

UNIwersYTET JANA KOCHANOWSKIEGO W KIELCACH
COLLEGIUM MEDICUM

Agnieszka Ciba-Stemplewska

**Metaboliczna stłuszczeniowa choroba wątroby -
pozawątrobowe implikacje kliniczne**

Rozprawa doktorska napisana pod kierunkiem

Dr hab. n.med. Iwony Gorczycy-Głowackiej

Promotor pomocniczy: Dr n.med. Magdalena Dolecka-Ślusarczyk

Praca przyjęta pod względem
merytorycznym i formalnym
w formie papierowej i elektronicznej

.....

/data i podpis promotora/

Kielce 2026

Słowa kluczowe: metaboliczna stłuszczeniowa choroba wątroby, niedobór witaminy D, ryzyko sercowo-naczyniowe, współchorobowość

Key words: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, vitamin D deficiency, cardiovascular risk, comorbidities

Spis treści

1 Analiza bibliometryczna publikacji wchodzących w skład cyklu publikacji stanowiących rozprawę doktorską.....	4
2 Wykaz stosowanych skrótów.....	6
3 Streszczenie w języku polskim.....	7
4 Streszczenie w języku angielskim.....	10
5 Wstęp.....	13
5.1 Praktyczne aspekty definicji i kryteriów rozpoznania MASLD.....	13
5.2 Związek między osią witamina D/VDR a MASLD.....	14
5.3 Współchorobowość pacjentów z MASLD oraz różnice związane z płcią.....	14
5.4 Uzasadnienie wyboru tematu rozprawy doktorskiej	15
6 Cele pracy	16
7 Materiały i metody	17
8 Publikacje wchodzące w skład cyklu prac	18
9 Wnioski i implikacje kliniczne prowadzonych badań.....	48
9.1 Wnioski.....	48
9.2 Następstwa kliniczne prowadzonych badań.....	49
9.3 Ograniczenia badań	49
10 Opinia Komisji Bioetycznej	50
11 Analiza bibliometryczna dorobku naukowego publikacji	52
12 Bibliografia.....	55

1. Analiza bibliometryczna publikacji wchodzących w skład cyklu publikacji stanowiących rozprawę doktorską

UNIWERSYTET
Jana Kochanowskiego w Kielcach
BIBLIOTEKA UNIWERSYTECKA
25-406 Kielce, ul. Uniwersytecka 19
tel. 41/349-71-55, e-mail: bgs@ujk.edu.pl

Kielce, dn. 17.11.2025 r.

Analiza bibliometryczna publikacji autorstwa lek. Agnieszki Ciby-Stemplewskej*

ORCID ID 0000-0003-4961-9106

I. Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe (bez streszczeń zjazdowych i konferencyjnych, prac w suplementach czasopism, listów do redakcji oraz udziału autora wymienionego w dodatku (appendix) jako uczestnika badań wielośrodkowych, recenzji):

A. W czasopismach z Impact Factor:

Rok	Tytuł czasopisma	Liczba prac	JIF Q	IF	Punkty MNISW
2025	Studia Medyczne/Medical Studies	1	Q3	0.5	100
Łącznie:		1		0.5	100

B. W czasopismach bez Impact Factor:

Rok	Tytuł czasopisma	Liczba prac	Punkty MNISW
2025	Medical Research Journal	1	100
Łącznie:		1	100

Opisy przypadków:

A. W czasopismach z Impact Factor: 0

B. W czasopismach bez Impact Factor: 0

Prace poglądowe / przeglądowe:

A. W czasopismach z Impact Factor: 0

B. W czasopismach bez Impact Factor:

Rok	Tytuł czasopisma	Liczba prac	Punkty MNISW
2023	Lekarz POZ/General Practitioner	1	70
Łącznie:		1	70

II. Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe, w których autor wymieniony jest jako uczestnik badań wielośrodkowych: 0

III. Monografie naukowe (autorstwo lub współautorstwo):

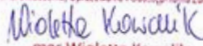
A. W języku obcym: 0

B. W języku polskim: 0

*Na podstawie zweryfikowanej listy publikacji dostarczonej przez Autora.

IV. Rozdziały w monografiach naukowych:	
A. W języku obcym:	0
B. W języku polskim:	0
V. Redakcja wieloautorskiej monografii naukowej:	
A. W języku obcym:	0
B. W języku polskim:	0
VI. Redaktor naczelny czasopisma o zasięgu:	
A. Międzynarodowym:	0
B. Krajowym:	0
<u>Informacje dodatkowe:</u>	
VII. Streszczenia pokonferencyjne:	0
VIII. Publikacje naukowe niepunktowane:	0
IX. Publikacje popularnonaukowe:	0
Łączna liczba publikacji:	3
Łączna punktacja Impact Factor:	0.5
Łączna punktacja MNiSW:	270
Liczba cytowań (Web of Science Core Collection):	
sumaryczna liczba cytowań:	1
liczba cytowań bez autocytowań:	1
indeks Hirscha:	1
Liczba cytowań (Scopus):	
sumaryczna liczba cytowań:	0
liczba cytowań bez autocytowań:	0
indeks Hirscha:	0

Podpis osoby zatwierdzającej

Wicedyrektor Biblioteki Uniwersyteckiej
 ds. Gromadzenia, Opracowania i Udostępniania Zbiorów

 mgr Wioletta Kowalik

Strona 2 z 2

2. Wykaz stosowanych skrótów

AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*), Amerykańskie Stowarzyszenie Badań nad Chorobami Wątroby

ALD (*alcohol related liver disease*), alkoholowe stłuszczenie wątroby

ALEH (*La Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado*), Latynoamerykańskie Stowarzyszenie Badań nad Wątrobą, Amerykańskie Stowarzyszenie Badań nad Chorobami Wątroby

ALT (*alanine aminotransferase*), aminotransferaza alaninowa

AST (*aspartate aminotransferase*), aminotransferaza asparaginianowa

EASL (*European Association for the Study of the Liver*), Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Wątrobą

HbA1c (*hemoglobin A1c*), hemoglobina glikowana

HCC (*hepatocellular carcinoma*), rak wątrobowokomórkowy

HDL (*high density lipoprotein*), lipoproteina o wysokiej gęstości

MAFLD (*metabolic dysfunction-associated fatty liver disease*), stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi

MASLD (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*), stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi

MetALD (*MASLD and increased alcohol intake*), metaboliczne i alkoholowe stłuszczenie wątroby

NAFLD (*nonalcoholic fatty liver disease*), niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby

SLD (*steatotic liver disease*), stłuszczeniowa choroba wątroby

VDR (*vitamin D receptor*), receptor witaminy D

3. Streszczenie w języku polskim

Wstęp

Stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi (MASLD) jest przewlekłą chorobą wątroby, o szerokim rozpowszechnieniu.

MASLD diagnozuje się u pacjentów ze stłuszczeniem wątroby i co najmniej jednym z pięciu czynników ryzyka kardiometabolicznego, po wykluczeniu przyczyn stłuszczenia innych niż metaboliczne. Pacjenci z MASLD są narażeni na zwiększone ryzyko zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych, bardziej niż z powodu chorób wątroby. Częstość występowania i zaawansowanie MASLD są wyższe u mężczyzn niż u kobiet w wieku rozrodczym, natomiast po menopauzie schorzenie to występuje częściej u kobiet. Niedobór witaminy D jest ważnym problemem zdrowia publicznego. Wiele badań potwierdza związek niedoboru witaminy D z chorobami nowotworowymi, autoimmunologicznymi oraz metabolicznymi. Poszukuje się powiązań patofizjologiczno-klinicznych niedoboru witaminy D z MASLD.

Cele pracy

Celem prezentowanej rozprawy doktorskiej jest przedstawienie aktualnej wiedzy dotyczącej diagnostyki MASLD oraz analiza pozawątrobowych implikacji klinicznych MASLD - przedstawienie charakterystyki klinicznej MASLD u kobiet i mężczyzn i schorzeń współistniejących z MASLD.

Metodologia

Zbiór opracowań powstał w oparciu o analizę danych medycznych pacjentów hospitalizowanych w oddziale chorób wewnętrznych w okresie od 1 stycznia 2018 r. do 31 grudnia 2023 r.

Publikacja 1.

Praktyczne aspekty diagnostyki stłuszczeniowej choroby wątroby związanej z zaburzeniami metabolicznymi

MASLD jest powszechnie występującym schorzeniem w populacji pacjentów kardiologicznych, diabetologicznych i endokrynologicznych. Rozpoznanie MASLD jest istotne, ponieważ obecność tej choroby znacząco wpływa na rokowanie związane ze zdarzeniami nie tylko wątrobowymi, ale przede wszystkim sercowo-naczyniowymi. Definicja SLD ulegała modyfikacjom w ostatnich latach wraz z pojawieniem się nowej wiedzy na temat tego schorzenia. W 2023 r. przyjęto nowe kryteria rozpoznania które uprościły diagnozę tego

schorzenia. Publikacja podsumowuje ewolucje definicji stłuszczenia wątroby oraz jej znacznie, w nawiązaniu do pozawątrobowych manifestacji klinicznych.

Publikacja 2.

Charakterystyka kliniczna pacjentów z MASLD oraz ocena chorób współistniejących w zależności od płci

Analizą objęto dane 887 pacjentów z MASLD, w tym 461 kobiet (52%) i 426 mężczyzn (48%) hospitalizowanych w oddziale chorób wewnętrznych. U kobiet częściej niż u mężczyzn występowało nadciśnienie tętnicze (odpowiednio 81,8% vs 73,7%, $p=0.040$) i kamica żółciowa (27,3% vs 19,2%, $p=0.005$). U mężczyzn częściej niż u kobiet występowała niewydolność serca (38,5% vs 32,1%, $p=0.046$), ostre zapalenie trzustki (4% vs 1,7%, $p=0.043$) oraz nikotynizm (40,5% vs 19,1%, $p<0.001$). Ryzyko sercowo-naczyniowe u 73,5% badanych było bardzo wysokie, u ok. 17,4% wysokie. Rozkład wyników był podobny dla obu płci. Prezentowane wyniki wskazują na wysoką częstość występowania otyłości, zaburzeń metabolicznych, chorób sercowo-naczyniowych i wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z MASLD. U pacjentów z tym profilem klinicznym należy inicjować diagnostykę MASLD, a także inicjować spersonalizowane strategie zapobiegawcze i terapeutyczne chorób współistniejących.

Publikacja 3.

Ocena związku między niedoborem witaminy D a MASLD

Do badania włączono 446 hospitalizowanych pacjentów, wśród których u 41% rozpoznano MASLD (20,6% kobiet). Średni wiek pacjentów z MASLD wynosił $65,8 \pm 14,4$ lat, a pacjentów bez MASLD $70,6 \pm 16,8$ lat. Optymalne stężenie witaminy D zanotowano u 13,1% pacjentów z MASLD w porównaniu z 21,7% pacjentów bez MASLD ($p = 0,0211$). Pacjenci z MASLD częściej mieli cukrzycę (odpowiednio 59,1% w porównaniu z 31,8%, $p < 0,0001$) i nadwagę lub otyłość (odpowiednio 34,4% w porównaniu z 15,2%, $p < 0,0001$). U pacjentów z MASLD stwierdzono również wyższy poziom całkowitego cholesterolu (159,3 mg/dl w porównaniu do 145,3 mg/dl, $p = 0,0361$), trójglicerydów (145,8 mg/dl w porównaniu do 107,2 mg/dl, $p < 0,0001$), kwasu moczowego (6,1 mg/dl w porównaniu do 5,8 mg/dl, $p = 0,0422$), AST (69,8 U/l w porównaniu do 41,5 U/l, $p < 0,0001$) i ALT (50,2 U/l w porównaniu do 32,8 U/l, $p < 0,0001$). Porównano także dane kliniczne kobiet i mężczyzn w różnych przedziałach stężenia wit D. Analiza krzywej ROC nie wykazała istotnego związku między poziomami witaminy D w żadnym z zakresów a obecnością MASLD. Na podstawie wskaźnika Youdena

ustalono wartość odcięcia dla witaminy D 27,6 ng/ml i uwzględniono ją w analizach statystycznych. U 79,8% pacjentów z MASLD poziom witaminy D wynosił 27,6 ng/ml lub mniej, podczas gdy u 20,2% pacjentów poziom witaminy D był wyższy niż 27,6 ng/ml. Wśród pacjentów bez MASLD 69,6% miało poziom witaminy D wynoszący 27,6 ng/ml lub mniej, a u 30,4% poziom był wyższy niż 27,6% ($p = 0,0160$). Analiza regresji wieloczynnikowej ujawniła następujące predyktory MASLD: płeć męska, cukrzyca, otyłość lub nadwaga oraz poziom witaminy D wynoszący 27,6 ng/ml lub niższy. Wiek 80 lat lub starszy wiązał się z niższym ryzykiem MASLD.

4. Streszczenie w języku angielskim

Introduction

Metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease (MASLD) is a common chronic liver disease in patients with fatty liver and cardiometabolic risk factors. Its prevalence and severity are higher in men than in women of reproductive age; however, the prevalence increases in women after menopause. MASLD patients are at higher risk of cardiovascular death than of liver-related mortality. Vitamin D deficiency is an important health problem. Numerous studies reported a link between vitamin D deficiency and cancer as well as autoimmune and metabolic diseases. However, there is limited data on the association between vitamin D deficiency and MASLD.

Aim of the study

The aim of the presented doctoral dissertation is to evaluate the association of MASLD with vitamin D deficiency and to assess sex-related differences in the incidence and clinical characteristics of patients with MASLD, with particular attention to comorbidities.

Methodology

This study was based on the analysis of medical data of patients hospitalised at an internal medicine unit from January 2018 to December 2023.

Results of publication no. 1

Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MASLD) is a highly prevalent comorbidity among cardiological, diabetic, and endocrine patients. Diagnosis of MASLD is important because the presence of this disease has a significant impact on the prognosis related to not only hepatic but, most importantly, cardiovascular events. The definition of SLD has been modified in recent years as new knowledge about the disease has emerged. In 2023, new diagnostic criteria were adopted that have simplified the diagnosis process. The publication summarizes the evolution of the definition of MASLD and its significance, in relation to extrahepatic clinical manifestations.

Results of publication no. 2

Sex-related differences in the prevalence, clinical characteristics, and comorbidities of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

In this retrospective study, we evaluated the medical histories of patients admitted to an internal medicine ward. The medical histories of 887 patients with MASLD were assessed, including 461 women (52.0%) and 426 men (48.0%). The median age of patients was 70 years (range, 18-96 years). Hypertension and cholelithiasis were more common in women than in men (81.8% vs. 73.7%, $p=0.040$ and 27.3% vs. 19.2%, $p=0.005$, respectively). In contrast, a history of heart failure (38.5% vs. 32.1%, $p=0.046$), acute pancreatitis (4% vs. 1.7%, $p=0.043$), and smoking (40.5% vs. 19.1%, $p<0.001$) was more common in men than in women. However, effect size measures indicated that these associations were weak or very weak. Cardiovascular risk was assessed as very high in 73.5% of participants and as high in 17.4%, with no significant differences between sexes. Our findings indicate a high prevalence of obesity, metabolic disorders, cardiovascular disease, and high or very high cardiovascular risk in patients with MASLD. The absence of significant sex-related differences may be attributable to the median age of the cohort. In patients with this clinical profile, MASLD should be considered, and personalized preventive and therapeutic strategies for comorbidities are recommended.

Results of publication no. 3

The association between vitamin D deficiency and MASLD.

The study included 446 patients (57% women). MASLD was diagnosed in 41% of patients (20.6% women). The mean age of patients with MASLD was 65.8 ± 14.4 years and that of patients without MASLD was 70.6 ± 16.8 years. Optimal vitamin D levels were noted in 13.1% of patients with MASLD vs. 21.7% of those without MASLD ($p = 0.0211$). Patients with MASLD more often had diabetes (59.1% vs. 31.8%, respectively, $p < 0.0001$) and overweight or obesity (34.4% vs. 15.2%, respectively, $p < 0.0001$). Patients with MASLD also had higher levels of total cholesterol (159.3 mg/dl vs. 145.3 mg/dl, $p = 0.0361$), triglycerides (145.8 mg/dl vs. 107.2 mg/dl, $p < 0.0001$), uric acid (6.1 mg/dl vs. 5.8 mg/dl, $p = 0.0422$), AST (69.8 U/l vs. 41.5 U/l, $p < 0.0001$), and ALT (50.2 U/l vs. 32.8 U/l, $p < 0.0001$). We compared the clinical characteristics between men and women according to the different ranges of vitamin D levels. The ROC curve analysis did not show a significant association between vitamin D levels in any

of the ranges and the presence of MASLD. Based on the Youden index, the cutoff value for vitamin D of 27.6 ng/ml was determined and considered in the statistical analyses. In 79.8% of patients with MASLD, vitamin D levels were 27.6 ng/ml or lower, while 20.2% of patients had vitamin D levels higher than 27.6 ng/ml. Among patients without MASLD, 69.6% had a vitamin D level of 27.6 ng/ml or lower, and 30.4% had levels higher than 27.6% ($p = 0.0160$). A univariable analysis of the predictors for MASLD was performed. The multivariable regression analysis revealed the following predictors of MASLD: male sex, diabetes, obesity or overweight, and vitamin D levels of 27.6 ng/ml or lower. The age of 80 years or older was associated with a lower risk of MASLD.

5. Wstęp

5.1. Praktyczne aspekty definicji i kryteriów rozpoznania MASLD

MASLD jest przewlekłą chorobą wątroby, której rozpowszechnienie wynosi ponad 30% [1]. Jest najczęstszą przyczyną raka wątrobowo-komórkowego (HCC) oraz wiodącym wskazaniem do przeszczepów wątroby w wyniku progresji do niewydolności wątroby [2-3]. MASLD, dawniej nazywane MAFLD i NAFLD, opisuje szerokie spektrum objawów klinicznych dotyczących wątroby oraz pozawątrobowych, które wynikają ze stłuszczenia wątroby [4].

W czerwcu 2023 r. przedstawiciele międzynarodowych towarzystw hepatologicznych: EASL, ALEH, AASLD opublikowali konsensus, w którym zalecono stosowanie terminu SLD określającego stłuszczenie wątroby niezależnie od etiologii [5].

Wyróżniono podgrupy pacjentów, w zależności od etiologii stłuszczenia:

- MASLD - stłuszczenie wątroby i co najmniej jeden z pięciu kardiometabolicznych czynników ryzyka,
- MetALD (*MASLD and increased alcohol intake*) - MASLD oraz zwiększone spożycie alkoholu definiowane jako tygodniowe spożycie co najmniej 140 g przez kobiety lub 210 g przez mężczyzn,
- ALD (*alcohol related liver disease*) - stłuszczenie wątroby związane wyłącznie ze spożywaniem alkoholu,
- SLD wtórne do innych schorzeń,
- SLD kryptogenne - rozpoznawane po wykluczeniu wyżej wymienionych możliwych przyczyn stłuszczenia wątroby.

