR (5.26±4.74 срещу 3.74±2.74,  $p=0.018$ ), FRS и SCORE ( $p=0.05$ ).

## Сърдечно-съдови биомаркери

**Възпалителни маркери.** При болните с НАСБ установихме повишени нива на възпалителните белтъци в 49% за hsCRP и по 17% – за фибриногена и феритина. Стойностите на hsCRP (4.98±4.91 mg/L,  $p=0.008$ ), фибриногена (3.19±0.86 g/L,  $p=0.006$ ) и феритина (239.91±204.72 ng/mL,  $p=0.011$ ) при болните с НАСБ бяха значимо по-високи в сравнение с тези на ЗК. Установихме значима връзка между стойностите на hsCRP със систолното АН ( $p=0.020$ ) и ИТМ ( $p=0.004$ ), на феритина – с HOMA-IR ( $p=0.001$ ), инсулина на гладно и след ОГТТ ( $p=0.002$ ) и хистологична активност на НАСХ ( $p=0.031$ ).

**Серумни нива на IL-6 и TNF- $\alpha$ .** Стойностите на IL-6, както и тези на TNF- $\alpha$  бяха по-високи при пациентите с НАСБ спрямо тези при ЗК ( $p=0.05$ ) и ( $p=0.0001$ ). При НАСБ установихме позитивна корелация между нивата на IL-6 и базалния инсулин/HOMA-IR ( $p=0.0001$ ) и фибриногена ( $p=0.005$ ). Стойностите на TNF- $\alpha$  не показаха пряка връзка с нито един от КМРФ.

**Липопротеин (a).** Повишен Lp (a) над 25 mg/dL отчетохме в 24%. Средната стойност на Lp (a) беше 17.67±21.61 mg/dL (медиана 6.70 mg/dL, от 1.00 до 108.90 mg/dL). Наличие на повишен Lp (a) отчетохме във всички възрастови категории и в еднакъв дял сред мъжете и жените. Доказахме връзка между Lp (a) и LDL-хол ( $p=0.0001$ ), FRS ( $p=0.03$ ) и SCORE ( $p=0.01$ ).

## Дебелина на интима-медиа на каротидните артерии (ИМДК)

При НАСБ дялт на задебелена ИМК според референтните граници за съответната възраст бе 73%, а на контролната група – 36% ( $p=0.0001$ ). Средната стойност на ИМДК при НАСБ бе значимо по-висока в сравнение с тази на контролната група (фиг. 1).

Дялт на пациентите с НАСБ и задебелена ИМК в млада и средна възраст бе еднакъв, докато при контролите всички лица със задебелена ИМК бяха на средна възраст. Не се установиха полови различия. Няма значима разлика в КМРФ при сравнение то на групите със или без задебелена ИМ. Значимо по-високи бяха средните стойности на ИМД при наличие на дислипидемия ( $p=0.002$ ) и тютюнопушене ( $p=0.041$ ) спрямо тези без отклонения. При НАСБ бе налице корелация между стойностите на ИМДК и тези на холестерола ( $p=0.035$ ), триглицеридите ( $p=0.0001$ ), LDL-x ( $p=0.007$ ), инсулина на 120 min от ОГТТ ( $p=0.039$ ) и FLI ( $p=0.003$ ). Доплеровото изследване на каротидните артерии установи наличие на незначими стенози само при трима болни с НАСБ.

## Кръвоток-медирана вазодилатация (КМВД) на брахиалната артерия

Средната стойност на КМВД% на брахиалната артерия бе 12.02±3.89%, а дялт на пациентите с намалена КМВД (<7%) бе 13%. Налице е връзка между стойностите на LDL-x и тези на максималния диаметър на брахиалната артерия ( $p=0.46$ ) и FMD ( $p=0.038$ ). Не установихме други значими корелации на КМВД% с КМРФ, както и между КМВД% и ИМД.

