

Nghiên cứu tỉ lệ, đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu ở bệnh nhân rối loạn chuyển hóa lipid máu tại Bệnh viện Quân y 175

Study of the prevalence, clinical and subclinical characteristics of non-alcoholic fatty liver disease in patients with lipid metabolism disorder at 175 Military Hospital

Đào Đức Tiến, Nguyễn Thế Dũng

Bệnh viện Quân y 175

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ, đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu ở bệnh nhân có rối loạn chuyển hóa lipid máu tại Bệnh viện Quân y 175. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu trên 201 bệnh nhân rối loạn chuyển hóa lipid máu khám và điều trị tại Bệnh viện Quân y 175 từ tháng 01/2019 đến tháng 7/2020. Xác định tỷ lệ bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu có sử dụng máy fibroScan và đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở nhóm bệnh này. **Kết quả:** Tỷ lệ nữ/nam: 1,16:1, với tuổi trung bình $61,33 \pm 11,22$. Đa số bệnh nhân có thừa cân, béo phì (61,19%); 54,23% bệnh nhân có tăng huyết áp; 46,77% bệnh nhân có đái tháo đường típ 2. Đa số các bệnh nhân đều không có triệu chứng lâm sàng liên quan đến bệnh gan. Trên xét nghiệm tăng triglycerid và tăng enzym GGT chiếm tỷ lệ cao (78,11% và 47,76%). Tỷ lệ bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu ở bệnh nhân có rối loạn chuyển hóa lipid máu là 80,6%, với các mức độ nhẹ (S1), vừa (S2), nặng (S3) lần lượt là 35,80%, 30,86%, 33,34%, tỷ lệ viêm gan nhiễm mỡ chiếm 51,85%. Hầu hết bệnh nhân ở giai đoạn xơ hóa nhẹ (97,53%). **Kết luận:** Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu khá thường gặp ở bệnh nhân rối loạn chuyển hóa lipid máu, đa số không có triệu chứng với độ nhiễm mỡ và xơ hóa gan mức độ nhẹ.

Từ khóa: Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, fibroScan.

Summary

Objective: To survey the prevalence and clinical, subclinical characteristics of non-alcoholic fatty liver disease in patients with lipid metabolism disorder at 175 Military Hospital. **Subject and method:** A retrospective and prospective study on 201 patients with lipid metabolism disorder who were examined at 175 Military Hospital from January 2019 to July 2020. Determining the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease by fibroScan and clinical, subclinical characteristics in this group of diseases. **Result:** The female-to-male ratio was 1.16:1, with a mean age of 61.33 ± 11.22 . The majority of patients were overweight or obese (61.19%), 54.23% had hypertension; 46.77% had type 2 diabetes. Most patients had no clinical symptoms of liver disease. Increased triglyceride level and serum GGT accounted for a high percentage (78.11% and 47.76%, respectively). The rate of non-alcoholic fatty liver disease in patients with lipid metabolism disorder was 80.60%, with mild (S1), moderate (S2), and severe (S3) levels were

Ngày nhận bài: 06/9/2023, ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

Người phản hồi: Đào Đức Tiến, Email: ddtien1101@gmail.com - Bệnh viện Quân y 175

35.80%, 30.86%, and 33.34%, respectively. The rate of steatohepatitis accounted for 51.85%. Most patients were in the mild stage of fibrosis (97.53%). *Conclusion:* Non-alcoholic fatty liver disease was quite common in patients with lipid metabolism disorder, most of whom were asymptomatic and had mild steatosis and fibrosis.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease, fibroScan.

