

Жировая болезнь печени — независимый прогностический фактор раннего атеросклероза сонных артерий

Raluca Pais¹, Philippe Giral², Jean-Francois Khan², David Rosenbaum²,
Chantal Housset¹, Thierry Poynard¹, Vlad Ratziu^{1,*},
от имени исследовательской группы LIDO

¹ Service Hepatogastroenterologie, Assistance Publique Hopitaux de Paris, Hopital Pitie-salpetriere – Universite Pierre et Marie Curie, UMR_S 938, INSERM – CDR Saint Antoine, Institute of Cardiometabolism and Nutrition (ICAN), Paris, France;

² Service 'Endocrinologie-Metabolisme, Unites de Prevention Cardiovasculaire, Assistance Publique Hopitaux de Paris, Hopital Pitie-salpetriere – Universite Pierre et Marie Curie, INSERM, UMR_S 939, Paris, France

См. редакционную статью L.A. Adams и Q.M. Anstee.

Актуальность и цели. Связь стеатоза печени и атеросклероза сонных артерий вызывает споры из-за отсутствия данных долгосрочного наблюдения. Цель исследования — изучить влияние стеатоза на наличие и прогрессирование утолщения комплекса интима-медиа сонной артерии (КИМ) и атеросклеротические бляшки в сонной артерии (АБСА) путем наблюдения крупной когорты пациентов.

Ключевые слова: жировая болезнь печени, атеросклероз, толщина комплекса интима-медиа, атеросклеротические бляшки в сонных артериях, риск сердечно-сосудистых заболеваний, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа.

Получено 30 августа 2015 г.; получено с поправками 17 января 2016 г.; принято в печать 4 февраля 2016 г.; доступно онлайн 26 апреля 2016 г.

* Автор, ответственный за переписку. Адрес: Service Hepatogastroenterologie, Assistance Publique Hopitaux de Paris, Hopital Pitie-salpetriere – Universite Pierre et Marie Curie, UMR_S 938, INSERM – CDR Saint Antoine, Institute of Cardiometabolism and Nutrition (ICAN), 47-83 Bd de l'Hopital, 75013 Paris, France. Tel.: +33 (0)142 161035; fax: +33 (0)142 161049.

E-mail: vlad.ratziu@upmc.fr (V. Ratziu).

Сокращения: APRI — индекс отношения активности аспартатаминотрансферазы к числу тромбоцитов; FLI — индекс жировой болезни печени; FRS — Фреймингемская шкала риска; АБСА — атеросклеротические бляшки в сонной артерии; АЛАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспартатаминотрансфераза; вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; ГГТ — γ-глутамилтрансфераза; ИМТ — индекс массы тела; КИМ — комплекс интима-медиа сонной артерии; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; НАСГ — неалкогольный стеатогепатит; СД2 — сахарный диабет 2-го типа; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа сонной артерии.

Методы. Ретроспективное одноцентровое исследование в 1995–2012 гг. Поперечная когорта: пациенты с 2 факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и более, но без этих заболеваний в анамнезе. Продольная когорта: пациенты с 2 последовательными измерениями толщины комплекса интима-медиа сонной артерии (ТКИМ) с интервалом более 2 лет. Стеатоз диагностировали по суррогатному маркеру — индексу жировой болезни печени (FLI). АБСА и ТКИМ оценивали с помощью УЗИ сонных артерий.

Результаты. В поперечной когорте ($n = 5671$) как ТКИМ, так и оценка по Фреймингемской шкале риска (FRS) увеличивались по квартилям FLI ($0,58 \pm 0,12$, $0,61 \pm 0,14$, $0,63 \pm 0,14$ и $0,64 \pm 0,14$ мм и 5 ± 5 , 9 ± 7 , 12 ± 8 и 15 ± 9 % соответственно; $p < 0,001$ для обоих). Прогностическая ценность в отношении утолщения КИМ у стеатоза печени была выше, чем у сахарного диабета и дислиппротеидемии. После коррекции на метаболический синдром и факторы риска ССЗ стеатоз оставался независимым предиктором утолщения КИМ ($p = 0,002$) и FRS ($p < 0,001$). В продольной когорте ($n = 1872$, средний период наблюдения 8 ± 4 года) стеатоз имел место у 12 % пациентов, а АБСА — у 23 %. ТКИМ увеличилась у пациентов со стеатозом (с $0,60 \pm 0,13$ до $0,66 \pm 0,14$ мм; $p = 0,001$), тогда как у пациентов без стеатоза она не менялась. Стеатоз в начале исследования был предиктором развития АБСА (отношение шансов 1,63; 95%-й доверительный интервал 1,10–2,41; $p = 0,014$) независимо от возраста, пола, сахарного диабета 2-го типа, курения, высокочувствительного С-реактивного белка, артериальной гипертензии и ТКИМ.

Выводы. У пациентов с метаболическим синдромом и риском ССЗ стеатоз способствует развитию и прогрессированию атеросклероза независимо от традиционных факторов риска ССЗ.

© 2016 European Association for the Study of the Liver.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) все чаще наблюдается у пациентов с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа (СД2), атерогенной дислипотеидемией и артериальной гипертензией. Ведущая причина смертности у пациентов с НАЖБП — сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), что связано с высокой распространенностью упомянутых выше кардиометаболических факторов риска [1, 2]. Однако множество данных указывает на то, что стеатоз и воспаление печени вызывают экспрессию нескольких провоспалительных и прокоагулянтных факторов, а также генов, участвующих в усиленном атерогенезе [3, 4]. Следовательно, связь между НАЖБП и ССЗ может быть опосредована не просто общими классическими факторами риска, но и тем, что НАЖБП сама по себе — независимый фактор риска ССЗ.

В то время как повышенная распространенность ССЗ при НАЖБП широко признается, существующие данные также показывают рост заболеваемости [5–7]. Это позволяет предположить, что стеатоз возникает раньше клинического проявления ССЗ и может запускать или стимулировать их развитие. В поддержку этой гипотезы некоторые сообщения продемонстрировали повышение доли субклинического атеросклероза или преатеросклеротических изменений у пациентов с НАЖБП. Так, диагностированный при УЗИ стеатоз печени коррелировал с повышением кальциевого индекса коронарных артерий [8] и увеличением толщины комплекса интима-медиа сонной артерии (ТКИМ) [9] независимо от традиционных факторов риска ССЗ и инсулинорезистентности. ТКИМ — маркер раннего атеросклероза, который служит прогностическим фактором коронарных и цереброваскулярных осложнений: увеличение ТКИМ на 0,1 мм повышает риск инфаркта миокарда на 10–15 %, а риск инсульта — на 13–18 % [10]. Вместе взятые эти данные позволяют предположить, что стеатоз активно способствует атерогенезу. Однако длительных продольных исследований, оценивающих влияние стеатоза на прогрессирование преатеросклеротических повреждений, не проводилось. В настоящем исследовании мы высказываем гипотезу, что стеатоз служит независимым предиктором прогрессирования ТКИМ. Нашей целью было: 1) определить взаимосвязь между стеатозом, ТКИМ и оценкой 10-летнего риска по Фреймингемской шкале (FRS) в популяции с риском ССЗ; 2) определить в продольном обсервационном исследовании, служит ли возникновение или разрешение стеатоза независимым предиктором появления атеросклеротических бляшек в сонных артериях (АБСА).