Do rozpoznania MASLD konieczne jest potwierdzenie obecności stłuszczenia w badaniach obrazowych/laboratoryjnych oraz spełnienie co najmniej jednego z pięciu kryteriów kardiometabolicznych:

- nadwaga lub otyłość, lub otyłość brzuszna,
- stosowanie leków przeciwcukrzycowych lub stężenie glukozy na czczo $\geq 5,6$ mmol/l (100 mg/dl), lub stężenie glukozy 2 godziny po obciążeniu $\geq 7,8$ mmol/l (140 mg/dl), lub HbA1c $\geq 5,7\%$ (39 mmol/l),
- stosowanie leków hipotensyjnych lub ciśnienie tętnicze $\geq 130/85$ mm Hg,
- stosowanie leków hipolipemizujących lub stężenie TG $\geq 1,7$ mmol/l (150 mg/dl),

- stosowanie leków hipolipemizujących lub stężenie cholesterolu HDL ≤ 1 mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn lub $\leq 1,3$ mmol/l (50 mg/dl) u kobiet.

Czynniki ryzyka MASLD są dobrze poznane. MASLD jest powiązane z otyłością, cukrzycą, dyslipidemią i nadciśnieniem tętniczym, czyli kryteriami rozpoznania choroby. Prowadzi to do wielu implikacji patofizjologicznych, takich jak lipotoksyczność, produkcja reaktywnych form tlenu i dysbioza [1,4]. Zatem pacjenci z MASLD cechują się mniej korzystnym profilem kardiometabolicznym oraz są narażeni na zgon z powodu chorób sercowo-naczyniowych w większym stopniu niż niekorzystne rokowanie z powodu chorób wątroby [6].

5.2. Związek między osią witaminy D/VDR a MASLD

Niedobór witaminy D jest ważnym problemem zdrowia publicznego [7]. Wiele badań potwierdza związek niedoboru witaminy D z chorobami nowotworowymi, autoimmunologicznymi oraz metabolicznymi. Poszukuje się powiązań niedoboru witaminy D z MASLD [8]. Wykazano, że niedobór witaminy D wpływa na stan zapalny, odpowiedź immunologiczną i ekspresję genów związanych z lipogenezą [9]. Aktywacja receptora witaminy D (VDR, *vitamin D receptor*) hamuje gromadzenie się lipidów w wątrobie i stan zapalny. Ponadto witamina D wpływa na wrażliwość na insulinę, co jest ważne w patogenezie MASLD. Dostępne badania sugerują, że polimorfizmy genu VDR są związane z SLD oraz progresją stłuszczenia do włóknienia poprzez wpływ na wydzielanie insuliny, insulinooporność i aktywność trzewnej tkanki tłuszczowej [10].

5.3. Współchorobowość pacjentów z MASLD oraz różnice związane z płcią

Różnice związane z płcią w zakresie częstości występowania, mechanizmów i przebiegu klinicznego MASLD jest znana od dawna, ale nadal nie do końca znane są wszystkie mechanizmy. Częstość występowania MASLD jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet w wieku rozrodczym. Obserwuje się wzrost częstości występowania choroby u kobiet po menopauzie, co sugeruje protekcyjny wpływ estrogenów, przeciwdziałający procesom stłuszczenia. Płeć i hormony płciowe związane są z różnicami w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej. Otyłość trzewna dominuje u mężczyzn i kobiet po menopauzie, podczas gdy nadmiernie rozwinięta tkanka tłuszczowa podskórna jest częstsza u kobiet w wieku rozrodczym. Tkanka tłuszczowa trzewna przyczynia się do dysfunkcji metabolicznej głównie poprzez zwiększoną lipolizę i insulinooporność, co prowadzi do akumulacji trójglicerydów w wątrobie [11]. Badania epidemiologiczne oraz modele eksperymentalne wykazały częstsze współistnienie cukrzycy,

nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca oraz migotania przedsionków u pacjentów z MASLD. Ma to związek z insulinoopornością, wpływem stanu zapalnego towarzyszącego MASLD na układ renina-angiotensyna- aldosteron oraz przebudową strukturalną serca [12-14]. Jak wiadomo nasilenie wymienionych procesów patofizjologicznych oraz ich manifestacja kliniczna jest inna u kobiet i mężczyzn.

5.4. Uzasadnienie wyboru tematu rozprawy doktorskiej

Aktualnie nie ma rekomendacji dotyczących leczenia MASLD, należy jednak podejmować decyzje terapeutyczne i profilaktyczne w zakresie chorób współistniejących, wieku i płci czyli profilu klinicznego pacjenta. MASLD zwykle nie jest celowo diagnozowane, a wykrywane przypadkowo przez lekarzy specjalizacji innych niż hepatolodzy. Dlatego kluczowe znaczenie ma identyfikacja pacjentów, u których jest zwiększone ryzyko występowania choroby. Poznanie charakterystyki klinicznej kobiet i mężczyzn z MASLD pozwoli zoptymalizować i zindywidualizować strategię profilaktyki, diagnostyki oraz leczenie tej istotnie rozpowszechnionej choroby. Populacja pacjentów z MASLD jest zróżnicowana, wiadomo, że tego schorzenia należy poszukiwać u osób z nadwagą/otyłością, cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią, głównie dyslipidemią aterogenną. Ważne jest, by poszukiwać innych czynników ryzyka MASLD, ponieważ nadal istotny odsetek osób z MASLD pozostaje niezdiagnozowany. W ostatnich latach obserwuje się coraz wzrost liczby pacjentów z niedoborem witaminy D i znane są patofizjologiczne powiązania między MASLD a niedoborem witaminy D. Stąd opracowanie strategii poszukiwania MASLD u pacjentów z niedoborem witaminy D pozwoliłoby na poszerzenie grupy pacjentów, u których choroba byłaby zdiagnozowana. Należy wspomnieć, że prezentowane badanie dotyczące populacji pacjentów jest jednym z nielicznych badań w polskiej populacji dotyczącym pacjentów z MASLD. Badania dotyczące tego schorzenia przeprowadzane były głównie w populacji azjatyckiej, rzadziej w populacji amerykańskiej i europejskiej.

6. Cele pracy

Cel główny:

Ocena charakterystyki klinicznej pacjentów z MASLD diagnozowanego według aktualnie obowiązujących kryteriów.

Cele szczegółowe:

- przedstawienie aktualnych kryteriów diagnostycznych MASLD,
- ocena schorzeń współistniejących u pacjentów z MASLD,
- porównanie profilu klinicznego MASLD u kobiet i mężczyzn,
- ocena związku między niedoborem witaminy D a MASLD.

7. Materiały i metody

W skład cyklu prac wchodzi jedna praca poglądowa oraz dwie prace oryginalne. Praca poglądowa opracowana została na podstawie kilku ostatnich dokumentów dotyczących diagnozowania MASLD. Prace oryginalne powstały na podstawie rejestru pacjentów z MASLD.

Rejestr pacjentów z MASLD był badaniem retrospektywnym obejmującym pacjentów hospitalizowanych w Klinicznym Oddziale Chorób Wewnętrznych Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kielcach. Ocenie poddano dane demograficzne, antropometryczne, dane dotyczące stylu życia, wywiad chorobowy oraz wyniki badań dodatkowych. Do badania włączono pacjentów hospitalizowanych od 1 stycznia 2018 do 31 grudnia 2023 roku.

Kryteria włączenia: rozpoznanie MASLD.

Kryteria wykluczenia: etiologia SLD inna niż metaboliczna.

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach - KE-29/2023.

Szczegóły dotyczące metodologii każdego z badań przedstawiono w załączonych publikacjach.

8. Publikacje wchodzące w skład cyklu prac

Publikacja nr 1

Agnieszka Ciba-Stemplewska^{1,2}, Iwona Gorczyca-Głowacka¹

¹*Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach*

²*Kliniczny Oddział Chorób Wewnętrznych, Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach*

Praktyczne aspekty diagnostyki stłuszczeniowej choroby wątroby związanej z zaburzeniami metabolicznymi

Practical aspects of diagnosing metabolic dysfunction-associated fatty liver disease

Streszczenie

Stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi (*metabolic dysfunction-associated fatty liver disease* – MAFLD) jest powszechnie występującym schorzeniem w populacji pacjentów kardiologicznych, diabetologicznych i endokrynologicznych. Rozpoznanie MAFLD jest istotne, ponieważ obecność tej choroby znacząco wpływa na rokowanie związane ze zdarzeniami nie tylko wątrobowymi, ale przede wszystkim sercowo-naczyniowymi. W ostatnich latach przyjęto nowe kryteria rozpoznania MAFLD, które uprościły diagnozę tego schorzenia, a w ostatnich miesiącach zaproponowano kolejny podział stłuszczenia wątroby w zależności od etiologii.

Słowa kluczowe

aminotransferazy, stłuszczeniowa choroba wątroby, zespół metaboliczny

Abstract

Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) is a common disease in the population of cardiological, diabetic, and endocrine patients. The diagnosis of MAFLD is important because the presence of this disease has a significant impact on the prognosis related to not only hepatic but, above all, cardiovascular events. In recent years, new criteria for the diagnosis of MAFLD have been adopted, which have significantly simplified the diagnosis of this disease, and in recent months a further division of fatty liver depending on its aetiology has been proposed.

Key words

fatty liver disease, metabolic syndrome, transaminases

Wstęp

Stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi (*metabolic dysfunction-associated fatty liver disease* – MAFLD) występuje powszechnie w społeczeństwach cywilizowanych, a u jej podłoża leży głównie otyłość trzewna [1, 2]. Z uwagi na rozpowszechnienie w grupie pacjentów z zespołem metabolicznym oraz schorzeniami sercowo-naczyniowymi, w tym także związanymi z miażdżycą (*atherosclerotic cardiovascular disease* – ASCVD), oraz jako schorzenie cywilizacyjne MAFLD znajduje się w kręgu zainteresowań lekarzy wielu specjalizacji. Choroba ta może być zdiagnozowana w różnych stadiach klinicznych, od niepowikłanego stłuszczenia wątroby, które bardzo dobrze rokuje, przez stłuszczeniowe zapalenie wątroby (*non-alcoholic steatohepatitis* – NASH) i zwłóknienie, które stanowi stan poprzedzający rozwój poważnych konsekwencji hepatologicznych u osób z MAFLD, takich jak marskość czy rak wątrobowokomórkowy [3]. Szacuje się, że u 15–20% pacjentów z NASH rozwinię się marskość wątroby w ciągu 10–20 lat [4]. Najpoważniejszymi następstwami MAFLD są jednak powikłania pozawątrobowe – metaboliczne i sercowo-naczyniowe, w tym ASCVD, niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca oraz wady zastawkowe [5, 6]. Wen i wsp. [5] w metaanalizie obejmującej niemal 40 mln pacjentów z MAFLD wykazali, że ryzyko wystąpienia schorzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z MAFLD jest dwukrotnie wyższe niż u pacjentów bez MAFLD. Rozpoznanie MAFLD umożliwia zatem identyfikację chorych, u których ryzyko sercowo-naczyniowe może być zwiększone i którzy mogą odnieść korzyści kliniczne z profilaktyki sercowo-naczyniowej. W 2020 r. zmieniono zasady rozpoznawania stłuszczeniowej choroby wątroby, odstąpiono od podziału na alkoholową i niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby.

Celem opracowania jest określenie zasad rozpoznawania MAFLD oraz identyfikacja grup pacjentów, u których należy poszukiwać MAFLD.

Epidemiologia MAFLD

Rozpowszechnienie MAFLD w krajach cywilizowanych jest coraz większe z uwagi na coraz wyższy odsetek schorzeń predysponujących do jej wystąpienia, głównie otyłości i cukrzycy typu 2. Częstość występowania MAFLD jest zróżnicowana i zależy zarówno od czynników geograficznych, jak i od obecności schorzeń biorących udział w patogenezie MAFLD – otyłości, cukrzycy typu 2 oraz zespołu me-

tabolicznego. W metaanalizie 86 badań z 22 krajów wykazano, że globalne występowanie niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD) wynosiło 25,2%, najwyższy odsetek notowano w rejonie Środkowego Wschodu (31,8%) oraz w Ameryce Południowej (30,4%), niższy w Europie (23%), a najniższy w Afryce (13,5%) [6]. W badaniu *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) częstość występowania MAFLD w latach 2011–2018 wynosiła 34,8%, częściej stwierdzano ją u mężczyzn (38,5% vs 31,1%). Zanotowano także wzrost częstości występowania MAFLD wraz z wiekiem, z 23,2% w wieku 18–39 lat do 43,8% w wieku powyżej 60 lat [7]. Chen i wsp. [8] wykazali, że w grupie 139 170 badanych częstość występowania MAFLD wynosiła 26,1% (mężczyźni 35,4%, kobiety 14,1%). W tym badaniu wykazano także różnice w częstości występowania MAFLD w zależności od statusu hormonalnego kobiet: w okresie przedmenopauzalnym 6,1%, w okresie menopauzy 16,8%, w okresie pomenopauzalnym 30,2%, co zapewne wiązało się z wiekiem badanych. Różnice w częstości występowania MAFLD obserwowano także w zależności od masy ciała, co wynika z patogenyzy schorzenia. Wśród pacjentów z niedowagą, prawidłową masą ciała, nadwagą i otyłością MAFLD występowała odpowiednio u 0,1%, 4%, 27,4% oraz 59,8% badanych [8]. W analizie 116 badań obejmującej 2 667 052 pacjentów z nadwagą lub otyłością częstość występowania MAFLD wynosiła 50,7% (mężczyźni 59%, kobiety 47,5%). Obserwowano istotne zróżnicowanie geograficzne występowania MAFLD w populacji osób z nadwagą lub otyłością. Co ciekawe, w polskiej populacji odnotowano 87,2% pacjentów z MAFLD w tej grupie [9].

Aktualna definicja MAFLD

Po 40 latach obowiązywania podziału stłuszczeniowej choroby wątroby na alkoholową i niealkoholową uznano, że uzasadnienie etiologii schorzenia opierające się na fakcie konsumpcji alkoholu jest niewystarczające. Ustalono także, że rozpoznanie stłuszczenia wątroby o etiologii alkoholowej jest stygmatyzujące. Grono ekspertów zaproponowało zastąpienie określenia NAFLD terminem MAFLD, a także nową definicję choroby, w której czynniki metaboliczne są traktowane jako najistotniejsze w patogenezie [10]. Wykazano, że definicja MAFLD lepiej niż NAFLD określa patogenezę schorzenia, ale także lepiej prognozuje wystąpienie zwłóknienia wątroby czy powikłań sercowo-naczyniowych [11, 12].

Do rozpoznania MAFLD konieczne jest spełnienie dwóch kryteriów: wykazanie cech stłuszczenia wątroby oraz określonego profilu klinicznego. Cechy stłuszczenia wątroby powinny być stwierdzone w badaniach laboratoryjnych i/lub badaniu obrazowym, i/lub histopatologicznym (biopsja wątroby). Rozpoznanie MAFLD w przypadku występowania cech stłuszczenia wątroby można ustalić w jednej z trzech sytuacji klinicznych:

- u pacjenta z nadwagą lub otyłością,
- u pacjenta cukrzycą typu 2,
- u pacjenta prawidłową masą ciała bez cukrzycy typu 2, ale z dwoma określonymi nieprawidłowościami metabolicznymi (ryc. 1) [10].

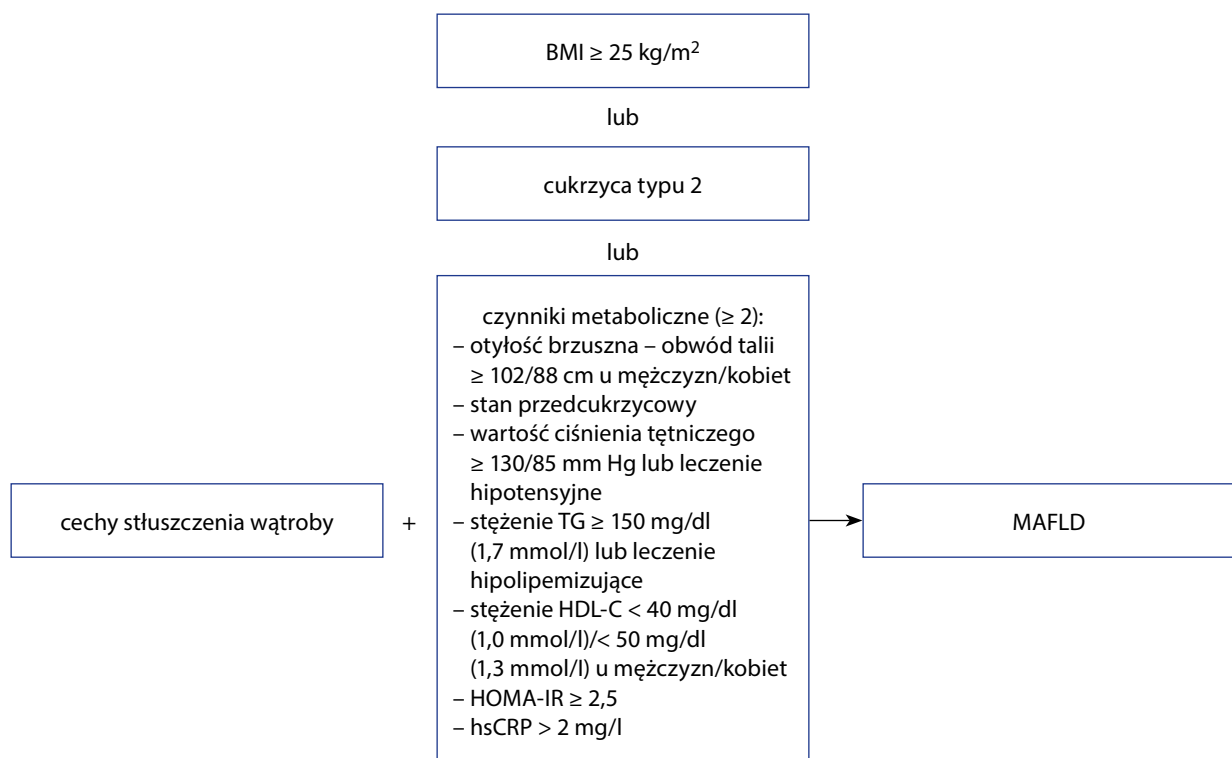
Zgodnie z aktualnymi kryteriami do rozpoznania MAFLD konieczne jest zatem wykonanie: badań laboratoryjnych, badania obrazowego (najczęściej ultrasonograficznego jamy brzusznej), dokładnego wywiadu dotyczącego występowania schorzeń współistniejących, pomiaru masy ciała, wzrostu i obwodu talii, pomiaru ciśnienia tętniczego.

