

# Mittealkohol-maksarasvtõve hindamise viisid igapäevatöö lihtsustamiseks

Riina Salupere<sup>1,2</sup>, Kalle Kisand<sup>1</sup>, Aileen Eek<sup>2</sup>, Signe Vaas<sup>1</sup>, Margus Lember<sup>1,2</sup>

Maksarasvtõve kulu ajalisel järgnevateks avaldusvormideks on maksasteatoos ehk rasvmaks, steatohepatiit ehk rasvhepatiit ja steatohepatiidist maksafibroosi erinevate raskusastmete kaudu kujunenud maksatsirroos. Seega on maksafibroosi raskusaste maksarasvtõve patsiendi haiguskulul oluline, et hinnata maksatsirroosi tekkevõimalust. Enim kasutatud mitteinvasiivsed maksafibroosi hindamise viisid maksarasvtõve korral on fibroosiskoorid NFS ja FIB-4 ning steatoosimäära näitav HSI.

Uurimistöös analüüsiti retrospektiivselt elektrooniliste haiguslugude alusel aastatel 2015–2019 Tartu Ülikooli Kliinikumi gastroenteroloogia osakonnas diagnoositud 145 maksarasvtõve patsiendi haiguskulgu.

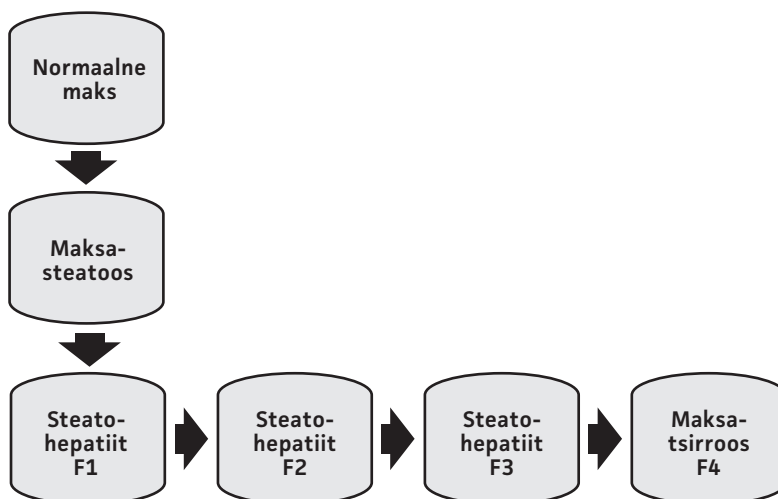
Maksafibroosi hindamisel võivad osutada otstarbekaks fibroosiskoorid NFS ja FIB-4. Steatoosiskoor HSI tõestas end maksarasvtõve spetsiifilise ja väga hea hindajana. Steatoosiskoori HSI kui kasutuslihtsa hindamisviisi kasutusele võtmine igapäevatöös võimaldab otsustada edasiste uuringute vajalikkuse üle ja anda patsiendile soovitusi, kuidas vältida kroonilise maksahaiguse progresseerumist.

Mittealkohol-maksarasvtõbi ehk maksarasvtõbi (ingl *nonalcoholic fatty liver disease* NAFLD) – üks kolmest juhtivaist kroonilisest maksahaigusest maksa alkoholtõve ja C-hepatiidi kõrval – väärub teenitult järjest suuremat tähelepanu nii maailmas kui ka Eestis (1–4).

Maksarasvtõve kulu ajalisel järgnevateks avaldusvormideks on maksasteatoos ehk rasvmaks (ingl *nonalcoholic fatty liver*), steatohepatiit ehk rasvhepatiit (ingl *nonalcoholic steatohepatitis*) ja steatohepatiidist maksafibroosi erinevate raskusastmete (F0–F4) kaudu kujunenud maksatsirroos (vt joonis 1). Steatohepatiidi korral on rasvmaksale lisandunud põletik kas maksafibroosiga või ilma selleta (vt foto 1). Steatohepatiit võib omakorda progresseeruda maksatsirroosini 10–15%-l patsientidest 5–10 aastaga (1, 2, 5).