Материалы и методы

Участники исследования

Выполнен ретроспективный анализ данных пациентов в возрасте 20–75 лет, направленных в Центр первичной сердечно-сосудистой профилактики при больнице Pitie-Salpetriere (Париж) в 1995–2012 гг. Критерии включения: 1) по крайней мере два фактора риска ССЗ из следующих: возраст > 60 лет у женщин и > 50 у мужчин; систолическое АД \geq 130 мм рт. ст. или диастолическое АД \geq 85 мм рт. ст. либо лечение ранее диагностиро-

ванной артериальной гипертензии; уровень глюкозы в плазме натощак \geq 5,6 ммоль/л или ранее диагностированный СД2; уровень триглицеридов \geq 1,7 ммоль/л или холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) < 1,03 ммоль/л у мужчин и < 1,29 ммоль/л у женщин либо специфическое лечение расстройств липидного обмена; избыточная масса тела (индекс массы тела [ИМТ] > 25 кг/м²); курение; 2) доступный результат УЗИ сонных артерий с измерением ТКИМ и АБСА. Критерии исключения: пациенты с ССЗ в анамнезе (инфаркт миокарда, коронарное шунтирование или ангиопластика, инсульт); избыточное употребление алкоголя (> 50 г/сут независимо от пола); любые другие выявленные причины хронического заболевания печени, включая гепатит В или С; положительный результат на ВИЧ; активное злокачественное новообразование; реципиенты паренхиматозных органов или костного мозга. В конечном итоге 5671 пациент подошел под все критерии включения и исключения (поперечная когорта); из них 1872 пациентам проводилось повторное УЗИ сонных артерий не ранее чем через 2 года после исходного обследования (продольная когорта).

Клинические и лабораторные показатели

Клинические данные фиксировались у каждого пациента: возраст, пол, курение, употребление алкоголя (частота и количество употребления в день со слов пациента), анамнез заболеваний. Систолическое и диастолическое АД и антропометрические параметры были измерены в день визита в больницу. Образцы крови натощак были взяты в день визита. Сывороточная активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) классифицировалась следующим образом: 1) нормальная или низкая: < 19 МЕ/л у женщин и < 30 МЕ/л у мужчин; 2) нормальная или высокая: 19–40 МЕ/л у женщин и 30–40 МЕ/л у мужчин; 3) высокая: > 40 МЕ/л как у мужчин, так и у женщин [11]. Метаболический синдром определялся согласно критериям Международной диабетической федерации (IDF).

Диагноз стеатоза. Для выявления пациентов со стеатозом печени использовался валидизированный суррогатный маркер — индекс жировой болезни печени (FLI) [13]. FLI рассчитывается следующим образом:

$$FLI = \left(e^{0,953 \times \log_e(\text{триглицериды}) + 0,139 \times \text{ИМТ} + 0,718 \times \log_e(\text{ГГТ}) + 0,053 \times \text{окружность талии} - 15,745} \right) / \left(1 + e^{0,953 \times \log_e(\text{триглицериды}) + 0,139 \times \text{ИМТ} + 0,718 \times \log_e(\text{ГГТ}) + 0,053 \times \text{окружность талии} - 15,745} \right) \times 100.$$

В соответствии с оригинальным сообщением и последующими валидационными исследованиями стеатоз оценивался как FLI \geq 60. Развитие стеатоза за время наблюдения определялось как переход от исходного FLI < 60 к FLI \geq 60 в конце наблюдения.

Диагноз фиброза. Для выявления значительного фиброза использовался индекс APRI (отношение активности аспартатаминотрансферазы [AcAT] к числу тромбоцитов) с двумя пороговыми значениями: APRI > 1,5 указывает на значительный фиброз, APRI < 0,5 исключает значительный фиброз [14].

$$APRI = (\text{активность AcAT} \times \text{верхнюю границу нормы} / \text{число тромбоцитов} (10^9/\text{л})) \times 100.$$

Оценка преатеросклеротических изменений и сердечно-сосудистого риска

УЗИ сонных артерий проводили у всех пациентов как часть программы первичной профилактики. ТКИМ измеряли на дальней стенке сонной артерии как расстояние от внутренней стенки интимы до наружной стенки медиы с помощью ультразвукового аппарата высокого разрешения с В-режимом (Sequoia 512, Acuson). Все измерения ТКИМ делали на участке, свободном от

атеросклеротических бляшек, с точностью до 0,1 мм. Наличие атеросклеротических бляшек определялось как локализованные экоструктуры, выступающие в просвет сосуда, для которых расстояние между границей медиа-адвентиция и внутренней стороной бляшки превышало 1 мм. При наличии бляшки ее измеряли в режиме стоп-кадра в наиболее широком месте (на продольном и поперечном срезах).

Все измерения проводились двумя специалистами, имевшими более чем 10-летний опыт и выполнившими 5000 измерений [15, 16]. Коэффициент вариабельности измерения ТКИМ у разных специалистов составлял менее 3 %.

10-летний риск ССЗ по FRS определяли с помощью оценочных таблиц для мужчин и женщин.

Статистические методы

Все количественные данные выражались в виде среднего \pm стандартное отклонение, категориальные величины — в процентах. Во избежание коллинеарности мы убедились, что переменные, используемые при вычислении FLI, не были включены в формулу FRS.

Поперечное исследование

Различия характеристик пациентов по наличию жировой болезни печени (FLI ≥ 60) оценивались с использованием *t*-критерия Стьюдента или χ^2 -критерия. Для множественных сравнений применялся дисперсионный анализ с коррекцией Бонферрони (уровень значимости $p < 0,05$). Для анализа взаимоотношений между жировой болезнью печени, ТКИМ и 10-летней оценкой FRS использовалась множественная линейная регрессия. Переменные в FRS или FLI не были включены в многофакторные модели.

Продольное исследование

Изменения клинических и лабораторных переменных между исходным уровнем и периодом наблюдения сравнивались с помощью *t*-критерия парных выборок для непрерывных переменных и критерия Мак-Немара для категориальных переменных. Пациенты были разделены по переходу между категориями стеатоза во время наблюдения, т. е. пациенты без стеатоза на момент начала исследования и наблюдения, пациенты со стеатозом на момент начала исследования и наблюдения, с возникновением стеатоза (FLI < 60 в начале исследования и ≥ 60 при наблюдении) и регрессией стеатоза (FLI ≥ 60 в начале исследования и < 60 при наблюдении). Чтобы определить влияние стеатоза на появление АБСА, мы использовали модель Каплана—Мейера и модель многофакторного анализа Кокса.