1. Đặt vấn đề

Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (Non-alcoholic Fatty Liver Disease-NAFLD) hiện đang trở thành nguyên nhân hàng đầu gây bệnh gan mạn tính có thể dẫn tới xơ hóa gan tiến triển, bệnh gan giai đoạn cuối và cuối cùng dẫn đến tử vong [15]. Bên cạnh đó, NAFLD còn làm tăng các biến cố tim mạch, cao hơn nhiều so với dân số chung và độc lập với các bệnh chuyển hóa đi kèm khác [13]. Rối loạn chuyển hóa lipid máu (RLLPM) có liên quan chặt chẽ với NAFLD và được công nhận là yếu tố nguy cơ của NAFLD, và khi xuất hiện NAFLD làm tăng các yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân (BN) có RLLPM [12]. Tầm soát gan nhiễm mỡ là cần thiết trên những BN có RLLPM giúp bác sĩ đánh giá tình trạng xơ hóa gan tiến triển cũng như kiểm soát các yếu tố nguy cơ tim mạch [8]. Hiện nay, Fibroscan có thể cùng lúc đánh giá độ nhiễm mỡ và xơ hóa gan đã được chấp thuận sử dụng trên BN NAFLD bởi Hiệp hội Nghiên cứu bệnh gan Hoa Kỳ [4]. Tại Bệnh viện Quân y 175, BN có RLLPM đến khám và điều trị ngày càng nhiều, tuy nhiên việc tầm soát, quản lý bệnh gan nhiễm mỡ ở các BN này vẫn chưa được quan tâm nhiều. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm mục tiêu: *Xác định tỷ lệ, đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu ở bệnh nhân có rối loạn chuyển hóa lipid máu tại Bệnh viện Quân y 175.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

BN có rối loạn chuyển hóa lipid máu từ 18 tuổi trở lên, đến khám và điều trị tại Bệnh viện Quân y 175 từ tháng 01/2019 đến tháng 7/2020.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu.

Cỡ mẫu nghiên cứu: Cỡ mẫu thuận tiện, 201 BN rối loạn lipid máu trong thời gian nghiên cứu.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

BN được chẩn đoán rối loạn chuyển hóa lipid máu dựa vào tiền căn có rối loạn lipid máu đang điều trị thuốc hạ mỡ máu hoặc khi kết quả xét nghiệm có bất thường một trong những thành phần lipid theo phân loại NCEP-ATP III (2005) và không có nguyên nhân gây gan nhiễm mỡ thứ phát và bệnh gan mạn tính khác: Triglyceride > 150mg/dL (> 1,7mmol/L); Cholesterol > 200mg/dL (> 5,2mmol/L); HDL-cholesterol < 40mg/dL (< 1,05mmol/L); LDL-cholesterol > 130mg/dL (> 2,58mmol/L).

Chẩn đoán NAFLD khi có chỉ số CAP > 233dB/m (tương ứng với tỉ lệ tế bào gan nhiễm mỡ ≥ 5%).

Tiêu chuẩn loại trừ

Các trường hợp thực hiện FibroScan cho kết quả không giá trị (cổ trướng, ứ mật, đợt bùng phát viêm gan, kết quả đo Fibroscan không đáng tin cậy). Có nguyên nhân khác gây nhiễm mỡ gan (vi rút viêm gan B, C; rượu...).

Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Nội dung nghiên cứu

Bệnh nhân vào viện được đánh giá: Tuổi, giới, BMI, lý do khám bệnh, các bệnh lý kết hợp, các triệu chứng lâm sàng. Thực hiện xét nghiệm máu lúc đói (chỉ số lipid máu, AST, ALT, GGT, công thức máu).

Đối với các trường hợp hồi cứu: Số liệu thu thập trên bệnh án và trao đổi thông tin qua điện thoại.

Thực hiện đo Fibroscan đánh giá độ nhiễm mỡ và xơ hóa gan từ đó tính tỷ lệ NAFLD và đánh giá mức độ nhiễm mỡ gan dựa vào chỉ số CAP: S0 (CAP: 100-233dB/m); S1 (CAP: 234-269dB/m); S2 (CAP: 270-300dB/m); S3 (CAP ≥ 301dB/m). Đánh giá độ xơ hóa gan theo giá trị độ đàn hồi gan (kPa): F0-F1 (< 7kPa), F2 trở lên (≥ 7kPa), F3 trở lên (≥ 8,7kPa), F4 (≥ 11,5kPa).

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

Về nhóm tuổi, giới: Tuổi trung bình $61,33 \pm 11,22$, với tỷ lệ nữ/nam: 1,16/1.

