DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-62-69

Метаболический синдром и сердечно-сосудистая патология: фокус на неалкогольную жировую болезнь печени

Саликова С. П., Иванюк Е. С.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ (194044, Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, дом 6)

Metabolic syndrome and cardiovascular pathology: focus on non-alcoholic fatty liver disease

S. P. Salikova, E. S. Ivanyuk

Military Medical Academy named after S. M. Kirov (194044, St. Petersburg, Akademika Lebedev street, 6)

Для цитирования: Саликова С. П., Иванюк Е. С. Метаболический синдром и сердечно-сосудистая патология: фокус на неалкогольную жировую болезнь печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;183(11): 62–69. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-62-69

For citation: Salikova S. P., Ivanyuk E. S. Metabolic syndrome and cardiovascular pathology: focus on non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;183(11): 62–69. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-62-69

✉ *Corresponding author:*

Иванюк Елена Сергеевна

Elena S. Ivanyuk

gastroperm@gmail.com

Саликова Светлана Петровна, д.м.н., доцент, доцент 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей)

Иванюк Елена Сергеевна, к.м.н., преподаватель 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей)

Svetlana P. Salikova, doctor of medical Sciences, associate Professor 2 chair (therapy postgraduate doctors);

ORCID: 0000–0003–4839–9578

Elena S. Ivanyuk, assistant Professor; ORCID: 0000–0002–2785–6699

Резюме

В последние годы неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) ассоциирована с метаболическим синдромом (МС) и рассматривается в качестве одного из его компонентов. Смертность пациентов с НАЖБП обусловлена не столько прогрессированием поражения печени, сколько сердечно-сосудистыми осложнениями. В настоящем обзоре обобщены современные данные о возможных патофизиологических механизмах, связывающих НАЖБП и сердечно-сосудистые заболевания. Анализируются клинические последствия влияния НАЖБП на сердце и сосуды: атеросклероз, ремоделирование миокарда, нарушения ритма и проводимости, хроническая сердечная недостаточность.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, коморбидность, ремоделирование миокарда

Summary

In recent years, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has been associated with metabolic syndrome (MetS) and is considered as one of its components. The mortality rate of patients with NAFLD is due not so much to the progression of liver damage as to cardiovascular complications. This review summarizes current data on possible pathophysiological mechanisms linking NAFLD and cardiovascular diseases. The article analyzes the clinical effects of NAFLD on the heart and blood vessels: atherosclerosis, myocardial remodeling, rhythm and conduction disorders, and chronic heart failure.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease; cardiovascular disease; metabolic syndrome (MetS), comorbidities; myocardial remodeling

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) до настоящего времени остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности в мире [1,2]. Показано, что лечение ССЗ во многих случаях начинается на стадии появления стенокардии, развития острого коронарного синдрома, инсульта, клинически выраженной хронической сердечной недостаточности (ХСН) III/IV функционального класса или симптомного поражения периферических сосудов [3]. Учитывая медицинскую и социальную значимость ССЗ, в конце 20 века возникла насущная необходимость разработки более эффективной стратегии их профилактики. Это обусловило появление понятия метаболического синдрома (МС) в результате попытки объединения совокупности факторов риска (ожирение, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, артериальная гипертензия), определяющих прогноз кардиоваскулярной патологии.

Российские клинические рекомендации по коморбидной патологии подчеркивают, что МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые приводят к нарушениям углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальной гипертензии [4]. Распространенность МС в разных популяциях колеблется от 5 до 45%, что позволяет говорить о МС как о пандемии XXI века [5, 6].

В Российской Федерации наличие МС считается достоверным при сочетании основного (абдоминального ожирения) с двумя дополнительными (артериальная гипертензия, повышение уровня триглицеридов, снижение концентрации ХС ЛВП, повышение концентрации ХС ЛНП, гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе) факторами. Помимо основных критериев МС предложен целый ряд постоянно дополняющихся состояний, к которым относят нарушения гемостаза, гиперурикемию, микроальбуминурию, синдром поликистозных яичников, синдром обструктивного ночного апноэ (СОАС), эндотелиальную дисфункцию, повышение провоспалительных факторов и др. Во многих странах мира в качестве важного компонента МС рассматривается неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), тесно связанная с ожирением, дислипидемией, сахарным диабетом типа 2 и другими факторами риска, входящими в МС [7]. Обращает на себя внимание параллелизм в распространении НАЖБП и МС. Показано, что распространенность НАЖБП повышается по мере увеличения числа компонентов МС [8].

