

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-22-34>

Неалкогольная жировая болезнь печени как независимый фактор кардиометаболического риска сердечно-сосудистых заболеваний

Гарбузенко Д. В., Белов Д. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 454092, Российская Федерация, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

Для цитирования: Гарбузенко Д. В., Белов Д. В. Неалкогольная жировая болезнь печени как независимый фактор кардиометаболического риска сердечно-сосудистых заболеваний. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;194(10): 22–34. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-22-34

✉ Для переписки:

**Белов
Дмитрий Владимирович**
belof20@ya.ru

Гарбузенко Дмитрий Викторович, д.м.н., профессор, профессор кафедры Факультетской хирургии; *ORCID: 0000-0001-9809-8015*

Белов Дмитрий Владимирович, к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии; *ORCID: 0000-0003-4985-9716*

Резюме

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — это актуальная проблема общественного здравоохранения, затрагивающая до трети взрослого населения планеты. Основными причинами свойственной ей высокой смертности являются сердечно-сосудистые заболевания. Они обусловлены характерными для НАЖБП субклиническим атеросклерозом, венозными тромбозами, функциональными и структурными нарушениями миокарда, кальцификацией клапанов сердца, нарушением сердечного ритма и проводимости. При этом, НАЖБП может служить независимым фактором кардиометаболического риска их развития, что связано с атерогенной дислипидемией, а также высвобождением многочисленных провоспалительных медиаторов как из патологически изменённой печени, так и вследствие системной эндотоксемии, которая является результатом нарушения кишечной микробиоты, сопровождающегося уменьшением кишечного микробного генного богатства, изменением её состава и функции с последующей бактериальной транслокацией. Учитывая, что большинство пациентов с НАЖБП умирают от сердечно-сосудистых осложнений, становится очевидным, что исключительно «печёночно-ориентированные» принципы их лечения не могут быть достаточными, а требуют мультидисциплинарного командного подхода с привлечением кардиологов, кардиохирургов и врачей других смежных специальностей.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, кардиометаболический риск, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатия, кальцификация клапанов сердца, аритмия сердца

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-22-34>

Non-alcoholic fatty liver disease as an independent factor of cardiometabolic risk of cardiovascular diseases

D.V. Garbuzenko, D.V. Belov

South Ural State Medical University, Vorovskogo str., 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

For citation: Garbuzenko D.V., Belov D.V. Non-alcoholic fatty liver disease as an independent factor of cardiometabolic risk of cardiovascular diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;194(10): 22–34. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-22-34

Dmitry V. Belov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Faculty Surgery;

ORCID: 0000-0001-9809-8015

Dmitry V. Garbuzenko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery;

ORCID: 0000-0003-4985-9716

✉ *Corresponding author:***Dmitry V. Belov**

belof20@ya.ru

Summary

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a pressing public health problem affecting up to a third of the world's adult population. The main reasons for its high mortality rate are cardiovascular diseases. They are caused by subclinical atherosclerosis characteristic of NAFLD, venous thromboembolic complications, functional and structural myocardial disorders, calcification of heart valves, heart rhythm and conduction disturbances. At the same time, NAFLD can serve as an independent factor of the cardiometabolic risk of their development, which is associated with atherogenic dyslipidemia, as well as the release of numerous pro-inflammatory mediators both from the pathologically altered liver and as a result of systemic endotoxemia, which is the result of disturbance of the intestinal microbiota, accompanied by a decrease in intestinal microbial gene richness, a change in its composition and function, followed by bacterial translocation. Considering that most patients with NAFLD die from cardiovascular complications, it becomes obvious that exclusively "liver-oriented" principles of their treatment cannot be sufficient, but require a multidisciplinary team approach involving cardiologists, cardiac surgeons and doctors of other related specialties.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, cardiometabolic risk, atherosclerosis, ischemic heart disease, cardiomyopathy, calcification of heart valves, cardiac arrhythmia

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является широко распространённым заболеванием: в среднем она встречается у 20–33% взрослого населения планеты. В 2007 г. частота выявления этой патологии в Российской Федерации составила 27,0%, а в 2014 г. – 37,1%, что сделало её лидером среди всех болезней печени [1]. В ближайшее десятилетие прогнозируется рост заболеваемости НАЖБП и, прежде всего, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), а также связанной с ней смертности [2]. Распространенность НАЖБП идет рука об руку с увеличением числа людей, страдающих ожирением и метаболическим синдромом. Из-за мульти-системного эффекта эта комбинация представляет собой реальную угрозу для их жизни и здоровья, при этом она во многом ответственна за высокую смертность как от осложнений, связанных с патологией печени, так и сердечно-сосудистых, онкологических и других заболеваний [3].

В настоящее время НАЖБП рассматривается как печёночное проявление метаболического синдрома, который присутствует у 36–67% страдающих

ей пациентов. Тесная связь с другими ассоциированными с ним заболеваниями, такими как патология сердца и сосудов, сахарный диабет II типа, гипертония, дислипидемия, ожирение, obstructive апноэ во сне и т.д., служит объединяющим фактором прогрессирования НАЖБП [4]. Действительно, в исследовании G. Marchesini и соавт. [5] 88% пациентов с НАСГ соответствовали критериям метаболического синдрома по сравнению с 53%, имеющими НАЖБП. Согласно материалам, представленным NASH CRN (от англ. Clinical Research Network – корпоративная сеть из восьми клинических центров и одного центра координации данных), наличие метаболического синдрома увеличивало вероятность гистологически подтвержденного НАСГ на 40% [6] и было независимо связано с увеличением общей смертности среди пациентов с НАЖБП по базе данных NHANES III [7]. При обследовании 765 пациентов с НАЖБП, измеренная посредством двухмерной эластографии сдвиговой волной жесткость печени была выше при наличии метаболической дисфункции, чем у её не

имеющих (7,7 против 6,8 кПа, $P = 0,0010$), также как и чувствительность для выявления значительного фиброза печени, определённого на основании показателей шкалы FIB-4 $\geq 1,3$ и двумерной эластографии сдвиговой волной $\geq 6,6$ кПа (93,9% против 73,0% соответственно) [8].

В основе патогенеза метаболического синдрома при НАЖБП лежит присущий ей хронический воспалительный статус, который помимо фиброгенеза печени сопровождается системным воспалением слабой степени, связанным с изменениями в подмножествах иммунных клеток и гуморальных факторов [9]. Являясь фундаментальными регуляторами метаболизма, их действие направлено на сохранение структурной и функциональной целостности органов. Хотя точная природа перекрестных помех между печенью и другими органами еще полностью не установлена, нельзя исключить, что вызванное НАЖБП «метаболическое воспаление», является двигателем, который управляет дисфункцией и гибелью клеток, а также патологическим ремоделированием в различных тканях организма [10].

Основными механизмами системного воспаления слабой степени при НАЖБП являются липотоксичность, окислительный стресс, стресс эндоплазматического ретикулума и изменения в микробиоте кишечника, которые находятся под влиянием лежащих в основе межиндивидуальных генетических и эпигенетических вариаций [11]. Их инициаторами могут служить диетические факторы. Так использование в пищу жирных кислот способствует системному воспалению слабой степени за счет прямого влияния на иммунные клетки, активацию Toll-подобных рецепторов (TLR) и цитокиновый каскад [12].