Kõhuõõne ultraheliuuringule tuginevate maksarasvtõve levimusuuringute metaanalüüsis on maksarasvtõve esinemissagedus täiskasvanuil 20–25% (5). Maksarasvtõbe esineb nii meestel kui ka naistel kõigis vanuserühmades, meestel kuni kaks korda sagedamini (2). Haiguse teke tuleneb nii patsiendi pärilikest eelsoodumustest kui ka

edasisest elust – näiteks suure kalorsusega dieet, fruktoosi liigne kasutamine, vähene füüsiline aktiivsus, elukeskkond (1–3). Uuringud on tõestanud geneetiliste tegurite ja steatohepatiidist maksatsirroosini progresseerumise vahelist seost. Näiteks patsientidel, kellel on üksiknukleotiidne polümorfism PNPLA3 geenis, on suurem risk steatohepatiidi tekkeks (1–3).



Joonis 1. Maksarasvtõve kulgu (erakogu).

Eesti Arst 2022;  
101(3):161–165

Saabunud toimetusse:  
12.05.2021  
Avaldamiseks vastu võetud:  
06.10.2021  
Avaldatud internetis:  
28.03.2022

<sup>1</sup> Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituut,  
<sup>2</sup> Tartu Ülikooli Kliinikumi sisekliinik

Kirjavahetajaautor:  
Riina Salupere  
[riina.salupere@kliinikum.ee](mailto:riina.salupere@kliinikum.ee)

Võtmesõnad:  
maksarasvtõbi,  
fibroosiskoor,  
steatoosiskoor

Maksarasvtõbi seostub metaboolse sündroomiga – 2. tüüpi diabeedi, arteriaalse hüpertensiooni, ülekaalu, düslipideemia ja insuliiniresistentsusega (1, 2, 6). Enamikul maksarasvtõve patsientidest on vähemalt üks metaboolsele sündroomile viitav sümptom (1, 2). Maksarasvtõbi ja 2. tüüpi diabeet võivad olla diagnoositud ühel ajal ning kuni kolmandikul 2. tüüpi diabeediga patsientidest võib esineda ka maksarasvtõbe (5, 7, 8). Kahetsusväärset on vaid vähestes riikides Euroopas maksarasvtõve uuringute vajalikkust rõhutatud metaboolse sündroomiga seonduvates ravijuhendites (9).

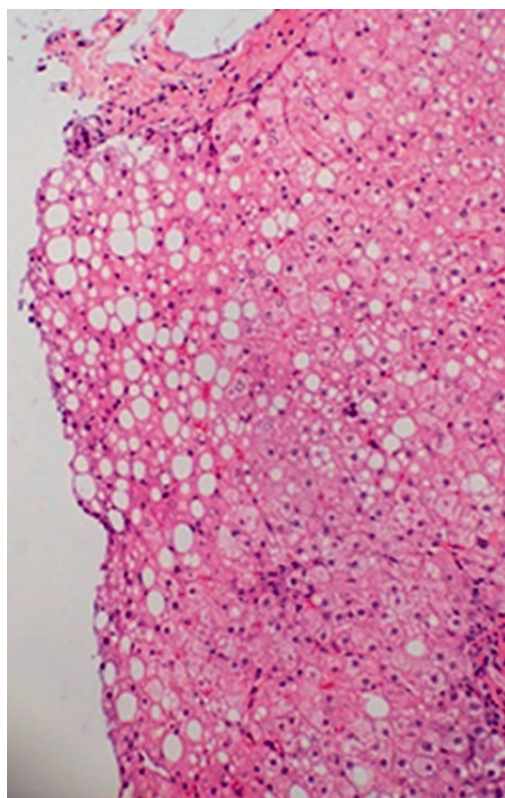
Maksarasvtõve lihtsaimaks hindamisviisiks on ultraheliuuring, kus maksasteatoosile viitab hüperehhogeensem (kajarikkam, heledam) maksastruktuur võrreldes neeruparenhüümi ehhostruktuuriga ja maksakoe vaskulaarjoonise kerge muutus (1–3). Ultrahelielastograafial maksakoe tiheduse hindamine omandab tulevikus järjest suurema tähenduse, et kindlaks teha fibroosi esinemine maksakoes.