Bảng 1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

	Đặc điểm	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Lý do khám bệnh	Kiểm tra sức khỏe	65	32,34
	Tăng men gan	1	0,50
	Mệt mỏi	22	10,94
	Lý do khác (không liên quan bệnh gan)	113	56,22
Triệu chứng cơ năng	Không triệu chứng	127	63,18
	Mệt mỏi	47	23,38
	Đầy bụng, khó tiêu	15	7,46
	Đau hạ sườn phải	3	1,49
	Triệu chứng khác	9	4,48
Triệu chứng thực thể (bệnh lý gan)	Không triệu chứng	195	97,01
	Có (sao mạch, bàn tay son)	6	2,99
Bệnh lý kết hợp	Tăng huyết áp	109	54,23
	Đái tháo đường típ 2	94	46,77
Đặc điểm chỉ số khối	Bình thường	78	38,81
	Thừa cân	68	33,83
	Béo phì độ 1	55	27,36
	Béo phì trung tâm	103	51,24
	BMI trung bình $23,56 \pm 2,31 \text{ kg/m}^2$		

Đa số bệnh nhân tới khám vì lý do không chuyên biệt cho bệnh lý gan như: Đường huyết thiếu kiểm soát, huyết áp cao, đau ngực... do vậy đa phần bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng liên quan đến bệnh gan, mệt mỏi là triệu chứng thường gặp nhất (23,38%), chúng tôi ghi nhận một số trường hợp bệnh nhân có sao mạch, lòng bàn tay son (2,99%).

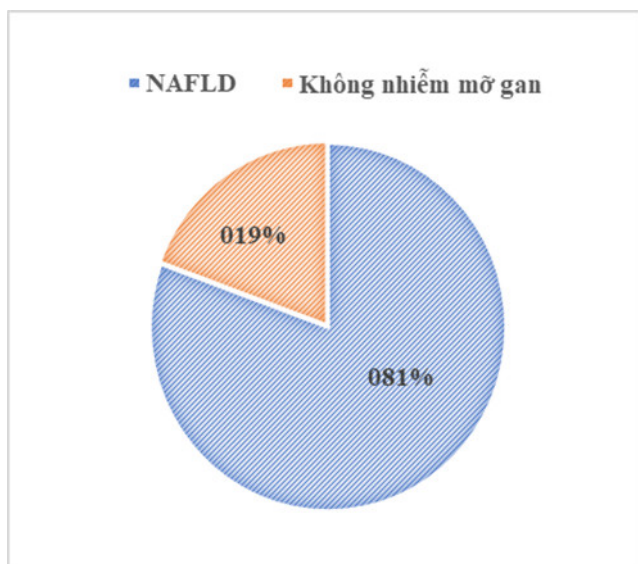
Về chỉ số khối cơ thể: Bệnh nhân có thừa cân, béo phì chiếm đa số (61,19%). Tỷ lệ BN có béo phì trung tâm chiếm 51,24%.

Về bệnh lý kết hợp: Số BN có tăng huyết áp chiếm 54,23%. Tỷ lệ bệnh nhân mắc ĐTĐ típ 2: 46,77%.

Bảng 2. Đặc điểm xét nghiệm

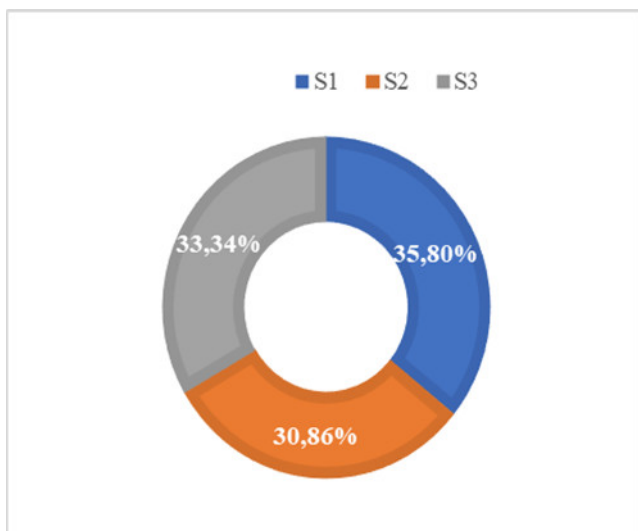
Xét nghiệm	$\bar{X} \pm SD$	Giá trị bất thường (n (%))
Cholesterol (mmol/l)	$5,61 \pm 1,48$	121 (60,20%)
LDL-C (mmol/l)	$3,32 \pm 1,07$	128 (63,68%)
Triglyceride (mmol/l)	$3,16 \pm 2,54$	157 (78,11%)
ALT (U/L)	$32,22 \pm 29,48$	76 (37,81%)
AST (U/L)	$27,41 \pm 14,08$	61 (30,35%)
GGT (U/L)	$61,47 \pm 79,9$	96 (47,76%)
PLT (G/L)	$250 \pm 59,18$	3 (1,49%)