Распространение жировой ткани (особенно накопление висцерального жира в брюшной полости) из-за производства провоспалительных цитокинов является еще одним важным триггером системного воспаления слабой степени, при этом, отмечалось снижение повышенных сывороточных уровней интерлейкина (ИЛ)-6 и фактора некроза опухоли α (TNF- α) в адипоцитах у пациентов с ожирением после потери веса [13]. Следует отметить, что наличие висцерального ожирения также влияет на риск смерти при НАЖБП даже у лиц с нормальным индексом массы тела (ИМТ) [14]. Помимо брюшной полости скопления жира также могут встречаться, например, в миокардиальных, перикардиальных, эпикардиальных и периваскулярных депо. Эти эктопические жировые отложения выступают в качестве активного эндокринного и паракринного органа, который высвобождает различные провоспалительные и вазоактивные медиаторы, способные оказывать местные побочные эффекты, вызывающие структурные и функциональные нарушения миокарда [15].

Провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1, ИЛ-6 или TNF- α , являются «движущими силами» патологических процессов при НАЖБП [16]. Активация транскрипционного ядерного фактора NF- κ B и нижестоящих путей передачи воспалительных сигналов являются частью метаболического воспаления и инсулинорезистентности печени [17],

которую также регулирует лиганд рецептора активатора NF- κ B RANKL, известный как TNFSF11 [18].

Существует всё больше доказательств связи врожденной иммунной системы с обусловленным метаболическим воспалением клеточным стрессом. Вклад инфламмасом в метаболическую дисфункцию и НАЖБП был показан у мышей с нокаутным геном инфламмасы NLRP3. При кормлении их диетой с высоким содержанием жиров отмечалось улучшение инсулинорезистентности, сопровождающееся меньшим отложением жира в печени и небольшим размером адипоцитов жировой ткани [19]. Напротив, постоянная активация инфламмасы NLRP3 приводила к развитию НАСГ с выраженным воспалением и фиброзом печени [20], которые имели существенную редукцию после введения молекулярного ингибитора инфламмасы NLRP3 [21]. Важно отметить, что, индуцированный в гепатоцитах при активации инфламмасы NLRP3 пироптоз, приводящий к высвобождению медиаторов воспаления за пределами пироптотической клетки, считается основным механизмом распространения воспаления и дальнейшей передачи сигналов NOD-подобных рецепторов соседним клеткам в печени, таким как звездчатые клетки печени [22].

Помимо экспериментальных данных, результаты проведенных у больных с метаболическим синдромом клинических исследований показали причинную связь между ИЛ-1 β и ИЛ-18, как продуктов активации инфламмасом, и развитием метаболической дисрегуляции [23]. Например, степень выраженности инфламмасы NLRP3 в жировой ткани лиц с ожирением напрямую коррелировала с тяжестью сахарного диабета II типа [24].

Также важную роль играют субпопуляции Т-клеток, такие как НКТ-клетки, Т-хелперные лимфоциты (Th17) и регуляторные Т клетки (Treg). Хотя большинство вышеупомянутых клеточных типов способствуют формированию ассоциированного с НАЖБП фиброза печени и развитию метаболической дисрегуляции, некоторые, например, Treg, выполняют защитную функцию. Следует отметить, что роль отдельных популяций, в частности, дендритных клеток, остаётся спорной [25].

В систематическом обзоре и мета-анализе 85 исследований, который включал в общей сложности 8515431 больных, метаболический синдром встречался у 41% и 71% пациентов с НАЖБП и НАСГ соответственно, причём дислипидемия наблюдалась соответственно в 69,2% и 72,1% случаев, а гипертония – соответственно в 39,3% и 67,9% случаев. У имеющих сахарный диабет II типа распространенность НАЖБП, НАСГ и клинически значимого фиброза печени составила 57,8%, 65,1% и 15,1% соответственно [26].

В ретроспективном обсервационном когортном исследовании, проведенном R. Loomba и соавт. [27], были оценены факторы риска и сроки, связанные с прогрессированием заболевания и смертностью при НАЖБП. Оно включало 621253 пациентов, среди которых 71,1% имели только НАЖБП/НАСГ, а 28,9% – ассоциированный с НАЖБП цирроз печени. В целом, у 85,5% больных была выявлена гипертония, у 84,1% дислипидемия, у 68,7% сердечно-сосудистые заболевания и 55,5% сахарный диабет

II типа. За 8 лет наблюдения совокупный риск прогрессирования НАЖБП до цирроза печени и компенсированного цирроза печени до его декомпенсированной стадии составил 39% и 45%, соответственно. Независимые предикторы прогрессирования включали сердечно-сосудистые заболевания, почечную недостаточность, дислипидемию и сахарный диабет II типа. Кумулятивный риск смертности при НАЖБП, ассоциированного с ней цирроза печени, декомпенсированного цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы был 12,6%, 31,1%, 51,4% и 76,2% соответственно.

Действительно, для НАЖБП, и прежде всего НАСГ, характерны высокие показатели смертности. В двух крупных европейских исследованиях при средних сроках наблюдения 13,7 и 28 лет она составила 22% и 40%, соответственно, что на 37,5% и 69% выше, чем в общей популяции. Наиболее частыми её причинами были сердечно-сосудистые заболевания (от 30% до 61,5% случаев), внепеченочные злокачественные новообразования (от 19% до 28%) и патология печени (от 7,7% до 19%) [28,29]. В когорте из США при средних сроках наблюдения 18,5 лет общая смертность у пациентов с НАЖБП составила 59,5%, независимо от наличия НАСГ. Она была вызвана, главным образом, ишемической болезнью сердца (ИБС) (28,2%), внепеченочными злокачественными новообразованиями (17,9%) и патологией печени (15,4%). В последнем случае смертность оказалась значительно выше у пациентов с НАСГ по сравнению с другими заболеваниями печени (17,5% против 2,7%; $P \leq 0,0048$), а также у диабетиков, пожилых людей и больных с низким уровнем альбумина в начале исследования [30].

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее распространенной причиной смерти у пациентов с НАЖБП [31] и связаны с характерными для неё субклиническим атеросклерозом, атеросклерозом сонных артерий и венозными тромбоэмболическими осложнениями [32]. В мета-анализе, включающем 16 обсервационных исследований и в общей сложности 34043 взрослых людей, отмечалось, что при сроках наблюдения более 6,9 лет у пациентов с НАЖБП риск смертельных и/или нефатальных сердечно-сосудистых заболеваний был выше, чем без НАЖБП (OR 1,64, 95% ДИ: 1,26–2,13). Кроме того, пациенты с тяжелым течением НАЖБП имели больше шансов возникновения смертельных и/или нефатальных сердечно-сосудистых заболеваний (OR 2,58, 95% ДИ: 1,78–3,75) [33], хотя исключительная роль НАЖБП в их развитии продолжает обсуждаться [34].