Definicja stłuszczeniowej choroby wątroby, mimo że została zmieniona zaledwie trzy lata temu, uległa kolejnym modyfikacjom wraz z pojawieniem się nowej wiedzy na temat tego schorzenia. W czerwcu 2023 r. przedstawiciele międzynarodowych

towarzystw hepatologicznych: *European Association for the Study of the Liver* (EASL), *La Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado* (ALEH) oraz *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) opublikowali konsensus, w którym zalecono stosowanie terminu stłuszczeniowa choroba wątroby (*steatosis liver disease* – SLD) określającego stłuszczenie wątroby niezależnie od etiologii.

Wyróżniono podgrupy pacjentów, w zależności od etiologii stłuszczenia:

- MASLD (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*) zamiast NAFLD – MASLD definiuje pacjentów ze stłuszczeniem wątroby i co najmniej jednym z pięciu kardiometabolicznych czynników ryzyka,
- MetALD (*MASLD and increased alcohol intake*) – MASLD oraz zwiększone spożycie alkoholu definiowane jako tygodniowe spożycie co najmniej 140 g przez kobiety lub 210 g przez mężczyzn,
- ALD (*alcohol related liver disease*) – stłuszczenie wątroby związane wyłącznie ze spożywaniem alkoholu,
- SLD wtórne do innych schorzeń,
- SLD kryptogenne [13].



Rycina 1. Kryteria rozpoznania stłuszczeniowej choroby wątroby związanej z zaburzeniami metabolicznymi wg Eslam z 2020 r. [10]

HDL-C (*high-density lipoprotein*) – cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości, HOMA-IR (*homeostatic model assessment for insulin resistance*) – wskaźnik insulinooporności, hsCRP (*high sensitivity C-reactive protein*) – białko ostrej fazy, MAFLD (*metabolic dysfunction-associated fatty liver disease*) – stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi, TG – trójglicerydy.

Do rozpoznania MASLD lub MetALD konieczne jest spełnienie co najmniej jednego z pięciu kryteriów kardiometabolicznych:

- nadwaga lub otyłość, lub otyłość brzuszna,
- stosowanie leków przeciwcukrzycowych lub stężenie glukozy na czczo $\geq 5,6$ mmol/l (100 mg/dl), lub stężenie glukozy 2 godziny po obciążeniu $\geq 7,8$ mmol/l (140 mg/dl), lub HbA_{1c} $\geq 5,7\%$ (39 mmol/l),
- stosowanie leków hipotensyjnych lub ciśnienie tętnicze $\geq 130/85$ mm Hg,
- stosowanie leków hipolipemizujących lub stężenie TG $\geq 1,7$ mmol/l (150 mg/dl),
- stosowanie leków hipolipemizujących lub stężenie cholesterolu HDL ≤ 1 mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn lub $\leq 1,3$ mmol/l (50 mg/dl) u kobiet [13].

Należy podkreślić, że zarówno w definicji MAFLD, jak i MASLD kluczowe znaczenie ma obecność czynników metabolicznych, które są w nich inaczej określone [10, 13]. W definicji MAFLD jest więcej czynników metabolicznych, wymienione są m.in. stężenie białka ostrej fazy (*high sensitivity C-reactive protein* – hsCRP) oraz wskaźnik insulinooporności (*homeostatic model assessment for insulin resistance* – HOMA-IR). Rozpoznanie wymaga także stwierdzenia co najmniej dwóch z wymienionych czynników metabolicznych.

Opublikowane są już pierwsze doniesienia badawcze dotyczące pacjentów z SLD według najnowszej nomenklatury. Song i wsp. [14] w badaniu obejmującym pacjentów szpitalnych i ambulatoryjnych ze stłuszczeniową chorobą wątroby wykazali spójność

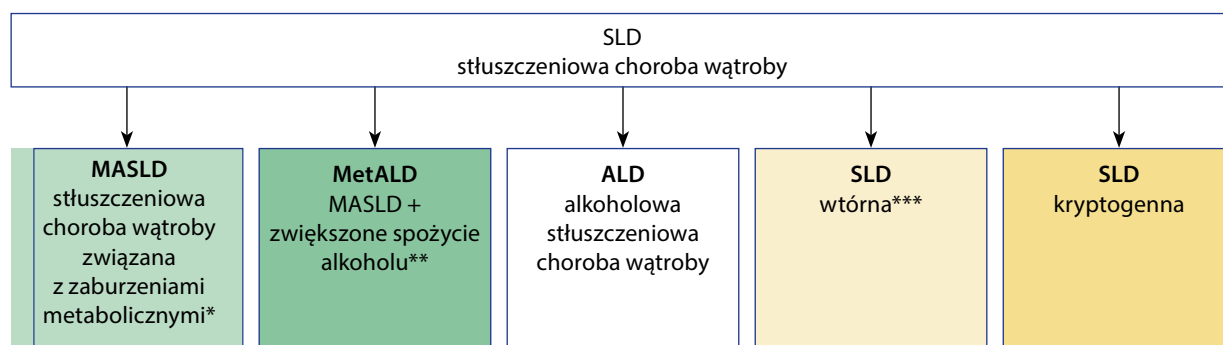
definicji NAFLD i MASLD. Z kolei Schneider i wsp. [15] w subanalizie populacji pacjentów UK Biobank wykazali różnice w charakterystyce klinicznej chorych z MASLD i MetALD, podkreślając, że nowe definicje pozwalają uwidocznic niejednorodność obrazu klinicznego SLD.

Zaproponowany w 2023 r. podział SLD na pięć podtypów dobrze oddaje niejednorodny obraz kliniczny choroby oraz pokazuje, jak zróżnicowana jest jej etiologia (ryc. 2).

Grupy pacjentów, u których należy poszukiwać MAFLD

MAFLD jest najczęstszą przewlekłą chorobą wątroby, której istotnym czynnikiem patogenetycznym jest insulinooporność trzewnej tkanki tłuszczowej w przebiegu nadmiernej masy ciała lub otyłości brzusznej [16]. Z uwagi na swoją patogenezę MAFLD występuje zatem u większości pacjentów z otyłością i/lub cukrzycą typu 2 i w tych grupach należy jej aktywnie poszukiwać.

W ostatnich latach nastąpiła zmiana nie tylko nazewnictwa stłuszczeniowej choroby wątroby i kryteriów jej rozpoznania, lecz także postrzegania tego schorzenia przez niehepatologiczne środowiska naukowe. Podkreślany jest związek MAFLD ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi, głównie ASCVD. Zależność między MAFLD a chorobami sercowo-naczyniowymi jest dwukierunkowa i wynika głównie z powszechnego występowania w tych grupach pacjentów klasycznych i nieklasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [17]. U większości chorych z MAFLD stwierdza się insulinooporność,



*Do rozpoznania konieczny co najmniej jeden z czynników kardiometabolicznych: nadwaga/otyłość/otyłość brzuszna, cukrzyca/stan przedcukrzycowy, nadciśnienie tętnicze, hipertriglicerydemia, niskie stężenie HDL-C; **tygodniowe spożycie alkoholu większe niż 140 g u kobiet, 210 g u mężczyzn; *** wtórna do stosowanych leków, choroby Wilsona, hipobetalipoproteinemii, celiakii itp.; na zielono zaznaczono podtypy SLD z obecnymi czynnikami kardiometabolicznymi.

Rycina 2. Podział stłuszczenia wątroby wg Rinella z 2023 r. [13]

ALD (alcohol related liver disease) – alkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, MASLD (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease) – stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi, MetALD (metabolic alcohol related liver disease) – alkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi, SLD (steatotic liver disease) – stłuszczeniowa choroba wątroby.

nadciśnienie tętnicze, dyslipidemię, nadwagę lub otyłość [18]. Ponadto MAFLD wiąże się z częstym występowaniem nieklasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego: przewlekłej choroby nerek, hiperurykemii, niskiego stężenia witaminy D i niskiego stężenia adiponektyny [19, 20]. Zgodnie z zaleceniami ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego z uwagi na częste współwystępowanie MAFLD i schorzeń sercowo-naczyniowych oraz metabolicznych należy aktywnie poszukiwać MAFLD u pacjentów z chorobami kardiologicznymi i metabolicznymi. Diagnostykę w kierunku MAFLD powinno się prowadzić u pacjentów z: zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, dyslipidemią, nadciśnieniem tętniczym, nadwagą lub otyłością, ASCVD, zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych [21].

Praktyczne aspekty rozpoznawania MAFLD

Diagnostyka MAFLD w codziennej praktyce klinicznej nie jest trudna, a narzędzia służące do rozpoznania tej choroby są powszechnie dostępne. Podobnie jednak jak w przypadku wielu innych schorzeń zdarzają się sytuacje kliniczne, w których pomimo jasno określonych kryteriów napotyka się trudności diagnostyczne.

Najczęściej MAFLD przebiega bezobjawowo, ale niektórzy pacjenci odczuwają niespecyficzne objawy, takie jak zmęczenie, osłabienie i dyskomfort w prawym podżebrzu. W badaniu, w którym brali udział lekarze różnych specjalizacji, większość z nich deklarowała, że u mniej niż 10% pacjentów z MAFLD występują objawy, choć aż 79–87% chorych ma obniżoną jakość życia [22]. W retrospektywnym badaniu RESTORE wykazano, że większość pacjentów z NAFLD miała objawy brzuszne, 64% odczuwało zmęczenie, a aż 41% miało problemy ze snem. Co 10. pacjent nie miał objawów [23]. Z jednej strony symptomatologia MAFLD jest niespecyficzna, co może utrudniać lub opóźniać rozpoznanie choroby. Z drugiej strony wytyczne towarzystw naukowych zalecają poszukiwanie MAFLD wśród chorych z obrazem stłuszczenia wątroby o określonym profilu klinicznym, a nie z danymi objawami [24, 25].

Zwykle MAFLD występuje u osób z nadwagą lub otyłością albo u pacjentów z cukrzycą typu 2. W tych grupach rozpoznanie MAFLD jest dosyć łatwe, wymaga potwierdzenia obrazu stłuszczenia wątroby. Zgodnie z obowiązującą definicją MAFLD według Eslam i wsp. [10] schorzenie to może występować także u pacjentów z prawidłową masą

ciała, bez cukrzycy, ale z nieprawidłowościami metabolicznymi. Ta postać MAFLD określana jest jako *lean* MAFLD, a jej diagnoza jest utrudniona z uwagi na konieczność identyfikacji co najmniej dwóch nieprawidłowości, które nie zawsze są standardowo oceniane. Częstość występowania *lean* MAFLD jest zróżnicowana geograficznie. W metaanalizie obejmującej 10,5 mln osób wykazano, że wśród pacjentów z NAFLD u 19,2% badanych występowała *lean* NAFLD [26]. Lee i wsp. [9] wykazali, że w grupie 8,5 mln osób w wieku 40–64 lat bez schorzeń sercowo-naczyniowych *lean* MAFLD występowała u 5,5% pacjentów. W diagnostyce *lean* MAFLD konieczne jest wykazanie poza cechami stłuszczenia wątroby co najmniej dwóch nieprawidłowości metabolicznych. Możliwe jest istotne niedoszacowanie występowania MAFLD u pacjentów z prawidłową masą ciała i bez cukrzycy typu 2, ponieważ nie wszystkie z wymienionych nieprawidłowości metabolicznych są standardowo oceniane. Ordoñez-Vázquez i wsp. [27] porównali kryteria rozpoznania NAFLD i MAFLD u pacjentów z nadwagą lub otyłością oraz u pacjentów z prawidłową masą ciała. Grupę 3847 pacjentów z potwierdzonym w badaniu obrazowym stłuszczeniem wątroby podzielono w zależności od masy ciała. U pacjentów z nadwagą lub otyłością częstość występowania NAFLD wynosiła 63,6%, a częstość występowania MAFLD 65,3% ($p = 0,22$). Zgodności rozpoznań NAFLD i MAFLD nie obserwowano w grupie pacjentów z prawidłową masą ciała – częstość występowania MAFLD była istotnie niższa niż NAFLD (7,9% vs 18,3%, $p < 0,001$). Wyniki tego badania pokazują, że wśród pacjentów z prawidłową masą ciała i bez cukrzycy typu 2 istnieje duże ryzyko niedoszacowania występowania MAFLD. W badaniu NHANES III także stwierdzono brak wszystkich danych umożliwiających rozpoznanie MAFLD. U 8,6% pacjentów z prawidłową masą ciała i bez cukrzycy typu 2 brakowało wyników badań laboratoryjnych: lipidogramu lub hsCRP [28]. Kolejnym ograniczeniem w rozpoznawaniu MAFLD jest interpretacja wyników aktywności enzymów wątrobowych. Należy pamiętać, że obraz funkcji wątroby w pełni oddają nie tylko aktywność aminotransferazy asparaginowej (ASPART) czy aminotransferazy alaninowej (ALAT). Diagnostykę należy poszerzyć co najmniej o oznaczenie aktywności γ -glutamylotranspeptydazy (GGTP). U części pacjentów z MAFLD, głównie ze współistniejącą cukrzycą typu 2, aktywności ASPAT i ALAT są prawidłowe, a istotnie podwyższona jest jedynie aktywność GGTP. W badaniu RESTORE wykazano, że w diagno-

stycie NAFLD oznaczenie aktywności ASPAT i ALAT zlecał wysoki odsetek gastroenterologów i lekarzy POZ, odpowiednio 93% i 96%, podobnie jak oznaczenie aktywności GGTP, 87% i 78% [23]. Należy pamiętać, że prawidłowa aktywność ASPAT, ALAT i GGTP nie wyklucza stłuszczenia wątroby.

Ocena stłuszczenia wątroby w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej także może nie być jednoznaczna. Histologicznie stłuszczenie wątroby definiowane jest jako obecność wakuoli tłuszczu w co najmniej 5% hepatocytów. Stopień pierwszy stłuszczenia (S1) występuje wówczas, gdy obserwuje się mniej niż 33% stłuszczonej hepatocytów, stopień drugi (S2) 33–66%, a stopień trzeci (S3), gdy widoczne jest stłuszczenie co najmniej 66% hepatocytów. Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej cechuje się dużą dostępnością i niskim kosztem. Jego czułość w rozpoznawaniu stłuszczenia wątroby wynosi 93% u pacjentów, u których jest co najmniej 33% stłuszczonej hepatocytów, ale istotnie się obniża, gdy stłuszczenie wątroby jest mniejsze. Możliwe jest zatem niedoszacowanie obrazowe stłuszczenia wątroby u pacjentów w początkowym stadium MAFLD.

Podsumowanie

Wczesna diagnostyka MAFLD jest istotna, ponieważ wdrożenie odpowiedniego postępowania w tym schorzeniu zapobiega powikłaniom wątrobowym i sercowo-naczyniowym. Zmieniające się definicje i szczegółowe kryteria rozpoznania stłuszczeniowej choroby wątroby pokazują, jak zróżnicowane są etiologia tego schorzenia i jego obraz kliniczny. We wszystkich ostatnich definicjach obowiązuje wspólny schemat rozpoznania, który opiera się na wykazaniu cech stłuszczenia wątroby oraz nieprawidłowości metabolicznych.

Piśmiennictwo

1. Angelico F, Del Ben M, Conti R i wsp. Non-alcoholic fatty liver syndrome: a hepatic consequence of common metabolic diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 588-594.
2. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F i wsp. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol* 2018; 69: 718-735.
3. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015; 62: S47-S64.
4. Povsic M, Wong OY, Perry R i wsp. A structured literature review of the epidemiology and disease burden of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Adv Ther* 2019; 36: 1574-1594.
5. Wen W, Li H, Wang C i wsp. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and cardiovascular disease: a meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 934225.
6. Liu J, Ayada I, Zhang X i wsp. Estimating global prevalence of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in overweight or obese adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: e573-e582.
7. Wong RJ, Cheung R. Trends in the prevalence of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in the United States, 2011-2018. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: e610-e613.
8. Chen YL, Li H, Li S i wsp. Prevalence of and risk factors for metabolic associated fatty liver disease in an urban population in China: a cross-sectional comparative study. *BMC Gastroenterol* 2021; 21: 212.
9. Lee H, Lim TS, Kim SU, Kim HC. Long-term cardiovascular outcomes differ across metabolic dysfunction-associated fatty liver disease subtypes among middle-aged population. *Hepatol Int* 2022; 16: 1308-1317.
10. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK i wsp. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020; 73: 202-209.
11. Yamamura S, Eslam M, Kawaguchi T i wsp. MAFLD identifies patients with significant hepatic fibrosis better than NAFLD. *Liver Int* 2020; 40: 3018-3030.
12. Niriella MA, Ediriweera DS, Kasturiratne A i wsp. Outcomes of NAFLD and MAFLD: results from a community-based, prospective cohort study. *PLoS One* 2021; 16: e024576213.
13. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V i wsp. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature [published online ahead of print, 2023 Jun 20]. *J Hepatol* 2023; S0168-8278(23)00418-X.
14. Song SJ, Che-To Lai J, Lai-Hung Wong G i wsp. Can we use old NAFLD data under the new MASLD definition? [published online ahead of print, 2023 Aug 2]. *J Hepatol* 2023; S0168-8278(23)05000-6.
15. Schneider KM, Schneider CV. A new era for steatotic liver Disease: Evaluating the Novel nomenclature in the UK Biobank [published online ahead of print, 2023 Jul 13]. *J Hepatol* 2023; S0168-8278(23)04985-1.
16. Targher G, Corey KE, Byrne CD, Roden M. The complex link between NAFLD and type 2 diabetes mellitus – mechanisms and treatments. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 18: 599-612.
17. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 330-344.
18. Ren Z, Wesselius A, Stehouwer CDA, Brouwers MCGJ. Cardiovascular implications of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2023; 52: 459-468.
19. Byrne CD, Targher G. NAFLD as a driver of chronic kidney disease. *J Hepatol* 2020; 72: 785-801.
20. Targher G, Bertolini L, Scala L i wsp. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17: 517-524.
21. Górczyca-Głowacka I, Wełnicki M, Mamcarz A i wsp. Metabolic associated fatty liver disease and cardiovascular risk: The expert opinion of the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the Polish Cardiac Society. *Kardiologia* 2023; 81: 207-214.
22. Younossi ZM, Takahashi H, Eguchi Y i wsp. Significant knowledge gap about non-alcoholic fatty liver disease in real-world practices: a global survey of hepatologists,

- gastroenterologists, endocrinologists and primary care physicians. *Hepatology* 2020; 72 (Suppl 1): 410A-411A, abstract 678.
23. Hartleb M, Mastalerz-Migas A, Kowalski P i wsp. Healthcare practitioners' diagnostic and treatment practice patterns of nonalcoholic fatty liver disease in Poland: a cross-sectional survey. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2022; 34: 426-434.
 24. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE i wsp. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328-357.
 25. Hartleb M, Wunsch E, Milkiewicz P i wsp. Postępowanie z chorymi na niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów NAFLD 2019. *Med Prakt* 2019; 10: 13-14.
 26. Ye Q, Zou B, Yeo YH i wsp. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 739-752.
 27. Ordoñez-Vázquez AL, Juárez-Hernández E, Zuarth-Vázquez JM i wsp. Impact on prevalence of the application of NAFLD/MAFLD criteria in overweight and normal weight patients. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19: 12221.
 28. Kim D, Koryn P, Sandhu KK i wsp. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease is associated with increased allcause mortality in the United States. *J Hepatol* 2021; 75: 1284-1291.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Iwona Gorczyca-Głowacka
Collegium Medicum
 Uniwersytet Jana Kochanowskiego
 al. IX Wieków Kielc 19A
 25-317 Kielce
 e-mail: iwona.gorczyca@interia.pl

Vitamin D deficiency as a risk factor for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

Niedobór witaminy D jako czynnik ryzyka stłuszczeniowej choroby wątroby związanej z dysfunkcją metaboliczną

Agnieszka Ciba-Stemplewska^{1,2}, Magdalena Dolecka-Ślusarczyk³, Paweł Czuj³, Ewa Pater⁴, Łukasz Nawacki^{2,5}, Sylwia Cyran-Stemplewska², Iwona Gorczyca-Głowacka²

¹Rheumatology Clinic, Regional Hospital, Kielce, Poland

²Collegium Medicum, Jan Kochanowski University, Kielce, Poland

³Clinical Department of Internal Medicine, Kielce, Poland

⁴Department of Rheumatology, John Paul II Provincial Hospital, Włoszczowa, Poland

⁵Department of General, Oncological, and Endocrine Surgery, Regional Hospital, Kielce, Poland

Medical Studies/Studia Medyczne 2025; 41 (1): 1–8

DOI: <https://doi.org/10.5114/ms.2024.145774>

Key words: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, vitamin D, risk factors.