Về đặc điểm xét nghiệm máu: BN có tăng triglyceride máu chiếm tỷ lệ cao nhất (78,11%). Các xét nghiệm enzym gan cho thấy bất thường GGT chiếm tỷ lệ cao nhất (47,76%). Tỷ lệ BN có tiểu cầu giảm: 1,49%.



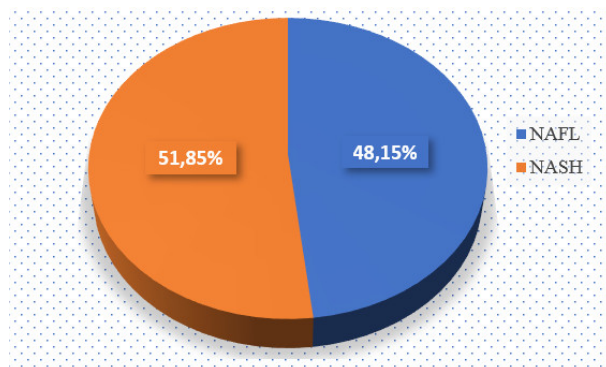
Biểu đồ 1. Tỷ lệ bệnh nhân RLLM có NAFLD

Bệnh nhân RLLPM có NAFLD chiếm tỷ lệ rất cao (80,60%). Với giá trị CAP trung bình $289,07 \pm 35,98$ dB/m (lớn nhất: 386dB/m; nhỏ nhất: 236dB/m).



Biểu đồ 2. Phân loại mức độ nhiễm mỡ ở BN RLLM có NAFLD

Trong các bệnh nhân có nhiễm mỡ gan, mức độ nhiễm mỡ S1 chiếm tỷ lệ cao nhất (35,80%).



Biểu đồ 3. Tỷ lệ bệnh nhân NASH trong nghiên cứu

Nhận xét: BN NASH chiếm tỷ lệ cao. Trong 162 BN NAFLD, chúng tôi ghi nhận có 84 bệnh nhân có NASH (51,85%), trong đó chủ yếu tăng ALT (65 trường hợp) chiếm 77,38%. 19 trường hợp có AST tăng nhưng ALT không tăng.

Bảng 3. Phân loại giai đoạn xơ hóa gan trên FibroScan

Giai đoạn xơ hóa gan	(n = 162)	Tỷ lệ %
F0, F1	151	93,21
F2	7	4,32
F3	3	1,85
F4	1	0,62
Giá trị trung bình	$5,03 \pm 1,44$ kPa	

Hầu hết bệnh nhân ở giai đoạn xơ hóa F0, F1. Xơ hóa gan tiến triển (F3, F4) chiếm 2,47%.

4. Bàn luận

Tuổi trung bình dân số nghiên cứu của chúng tôi: $61,33 \pm 11,22$ cao hơn nghiên cứu của tác giả Assy N (2000) là 55 ± 13 tuổi trên dân số RLLM. Sự khác biệt này có thể do nghiên cứu của tác giả đã loại trừ những BN đã được dùng thuốc điều trị RLLM trước đó [1]. Về tỷ lệ nữ/nam là 1,16:1 khá đồng đều giữa 2 giới, tương đồng với nghiên cứu của tác giả Assy N (2000) [1] với tỷ lệ nữ/nam 0,96.

Hầu hết BN RLLM được phát hiện bệnh thông qua xét nghiệm máu thường quy khi đi khám sức khỏe. Trong nghiên cứu của chúng tôi, BN đến khám vì lý do như khám kiểm tra sức khỏe định kỳ, những triệu chứng của bệnh lý nền như tăng huyết áp, ĐĐT