Следует отметить, что в ранних работах смертность, в частности, от сердечно-сосудистых заболеваний при НАСГ анализировалась без акцента на фиброз печени. Тем не менее, его наличие подразумевалось и поэтому неудивительно, что НАСГ считался предиктором плохого исхода. Действительно, отсутствие перипортального фиброза при базовой биопсии печени имело 100%-ное отрицательное прогностическое значение для развития связанных с патологией печени осложнений [28]. В проспективном когортном исследовании, включающем 296 пациентов с НАЖБП и изначально не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний, после медианы

наблюдения 5,2 года они встретились у 26 из них (9,1%). При этом, наиболее важными их предикторами были верифицированные посредством биопсии тяжёлый фиброз и цирроз печени (F3–4), значение которых не утрачивало силу даже при многовариантном анализе (SHR (от англ. Sensible Heat Ratio) 2,86, 95% ДИ: 1,36–6,04) соответствующих ковариат, включая шкалы сердечно-сосудистого риска FRS (от англ. Framingham risk score) и ASCVD (от англ. Atherosclerotic Cardiovascular Disease) [35].

В Фрамингемском исследовании сердца оцененный посредством транзитной эластографии фиброз печени был связан с множеством факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая повышенную вероятность ожирения (OR 1,82, 95% ДИ: 1,35–2,47), метаболический синдром (OR 1,49, 95% ДИ: 1,10–2,01), сахарный диабет II типа (OR 2,67, 95% ДИ: 1,21–3,75), гипертонию (OR 1,52, 95% ДИ: 1,15–1,99) и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (OR 1,47, 95% ДИ: 1,09–1,98) с поправкой на возраст, пол, статус курения, количество употребляемого алкоголя в неделю, индекс физической активности, сыровоточный уровень аминотрансфераз и контролируемый параметр ультразвукового затухания [36].

Существует ряд специфических черт сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с НАЖБП. Во-первых, наличие множества факторов риска их развития с разной степенью адаптации, таких как ожирение, инсулинорезистентность, гипертония и дислипидемия [37]. Во-вторых, они наиболее вероятны при распространённом фиброзе печени [29]. Наконец, гетерогенность спектра этих расстройств, включая атеросклероз, ИБС (стенокардия, острый инфаркт миокарда, нарушения сердечного ритма, сердечная недостаточность), кардиомиопатию, кальцификацию клапанов сердца, заболевания периферических артерий и т.д.

Предложено несколько механизмов, в результате которых НАЖБП может способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Постоянное присутствие и образование новых провоспалительных цитокинов вызывает такие патологические состояния как атерогенез, кардиомиопатия, нарушение сердечного ритма и др. Действительно, системное воспаление слабой степени вовлечено во все стадии атерогенеза, при этом активация эндотелиальных клеток рекрутирует лейкоциты посредством экспрессии регулируемых провоспалительных цитокинами молекул адгезии [38]. Хемокины вызывают миграцию циркулирующих лейкоцитов, прежде всего моноцитов, в сосудистую интиму, где они созревают до макрофагов. Чрезмерное отложение холестерина в интиму сосудов может привести к осаждению кристаллов холестерина, которые активируют белок инфламасомы NLRP3, центральный нуклеотид-связывающий домен NACHT (NOD или NBD), богатый лейциновыми повторами (LRR) C-концевой домен и N-концевой пириновый домен (PYD), что приводит к высвобождению ИЛ-1 [39].

Установлено, что микробиом кишечника и связанные с ним метаболиты играют важную роль в генезе сердечно-сосудистых заболеваний при НАЖБП. Кишечные комменсалы превращают такие питательные вещества как холин или карнитин

в триметиламин, который метаболизируется в печени флавином монооксигеназами до триметиламин-N-оксида. Продукция триметиламин-N-оксида менее выражена у веганов/вегетарианцев, тогда как его образованию способствует обогащенная L-карнитином диета [40]. Снижение уровня триметиламин-N-оксида наблюдалось в течение 4 недель после прекращения длительного употребления красного мяса [41]. Многие исследования [42] и ряд мета-анализов [43] показали неблагоприятное влияние высоких значений циркулирующего триметиламин-N-оксида на исход сердечно-сосудистых заболеваний. Они также позволяли прогнозировать смертность у страдающих ими пациентов с сосуществующей патологией периферических артерий [44]. В добавок, пагубное действие триметиламин-N-оксида отмечалось у больных ишемическим инсультом [45]. Несмотря на небольшое количество исследований, изучающих роль триметиламин-N-оксида при НАЖБП, некоторые из них показали корреляцию его сывороточного уровня с тяжестью заболевания, в частности, вследствие сопутствующей патологии сердца и сосудов [46]. Из-за способности изменять передачу сигналов кальция в тромбоцитах триметиламин-N-оксид связан с повышенным тромбообразованием [47]. При этом, ингибиторы вырабатываемых триметиламин ферментов значительно снижали уровни триметиламин-N-оксида в плазме на срок до 3 дней и предотвращали вызванное диетой усиление реакции тромбоцитов и формирование тромбов [48]. В другом исследовании наблюдалась U-образная связь между сывороточными уровнями триметиламин-N-оксида и риском смерти у пациентов с рецидивирующим венозным тромбоэмболизмом [49].

Нередко присутствующая у пациентов с НАЖБП соматоформная вегетативная дисфункция сердца сама по себе может быть мощным фактором риска кардиальных осложнений и внезапной смерти. Например, в небольшом исследовании «случай-контроль» у не имеющих сахарного диабета

Атеросклероз

Долгое время НАЖБП не рассматривалась как вероятная причина атеросклероза, но считалась ценным индикатором ранних стадий его развития [56]. Действительно, Y. Chen и соавт. [57] после обследования 2550 пациентов с НАЖБП выявили положительную корреляцию между наличием у них выраженного фиброза печени (NFS >0,676) и толщиной интимы медиа общей сонной артерии (ТИМ ОСА), каротидными бляшками и скоростью пульсовой волны плечо-лодыжка (ba-PWV), взятых для оценки атеросклероза, независимо от традиционных кардиометаболических факторов риска и инсулинорезистентности. В результате, у пациентов с НАЖБП и выраженным фиброзом печени показатели ТИМ ОСА и ba-PWV оказались выше по сравнению с его не имеющими (ТИМ ОСА: 0,65 против 0,57 мм; ba-PWV: 1884 против 1535 см/с, оба $P < 0,0001$), так же как параметры гомеостаза по индексу инсулинорезистентности НОМА_IR (3,28 против 2,45, $P < 0,0001$).

Описанные за последние годы в хорошо спланированных и управляемых исследованиях общие

пациентов с гистологически подтвержденной нецирротической формой НАЖБП более часто наблюдались ранние признаки соматоформной вегетативной дисфункции сердца, проявляющиеся в виде ортостатической гипотензии, вазовагального обморока или относительной ночной гипотонии, по сравнению с контрольными лицами, подобранными по возрасту, полу и массе тела [50]. Аналогичные результаты были получены при обследовании почти 500 пациентов с НАЖБП без ИБС и сахарного диабета, у которых ранняя соматоформная вегетативная дисфункция сердца выражалась вариабельностью сердечного ритма при холтеровском мониторинговании [51]. Кроме того, в некоторых публикациях сообщалось о наличии у не имеющих цирроза печени пациентов с НАЖБП ослабленного восстановления сердечного ритма, еще одного неинвазивного индекса соматоформной вегетативной дисфункции сердца, связанного с повышенной кардиальной смертностью [52].