Oluline on rõhutada, et muutus maksaanalüüsides võib patsientidel puududa või olla vähene –alaniini aminotransferaas (ALAT) ja aspartaadi aminotransferaas (ASAT) ületavad referentsväärtust maksimaalselt 2–3 korda (3).

Maksarasvtõve parimaks hindamisviisiks, küll aga invasiivse uuringuna, on maksabiopsia, mis võimaldab välistada kroonilise maksahaiguse teised põhjused ning hinnata põletiku, steatoosi ja fibroosi olemasolu ja raskusastet maksakoes (1, 2).

Arvestades eeltoodut on maksarasvtõve mitteinvasiivsed hindamisviisid oma hinna, kasutuslihtsuse ja kättesaadavusega muutunud järjest enam sobivaks nii maksarasvtõve diagnoosimisel kui ka maksafibroosi progresseerumise hindamisel (1, 2, 5). Tulenevalt kasutuslihtsusest ja käepärasusest argitöös on enim kasutatud fibroosiastet näitavad fibroosiskoorid NFS (ingl *NAFLD fibrosis score*) ja FIB-4 (ingl *fibrosis-4 score*) ning steatoosimäära näitav steatoosiskoor HSI (ingl *hepatic steatosis index*). Kõigis neis skoorides on olulisel kohal maksanalüüsid ASAT ja ALAT.

Fibroosiskoor NFS tugineb kuuele näitajale (vanus, diabeedi olemasolu, kehamassiindeks, trombotsüütide arv, albumiin, ASAT, ALAT) ja arvutamisel kasutatakse vastavat valemit, mis on leitav kodulehelt <http://gihep.com/calculators/hepatology/>



**Foto 1.** Suure- ja väiksetilgaline maksasteatoos koos vähesel määral avalduva steatohepatiidiga, protsess hõlmab umbes 80–90% vaateväljas olevatest maksarakkudest (maksakude hematoksüliin-eosiinvärving, suurenus 100 korda, Tartu Ülikooli Kliinikum).

nafl-d-fibrosis-score/(10). Kui NFS on suurem kui 0,67, siis 67% tundlikkuse ja 97% spetsiifilisusega on patsiendil fibroosisaste F3 või F4 ehk raske maksafibroos (10). Kui NFS on väiksem kui –1,45, tähistab see fibroosiastet F0 ja seega välistab maksafibroosi olemasolu (10).

Fibroosiskoor FIB-4 arvutatakse nelja näitaja alusel (vanus, trombotsüütide arv, ASAT, ALAT) valemi abil, mis leitav kodulehelt <http://gihep.com/calculators/hepatology/fibrosis-4-score/> (11). Kui FIB-4 on suurem kui 3,25, siis viitab see fibroosiastmele F3 või F4 ehk raskele maksafibroosile (11). Kui FIB-4 on väiksem kui 1,45, siis tähistab see fibroosiastet F0 ja seega välistab maksafibroosi olemasolu (11).

Steatoosiskoor HSI on märkimisväärset heas korrelatsioonis maksasteatoosiga ultraheliuuringul (12). HSI arvutusvalem on lihtne:  $HSI = 8 \times (ALAT / ASAT) + KMI (+2, \text{ kui naine}; +2, \text{ kui diabeet})$  ja kalkulaator on <https://www.mdapp.co/hepatic-steatosis-index-hsi->

calculator-357/. Kui HSI on väiksem kui 30, välistab see 93% tõenäosusega maksarasvtõve olemasolu, HSI üle 36 kinnitab diagnoosi 92% tõenäosusega (12). HSI-d 30–36 on keerulisem hinnata, aga ka sel juhul on 86% tõenäosusega maksarasvtõbi võimalik (12).

