

A nem alkoholos zsírmájbetegség

BAFFY GYÖRGY

A nem alkoholos zsírmájbetegség becslések szerint az emberiség 25%-át érinti, gyakran társul más anyagcserezavarokkal és nagymértékben heterogén a lefolyása. Steatosis formájában csekély a súlyosabb májkárosodás valószínűsége, míg a steatohepatitisszel járó esetek harmada cirrhosis felé halad, és súlyos szövödményként primer májrák kialakulásához is vezethet. Ennek valószínűsége együtt növekszik a májfibrosis mértékével, valamint a 2-es típusú cukorbetegség, esetleg két vagy több anyagcsere-rizikófaktor jelenléte esetén. A betegség azonban, a májkárosodás súlyosságától függetlenül, fokozza a cardiovascularis betegségek, a diabetes és a malignus daganatok iránti fogékonyságot, és ennek megfelelően rövidíti a várható élettartamot. Mindezek ellenére az egészségügyi szakemberek és betegek ismeretei a kórképpel kapcsolatosan meglehetősen korlátozottak. Ebben valószínűleg szerepet játszik az is, hogy a nem alkoholos zsírmájbetegségnek egyelőre nincs általánosan elfogadott gyógyszeres terápiája. Tekintve, hogy a betegség alapvető oka leggyakrabban a kalóriatöbblet, az elsődleges kezelés lényege az életmód-változtatás, a mediterrán diéta, az alkoholfogyasztás kerülése és a rendszeres fizikai aktivitás. Szélesebb körű ismeretterjesztés segíthet mindennek felismerését és elfogadását az alapellátásban, párhuzamosan a májfibrosis kétféle szűrésének bevezetésével, amely a fokozott rizikójú betegek hatékony felismerését és ellátását célozza.

nem alkoholos zsírmájbetegség, steatohepatitis, nem invazív fibrosistesz, ismeretterjesztés, életmód-változtatás, kétféle szűrésű diagnosztikai algoritmus

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Non-alcoholic fatty liver disease is estimated to affect 25% of the global population. It is often joining other metabolic disorders and features a heterogeneous natural history. Significant liver injury is unlikely to develop from steatosis, while a third of steatohepatitis cases will progress into cirrhosis and as a severe complication may lead to primary liver cancer. The probability of these severe outcome increases with the degree of liver fibrosis and with the prevalent type 2 diabetes and two or more metabolic risk factors. Regardless of its stage, non-alcoholic fatty liver disease is increasing the susceptibility for cardiovascular diseases, diabetes and all malignancies, and as a result is shortening the life expectancy. However, general awareness of the disease among healthcare professionals and their patients remains limited. Lack of approved medications for the disorder is likely a major contributor to this discrepancy. Since the disease primarily stems from sustained caloric excess, lifestyle modification including Mediterranean type diet, avoidance of alcohol consumption, and regular physical activity are the mainstay of management. Better education campaigns may improve patient compliance and enhance the recognition and acceptance of this condition within primary care, in parallel with the introduction of two-step fibrosis screening to achieve more efficient identification and management of the high-risk patients.

non-alcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, non-invasive fibrosis test, education campaign, lifestyle modification, two-step diagnostic algorithm

dr. BAFFY György (levelezési cím/correspondence): LeSection of Gastroenterology, VA Boston Healthcare System, 150 S Huntington Avenue, Room A6-46, Boston, MA 12130, USA.
E-mail: gbaffy@bwh.harvard.edu

Érkezett: 2021. november 8. Elfogadva: 2021. december 12.

