

SINDROMUL METABOLIC ȘI STEATOZA HEPATICĂ

Iuliana LUPAȘCO¹, Vlada-Tatiana DUMBRAVA²,
Gheorghe HAREA¹, Alina TOCAN², Cristina
URSACHI², Ecaterina CEBANU², Ludmila
RĂILEANU², Veronica CUMPĂȚĂ²,

¹USMF N. Testemițanu, Laboratorul Gastroenterologie,

²USMF N. Testemițanu, Departamentul Medicină Internă

Summary**Metabolic syndrome and Hepatic steatosis**

Metabolic syndrome (MS) is a complex of risk factors that occur as a result of the combination of insulin resistance, depositing excess of body fat (visceral abdominal, blood vessels, internal organs including liver and pancreas), with a major impact on cardio-vascular system, frequently accompanied by liver involvement. The aim of this study was to detect the frequency of liver alteration associated with MS, in patients that addressed the consultation of a gastroenterologist.

Of 263 patients who were seen by a gastroenterologist, in 85 (32,7%) were diagnosed MS. The average age was 50,95 years, the ratio males: females – 1: 1.02. In 80 (94,12%) patients of the studied group with MS was established hepatic involvement: non-alcoholic fatty liver disease, (NAFLD) – 27 (33,75%) cases, chronic viral infection (B, C, D) in 10 (12,5%) cases, the association of chronic viral infection and liver steatosis – 43 (53,75%) cases. In 5 (5,88%) cases were diagnosed other pathologies of gastrointestinal tract: chronic pancreatitis, chronic cholecystitis, gastroesophageal reflux disease. MS is meeting frequently in patients with hepatic pathology of different etiology. Non-alcoholic liver steatosis is a risk factor commonly associated with MS, therefore the clinician has to be ready in diagnosing this pathology on outpatients level in order to stop the chronic hepatic disease unfavorable evolution and progression.

Keywords: metabolic syndrome, hepatic steatosis

Резюме**Метаболический синдром и стеатоз печени**

Метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс факторов риска, которые возникают как результат резистентности тканей к инсулину, избыточного жираотложения (увеличение массы висцерального жира, отложения на передней брюшной стенке, в сосудах, во внутренних органах, включая печень и поджелудочную железу), с негативным воздействием на сердечно-сосудистую систему, что зачастую сопровождается вовлечением печени в патологический процесс. Целью данного исследования было выявление частоты ассоциированного с МС поражения печени среди пациентов, обратившихся за консультацией к врачу-гастроэнтерологу.

Среди 263 пациентов, осмотренных гастроэнтерологом, у 85 (32,7%) был констатирован диагноз МС. Средний возраст составил 50,95 лет. Соотношение по полам мужчин и женщин составило 1:1,02. У 80 (94,12%) пациентов в исследуемой группе с МС было выявлено поражение печени: неалкогольная жировая болезнь печени – 27 (33,75%) случаев, хронические вирусные инфекции (B, C, D) – в 10 (12,5%) случаях, комбинация хронической вирусной инфекции и стеатоза печени – в 43 (53,75%) случаях. В 5 (5,88%) случаях были диагностированы другие патологии желудочно-кишечного тракта: хронический панкреатит, хронический холецистит, гастроэзофагеальный рефлюкс. МС встречается часто среди пациентов с печеночной патологией различной этиологии. Неалкогольная жировая болезнь печени это фактор риска, достаточно часто встречающийся совместно с МС. Таким образом, клиницисты должны быть готовы диагностировать данную патологию при амбулаторном обследовании, чтобы своевременно предотвратить возможную неблагоприятную эволюцию и прогрессию хронического печеночного заболевания.