Słowa kluczowe: stłuszczeniowa choroba wątroby związana z dysfunkcją metaboliczną, witamina D, czynniki ryzyka.

Abstract

Introduction: Vitamin D deficiency is an important health problem. Numerous studies reported a link between vitamin D deficiency and cancer as well as autoimmune and metabolic diseases. However, there are limited data on the association between vitamin D deficiency and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD).

Aim of the research: To assess the association between vitamin D deficiency and MASLD.

Material and methods: This was a retrospective, single-centre study assessing the medical data of patients hospitalised at an internal medicine unit from January 2021 to December 2022. All patients were examined for vitamin D levels and the presence of MASLD.

Results: The study included 446 patients, of whom 41% were diagnosed with MASLD. To determine if serum vitamin D levels can be used to differentiate between patients with and without MASLD, the area under the receiver operating characteristic curve was estimated, and the optimal cutoff value was identified by maximising the Youden index. The cutoff value based on the Youden index for vitamin D levels was 27.6 ng/ml. Vitamin D levels of 27.6 ng/ml or lower were reported in 79.8% of patients with MASLD ($p = 0.0160$). In a multivariable regression analysis, male sex, diabetes mellitus, obesity or overweight, and vitamin D levels of 27.6 ng/ml or lower predicted MASLD.

Conclusions: The study confirmed that vitamin D deficiency is common among patients with MASLD. Vitamin D deficiency defined as vitamin D levels of 27.6 ng/ml or lower predicts MASLD. Vitamin D supplementation has the potential to become a therapeutic intervention aimed at reducing the risk of MASLD.

Streszczenie

Wprowadzenie: Niedobór witaminy D jest ważnym problemem zdrowia publicznego. Wiele badań potwierdza związek niedoboru witaminy D z chorobami nowotworowymi, autoimmunologicznymi oraz metabolicznymi. Poszukuje się powiązań niedoboru witaminy D ze stłuszczeniową chorobą wątroby związaną z dysfunkcją metaboliczną (MASLD).

Cel pracy: Ocena związku między niedoborem witaminy D a MASLD.

Materiał i metody: Przeprowadzono retrospektywną, jednośrodkową analizę danych medycznych pacjentów hospitalizowanych na oddziale chorób wewnętrznych od stycznia 2021 do grudnia 2022 roku. U pacjentów oznaczano stężenie witaminy D oraz oceniano występowanie MASLD.

Wyniki: Do badania włączono 446 pacjentów, wśród których u 41% rozpoznano MASLD. Aby ocenić, czy stężenie witaminy D w surowicy można wykorzystać do rozróżnienia pacjentów z MASLD i tych bez MASLD, oszacowano obszar pod krzywą ROC i określono optymalną wartość odcięcia poprzez maksymalizację wskaźnika Youdena. Punkt odcięcia na podstawie kryterium Youdena dla stężenia witaminy D wyniósł 27,6 ng/ml. Stężenie witaminy D $\leq 27,6$ ng/ml uzyskało 79,8% pacjentów z MASLD ($p = 0,0160$). Na podstawie analizy regresji wieloczynnikowej ustalono, że płeć męska, cukrzyca, otyłość lub nadwaga, stężenie witaminy D $\leq 27,6$ ng/ml stanowiły czynniki predykcyjne MASLD.

Wnioski: W przedstawionym badaniu potwierdzono częste występowanie niedoboru witaminy D. Niedobór tej witaminy określany jako stężenie witaminy D $\leq 27,6$ ng/ml jest predyktorem występowania MASLD. Możliwe, że uzupełnianie stężenia witaminy D będzie interwencją mającą na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia MASLD.

Introduction

Vitamin D deficiency is an important health problem that affects 50% to 70% of the European population [1]. Inactive vitamin D undergoes 2 metabolic processes: 25-hydroxylation in the liver and 1 α -hydroxylation in the kidneys. This conversion results in 1 α ,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH) $_2$ D), an active form that serves as the high-affinity ligand for the vitamin D receptor (VDR) [2]. The presence of VDR was confirmed not only in musculoskeletal cells, kidney tubules, or enterocytes, but also in immune cells, myocytes, and pancreatic and fatty tissue cells. 25-dihydroxyvitamin D, 25(OH)D, is a metabolite of vitamin D $_2$ and D $_3$ hydroxylation in the liver. The 25(OH)D level is used to determine the vitamin D status in the body. Vitamin D has been shown to have numerous pleiotropic effects in addition to regulating calcium metabolism. The deficiency of 25(OH)D was linked to cancer as well as autoimmune, cardiovascular, and metabolic diseases [3, 4].

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) occurs in one-fourth of the population and is linked to underlying metabolic abnormalities. Recently, there have been changes in the diagnostic criteria of steatotic liver disease (SLD). So far, classification based on alcohol consumption has been used: non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and alcohol-related liver disease (ALD). NAFLD was replaced by the term “metabolic dysfunction-associated fatty liver disease” (MAFLD) and then “metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease” (MASLD). MASLD defines patients with SLD and at least one of 5 cardiometabolic risk factors, e.g. the presence of impaired glucose regulation, type 2 diabetes, hypertension or dyslipidaemia, overweight or obesity [5, 6]. Patients with MASLD have a higher risk of cardiovascular events, diabetes mellitus, and hypertension [7, 8]. MASLD is becoming the leading indication for liver transplantation [9]. It was reported that the vitamin D/VDR axis affects the inflammatory state, immune response, and lipogenic gene expression. Thus, there is an ongoing search for the links between the vitamin D/VDR axis and MASLD. VDR activation has been shown to inhibit hepatic lipid accumulation and inflammation. Moreover, vitamin D affects insulin sensitivity, which is important in the pathogenesis of MASLD [10]. Available studies suggest that VDR gene polymorphisms are associated with the severity of steatosis and progression to fibrosis by affecting insulin secretion, insulin resistance, and visceral fat activity [11–18].

Aim of the research

The aim of the study was to assess the association between vitamin D deficiency and MASLD.

Material and methods

Study group

This retrospective study included patients hospitalised at an internal medicine unit from 1 January 2021, to 31 December 2022, in whom vitamin D levels were measured during hospitalisation. Data on medical history, laboratory findings, and imaging tests were assessed. Patients with hepatitis type B and C and those with alcohol- and drug-induced liver damage were excluded.

Covariates

Data retrieved from patients' medical records included body mass index (BMI) and the occurrence of comorbidities. General morphological and biochemical parameters were determined, such as white blood cell count, platelet count, and the serum levels of haemoglobin, C-reactive protein (CRP), triglycerides, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), g-glutamyl transpeptidase (GGT), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), creatinine, and bilirubin.

Blood samples for laboratory testing were obtained by venipuncture on admission to the hospital. Overweight was defined as a BMI of 25 kg/m 2 or higher, and obesity as a BMI of 30 kg/m 2 or higher.

Serum 25(OH)D concentrations were assessed by electrochemiluminescence.

The following ranges of serum vitamin D levels were assumed: < 10, 10–30, 31–50, and > 50 ng/ml. In line with the current recommendations, vitamin D deficiency was defined as a vitamin D level of 30 ng/ml or lower, while the level of 31 to 50 ng/ml was considered optimal [2–4].

MASLD was diagnosed according to the current definition based on liver steatosis on imaging (abdominal ultrasound or computed tomography) and/or elevated liver enzymes, with the simultaneous presence of one of the following metabolic criteria: overweight, obesity, or abdominal obesity; type 2 diabetes mellitus or prediabetes; and hypertension, hypertriglyceridaemia, or low HDL-C level [5].

Statistical analysis

Categorical data were described as absolute numbers and percentages. Continuous variables were presented using means with standard deviations or medians and quartiles.

Categorical data were compared by the χ^2 or Fisher exact test. Quantitative variables with normal distribution were compared using the *t*-test or one-way analysis of variance, while those with nonnormal distribution were compared with the Mann-Whitney or

Kruskal-Wallis test. The normality of distribution was checked by the Shapiro-Wilk test.

Univariate and multivariate analyses according to factors associated with MASLD were done using logistic regression models. Odds ratios with 95% confidence intervals were calculated to assess the strength and statistical significance of the associations. Additionally, the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to evaluate whether serum vitamin D levels can be used to distinguish between patients with and without MASLD. In this framework, the area under the ROC curve with 95% CIs was estimated, and the optimal cutoff value was determined by maximising the Youden index.

A two-tailed *p*-value of less than 0.05 was considered significant. All statistical analyses were performed using the R software package version 4.3.1.

Results

Characteristic of study group

The study included 446 patients (57% women). MASLD was diagnosed in 41% of patients (20.6% women). The mean age of patients with MASLD was 65.8 ± 14.4 years and that of patients without MASLD was 70.6 ± 16.8 years. Optimal vitamin D levels were noted in 13.1% of patients with MASLD vs. 21.7% of those without MASLD ($p = 0.0211$). Patients with MASLD more often had diabetes (59.1% vs. 31.8%, respectively, $p < 0.0001$) and overweight or obesity (34.4% vs. 15.2%, respectively, $p < 0.0001$). Patients with MASLD also had higher levels of total cholesterol (159.3 mg/dl vs. 145.3 mg/dl, $p = 0.0361$), triglycerides (145.8 mg/dl vs. 107.2 mg/dl, $p < 0.0001$), uric acid (6.1 mg/dl vs. 5.8 mg/dl, $p = 0.0422$), AST (69.8 U/l vs. 41.5 U/l, $p < 0.0001$), and ALT (50.2 U/l vs. 32.8 U/l, $p < 0.0001$). The characteristics of patients with and without MASLD are presented in Table 1. The characteristics of patients according to vitamin D levels are presented in Table 2.

We compared the clinical characteristics between men and women according to the different ranges of vitamin D levels. The results are presented in Supplementary Table S1.

Analyses of predictors of MASLD

The ROC curve analysis did not show a significant association between vitamin D levels in any of the ranges and the presence of MASLD. Based on the Youden index, the cutoff value for vitamin D of 27.6 ng/ml was determined and considered in the statistical analyses (Figure 1). In 79.8% of patients with MASLD, vitamin D levels were 27.6 ng/ml or lower, while 20.2% of patients had vitamin D levels higher than 27.6 ng/ml. Among patients without MASLD, 69.6% had a vitamin D level of 27.6 ng/ml

or lower, and 30.4% had levels higher than 27.6 ng/ml ($p = 0.0160$).

A univariable analysis of the predictors for MASLD was performed. The results are presented in Supplementary Table S2. The predictors of MASLD according to the multivariable analysis are shown in Table 3. The multivariable regression analysis revealed the following predictors of MASLD: male sex, diabetes, obesity or overweight, and vitamin D levels of 27.6 ng/ml or lower. The age of 80 years or older was associated with a lower risk of MASLD.

Discussion

Numerous studies investigated the association between MASLD and vitamin D levels. Moreover, investigators have been searching for the links between liver disease and the severity of vitamin D deficiency. The major findings of the present study are discussed below.

First, our registry data showed that vitamin D deficiency occurs in most hospitalised patients. Second, the predictors of MASLD were identified and the association between MASLD and vitamin D deficiency was confirmed.

Previous studies showed that vitamin D deficiency is a common problem with significant clinical consequences. As shown in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) including adults from the United States, patients with a low level of 25(OH)D (< 21 ng/ml) have an increased risk of hypertension, diabetes, and obesity [19, 20]. Dziedzic *et al.* [21] reported vitamin D deficiency in 94% of patients from central Poland with angiographically confirmed coronary artery disease. Severe vitamin D deficiency was noted in 22% of these patients. In our study, vitamin D deficiency was revealed in 76.4% of patients hospitalised at the internal medicine unit.

It was suggested that vitamin D, a hormone involved in calcium-phosphate metabolism, influences numerous metabolic processes, and vitamin D deficiency may be closely associated with MASLD. Moreover, the deficiency was linked to the pathogenesis of insulin resistance, the main factor in the development of MASLD. Vitamin D receptors are widely expressed in the liver and participate in various biological processes, including glucose and lipid metabolism, inflammation, cellular proliferation, differentiation, and apoptosis. Considering that these processes are often impaired in patients with MASLD, some studies have explored the relationship between vitamin D and MAFLD. Three cross-sectional studies reported that lower serum vitamin D levels were associated with a higher prevalence of MAFLD [22–24]. A cross-sectional study found that serum vitamin D levels were inversely related to liver fat content among patients with MAFLD [25].

Table 1. Characteristics of patients with and without metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

Parameter	MASLD		All patients N = 446	P-value
	No (N = 263)	Yes (N = 183)		
Age				0.0002
Mean (SD)	70.6 (16.8)	65.8 (14.4)	68.6 (16.1)	
Median (Q1, Q3)	74.0 (62.0, 84.0)	69.0 (56.0, 75.0)	71.0 (60.0, 80.8)	
Age groups (years), n (%)				< 0.0001
> 79	94 (35.7)	25 (13.7)	119 (26.7)	
65–79	90 (34.2)	85 (46.4)	175 (39.2)	
50–64	46 (17.5)	44 (24.0)	90 (20.2)	
< 50	33 (12.5)	29 (15.8)	62 (13.9)	
Sex, n (%)				0.0175
Female	162 (61.6)	92 (50.3)	254 (57.0)	
Male	101 (38.4)	91 (47.1)	192 (43.0)	
Diabetes, n (%)	N = 261 83 (31.8)	N = 181 107 (59.1)	N = 442 190 (43.0)	< 0.0001
Hypertension, n (%)	N = 262 159 (60.7)	N = 183 110 (60.1)	N = 445 269 (60.4)	0.9024
Overweight or obesity, n (%)	40 (15.2)	63 (34.4)	103 (23.1)	< 0.0001
Vitamin D [ng/ml]				0.2475
Mean (SD)	23.3 (22.0)	21.1 (18.2)	22.4 (20.5)	
Median (Q1, Q3)	19.2 (10.2, 31.5)	16.7 (9.6, 26.4)	18.7 (9.9, 29.3)	
Vitamin D ranges (ng/ml), n (%)				0.1445
>50	13 (4.9)	11 (6.0)	24 (5.4)	
31–50	57 (21.7)	24 (13.1)	81 (18.2)	
10–30	136 (51.7)	103 (56.3)	239 (53.6)	
< 10	57 (21.7)	45 (24.6)	102 (22.9)	
Vitamin D ≤ 27.6 ng/ml, ROC cutoff point, n (%)	183 (69.6)	146 (79.8)	329 (73.8)	0.0160
Total cholesterol [mg/dl]	N = 261	N = 183	N = 444	0.0361
Mean (SD)	145.3 (42.2)	159.3 (58.6)	151.0 (50.0)	
Median (Q1, Q3)	142.0 (114.0, 172.0)	154.0 (118.0, 194.0)	145.0 (115.8, 183.2)	
LDL-C [mg/dl]	N = 260	N = 182	N = 442	0.2493
Mean (SD)	80.6 (33.4)	88.7 (46.7)	84.0 (39.5)	
Median (Q1, Q3)	74.0 (56.0, 100.2)	83.0 (52.2, 111.0)	76.0 (55.0, 105.8)	
HDL-C [mg/dl]	N = 260	N = 182	N = 442	0.1598
Mean (SD)	43.4 (16.9)	41.4 (19.7)	42.6 (18.1)	
Median (Q1, Q3)	43.0 (30.0, 54.0)	41.0 (28.0, 50.8)	42.0 (29.0, 53.0)	
Triglycerides [mg/dl]	N = 260	N = 181	N = 441	< 0.0001
Mean (SD)	107.2 (56.7)	145.8 (90.7)	123.0 (75.0)	
Median (Q1, Q3)	91.5 (72.0, 127.0)	122.0 (89.0, 177.0)	103.0 (78.0, 148.0)	

Table 1. Cont.