<https://doi.org/10.33616/lam.32.003>

A nem alkoholos zsírmájbetegség (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) napjaink egyik leggyakoribb kórképe, és becslések szerint az emberiség egynegyedét érinti (1). Alapvető ismérve, hogy a májszövetben felhalmozódott zsírtartalom meghaladja az 5%-ot (steatosis), és mindez nem a máj toxikus, geneti-

kai vagy fertőzőes ártalmainak, hanem az anyagcsere kóros megváltozásának a következménye (2). A betegség jellegzetesen olyan komplex, nem fertőző kórképekkel társul, mint az elhízás (90%) és a 2-es típusú cukorbetegség (70%), azonban ezek nélkül aránylag gyakran kialakul olyanoknál is, akiknél a hozzájuk vezető

anyagcserezavarok nagy valószínűséggel jelen vannak (2, 3). Egy új metaanalízis szerint a NAFLD gyakorisága mintegy 10% 25 kg/m² testtömegindex alatt, míg 16%-ra tehető, ha a túlsúlyos egyéneket is figyelembe vesszük (4). Az esetek mintegy negyedében a NAFLD komolyabb májelhárítási problémákkal jár, és a szövettani kép a steatosis mellett gyulladást, májsejtkárosodást és változó mértékű kötőszövet-felzaporodást igazol. Ez a nem alkoholos steatohepatitis (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) (2, 5).

A NAFLD rendkívüli módon elterjedt kór-kép, amelynek a szakirodalma nap mint nap tömeges információval áraszt el bennünket a betegség patogenezisét, lefolyását, diagnosztikáját és megelőzését, illetve a kezelés irányelveit illetően. Ennek ellenére – nem utolsósorban az elfogadott és hatékony gyógyszeres terápia hiányában – a betegséggel kapcsolatban számos kérdés mind a mai napig tisztázatlan. Jelen közlemény elsősorban a NAFLD felismerésének, prognosztikájának, és nyomon követésének legfontosabb kérdéseit vizsgálja.

Sokszor kiszámíthatatlan a kórkép egyéni alakulása

A NAFLD prognózisa szempontjából perdöntő a steatohepatitis jelenléte, hiszen, míg az egyszerű steatosis kifejezetten ritkán okoz komolyabb májkárosodást, a NASH az esetek mintegy harmadában cirrhosishoz vezet, annak

életveszélyes szövödményeivel (primer májrák, portális hipertónia és májelégtelenség) együtt (2). A progresszió veszélyét jelenlegi tudásunk szerint a máj fibrosisának mértékével tudjuk a legjobban megbecsülni. Fontos hangsúlyozni azonban, hogy az „egyszerű” steatosis ritkán okoz komolyabb májbetegséget, ugyanakkor

mégis annak az anyagcserezavarnak az egyik megjelenési formája, amely jelentősen csökkent a várható élettartamot a cardiovascularis betegségek, a 2-es típusú cukorbetegség és a rosszindulatú daganatok kialakulásának fokozott valószínűsége miatt (6). Mindez talán jobban érthető, ha arra gondolunk, hogy a NAFLD végül is a háttérben zajló anyagcserezavarokat tükrözi, amelyek következtében növekszik az atherosclerosis, az inzulinrezisztencia, a szisztémás gyulladás és a carcinogenesis mértéke. Így a NAFLD

minden formája figyelmet követel egyfelől azért, mert része az esetleg még nem észlelt anyagcserezavarnak és az egészségi állapotra gyakorolt hatásának, másfelől azért, mert súlyosabb, progresszív formájában a máj jelentős és visszafordíthatatlan károsodásához vezethet.

A májkárosodással összefüggő halálozás egyik különösen aggasztó eleme a NAFLD során kialakuló primer májrák (hepatocellular carcinoma, HCC), amelyet az esetek körülbelül egynegyedében cirrhosis nélkül, sőt esetenként akár bármilyen jelentősebb májfibrosis hiányában észlelünk (7). Ugyan az utóbbinak az esélye mintegy 1:3000-hez, és így cirrhosis hiányában a szűrővizsgálat nem javasolt a primer májrák észlelésére, a NAFLD jelentős gyakorisága miatt nagyszámú beteget érint ez a távolról sem elhanyagolható népegészségügyi probléma (8).