Установлено, что МС в 3 раза увеличивает вероятность возникновения ССЗ, в 2 раза риск смерти от них, в 1,5 раза – общую смертность [9, 10]. Результаты 20 проспективных когортных исследований свидетельствуют, что МС ассоциировался с более высоким риском смертности от всех причин [относительный риск (ОР) 1,23; 95% доверительный интервал (Ди) 1,15–1,32; $I = 55,9\%$] и смертности от ССЗ (ОР 1,24; 95% Ди 1,11–1,39; $I = 58,1\%$). При оценке риска смертности от всех причин среди отдельных компонентов МС наиболее существенную роль играли более высокие значения окружности талии или индекса массы тела (ОР 0,94; 95% Ди 0,88–1,00),

более высокий уровень глюкозы крови (ОР 1,19; 95% Ди 1,05–1,34) и более низкое содержание холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (ОР 1,11; 95% Ди 1,02–1,21) [11].

Несмотря на достигнутые успехи в понимании основных патофизиологических звеньев развития сердечно-сосудистых последствий МС, конкретные механизмы «перехода» от факторов риска, входящих в МС, до прогрессирования кардиальной патологии, окончательно не известны. Целью настоящего обзора явилось освещение современных знаний о потенциальной роли изменений в печени как основополагающих факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний на фоне МС.

Доказано, что у пациентов с МС наличие НАЖБП независимо от других предикторов и проявлений МС приводит к двукратному увеличению риска кардиоваскулярной патологии [12], определяющим фактором которого является инсулинорезистентность (ИР). По сравнению с общей популяцией у больных с НАЖБП отмечается повышение общей смертности, преимущественно за счет кардиоваскулярных заболеваний [13]. Имеются также указания на увеличение фатальных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с НАЖБП по мере утяжеления ее гистологических форм. Показано, что 3–4 стадия фиброза печени при НАЖБП, независимо от ее активности, ассоциирована с более высокой смертностью [14].

Патогенез поражения сердца и сосудов на фоне НАЖБП окончательно неясен. В последнее время связь НАЖБП с ССЗ рассматривают через призму ИР, хронического системного воспаления (ХСВ), кишечного дисбиоза, эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и многих других патофизиологических звеньев. Предполагают, что эти механизмы могут быть обусловлены как генетическими, так и эпигенетическими изменениями [15, 16, 17].

Известно, что печень является ключевым органом метаболизма, играющего значимую роль в активации ХСВ посредством секреции различных воспалительных факторов, хемокинов, цитокинов, которые, попадая в системную циркуляцию, способствуют возникновению кардиоваскулярной патологии через инициацию эндотелиальной дисфункции, развитие атеросклеротических бляшек, нарушение сосудистого тонуса и коагуляции.

Установлено, что риск сердечно-сосудистых заболеваний на фоне НАЖБП обусловлен увеличением уровня в сыворотке крови фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкина-6 (ИЛ-6), хемокина CCL3, молекулы клеточной адгезии sICAM-1, С-реактивного белка (СРБ), а также повышением тканевой экспрессии ФНО- α , ИЛ-6, хемокина CXCL [18, 19]. С нарастанием ХСВ, ИР и степени тяжести НАЖБП связывают ухудшение кардиометаболических исходов.

Предполагают, что в основе связи НАЖБП с ССЗ может лежать процесс оксидативного стресса, сопровождающийся изменением активности свободных радикалов и антиоксидантов в результате усиленного высвобождения ФНО- α , ИЛ-6, СРБ и других провоспалительных факторов.

В настоящее время получены неоспоримые доказательства ассоциации НАЖБП, МС,

кардиоваскулярной патологии с ИР, представляющей собой аномальную реакцию клеток на инсулин, при которой нарушается способность инсулина стимулировать захват глюкозы клетками-мишенями и снижать ее концентрацию в крови с последующим компенсаторным развитием гиперинсулиемии. Считают, что патогенез НАЖБП, связанный с ИР, обусловлен изменением метаболизма глюкозы, жирных кислот и липопротеинов. Предполагают, что «переход» от ИР к кардиоваскулярной патологии реализуется посредством активации ХСВ, изменения содержания адипокинов, накопления в органах эктопического жира [20].