## Обсъждане

НАСБ е най-честата форма на хронично чернодробно заболяване, при което се касае за натрупване на масти (триглицериди) в поне 5% от хепатоцитите при липса на данни за повишен прием на алкохол и изключена груга причина за чернодробно увреждане. Честотата на НАСБ сред населението в Северна Америка и Европа (около 30%), включително и у нас, е висока и продължава да нараства непрекъснато<sup>3-6</sup>. Множество проучвания доказват, че рискът за ССЗ при пациентите с НАСБ

е повишен, а сърдечно-съдовата смъртност – близо 2 пъти по-висока в сравнение с тази на общата популация<sup>11</sup>. Секрецията на „атерогенни“ липиди от черния дроб, чернодробната инсулинова резистентност, повишената базална глюкозна продукция, чернодробното възпаление с повишена секреция на възпалителни белтъци и цитокини, прокоагулационни фактори, реактивни свободни радикали и токсично окислени СМК са причина за ранно увреждане на съдовете и сърцето. В допълнение, натрупването на мазти в черния дроб увеличава количеството висцерална мастна тъкан. Предполага се, че НАСБ е не само асоциирана със ССЗ, но има и самостоятелно значение за съдово увреждане и прогресия на атеросклерозата. Редица проучвания както при възрастни, така и при деца, показват независима връзка на НАСБ с маркерите за субклинична атеросклероза – дебелина на интима-медиа на каротидните артерии, коронарен артериален калциев скор, ендотелна дисфункция, артериалната ригидност<sup>9, 10, 12, 18</sup>. Въпреки многобройните проучвания и натрупани данни в тази насока, много практически въпроси остават нерешени. Нашите резултати показват, че НАСБ е тясно свързана с голям брой кардиометаболитни и атерогенни рискови фактори за развитие на ССЗ, най-често абдоминално затлъстяване, ИР, атерогенен тип дислипидемия и повишен hsCRP. Те се наблюдават още в младя възраст. Нарастват с възрастта, наличието на затлъстяване или ЗД тип 2, както и при по-тежка стеатоза, наличие на НАСХ и/или фиброза. Повишението на Lp (a) допълнително увеличава ССР. За разлика от това глобалният ССР, оценен чрез FRS и SCORE, е най-често нисък. Подобни резултати съобщават и други автори<sup>3, 5, 15</sup>. Чернодробните ензими АЛТ, АСТ и ГГТ при НАСБ са свързани с атерогенния тип дислипидемия. ГГТ показва най-голяма връзка с кардиометаболитните фактори и може да се обсъжда като маркер за повишен ССР. Данните по този въпрос са противоречиви и все още са обект на проучване<sup>7</sup>. Връзката на FLI с широк спектър от метаболитни промени и други ССР фактори при НАСБ го определят като прост и лесно приложим маркер за ССР при НАСБ,

както и за разкриване на болните със стеатоза в широката клинична практика.

Особено голямо внимание се обръща на ролята на черния дроб в системното възпаление като причина за атеросклероза<sup>3, 8, 13, 17, 18</sup>. Повишените стойности на изследваните от нас възпалителни белтъци и цитокините IL-6 и TNF- $\alpha$  потвърждават значението на НАСБ и особено на НАСХ за поддържане на хроничното системно възпаление и прогресията на атеросклерозата. В подкрепа на това е и високият дял на субклинична атеросклероза, преценена чрез ехографското изследване на ИМДК. Откриването на субклинична атеросклероза при НАСБ може да бъде база за започване или оптимизиране на провежданата превантивна терапия, а пациентът да бъде мотивиран да подобри начина си на живот към по-здравословен. Нашите резултати дават основание да предложим оценката на ранните морфологични атеросклеротични промени при тези болни да бъде извършвана чрез ехография на каротидните артерии. Поради малкия брой изследвани лица в нашето проучване, значението на КМВД на брахиалната артерия като скринингов тест за субклинична атеросклероза и предиктор на ИБС и сърдечно-съдови усложнения при НАСБ остава без отговор.

## Заклечение

НАСБ е тясно свързана с инсулиновата резистентност и абдоминалното затлъстяване, атерогенната дислипидемия и системното възпаление независимо от възрастта. Тя е състояние, което може самостоятелно да предскаже наличието или появата в бъдеще на ССЗ – независим ССР фактор. Възрастта, затлъстяването, ЗД тип 2 и по-тежките морфологични промени в черния дроб водят само до количествени различия в част от ССР фактори и допълнително увеличават риска от ССЗ. Lp (a) е допълнителен рисков фактор за ССЗ при НАСБ, включително в младя възраст. Задебелената ИМК (маркер за субклинична атеросклероза) показва връзка със стеатозата и дислипидемията.

Това налага задължителна оценка на всички ССР фактори и субклиничната атеросклероза при всички лица с НАСБ, както и стриктен контрол и лечение.

## Книгопис

1. Alberti KG., P Zimmet, J Shaw. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet. Med.* 2006;5:469-80.
2. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2006;6:33.
3. Bhatia LS, NP Curzen, PC Calder, CD Byrne. Nonalcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *Eur Heart J.* 2012;33:1190-2000.
4. Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 0 Suppl 1:5-10.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.