NAFLD vagy MAFLD? A terminológia változása

2020-ban egy nemzetközi szakértőkből álló csoport a jelenlegi NAFLD terminológia megváltoztatását kezdeményezte és új névként az anyagcserezavarral járó zsírmájbetegséget (metabolic dysfunction-associated liver disease, MAFLD) javasolta (9). A felvetés alap gondolata az volt, hogy az eddigi kizárásos (nem alkoholos) megjelölés helyett arról nevezzük el a kórképet, ami azt valójában okozza, vagyis a komplex anyagcserezavarról, nem pedig arról, amitől elhárítani kívánjuk (vagyis a nagyon hasonló szövettani képet mutató alkoholos májartalomtól). Következésképpen a MAFLD elnevezés így magába foglalja mindazokat a NAFLD-eseteket, amelyekben az anyagcsere zavar által okozott eltérések alkoholos májartalommal vagy éppen idült vírusos hepatitiszrel társulnak (10). A NAFLD elterjedtsége ellenére az új koncepció jobban tükrözi a valós viszonyokat, hiszen nagyon sok betegnél nem egy, hanem több együttesen ható oka van a májbetegségnek (11). A koncepció másik fontos eleme, hogy a MAFLD elnevezés nem kíván éles különbséget tenni a steatosis és steatohepatitis között, hanem a progresszió során az elváltozások folyamatoságát hangsúlyozza, ami egyértelmű változás az eddigi kétpólusú szemlélettel szemben (9). Mivel a jelenlegi klinikai gyógyszervizsgálatok végpontjai a hagyományos definíciókon alapulnak, és a NASH, valamint a fibrosis változására épülnek, a NAFLD/MAFLD koncepcióváltáshoz további finomítások szükségesek, mielőtt az általánosan elfogadottá válna.

A nem alkoholos zsírmájbetegség kialakulása az anyagcsere kóros megváltozásának a következménye.

Mennyire ismert a NAFLD az orvosok és a betegek körében?

A NAFLD elterjedtsége ellenére a betegséggel kapcsolatos ismeretanyag mind az orvosok, mind a betegek körében csekély mértékű – legalábbis erre utal számos tanulmány, amely az elmúlt 10 esztendőben ennek a kérdésnek a vizsgálatával foglalkozott. Egy 2012-ben megjelent közleményben 99 ausztráliai, nem májbetegségekre szakosodott orvos és gyakornok válaszai alapján világossá vált, hogy a kérdezettek túlnyomó többsége ugyan tisztában volt az anyagcsere-rizikófaktorokkal, a NAFLD gyakoriságát jelentősen alábecsülték mind a teljes népességben, mind az elhízottak körében (12). Sokan helytelenül úgy vélték, hogy a steatosis gyakran jár együtt májfibrosissal és komoly veszélyt jelent a májbetegség progressziójára. Ugyanakkor a megkérdezettek 71%-a nem utalta a betegeket hepatológiai ambulanciára, még ha gyanította is a NAFLD fennállását, feltehetően elvetve annak esetleges jelentőségét (12). A szerzők néhány évvel későbbi vizsgálódásukba az alapellátásban dolgozó kollégákat is bevonták, és hasonló eredményeket találtak (13). Egy felmérés szerint, amelyet Wisconsin államban végeztek, az Egyesült Államokban sem jobb a helyzet. A megkérdezett háziorvosok (n = 250) 58%-a bevallotta, hogy csekély a betegségekre vonatkozó tudása, és ezzel együtt többségük nem szűri a betegeit és nem gondol a NAFLD diagnózisára akkor sem, ha szakvizsgálatot kér számukra (14).

A májszakrendelésre történő beutalást gyakran a nagyobb szérum-alanin-aminotranszferáz- (ALT-) szint indokolja, melynek hátterében a máj toxikus, vírusos, genetikai vagy anyagcsere-reokokkal magyarázható betegségei állhatnak. Bár a szérum-ALT-szint NAFLD-ben mintegy 13–43%-ban normális értéket mutat, és ez a szám még NASH esetében is eléri a 4–30%-ot (15), prevalenciája révén a NAFLD a leggyakoribb oka a nagyobb ALT-szinteknek. Ennek ismeretében elgondolkodtató az a tanulmány, amelyben a szerzők egy texasi veteránkórházban utólag 251 beteg adatait vizsgálva mindegyik esetben nagyobb szérum-ALT-szintet találtak, de ezt eredetileg csak az esetek 40%-ában jegyezték fel, míg a NAFLD mint lehetséges diagnózis csak 20%-ban került a kórlapba (14). Ezek után nem meglepő, hogy a betegeknek csak 15%-a kapott diétás tanácsadást, és csak 10%-ban irányították őket májszakrendelésre. Utólagos becslések szerint a nagy fibrosiskockázatú betegek alig 3%-a