Ключевые слова: метаболический синдром, стеатоз печени

Introducere

Sindromul metabolic (SM) este considerat o nouă epidemie a secolului XXI. Odată cu modificarea bioprofilului populației mondiale, influențat de modul de viață, cererile de piață, industrializarea, continuă să fie necesare o serie de studii pentru înțelegerea completă a SM. Aceasta reprezintă un concept dinamic, clinic și bioumoral definit ca o interacțiune de factori care în mod direct cresc riscul cardiometabolic [5, 10]. Prevalența SM variază de la 20%-25% în cadrul indivizilor cu masa corporală ideală raportată taliei, 50% în cadrul pacienților cu modificări ale indicilor glicemiei, 80% în cadrul celor cu DZ tip 2, 12,4%- 28,5% la sexul masculin și 10,7%-40,5% la sexul feminin. Prevalența SM în copilărie și în adolescență este estimată la circa 3,3% [5].

Componentele care se includ în SM sunt: adipozitatea viscerală, hipertensiunea arterială, hipertrigliceridemia, nivel scăzut al HDL-colesterolului, hipertensiunea arterială și alterarea metabolismului glicemic / DZ tip 2, frecvent întâlnite și în steatoza hepatică nealcoolică (SNA) [6]. SNA prezintă o puternică asociere cu sindromul metabolic, reflectată prin faptul că cca 90% din pacienții cu SNA, conform Paloma Almeda-Valdés et al., posedă unul sau mai multe criterii din cadrul SM, iar 33% posedă trei și mai multe criterii [8]. Încă din 1999, cercetătorii europeni au prezentat date biologice, clinice și epidemiologice în favoarea teoriei că SNA ar trebui să fie privită ca o manifestare hepatică a sindromului metabolic, conform Haneen Azzam et al., deși există cazuri

care nu îndeplinesc în totalitate criteriile, ceea ce a generat controverse în privința stabilirii procesului primar existent [1, 6].

Întrebarea de bază este: **Poate SNA să servească ca precursor pentru dezvoltarea SM?** În comparație cu percepțiile istorice, actualitățile epidemiologice, clinice și patogenetice extind spectrul similarităților SM și SNA, în prezent îmbrățișând un număr de factori de risc sau protectori, mediatori biologici, nivelul acidului uric, fructoza, TSH, acizii biliari, exerciții fizice, consumul de alcool, cafeina, fumatul, dereglări ale fiziologiei somnului, țesutul adipos brun, microbiota intestinală dereglată și deficiența vitaminei D (tabelul 1). Asocierea mai multor factori enumerați cu SNA pot oglindi diferite mecanisme fiziopatologice, subliniind evoluția de la SNA la SM [1].

Tabelul 1

SNA și SM: spectrul similarităților (adaptat după Amedeo Lonardo)

	<i>SNA</i>	<i>SM</i>
Valori crescute ale acidului uric	Asociată cu prevalența crescută și progresarea severității histologice	Asociate cu prevalența și incidența crescute
Consumul crescut de fructoză	Asociată cu prevalența crescută a SNA și progresarea severității steatozei determinate de lipogeneza, fibroza hepatică, inflamație, stres oxidativ și lipoapoptoză	Crește riscul dezvoltării SM și a componentelor sale
TSH	Hipotiroidism clinic/subclinic și nivel crescut al TSH, asociat cu prevalența înaltă și progresarea severității histologice a SNA	Interrelația puternică dependentă de doză
Acizii biliari	Participă în patogeniza SNA prin reglarea nutrimentelor hepatice și a homeostaziei energetice: stimulează secreția GLP-1 la nivelul intestinului subțire, intensifică metabolismul energetic în țesutul adipos brun și cel scheletic. Rolul acidului ursodeoxicolic rămâne totuși a fi controversat	Sunt reglatori puternici ai metabolismului și pot induce creșterea termogenezei, manifestă protecție împotriva obezității induse alimentar, acumulare intrahepatică de lipide și nivel crescut al trigliceridelor plasmatice și a glucozei prin activarea receptorilor acizilor biliari (FXR și TGR5)
Activitate fizică crescută	Manifestă protecție, independent de pierderea ponderală, și îmbunătățește datele histologice de steatoză	Protecție împotriva dezvoltării și vindecare în SM
Consum de alcool ușor sau moderat	Asociat cu prevalența redusă a SNA	Manifestă protecție împotriva cel puțin a unor componente ale SM