Все статистические критерии были двусторонними, уровень значимости $p < 0,05$. Статистические анализы проводились с использованием программного обеспечения SPSS v.21 MacOS (IBM, США).

Результаты

Взаимосвязь между стеатозом, атеросклерозом сонных артерий и 10-летним риском по FRS (поперечное исследование)

Данные УЗИ сонных артерий и соответствие критериям включения и исключения имелись у 5671 пациента (поперечная когорта, рис. 1). Характеристики пациентов приведены в табл. 1. У 50 % участников имелось более 2 факторов риска ССЗ, у 37 % — обнаружен метаболический синдром. У 50 % пациентов когорты имелся отяго-

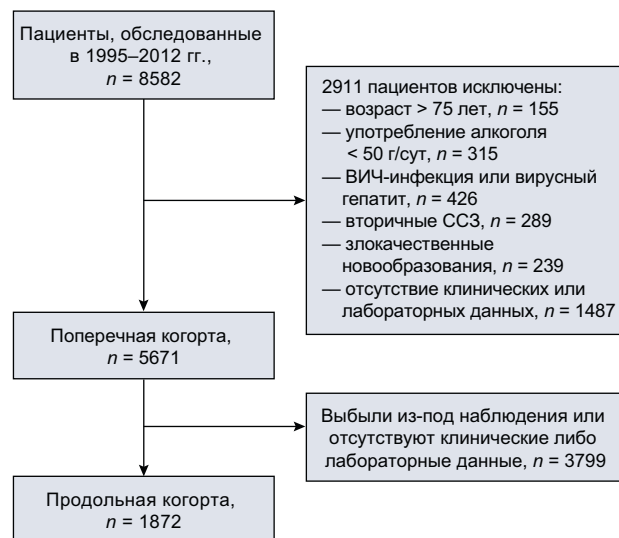


Рис. 1. Схема исследования

щенный по ССЗ семейный анамнез. Среднее потребление алкоголя было низким: только 5 % пациентов выпивали более 30 г/сут. 46 % пациентов курили или были бывшими курильщиками со средним показателем 18 ± 15 пачек/год. АБСА обнаружены у 39 % участников, средняя оценка по FRS составила 10 ± 8 %.

У $1/3$ пациентов ($n = 1871$, 33 %) был FLI ≥ 60 , следовательно, они имели стеатоз. Пациенты со стеатозом были старше, имели более высокие ИМТ и окружность талии, у них была выше распространенность СД2 и высокого АД, выше активность аминотрансфераз и уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), чем у пациентов без стеатоза. У них также были выше ТКИМ и 10-летний риск по FRS (см. табл. 1). Как ТКИМ, так и FRS увеличивались по квартилям FLI ($0,58 \pm 0,12$, $0,61 \pm 0,14$, $0,63 \pm 0,14$ и $0,64 \pm 0,14$ мм, $p < 0,001$ и 5 ± 5 , 9 ± 6 , 12 ± 8 и 15 ± 9 %, $p < 0,001$ соответственно) (рис. 2).

Поскольку СД2, ожирение и дислиппротеидемия — независимые факторы риска ССЗ, мы изучили влияние стеатоза на ТКИМ и FRS с учетом классических факторов риска. В то время как пациенты с сахарным диабетом и без него имели различные значения ТКИМ ($0,63 \pm 0,15$ vs $0,61 \pm 0,13$ мм соответственно; $p < 0,001$), это различие исчезало с учетом стеатоза. Среди пациентов с СД2 или дислиппротеидемией те, у кого был стеатоз, имели значительно более высокую ТКИМ, чем пациенты без стеатоза ($0,64 \pm 0,14$ vs $0,61 \pm 0,14$ мм соответственно; $p < 0,001$). И наоборот, у больных со стеатозом сахарный диабет и дислиппротеидемия не были связаны с повышением ТКИМ (см. дополнительную табл. 1), а это позволяет предположить, что стеатоз влияет на ранние атеросклеротические изменения в большей степени, чем СД2 и дислиппротеидемия. С другой стороны, оценка FRS была выше у пациентов с СД2 и дислиппротеидемией независимо от стеатоза.

Поскольку АлАТ — биохимический маркер некроза и воспаления печени, а некоторые исследования показали, что пациенты с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) могут иметь более высокий риск ССЗ, чем лица только

Таблица 1. Характеристика пациентов в зависимости от наличия стеатоза

	Всего, n = 5671	Со стеатозом, n = 1871	Без стеатоза, n = 3800	p
Возраст, лет (среднее ± SD)	52 ± 11	53 ± 10	52 ± 11	< 0,001
Мужской пол, %	53	65	46	< 0,001
ИМТ, кг/м ² (среднее ± SD)	26,1 ± 4,7	30,5 ± 4,6	24,0 ± 2,9	< 0,001
ИМТ ≥ 25 кг/м ² , %	55	93	36	< 0,001
Окружность талии, см (среднее ± SD)	90 ± 14	104 ± 10	84 ± 10	< 0,001
СД2, %	17	23	14	< 0,001
Высокое АД, %	41	49	37	< 0,001
Метаболический синдром, %	37	69	21	< 0,001
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ, %	49	43	52	< 0,001
Употребление алкоголя, г/сут (среднее ± SD)	8 ± 11	9 ± 13	7 ± 11	< 0,001
Курение (в т. ч. в анамнезе), %	46	51	43	< 0,001
АсАТ, МЕ/л (среднее ± SD)	29 ± 14	34 ± 18	26 ± 11	< 0,001
АлАТ, МЕ/л (среднее ± SD)	30 ± 20	40 ± 27	25 ± 13	< 0,001
ГГТ, МЕ/л (среднее ± SD)	40 ± 53	65 ± 80	26 ± 23	< 0,001
Ферритин, нг/мл (среднее ± SD)	170 ± 182	216 ± 216	145 ± 155	< 0,001
Глюкоза крови натощак, ммоль/л (среднее ± SD)	5,3 ± 1,1	5,7 ± 1,4	5,06 ± 0,9	< 0,001
Общий холестерин, ммоль/л (среднее ± SD)	6,17 ± 1,44	6,16 ± 1,58	6,17 ± 1,37	0,703
Триглицериды, ммоль/л (среднее ± SD)	1,67 ± 1,65	2,6 ± 2,4	1,19 ± 0,7	< 0,001
Холестерин ЛПНП, ммоль/л (среднее ± SD)	4,06 ± 5,6	3,9 ± 7	4,1 ± 4,7	0,334
Холестерин ЛПВП, ммоль/л (среднее ± SD)	1,44 ± 0,5	1,2 ± 0,38	1,5 ± 0,5	< 0,001
Гиполипидемические препараты, %	43	44	43	0,300
вЧСРБ, мг/л (среднее ± SD)	2,4 ± 4,3	3,4 ± 4,0	1,9 ± 4,3	< 0,001
ТКИМ, мм (среднее ± SD)	0,62 ± 0,13	0,64 ± 0,14	0,61 ± 0,13	< 0,001
АБСА, %	39	44	37	< 0,001
Оценка по FRS (среднее ± SD)	10 ± 8	14 ± 9	8 ± 7	< 0,001
FLI (среднее ± SD)	43 ± 31	81 ± 12	25 ± 17	< 0,001

SD — стандартное отклонение.