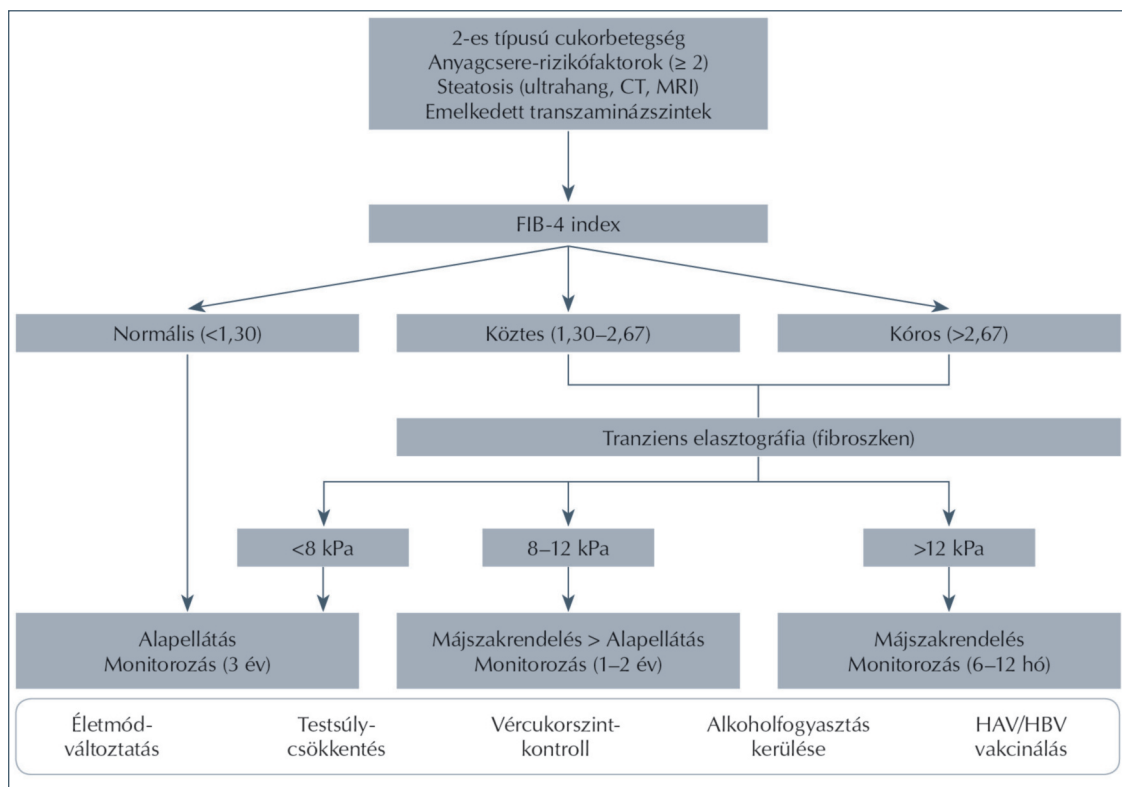
találkozott hepatológussal (16). Európában is hasonló a helyzet, hiszen egy négy országra (Nagy-Britannia, Spanyolország, Hollandia és Olaszország) kiterjedő, néhány éve készült analízis szerint a kombináltan 18 millió egyén adatait tartalmazó egészségügyi adatbázisokban a NAFLD-t mint diagnózist még 2015-ben is csak az esetek átlagosan 1,8%-ában említették, annak ellenére, hogy a becslések szerint a valós arány eléri a 25%-ot (17). Az amerikai gasztroenterológiai társaság (American Gastroenterological Association, AGA) legfrissebb felmérése szerint még a gasztroenterológusok körében is jelentős a bizonytalanság a steatosis és steatohepatitis különböző kórjósolatát, és a képalkotó eljárások diagnózisban játszott szerepét illetően (18).