Cofeina	Manifestă protecție în dezvoltarea SNA și progresarea fibrozei, fără a reduce riscul dezvoltării steatozei, beneficiul fiind mediat de efectul antioxidant, antifibrogenetic, antiinflamator, insulinosensibilizant, lipolitic, cito- și genoprotectoare	Raportat ca factor protector, probabil prin efectul lipolitic asupra adipocitelor
Fumatul	Factor de risc în dezvoltarea SNA și în progresarea fibrozei	Factor de risc – efect reversibil în funcție de doză
Alterarea fiziologiei somnului	Durata scurtă a perioadei de somn și obezitatea severă în cadrul apneei obstructive în somn sunt asociate cu dezvoltarea progresivă a severității histologice a SNA	Alterarea duratei somnului – risc crescut în dezvoltarea SM
Țesutul adipos brun	Subiecții ce întrețin activ țesutul adipos brun manifestă protecție	Prezența țesutului adipos brun este invers corelată cu IMC
Microbiota intestinală	Poate promova dezvoltarea SNA prin multiple mecanisme: permeabilitate intestinală crescută și producția lipopolizaharidelor, cu activarea sistemului imun; alterarea metabolismului acizilor biliari; alterarea biodisponibilității colinei alimentare și producția crescută a etanolului endogen	Rol important în dezvoltarea SM prin valori crescute ale endotoxinemiei, controlul metabolismului lipidic și glucidic prin modularea semnalelor FXR și TGR5; modularea compoziției microbiotei intestinale prin implicarea sistemului imun; “axa sistem nervos central – microbiotă intestin”
Insuficiența vitaminei D	Asociată cu dezvoltarea și progresarea severității hepatice histologice	Poate crește riscul dezvoltării SM, DZ tip 2, insulinorezistenței, obezității, HTA și diverselor manifestări cardiace

În cadrul fiziopatologiei ambelor entități, lipotoxicitatea și insulinorezistența posedă un rol primordial, aceasta conducând la acumularea hepatică a trigliceridelor, ca rezultat al dezechilibrului dintre preluarea, sinteza, exportul și oxidarea acizilor grași [8].

Conform datelor din literatură, ficatul este recunoscut drept ținta majoră a leziunii induse de prezența insulinorezistenței, atât în SNA, cât și în cadrul sindromului metabolic [1, 2, 7].

Frecvența asociere dintre SNA și componentele individuale ale SM nu este încă pe deplin elucidată. Rămâne a fi încă o enigmă dacă riscul de a dezvolta SNA este mai crescut la pacienții diagnosticați cu SM,

acest fapt fiind important din cauza recunoașterii SM ca o problemă de sănătate publică, cu prevalența în continuă creștere.

Studiul dat prezintă profilul demografic, clinic al pacienților cu SM conform criteriilor NCEP ATP III și interrelația acestuia cu SNA.

Scopul acestui studiu este de a depista frecvența afectării hepatice asociate SM printre pacienții ce se adresează pentru consultație la gastroenterolog.