Увеличение сердечно-сосудистого риска на фоне НАЖБП связывают также с наличием атерогенного липидного спектра крови (высокий уровень триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой и очень низкой плотности, аполипопротеина В100, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности) [21]. Кроме того, в некоторых исследованиях было продемонстрировано, что у пациентов с НАЖБП стимулирование атерогенеза и повышение риска возникновения ССЗ может определяться постпрандиальной гиперлипидемией, характеризующейся в дополнение к длительно существующей гипертриглицеридемии повышением хиломикронов, богатых остатками триглицеридов [22, 23]. Имеются доказательства, что дислипидемия при НАЖБП обладает более существенным атерогенным потенциалом с высоким уровнем ЛПНП, низким содержанием ЛПВП и выраженной триглицеридемией. В ряде исследований было продемонстрировано наличие положительной корреляции между показателями липидного спектра, тяжестью гистологического поражения печени и степенью ее воспалительных изменений [24, 25].

В настоящее время, в качестве одного из звеньев патогенеза кардиоваскулярной патологии на фоне НАЖБП рассматривается дисбаланс циркулирующих и тканевых уровней адипокинов – гормонов, вырабатываемых жировой тканью и оказывающих непосредственное влияние на сосудистую стенку паракринным путем или через влияние на функцию эндотелия. Результаты ряда исследований свидетельствуют, что при МС и НАЖБП происходит снижение концентрации циркулирующего адипонектина и повышение содержания лептина [26]. Продemonстрировано, что несколько адипокинов (оментин, апелин, адипонектин) обладают противовоспалительными и кардиопротективными свойствами. Однако, с другой стороны, было установлено, что лептин, висфатин, резистин и адипоцит-связывающий жирные кислоты белок обладают провоспалительными эффектами, повышая риск развития ССЗ [27].

К одному из основных механизмов повышения сердечно-сосудистого риска у пациентов с НАЖБП относят также развитие системного микрососудистого повреждения [28]. Помимо стимуляции липогенеза НАЖБП способствует увеличению жесткости артерий [29] и развитию артериальной гипертензии [30].

В последние годы патогенез кардиоваскулярной патологии на фоне НАЖБП связывают

с изменениями микробно-тканевого комплекса кишечника [31]. Было показано, что нарушения проницаемости кишечной стенки, качественно и количественного состава микробиоты кишечника, ее метаболитов способствуют инициации и прогрессированию сердечно-сосудистой патологии [32, 33, 34] посредством как прямого участия в процессах атеротромбоза, так и через активацию ХСВ, влияние на ИР и ожирение [35, 36]. Патофизиологические механизмы, связывающие нарушения МТКК, НАЖБП и ССЗ до конца не изучены. Значимая роль в их реализации отводится повышению синтеза вторичных желчных кислот, триметиламину, п-крезолу, индолу и другим микробиото-зависимым метаболитам, определяющим, наряду с традиционными факторами риска, клинические исходы ССЗ [37, 38].

Результаты ряда исследований свидетельствуют, что риск развития ССЗ при НАЖБП может быть обусловлен генетически. Установлено, что мутация rs738409 в гене пататин-подобного фосфолипазного домена 3 (PNPLA3), кодирующем белок адипонутрин, связана с тяжестью НАЖБП, метаболизмом триглицеридов и эндотелиальной дисфункцией, что приводит к прогрессированию атеросклеротического поражения сосудов [39, 40]. Другая мутация в гене TM6SF2, кодирующем трансмембранный белок 6 суперсемейства-2, способствующая задержке триглицеридов и холестерина в печени, с одной стороны, предрасполагает к НАЖБП и фиброзу печени, с другой – обладает кардиопротективными эффектами за счет снижения уровня секреции ЛПОНП и концентрации триглицеридов в сыворотке крови [41]. Данные ряда исследований свидетельствуют, что мутации генов, кодирующих рецепторы адипонектина и лептина, связаны не только с более тяжелым поражением печени, но и с выраженными метаболическими нарушениями (дислипидемия, сахарный диабет), предрасполагающими к развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний [42, 43].