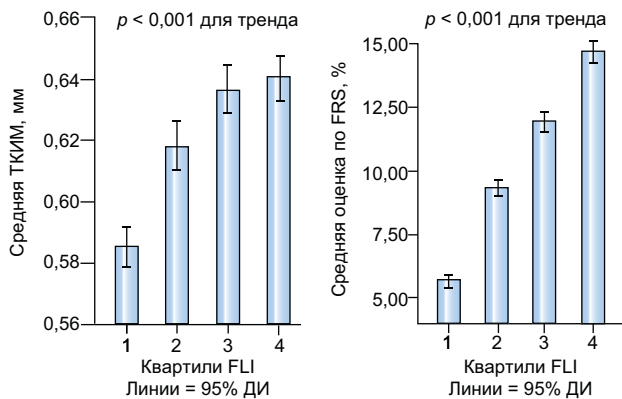


Рис. 2. Распределение ТКИМ и оценок по FRS по квартилям FLI

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал.

со стеатозом, мы выяснили, является ли влияние стеатоза независимым от АлАТ. В этой когорте 45 % пациентов имели нормальную или низкую активность АлАТ, 38 % — нормальную или высокую и 17 % — высокую. Значения ТКИМ в этих категориях по АлАТ были сходными. Пациенты со стеатозом имели более высокую ТКИМ, чем пациенты без стеатоза, и эта тенденция сохранялась по всем категориям активности АлАТ (рис. 3, А). Больные со стеатозом также имели более высокую оценку FRS, чем лица без стеатоза, независимо от категории активности АлАТ (рис. 3, В).

В однофакторном анализе возраст, пол, ИМТ, СД2, высокое АД и стеатоз, оцениваемый по FLI, были независимыми предикторами утолщения КИМ (см. дополнительную табл. 2). В многофакторном анализе FLI был прогностическим фактором утолщения КИМ независимо от сопутствующих метаболических заболеваний, факторов риска ССЗ и маркеров воспаления низкой степени ($\beta = 0,046$; $p = 0,002$) (табл. 2). После дальнейшей стратификации пациентов по количеству компонентов метаболического синдрома в той же модели FLI как непрерывная переменная оставался независимым предиктором ТКИМ у пациентов с 2 и более компонентами метаболического синдрома ($\beta = 0,056$; $p = 0,001$). Однако, когда учитывались только пациенты с 4 или 5 компонентами метаболического синдрома, влияние FLI на ТКИМ превышало влияние классических факторов риска ССЗ. Когда FLI заменили на его отдельные компоненты, ни один из них, кроме окружности талии, не был независимо связан с ТКИМ (см. табл. 2).

FLI также коррелировал с 10-летней оценкой по FRS независимо от ТКИМ ($\beta = 0,432$; $p < 0,001$; $R^2 = 0,257$); аналогичные результаты были получены у пациентов с СД2 ($n = 962$; $\beta = 0,269$; $p < 0,001$).

Распространенность значительного фиброза, определяемого как APRI > 1,5 (согласно оригинальной публикации и верхней границе нормы для АсАТ 26 МЕ/л), была довольно низкой — 1,2 %. Доля пациентов без значительного фиброза (APRI < 0,5) составила 63 %. При проверке APRI как непрерывной переменной (см. табл. 2, модель 3)

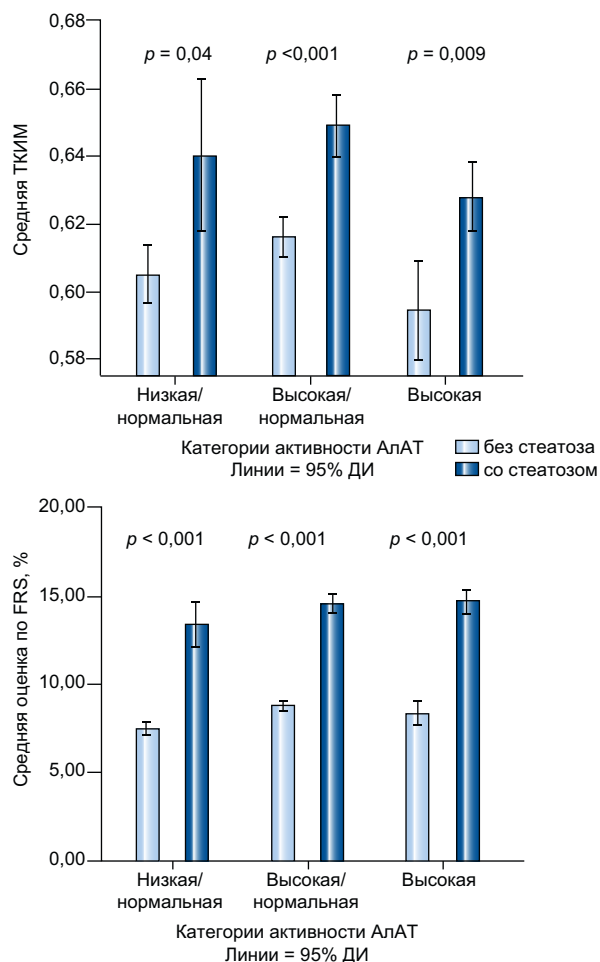


Рис. 3. Распределение ТКИМ и оценок по FRS по наличию стеатоза и категориям активности АлАТ. Низкая/нормальная активность АлАТ: < 19 МЕ/л у женщин и < 30 МЕ/л у мужчин; высокая/нормальная активность АлАТ: 19–40 МЕ/л у женщин и 30–40 МЕ/л у мужчин; высокая активность АлАТ: > 40 МЕ/л как у мужчин, так и у женщин. 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал.

стеатоз (но не фиброз) был независимым предиктором утолщения КИМ.