Вопреки теоретическим предпосылкам, а также экспериментальным и клиническим данным, роль НАЖБП как независимого фактора риска сердечно-сосудистых осложнений все еще остается дискуссионной [53]. Тем не менее, существует множество публикаций, которые показали взаимосвязь между этими патологическими состояниями [54]. Например, в проспективном исследовании, включающем 898 пациентов с НАЖБП, в течение среднего срока наблюдения 41,4 месяца сердечно-сосудистые осложнения встречались в 2 раза чаще, а при наличии фиброза печени в 4 раза чаще по сравнению с лицами из контрольной группы (HR 2,41, 95% ДИ: 1,06–5,47; $P = 0,036$). Риску их возникновения способствовали мужской пол, сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, метаболический синдром, выраженность фиброза печени более 2,67 баллов по шкале Fibrosis-4 (FIB-4) (HR 4,02, 95% ДИ: 1,21–13,38; $P = 0,023$), а также показатели шкалы NFS (от англ. NAFLD fibrosis score) >0,676 (HR 2,35, 95% ДИ: 1,05–5,27; $P = 0,038$) [55].

молекулярные механизмы НАЖБП, фиброза печени и атеросклероза предоставили очень ценные сведения, позволяющие по-новому взглянуть на взаимосвязь между этими патологическими состояниями [58].

Лежащее в основе атеросклероза повреждение эндотелия, также характерно для НАЖБП и особенно выражено при НАСГ [59]. Системное воспаление слабой степени усугубляет эти нарушения, изменяет тонус сосудов и усиливает дисфункцию тромбоцитов [60]. В результате воспаления у пациентов с НАЖБП повышаются уровни связанных с атеросклерозом TNF- α , ИЛ-6, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) и С-реактивного белка [61]. Кроме того, обнаруженное при НАЖБП высокое содержание в сыворотке матриксных металлопротеиназ может способствовать образованию атеросклеротических бляшек [62].

Характерная для НАЖБП инсулинорезистентность нарушает клеточный энергетический обмен и повреждает периферические ткани. Она способ-

ствует развитию гипергликемии, гиперинсулинемии, гиперлипидемии, повреждению эндотелиальных клеток и разрастанию гладкомышечных клеток сосудов. Важную роль в развитии атеросклероза при НАЖБП также играют дисфункция жировой ткани, перекисное окисление липидов и окислительный стресс. Повышение продукции эндогенного антагониста NOS асимметричного диметиларгинина приводит к снижению уровня NO. В то же время образовавшаяся воспалительная среда увеличивает потребление NO и ингибирует эндотелий-зависимую вазодилатацию, уменьшает эластичность кровеносных сосудов, нарушает апоптоз эндотелиальных клеток, способствует гиперплазии гладкомышечных клеток сосудов, содействует апоптозу макрофагов в атеросклеротических бляшках и индуцирует окисление липопротеинов низкой плотности путем перекисного окисления липидов. Секретируемый адипоцитами адипонектин улучшает печёночную и периферическую инсулинорезистентность, а также оказывает противовоспалительное и гепатопротективное действие. Подобный ему гормон жировой ткани висфатин при НАЖБП связан с факторами риска атеросклероза, включая эндотелиальную дисфункцию, пролиферацию эндотелия сосудов, воспаление и образование атеросклеротических бляшек [63].

Существует всё больше данных, показывающих связь НАЖБП с нарушением функции эндотелия, более высокой распространенностью бляшек высокого риска в коронарных артериях и субклиническим коронарным атеросклерозом, оцененным по толщине интимы медиа общей сонной артерии и кальцификации коронарных артерий, независимо от множества других факторов кардиометаболического риска [3].

В систематическом обзоре и мета-анализе 18 исследований была показана способность компьютерно-томографической (КТ) ангиографии коронарных артерий по специфическим характеристикам атеросклеротических бляшек дифференцировать риск будущих сердечно-сосудистых осложнений. Бляшки высокого риска определялись по меньшей мере одним из следующих признаков: некальцифицированная бляшка, наличие пятнистой кальцинированной бляшки или повышенный индекс ремоделирования. Результаты включенных исследований были объединены как OR или средневзвешенная разница (WMD) с 95% ДИ. У пациентов с острым коронарным синдромом было значительно более высокое число некальцифицированных и пятнистых кальцинированных бляшек по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией (OR 1,96, 95% ДИ: 1,47–2,60; P = 0,0001) и (OR 4,5, 95% ДИ: 2,98–6,83; P = 0,0001) соответственно. Общий объем пятнистых кальцинированных бляшек при остром коронарном синдроме был не

больше, чем при стабильной стенокардии (WMD 22,9, 95% ДИ: –22,1 до 67) мм³, P = 0,32, но объем некальцифицированных бляшек был значительно больше (WMD 28,8, 95% ДИ: 10,9–46,7) мм³, P = 0,002. Индекс ремоделирования был выше при остром коронарном синдроме по сравнению со стабильной стенокардией и поражениями, не связанными с острым коронарным синдромом: (WMD 0,48, 95% ДИ: 0,25–0,70; P = 0,0001) и (WMD 0,19, 95% ДИ: 0,07–0,30; P = 0,0001) соответственно. Ассоциированный риск будущего острого коронарного синдрома был значительно выше в группе бляшек высокого риска, чем в бляшках низкого риска (OR 12,1, 95% ДИ: 5,24–28,1; P = 0,0001). Таким образом, КТ ангиография коронарных артерий может неинвазивно выявлять коронарные бляшки высокого риска и предсказывать будущие неблагоприятные события, связанные с острым коронарным синдромом [64].

В исследовании S. V. Lee и соавт. [65] изучалось влияние НАЖБП на выявленный с помощью КТ ангиографии коронарных артерий субклинический коронарный атеросклероз в бессимптомной популяции пациентов, состоящей из 5121 человек. Все они не имели предшествующей истории ИБС или значительного потребления алкоголя. Диагноз НАЖБП основывался на данных ультразвукового исследования, кроме того рассчитывались шкала NFS и индекс ожирения печени (FLI, от англ. fatty liver index):

$$\text{Индекс FLI} = (e^{0,953 \times \log_e(\text{триглицериды})} + 0,139 \times (\text{ИМТ}) + 0,718 \times \log_e(\text{ГГТП}) + 0,053 \times (\text{окружность талии}) - 15,745) / (1 + e^{0,953 \times \log_e(\text{триглицериды})} + 0,139 \times (\text{ИМТ}) + 0,718 \times \log_e(\text{ГГТ}) + 0,053 \times (\text{окружность талии}) - 15,745) \times 100 \text{ [66].}$$

Связь между НАЖБП и субклиническим коронарным атеросклерозом была определена с помощью логистического регрессионного анализа. После поправки на сердечно-сосудистые факторы риска не было статистически значимых различий в скорректированных коэффициентах вероятности НАЖБП для кальцинированных бляшек (1,03, 95% ДИ: 0,89–1,20; P = 0,673) и смешанных бляшек (1,15, 95% ДИ: 0,93–1,42; P = 0,214). Однако скорректированные OR для каждого атеросклеротического бляшек (OR 1,18, 95% ДИ: 1,03–1,35; P = 0,016) и некальцифицированных бляшек (OR 1,27, 95% ДИ: 1,08–1,48; P = 0,003) оказались значительно выше при НАЖБП. Кроме того, имелась значительная корреляция между наличием некальцифицированных бляшек как с индексом FLI ≥ 30 (OR 1,37, 95% ДИ: 1,14–1,65; P = 0,001), так и шкалой NFS $\geq 1,455$ (OR 1,20, 95% ДИ 1,08–1,42; P = 0,030), что свидетельствует о связи НАЖБП и ассоциированного с ней фиброза печени с наличием выявленных с помощью КТ ангиографии некальцифицированных бляшек коронарных артерий, повышенным сердечно-сосудистым риском, в частности, вероятности развития острого коронарного синдрома.