Parameter	MASLD		All patients N = 446	P-value
	No (N = 263)	Yes (N = 183)		
Uric acid [mg/dl]	N = 260	N = 178	N = 441	0.0422
Mean (SD)	5.8 (2.5)	6.1 (2.6)	5.9 (2.5)	
Median (Q1, Q3)	5.3 (3.9, 6.9)	5.8 (4.6, 7.3)	5.5 (4.2, 7.0)	
HbA _{1c} (%)	N = 98	N = 110	N = 208	< 0.0001
Mean (SD)	7.1 (2.4)	8.3 (2.7)	7.7 (2.6)	
Median (Q1, Q3)	6.5 (5.8, 7.8)	7.7 (6.3, 9.9)	6.9 (6.0, 9.1)	
AST [U/l]	N = 262	N = 183	N = 445	< 0.0001
Mean (SD)	41.5 (62.8)	69.8 (98.2)	53.2 (80.4)	
Median (Q1, Q3)	28.0 (21.0, 40.0)	38.0 (25.5, 77.5)	31.0 (22.0, 50.0)	
ALT [U/l]	N = 262	N = 183	N = 445	< 0.0001
Mean (SD)	32.8 (57.2)	50.0 (54.4)	39.9 (56.6)	
Median (Q1, Q3)	20.0 (14.0, 32.8)	33.0 (20.0, 60.0)	25.0 (16.0, 41.0)	
Creatinine [mg/dl]				0.1270
Mean (SD)	1.3 (1.1)	1.2 (2.0)	1.3 (1.5)	
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.8, 1.4)	0.9 (0.7, 1.2)	1.0 (0.8, 1.4)	
ALT [U/l], n (%)	N = 262	N = 183	N = 445	< 0.0001
< 5 U/l	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	
5–50 U/l	236 (90.1)	129 (70.5)	365 (82.0)	
> 50 U/l	25 (9.5)	54 (29.5)	79 (17.8)	
AST [U/l], n (%)	N = 262	N = 183	N = 445	< 0.0001
5–50 U/l	219 (83.6)	116 (63.4)	335 (75.3)	
> 50 U/l	43 (16.4)	67 (36.6)	110 (24.7)	

LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol, HbA_{1c} – glycated haemoglobin A_{1c}, AST – aspartate aminotransferase, ALT – alanine aminotransferase.

In our study, vitamin D levels of less than 27.6 ng/ml predicted MASLD in addition to male sex, type 2 diabetes, overweight, or obesity. Our results are in line with other observational studies that indicate an inverse correlation between vitamin D levels and the prevalence of MASLD. In a meta-analysis of 15 studies involving 20,096 patients, Liu *et al.* [26] reported that patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD according to the old classification) had lower 25(OH)D levels compared with the non-NAFLD subjects. Pacifico *et al.* [27] assessed 45 studies conducted between 2007 and 2017 that investigated the links between vitamin D levels and NAFLD. An inverse correlation was confirmed in 29 of these studies. In a cross-sectional study of 9782 patients, Liu *et al.* [26] revealed that lower vitamin D levels are an independent predictor of NAFLD. In a study of 12,835 Korean patients, Park *et al.* reported that vitamin D deficiency can be an independent risk factor for NAFLD [22]. Moreover, an association between vitamin D levels and the severity of steatosis

was reported. Guan *et al.* [23] showed a nonlinear relationship between serum vitamin D levels and MAFLD. When the serum vitamin D level was 44.6 nmol/l (17.84 ng/ml), a negative correlation with MAFLD was detected. Below this level, serum vitamin D levels might promote the progression of MAFLD. Zhang *et al.* [28] showed a nonlinear inverse association between serum 25(OH)D levels and all-cause mortality among patients with MAFLD/NAFLD, with a threshold effect at ~50.0 nmol/l (20 ng/ml) of serum 25(OH)D.

Observational studies investigating the correlation between 25(OH)D levels and NAFLD provided positive results, indicating that vitamin D supplementation might become a beneficial therapeutic intervention. However, data from randomised clinical trials are conflicting. Bjelakovic *et al.* [29] conducted a systematic review of randomised clinical trials investigating the effect of vitamin D supplementation in patients with chronic liver disease, including 11 studies on NAFLD. The investigators looked into the potential

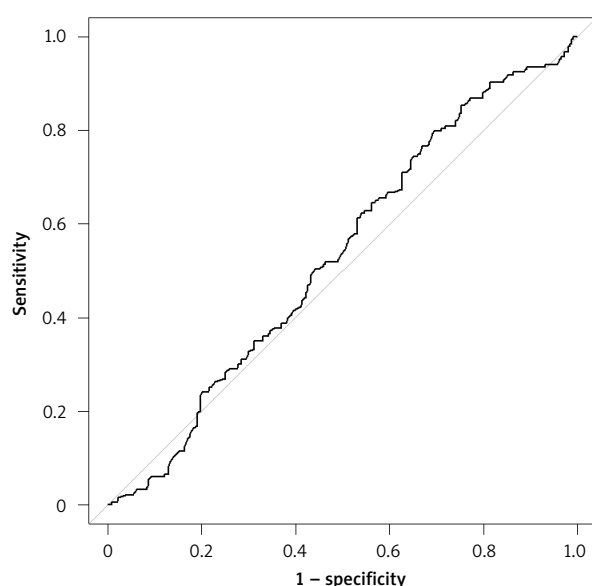
Table 2. Characteristics of patients according to vitamin D levels

Parameter	Vitamin D levels [ng/ml]					P-value
	> 50 N = 24	31–50 N = 81	10–30 N = 239	< 10 N = 102	Total N = 446	
Age						0.0165
Mean (SD)	76.0 (13.3)	68.0 (16.0)	67.0 (16.6)	71.2 (14.8)	68.6 (16.1)	
Age groups [years], n (%)						0.3068
> 79	11 (45.8)	21 (25.9)	57 (23.8)	30 (29.4)	119 (26.7)	
65–79	9 (37.5)	31 (38.3)	95 (39.7)	40 (39.2)	175 (39.2)	
50–64	3 (12.5)	18 (22.2)	46 (19.2)	23 (22.5)	90 (20.2)	
< 50	1 (4.2)	11 (13.6)	41 (17.2)	9 (8.8)	62 (13.9)	
Age ≥ 80 years, n (%)	11 (45.8)	21 (25.9)	57 (23.8)	30 (29.4)	119 (26.7)	0.1170
Sex, n (%)						0.0055
Female	12 (50.0)	60 (74.1)	131 (54.8)	51 (50.0)	254 (57.0)	
Male	12 (50.0)	21 (25.9)	108 (45.2)	51 (50.0)	192 (43.0)	
Diabetes (%)	12 (50.0)	36 (44.4)	N = 236 102 (43.2)	N = 101 40 (39.6)	N = 442 190 (43.0)	0.7943
Hypertension, n (%)	16 (66.7)	46 (56.8)	N = 238 153 (64.3)	54 (52.9)	N = 445 54 (52.9)	0.1942
Overweight or obesity, n (%)	5 (20.8)	17 (21.0)	64 (26.8)	17 (16.7)	103 (23.1)	0.2149
Vitamin D [ng/ml]						
Mean (SD)	78.5 (48.2)	37.3 (5.5)	18.6 (5.8)	6.5 (2.0)	22.4 (20.5)	
MASLD, n (%)	11 (45.8)	24 (29.6)	103 (43.1)	103 (43.1)	183 (41.0)	0.1445
Total cholesterol [mg/dl]	N = 23	N = 81	N = 238	N = 102	N = 444	0.0017
Mean (SD)	149.0 (51.6)	164.1 (44.0)	164.1 (44.0)	140.8 (54.2)	151.0 (50.0)	
LDL-C [mg/dl]	N = 23	N = 80	N = 237	N = 102	N = 444	0.0020
Mean (SD)	87.0 (47.9)	94.0 (34.4)	83.8 (39.2)	75.8 (40.9)	84.0 (39.5)	
HDL-C [mg/dl]	N = 23	N = 80	N = 237	N = 102	N = 444	0.0010
Mean (SD)	37.1 (14.7)	47.2 (17.9)	43.2 (17.2)	38.6 (19.9)	42.6 (18.1)	
Triglycerides [mg/dl]	N = 23	N = 80	N = 236	N = 102	N = 443	0.7114
Mean (SD)	124.9 (48.3)	121.0 (69.5)	121.7 (76.5)	127.1 (81.0)	123.0 (75.0)	
Uric acid [mg/dl]	N = 24	N = 40	N = 235	N = 99	N = 438	0.0107
Mean (SD)	7.1 (3.4)	5.3 (2.2)	5.9 (2.4)	6.2 (2.8)	5.9 (2.5)	
HbA _{1c} (%)	N = 12	N = 39	N = 112	N = 45	N = 208	0.4837
Mean (SD)	7.1 (1.7)	7.2 (1.8)	7.8 (2.7)	8.0 (3.1)	7.7 (2.6)	
AST [U/l]	N = 23	N = 81	N = 239	N = 102	N = 445	0.0513
Mean (SD)	91.8 (112.6)	49.2 (87.6)	51.8 (76.1)	50.9 (74.7)	53.2 (80.4)	
ALT [U/l]	N = 23	N = 81	N = 239	N = 102	N = 445	0.0818
Mean (SD)	74.9 (101.3)	42.8 (62.0)	37.5 (44.5)	35.0 (61.8)	39.9 (56.6)	

LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol, HbA_{1c} – glycated haemoglobin A_{1c}, AST – aspartate aminotransferase, ALT – alanine aminotransferase.

Table 3. Predictors of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in a binary multivariable regression analysis

Variable	Multivariable OR	95% CI	P-value
Age ≥ 80	0.38	0.22–0.65	0.0004
Sex (male)	1.63	1.06–2.52	0.0264
Diabetes	2.72	1.75–4.21	< 0.0001
Obesity or overweight	2.1	1.27–3.5	0.0041
Triglycerides	1.07	1.03–1.1	0.0003
Vitamin D ≤ 27.6 ng/ml	1.65	1–2.73	0.0497

**Figure 1.** Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of the association between vitamin D levels and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (optimal cutoff value for the development of MASLD 27.6, AUC = 0.5322, 95% CI for AUC = 0.4784–0.586)

benefits of vitamin D supplementation. The therapeutic effect of the supplementation in patients with liver disease was not confirmed, but the authors noted that the results should be interpreted with caution due to the high risk of bias. Guo *et al.* [30] conducted a meta-analysis of randomised controlled trials investigating the effect of vitamin D supplementation on aminotransferase levels and cardiometabolic risk factors in patients with NAFLD. The analysis provided evidence for the beneficial effects of the supplementation on glucose levels and insulin resistance in patients with NAFLD. However, no beneficial effect on aminotransferase levels or lipid profile was confirmed.

Our study has several limitations. Because this was a retrospective study, there may have been some unidentified confounders. Moreover, we did not collect data on vitamin D supplementation in our patients.

Conclusions

The study confirmed that vitamin D deficiency is common among patients with MASLD. Vitamin D deficiency defined as vitamin D levels of 27.6 ng/ml or lower predicts MASLD.

Funding

No external funding.

Ethical approval

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of the Jan Kochanowski University in Kielce, Poland (no. of consent: KE-29/2023).

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

- Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D: a pleiotropic hormone. *Kidney Int.* 2010; 78: 140–145.
- Herrmann M. Assessing vitamin D metabolism – four decades of experience. *Clin Chem Lab Med.* 2023; 61: 880–894.
- Elkhwanky MS, Kummu O, Piltonen TT, Laru J, Morin Papunen L, Mutikainen M, Tavi P, Hakkola J. Obesity represses CYP2R1, the vitamin D 25 hydroxylase, in the liver and extrahepatic tissues. *JBM Plus* 2020; 4: e10397.
- Piłdowski P, Kos-Kudła B, Walczak M, Fal A, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Sieroszewski P, Peregud-Pogorzelski J, Lauterbach R, Targowski T, Lewiński A, Spaczyński R. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency: a 2023 update in Poland. *Nutrients.* 2023; 15: 695.
- Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, Romero D, Abdelmalek MF, Anstee QM, Arab JP, Arrese M, Bataller R, Beuers U, Boursier J, Bugianesi E, Byrne CD, Nardo GEC, Chowdhury A, Cortez-Pinto H, Cryer DR, Cusi K, El-Kassas M, Klein S, Eskridge W, Fan J, Gawrieh S, Guy CD, Harrison SA, Kim SU, Koot BG, Korenjak M, Kowdley KV, Lacaille F, Loomba R, Mitchell-Thain R, Morgan TR, Powell EE, Roden M, Romero-Gómez M, Silva M, Singh SP, Sookoian SC, Spearman CW, Tiniakos D, Valenti L, Vos MB, Wong VW, Xanthakos S,

- Yilmaz Y, Younossi Z, Hobbs A, Villota-Rivas M, Newsome PN; NAFLD Nomenclature consensus group. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Ann Hepatol.* 2024; 29: 101133.
6. Severcan SM, Bilgihan A, Erkan G, Ercin U, Severcan C. Oxidative stress markers are increased in non-alcoholic fatty liver disease patients with high serum alanine aminotransferase levels. *Medical Studies.* 2019; 35: 283-287.
7. Gorczyca-Głowacka I, Wełnicki M, Mamcarz A, Filipiak KJ, Woźakowska-Kapłon B, Barylski M, Szymański FM, Kasprzak JD, Tomaszewicz K. Fatty liver disease and cardiovascular risk. Expert opinion of the Cardiovascular Pharmacotherapy Section of the Polish Cardiac Society. *Kardiol Pol.* 2023; 81: 207-214.
8. Suliga E, Głuszek-Osuch M, Głuszek S. Prevalence and factors related to the metabolically obese normal weight (MONW) phenotype: a review. *Medical Studies.* 2023; 39: 73-90.
9. Paklar N, Mijic M, Filipce-Kanizaj T. The outcomes of liver transplantation in severe metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease patients. *Biomedicines.* 2023; 11: 3096.
10. Aggeletopoulou I, Tsounis E, Efthymios P, Triantos C. Vitamin D and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): novel mechanistic insights. *Int J Mol Sci.* 2024; 25: 4901.
11. Cimini FA, Barchetta I, Carotti S, Morini S, Cavallo MG. Overview of studies of the vitamin D/vitamin D receptor system in the development of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2019; 10: 11-16.
12. Tourkochristou E, Mouzaki A, Triantos C. Gene polymorphisms and biological effects of vitamin D receptor on nonalcoholic fatty liver disease development and progression. *Int J Mol Sci.* 2023; 24: 8288.
13. Yaghoobi H, Ghanavati F, Seyedian SS, Cheraghian B, Mohammadtaghvaei N. The efficacy of calcitriol treatment in non-alcoholic fatty liver patients with different genotypes of vitamin D receptor FokI polymorphism. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2021; 22: 18.
14. Arai T, Atsukawa M, Tsubota A, Koeda M, Yoshida Y, Okubo T, Nakagawa A, Itokawa N, Kondo C, Nakatsuka K, Masu T. Association of vitamin D levels and vitamin D-related gene polymorphisms with liver fibrosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 2019; 51: 1036-1042.
15. Schuch NJ, Garcia VC, Vivolo SR, Martini LA. Relationship between vitamin D receptor gene polymorphisms and the components of metabolic syndrome. *Nutr J.* 2013; 12: 96.
16. Al-Daghri NM, Guerini FR, Al-Attas OS, Alokail MS, Alkharfy KM, Draz HM, Agliardi C, Costa AS, Saulle I, Mohammed AK, Biasin M. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with obesity and inflammatory activity. *PLoS One.* 2014; 9: e102141.
17. Zhang H, Shen Z, Lin Y, Zhang J, Zhang Y, Liu P, Zeng H, Yu M, Chen X, Ning L, Mao X. Vitamin D receptor targets hepatocyte nuclear factor 4 α and mediates protective effects of vitamin D in nonalcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem.* 2020; 295: 3891-3905.
18. Bornstedt ME, Gjerlaugsen N, Pepaj M, Bredahl MK, Thorsby PM. Vitamin D increases glucose stimulated insulin secretion from insulin producing beta cells (INS1E). *Int J Endocrinol Metab.* 2019; 17: e74255.
19. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, Felsenfeld A, Levine B, Mehrotra R, Norris K. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 1159-1165.
20. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Pros.* 2011; 86: 50-60.
21. Dziedzic EA, Gąsior JS, Saniewski T, Dąbrowski M. Vitamin D deficiency among Polish patients with angiographically confirmed coronary heart disease. *Pol Merkuri Lekarski.* 2021; 49: 278-282.
22. Park D, Kwon H, Oh SW, Joh HK, Hwang SS, Park JH, Yun JM, Lee H, Chung GE, Ze S, Park JH, Bae Y, Lee A. Is vitamin D an independent risk factor of nonalcoholic fatty liver disease? A cross-sectional study of the healthy population. *J Korean Med Sci.* 2017; 32: 95-101.
23. Guan Y, Xu Y, Su H, Sun X, Li Y, Wang T. Effect of serum vitamin D on metabolic associated fatty liver disease: a large population-based study. *Scand J Gastroenterol.* 2022; 57: 862-871.
24. Lee SB, Jin MH, Yoon JH. The contribution of vitamin D insufficiency to the onset of steatotic liver disease among individuals with metabolic dysfunction. *Sci Rep.* 2024; 14: 6714.
25. Luo L, Ye J, Shao C, Lin Y, Sun Y, Feng S, Wang W, Zhong B. Vitamin D status presents different relationships with severity in metabolic-associated fatty liver disease patients with or without hepatitis B infection. *Nutrients.* 2022; 14: 2114.
26. Liu T, Xu L, Chen FH, Zhou YB. Association of serum vitamin D level and nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020; 32: 140-147.
27. Pacifico L, Osborn JF, Bonci E, Pierimarchi P, Chiesa C. Association between vitamin D levels and nonalcoholic fatty liver disease: potential confounding variables. *Mini-Reviews Med Chem.* 2019; 19: 310-332.
28. Zhang JJ, Yu HC, Li Y, Zhang YB, Geng TT, Lu Q, Liao YF, Guo KQ, Du L, Ruan HL, Yang K, Liu G, Pan A. Association between serum 25-hydroxy vitamin D concentrations and mortality among individuals with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2022; 116: 1409-1417.
29. Bjelakovic M, Nikolova D, Bjelakovic G, Gluud C. Vitamin D supplementation for chronic liver diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 8: CD011564.
30. Guo XF, Wang C, Yang T, Li S, Li KL, Li D. Vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct.* 2020; 11: 7389-7399.