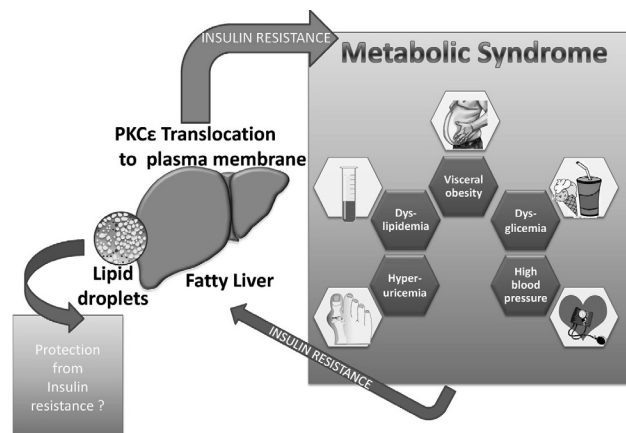


Figura 1. Patogeneza SNA metabolice (după Paloma Almeda-Valdés)

Material și metode

Studiul reprezintă o evaluare a pacienților ce s-au adresat gastroenterologului din policlinică în perioada 2013-2016.

Criterii de includere:

- Toți pacienții care s-au adresat primar pentru consultația gastroenterologului, fie în regim profilactic, fie prezentând anumite simptome caracteristice.
- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani.

Criterii de excludere:

- Vârsta < 18 ani și > 80 de ani.
- Anamnezic de consum de alcool mai mult de 30 g/24 h la bărbați și mai mult de 20 g/24 h la femei;
- Pacienți ce urmează tratament cu steroizi, contraceptive, anticoagulante (heparină), blocanți ai canalelor de calciu și antivirale.

În studiu au fost luați 263 de pacienți, cu vârsta cuprinsă între 18 și 77 de ani. Pentru fiecare dintre ei a fost elaborată o fișă individuală, care cuprinde: datele clinice (acuze, datele anamnestice, examenul obiectiv, indicele de masă corporală, tensiunea arterială) și date paraclinice (lipidograma – HDL, LDL, trigliceridele, colesterolul total; glicemia bazală; teste funcționale hepatice – ALAT, ASAT; ecografia hepatică).

Toți pacienții au fost investigați pentru SM, cu determinarea asocierii acestuia cu afectarea

hepatică. SM a fost stabilit conform criteriilor NCEP ATP III (National Cholesterol Education Programme Expert Panel Adult Treatment Panel III) – 3 criterii și mai mult:

1. Circumferința taliei în funcție de etnie (europeni): bărbați > 94 cm, femei > 80 cm sau IMC > 30 kg/m².
2. Glicemia a jeun > 100 mg/dl (5,6 mmol/l) sau TTGA scăzut sau tratament antidiabetic.
3. Trigliceridele > 150 mg/dl (1,7 mmol/l).
4. HDL – colesterol: bărbați < 40 mg/dl (1,03 mmol/l), femei < 50 mg/dl (1,29 mmol/l).
5. Tensiunea arterială: sistolică ≥ 135 mmHg, diastolică ≥ 85 mmHg sau tratament antihipertensiv [11].

Rezultate obținute

Din totalul de 263 de pacienți care s-au adresat la medic, consultați în condiții de ambulatoriu, doar la 85 (32,7%) a fost diagnosticat SM conform criteriilor menționate NCEP ATP III – 3. Vârsta medie în cadrul lotului cu SM este de 50,99±12,82 ani, cu adresabilitate maximă în decada a 4-a – a 6-a a vieții, raportul bărbați: femei = 1:1,02, iar vârsta medie în lotul de pacienți fără SM este de 43,93±14,24 ani, raportul bărbați: femei = 0,7:1,3.

Repartiția după sex a pacienților fără SM Repartiția după sex a pacienților cu SM