típ 2, RLLM. Một số ít đi khám vì lý do mệt mỏi, đau ngực. Các triệu chứng của bệnh lý gan mạn không có hoặc không đặc hiệu. Nhiều BN ghi nhận trước đó có gan nhiễm mỡ trên siêu âm ở các mức độ khác nhau nhưng do không có triệu chứng ảnh hưởng đến sức khỏe nên BN cũng không đi khám chuyên khoa tiêu hóa gan mật. Do đó, phần lớn bệnh nhân RLLM đều không được tầm soát NAFLD. Trong nghiên cứu của chúng tôi, BN không có triệu chứng cơ năng chiếm 63,18% trong đó hay gặp nhất là mệt mỏi chiếm 23,38%. Một số BN có triệu chứng khá giống với bệnh lý dạ dày-tá tràng như khó tiêu, đầy bụng, buồn nôn chiếm 7,46%. Nói chung, RLLM thường diễn biến âm thầm cho đến khi xuất hiện các biến cố tim mạch. 97,01% BN không có triệu chứng thực thể của bệnh lý gan mạn, chỉ có 2,99% BN có triệu chứng như sao mạch, lòng bàn tay son. Những BN này đều được chẩn đoán NAFLD và đánh giá mức độ xơ hóa gan tiến triển sau khi đo độ đàn hồi bằng gan FibroScan. Do đó, tầm soát NAFLD ở BN RLLM cần phải được quan tâm ngay cả khi triệu chứng lâm sàng bệnh lý gan chưa rõ.

Thừa cân, béo phì có liên quan chặt chẽ với RLLM. Trong nghiên cứu của chúng tôi, BN thuộc nhóm béo phì chiếm 27,36%, thấp hơn so với nghiên cứu của các tác giả Assy N là 38% [1]. Điều này có thể do sự khác biệt về tỷ lệ mắc béo phì ở vùng dân cư của chúng tôi so với nghiên cứu của tác giả. BMI trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi: $23,56 \pm 2,31 \text{ kg/m}^2$ cao hơn mức BMI bình thường. Nhìn chung, bệnh nhân RLLPM thường có thừa cân và béo phì đi kèm. Vòng eo là một trong những tiêu chuẩn của HCCH, là yếu tố quyết định béo phì trung tâm. Trong nghiên cứu chúng tôi, béo phì trung tâm chiếm tỷ lệ 51,24%.

Đa số bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đã và đang điều trị THA (54,23%). Các nghiên cứu cho thấy RLLM ảnh hưởng xấu đến các đặc tính chức năng và cấu trúc của động mạch và thúc đẩy quá trình xơ vữa động mạch [14]. Những thay đổi này có thể làm giảm sự điều hòa HA, do đó làm những người bị RLLM phát triển thành THA. Đường huyết lúc đói là tiêu chí quan trọng để chẩn đoán và đánh giá đáp ứng điều trị ở BN ĐTĐ típ 2. Số lượng BN

ĐTĐ típ 2 trong nghiên cứu của chúng tôi cũng chiếm tỷ lệ khá cao 46,77%. Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng NAFLD có tương quan chặt chẽ với kháng insulin và ĐTĐ típ 2 [2].

Rối loạn chuyển hóa lipid máu là một trong những yếu tố nguy cơ chính của vữa xơ mạch máu và bệnh lý tim mạch. Tình trạng này đang có xu hướng gia tăng trong dân số châu Á nói chung và Việt Nam nói riêng. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ BN tăng triglyceride chiếm tỷ lệ cao nhất (78,11%) sau đó là tăng LDL-C (63,68%) tương tự như nghiên cứu của tác giả Assy N [1] và phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới về đặc trưng của RLLM ở BN NAFLD là tình trạng tăng triglyceride, giảm nồng độ HDL-C, tăng nồng độ các hạt LDL nhỏ dày đặc [16]. RLLM cũng đã được chứng minh là yếu tố nguy cơ chính liên quan đến sự phát triển của các giai đoạn xơ hóa gan ở BN NAFLD, NASH [11].

Tăng men gan không thường gặp trên BN RLLM đơn thuần. Nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ BN có tăng ALT (37,81%), AST (30,35%), và tăng cao nhất là GGT (47,76%). GGT tăng thường gặp trong những BN NAFLD và GGT đã được chứng minh là yếu tố nguy cơ độc lập gây tử vong do bệnh lý tim mạch [10]. Do đó, ở BN RLLM có tăng GGT chúng ta cần tầm soát NAFLD sau khi đã loại trừ các nguyên nhân khác.