По современным представлениям, в развитии МС и кардиоваскулярной патологии большое значение отводится висцеральной жировой ткани (ВЖТ), являющейся источником провоспалительных и протромботических цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α - (α -ФНО), интерлейкины-1 и -6 (ИЛ-1, ИЛ-6), моноцитарный хемоаттрактантный белок (MCP-1), резистин и других биологически активных веществ [44]. С увеличением массы ВЖТ ассоциированы ИР, нарушения толерантности к глюкозе, дислипидемия [45, 46]. Исследованиями последних лет было показано существование взаимосвязи между отложением жира в сердце (эпикардальная и перикардальная жировая ткань) и печени. Установлены корреляции между выраженностью кардиального и печеночного стеатоза [47]. Доказана связь между висцеральным ожирением, НАЖБП, эктопическим накоплением жира в сердце и повышением кардиоваскулярного риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [48].

В настоящее время имеются неоспоримые свидетельства роли НАЖБП в патогенезе различных форм кардиоваскулярной патологии. НАЖБП

способствует развитию ремоделирования сердца и прогрессированию хронической сердечной недостаточности (ХСН) [49]. Обнаружена связь НАЖБП с субклиническим ремоделированием миокарда и его дисфункцией независимо от наличия традиционных факторов риска сердечной недостаточности, в том числе артериальной гипертензии, дислипидемии, сахарного диабета 2 типа и ожирения [50]. В исследовании с включением 308 пациентов показано, что тяжелые формы НАЖБП сопровождаются повышением смертности. Установлено, что степень гепатоза и печеночного фиброза ассоциирована с увеличением объема левого предсердия, диастолической дисфункцией левого желудочка, что может быть обусловлено снижением поглощения глюкозы миокардом [51]. У пациентов с ХСН и НАЖБП выявлены более значимые изменения структурно-геометрических и функциональных показателей левого желудочка. S. Petta et al. [52] выявили связь тяжелого фиброза печени с толщиной задней стенки ЛЖ в диастолу, массой миокарда ЛЖ, относительной толщиной стенки ЛЖ, объемом левого предсердия, а также фракцией выброса ЛЖ. Таким образом, можно резюмировать, что при НАЖБП выявляются признаки диастолической дисфункции ЛЖ, коррелирующие со степенью тяжести морфофункциональных нарушений в печени. Необходимо отметить, что структурные изменения в миокарде у пациентов с НАЖБП регистрируются ранее появления портальной гипертензии, что позволяет утверждать, что они не связаны с изменением печеночной гемодинамики [53]. Считается, что ремоделирование миокарда, приводящее к развитию ХСН, обусловлено нарушением нейрогуморальной регуляции молекулярно-генетических, клеточных и тканевых процессов, определяющих структурный гомеостаз сердечной мышцы, а также ее субстратного метаболизма. Имеются доказательства, что тяжелый печеночный фиброз является единственным независимым предиктором нарушений резерва коронарного кровотока [54].

В ряде работ установлено, что МС способствует развитию различных нарушений ритма и проводимости [55,56]. Показано, что существует взаимосвязь между НАЖБП и фибрилляцией предсердий (ФП). Метаанализ с участием 2-х поперечных и 3-х когортных исследований с включением 238129 человек обнаружил у пациентов с НАЖБП более высокий риск ФП по сравнению с лицами без заболеваний печени [57]. Результаты работы G. Targher et al. также свидетельствуют, что НАЖБП в 5 раз повышает риск развития ФП независимо от наличия признаков МС и других факторов риска [58], особенно у лиц среднего и пожилого возраста [59, 60]. Связь НАЖБП и ФП была подтверждена еще в одном большом исследовании [61], в котором было продемонстрировано увеличение распространенности ФП у пациентов со стеатозом печени и повышенным уровнем печеночных ферментов. Патогенетические механизмы связи НАЖБП и ФП окончательно неясны. Предполагают, что НАЖБП приводит к структурному и электрическому ремоделированию предсердий, обусловленному действием провоспалительных, прокоагулянтных

и профиброгенных факторов. Имеются также сведения, что определенную роль в связи НАЖБП и ФП могут играть изменения левого желудочка и гиперурикемия [62].