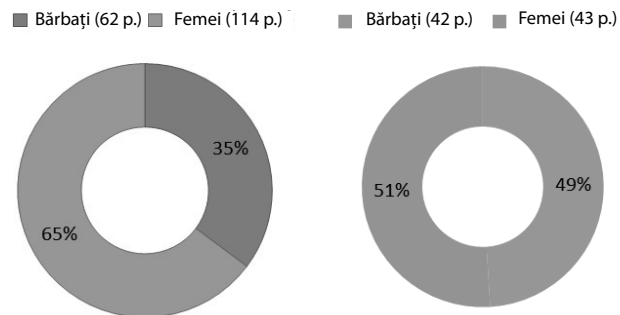


Figura 2. Repartiția pacienților după sex cu/fără SM

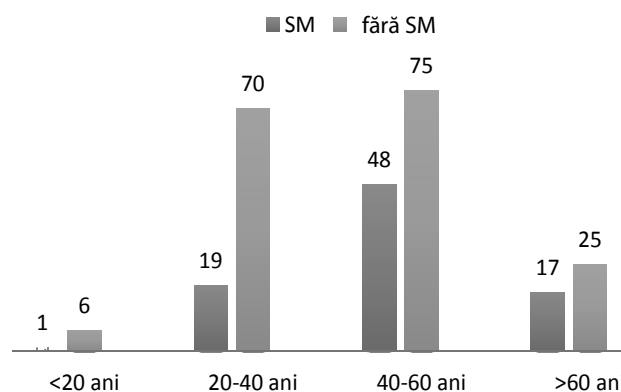


Figura 3. Repartiția pacienților după vârstă cu/fără SM

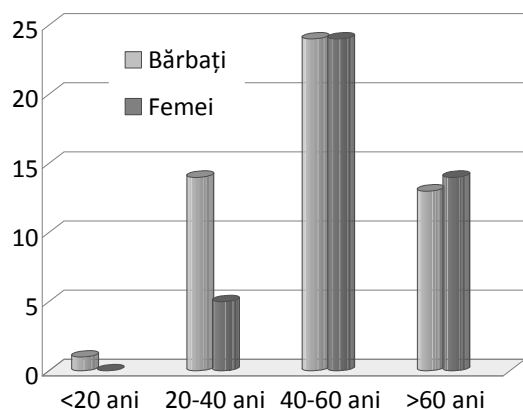


Figura 4. Repartiția pacienților diagnosticați cu SM după sex și vârstă

În lotul pacienților cu SM, valoarea medie a IMC este de 30,31, dintre care: normoponderali – 10 pacienți (11,77%), supraponderali – 26 (30,58%), obezitate gradul I – 37 bolnavi (43,54%), gradul II – 12 (14,11 %), gradul III – nu au fost depistați.

Tabelul 2

Profilul demografic, clinic și biochimic al pacienților cu SM

Variabile	Valoarea medie ± deviația-standard (DS)
Vârsta (ani)	50,99 ± 12,82
Tensiunea arterială sistolică (130-90 mmHg)	141,44 ± 22,11
Tensiunea arterială diastolică (90-60 mmHg)	86,45 ± 11,23
IMC (18,50-24,99 kg/m ²)	30,31 ± 4,03
Glicemia bazală (3,5-5,6 mmol/l)	6,03 ± 2,57
Colesterolul total (0-5,2 mmol/l)	5,52 ± 1,3
Trigliceride (0-1,71 mmol/l)	1,84 ± 1,13
HDL (femei: 0,78-2,21 mmol/l; bărbați: 0,78-1,82 mmol/l)	1,24 ± 0,48
LDL (0-2,59 mmol/l)	4,74 ± 1,17
ALAT (7-56 U/l)	70,33 ± 10,11
ASAT (5-40 U/l)	42,55 ± 31,66

Discuții

Printre pacienții cu SNA, modificările metabolice incluse în SM se raportează tot mai frecvent, fiind dependente de metoda de studiu și de criteriile selecționate de diagnosticare. Componentele ce se includ în SM, precum adipozitatea centrală, HTA, hipertrigliceridemia, nivelul scăzut al HDL-colesterolului și alterarea metabolismului glicemic sau DZ tip 2, sunt frecvent întâlnite în SNA. Diabetul zaharat și hipertensiunea arterială sunt stări prezente în steatoza hepatică, independent de vârstă și IMC [6].