Влияние жировой болезни печени на прогрессирование атеросклероза сонных артерий (продольное исследование)

Измерения ТКИМ в динамике были доступны у 1872 пациентов (продольная когорта), средний интервал времени 8 ± 4 года (см. рис. 1). Пациенты, у которых были получены повторные измерения ТКИМ, были моложе, имели более низкие ИМТ, окружность талии, активность аминотрансфераз и распространенность стеатоза, но такую же ТКИМ и распространенность АБСА, как пациенты без повторного измерения (см. дополнительную табл. 3). Изменения клинических и биологических параметров за время наблюдения у пациентов с повторным УЗИ сонных артерий приведены в дополнительной табл. 4. У них от-

Таблица 2. Независимые предикторы ТКИМ (поперечная когорта)

Переменная	ТКИМ (n = 5671)					
	Модель 1		Модель 2 ^a		Модель 3	
	β	p	β	p	β	p
Возраст	0,411	< 0,001	0,402	< 0,001	0,409	< 0,001
Пол	0,126	< 0,001	0,107	< 0,001	0,128	< 0,001
Курение	0,007	0,610	0,011	0,440	0,003	0,830
Высокое АД	0,063	< 0,001	0,061	< 0,001	0,062	< 0,001
СД2	0,012	0,390	0,008	0,560	0,007	0,630
вчСРБ	0,035	0,012	0,023	0,110	0,022	0,130
Стеатоз (FLI \geq 60)	0,046	0,002	—	—	0,051	0,001
APRI ^b	—	—	—	—	-0,002	0,880
ИМТ	—	—	0,018	0,530	—	—
Окружность талии	—	—	0,080	0,009	—	—
Три-глицериды	—	—	-0,004	0,800	—	—
ГГТ	—	—	-0,007	0,640	—	—

^a В модели 2 FLI был заменен переменными, включенными в формулу для его вычисления.

^b APRI тестировался как непрерывная переменная.

мечена значительная тенденция к набору массы тела, увеличению окружности талии и более высокому риску СД2. В то же время эти пациенты чаще получали гиполипидемические препараты (73 vs 47 % в начале наблюдения), что улучшило показатели липидного обмена, особенно уровни общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), холестерина ЛПВП и триглицеридов. Распространенность стеатоза за время наблюдения значительно выросла (24 vs 30 %; $p < 0,001$). Стеатоз возник у 12 % пациентов и регрессировал у 6 % с общим коэффициентом 0,75 % в год. Параллельно с ростом частоты стеатоза повышались уровни аминотрансфераз и γ -глутамилтрансферазы (ГГТ). Изменения активности печеночных ферментов были более высокими у пациентов, у которых развился стеатоз за время наблюдения. Доля больных с АБСА за время наблюдения также увеличилась (с 39 до 57 %; $p < 0,001$): у 23 % пациентов образовались АБСА, у 5 % — исчезли (см. дополнительную табл. 4).

В целом ТКИМ увеличилась с $0,61 \pm 0,14$ до $0,64 \pm 0,13$ мм ($p = 0,001$). Пациенты со стеатозом имели более высокие значения ТКИМ в начале исследования, чем пациенты без стеатоза ($0,60 \pm 0,13$ vs $0,64 \pm 0,14$ мм; $p < 0,05$). Пациенты, у которых возник стеатоз во время наблюдения, имели такие же значения ТКИМ в начале исследования, как и те, у кого стеатоз не развился ($0,60 \pm 0,13$ vs $0,61 \pm 0,13$ мм; $p = 1$); однако во время наблюдения ТКИМ у них значительно выросла ($0,66 \pm 0,14$ vs $0,63 \pm 0,13$; $p = 0,020$) (см. дополнительную табл. 5).

Стеатоз в начале исследования был предиктором появления АБСА в период наблюдения (см. кривую Каплана—Мейера на рис. 4). В многофакторной регрессии Кокса стеатоз в начале исследования служил предиктором появления АБСА независимо от возраста, пола, СД2, АД, курения, уровня вчСРБ и исходной ТКИМ (табл. 3). Даже с учетом приема гиполипидемических, сердечно-сосудистых и противодиабетических препаратов стеатоз в начале исследования оставался независимым предикто-

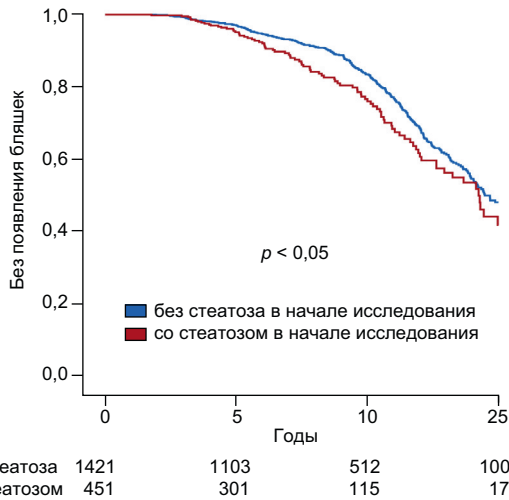


Рис. 4. Влияние исходного стеатоза на появление АБСА в период наблюдения

ром появления АБСА в период наблюдения (отношение шансов 1,56; 95%-й доверительный интервал 1,05–2,31; $p = 0,027$). В той же модели НАЖБП в начале исследования не была предиктором регрессии АБСА во время наблюдения.

У 60 (3,2 %) из 1872 пациентов группы продольного анализа возникли ССЗ (9 случаев инфаркта миокарда, 44 — стабильной стенокардии, 3 — аритмии и 4 — нарушения мозгового кровообращения). В модели Кокса, скорректированной по возрасту, полу, СД2, артериальной гипертензии и курению, ни НАЖБП в начале исследования, ни переход между категориями НАЖБП не были предикторами развития ССЗ в период наблюдения.

Обсуждение

Большинство больных НАЖБП умирают от ССЗ, и степень, в которой поражение печени (больше чем сопутствующие заболевания) отвечает за повышенную смертность от ССЗ, все еще является предметом обсуждений. В боль-

шинстве исследований подробно рассматривались взаимодействия между стеатозом, связанными с ним сердечно-сосудистыми факторами риска и ССЗ [18, 19]. Однако клинические проявления — по определению поздний этап в атерогенном процессе, что затрудняет установление вклада стеатоза как такового. Если стеатоз играет независимую роль в развитии атеросклероза, он должен способствовать возникновению и прогрессированию ранних преатеросклеротических изменений. Однако соответствующих длительных обсервационных данных немного.