Số lượng tiểu cầu được xem là yếu tố dự đoán xơ hóa gan trên BN viêm gan mạn, số lượng tiểu cầu càng giảm dự đoán mức độ xơ hóa gan càng tăng. Số lượng tiểu cầu trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi $250 \pm 59,18 \text{ G/L}$ trong đó số BN có tiểu cầu giảm là 3 BN (1,49%). Những bệnh nhân này sau khi đo độ đàn hồi gan ghi nhận 2 trường hợp xơ hóa nhẹ, một trường hợp xơ hóa F3.

Chẩn đoán NAFLD ở BN RLLM trong nghiên cứu của chúng tôi được xác định khi có chỉ số CAP > 233dB/m (tương ứng với tỷ lệ tế bào gan nhiễm mỡ $\geq 5\%$) và đã loại trừ các nguyên nhân gây nhiễm mỡ khác. Trong 201 BN RLLM được đo FibroScan, chúng tôi xác định tỷ lệ bệnh nhân có chẩn đoán NAFLD là 80,60%. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả cao hơn so với tác giả Assy N (2000) trên cùng nhóm BN RLLM (50,5%), điều này do tác giả dùng siêu âm để đánh giá nhiễm mỡ gan. Siêu âm có độ nhạy và độ

đặc hiệu để phát hiện nhiễm mỡ gan lần lượt dao động từ 55,3-66,6% và 77,0-93,1%, có hạn chế trong các trường hợp gan nhiễm mỡ ở mức độ nhẹ và có tính chủ quan. So với nghiên cứu của các tác giả Hu Yue-Yan (2018) và Fabrellas N (2018) khi đánh giá nhiễm mỡ gan bằng FibroScan, tỷ lệ BN NAFLD thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi (lần lượt là 45,52%, 63,15%). Khác biệt có thể do cỡ mẫu của các tác giả lớn, đối tượng nghiên cứu gồm những người thuộc dân số chung, ngoài ra có thể còn ảnh hưởng bởi yếu tố sắc tộc. Thêm vào đó ngưỡng cắt của CAP trong nghiên cứu của chúng tôi là 233dB/m thấp hơn so với nghiên cứu của hai tác giả trên [6], [5]. NAFLD hiện nay được coi như là thành phần của hội chứng chuyển hóa và những BN RLLM có mắc NAFLD có nguy cơ tử vong cao do bệnh lý tim mạch đã được chứng minh bởi nhiều nghiên cứu trên thế giới đặc biệt mức độ nhiễm mỡ là yếu tố nguy cơ độc lập của bệnh lý tim mạch, trong nghiên cứu của chúng tôi, mức độ nhiễm mỡ S1 chiếm tỷ lệ cao nhất 35,80%. Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Fabrellas là 63% trên đối tượng có hội chứng chuyển hóa [7], [5].

Tỷ lệ bệnh nhân NASH trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 51,85%. Tỷ lệ này khá tương đồng với tỷ lệ BN NAFLD có sinh thiết gan với “chỉ dẫn lâm sàng” trong dân số chung ước tính 59,1% [15]. Đây là kết quả rất đáng quan tâm, đòi hỏi thêm nhiều nghiên cứu chuyên sâu hơn về nhóm bệnh nhân RLLPM có NAFLD.

Độ đàn hồi gan phản ánh các giai đoạn xơ hóa gan. Giá trị độ đàn hồi gan trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $5,03 \pm 1,44$ kPa, tương tự nghiên cứu của Lin Yu-Jiun [9] là 5kPa và cao hơn so với nghiên cứu của Fabrellas [5]. Đánh giá giai đoạn xơ hóa gan có vai trò rất quan trọng trong thực hành lâm sàng, giúp ước tính thời gian phát triển xơ gan, xác định thời gian tối ưu để bắt đầu tầm soát và phân tầng nguy cơ ung thư gan và sự mất bù ở gan, tiên lượng và theo dõi điều trị [3]. Kết quả bệnh nhân hầu hết ở giai đoạn chưa xơ hóa gan hoặc xơ hóa nhẹ không đáng kể chiếm 93,21% cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Fabrellas [5]. Ở nghiên cứu trên tác giả sử dụng cả đầu dò M và XL với điểm cắt lần lượt là 7kPa với M và 6,2kPa với XL điều này

có thể dẫn đến khác biệt trên. Về mức độ xơ hóa gan tiến triển trong nghiên cứu của chúng tôi có 4 bệnh nhân chiếm 2,47%.