Address for correspondence:

Agnieszka Ciba-Stemplewska
Wojewódzki Szpital Zespolony
ul. Grunwaldzka 45
25-736 Kielce, Poland
Phone: +48 669940509
E-mail: aciba@interia.pl

Received: 29.02.2024

Accepted: 29.08.2024

Online publication: 31.12.2024

Vitamin D deficiency as a risk factor for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

Table S1. Vitamin D levels in women and men according to the diagnosis of metabolic dysfunction-associated liver disease

Parameter	MASLD			p-value
	no n = 162	yes n = 92	total n = 254	
Women				
Vitamin D				0.1483
Mean (SD)	23.4 (14.3)	20.9 (13.5)	22.5 (14.0)	
Median (Q1, Q3)	21.6 (11.3, 34.0)	17.5 (10.8, 27.1)	19.6 (11.0, 32.2)	
Vitamin D levels >50				0.0858
31-50	6 (3.7)	6 (6.5)	12 (4.7)	
10-30	46 (28.4)	14 (15.2)	60 (23.6)	
<10	80 (49.4)	51 (55.4)	131 (51.6)	
	30 (18.5)	21 (22.8)	51 (20.1)	
Vitamin D = 31-50 ng/ml				0.0175
no	116 (71.6)	78 (84.8)	194 (76.4)	
yes	46 (28.4)	14 (15.2)	60 (23.6)	
Vitamin D ≤27.6 ng/ml, ROC cutoff point				0.0504
no	56 (34.6)	21 (22.8)	77 (30.3)	
yes	106 (65.4)	71 (77.2)	177 (69.7)	
Parameter	MASLD			p-value
	no n = 101	yes n = 91	total n = 192	

Men				
Vitamin D				0.7838
Mean (SD)	23.2 (30.6)	21.4 (22.0)	22.3 (26.8)	
Median (Q1, Q3)	17.0 (8.3, 27.0)	15.7 (9.1, 25.4)	16.4 (9.0, 26.6)	
Vitamin D levels				0.9799
>50	7 (6.9)	5 (5.5)	12 (6.2)	
31-50	11 (10.9)	10 (11.0)	21 (10.9)	
10-30	56 (55.4)	52 (57.1)	108 (56.2)	
<10	27 (26.7)	24 (26.4)	51 (26.6)	
Vitamin D = 31-50 ng/ml				0.9827
no	90 (89.1)	81 (89.0)	171 (89.1)	
yes	11 (10.9)	10 (11.0)	21 (10.9)	
Vitamin D ≤27.6 ng/ml, ROC cutoff point				0.2924
no	24 (23.8)	16 (17.6)	40 (20.8)	
yes	77 (76.2)	75 (82.4)	152 (79.2)	

Data are presented as number (%) of patients unless indicated otherwise.

Table S2 Predictors of metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease in a binary multivariate regression analysis

Variable	Univariate OR	95% CI	p-value
Age (per year)	0.98	0.97-0.99	0.0023
Age $\geq$ 80 years	0.28	0.17-0.47	<0.0001
Diabetes	3.1	2.09-4.6	<0.0001
Sex (male)	1.59	1.08-2.32	0.0178
Obesity or overweight	2.93	1.86-4.61	<0.0001
Triglycerides (per one unit)	1.01	1-1.01	<0.0001
Triglycerides (per 10 units)	1.09	1.05-1.12	<0.0001
Uric acid (per one unit)	1.06	0.98-1.14	0.126
Vitamin D of 27.6 ng/ml or lower	1.73	1.1-2.7	0.0166

Agnieszka Ciba-Stemplewska^{1, 2}, Magdalena Dolecka-Ślusarczyk^{1, 2}, Emilia Kowalczyk², Gerard Stupecki³, Iwona Gorczyca-Głowacka²

¹Department of Internal Medicine, Integrated Provincial Hospital, Kielce, Poland

²Collegium Medicum, Jan Kochanowski University, Kielce, Poland

³Department of Anesthesiology and Intensive Care, Gabriel Narutowicz Specialist Municipal Hospital, Krakow, Poland

Sex-related differences in the prevalence, clinical characteristics, and comorbidities of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

Corresponding author:

Agnieszka Ciba-Stemplewska
Department of Internal Medicine,
Integrated Provincial Hospital,
Grunwaldzka 45 St.,
25–736 Kielce, Poland

Medical Research Journal 2025;
Volume 10, Number 3, 240–246
DOI: 10.5603/mrj.106636
Copyright © 2025 Via Medica
ISSN 2451-2591
e-ISSN 2451-4101

ABSTRACT

Introduction: Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is a common chronic liver disease in patients with fatty liver and cardiometabolic risk factors. Its prevalence and severity are higher in men than in women of reproductive age; however, the prevalence increases in women after menopause. MASLD patients are at higher risk of cardiovascular death than of liver-related mortality.

Aim: This study aimed to assess sex-related differences in the prevalence and clinical characteristics of patients with MASLD, with particular attention to comorbidities.

Material and methods: The study included 887 patients (461 women [52.0%]; 426 men [48.0%]). Demographic data, lifestyle factors, medical history, anthropometric measurements, blood pressure values, and laboratory test results were collected.

Results and discussion: The median age of patients was 70 years (range, 18–96 years). The mean BMI (body mass index) of the study patients was elevated, with no significant differences between women and men. Significant associations were noted between sex and several comorbidities. However, effect size measures indicated that these associations were weak or very weak. Cardiovascular risk was assessed as very high in 73.5% of participants and as high in 17.4%, with no significant differences between sexes. Despite the predominantly very high or high cardiovascular risk, the lipid profiles of the study patients were suboptimal.

Conclusions: Patients with MASLD exhibited a high burden of metabolic and cardiovascular comorbidities, irrespective of sex, highlighting the need for individualized preventive and therapeutic strategies.

Keywords: cardiovascular risk, comorbidities, hepatology, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, sex differences

Med Res J 2025; 10 (3): 240–246

Introduction

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is a chronic liver disease with a prevalence exceeding 30% [1]. It is the most common cause of hepatocellular carcinoma and the leading indication for liver transplantation due to progression to liver failure [2, 3].

MASLD, formerly known as metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), describes the wide spectrum

of hepatic and extra-hepatic clinical manifestations resulting from hepatic steatosis [4]. According to the current definition, MASLD is diagnosed in patients with fatty liver and specific cardiometabolic risk factors, after excluding nonmetabolic causes of steatosis [5]. The risk factors for MASLD are well established, with strong associations to obesity, diabetes mellitus, dyslipidemia, and a sedentary lifestyle, all of which may lead to clinical sequelae such as lipotoxicity, production of reactive oxygen species, and gut microbiota dysbiosis

[6]. Thus, patients with MASLD not only present with a worse cardiometabolic profile but are also at a significantly higher risk of cardiovascular death compared to liver-related mortality [7, 8].

Sex-related heterogeneity in its prevalence, mechanisms, and clinical course has long been recognized but remains incompletely understood. The prevalence and severity of MASLD are higher in men than in women of reproductive age. However, the prevalence increases in postmenopausal women, suggesting a protective effect of estrogens [9–11].

Understanding the clinical characteristics of women and men with MASLD may help optimize prevention strategies, diagnosis, and personalized treatment, also in the context of MASLD-related comorbidities. Thus, this study aimed to characterize the prevalence, clinical features, and comorbidities of MASLD depending on sex.

Material and methods

This retrospective study evaluated the medical histories of patients admitted to an internal medicine ward between January 1, 2018, and December 31, 2023, in whom MASLD was diagnosed during hospitalization based on diagnostic workup. The medical histories of 887 patients were assessed, including 461 women (52.0%) and 426 men (48.0%). Collected were demographic data, lifestyle factors, medical history, anthropometric measurements, blood pressure values, and laboratory test results.

Definition of MASLD

MASLD was diagnosed based on the current criteria recommended in June 2023 by experts from the European Association for the Study of the Liver, La Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado, and the American Association for the Study of Liver Diseases [5]. The present study included only patients with MASLD, which was diagnosed when hepatic steatosis coexisted with at least one metabolic factor:

- BMI ≥ 25 kg/m² or waist circumference ≥ 90 cm (men) and ≥ 80 cm (woman);
- fasting serum glucose ≥ 5.6 mmol/L (100 mg/dL) or 2-hour post-load glucose level ≥ 7.8 mmol/L (≥ 140 mg/dL) or HbA1c $\geq 5.7\%$ (39 mmol/L) or T2DM or treatment for T2DM;
- blood pressure $\geq 130/85$ mmHg or specific antihypertensive drug treatment;

- plasma triglycerides ≥ 1.7 mmol/L (150 mg/dL) or lipid lowering treatment;
- plasma HDL-C ≤ 1.0 mmol/L (40 mg/dL) — men and ≤ 1.3 mmol/L (50 mg/dL) — women or lipid-lowering treatment.

Anthropometric parameters

BMI was calculated as body weight in kilograms (kg) divided by height in meters squared (kg/m²). Patients were considered obese if their BMI was 30 kg/m² or higher.

Imaging evaluation

Transthoracic echocardiography was performed by cardiologists. The following parameters were assessed: left ventricular ejection fraction (LVEF) and left atrial (LA) dimension. The presence of liver steatosis on ultrasound was assessed by radiologists.

Laboratory tests

The following laboratory parameters were assessed: hemoglobin, platelets, creatinine, estimated glomerular filtration rate, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), γ -glutamyl transpeptidase (GGTP), uric acid, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C); high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), HbA1c, and 25-hydroxyvitamin D-25(OH)D.

Cardiovascular risk assessment

For individuals without symptoms or diagnosed cardiovascular disease, diabetes, or chronic kidney disease, the SCORE2 algorithm (for ages 40–69) or SCORE2-OP algorithm (for ages 70–89) was used to estimate cardiovascular risk. For patients with type 2 diabetes, the SCORE2-Diabetes algorithm was utilized. In individuals aged < 40 years or > 89 years, an individualized assessment of cardiovascular risk factors was performed.

Statistical analysis

The distribution of quantitative variables was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. The analysis of distribution showed that all variables, except for BMI, significantly deviated from normality, as indicated by significant results of the Kolmogorov-Smirnov test

(Suppl. Tab. S1). This, along with the presence of extreme outliers [above 5 standard deviations (SDs)], supported the use of nonparametric tests. The Mann-Whitney test was used to compare selected quantitative variables between women and men, with descriptive statistics presented as mean rank, median, and interquartile range. Qualitative variables were analyzed using cross-tabulation, presenting response distributions as number and percentage with the chi-square test of independence. For the Mann-Whitney U test, the effect size was assessed using the Glass's rank biserial correlation coefficient (r). For cross-tabulations, the effect size was evaluated using the Phi coefficient (ϕ). The significance level was set at $\alpha = 0.05$. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics, version 29 (IBM Corp).

Results

The analysis included 887 patients: 461 women (52.0%) and 426 men (48.0%). The median age of patients was 70 years (range, 18–96 years), and the mean (SD) BMI was 30.7 (5.9) kg/m² (Suppl. Tab. S1).

Women were generally older than men, although the effect size coefficient (r) indicated that the difference was weak. No significant differences in BMI were observed between women and men. Differences in echocardiographic and laboratory parameters between women and men were also assessed. However, effect size coefficients indicated that these differences were weak.

Differences in age, BMI, echocardiographic, and laboratory parameters between women and men are presented in Table 1. The reference ranges for laboratory results are presented in Suppl. Tab. S2. The distribution of patients with MASLD by age and sex is shown in Figure 1. Significant associations were noted between sex and several comorbidities (Tab. 2). However, effect size measures indicated that these associations were weak or very weak. No significant correlations were found between sex and cardiovascular risk (Tab. 3). The distribution of cardiovascular risk by age and sex is presented in Suppl. (Fig. S1 and S2).

Discussion

MASLD is typically diagnosed incidentally, and no specific recommendations currently exist for its pharmacological treatment. However, pharmacological management of comorbidities associated with MASLD should be maintained. The new definition of MASLD

emphasizes the significant role of metabolic disorders in its pathogenesis. The question of whether the new metabolic criteria identify the same patients as those classified under the NAFLD criteria was examined by Song et al. [12], who reported minimal differences in prevalence. Similarly, in a Swedish cohort, 99.5% of patients with NAFLD met the MASLD criteria [13]. These studies suggest that, despite the change in nomenclature, existing data on NAFLD may still be applicable and extrapolated to research conducted under the new definition. The main findings of the present study are discussed below.

Anthropometric data

The mean BMI of the study patients was elevated, with no significant differences between women and men. Obesity is a primary risk factor for MASLD. Sex and sex hormones influence the clinical manifestation of MASLD, largely due to differences in fat distribution, with visceral adiposity predominating in men and postmenopausal women, while subcutaneous fat being more common in women of reproductive age. Visceral adipose tissue contributes to metabolic dysfunction primarily through increased lipolysis and insulin resistance, leading to hepatic triglyceride accumulation, impaired mitochondrial beta-oxidation, oxidative stress, and the production of profibrogenic factors [14].

The study patients were of advanced age, with women being slightly older. Most female patients were therefore postmenopausal. Epidemiological data indicate that the incidence of MASLD increases with age, along with the accumulation of metabolic disorders. MASLD is more common in men than in women of reproductive age [8]. However, several studies have shown a similar prevalence of MASLD in postmenopausal women and age-matched men [15].

Comorbidities

Type 2 diabetes was present in more than half of the patients, with no significant differences between women and men. This complex bidirectional association between diabetes and MASLD, driven by insulin resistance and hepatic de novo lipogenesis, has been confirmed by previous research [16, 17].

In the present study, 77.9% of patients had hypertension, with a slightly higher prevalence in women than in men. This finding aligns with research showing a higher prevalence of hypertension in patients with

Table 1. Differences in anthropometric characteristics, echocardiographic, and laboratory parameters between men and women with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

Clinical characteristics	Women				Men				Statistics		
	n	Mean rank	Median	IQR	n	Mean rank	Median	IQR	Z	p-value	r
Anthropometric characteristics											
Age [years]	461	483.10	72.00	16.00	426	401.69	67.00	18.00	-4.73	< 0.001	0.16
BMI [kg/m ²]	170	169.97	31.23	9.14	154	154.25	30.12	6.62	-1.51	0.13	0.08
Echocardiographic data											
LVEF (%)	324	329.46	57.50	8.00	293	286.38	55.00	10.00	-3.02	0.003	0.12
LA [mm]	318	270.23	38.00	9.00	287	339.31	41.00	8.00	-4.86	< 0.001	0.20
Laboratory data											
Hemoglobin [g/dL]	449	386.28	12.40	3.05	414	481.59	13.50	3.63	-5.61	< 0.001	0.19
Platelets [10 ⁹ /L]	447	468.92	248.00	125.00	414	390.06	215.00	114.25	-4.65	< 0.001	0.16
eGFR, mL/min/1.73 m ²	455	425.12	63.32	46.81	421	452.96	71.38	38.46	-1.63	0.104	0.05
Creatinine [mg/dL]	456	400.73	0.96	0.52	422	481.39	1.05	0.52	-4.71	< 0.001	0.16
CRP [mg/L]	446	420.03	9.76	39.26	415	442.79	13.90	63.76	-1.34	0.180	0.05
AST [U/L]	447	421.18	28.00	19.00	413	440.59	29.00	26.00	-1.14	0.252	0.04
ALT [UL]	449	400.49	26.00	23.50	415	467.13	31.00	30.00	-3.92	< 0.001	0.13
ALP [U/L]	186	238.31	88.00	51.75	257	210.19	77.00	40.00	-2.28	0.022	0.11
GGTP [U/L]	192	215.24	45.50	86.00	259	233.97	52.00	106.00	-1.51	0.131	0.07
Bilirubin [mg/dL]	445	393.21	0.58	0.41	409	464.81	0.70	0.60	-4.24	< 0.001	0.15
UA [mg/dL]	419	392.34	5.80	2.84	402	430.45	6.09	2.54	-2.30	0.021	0.08
Total cholesterol [mg/dL]	433	444.97	167.00	79.50	398	384.48	150.00	85.00	-3.63	< 0.001	0.13
LDL-C [mg/dL]	431	442.61	98.00	66.00	398	385.10	83.00	71.25	-3.45	< 0.001	0.12
HDL-C [mg/dL]	432	446.44	42.00	17.00	398	381.92	38.00	18.00	-3.87	< 0.001	0.13
Triglycerides [md/dL]	431	420.28	134.00	86.00	398	409.28	128.50	95.75	-0.66	0.509	0.02
HbA1c (%)	254	236.74	7.39	3.25	234	252.92	7.62	3.63	-1.27	0.205	0.06
25(OH)D [ng/mL]	114	107.18	17.05	14.60	105	113.06	18.30	14.55	-0.69	0.493	0.05

SI conversion factors: to convert Hb to g/l multiply by 10; creatinine to $\mu\text{mol/l}$, by 88.40; CRP to nmol/l, by 9.524; AST, ALT, GGTP, ALP to nkat/L, by 16.67; bilirubin to $\mu\text{mol/l}$ by 17,1040; UA to $\mu\text{mol/l}$, by 59,4800; total cholesterol, LDL-C, HDL-C to mmol/l, by 0,0259; TG to mmol/l, by 0,01129.

IQR — interquartile range; p — statistical significance; r — effect size; Z — test statistic value; BMI — body mass index; 25(OH)D — 25-hydroxyvitamin D; ALT — alanine aminotransferase; ALP — alkaline phosphatase; AST — aspartate aminotransferase; CRP — C-reactive protein; eGFR — estimated glomerular filtration rate; GGTP — gamma glutamyl transpeptidase; HbA1c — glycated hemoglobin; HDL-C — high-density lipoprotein cholesterol; LA — left atrium; LDL-C — low-density lipoprotein cholesterol; LVEF — left ventricular ejection fraction; UA — uric acid

MASLD compared to the general population [18, 19]. However, the link between MASLD and hypertension has not been fully elucidated. Research indicates that inflammation associated with MASLD affects the renin-angiotensin-aldosterone system and the function of nitric oxide synthase [20, 21].

In the present study, atrial fibrillation (AF) was observed in 19.7% of patients, with no significant

differences between women and men. In addition, men showed a larger LA dimension than women. Recent studies showed an increased risk of AF in patients with NAFLD [22, 23]. It is suggested that metabolic disorders promote AF by contributing to structural and electrophysiological remodeling of the heart [24].

In the present study, HF was present in about one-third of patients, with a slight predominance in men. In

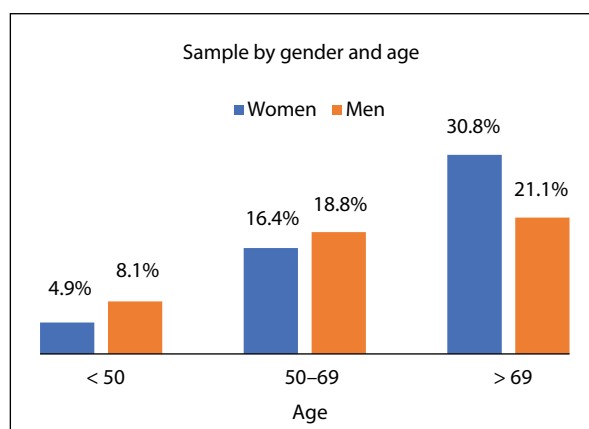


Figure 1. Distribution of patients with MASLD by sex and age

addition, men had lower EF values than women. Previous studies reported an association between NAFLD and left ventricular diastolic dysfunction [25]. The CARDIA population study showed that NAFLD is associated with alterations in left ventricular structure and function [26].