## TÖÖ EESMÄRK

Uurimistöö eesmärk oli iseloomustada maksarasvtõvega patsiente, uurida steatoosiskoori HSI kasutusvõimalusi maksarasvtõve diagnoosimisel ja hinnata fibroosiskooride FIB-4 ja NFSi kasutusvõimalusi ja kasutuslihtsust Eesti patsientidel võrdluses maksabioptaadis leituga. Uurimistöö moodustas ühe osa Eesti Teadusagentuuri rahastatud projektist PRG845 „Sarkopeenia mittealkohol-maksarasvtõve korral: biomarkerite analüüs, seosed teiste haiguste ning soole mikrobiotaga“.

## METOODIKA

Uurimistöös analüüsiti retrospektiivselt elektrooniliste haiguslugude alusel aastatel 2015–2019 Tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK) esimest korda diagnoositud maksarasvtõvega (rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni diagnoosikood K76.0) patsientide haiguslugusid. Maksarasvtõbi oli diagnoositud maksaanalüüside ja/või kõhuõõne ultraheliuuringu ja/või maksabiopsia alusel. Analüüsi kaasati need patsiendid, kellel oli eelnevalt välistatud maksa alkoholtõbi ja/või liigne alkoholi kasutus meestel vastavalt  $\geq 30$  g päevas ja naistel  $\geq 20$  g päevas (1). Samuti oli kõiki retrospektiivselt uurimusse kaasatud patsiente uuritud teiste võimalike enam levinud krooniliste maksahaiguste suhtes (C-hepatiit, B-hepatiit, autoimmuunmaksahaigused, pärilik hemokromatoos ja Wilsoni tõbi).

Andmed koguti, kasutades turvalist REDCapi elektroonilist andmekeskonda Tartu Ülikooli serveris (*Research Electronic Data Capture*, <https://redcap.ut.ee/>). Statistiliseks andmetöötluseks kasutati statistiliste arvutuste keskkonda R (*version 4.0.5; Free Software Foundation, Boston, MA, USA*; <http://www.r-project.org>).

Uuringu kooskõlastas TÜ inimuuringu eetika komitee (protokoll 300/T-14, 20.01.2020 ja protokoll 319/M-9, 15.06.2020).

## TULEMUSED JA ARUTELU

Viie aasta jooksul (2015–2019) diagnoositi põhihaigusena või kaashaigusena TÜK

gastroenteroloogia osakonnas 145 patsiendil maksarasvtõbi. Naisi oli vastavalt 81 (56%) ja mehi 64 (44%), patsientide keskmine vanus oli  $57 \pm 14$  aastat. Meeste ja naiste vanus maksarasvtõve diagnoosimisel ei erinenud, olles meestel  $56 \pm 14$  aastat ja naistel  $58 \pm 14$  aastat. Kinnitust leidis maksarasvtõve kasvav tähendus noortel täiskasvanuil: 20 (14%) patsienti oli vanuses 20–40 aastat ja 2 patsienti vanuses alla 20 aasta.

Kehamassiindeks (KMI) arvutati 141 patsiendil (4 patsiendil puudus haigusloos pikkus KMI arvutamiseks), kellest 123 (87%) olid ülekaalulised (KMI 25–29,9 kg/m<sup>2</sup>) või rasvunud (KMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>), vastavalt 43 (30%) ja 80 (57%) patsienti. Seost ülekaalu või rasvumisega on varem kirjeldatud kuni 80%-l maksarasvtõve patsientidest (7). Samas kinnitati ka 18 (13%) normkaalulisel (KMI  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>) patsiendil, kelle keskmine vanus oli  $53 \pm 13$  aastat, maksarasvtõve olemasolu. Normkaalulistel maksarasvtõvega patsientidel on üldjuhul vähemalt üks metaboolse sündroomi võimalikkusele viitav sümptom (3). Nii esines ka neist 18 normkaalulisest patsiendist 6 patsiendil metaboolne sündroom ja 8 patsiendil metaboolse sündroomi sümptomeid.