A betegek ismereteit tekintve is bőven van tennivaló. Az erről szerzett információk többsége az amerikai nemzeti egészségügyi és táplálkozási vizsgálati felmérés (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) adataira épül. Elsősorban azért, mert a kérdőív májbetegségekre utaló célzott kérdést is tartalmaz. Laboratóriumi vizsgálatok alapján igazolt NAFLD-betegek között is rendkívül kevesen válaszoltak igennel, és az arány lényegesen nem javult az újabb NHANES-felmérések során sem (2007/2008-ban 4,4% és 2015/2016-ban 6,3%). Érdekes, hogy a fiatalok körében még rosszabb volt a helyzet, viszont több volt az igenlő válasz a cukorbetegség és azok között, akik igazoltan fokozottabb májfibroszisban szenvednek, illetve orvosukat gyakrabban látogatják (19, 20).

A nagy kockázatú NAFLD ismérvei és vizsgálata

A betegség progressziójának valószínűségét számos klinikai, laboratóriumi és képalkotó eljárás segítségével, valamint ezek kombinációjával egyre jobban meg tudjuk becsülni. Ennek eredményeképpen egyre kevésbé szorulunk a májbiopszia alkalmazására (kérdéses esetekben és szigorú klinikai gyógyszerkísérletekben az eljárás továbbra sem nélkülözhető) (21). Mint azt a bevezetőben is említettük, a májfibroszis mértéke a legalkalmasabb paraméter a betegség kimenetelének megítélésében (22). 2-es típusú cukorbetegség, súlyos elhízás, két vagy több anyagcsere-rizikófaktor jelenléte, nagyfokú steatosis észlelése, valamint jelentősen emelkedett szérum-

A NAFLD kialakulásának alapvető oka a tartós kalóriatöbblet-bevitel és a helytelen életmód.



1. ábra. Kétlépcsős modell a NAFLD-rizikó-szűrés, monitorozás és szakellátás hatékonyságának növelésére

transzamináz-szintek egyaránt valószínűsítik a steatohepatitis és a vele járó májfibrosis fennállását (2). Számos biokémiai eljárást is kipróbáltak, amelyekkel a májfibrosis mértéke megbecsülhető. Ezek egy része ugyan szabadalmaztatott és költséges, mások viszont rutin laboratóriumi teszteken alapulnak, és könnyen hozzáférhetőek (23).

Ma a FIB-4 index az egyik legelterjedtebb ilyen noninvazív májfibrosis-jelzőszám, amely az életkor, a thrombocytaszám, valamint a szérum-AST- és -ALT-szintek ismeretében egyszerűen kiszámítható (24). Ugyan távolról sem 100%-os a FIB-4 index specificitása és szenzitivitása, számos tanulmány javasolja használatát a májfibrosis szűrésének első lépcsőjeként (25, 26). Ha a FIB-4 index értéke normális, a NAFLD nem igényel további kivizsgálást és a beteg az alapellátásban megkaphatja az életmód-változtatással kapcsolatos tanácsokat, valamint a kiegészítő egészségmegővő lépéseket (1. ábra). A monitorozás gyakoriságát tekintve egyelőre nincs egységes álláspont, de háromévenként ajánlatos ellenőrizni a FIB-4 indexet (27). Amennyiben a FIB-4 kórosan magas (kivéve, ha kifejezetten idős emberekről van szó, hiszen az életkor a számítás része, így az index 65 év felett felfelé torzít), a második noninvazív kivizsgálási lépcsőt a máj tranziens elasztográfiai vizsgálata jelentheti a NAFLD további osztályozására. Ezzel a kétlépcsős straté-

giával költséghatékonyan eldönthető, hogy melyik beteg igényel nagyobb figyelmet és hepatológiai kivizsgálást, valamint ki maradhat biztonságosan a házi orvos felügyelete alatt (27).