Ишемическая болезнь сердца

Независимо от других традиционных факторов риска, наличие, тяжесть и распространенность ИБС могут быть связаны с НАЖБП. Это обусловлено характерным для обоих заболеваний образованием

в коронарных артериях атеросклеротических бляшек и содержанием в них кальция, уровень которого по данным КТ является важным маркером субклинической ИБС [67]. В исследовании V. W. Wong

и соавт. [68] среди лиц, имевших значительный стеноз коронарных артерий, превалировали пациенты с НАЖБП.

Острые коронарные синдромы представляют собой обострение стабильного течения ИБС, одним из клинических проявлений которых является инфаркт миокарда. Было показано, что среди тщательно отобранных пациентов с показаниями к коронарной ангиографии [69], а также с острым коронарным синдромом [70] или инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [71] степень повреждения коронарных артерий при НАЖБП оказалась наиболее выраженной [72].

Важным защитным фактором для клеток миокарда в случае окклюзии любой коронарной артерии служит коллатеральное кровообращение, выраженность которого отличается при разных клинических ситуациях. Например, известно, что сахарный диабет и инсулинорезистентность связаны со слабой коллатерализацией, тогда как при тяжёлом и продолжительном течении ИБС она развита хорошо. Установлено, что даже при отсутствии сахарного диабета наличие НАЖБП может сопровождаться недостаточным коронарным коллатеральным кровообращением, чем, в частности, объясняется плохой прогноз у страдающих ей пациентов с острым инфарктом миокарда [73].

Для определения взаимосвязи острого инфаркта миокарда с НАСГ S. Ghoneim и соавт. [74], применив одномерный и многомерный методы статистического анализа, обработали материал большой коммерческой базы данных (Explogys IBM), объединяющей электронные медицинские записи из 26 крупных общенациональных систем здравоохранения США. Используя систематизированную номенклатуру клинических медицинских терминов (SNOMED CT), они идентифицировали взрослых пациентов с НАСГ с 1999–2019 гг. и острым инфарктом миокарда с 2018–2019 гг. Кроме того, были определены общие для НАСГ и инфаркта миокарда факторы риска, такие как ожирение, сахарный диабет, гиперлипидемия, курение, мужской пол и гипертония. Из 55.099.280 пациентов у 43170 был диагностирован НАСГ (0,08%), а у 107000 (0,194%) в течение 2018–2019 гг. произошёл острый инфаркт миокарда. Оказалось, что НАСГ увеличивал коэффициент вероятности острого инфаркта миокарда (OR) до 1,5 (95% ДИ: 1,40–1,62). При этом, наи-

большую угрозу представляли гиперлипидемия (OR 8,39, 95% ДИ: 8,21–8,58), за которым следовали гипертония (OR 3,11, 95% ДИ: 3,05–3,17) и курение (OR 2,83, 95% ДИ: 2,79–2,87). НАСГ влиял на развитие острого инфаркта миокарда подобно таким традиционным факторам риска, как возраст старше 65 лет (OR 1,47, 95% ДИ: 1,45–1,49), мужской пол (OR 1,53, 95% ДИ: 1,51–1,55) и сахарный диабет (OR 1,89, 95% ДИ: 1,86–1,91).

В ретроспективном когортном исследовании с участием 111492 изначально не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний взрослых пациентов старше 40 лет была изучена связь между наличием и тяжестью НАЖБП и перспективой развития острого инфаркта миокарда. Оказалось, что в течение 725706,9 человеко-лет он произошёл у 183 участников (уровень заболеваемости 0,3 случая на 1000 человеко-лет). Скорректированный коэффициент риска (HR) с поправкой на возраст, пол и год посещения для случаев острого инфаркта миокарда при сравнении пациентов с НАЖБП и без неё составил 2,14 (95% ДИ: 1,59–2,89). При сравнении с субъектами без НАЖБП HR для случаев острого инфаркта миокарда у лиц с низкими показателями шкалы NFS (<-1,455) и с промежуточными или высокими показателями шкалы NFS ($\geq -1,455$) составил 1,70 (95% ДИ: 1,22–2,36) и 1,88 (95% ДИ: 1,24–2,87) соответственно. Эти результаты показали, что НАЖБП связана с увеличением частоты острого инфаркта миокарда независимо от традиционных факторов риска, а также степени выраженности фиброза печени по шкале NFS [75].

В настоящее время установлено, что НАЖБП негативно влияет не только на коронарные артерии, но и на все другие анатомические структуры сердца, способствуя повышению заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых осложнений среди страдающих ей пациентов [76]. В частности, существуют убедительные доказательства связи НАЖБП с риском развития кардиомиопатии (проявляющейся, прежде всего, дисфункцией и гипертрофией левого желудочка, которая со временем может привести к сердечной недостаточности), кальцификации клапанов сердца (главным образом, аортального клапана), аритмии (в основном, мерцательной аритмии) и некоторых типов нарушений проводимости сердца [77].

Кардиомиопатия

В патогенезе ассоциированной с НАЖБП кардиомиопатии важную роль играет системное воспаление слабой степени, в частности, при участии инфламмосомы NLRP3. Так, эксперименты на крысах с моделью сахарного диабета показали, что сайленсинг её гена путем уменьшения воспаления сердца, пироптоза, фиброза и улучшения сердечной функции оказывает защитное действие на диабетическую кардиомиопатию [78].

В элегантном исследовании, использующем магнитно-резонансную томографию сердца, сердечную³¹P-магнитно-резонансную спектроскопию (MPC) и печёночную¹H-MPC для количественного определения содержания триглицеридов в печени, было установлено, что у молодых людей

с недавно диагностированной НАЖБП и не страдающих ни сахарным диабетом, ни ожирением, отмечалось снижение энергетического метаболизма миокарда (использовался энергетический индекс ФК/АТФ – отношение концентраций фосфокреатина и аденозинтрифосфата, раннего маркера функционального и структурного ремоделирования миокарда) по сравнению с контрольными лицами без НАЖБП. Примечательно, что эти метаболические изменения были обнаружены, несмотря на нормальную массу и функцию сердца [79].

В исследовании пациентов, страдающих сахарным диабетом II типа без ИБС, L. J. Rijzewijk и соавт. [80] обнаружили, что более высокое содержание триглицеридов в печени, измеренное

с помощью ¹H-MPC, редуцировало перфузию миокарда, уменьшало поглощение им глюкозы и снижало его энергетический метаболизм при нормальной массе и функции сердца. Аналогичные результаты сообщили R. Lautamaki и соавт. [81] у пациентов, страдающих сахарным диабетом II типа и ИБС. Примечательно, что содержание триглицеридов в печени точно предсказывало нарушение метаболизма миокарда и коронарную дисфункцию, независимо от других факторов кардиометаболического риска (включая висцеральную жировую ткань).