Kaashaiguste esinemist analüüsiti 145-l maksarasvtõve patsiendil. Neist 135-l (93%) esines ka kas üks või enam kaashaigust. Kaashaigustest sagedasemad olid hüpertooniatõbi (59%), diabeet (26%), krooniline südamehaigus (17%), kilpnäärmehaigus (12%), põletikuline soolehaigus (7%), autoimmuunhaigused (10%). Varem oli teada või diagnoositi seekordsel hospitaliseerimisel 83 (57%) patsiendil metaboolne sündroom. Lisaks esines 50 (34%) patsiendil vähemalt üks metaboolse sündroomi võimalikkusele viitav sümptom.

Märkimisväärne oli mitme maksahaiguse samaaegne esinemine maksarasvtõve patsientidel – näiteks krooniline C-hepatiit neljal patsiendil, krooniline B-hepatiit kolmel patsiendil, primaarne biliaarne kolangiit kahel patsiendil, autoimmuunhepatiit ühel patsiendil ja rauaainevahetuse häired (HFE (hemokromatoosi) geeni C282Y ja/või H63D mutatsioonide heterosügoot) kolmel patsiendil. Eeltoodu kinnitab veel kord, et maksahaiguse kahtluse korral ja/või referentsväärtust ületavate maksaanalüüside ALAT ja ASAT puhul peab alati arvestama, et ühel ajal võib esineda mitu maksahaigust.

Uuringus leidis kinnitust, et maksarasvtõvega patsientidel võivad maksaanalüüsid olla referentsväärtustes, näiteks ei ületanud 42 (29%) patsiendil ALAT ja 71 (49%) patsiendil ASAT referentsväärtust. Eeltoodu kinnitab varasemaid uuringuid, kus on leitud, et maksaanalüüsid ALAT ja ASAT ei pruugi korreleeruda histoloogilise leiuga maksabiopstaadis ehk maksasteatoosi ja/või maksafibroosi raskusastmega ja osal patsientidest võivad maksaanalüüsid olla ka referentsväärtuses (3).

Maksabiopstaat oli võetud steatohepatiidi ja/või maksasteatoosi ning maksafibroosi hindamiseks 70 (48%) maksarasvtõve patsiendil. Maksafibroosi mitteinvasiivsetest hindamisviisidest kasutati 70 patsiendil, kellel oli tehtud maksabiopsia, fibroosi hindavatest skooridest FIB-4 70 patsiendil ja NFSi 69 patsiendil. Steatoosiskoori HSI analüüsiti vastavalt 141 patsiendil. Patsientide eri arvud erinevate skooride arvutamisel olid tingitud uurimuse retrospektiivsest iseloomust ja vastavate andmete olemasolust/puudumisest analüüsitud dokumentides.

Maksasteatoosi esines kõigis 70 biopstaadis ja selle ulatus maksakoes varieerus märkimisväärselt 5% kuni 100%-ni (mediaan 70%). Metaboolse sündroomi seos maksasteatoosi progresseerumisega steatohepatiidiks statistilist kinnitust ei leidnud ( $\chi^2$ -test,  $p = 0,87$ ), kuigi sellist seost on varem kirjeldatud (3). Samuti ei kinnitatud neil 70 patsiendil hüpoteesi, et diabeedi olemasolu või ülekaalule ja rasvumisele viitav kehamassiindeks soodustab maksasteatoosi progresseerumist steatohepatiidiks ( $\chi^2$ -test,  $p = 0,81$ ). Seega ei sõltu maksarasvtõve progresseerumine maksasteatoosist steatohepatiidi ja maksatsirroosini ainuüksi metaboolse sündroomi või diabeedi või ülekaalu ja rasvumise olemasolust.