Ennek a diagnosztikai folyamatsornak a sikerességében nem lehet eléggé hangsúlyozni az alapellátó orvos és a gyermekgyógyász szerepét. A rendelkezésünkre álló nagyszámú klinikai megfigyelések alapján a 2-es típusú cukorbeteg esetében látszik a legfontosabbnak a májfibrosis noninvazív módszerekkel való megítélése. Ezt az álláspontot az indokolja, hogy ma a világ népességének mintegy 8,5%-a szenved cukorbetegségben, és az előrehaladott NAFLD-esetek 60%-a ebben a betegcsoportban található (28). Az emésztőszervi és diabetológiai szakmai társaságok mind az Egyesült Államokban, mind Európában ezt egyre inkább felismerték, ezért a legújabb ajánlások már hangsúlyt helyeznek cukorbetegek között a potenciális májbetegség rutinszerű vizsgálatára (29, 30).

Amíg a kipróbálás alatt álló gyógyszerekre várunk...

Mind a mai napig egyetlen gyógyszer sem rendelkezik hatósági engedéllyel a NAFLD kezelésére. Több randomizált kontrollált vizsgálat

szerint a zsíryanycserét kedvezően befolyásoló γ -típusú peroxiszómaproliferátor-aktivált receptor ligand pioglitazon, valamint az antioxidáns E-vitamin (α -tokoferol) csökkentette a steatosis mértékét (31, 32). Mellékhatásaik miatt azonban (testsúlygyarapodás, pangásos szívelégtelenség, malignus daganat kockázata) végül is egyik szert sem engedélyezték, és úgynevezett „off-label” alkalmazásuk korlátozott maradt. Mivel napjainkban a gyógyszerfejlesztők tucatjai dolgoznak azon, hogy piacra kerüljön az a termékük, amelylyel a NAFLD patogenezisének különböző molekuláris és celluláris folyamatait akarják befolyásolni, mindez várhatóan változni fog a közeli jövőben (33). Jelenleg az első „befutók” között várható a cukorbetegség és elhízás kezelésére már elfogadott GLP-1-analóg semaglutid, a pajzsmirigyhormonreceptor-agonista resmetimrom, a kemokin 2/5 receptort blokkoló cenicriviroc és a szintetikus epesav obetiksav (33). A becslések szerint a NAFLD-gyógyszerpiac legalább 62 milliárd dollárt forgalmaz majd 2031-ben, és még ezek a becslések is szerények, ha arra gondolunk, hogy a steatohepatitis ma a világon több száz millió betege érint. A közlemény terjedelme nem engedi meg ennek az izgalmas és gyorsan fejlődő területnek a bemutatását, fontos azonban hangsúlyozni, hogy a NAFLD kialakulásának alapvető oka a tartós kalóriatöbblet és a helytelen életmód – akárcsak az elhízásban és a cukorbetegség kezdeti szakaszában. Így aztán az orvostársadalom nem eshet abba a hibába, hogy tétlenül várakozzon a megmentő tablettákra. A betegséggel kapcsolatos ismeretterjesztésnek ezért kritikusan fontos része az életmód változtatására irányuló felvilágosítás, amelyet folyamatosan erősíteni szükséges.

Az ajánlott teendők sora viszont nem mindig népszerű a betegek körében, tehát minden lehetőséget meg kell ragadnunk a felvilágosításra és a

meggyőzésre. Bár a mértékletes alkoholfogyasztás cardiovascularis hatásai nem mindig negatívak, a megfigyelések szerint a már kialakult nem alkoholos zsírmáj esetében az alkoholnak nincs minimális biztonságos dózisa, így kis adagban is fokozhatja a primer májrák kialakulásának valószínűségét. Ezért a legjobb absztinenciát javasolni a betegeknek (34). A mediterrán típusú étrend számos előnnyel jár, különösen, ha az iparilag feldolgozott élelmiszereket – a lehetőségekhez mérten – igyekszünk elkerülni (35, 36). A testsúlyfelesleg csökkentése nemcsak késleltetni képes a NAFLD progresszióját, hanem már 5–7%-os súlycsökkenés igazoltan javítja vagy megszünteti a steatohepatitist, és már 10%-os súlycsökkenés is a májfibrosis regressziójához vezethet az esetek mintegy 40%-ában (37–39). Sajnos a súlycsökkentés legnagyobb kihívása annak fenntartása, ami sokszor csak a betegek töredékének sikerül.