Кроме того, у пациентов с НАЖБП выявлена более высокая распространенность желудочковых нарушений ритма сердца. В ретроспективном исследовании с участием 330 больных сахарным диабетом 2 типа впервые представлена корреляция НАЖБП с желудочковой экстрасистолой (более 30 жэ/ч), а также неустойчивой желудочковой тахикардией. Установлено, что НАЖБП в 3,5 раза повышается риск развития желудочковых аритмий независимо от возраста, пола, ИМТ, курения, применяемых лекарственных средств, ФВ ЛЖ, наличия гипертензии, ишемической болезни сердца (ИБС), пороков сердца, хронической болезни почек, хронической обструктивной болезни легких, патологии щитовидной железы [63]. Обнаружена независимая связь НАЖБП с удлинением интервала QT – предиктора инициации желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти [64]. На когорте, состоящей из 31 116 пациентов, C. Hung et al. продемонстрировали повышение риска удлинения интервала QT на фоне НАЖБП вне зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа [65].

НАЖБП ассоциируется также с увеличением риска возникновения сердечных блокад. В исследовании с включением 751 пациента с сахарным диабетом 2 типа было показано более значимое распространение атриовентрикулярных блокад различных градаций, полных блокад левой и правой ножек пучка Гиса, переднего и заднего левого гемиблока при поражении печени [66]. Причем 3-х кратное повышение риска развития блокад у пациентов с НАЖБП наблюдалось даже с учетом коррективки на пол, возраст, наличие ИБС, микрососудистых осложнений, степень артериальной гипертензии, HbA1c, применяемые лекарственные средства. Установлено, что появление нарушений проводимости у пациентов с НАЖБП является независимым прогностическим фактором ССЗ и смертности от всех причин [67].

В настоящее время не вызывает сомнения роль НАЖБП в патогенезе атеросклероза. Обнаружена связь между НАЖБП и увеличением толщины интимы сонных артерий – показателя, служащего для оценки атеросклероза и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у бессимптомных пациентов. Установлено, что у больных с НАЖБП вероятность выявления атеросклеротических бляшек в каротидных артериях увеличивается в 3,7 раза [68]. НАЖБП также ассоциирована с повышением значения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса – параметра артериальной жесткости, являющегося новым предиктором риска кардиоваскулярных осложнений [69]. У пациентов с НАЖБП отмечается возрастание кальцификации коронарных артерий, нарушение вазодилатации и увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий [70]. В недавнем метаанализе 12 исследований (42410 человек) установлена корреляция между НАЖБП и более высоким уровнем кальция в коронарных артериях [71]. Известно, что кальцификация коронарных

Рисунок 1.

Потенциальные патофизиологические механизмы, связывающие НАЖБП с кардиоваскулярной патологией (адаптировано из Ismaiel A, Dumitraşcu DL., 2019; ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ТГ – триглицериды, ХСВ – хроническое системное воспаление, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ФНО-α – фактор некроза опухоли-α, СРБ – С-реактивный белок, ХСН – хроническая сердечная недостаточность)

артерий является независимым фактором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Y. Chang et al. выявили ассоциацию НАЖБП с индексом коронарного кальция (ИКК) [72]. Однако наличие сильной корреляции НАЖБП с ИКК не всегда свидетельствует о риске развития ИБС, что было продемонстрировано M. K. Kim et al. при обследовании женщин в постменопаузе [73]. В исследовании с участием 612 пациентов показано, что НАЖБП была ассоциирована с ожирением и наличием более чем в 50% случаев стеноза хотя бы одной коронарной артерии [74]. Необходимо отметить, что степень выраженности изменений толщины интимы/медиа сонных артерий, коронарного атеросклероза, кальцификации аортального клапана, а также эндотелиальной дисфункции коррелирует с тяжестью морфологических изменений в печени [75].

В ряде работ получены результаты, указывающие на существование связи между гамма-глутамилтранспептидазой (ГГТП), одного из основных маркеров НАЖБП, и сердечно-сосудистыми заболеваниями [76]. Наличие ГГТП в атеросклеротиче-

ских бляшках позволяет предположить ее значение в их развитии за счет индукции процессов окислительного стресса [77].

Таким образом, НАЖБП через многочисленные патогенетические звенья приводит к возникновению и прогрессированию патологии сердца и сосудов (рис. 1). Резюмируя данные настоящего обзора, можно констатировать существование сильной взаимосвязи между НАЖБП и сердечно-сосудистыми нарушениями, способствующей увеличению сердечно-сосудистой смертности. НАЖБП является независимым фактором развития субклинического атеросклероза, ИБС, артериальной гипертензии, кардиального ремоделирования, аритмий и ХСН. Патофизиологические механизмы влияния НАЖБП на возникновение сердечно-сосудистых заболеваний до конца неясны. Тем не менее, результаты современных исследований делают необходимым у пациентов с НАЖБП проводить раннюю оценку сердечно-сосудистого риска. С другой стороны, лечение кардиоваскулярных заболеваний должно осуществляться с учетом имеющейся у больных патологии печени.