La 80 (94,12%) de pacienți în cadrul lotului cu SM a fost stabilită afectarea hepatică: steatoză hepatică nealcoolică (SNA) – 27 (33,75%) cazuri, patologie hepatică virală (B, C, D) – 10 (12,5%), asociere între afectarea virală și steatoza hepatică – 43 (53,75%) cazuri. În 5 (5,88%) cazuri au fost diagnosticate alte patologii ale tractului gastrointestinal: pancreatita

cronică, colecistita cronică și boala de reflux gastroesofagian.

Tabelul 3

Prevalența comparativă a criteriilor SM la pacienții cu/fără SNA

Variabile	cu SNA, n=70, (%)	fără SNA, n=15, (%)	Valoarea p
IMC > 30 kg/m ²	43 (61,43 %)	6 (40 %)	p < 0,05
Tensiunea arterială >135/85 mmHg	38 (54,28 %)	8 (53,33 %)	p > 0,05
Trigliceride >1,7 mmol/l	32 (45,71 %)	8 (53,33 %)	p > 0,05
HDL: bărbați < 1,03 mmol/l femei < 1,29 mmol/l	46 (65,71 %)	10 (66,66 %)	p > 0,05
Glicemia a jeun > 5.6 mmol/l	23 (32,85 %)	7 (46,66 %)	p > 0,05

Tabelul 3 ne prezintă o prevalență comparativă a criteriilor SM la pacienții cu SNA și fără SHNA. O diferență statistic semnificativă s-a relevat în cazul IMC ($p = 0,011 < 0,05$), valoarea celorlalți parametri (tensiune arterială, glicemia bazală, trigliceride, HDL) fiind lipsită de importanță statistică.

Tabelul 4

Prevalența parametrilor metabolici la pacienții cu afectare hepatică

Variabile	SNA (n = 27)	SNA + virală (n = 43)	Virală (n = 10)
Asimptomatic	14	21	1
Simptomatic	13	22	9
Date ecografice de SH	27	43	0
IMC (18,50-24,99 kg/m ²)	29,97±4,16	31,23±3,93	28,19±3,75
Glicemia bazală (3,5-5,6 mmol/l)	6,48±4,35	5,85±1,26	5,62±1,08
Colesterolul total (0-5,2 mmol/l)	6,04±1,1	5,3±1,25	4,73±1,57
Trigliceride (0-1,71 mmol/l)	1,91±1,18	1,72±1,24	1,9±0,86
HDL (femei: 0,78-2,21 mmol/l; bărbați: 0,78-1,82 mmol/l)	1,08±0,41	1,3±0,54	1,38±0,41
LDL (0-2,59 mmol/l)	3,87±0,9	3,5±1,19	2,42±0,38s
ALAT (7-56 U/l)	53,73±15,67	75,94±25,03	48,11±15,31
ASAT (5-40 U/l)	36,92 ± 8,67	48,11±10,6	44,11±14,65

Datele din tabelul 4 indică o puternică asociere a componentelor SM cu SNA. Diabetul zaharat tip 2 este o componentă majoră a SM, fiind asociat și cu obezitatea, și cu SNA. DZ tip 2 nu doar prezintă asociere cu SHNA, dar și este un factor de risc semnificativ în progresarea fibrozei [6]. Valoarea medie a glicemiei bazale la pacienții cu SM și SNA este de 6,49 mmol/l, versus pacienții din grupul doar cu patologie virală hepatică, care este de 5,63 mmol/l, ceea ce ne indică prezența unei disglucemii care trebuie monitorizată în continuare pentru concretizarea diagnosticului, în vederea excluderii DZ stabilirii tacticii ulterioare.

Nivelul cel mai scăzut al HDL-colesterolului (46 pacienți – 65,71% cu valori ale HDL: bărbați < 1,03 mmol/l, femei < 1,29 mmol/l) și cel mai înalt nivel al LDL și TG (32 persoane – 45,71%) s-au înregistrat în rândul pacienților cu asociere a SM și SN. Acest fapt indică prezența unui profil aterogenic, ce implică

numeroase riscuri și complicații pe scala evolutivă.