Существуют убедительные статистически значимые доказательства тесной связи НАЖБП с функциональными и структурными нарушениями миокарда, в частности, левого желудочка. Например, исследование риска развития поражений коронарных артерий у молодых людей CARDIA (от англ. the Coronary Artery Risk Development in Young Adults) подтвердило независимую ассоциацию НАЖБП с систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка, увеличением сердечного выброса и ремоделированием миокарда [82]. В другом исследовании, у не страдающих сахарным диабетом взрослых пациентов с НАЖБП степень выраженности стеатоза печени и висцеральной жировой ткани была связана со значительными изменениями структуры и функции левого желудочка [83]. В популяционной когорте из 714 человек (45% мужчин; средний возраст 55 ± 6 лет) без известных хронических заболеваний печени, содержание в ней триглицеридов автономно коррелировало с диастолической дисфункцией левого желудочка, особенно у лиц с ожирением [84]. В группе из почти 21 тыс. взрослых жителей Южной Кореи выраженность НАЖБП сочеталась с аномальным расслаблением и ремоделированием левого желудочка безотносительно от других факторов кардиометаболического риска [85]. В исследовании случай-контроль, оцененные посредством транзитной эластографии значения жесткости и стеатоза печени у пациентов с НАЖБП независимо коррелиро-

вали с объемом левого предсердия и диастолической дисфункцией левого желудочка, которая чаще встречалась у лиц с более низким поглощением глюкозы миокардом [86]. Статистически значимая связь между НАЖБП и ранними расстройствами функции миокарда была зарегистрирована также у детей. Примечательно, что эти субклинические аномалии, в частности, начальные признаки диастолической дисфункции левого желудочка и увеличение массы сердца, не зависели от других факторов кардиометаболического риска. Мета-анализ девяти перекрестных исследований с участием в общей сложности почти 2 тыс. человек подтвердил сопряженность НАЖБП с ранними нарушениями структуры и функции сердца как у страдающих ожирением взрослых, так и детей или подростков [87].

В исследованиях, использующих для диагностики НАЖБП биопсию печени, была обнаружена дифференцированная связь между функциональными и структурными нарушениями миокарда, в частности, диастолической дисфункцией левого желудочка, большой массой сердца, увеличенным объемом левого предсердия, и тяжестью собственных НАЖБП гистологических признаков [88]. Данный факт имеет важное клиническое значение, поскольку показывает возможность развития изменений в миокарде задолго до характерных для цирроза печени и портальной гипертензии гемодинамических нарушений [89].

Таким образом, аномальный метаболизм миокарда при НАЖБП (например, миокардиальная инсулинорезистентность, нарушение обмена высокоэнергетического фосфата, снижение продукции митохондриальной АТФ и др.) приводит к изменениям его структуры и функции, что в результате вызывает формирование застойной сердечной недостаточности. Для лучшего понимания прогностического вклада НАЖБП в развитие этого осложнения необходимы масштабные проспективные исследования с хорошо охарактеризованными группами пациентов.

Кальцификация клапанов сердца

Аортальный стеноз и кольцевая кальцификация митрального клапана являются одними из самых распространенных эхокардиографических находок у лиц пожилого возраста (встречаются у 20% взрослых людей старше 65 лет), способствуют аритмиям сердца [90] и имеют неблагоприятный прогноз [91]. В исследовании A. Mantovani и соавт. [92] вероятность их возникновения у пациентов с НАЖБП повышалась почти в три раза независимо от традиционных факторов риска сердечно-

сосудистых заболеваний, переменных, связанных с сахарным диабетом, проводимой терапии и некоторых соответствующих эхокардиографических параметров. Эти результаты предполагают, что кальцификация аортального и митрального клапанов представляет собой дополнительный неблагоприятный фактор, лежащий в основе повышенного риска сердечно-сосудистых и аритмических событий, наблюдаемых у пациентов с НАЖБП.

Нарушения ритма и проводимости сердца

В последние несколько лет связь между НАЖБП и риском развития аритмий сердца вызывает значительный научный интерес. В экспериментах на мышцах с моделью сахарного диабета было показано, что после стимуляции TLR2 и инфламасомы NLRP3 сердечные макрофаги высвобождали ИЛ-1β, который, воздействуя на кардиомиоциты, продлевал продолжительность потенциала действия и влиял на потоки калия и кальция. В то же время,

его блокада приводила к улучшению сердечного ритма [93]. Помимо ИЛ-1β, способствовать аритмии сердца могут такие провоспалительные цитокины как TNF-α, ИЛ-17A и др. [94,95].

Мерцательная аритмия (фибрилляция предсердий) является чрезвычайно важной проблемой современной медицины из-за большой распространенности, высоких показателей заболеваемости и смертности [96]. Ряд крупных клинических

испытаний продемонстрировали повышенную вероятность её возникновения у пациентов с НАЖБП, которые наиболее часто имеют постоянную (хроническую) форму фибрилляции предсердий [76]. Например, мета-анализ девяти наблюдательных когортных исследований (пять поперечных и четыре продольных), включающих в общей сложности 364919 пациентов с НАЖБП, показал почти двукратное увеличение распространенности и встречаемости у них фибрилляции предсердий, особенно при наличии сахарного диабета II типа, независимо от возраста, пола, ИМТ, гипертонии и других неблагоприятных причин сердечно-сосудистых заболеваний [97]. Другой мета-анализ шести когортных исследований, включающих в целом 614.673 человек и медианой продолжительности наблюдения 10 лет, выявил повышенный риск возникновения фибрилляции предсердий у страдающих НАЖБП (RR 1,65, 95% ДИ: 1,23–2,20, I2 63,0%). После корректировки на несколько кардиометаболических факторов риска, связь между НАЖБП и фибрилляцией предсердий оставалась все еще более значимой, чем у не страдающих НАЖБП пациентов (RR 1,19, 95% ДИ: 1,04–1,31, I2 54,0%). Отмечена значительная гетерогенность вероятности фибрилляции предсердий среди минимально и максимально скорректированных моделей (I2 77,1%, P для гетерогенности = 0,04). Абсолютное увеличение угрозы фибрилляции предсердий у пациентов с НАЖБП было высоким и составило 1,3 (95% ДИ: 0,5–2,1) на 1000 человеко-лет, что, вероятно, связано с другими факторами кардиометаболического риска. В ряде исследований они ассоциировались с пожилым возрастом пациентов, увеличением индекса FLI, пропорциональным соотношением прироста значений жёсткости печени и диаметра левого предсердия, утолщением межпредсердной перегородки и повышением индекса жесткости миокарда левого предсердия, перикардальным жиром и др. [98].

При НАЖБП к фибрилляции предсердий могут приводить как клеточные (модификация ионных токов), так и структурные (фиброз) изменения кардиомиоцитов. Характерная для неё активация ренин-ангиотензиновой системы помимо прочего вносит вклад в развитие фиброза сердца, где важную роль играет ангиотензин II, который способствует:

- повышению уровня провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и TNF- α , что из-за инфильтрации печени воспалительными клетками ухудшает течение НАЖБП;
- накоплению жира в печени за счет изменения метаболизма жирных кислот и липопротеинов очень низкой плотности;
- окислительному стрессу и инсулинорезистентности;
- опосредованному TGF- β 1 фиброзу печени, приводящему к электрическому и механическому ремоделированию левого предсердия с последующим развитием фибрилляции предсердий.