Литература | References

1. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, et al. Cardiovascular disease in Europe—epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015; 36:2696–705.
2. Mensah GA, Roth GA, Sampson UK, et al. Mortality from cardiovascular diseases in sub-Saharan Africa, 1990–2013: a systematic analysis of data from the Global Burden of Disease Study 2013. *Cardiovasc J Afr* 2015; 26 Suppl 1: S6–10.
3. Leong DP, Joseph PG, McKee M, et al. Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 2: Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2017;121(6):695–710.
4. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5–66. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>.
Oganov R. G., Simanenkova V. I., Bakulin I. G., et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):5–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>
5. Ansarimoghaddam A, Adineh HA, Zareban I, Iranpour S, HosseiniZadeh A, Kh F. Prevalence of metabolic syndrome in Middle-East countries: Meta-analysis of cross-sectional studies. *Diabetes Metab Syndr*. 2018;12(2):195–201.
6. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(2):12.
7. Yang S, Kwak S, Lee JH, Kang S, Lee SP. Nonalcoholic fatty liver disease is an early predictor of metabolic diseases in a metabolically healthy population. *PLoS One*. 2019;14(11): e0224626.
8. Caballeria L.L., Auladell A. M., Toran P. et al. Prevalence and factors associated with the presence of non alcoholic fatty liver disease in an apparently healthy adult population in primary care units. *BMC Gastroenterology*. 2007. Vol. 7, 41 P.
9. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(4):629–636.
10. Mozaffary A, Bozorgmanesh M, Sheikholeslami F, et al. Added value of different metabolic syndrome definitions for predicting cardiovascular disease and mortality events among elderly population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:853–8.
11. Ju SY, Lee JY, Kim DH. Association of metabolic syndrome and its components with all-cause and cardiovascular mortality in the elderly: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(45): e8491.
12. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84.
13. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *J Hepatol*. 2019;70(3):531–544.
14. Ekstedt, M.; Hagström, H.; Nasr, P.; Fredrikson, M.; Stål, P.; Kechagias, S.; Hultcrantz, R. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015, 61, 1547–1554.
15. Liu YL, Reeves HL, Burt AD, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun*. 2014;5:4309.
16. Anstee QM, Day CP. The Genetics of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Spotlight on PNPLA3 and TM6SF2. *Semin Liver Dis*. 2015;35(3):270–290.
17. Kahali B, Liu YL, Daly AK, Day CP, Anstee QM, Speliotes EK. TM6SF2: catch-22 in the fight against non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease?. *Gastroenterology*. 2015;148(4):679–684.
18. Francque SM, van der Graaff D, Kwanten WJ. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. *J Hepatol*. 2016;65(2):425–443.
19. Buckley AJ, Thomas EL, Lessan N, Trovato FM, Trovato GM, Taylor-Robinson SD. Non-alcoholic fatty liver disease: Relationship with cardiovascular risk markers and clinical endpoints. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;144:144–152.
20. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65(8):1038–1048.
21. Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients*. 2013;5(5):1544–1560.
22. Kolovou GD, Watts GF, Mikhailidis DP, et al. Postprandial Hypertriglyceridaemia Revisited in the Era of Non-Fasting Lipid Profile Testing: A 2019 Expert Panel Statement, Narrative Review. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(5):515–537.
23. Pappas C, Kandaraki EA, Tsirona S, Kountouras D, Kassi G, Diamanti-Kandarakis E. Postprandial dys-metabolism: Too early or too late?. *Hormones (Athens)*. 2016;15(3):321–344.
24. Alkhouri N, Tamimi TA, Yerian L, Lopez R, Zein NN, Feldstein AE. The inflamed liver and atherosclerosis: a link between histologic severity of nonalcoholic fatty liver disease and increased cardiovascular risk. *Dig Dis Sci*. 2010;55(9):2644–2650.
25. Tana C, Ballestri S, Ricci F, et al. Cardiovascular Risk in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(17):3104.
26. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Adipokines in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2016;65(8):1062–1079.
27. Shi J, Fan J, Su Q, Yang Z. Cytokines and Abnormal Glucose and Lipid Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:703.
28. Pereira ENGDS, Silveiras RR, Flores EEI, et al. Hepatic microvascular dysfunction and increased advanced glycation end products are components of non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2017;12(6): e0179654.
29. Jaruvongvanich V, Chenbhanich J, Sanguankee A, Rattanawong P, Wijarnpreecha K, Upala S. Increased arterial stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(9): e28–e35.
30. Steen H.; Demir, M.; Lang, S.; Schulte, S.; Töx, U. High rate of undetected arterial hypertension in patients with non-alcoholic steatohepatitis (Nash): PP.34.356. *J. Hypertens*. 2010, 28, e557.
31. Sanduzzi Zamparelli M, Compare D, Coccoli P, et al. The Metabolic Role of Gut Microbiota in the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2016;17(8):1225.