Valoarea IMC nu a dovedit diferențe semnificative în cadrul subgrupurilor ce prezentau patologii hepatice asociate, valoarea medie a IMC indicând prezența supraponderabilității la limita obezității, fapt probabil explicat prin prisma profilului dezvoltării și industrializării continue mondiale, precum și de recunoașterea obezității drept problemă de sănătate publică globală, fiind însoțită și de alterarea metabolismului glucidic și lipidic.

Nivele mai înalte ale sindromului citolitic s-au înregistrat la pacienții din lotul cu SM cu SNA, în asociere cu patologii hepatice virale: ALAT – 75,94 U/L, ASAT – 48,11 U/L, ceea ce confirmă încă o dată că excesul de țesut celulo-adipos cu depunere la nivelul ficatului nu este nicidecum doar o patologie benignă [10]. Unii pacienți cu SNA pot dezvolta schimbări necroinflamatorii conducând la steatohepatita nealcoolică, iar o parte din acești subiecți dezvoltă ciroză hepatică. Leziunea hepatică cronică este tipic silențioasă în evoluție, iar prezența acesteia la pacienții cu insulinorezistența progresivă poate să nu fie recunoscută până la instalarea tuturor criteriilor incluse în cadrul SM.

Într-un stadiu relativ tardiv, din cauza leziunii permanente cu durata de decădere se poate dezvolta fibroza progresivă cu evoluție în ciroză, nivelul fibrozei fiind mai marcat odată cu asocierea SM [2, 7, 9]. Nu toți pacienții cu SNA vor dezvolta fibroză avansată. Screeningul fibrozei hepatice în cazul bolnavilor cu SNA este recomandat în particular celor cu SM și DZ tip 2, care prezintă risc foarte înalt de dezvoltare a fibrozei (grad de recomandare A1). Evaluarea fibrozei trebuie să fie efectuată la interval de 3 ani (B1). Aceasta se poate efectua neinvaziv, inclusiv prin evaluarea biomarkerilor serici sau TE (transient elastography).

Una dintre cele mai frecvente metode utilizate în aprecierea steatozei hepatice, în special datorită accesibilității, simplității și caracterului neinvaziv, este *ultrasonografia hepatică*. Metoda a dovedit o specificitate și o sensibilitate înalte în depistarea steatozei moderat-severe prin utilizarea US modul B cu date de cca 60-94% și 88-95%, fiind mult mai scăzută când încărcarea lipidică a ficatului este mai mică de 20% [4, 11]. Există însă și unele limitări importante ale procedurii, cum ar fi: lipsa criteriilor de diferențiere între SH și steatohepatită, inabilitatea de a cuantifica cantitatea de grăsimi depuse la nivel hepatic printr-o simplă vizualizare, dificultatea de a delimita tabloul ecografic al SH de cel determinat de fibroză, uneori vizualizându-se în același pattern sonografic. Aceste situații de limită pot fi depășite, conform Georgiana Nagy et al., prin implementarea unui pattern specific de interpretare a rezultatelor, sistem numit *USICA* (US

images computer analysis), prin utilizarea caracterului ecogenității parenchimului, atenuarea ecoului US posterior sau compararea cu textura US locală, determinate prin diverse histograme regionale de interes prin secțiunea hepatică.

Majoritatea studiilor recent efectuate utilizează așa-numitul *indice US hepatorenal* (SHRI) pentru diagnostic diferențiat între SH și alte patologii hepatice nesteatozice. O corelare semnificativă între steatoza evaluată prin biopsie hepatică, spectroscopie MRI și SHRI a fost determinată în diverse studii, sensibilitatea și specificitatea variind între 81,4-92,7% și respectiv 54-93% [4].