Chronic coronary syndrome was diagnosed in 32.6% of patients, and total embolic events occurred in 11.2% of patients. There were no significant differences between women and men in the incidence of chronic coronary syndrome, previous myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass grafting, stroke, total embolic events, or venous thromboembolism.

Table 2. Associations between sex and selected comorbidities in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

Clinical characteristics	Total	Women	Men	Statistics		
	n (%)	n (%)	n (%)	χ^2 (1)	p-value	ϕ
Hypertension	691 (77.9)	377 (81.8)	314 (73.3)	8.38	0.040	0.10
Type 2 diabetes	492 (55.5)	270 (58.6)	222 (52.1)	3.74	0.053	0.06
Chronic coronary syndrome	289 (32.6)	152 (33.0)	137 (32.2)	0.07	0.797	< 0.01
Myocardial infarction	115 (13.0)	53 (11.5)	62 (14.6)	1.83	0.176	0.05
PCI	80 (9.0)	34 (7.4)	46 (10.8)	3.16	0.075	0.06
CABG	32 (3.6)	13 (2.8)	19 (4.5)	1.73	0.188	0.04
Heart failure	312 (35.2)	148 (32.1)	164 (38.5)	3.97	0.046	0.07
Atrial fibrillation	175 (19.7)	81 (17.6)	94 (22.1)	2.83	0.093	0.06
Total embolic events ^a	103 (11.6)	50 (10.8)	53 (12.4)	0.55	0.459	0.02
Stroke	83 (9.4)	40 (8.7)	43 (10.1)	0.52	0.469	0.02
Venous thromboembolism	37 (4.2)	20 (4.3)	17 (4.0)	0.07	0.796	< 0.01
Liver cirrhosis	18 (2.0)	7 (1.5)	11 (2.6)	1.26	0.262	0.04
Cholelithiasis	208 (23.4)	126 (27.3)	82 (19.2)	8.06	0.005	0.10
Acute pancreatitis	25 (2.8)	8 (1.7)	17 (4.0)	4.09	0.043	0.07
Smoking	253 (29.4)	85 (19.1)	168 (40.5)	47.55	< 0.001	0.24

^astroke, pulmonary and peripheral embolism; CABG — coronary artery bypass grafting; PCI — percutaneous coronary intervention; χ^2 — chi-square test result; p — statistical significance; ϕ — size effect

Table 3. Frequency analysis of the association between sex and cardiovascular risk

Variable		Total		Men		Women		Statistics		
		n	%	n	%	n	%	χ^2 (2)	p-value	ϕ
Cardiovascular risk	Very/extremely high	630	73.5	294	71.9	336	75.0	1.52	0.536	0.04
	High	149	17.4	77	18.8	72	16.1			
	Low or moderate	78	9.1	38	9.3	40	8.9			

χ^2 — chi-square test result; p — statistical significance; ϕ — size effect

Cholelithiasis was present in 23.4% of patients and was more common in women, consistent with its prevalence in the general population [27]. The association of cholelithiasis and NAFLD was reported in previous studies [28]. Non-alcohol-related episodes of acute pancreatitis were slightly more prevalent in men than in women, while smoking — observed in about one-third of patients — was more common in men than in women. Finally, no sex-related differences in cardiovascular risk were observed.

Laboratory test results

Despite the predominantly very high or high cardiovascular risk, the lipid profiles of the study patients were suboptimal. The median total cholesterol, LDL-C, and HDL-C levels were higher in women than in men. AST, ALT, ALP, and bilirubin levels were within the reference ranges. The median ALT level was 26 U/L in women and 31 U/L in men, while a clinically relevant cutoff for MASLD diagnosis has been reported to be 30 U/L [29].

Conclusions

The present findings indicate a high prevalence of obesity, metabolic disorders, cardiovascular disease, and high or very high cardiovascular risk in patients with MASLD. The absence of significant sex-related differences may be attributable to the median age of the cohort. Elevated GGTP levels and 25(OH)D deficiency were observed in both women and men. In patients with this clinical profile, MASLD should be considered, and personalized preventive and therapeutic strategies for comorbidities are recommended. Limitations of the study include a single-center, retrospective nature, high percentage of the elderly population, suggesting the need for further research with larger cohorts and follow-up periods.

Article information and declarations

Data availability statement: Access to the data is possible after writing to the author at the e-mail address: aciba@interia.pl.

Ethics statement: The study was approved by the Ethics Committee of the Jan Kochanowski University in Kielce, Poland (no. of consent: KE-29/2023), and was conducted by the principles of the Declaration of Helsinki. Due to the retrospective observational study design, written informed consent from patients was not required.

Author contributions: All authors had full access to all the data in the study and take responsibility for data integrity and the accuracy of the analysis. ACS, IG were responsible for the study concept. All other authors were responsible for the acquisition of data and were involved in the final manuscript preparation.

Funding: This study received no funding.

Acknowledgments: None.

Conflict of interest: ACS — none declared, MDŚ — none declared, EK — none declared, GS — none declared, IGG — none declared.

Supplementary material: Supplementary materials.

Informed consent: Due to the retrospective observational study design, written informed consent from patients was not required.

References

1. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, et al. The global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023; 77(4): 1335–1347, doi: [10.1097/HEP.0000000000000004](https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000004), indexed in Pubmed: [36626630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36626630/).
2. Wang X, Zhang L, Dong B. Molecular mechanisms in MASLD/MASH-related HCC. *Hepatology*. 2024 [Epub ahead of print], doi: [10.1097/HEP.0000000000000786](https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000786), indexed in Pubmed: [38349726](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38349726/).
3. Paklar N, Mijic M, Filipec-Kanizaj T. The outcomes of liver transplantation in severe metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease patients. *Biomedicine*. 2023; 11(11), doi: [10.3390/biomedicine11113096](https://doi.org/10.3390/biomedicine11113096), indexed in Pubmed: [38002096](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38002096/).
4. Gorczyca-Głowacka I, Nawacki Ł, Dolecka-Slusarczyk M, et al. From NAFLD to MASLD – a new approach for the definition of fatty liver disease associated with metabolic dysfunction. *Medical Studies*. 2025; 41(1): 45–52, doi: [10.5114/ms.2024.145773](https://doi.org/10.5114/ms.2024.145773).
5. Rinella M, Lazarus J, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023; 78(6): 1966–1986, doi: [10.1097/hep.0000000000000520](https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000520).
6. Zhao D, Zheng X, Wang L, et al. Overlap prevalence and interaction effect of cardiometabolic risk factors for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Nutrition & Metabolism*. 2025; 22(1), doi: [10.1186/s12986-025-00903-6](https://doi.org/10.1186/s12986-025-00903-6), indexed in Pubmed: [39934869](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39934869/).
7. Mayén AL, Sabra M, Aglago EK, et al. Hepatic steatosis, metabolic dysfunction and risk of mortality: findings from a multinational prospective cohort study. *BMC Med*. 2024; 22(1): 221, doi: [10.1186/s12916-024-03366-3](https://doi.org/10.1186/s12916-024-03366-3), indexed in Pubmed: [38825687](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38825687/).
8. Fresneda S, Abbate M, Busquets-Cortés C, et al. Sex and age differences in the association of fatty liver index-defined non-alcoholic fatty liver disease with cardiometabolic risk factors: a cross-sectional study. *Biol Sex Differ*. 2022; 13(1): 64, doi: [10.1186/s13293-022-00475-7](https://doi.org/10.1186/s13293-022-00475-7), indexed in Pubmed: [36333736](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36333736/).
9. Joo S, Kim W. Sex differences in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a narrative review. *Ewha Med J*. 2024; 47(2), doi: [10.12771/emj.2024.e17](https://doi.org/10.12771/emj.2024.e17).
10. Cherubini A, Della Torre S, Pelusi S, et al. Sexual dimorphism of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Trends Mol Med*. 2024; 30(12): 1126–1136, doi: [10.1016/j.molmed.2024.05.013](https://doi.org/10.1016/j.molmed.2024.05.013), indexed in Pubmed: [38890029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38890029/).
11. Yang JuD, Abdelmalek MF, Pang H, et al. Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2014; 59(4): 1406–1414, doi: [10.1002/hep.26761](https://doi.org/10.1002/hep.26761), indexed in Pubmed: [24123276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24123276/).
12. Song SJ, Lai JCT, Wong GLH, et al. Can we use old NAFLD data under the new MASLD definition? *J Hepatol*. 2024; 80(2): e54–e56, doi: [10.1016/j.jhep.2023.07.021](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.07.021), indexed in Pubmed: [37541393](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37541393/).
13. Hagström H, Vessby J, Ekstedt M, et al. 99% of patients with NAFLD meet MASLD criteria and natural history is therefore identical. *J Hepatol*. 2024; 80(2): e76–e77, doi: [10.1016/j.jhep.2023.08.026](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.08.026), indexed in Pubmed: [37678723](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37678723/).
14. Huttasch M, Roden M, Kahl S. Obesity and MASLD: Is weight loss the (only) key to treat metabolic liver disease? *Metabolism*. 2024;

- 157: 155937, doi: [10.1016/j.metabol.2024.155937](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2024.155937), indexed in Pubmed: [38782182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38782182/).
15. Yang JuD, Abdelmalek MF, Pang H, et al. Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2014; 59(4): 1406–1414, doi: [10.1002/hep.26761](https://doi.org/10.1002/hep.26761), indexed in Pubmed: [24123276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24123276/).
16. Dai W, Ye L, Liu A, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(39): e8179, doi: [10.1097/MD.00000000000008179](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008179), indexed in Pubmed: [28953675](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28953675/).
17. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501 022 adult individuals. *Gut*. 2021; 70(5): 962–969, doi: [10.1136/gutjnl-2020-322572](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322572), indexed in Pubmed: [32938692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32938692/).
18. Ng CH, Wong ZY, Chew NWS, et al. Hypertension is prevalent in non-alcoholic fatty liver disease and increases all-cause and cardiovascular mortality. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9: 942753, doi: [10.3389/fcvm.2022.942753](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.942753), indexed in Pubmed: [36003916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36003916/).
19. Ceglowska U, Burzyńska M, Prejbisz A, et al. Incidence and prevalence of registered hypertension in Poland. *Pol Arch Intern Med*. 2024; 134(6), doi: [10.20452/pamw.16746](https://doi.org/10.20452/pamw.16746), indexed in Pubmed: [38727185](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38727185/).
20. Ciardullo S, Grassi G, Mancina G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2022; 34(4): 365–371, doi: [10.1097/MEG.0000000000002299](https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002299), indexed in Pubmed: [34678858](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34678858/).
21. Matyas C, Haskó G, Liaudet L, et al. Interplay of cardiovascular mediators, oxidative stress and inflammation in liver disease and its complications. *Nat Rev Cardiol*. 2021; 18(2): 117–135, doi: [10.1038/s41569-020-0433-5](https://doi.org/10.1038/s41569-020-0433-5), indexed in Pubmed: [32999450](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32999450/).
22. Jaiswal V, Ang SP, Huang H, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and atrial fibrillation and other clinical outcomes: a meta-analysis. *J Investig Med*. 2023; 71(6): 591–602, doi: [10.1177/10815589231164777](https://doi.org/10.1177/10815589231164777), indexed in Pubmed: [37002665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37002665/).
23. Mantovani A, Dauriz M, Sandri D, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and risk of atrial fibrillation in adult individuals: An updated meta-analysis. *Liver Int*. 2019; 39(4): 758–769, doi: [10.1111/liv.14044](https://doi.org/10.1111/liv.14044), indexed in Pubmed: [30657626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30657626/).
24. Cheung J, Cheung BM, Yiu KH, et al. Role of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in atrial fibrillation and heart failure: molecular and clinical aspects. *Front Cardiovasc Med*. 2025; 12: 1573841, doi: [10.3389/fcvm.2025.1573841](https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1573841), indexed in Pubmed: [40264510](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40264510/).
25. Li G, Peng Y, Chen Ze, et al. Bidirectional association between hypertension and NAFLD: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Endocrinol*. 2022; 2022: 8463640, doi: [10.1155/2022/8463640](https://doi.org/10.1155/2022/8463640), indexed in Pubmed: [35371259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35371259/).
26. VanWagner LB, Wilcox JE, Ning H, et al. Longitudinal association of non-alcoholic fatty liver disease with changes in myocardial structure and function: the CARDIA study. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9(4): e014279, doi: [10.1161/JAHA.119.014279](https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014279), indexed in Pubmed: [32067588](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32067588/).
27. Association of Cholelithiasis after Diagnosis of Non-Alcoholic Chronic Liver Disease on Ultrasound. *Indus J Biosci Res*. 2025; 3(2): 253–259, doi: [10.70749/ijbr.v3i2.655](https://doi.org/10.70749/ijbr.v3i2.655).
28. Lazarchuk I, Barzak B, Wozniak S, et al. Cholelithiasis – a particular threat to women. A review of risk factors. *Med J Cell Biol*. 2023; 11(1): 20–27, doi: [10.2478/acb-2023-0003](https://doi.org/10.2478/acb-2023-0003).
29. Kawanaka M, Fujii H, Iwaki M, et al. Importance of ALT levels of >30 in patients with MASLD: Nara Declaration 2023. *Kanzo*. 2024; 65(4): 186–191, doi: [10.2957/kanzo.65.186](https://doi.org/10.2957/kanzo.65.186).

Supplementary materials

Sex-related differences in the prevalence, clinical characteristics, and comorbidities of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

Table S1

Descriptive statistics of the studied variables along with the Kolmogorov–Smirnov test

Dependent variable	n	M	Me	SD	Sk.	Kurt.	Min.	Max	D	p
Age, years	887	67.43	70.00	14.74	-0.75	0.32	18.00	96.00	0.09	<0.001
BMI, kg/m ²	324	30.71	30.95	5.91	0.41	0.47	16.00	50.60	0.05	0.09
LVEF, %	617	54.13	55.00	9.39	-1.68	3.81	0.60	70.00	0.15	<0.001
LA dimension, mm	605	40.10	40.00	6.43	0.48	0.22	23.00	62.00	0.08	<0.001
Hemoglobin, g/dl	863	12.41	12.90	2.74	-0.65	0.21	3.00	21.00	0.09	<0.001
Platelets, K/ul	861	247.65	232.00	130.12	3.40	27.87	1.00	1601.00	0.11	<0.001
eGFR, ml/min	876	71.48	67.04	35.02	1.42	4.88	7.16	288.55	0.06	<0.001
Creatinine, mg/dl	878	1.20	1.01	0.67	3.28	18.18	0.32	7.52	0.17	<0.001
CRP, mg/l	861	47.78	11.50	78.74	2.51	7.37	0.19	582.29	0.27	<0.001
AST, U/l	860	49.46	28.00	81.83	6.89	60.78	7.00	1072.00	0.32	<0.001
ALT, U/l	864	46.75	28.00	95.88	9.94	122.66	3.00	1568.00	0.33	<0.001
ALP, U/l	443	114.17	81.00	148.95	7.66	76.30	17.00	2006.00	0.29	<0.001
GGTP, U/l	451	142.54	51.00	317.40	5.72	39.25	0.00	3078.00	0.33	<0.001
Bilirubin, mg/dl	854	0.90	0.62	1.49	10.29	136.42	0.10	25.92	0.30	<0.001
Uric acid, mg/dl	821	6.28	5.90	2.35	1.36	4.23	1.50	22.00	0.09	<0.001

Total cholesterol, mg/dl	831	170.39	161.00	62.39	0.82	1.06	2.30	489.00	0.07	<0.001
LDL-C, mg/dl	829	99.48	92.00	50.26	0.93	1.85	1.01	409.00	0.07	<0.001
HDL-C, mg/dl	830	41.20	40.00	15.00	1.10	4.63	7.00	154.00	0.07	<0.001
Triglycerides, md/dl	829	158.22	131.00	109.24	2.76	10.70	6.62	893.00	0.17	<0.001
HbA _{1c} , %	488	8.37	7.45	2.62	0.99	0.22	4.19	16.30	0.14	<0.001
Vitamin D, ng/ml	219	18.41	17.60	11.44	1.48	3.62	3.00	72.00	0.09	<0.001

Abbreviations 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; CRP, C-reactive protein; D, result of the Kolmogorov-Smirnov test; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GGTP, gamma glutamyl transpeptidase; HbA_{1c}, glycated hemoglobin; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LA, left atrium; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; LVEF, left ventricular ejection fraction; M, mean; Max, maximum value; Me, median; Min., minimal value; p, p-value for the Kolmogorov-Smirnov test; SD, standard deviation; Sk., skewness

Table S2 Laboratory reference ranges

Laboratory parameter	Reference range
CRP, mg/l	0.1-5
Hemoglobin, g/dl	Women: 11.2-15.7 Men: 13.7-16.5
Platelets, K/ μ l	Women: 125.3-396.2 Men: 138.8-387.1
AST, U/l	10-35
ALT, U/l	10-35
Bilirubin, mg/dl	0.1-1.2
GGTP, U/l	6-42
ALP, U/l	35-104
Creatinine, mg/dl	0.7-1.3
Uric acid, mg/dl	2.4-5.7
Total cholesterol, mg/dl	115-190
LDL-C, mg/dl	<40 – extreme CVD risk <55 – very high CVD risk <70 high CVD risk <100 moderate CVD risk <115 low CVD risk
HDL-C, mg/dl	Women >45 Men >40
Triglycerides, mg/dl	<125
HbA _{1c} , %	<5.7
25(OH)D, ng/ml	30-50

Abbreviations: 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CRP, C-reactive protein; GGTP, gamma glutamyl transpeptidase; HbA1c, glycated hemoglobin; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol

Figure S1

Distribution of cardiovascular risk by age in women

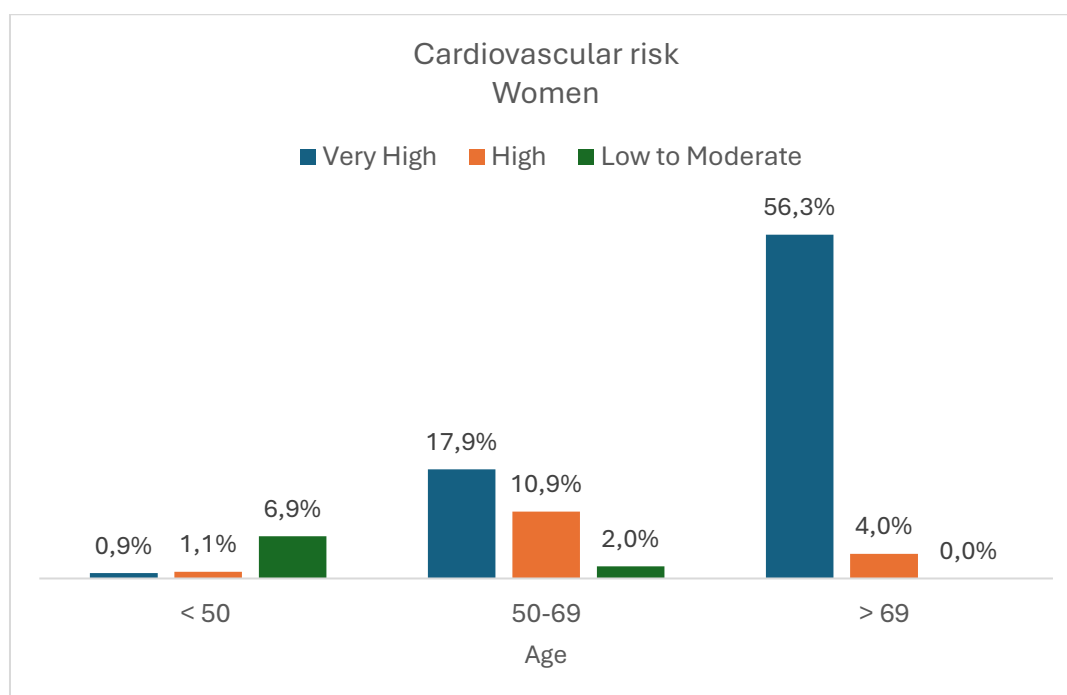
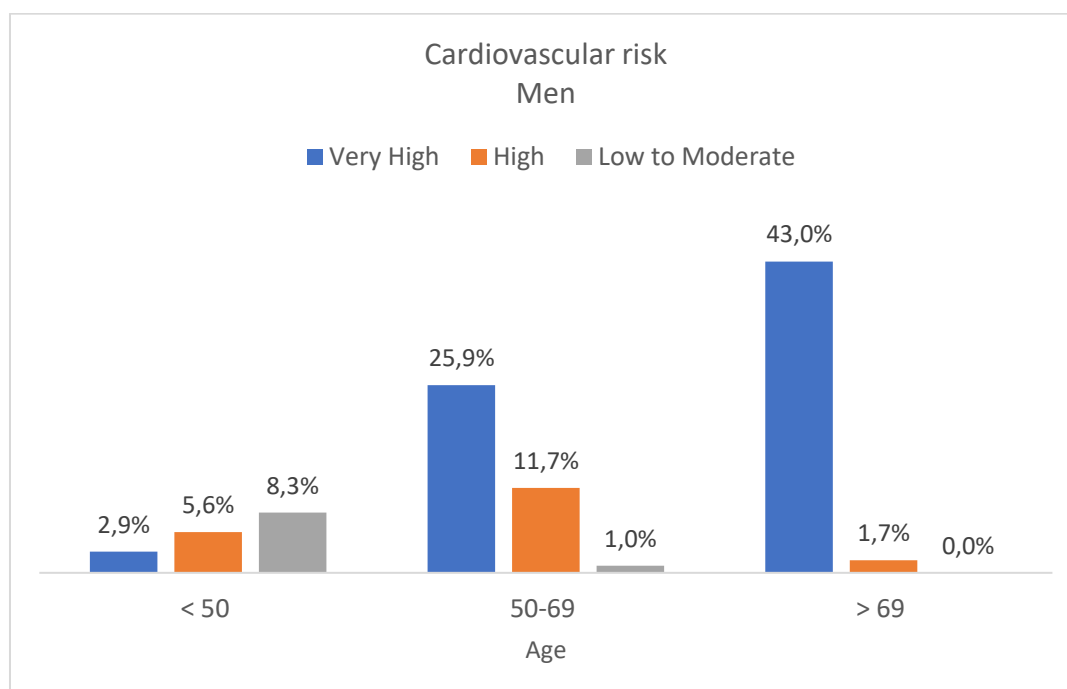


Figure S2

Distribution of cardiovascular risk by age in men



9. Wnioski i implikacje kliniczne prowadzonych badań

9.1. Wnioski

Publikacja 1

- MASLD jest często występującym schorzeniem i obserwuje się wzrost częstości zachorowań na tę chorobę.
- Definicja i kryteria rozpoznania MASLD w ostatnich latach zmieniały się.
- Obecnie obowiązująca definicja MASLD jest prosta w zastosowaniu a kryteria kliniczne wykluczają udział czynników innych niż metaboliczne.
- By rozpoznać MASLD zgodnie z aktualną definicją konieczne jest stwierdzenie cech stłuszczenia wątroby w badaniach obrazowych/laboratoryjnych oraz co najmniej jednej z wymienionych cech klinicznych: nadwagi/otyłości/otyłości brzusznej, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, dyslipidemii aterogennej.

Publikacja 2

- W populacji hospitalizowanych pacjentów z MASLD odsetek kobiet i mężczyzn był podobny.
- U kobiet częściej występowało nadciśnienie tętnicze, a u mężczyzn częściej stwierdzano niewydolność serca i nikotynizm.
- Ryzyko sercowo-naczyniowe, które u większości pacjentów z MASLD było bardzo wysokie lub ekstremalnie wysokie nie różniło się u kobiet i mężczyzn.
- W populacji polskich pacjentów z MASLD, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn ryzyko sercowo-naczyniowe najczęściej jest bardzo wysokie, stąd należy u pacjentów z MASLD podejmować działania mające na celu skuteczne leczenie schorzeń współistniejących.

Publikacja nr 3

- W populacji hospitalizowanych pacjentów odsetek osób z niedoborem witaminy D jest znaczny.
- Optymalne stężenie witaminy D stwierdzano rzadziej u pacjentów z MASLD niż u pacjentów bez MASLD.
- Wartość witaminy D $\leq 27,6$ ng/ml jest jednym z predyktorów wystąpienia MASLD.

9.2. Następstwa kliniczne prowadzonych badań

Z prezentowanych badań wynika, że w populacji polskich hospitalizowanych pacjentów MASLD jest powszechnym problemem klinicznym. Przedstawiono usystematyzowane zasady aktualnej diagnostyki MASLD, ponieważ kryteria rozpoznania schorzenia w ostatnich latach zmieniały się. Obecne kryteria są przystępne dla lekarzy praktyków i zachęcają do aktywnego poszukiwania choroby w grupach zagrożonych jej wystąpieniem. Wiadomo, że pacjenci z MASLD mają schorzenia współistniejące i czynniki ryzyka schorzeń metabolicznych i kardiologicznych, które modyfikują ich ryzyko sercowo-naczyniowe. Co istotne, w prezentowanym badaniu pacjenci z MASLD to głównie osoby bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, które stwierdzono zarówno u kobiet i mężczyzn. Wykazano także stężenie witaminy D, poniżej którego zwiększa się ryzyko rozpoznania MASLD. Zatem warto podkreślić, że zidentyfikowano kolejną grupę pacjentów, osoby z niedoborem witaminy D, u których należy poszukiwać MASLD.

9.3. Ograniczenia badań

Ograniczenia prezentowanego badania, na podstawie którego powstały prezentowane manuskrypty wynikają z jego retrospektywnego charakteru. Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące czasu trwania MASLD, przyjmowania preparatów zawierających witaminę D. Ponadto analizując przedstawione dane należy zauważyć, że oceniana jest populacja pacjentów hospitalizowanych, stąd też wynika starszy wiek badanej populacji. O wartości naukowej i klinicznej przeprowadzonego badania świadczy fakt, że jest to unikatowe w polskiej skali badanie dotyczące pacjentów z MASLD. Ponadto diagnostyka MASLD została przeprowadzona według aktualnej definicji.

10. Opnia Komisji Bioetycznej

KOMISJA BIOETYCZNA
Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
Collegium Medicum

Uchwała Komisji Bioetycznej Nr 29/2023

Na podstawie przepisów art. 21 i n. ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. z 2022 r. poz. 1731 ze zm.), rozporządzenia Ministra Zdrowia z 26 stycznia 2023r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznej oraz Odwoławczej Komisji Bioetycznej (Dz. U. z 2023r. poz. 218)

- Komisja Bioetyczna Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach w składzie według listy obecności
- podczas posiedzenia w dniu **30.06.2023r.**
- zapoznała się z projektem wniosku o wyrażenie opinii o projekcie badania naukowego pt. **„Rejestr pacjentów ze stłuszczeniową chorobą wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi”**

przedstawionym przez: **dr hab. n. med. Iwona Gorczyca-Głowacka prof. UJK, dr n. med. Magdalena Dolecka-Ślusarczyk, lek. Agnieszka Ciba-Stemplewska**

Na podstawie zgromadzonej dokumentacji Komisja wyraża pozytywną / ~~negatywną~~¹ opinię o przedmiotowym projekcie, uwzględniając warunki jego przeprowadzania i kryteria etyczne odnoszące się do prowadzenia eksperymentów z udziałem człowieka oraz celowości i wykonalności projektu. Potwierdzenie spełnienia wymogów formalnych według metryczki: w dokumentacji

UZASADNIENIE:

Po zapoznaniu się z całością dokumentacji Komisja Bioetyczna stwierdza, że jest ona kompletna i zawiera wszelkie ustawowo wymagane dokumenty. Zawarte w dokumentach informacje dotyczące badanego problemu są jasne i wyczerpujące.

Celem badania jest identyfikacja pacjentów ze stłuszczeniową chorobą wątroby związaną z zaburzeniami metabolicznymi (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD), z otyłością trzewną skutkującą wystąpieniem zespołu metabolicznego. Interdyscyplinarny rejestr umożliwi charakterystykę pacjentów z MAFLD oraz pozwoli zidentyfikować pacjentów, u których możliwe są powikłania sercowo-naczyniowe. Do retrospektywnego badania rejestrowego włączani będą pacjenci hospitalizowani z rozpoznaniem MAFLD w Klinicznym Oddziale Chorób Wewnętrznych WSzZ w Kielcach. Badaniem będą objęci pacjenci hospitalizowani w latach 2018-2023. Wyniki planowanego badania będą publikowane w formie prac oryginalnych oraz przedstawiane jako doniesienia zjazdowe.

ZASTRZEŻENIE:

Niniejsza uchwała dotyczy tylko rozpatrywanego wniosku z uwzględnieniem przedstawionego projektu; każda zmiana i modyfikacja wymaga uzyskania odrębnej uchwały. Wnioskodawca zobowiązany jest do informowania o wszelkich poprawkach, które mogłyby mieć wpływ na opinię Komisji, o ciężkich lub niespodziewanych zdarzeniach niepożądanych i nieprzewidzianych okolicznościach; o zakończeniu badania, o jego wynikach i istotnych decyzjach innych komisji bioetycznych.

POUCZENIE DOT. ZMIAN:

Wnioskodawca zobowiązany jest do zgłaszania wszelkich zmian w dokumencie potwierdzającym wyrażenie zgody na udział w eksperymencie, a także zmian w innych dokumentach, zawierających informacje przeznaczone dla uczestników. Obowiązek ten dotyczy również istotnych i mających wpływ na bezpieczeństwo uczestników zmian, dokonywanych w protokole oraz dokumentacji eksperymentu.

¹ niepotrzebne skreślić

POUCZENIE DOT. ODWOŁANIA:

Odwołanie od uchwały komisji bioetycznej wyrażającej opinię może wnieść:

- 1) wnioskodawca;
- 2) kierownik podmiotu, w którym eksperyment medyczny ma być przeprowadzony;
- 3) komisja bioetyczna właściwa dla ośrodka, który ma uczestniczyć w wieloośrodkowym eksperymencie medycznym.

Odwołanie, o którym mowa, wnosi się za pośrednictwem komisji bioetycznej, która podjęła uchwałę, do Odwoławczej Komisji Bioetycznej w terminie 14 dni od dnia doręczenia uchwały wyrażającej opinię.

POUCZENIE DOT. WYNIKÓW ~~EKSPERYMENTU MEDYCZNEGO~~/BADANIA NAUKOWEGO

Wnioskodawca zobowiązuje się informować Komisję Bioetyczną o wynikach ~~eksperymentu medycznego~~/badania naukowego, w szczególności stosownie do zakresu zobowiązania związanego z finansowaniem projektu.

PRZEWODNICZĄCY KOMISJI BIOETYCZNEJ
Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
Collegium Medicum

dr hab. Rafał Zieliński, prof. UJK

Kielce, dn. 30.06.2023

11. Analiza bibliometryczna dorobku naukowego publikacji:

UNIWERSYTET
Jana Kochanowskiego w Kielcach
BIBLIOTEKA UNIWERSYTECKA
25-406 Kielce, ul. Uniwersytecka 19
tel. 41/349-71-55, e-mail: bgs@ujk.edu.pl

Kielce, dn. 01.09.2025 r.

Analiza bibliometryczna publikacji autorstwa lek. Agnieszki Ciby-Stemplewskiej*

ORCID ID: 0000-0003-4961-9106

Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe (bez streszczeń zjazdowych i konferencyjnych, prac w suplementach czasopism, listów do redakcji oraz udziału autora wymienionego w dodatku (appendix) jako uczestnika badań wielośrodkowych, recenzji):

A. W czasopismach z Impact Factor:

Rok	Tytuł czasopisma	Liczba prac	IF	Punkty MNiSW
2025	Medical Studies/Studia Medyczne	1	0.5	100
2023	Clinical Diabetology	1	0.7	100
2023	Medical Studies/Studia Medyczne	1	0.4	140
2022	Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej/Polish Archives of Internal Medicine	1	4.8	140
Łącznie:		4	6.4	480

B. W czasopismach bez Impact Factor:

Rok	Tytuł czasopisma	Liczba prac	Punkty MNiSW
2024	Folia Cardiologica	1	40
2023	International Journal of Environmental Research and Public Health	1	20
2023	Medycyna po Dyplomie	1	20
2022	International Journal of Environmental Research and Public Health	1	140
Łącznie:		4	220

Opisy przypadków:

A. W czasopismach z Impact Factor:

Rok	Tytuł czasopisma	Liczba prac	IF	Punkty MNiSW
2020	Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej/Polish Archives of Internal Medicine	1	3.277	140
Łącznie:		1	3.277	140

B. W czasopismach bez Impact Factor:

Rok	Tytuł czasopisma	Liczba prac	Punkty MNiSW
2023	Kardiologia po Dyplomie	1	5
2023	Rheumatology Forum	1	100
2022	Folia Cardiologica	1	40
2020	Folia Cardiologica	1	40
Łącznie:		4	185

*Na podstawie zweryfikowanej listy publikacji dostarczonej przez Autora.

A. W czasopismach z Impact Factor:

B. W czasopismach bez Impact Factor:

II. Publikacje książkowe (autorstwo lub współautorstwo):

A. W języku obcym: liczba: 0

B. W języku polskim: liczba: 0

III. Rozdziały w wydawnictwach zwartych:

A. W języku obcym: liczba: 0

B. W języku polskim: liczba: 0

IV. Redaktor naczelny czasopisma o zasięgu:

A. Międzynarodowym: liczba: 0

B. Krajowym: liczba: 0

V. Redaktor wieloautorskiej publikacji książkowej:

A. W języku obcym: liczba: 0

B. W języku polskim: liczba: 0

Informacje dodatkowe:

VI. Liczba streszczeń:	0
------------------------	---

VII. Prace popularnonaukowe i inne:	0
-------------------------------------	---

VIII. Liczba publikacji w suplementach czasopism: 0

IX. Liczba publikacji z udziałem autora w badaniach wielośrodkowych:	0
---	---

Łączna liczba publikacji: 17
 Łączna punktacja Impact Factor: 15.277
 Łączna punktacja MNiSW: 1435

Liczba cytowań (Web of Science Core Collection):

sumaryczna liczba cytowań: 7
 liczba cytowań bez autocytowań: 7
 indeks Hirscha: 1

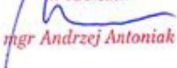
Liczba cytowań (Scopus):

sumaryczna liczba cytowań: 9
 liczba cytowań bez autocytowań: 9
 indeks Hirscha: 2

X. Artykuły w druku:

Rok	Tytuł czasopisma	Liczba prac	Przewidywana liczba punktów MNiSW
2025	Medical Research Journal	1	100
2025	Polish Annals of Medicine	1	40
Łącznie:		2	140

Podpis osoby zatwierdzającej

DYREKTOR
 Biblioteki Uniwersyteckiej
 w Kielcach

 mgr Andrzej Antoniak

12. Bibliografia

1. Janounossi ZM, Golabi P, Paik JM, A Henry, C Van Dongen, L Henry. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023; 77: 1335-1347.
2. Wang X, Zhang L, Dong B. Molecular mechanisms in MASLD/MASH related HCC. *Hepatology*. 2024; 10: 1097.
3. Paklar N, Mijic M, Filipec-Kanizaj T. The outcomes of liver transplantation in severe metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease patients. *Biomedicines*. 2023; 11: 3096.
4. Gorczyca-Głowacka I, Nawacki Ł, Dolecka-Ślusarczyk M, A Ciba-Stemplewska, S Głuszek. From NAFLD to MASLD - a new approach for the definition of fatty liver disease associated with metabolic dysfunction. *Med Stud*. 2024; 40: 1.
5. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023; 78: 1966-1986.
6. Mayén AL, Sabra M, Aglago EK, et al. Hepatic steatosis, metabolic dysfunction and risk of mortality: findings from a multinational prospective cohort study. *BMC Med*. 2024; 22: 221.
7. Płudowski P, Kos-Kudła B, Walczak M, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency: a 2023 update in Poland. *Nutrients*. 2023; 15: 695.
8. Herrmann M. Assessing vitamin D metabolism – four decades of experience. *Clin Chem Lab Med*. 2023; 61: 880-894.
9. Elkhwanky MS, Kummu O, Piltonen TT, et al J. Obesity represses CYP2R1, the vitamin D 25 hydroxylase, in the liver and extrahepatic tissues. *JBMR Plus* 2020; 4: e10397
10. Cimini FA, Barchetta I, Carotti S, Morini S, Cavallo MG. Overview of studies of the vitamin D/vitamin D receptor system in the development of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2019; 10: 11-16.
11. Yang JD, Abdelmalek MF, Pang H, et al. Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2014; 59: 1406-1414.
12. Dai W, Ye L, Liu A, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Medicine*. 2017; 96: e8179.
13. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501 022 adult individuals. *Gut*. 2021; 70: 962-969.

14. Ng CH, Wong ZY, Chew NWS, et al. Hypertension is prevalent in non-alcoholic fatty liver disease and increases all-cause and cardiovascular mortality. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 942753.