32. Ismaiel A, Dumitraşcu DL. Cardiovascular Risk in Fatty Liver Disease: The Liver-Heart Axis-Literature Review. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:202.
33. Zhang Y, Xu J, Wang X, Ren X, Liu Y. Changes of intestinal bacterial microbiota in coronary heart disease complicated with nonalcoholic fatty liver disease. *BMC Genomics*. 2019;20(1):862.
34. Vlasov AA, Salikova SP, Grinevich VB, Bystrova OV, Osipov GA, Meshkova ME. Gut Microbiota and Systemic Inflammation in Patients With Chronic Heart Failure. *Kardiologiia*. 2020;60(5):859.
35. Lim S, Taskinen MR, Borén J. Crosstalk between non-alcoholic fatty liver disease and cardiometabolic syndrome. *Obes Rev*. 2019;20(4):599–611.
36. Xanthopoulos A, Starling RC, Kitai T, Triposkiadis F. Heart Failure and Liver Disease: Cardiohepatic Interactions. *JACC Heart Fail*. 2019;7(2):87–97.
37. Chen YM, Liu Y, Zhou RF, et al. Associations of gut-flora-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide, betaine and choline with non-alcoholic fatty liver disease in adults. *Sci Rep*. 2016;6:19076.
38. Stefan N, Häring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(4):313–324.
39. Dongiovanni P, Romeo S, Valenti L. Genetic Factors in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver and Steatohepatitis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:460190.
40. Dai G, Liu P, Li X, Zhou X, He S. Association between PNPLA3 rs738409 polymorphism and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) susceptibility and severity: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(7):e14324.
41. Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol*. 2018;68(2):268–279.
42. Wang C, Gong J, Wu H. Development of gene polymorphisms in mediators of nonalcoholic fatty liver disease. *Biomed Rep*. 2017;7(2):95–104.
43. Jain V, Kumar A, Ahmad N, et al. Genetic polymorphisms associated with obesity and non-alcoholic fatty liver disease in Asian Indian adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;32(7):749–758.
44. Villasante Fricke AC, Iacobellis G. Epicardial Adipose Tissue: Clinical Biomarker of Cardio-Metabolic Risk. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):5989.
45. Caprio S, Perry R, Kursawe R. Adolescent Obesity and Insulin Resistance: Roles of Ectopic Fat Accumulation and Adipose Inflammation. *Gastroenterology*. 2017;152(7):1638–1646.
46. Zafar U, Khaliq S, Ahmad HU, Manzoor S, Lone KP. Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links. *Hormones (Athens)*. 2018;17(3):299–313.
47. Liu B, Li Y, Li Y, et al. Association of epicardial adipose tissue with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Hepatol Int*. 2019;13(6):757–765.
48. Meng X, Wang W, Zhang K, et al. Epicardial adipose tissue volume is associated with non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk factors in the general population. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:1499–1506.
49. Hallsworth K, Hollingsworth KG, Thoma C, et al. Cardiac structure and function are altered in adults with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013;58(4):757–762.
50. VanWagner LB, Wilcox JE, Colangelo LA, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: A population-based study. *Hepatology*. 2015;62(3):773–783.
51. Lee YH, Kim KJ, Yoo ME, et al. Association of non-alcoholic steatohepatitis with subclinical myocardial dysfunction in non-cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2018;68(4):764–772.
52. Petta S, Argano C, Colomba D, et al. Epicardial fat, cardiac geometry and cardiac function in patients with non-alcoholic fatty liver disease: association with the severity of liver disease. *J Hepatol*. 2015;62(4):928–933.
53. Wannamethee SG, Whincup PH, Shaper AG, Lennon L, Sattar N. Γ -glutamyltransferase, hepatic enzymes, and risk of incident heart failure in older men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(3):830–835.
54. Yilmaz Y, Kurt R, Yonal O, et al. Coronary flow reserve is impaired in patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver fibrosis. *Atherosclerosis*. 2010;211(1):182–186.
55. De Sensi F, Costantino S, Limbruno U, Paneni F. Atrial fibrillation in the cardiometabolic patient. *Minerva Med*. 2019;110(2):157–167.
56. Georgakopoulos C, Vlachopoulos C, Lazaros G, Tousoulis D. Biomarkers of Atrial Fibrillation in Metabolic Syndrome. *Curr Med Chem*. 2019;26(5):898–908.
57. Wijarnpreecha K, Boonpheng B, Thongprayoon C, Jaruvongvanich V, Ungprasert P. The association between non-alcoholic fatty liver disease and atrial fibrillation: A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2017;41(5):525–532.
58. Targher G, Valbusa F, Bonapace S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2013;8(2):e57183.
59. 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.
60. Zhang Y, Li P, Miao M, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated with Increased Atrial Fibrillation Risk in an Elderly Chinese Population: A Cross-Sectional Study. *Biomed Res Int*. 2018;2018:5628749.
61. Markus MR, Meffert PJ, Baumeister SE, et al. Association between hepatic steatosis and serum liver enzyme levels with atrial fibrillation in the general population: The Study of Health in Pomerania (SHIP). *Atherosclerosis*. 2016;245:123–131.
62. Mantovani A. NAFLD and risk of cardiac arrhythmias: Is hyperuricemia a neglected pathogenic mechanism?. *Dig Liver Dis*. 2018;50(5):518–520.
63. Mantovani A, Rigamonti A, Bonapace S, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With Ventricular Arrhythmias in Patients With Type 2 Diabetes Referred for Clinically Indicated 24-Hour Holter Monitoring. *Diabetes Care*. 2016;39(8):1416–1423.
64. Targher G, Valbusa F, Bonapace S, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with QTc interval in patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(6):663–669.
65. Hung CS, Tseng PH, Tu CH, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With QT Prolongation in the General Population. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(7):e001820.
66. Mantovani A, Rigolon R, Pichiri I, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an increased risk of