Maksafibroos diagnoositi maksabiopstaadis 42 patsiendil (60% biopstaadidest): 35 patsiendil kerge maksafibroos (F1 või F2) ja 7 patsiendil raske maksafibroos (F3 või F4).

Fibroosiskoori FIB-4 analüüsil selgus, et 70 patsiendist, kelle maksabiopstaati analüüsiti, oli 17 (24%) patsiendi fibroosiskoor FIB-4 väiksem kui 1,45. See tulemus välistab maksafibroosi. Samas oli raske maksafibroosiga (F3-F4) 7 patsiendist ainult 3 uuritava raskele maksafibroosile viitav FIB-4 skoor väärtusega enam kui 3,25. Fibroosiskoori FIB-4 ja maksabiopstaadis maksafibroosi

võrdlemisel selgus, et FIB-4 tundlikkus raske maksafibroosi avastamiseks oli suhteliselt madal, olles vaid 43% (positiivne ennustusväärtus 50%). Samas aga oli fibroosiskoor FIB-4 võrdlemisi hea näitaja, et välistada rasket maksafibroosi (spetsiifilisus 91%, negatiivne ennustusväärtus 89%).

Fibroosiskoori NFS analüüsil selgus, et maksabiopstaadis raske maksafibroosiga 7 patsiendist ainult kahel oli raskele maksafibroosile viitav skoor (NFS suurem kui 0,67) ja kahel patsiendile välistas skoor maksafibroosi (NFS väiksem kui -1,45).

Fibroosiskoori NFS ja maksabiopstaadis maksafibroosi võrdlemisel selgus, et NFSi tundlikkus raske maksafibroosi avastamiseks oli väiksem kui FIB-4 skooril, olles vaid 29% (positiivne ennustusväärtus 50%). Samas oli fibroosiskoor NFS sarnaselt FIB-4-ga võrdlemisi hea näitaja, et välistada raske maksafibroos (spetsiifilisus 94%, negatiivne ennustusväärtus 87%).

Fibroosiskooride FIB-4 ja NFS võrdlemisel samadel patsientidel selgus, et skoorid korreleerusid omavahel tugevalt ( $\rho = 0,74$ ,  $p = 2,2 \times 10^{-16}$ , Spearmani korrelatsioon). Samuti selgus, et maksabiopstaadis raske ja kerge fibroosiga patsientide FIB-4 skoor erines statistiliselt oluliselt (Wilcoxon test,  $p = 0,016$ ), kuid NFS ei erinenud (Wilcoxon test,  $p = 0,11$ ). Kuna raske maksafibroosiga (F3-F4) oli ainult 7 patsienti, siis maksabiopstaadi histoloogiliste leidude, mitteinvasiivsete hindamiskooride ja erinevate kaashaiguste võrdlemiseks on vajalikud uuringud suurematel uuritavate rühmadel.

Steatoosiskoori HSI analüüsil selgus, et 141 maksarasvtõvega patsiendist oli 123 (88%) patsienti, kelle HSI oli suurem kui 36. Seega kinnitab 123 patsiendil arvutatud steatoosiskoor (HSI suurem kui 36) maksarasvtõve diagnoosi 92% tõenäosusega vastavalt kirjanduse andmeile (12). Maksasteatoosi välistav steatoosiskoor (HSI väiksem kui 30) esines vaid kahel maksarasvtõve patsiendil. Seega leidis kinnitust, et maksarasvtõve diagnoosimise lihtsaimaks mitteinvasiivseks hindamisviisiks on steatoosiskoor HSI.

## JÄRELDUSED

Maksarasvtõbi seostub metaboolse sündroomiga, kuid võib esineda nii normkaalulistel kui ka metaboolse sündroomita patsientidel, samuti noortel patsientidel. Referentsväärtustes või minimaalselt referentsväärtust

ületavad maksaanalüüsid ALAT ja ASAT ei välista maksarasvtõve olemasolu.