Mára a NAFLD, és a vele gyakran szövődő egyéb anyagcserezavarok is, életünk meghatározó részévé váltak. Az orvosi kutatások jelentős lépéseket tettek a NAFLD patogenezisének megértésében, a diagnosztikai eszközök fejlesztésében és a betegség terápiás célpontjainak meghatározásában. A robbanásszerűen fejlődő gyógyszeripar néhány éven belül alapvetően meghatározza majd a betegséggel kapcsolatos hozzáállásunkat. Nagyon fontos ugyanakkor szem előtt tartani, hogy az áttörés előtt is rengeteg a tennivalónk. Most kell felkészülnünk arra, hogy tudatosan kialakítsuk azokat a lépcsőzetes szűrési és diagnosztikai eljárásokat, amelyekkel hatékonyan eldönthetjük, hogy a sok millió potenciális beteg közül ki szorul fokozott figyelemre, kinek van valóban szüksége a gyógyszerekre, és mely esetekben optimális a beteg és a társadalom nyeresége az ajánlott életmód-változtatások megfogadásával.

Irodalom

1. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J Hepatol* 2019;70:531-44. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.033>
2. Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet* 2021;397(10290):2212-24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32511-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32511-3)
3. Sanyal AJ. Past, present and future perspectives in non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16:377-86. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0144-8>
4. Shi Y, Wang Q, Sun Y, Zhao X, Kong Y, Ou X, et al. The prevalence of lean/nonobese nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2020;54:378-87. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001270>
5. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-31. 346/16/1221 [pii] <https://doi.org/10.1056/NEJMra011775>
6. Polyzos SA, Kechagias S, Tsochatzis EA. Review article: non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases: associations and treatment considerations. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54:1013-25. <https://doi.org/10.1111/apt.16575>
7. Baffy G, Brunt EM, Caldwell SH. Hepatocellular carcinoma