В настоящем исследовании мы показали, что стеатоз, оцениваемый по показателю FLI, коррелирует с утолщением КИМ, которое служит прогностическим фактором ССЗ. ТКИМ увеличивается пропорционально FLI, и связь между этими показателями не зависит от классических кардиометаболических факторов риска. У стеатоза корреляция с утолщением КИМ выше, чем у СД2 или дислипотеидемии. Важно, что пациенты без стеатоза имели более низкую ТКИМ в начале исследования и в процессе наблюдения, в то время как у пациентов, у которых развился стеатоз, значения ТКИМ были самыми высокими за время наблюдения. Стеатоз был предиктором появления АБСА в период наблюдения и был связан с более высоким риском ССЗ как в начале исследования, так и во время наблюдения по оценке FRS. Значительный фиброз печени в начале исследования не был предиктором появления АБСА в период наблюдения. Это могло объясняться низкой распространенностью значительного фиброза в нашей когорте. Эти результаты также позволяют предположить, что хотя фиброз в конечном итоге связан с повышенной сердечно-сосудистой смертностью, стеатоз и воспаление низкой степени играют ключевую роль в образовании и прогрессировании ранних атеросклеротических изменений. Вместе взятые эти данные подтверждают критическую роль стеатоза в прогрессировании атеросклероза, роль, по большей части не зависящую от классических факторов риска. Поскольку эти данные получены в группе первичной профилактики, выводы этого исследования применимы к подавляющему большинству пациентов со стеатозом. В настоящей серии средняя ТКИМ была довольно низкой ($0,62 \pm 0,13$ мм, диапазон 0,28–1,6 мм). Однако даже низкие показатели ТКИМ име-

Таблица 3. Независимые предикторы образования АБСА в многофакторных моделях Кокса

	Образование АБСА за время наблюдения			
	Модель 1		Модель 2	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст	1,01 (0,98–1,03)	0,350	1,010 (0,989–1,032)	0,352
Мужской пол	0,61 (0,43–0,88)	0,008	0,65 (0,45–0,94)	0,022
Курение	1,10 (0,78–1,55)	0,570	1,07 (0,75–1,51)	0,700
СД2	0,84 (0,54–1,33)	0,470	0,88 (0,56–1,39)	0,590
Артериальная гипертензия	1,04 (0,73–1,47)	0,810	0,87 (0,57–1,34)	0,550
Исходная ТКИМ	2,21 (0,67–7,25)	0,180	2,42 (0,71–7,91)	0,140
вчСРБ	0,95 (0,89–1,01)	0,140	0,95 (0,89–1,01)	0,160
Стеатоз в начале исследования	1,63 (1,10–2,41)	0,014	1,56 (1,05–2,31)	0,027
Гиполипидемические препараты	—	—	0,80 (0,56–1,13)	0,200
Лечение СД2	—	—	0,72 (0,34–1,52)	0,390
Лечение ССЗ	—	—	1,44 (0,82–2,54)	0,200

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ОШ — отношение шансов.

ют добавочную прогностическую ценность в отношении ССЗ, особенно у пациентов с отсутствием симптомов и умеренным сердечно-сосудистым риском [20–22].

Связь между стеатозом, преатеросклеротическими изменениями и АБСА подтверждена и рядом других исследований. В классической работе Marchesini et al. показано, что у пациентов со стеатозом и стеатогепатитом нарушена поток-зависимая вазодилатация плечевой артерии и повышен риск ССЗ по FRS [23]. В последнее время несколько исследований показало, что стеатоз повышает кальциевый индекс коронарных артерий, который служит чувствительным индикатором раннего атеросклероза независимо от проявлений метаболического синдрома и других факторов риска ССЗ [8, 24]. Связь между стеатозом и жесткостью артериальной стенки установлена в ряде работ [25–27], хотя у подростков стеатоз был связан с повышенной жесткостью артериальной стенки только при метаболическом профиле высокого риска [28]. Корреляция стеатоза с АБСА также подтверждена в исследовании контрольных групп, подобранных по возрасту, полу [29] и ИМТ [30]. В исследовании «случай-контроль» связь НАЖБП с утолщением КИМ не зависела от возраста, пола и ИМТ, а также потенциальных вмешивающихся факторов [31]. Это исследование было намного меньше, чем наше, но НАЖБП диагностировалась гистологически и авторы смогли задокументировать значительную корреляцию между ТКИМ и основными гистологическими признаками НАЖБП, главным образом стеатозом, воспалением печени и фиброзом [31]. ТКИМ — неинвазивный УЗИ-маркер раннего атеросклероза [32], который служит предиктором ССЗ у населения в целом, независимо от всех важных факторов риска [10]. ТКИМ служит сильным предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности и поэтому используется как суррогатный показатель в исследованиях сердечно-сосудистых исходов [33]. Наше исследование подтверждает независимую связь между стеатозом и ТКИМ и дает важные данные в динамике, полученные у большой группы пациентов центра первичной профилактики. Связь между стеатозом и ранним атеросклерозом подкрепляется данными о развитии АБСА и более высокими оценками риска ССЗ. Еще одно крупное поперечное исследование подтверждает, что FLI служит прогностическим фактором АБСА независимо от возраста и курения [34]. Однако в нем участвовали здоровые люди без каких-либо сопутствующих метаболических нарушений; таким образом, оно не отвечало на вопрос, повышает ли стеатоз сам по себе, независимо от сопутствующих метаболических заболеваний, риск раннего атеросклероза в типичной популяции лиц с риском НАЖБП и одним-двумя проявлениями метаболического синдрома.

Многочисленные исследования установили прогностическую ценность изменения активности печеночных ферментов для развития ССЗ, как для ГГТ, так и для аминотрансфераз [35–38]. Большая часть этих исследований, однако, имела дело с клиническими проявлениями, а не преатеросклеротическими изменениями. Siddiqui et al. показали, что сывороточные уровни аминотрансфераз связаны с повышением атерогенеза, но их анализ не учитывал стеатоз [39]. Интересно, что в нашем исследовании при контроле по стеатозу ни аминотрансферазы, ни ГГТ

не коррелировали с ТКИМ, АБСА и образованием АБСА в период наблюдения.

Наше исследование еще раз подтверждает, что стеатоз может предшествовать клиническим проявлениям инсулинорезистентности и метаболического синдрома [40]. НАЖБП служит прогностическим фактором ССЗ, СД2 и артериальной гипертензии [41–43]. Патогенез этих клинических событий отчасти понятен. Ожирение и воспаление печени ведут к гипергликемии [44, 45] и гиперпродукции богатых триглицеридами липопротеидов очень низкой плотности, которые, в свою очередь, способствуют снижению холестерина ЛПВП и повышают уровень холестерина ЛПНП [46], т. е. создают атерогенный профиль. Они также способствуют избыточному образованию факторов свертывания крови, включая фибриноген, что повышает риск тромбозов [47]. Независимо от механизмов, связывающих стеатоз с риском ССЗ, важно, что у пациентов с одним или несколькими проявлениями метаболического синдрома риск ССЗ при наличии стеатоза печени выше, чем в отсутствие стеатоза. Также пациенты со стеатозом, но лишь с небольшим лишним весом и без СД2 и артериальной гипертензии имеют более высокий риск развития этих осложнений, чем пациенты без стеатоза. Отсюда следует, что диагностика стеатоза имеет большое значение и что при ведении пациентов с НАЖБП необходимы тщательное обследование на сердечно-сосудистые и метаболические нарушения и их мониторинг. Поможет ли уменьшение стеатоза или разрешение НАЖБП снизить кардиометаболический риск, неизвестно, но это будет иметь большое значение, когда станет доступно лечение НАСГ [48]. Следует заметить, что в нашем продольном исследовании стеатоз был предиктором появления АБСА даже после коррекции на гиполипидемическую и противодиабетическую терапию. У пациентов со стеатозом ТКИМ увеличивалась, несмотря на назначение статинов. Это позволяет предположить, что коррекции метаболических нарушений может быть недостаточно, чтобы свести к минимуму риск атеросклероза сонных артерий, если стеатоз все еще присутствует.