Maksarasvtõve diagnoos on välistusdiagnoos ning esmalt on vaja välistada maksa alkoholtõbi. Uurimistöös leidis kinnitust, et krooniliste maksahaiguste koosinemise võimalusele peab mõtlema.

Igapäevatöö põhiküsimus on leida need maksarasvtõvega patsiendid, kellel on risk, et haigus progresseerub steatohepatiidsiks ja raskeks maksafibroosiks. Mitteinvasiivsed fibroosiskoorid FIB-4 ja NFS võivad osutada siin oma kasutuslihtsuse tõttu otstarbekaks. Uuringutulemused kinnitasid fibroosi raskusastet hindavate skooride FIB-4 ja NFS kasutussobivust raske maksafibroosi (F3-F4) välistamiseks.

Steatoosiskoor HSI tõestas end maksarasvtõve spetsiifilise ja väga hea hindajana. Kuna Eestis esineb maksarasvtõbi ka metaboolse sündroomita ja normaalkaalulistel patsientidel, on steatoosiskoori kasutusele võtmine igapäevatöös maksarasvtõve õigeaegse diagnoosimise tagamiseks soovitatav.

#### TÄNUAVALDUS

Uurimistööd toetas SA Eesti Teadusagentuur: projekt PRG845 „Sarkopeenia mittealkohol-maksarasvtõve korral: biomarkerite analüüs, seosed teiste haiguste ning soole mikrobiootaga“.

#### SUMMARY

### Screening tools for non-alcoholic fatty liver disease in everyday practice

Riina Salupere<sup>1,2</sup>, Kalle Kisand<sup>1</sup>, Aileen Eek<sup>2</sup>, Signe Vaas<sup>1</sup>, Margus Lember<sup>1,2</sup>

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) includes nonalcoholic fatty liver and nonalcoholic steatohepatitis. Hepatic fibrosis is the most significant determinant of liver-related mortality, patients with advanced

fibrosis are at risk for developing complications of end-stage liver disease.

The best validated non-invasive fibrosis serum markers are NAFLD fibrosis score (NFS) and Fibrosis-4 score (FIB-4). The best validated non-invasive steatosis score is Hepatic Steatosis Index (HSI).

A retrospective study for 2015-2019 with 145 NAFLD patients at the Department of Gastroenterology, Tartu University Hospital, was conducted.

Fibrosis scores, such as NFS and FIB-4 score, should be useful in everyday practice. Non-invasive score HSI score is a simple screening tool for NAFLD that may be utilized for selecting further investigations and for determining the need for lifestyle modifications.

#### KIRJANDUS / REFERENCES

1. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-402.
2. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance for the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-57.
3. Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet* 2021; 397:2212-24.
4. Salupere R. Tulevik ilma C-hepatiidita – tõusev täht on maksarasvtõbi. *Eesti Arst* 2018;97:357-60.
5. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcome. *Hepatology* 2016;64:73-84.
6. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015;62(Suppl 1):S47-S64.
7. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019;71:793-801.
8. Golabi P, Paik J, Deavila L, et al. The worldwide prevalence of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Hepatol* 2018;68(Suppl 1):S841.
9. Lazarus JV, Ekstedt M, Marchesini G, et al. A cross-sectional study of the public health response to non-alcoholic fatty liver disease in Europe. *J Hepatol* 2020;72:14-24.
10. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846-54.
11. Musso G, Gambino R, Cassander M, et al. Meta-analysis: natural history of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43:617-49.
12. Lee JH, Kim D, Kim HJ, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive and liver disease* 2010;42:503-8.

<sup>1</sup> Institute of Clinical Medicine, University of Tartu, Estonia,

<sup>2</sup> Department of Internal Medicine, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to:

Riina Salupere  
riina.salupere@kliinikum.ee

**Keywords:**  
nonalcoholic fatty liver disease, non-invasive tests of steatosis and fibrosis