- heart block in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2017;12(10): e0185459.
67. Ozveren O, Dogdu O, Sengul C, et al. Deterioration of heart rate recovery index in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Med Sci Monit*. 2014;20:1539–1543.
68. Cai J, Zhang S, Huang W. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid atherosclerosis: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(5):7673–7678.
69. Chung GE, Choi SY, Kim D, et al. Nonalcoholic fatty liver disease as a risk factor of arterial stiffness measured by the cardioankle vascular index. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(12): e654.
70. Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care?. *Atherosclerosis*. 2013;230(2):258–267.
71. Kapuria D, Takyar VK, Etzion O, Surana P, O'Keefe JH, Koh C. Association of Hepatic Steatosis With Subclinical Atherosclerosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatol Commun*. 2018;2(8):873–883. Published 2018 Jul 6.
72. Chang Y, Ryu S, Sung KC, et al. Alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease and associations with coronary artery calcification: evidence from the Kangbuk Samsung Health Study. *Gut*. 2019;68(9):1667–1675.
73. Kim MK, Ahn CW, Nam JS, Kang S, Park JS, Kim KR. Association between nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery calcification in postmenopausal women. *Menopause*. 2015;22(12):1323–1327.
74. Wong VW, Wong GL, Yip GW, et al. Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2011;60(12):1721–1727.
75. Bhatia LS, Curzen NP, Calder PC, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor?. *Eur Heart J*. 2012;33(10):1190–1200.
76. Kunutsor SK, Apekey TA, Khan H. Liver enzymes and risk of cardiovascular disease in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Atherosclerosis*. 2014;236(1):7–17.
77. Koenig G, Seneff S. Gamma-Glutamyltransferase: A Predictive Biomarker of Cellular Antioxidant Inadequacy and Disease Risk. *Dis Markers*. 2015;2015:818570.