Наше исследование имело ряд ограничений. Оно было ретроспективным, но благодаря систематизированному сбору данных и подробно охарактеризованной когорте риск систематической ошибки, по-видимому, минимален. Не у всех пациентов были данные УЗИ сонных артерий в конце периода наблюдения. Однако у тех, у кого они были, УЗИ проводилось централизованно двумя опытными специалистами. Важно, что в исследовании отсутствовал определенный протоколом период времени между первым и вторым УЗИ сонных артерий. Это могло привести к ошибке, если пациенты с низким, как считалось, риском прогрессирования имели более длинный интервал между обследованиями. Однако во время исследования стеатоз не считался фактором риска преатеросклеротических изменений. Кроме того, стеатоз не выявлялся напрямую, а вычислялся ретроспективно с помощью составного суррогатного маркера. Поэтому время УЗИ в период наблюдения не изменялось в зависимости от наличия стеатоза в начале исследования. Это уменьшает риск систематической ошибки, но не исключает ее, поэтому мы признаем, что только проспективные хорошо спланированные исследования смогут устранить это ограничение. Второе ограничение

заклучалось в том, что стеатоз оценивался по суррогатному биохимическому маркеру, а не гистологически или с помощью магнитно-резонансной спектроскопии. Однако в больших когортах инвазивные процедуры и сложный и дорогой лучевой метод диагностики будут не оправданны. Вместо этого использовался FLI — общепринятый маркер стеатоза, валидизированный в общей популяции как показатель примерно с 84%-й точностью [13]. По сравнению с биопсией печени FLI различает наличие или отсутствие более 5 % стеатоза с хорошей точностью [49]. Кроме того, многие исследования показали, что FLI также служит предиктором общей смертности и смертности от заболеваний печени, быстрого прогрессирования атеросклероза, риска ССЗ, инсулинорезистентности и сахарного диабета [50–52]. Интересно, что в настоящем исследовании FLI лучше коррелировал с наличием раннего атеросклероза и его развитием, чем его отдельные компоненты. Это подчеркивает ценность FLI как суррогатного маркера стеатоза, а не просто суммы биохимических показателей. К сожалению, т. к. гистологические данные были недоступны, это исследование не может обеспечить свидетельств того, что стеатогепатит, который сочетает в себе стеатоз, воспаление печени и повреждение ее клеток, сильнее коррелирует с ранним атеросклерозом, чем стеатоз.

Подводя итог, отметим, что в большой когорте пациентов с риском ССЗ, участвовавших в программе первичной профилактики, стеатоз коррелировал с ранними проявлениями атеросклероза независимо от традиционных факторов риска ССЗ как в поперечном, так и в продольном исследовании. Это подтверждает роль стеатоза в появлении и усилении проявлений метаболического синдрома, связанного с высоким кардиометаболическим риском. В связи с этим необходимы тщательное обследование печени, оценка сердечно-сосудистых и метаболических осложнений, строгий мониторинг и, возможно, усиленная терапия.

Спонсоры

Исследование спонсировалось 7-й рамочной программой Европейского сообщества FP7/2007-2013 в виде соглашения о гранте HEALTH-F2-2009-241762 для проекта FLIP; PN-II-ID-PCE-2011-3-0917, 297/2011 Румынского министерства образования, UEFISDCI. Спонсоры не участвовали в планировании и проведении исследования, сборе, обработке, анализе и интерпретации данных, подготовке и одобрении рукописи и решении представить рукопись к публикации.

Конфликты интересов

Авторы, принимавшие участие в настоящем исследовании, заявляют об отсутствии конфликтов интересов в отношении финансирования и написания статьи.

Вклад авторов

Дизайн исследования: Raluca Pais, Philippe Giral, Vlad Ratziu; сбор данных: Philippe Giral, Jean Francois Khan и

David Rosenbaum; УЗИ сонных артерий: Jean Francois Khan и David Rosenbaum; статистический анализ: Raluca Pais; анализ и интерпретация данных: Raluca Pais, Philippe Giral и Vlad Ratziu; написание черновика рукописи: Raluca Pais, Philippe Giral и Vlad Ratziu; критический пересмотр рукописи на важное интеллектуальное содержание: Vlad Ratziu и Philippe Giral; получение финансирования: Vlad Ratziu. Все авторы одобрили окончательный вариант статьи.

Уведомления

Члены исследовательской группы LIDO: Andre Grimaldi, Philippe Giral, Eric Bruckert, Arnaud Basdevant, Karine Clement, Agnes Hartemann-Heurtier, Fabrizio Andreelli, Sophie Gombert, Sophie Jacqueminet, Dominique Simon, Joseph Moussalli, Pascal Lebray, Dominique Bonnefont-Rousselot, Yves Benhamou, Cecilia D'Arrondel, Philippe Podgevin, Carole Bernhardt, Sophie Delignat (отчисления) — больница Pitie-Salpetriere; Christian Boitard, Etienne Larger, Agnes Sola, Martine El-Etr — больница Cochin; Lawrence Serfaty, Chantal Housset, Jacqueline Capeau — больница Saint Antoine, Париж, Франция.

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы к статье представлены в англоязычном приложении на сайте <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.02.023>.