- in nonalcoholic fatty liver disease: An emerging menace. *J Hepatol* 2012;56:1384-91. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.10.027>
8. Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;18:223-38. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00381-6>
 9. Eslam M, Sanyal AJ, George J. International Consensus P. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020;158:1999-2014 e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>
 10. Wai-Sun Wong V, Kanwal F. On the proposed definition of metabolic-associated fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:865-70. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.01.017>
 11. Kawaguchi T, Tsutsumi T, Nakano D, Torimura T. MAFLD: Renovation of clinical practice and disease awareness of fatty liver. *Hepatol Res* 2021. <https://doi.org/10.1111/hepr.13706>
 12. Bergqvist CJ, Skoien R, Horsfall L, Clouston AD, Jonsson JR, Powell EE. Awareness and opinions of non-alcoholic fatty liver disease by hospital specialists. *Intern Med J* 2013;43:247-53. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2012.02848.x>
 13. Patel PJ, Banh X, Horsfall LU, Hayward KL, Hossain F, Johnson T, et al. Underappreciation of non-alcoholic fatty liver disease by primary care clinicians: limited awareness of surrogate markers of fibrosis. *Intern Med J* 2018;48:144-51. <https://doi.org/10.1111/imj.13667>
 14. Said A, Gagovic V, Malecki K, Givens ML, Nieto FJ. Primary care practitioners survey of non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2013;12:758-65. [https://doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)31317-1](https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)31317-1)
 15. Ma X, Liu S, Zhang J, Dong M, Wang Y, Wang M, et al. Proportion of NAFLD patients with normal ALT value in overall NAFLD patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2020;20:10. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-1165-z>
 16. Blais P, Husain N, Kramer JR, Kowalkowski M, El-Serag H, Kanwal F. Nonalcoholic fatty liver disease is underrecognized in the primary care setting. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:10-4. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.134>
 17. Alexander M, Loomis AK, Fairburn-Beech J, van der Lei J, Duarte-Salles T, Prieto-Alhambra D, et al. Real-world data reveal a diagnostic gap in non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med* 2018;16:130. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1103-x>
 18. Kanwal F, Shubrook JH, Younossi Z, Natarajan Y, Bugianesi E, Rinella ME, et al. Preparing for the NASH epidemic: A call to action. *Gastroenterology* 2021;161:1030-42 e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.04.074>
 19. Alqahtani SA, Paik JM, Biswas R, Arshad T, Henry L, Younossi ZM. Poor awareness of liver disease among adults with NAFLD in the United States. *Hepatol Commun* 2021; 5:1833-47. <https://doi.org/10.1002/hep4.1765>
 20. Ciardullo S, Monti T, Perseghin G. Lack of awareness of liver organ damage in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2021;58:651-5. <https://doi.org/10.1007/s00592-021-01677-y>
 21. Rinella ME, Tacke F, Sanyal AJ, Anstee QM, participants of the AEW. Report on the AASLD/EASL Joint Workshop on Clinical Trial Endpoints in NAFLD. *Hepatology* 2019;70:1424-36. <https://doi.org/10.1002/hep.30782>
 22. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in non-alcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017;65:1557-65. <https://doi.org/10.1002/hep.29085>
 23. Boursier J, Tsochatzis EA. Case-finding strategies in non-alcoholic fatty liver disease. *JHEP Rep* 2021;3:100219. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100219>
 24. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43:1317-25. <https://doi.org/10.1002/hep.21178>
 25. Davyduke T, Tandon P, Al-Karaghoul M, Abraldes JG, Ma MM. Impact of implementing a "FIB-4 First" strategy on a pathway for patients with NAFLD referred from primary care. *Hepatol Commun* 2019;3:1322-33. <https://doi.org/10.1002/hep4.1411>
 26. Srivastava A, Gailer R, Tanwar S, Trembling P, Parkes J, Rodger A, et al. Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2019;71:371-8. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.03.033>
 27. Kanwal F, Shubrook JH, Adams LA, Pötenhauer K, Wai-Sun Wong V, Wright E, et al. Clinical care pathway for the risk stratification and management of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2021;161:1657-69. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.049>
 28. Bril F. Nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes: awareness is the first step toward change. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2020;9:493-6. <https://doi.org/10.21037/hbsn.2019.11.11>
 29. American Diabetes Association. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42:S34-S45. <https://doi.org/10.2337/dc19-S004>
 30. European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of O. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia* 2016;59:1121-40. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3902-y>
 31. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-85. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907929>
 32. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2016; 165:305-15. <https://doi.org/10.7326/M15-1774>
 33. Fraile JM, Palliyil S, Barelle C, Porter AJ, Kovaleva M. Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) - A review of a crowded clinical landscape, driven by a complex disease. *Drug Des Devel Ther* 2021;15:3997-4009. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S315724>
 34. Lodhi M, Amin J, Eswaran S. Patients with nonalcoholic steatohepatitis should be abstinent from alcohol use. *Clin Liver Dis* 2018;11:39-42. <https://doi.org/10.1002/cld.669>
 35. Hall KD, Ayuketah A, Brychta R, Cai H, Cassimatis T, Chen KY, et al. Ultra-processed diets cause excess calorie intake and weight gain: An inpatient randomized controlled trial of ad libitum food intake. *Cell Metab* 2019;30:67-77 e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.05.008>
 36. Zelber-Sagi S. Dietary Treatment for NAFLD: New clinical and epidemiological evidence and updated recommendations. *Semin Liver Dis* 2021;41:248-62. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1729971>
 37. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367-78 e5; quiz e14-5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005>
 38. Hannah WN, Jr., Harrison SA. Effect of weight loss, diet, exercise, and bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2016;20:339-50. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.10.008>
 39. Koutoukidis DA, Astbury NM, Tudor KE, Morris E, Henry JA, Noreik M, et al. Association of weight loss interventions with changes in biomarkers of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2019;179:1262-71. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.2248>