În studiul nostru, toți pacienții au fost investigați complex, inclusiv prin efectuarea US hepatice, dar datorită interpretării rezultatelor de către specialiști diferiți, la modele tehnice diverse, nu s-a ajuns la un consensus privind gradarea SH, aceasta fiind evaluată doar ca fiind prezentă sau absentă.

Concluzii

1. SM se întâlnește frecvent (aproximativ 32,7%) la pacienții cu patologii hepatice de etiologie diferită.

2. La momentul actual, toate componentele SM (adipozitatea viscerală, HTA, hipertrigliceridemia, nivelul scăzut al HDL-colesterolului și alterarea metabolismului glicemic sau DZ tip 2) sunt strâns corelate cu SNA.

3. Depistarea cât mai timpurie a SM poate modifica evoluția bolii și preveni complicațiile posibile (ciroză, carcinom hepatic), aceasta relevând și importanța implementării unei profilaxii primare.

Bibliografie

1. Amedeo Lonardo, Stefano Ballestri, Giulio Marchesini, Paul Angulod, Paola Loria. *Nonalcoholic fatty liver disease: A precursor of the metabolic syndrome*. In: Digestive and Liver Disease, 2015, nr. 47, p. 181-185.
2. Brent A. Neuschwander-Tetri. *Nonalcoholic Steatohepatitis and the Metabolic Syndrome*. In: American journal of the medical sciences, 2005; nr. 330(6), p. 326-335.
3. European Association for the Study of the Liver. *EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis*. In: Journal of Hepatology, 2015, vol. 63, p. 237-264.
4. Nagy G., Munteanu M., Gordan M., Chira R., Iancu M., Crisan D., Mircea P. *Computerized ultrasound image analysis for noninvasive evaluation of hepatic steatosis*. In: Med. Ultrason., 2015, vol. 17, nr. 4, p. 432-434.
5. Hamilton dos Prazeres Tavares, Rafael Bottaro Gelletti, Fernanda Picolo, Suelma Beatriz Marques Prata Tavares. *Metabolic Syndrome: Consensus and Controversy: State of the Art*. In: Journal of Endocrine and Metabolic Diseases, 2015, nr. 5, p. 124-130.
6. Haneen Azzam, Stephen Malnick. *Non-alcoholic fatty liver disease – the heart of the matter*. In: World J. Hepatol., 2015 June 8; nr. 7(10), p. 1369-1376.

7. Monjur Ahmed. *Non-alcoholic fatty liver disease in 2015*. In: World J. Hepatol., 2015 June 18; nr. 7(11), p. 1450-1459.
8. Paloma Almeda-Valdés; Daniel Cuevas-Ramos; Carlos Alberto Aguilar-Salinas. *Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease*. In: Annals of Hepatology, 2009; nr. 8(1), p. S18-S24.
9. Rakesh Gaharwar, Sushma Trikha, Shubha Laxmi Margekar, Om Prakash Jatav, P Deepak Ganga. *Study of Clinical Profile of Patients of Non Alcoholic Fatty Liver Disease and its Association with Metabolic Syndrome*. In: Journal of the association of physicians of India, vol. 63, january, 2015, p. 12-15.
10. Roli Agrawal, Sunita Mishra, V.K. Dixit, Sweta Rai. *Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome*. In: Indian J. Prev. Soc. Med., vol. 42, nr. 3, 2011, p. 265.
11. Salvatore Petta, Luca Valentini, Elisabetta Bugianesi, Giovanni Targher, Stefano Bellentani, Ferruccio Boninog. *A "systems medicine" approach to the study of non-alcoholic fatty liver disease*. The Special Interest Group on Personalised Hepatology of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) 1. In: Digestive and Liver Disease, 2016, nr. 48, p. 333-342.

Iuliana Lupașco, dr. med., conf. cercet.,
Laboratorul Gastroenterologie,
USMF Nicolae Testemițanu,
Tel.: 022210545; mob. 079438946
e-mail: flowercat_2004@yahoo.com