Литература

- [1] Soderberg C, Stal P, Askling J, Glaumann H, Lindberg G, Marmur J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010;51:595–602.
- [2] Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Fredrikson M, Stal P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015;61:1547–1554.
- [3] Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology* 2007;132:2169–2180.
- [4] Stefan N, Kantartzis K, Haring HU. Causes and metabolic consequences of Fatty liver. *Endocr Rev* 2008;29:939–960.
- [5] Dam-Larsen S. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut* 2004;53:750–755.
- [6] Rafiq N, Bai C, Fang Y, Srishord M, McCullough A, Gramlich T, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:234–238.
- [7] Adams LA, Lymp JF, St. Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113–121.
- [8] Sung KC, Wild SH, Kwag HJ, Byrne CD. Fatty liver, insulin resistance, and features of metabolic syndrome: relationships with coronary artery calcium in 10,153 people. *Diabetes Care* 2012;35:2359–2364.
- [9] Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J Hepatol* 2008;49:600–607.
- [10] Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media

- thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459–467.
- [11] Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002;137:1–10.
- [12] Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469–480.
- [13] Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 2006;6:33.
- [14] Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518–526.
- [15] Beaudoux JL, Giral P, Bruckert E, Bernard M, Foglietti MJ, Chapman MJ. Serum matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 as potential markers of carotid atherosclerosis in infraclinical hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2003;169:139–146.
- [16] Blackburn R, Giral P, Bruckert E, Andre JM, Gonbert S, Bernard M, et al. Elevated C-reactive protein constitutes an independent predictor of advanced carotid plaques in dyslipidemic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1962–1968.
- [17] Ghouri N, Preiss D, Sattar N. Liver enzymes, nonalcoholic fatty liver disease, and incident cardiovascular disease: a narrative review and clinical perspective of prospective data. *Hepatology* 2010;52:1156–1161.
- [18] Wong VW, Wong GL, Yip GW, Lo AO, Limquiaco J, Chu WC, et al. Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2011;60:1721–1727.
- [19] Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Zoppini G, Pichiri I, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *J Hepatol* 2010;53:713–718.
- [20] Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart* 2012;98:177–184.
- [21] Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino Sr RB. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2011;365:213–221.
- [22] Baldassarre D, Hamsten A, Veglia F, de Faire U, Humphries SE, Smit AJ, et al. Measurements of carotid intima-media thickness and of interadventitia common carotid diameter improve prediction of cardiovascular events: results of the IMPROVE (Carotid Intima Media Thickness [IMT] and IMT-Progression as Predictors of Vascular Events in a High Risk European Population) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1489–1499.
- [23] Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S, Bugianesi E, Magalotti D, Vanni E, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;42:473–480.
- [24] Kim D, Choi S-Y, Park EH, Lee W, Kang JH, Kim W, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification. *Hepatology* 2012;56:605–613.
- [25] Salvi P, Ruffini R, Agnoletti D, Magnani E, Pagliarani G, Comandini G, et al. Increased arterial stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: the Cardio-GOOSE study. *J Hypertens* 2010;28:1699–1707.
- [26] Lee YJ, Shim JY, Moon BS, Shin YH, Jung DH, Lee JH, et al. The relationship between arterial stiffness and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2012;57:196–203.
- [27] Vlachopoulos C, Manesis E, Baou K, Papatheodoridis G, Koskinas J, Tiniakos D, et al. Increased arterial stiffness and impaired endothelial function in nonalcoholic Fatty liver disease: a pilot study. *Am J Hypertens* 2010;23:1183–1189.
- [28] Huang RC, Beilin LJ, Ayonrinde O, Mori TA, Olynyk JK, Burrows S, et al. Importance of cardiometabolic risk factors in the association between nonalcoholic fatty liver disease and arterial stiffness in adolescents. *Hepatology* 2013;58:1306–1314.
- [29] Volzke H, Robinson DM, Kleine V, Deutscher R, Hoffmann W, Ludemann J, et al. Hepatic steatosis is associated with an increased risk of carotid atherosclerosis. *World J Gastroenterol* 2005;11:1848–1853.
- [30] Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J Hepatol* 2008;49:600–607.
- [31] Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Zoppini G, Zenari L, et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 2006;29:1325–1330.
- [32] Simon A, Garipey J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002;20:159–169.
- [33] Peters SA, den Ruijter HM, Grobbee DE, Bots ML. Results from a carotid intima-media thickness trial as a decision tool for launching a large-scale morbidity and mortality trial. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:20–25.
- [34] Kozakova M, Palombo C, Eng MP, Dekker J, Flyvbjerg A, Mitrakou A, et al. Fatty liver index, gamma-glutamyltransferase, and early carotid plaques. *Hepatology* 2012;55:1406–1415.
- [35] Ioannou GN, Weiss NS, Boyko EJ, Mozaffarian D, Lee SP. Elevated serum alanine aminotransferase activity and calculated risk of coronary heart disease in the United States. *Hepatology* 2006;43:1145–1151.
- [36] Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G, Bouter LM, Stehouwer CD, Heine RJ, et al. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Atherosclerosis* 2007;191:391–396.
- [37] Wannamethee SG, Lennon L, Shaper AG. The value of gamma-glutamyl-transferase in cardiovascular risk prediction in men without diagnosed cardiovascular disease or diabetes. *Atherosclerosis* 2008;201:168–175.
- [38] Yun KE, Shin CY, Yoon YS, Park HS. Elevated alanine aminotransferase levels predict mortality from cardiovascular disease and diabetes in Koreans. *Atherosclerosis* 2009;205:533–537.
- [39] Siddiqui MS, Sterling RK, Luketic VA, Puri P, Stravitz RT, Bouneva I, et al. Association between high-normal levels of alanine aminotransferase and risk factors for atherogenesis. *Gastroenterology* 2013;145:1271–1279, e1271–e1273.
- [40] Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010;363:1341–1350.
- [41] Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:901–910.
- [42] Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:330–344.
- [43] Sung KC, Wild SH, Byrne CD. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension. *J Hepatol* 2014;60:1040–1045.
- [44] Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM, Goto T, Westerbacka J, Sovijarvi A, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3023–3028.
- [45] Gastaldelli A, Cusi K, Pettiti M, Hardies J, Miyazaki Y, Berria R, et al. Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Gastroenterology* 2007;133:496–506.
- [46] Fabbri E, Mohammed BS, Magkos F, Korenblat KM, Patterson BW, Klein S. Alterations in adipose tissue and hepatic lipid kinet-

- ics in obese men and women with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2008;134:424–431.
- [47] Tripodi A, Fracanzani AL, Primignani M, Chantarangkul V, Clerici M, Mannucci PM, et al. Procoagulant imbalance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2014;61:148–154.
- [48] Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:956–965.
- [49] Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, Charlotte F, Housset C, Ratziu V. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1209–1222.
- [50] Calori G, Lattuada G, Ragogna F, Garancini MP, Crosignani P, Villa M, et al. Fatty liver index and mortality: The cremona study in the 15th year of follow-up. *Hepatology* 2011;54:145–152.
- [51] Gastaldelli A, Kozakova M, Hojlund K, Flyvbjerg A, Favuzzi A, Mitrakou A, et al. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population. *Hepatology* 2009;49:1537–1544.
- [52] Balkau B, Lange C, Vol S, Fumeron F, Bonnet F. Group Study DESIR. Nine-year incident diabetes is predicted by fatty liver indices: the French D.E.S.I.R. study. *BMC Gastroenterol* 2010;10:56.