5. Kết luận

Bệnh nhân rối loạn chuyển hóa lipid máu có NAFLD xác định bằng FibroScan chiếm tỷ lệ cao (80,60%), đa số không có triệu chứng lâm sàng liên quan tới bệnh lý gan, trong đó chủ yếu là nhiễm mỡ mức độ nhẹ (S1), và xơ hóa gan nhẹ (97,53%). Xơ hóa gan tiến triển chiếm tỷ lệ thấp (2,47%).

Tài liệu tham khảo

1. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G (2000) *Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients*. Dig Dis Sci 45(10): 1929-1934.
2. Ballestri S, Zona S, Targher G, Romagnoli D, Baldelli E, Nascimbeni F, Roverato A, Guaraldi G, Lonardo A (2016) *Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis*. J Gastroenterol Hepatol 31(5): 936-944.
3. Castera L, Forns X, Alberti A (2008) *Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography*. J Hepatol 48(5): 835-847.
4. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ (2018) *The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases*. Hepatology 67(1): 328-357.
5. Fabrellas N, Hernández R, Graupera I, Solà E, Ramos P, Martín N, Sáez G, Simón C, Pérez A, Graell T, Larrañaga A, Garcia M, de la Arada A, Juanola A, Coiduras A, Duaso I, Casado A, Martin J, Ginès M, Moreno N, Gema Perez A, Marti L, Bernat M, Sola M, Olivé C, Solé C, Ginès P (2018) *Prevalence of hepatic steatosis as assessed by controlled attenuation parameter (CAP) in subjects with metabolic risk factors in primary care. A population-based study* PLoS One 13(9): 0200656.
6. Hu YY, Dong NL, Qu Q, Zhao XF, Yang HJ (2018) *The correlation between controlled attenuation parameter and metabolic syndrome and its*

- components in middle-aged and elderly nonalcoholic fatty liver disease patients. Medicine (Baltimore) 97(43): 12931.*
7. Katsiki N, Mikhailidis DP, Mantzoros CS (2016) *Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update. Metabolism 65(8): 1109-1123.*
 8. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L (2018) *Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. World J Gastroenterol 24(30): 3361-3373.*
 9. Lin YJ, Lin CH, Wang ST, Lin SY, Chang SS (2019) *Noninvasive and convenient screening of metabolic syndrome using the controlled attenuation parameter technology: An evaluation based on self-paid health examination participants. Journal of Clinical Medicine 8(11): 1775.*
 10. Long Y, Zeng F, Shi J, Tian H, Chen T (2014) *Gamma-glutamyltransferase predicts increased risk of mortality: A systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Free Radical Research 48(6): 716-728.*
 11. Méndez-Sánchez N, Cerda-Reyes E, Higuera-de-la-Tijera F, Salas-García AK, Cabrera-Palma S, Cabrera-Álvarez G, Cortez-Hernández C, Pérez-Arredondo LA, Purón-González E, Coronado-Alejandro E, Panduro A, Rodríguez-Hernández H, Cruz-Ramón VC, Valencia-Rodríguez A, Qi X, Hamdan-Pérez N, Aguilar-Olivos NE, Barranco-Fragoso B, Ramírez-Pérez O, Vera-Barajas A (2020) *Dyslipidemia as a risk factor for liver fibrosis progression in a multicentric population with non-alcoholic steatohepatitis. F1000Res 9: 56.*
 12. Singh Shivaram P et al (2017) *Prevalence and risk factors for dyslipidemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Journal of Clinical and Experimental Hepatology 7: 35-36.*
 13. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C (2016) *Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. J Hepatol 65(3): 589-600.*
 14. Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR, Thomas A, MacCallum H, Webb DJ, Frenneaux MP, Cockcroft JR (2002) *Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. Journal of the American College of Cardiology 39(6): 1005-1011.*
 15. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M (2016) *Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology 64(1): 73-84.*
 16. Zhang QQ, Lu LG (2015) *Nonalcoholic fatty liver disease: dyslipidemia, risk for cardiovascular complications, and treatment strategy. J Clin Transl Hepatol 3(1): 78-84.*