Предполагаемая способность фибрилляции предсердий индуцировать и поддерживать системное воспаление слабой степени делает её взаимосвязь с НАЖБП двунаправленной [99].

Удлинение интервала QT (QTc) с коррекцией сердечного ритма на стандартной электрокардиограмме с 12 отведениями является мощным фактором риска возникновения желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти [100]. На сегодняшний день существует всё больше доказательств, свидетельствующих о большой распространённости этой патологии у пациентов с НАЖБП, в частности, при наличии сахарного диабета II типа [101]. Например, при поперечном анализе почти 30 тыс. взрослых участников программы управления здоровьем Тайваня была обнаружена связь НАЖБП разной степени тяжести с удлинением интервала QTc, даже после поправки на традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и вне зависимости от наличия сахарного диабета II типа [102]. В исследовании A. Mantovani и соавт. [103] группе пациентов с сахарным диабетом II типа было выполнено 24-часовое холтеровское мониторирование. Оказалось, что НАЖБП сопровождалась почти трехкратным повышением риска желудочковых аритмий (определяемых как нестабильная желудочковая тахикардия и/или >30 преждевременных желудочковых комплексов в час), независимо от множества факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, сопутствующей патологии и использования различных лекарственных препаратов.

Наличие у пациентов с НАЖБП нарушений сердечной проводимости является известным фактором риска общей и сердечной смертности [104]. Это было показано в систематическом обзоре и мета-анализе, включающем три перекрёстных исследования и 3651 пациента, где у страдающих НАЖБП он был выше с OR 5,17 (95% ДИ: 1,34–20,01; I2 96%) [105]. Ретроспективное исследование «случай-контроль» установило связь между блокадой сердца и НАЖБП, которая независимо ассоциировалась с дефектами сердечной проводимости (на стандартной 12-канальной стандартной ЭКГ) в выборке из 700 госпитализированных пациентов без других заболеваний печени и пороков сердца [106]. Аналогичным образом, в популяции, включающей 751 госпитализированного пациента с сахарным диабетом II типа, НАЖБП сопровождалась почти трехкратным увеличением риска нарушений сердечной проводимости на стандартных электрокардиограммах. Примечательно, что корреляция НАЖБП с риском любых постоянных нарушений сердечной проводимости оставалась статистически значимой даже после поправки на возраст, пол, гипертонию, перенесенную ИБС, сахарный диабет и другие потенциально влияющие на неё факторы [107].

Таким образом, представленные данные показывают важную роль НАЖБП не только в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, но и в качестве независимого фактора кардиометаболического риска их развития. Это связано с атерогенной дислипидемией, а также высвобождением многочисленных провоспалительных медиаторов как из патологически изменённой печени, так и вследствие системной эндотоксемии, которая является результатом нарушения кишечной микробиоты, сопровождающегося уменьшением кишечного

микробного генного богатства, изменением её состава и функции с последующей бактериальной транслокацией. Учитывая, что большинство пациентов с НАЖБП умирают от сердечно-сосудистых осложнений, становится очевидным,

что исключительно «печёночно-ориентированные» принципы их лечения не могут быть достаточными, а требуют мультидисциплинарного командного подхода с привлечением кардиологов, кардиохирургов и врачей других смежных специальностей.

Литература | References

- Ivashkin V.T., Maevskaya M. V., Pavlov C. S., et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(2):24–42. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2016–26–2–24–42.
- Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2016;26(2):24–42. doi: 10.22416/1382–4376–2016–26–2–24–42.
- Adams LA, Roberts SK, Strasser SI, et al. Nonalcoholic fatty liver disease burden: Australia, 2019–2030. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35 (9):1628–35. doi: 10.1111/jgh.15009.
- Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015; 62 (Suppl 1): S47–64. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012.
- Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(11):901–10. doi: 10.1016/S2213–8587(14)70032–4.
- Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003;37(4):917–23. doi: 10.1053/jhep.2003.50161.
- Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, et al. NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology*. 2011;53(3):810–20. doi: 10.1002/hep.24127.
- Stepanova M, Rafiq N, Younossi ZM. Components of metabolic syndrome are independent predictors of mortality in patients with chronic liver disease: a population-based study. *Gut*. 2010;59(10):1410–5. doi: 10.1136/gut.2010.213553.
- Yamamura S, Eslam M, Kawaguchi T, et al. MAFLD identifies patients with significant hepatic fibrosis better than NAFLD. *Liver Int*. 2020;40(12):3018–30. doi: 10.1111/liv.14675.
- Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:415–45. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210–101322.
- Gehrke N, Schattenberg JM. Metabolic Inflammation-A Role for Hepatic Inflammatory Pathways as Drivers of Comorbidities in Nonalcoholic Fatty Liver Disease? *Gastroenterology*. 2020;158(7):1929–47. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.020.
- Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*. 2010;52(5):1836–46. doi: 10.1002/hep.24001.
- Calder PC. Fatty acids and inflammation: the cutting edge between food and pharma. *Eur J Pharmacol*. 2011;668 (Suppl 1):50–58. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.05.085.
- Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(3):1154–9. doi: 10.1210/jcem.86.3.7305.
- Golabi P, Paik JM, Arshad T, et al. Mortality of NAFLD According to the Body Composition and Presence of Metabolic Abnormalities. *Hepatol Commun*. 2020;4(8):1136–48. doi: 10.1002/hep4.1534.
- Katsiki N, Athyros VG, Mikhailidis DP. Abnormal Peri-Organ or Intra-organ Fat (APIFat) Deposition: An Underestimated Predictor of Vascular Risk? *Curr Vasc Pharmacol*. 2016; 14(5):432–41. doi: 10.2174/1570161114666160722112738.
- Tilg H, Moschen AR, Szabo G. Interleukin-1 and inflammasomes in alcoholic liver disease/acute alcoholic hepatitis and nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2016;64(3):955–65. doi: 10.1002/hep.28456.
- Cai D, Yuan M, Frantz DF, et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat Med*. 2005;11(2):183–90. doi: 10.1038/nm1166.
- Kiechl S, Wittmann J, Giaccari A, et al. Blockade of receptor activator of nuclear factor-κB (RANKL) signaling improves hepatic insulin resistance and prevents development of diabetes mellitus. *Nat Med*. 2013;19(3):358–63. doi: 10.1038/nm.3084.
- Stienstra R, van Diepen JA, Tack CJ, et al. Inflammasome is a central player in the induction of obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(37):15324–9. doi: 10.1073/pnas.1100255108.
- Wree A, McGeough MD, Peña CA, et al. NLRP3 inflammasome activation is required for fibrosis development in NAFLD. *J Mol Med (Berl)*. 2014;92(10):1069–82. doi: 10.1007/s00109–014–1170–1.
- Mridha AR, Wree A, Robertson AAB, et al. NLRP3 inflammasome blockade reduces liver inflammation and fibrosis in experimental NASH in mice. *J Hepatol*. 2017;66(5): 1037–46. doi: 10.1016/j.jhep.2017.01.022.
- Baroja-Mazo A, Martín-Sánchez F, Gomez AI, et al. The NLRP3 inflammasome is released as a particulate danger signal that amplifies the inflammatory response. *Nat Immunol*. 2014;15(8):738–48. doi: 10.1038/ni.2919.
- Fève B, Bastard JP. The role of interleukins in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5(6):305–11. doi: 10.1038/nrendo.2009.62.
- Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med*. 2011; 17(2):179–88. doi: 10.1038/nm.2279.
- Nati M, Haddad D, Birkenfeld AL, et al. The role of immune cells in metabolism-related liver inflammation and development of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17(1):29–39. doi: 10.1007/s11154–016–9339–2.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-

- analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84. doi: 10.1002/hep.28431.
27. Loomba R, Wong R, Frayse J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease progression rates to cirrhosis and progression of cirrhosis to decompensation and mortality: a real world analysis of Medicare data. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(11):1149–59. doi: 10.1111/apt.15679.
 28. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 2006;44(4):865–73. doi: 10.1002/hep.21327.
 29. Söderberg C, Stål P, Askling J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology*. 2010;51(2):595–602. doi: 10.1002/hep.23314.
 30. Rafiq N, Bai C, Fang Y, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(2):234–8. doi: 10.1016/j.cgh.2008.11.005.
 31. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388–402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
 32. Mellinger JL, Pencina KM, Massaro JM, et al. Hepatic steatosis and cardiovascular disease outcomes: An analysis of the Framingham Heart Study. *J Hepatol*. 2015;63(2):470–6. doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.045.
 33. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2016;65(3):589–600. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.013.
 34. Parisinos CA, Hingorani AD. Is a fatty liver (always or ever) bad for the heart? *Eur Heart J*. 2018;39(5):394–6. doi: 10.1093/eurheartj/ehx718.
 35. Henson JB, Simon TG, Kaplan A, et al. Advanced fibrosis is associated with incident cardiovascular disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(7):728–36. doi: 10.1111/apt.15660.
 36. Long MT, Zhang X, Xu H, et al. Hepatic Fibrosis Associates With Multiple Cardiometabolic Disease Risk Factors: The Framingham Heart Study. *Hepatology*. 2021;73(2): 548–59. doi: 10.1002/hep.31608.
 37. Than NN, Newsome PN. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis*. 2015; 239(1):192–202. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.001.
 38. Dusi V, Ghidoni A, Ravera A, et al. Chemokines and Heart Disease: A Network Connecting Cardiovascular Biology to Immune and Autonomic Nervous Systems. *Mediators Inflamm*. 2016; 2016: 5902947. doi: 10.1155/2016/5902947.
 39. Duewell P, Kono H, Rayner K, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010;464:1357–61. doi: 10.1038/nature08938.
 40. Koeth RA, Lam-Galvez BR, Kirsop J, et al. L-Carnitine in omnivorous diets induces an atherogenic gut microbial pathway in humans. *J Clin Invest*. 2019;129(1):373–87. doi: 10.1172/JCI94601.
 41. Wang Z, Bergeron N, Levison BS, et al. Impact of chronic dietary red meat, white meat, or non-meat protein on trimethylamine N-oxide metabolism and renal excretion in healthy men and women. *Eur Heart J*. 2019;40(7):583–94. doi: 10.1093/eurheartj/ehy799.
 42. Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1575–84. doi: 10.1056/NEJMoa1109400.
 43. Qi J, You T, Li J, et al. Circulating trimethylamine N-oxide and the risk of cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis of 11 prospective cohort studies. *J Cell Mol Med*. 2018;22(1):185–94. doi: 10.1111/jcmm.13307.
 44. Roncal C, Martínez-Aguilar E, Orbe J, et al. Trimethylamine-N-Oxide (TMAO) Predicts Cardiovascular Mortality in Peripheral Artery Disease. *Sci Rep*. 2019;9:15580. doi: 10.1038/s41598-019-52082-z.
 45. Wu C, Xue F, Lian Y, et al. Relationship between elevated plasma trimethylamine N-oxide levels and increased stroke injury. *Neurology*. 2020;94(7):667–677. doi: 10.1212/WNL.0000000000008862.
 46. 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. doi: 10.1038/srep19076.
 47. Zhu W, Gregory JC, Org E, et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell*. 2016;165(1):111–24. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.011.
 48. Roberts AB, Gu X, Buffa JA, et al. Development of a gut microbe-targeted nonlethal therapeutic to inhibit thrombosis potential. *Nat Med*. 2018;24(9):1407–17. doi: 10.1038/s41591-018-0128-1.
 49. Reiner MF, Müller D, Gobatto S, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine-N-oxide (TMAO) shows a U-shaped association with mortality but not with recurrent venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2019;174:40–7. doi: 10.1016/j.thromres.2018.12.011.
 50. Newton JL, Jones DE, Henderson E, et al. Fatigue in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is significant and associates with inactivity and excessive daytime sleepiness but not with liver disease severity or insulin resistance. *Gut*. 2008;57(6):807–13. doi: 10.1136/gut.2007.139303.
 51. Liu YC, Hung CS, Wu YW, et al. Influence of non-alcoholic fatty liver disease on autonomic changes evaluated by the time domain, frequency domain, and symbolic dynamics of heart rate variability. *PLoS One*. 2013;8(4): e61803. doi: 10.1371/journal.pone.0061803.
 52. 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;20:1539–43. doi: 10.12659/MSM.890741.
 53. Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut*. 2020; 69(9):1691–705. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320622.
 54. Arslan U, Yenerçag M. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and coronary heart disease. *World J Clin Cases*. 2020;8(20):4688–99. doi: 10.12998/wjcc.v8.i20.4688.
 55. Baratta F, Pastori D, Angelico F, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Fibrosis Associated With Increased Risk of Cardiovascular Events in a Prospective Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(10):2324–31. doi: 10.1016/j.cgh.2019.12.026.
 56. Trovato GM. Non-alcoholic fatty liver disease and Atherosclerosis at a crossroad: The overlap of a theory of change and bioinformatics. *World J Gastrointest*

- Pathophysiol.* 2020;11 (3):57–63. doi: 10.4291/wjgp.v11.i3.57.
57. Chen Y, Xu M, Wang T, et al. Advanced fibrosis associates with atherosclerosis in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis.* 2015;241(1):145–50. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.002.
 58. VanWagner LB. New insights into NAFLD and subclinical coronary atherosclerosis. *J Hepatol.* 2018;68(5):890–2. doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.023.
 59. Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S, et al. Marchesiniet G. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;42(2):473–80. doi: 10.1002/hep.20781.
 60. Sookoian S, Gianotti TF, Rosselli MS, et al. Liver transcriptional profile of atherosclerosis-related genes in human nonalcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis.* 2011;218 (2):378–85. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.05.014.
 61. Kaneto H, Katakami N, Matsuhisa M, et al. Role of reactive oxygen species in the progression of type 2 diabetes and atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:453892. doi: 10.1155/2010/453892.
 62. Ando W, Yokomori H, Tsutsui N, et al. Serum matrix metalloproteinase-1 level represents disease activity as opposed to fibrosis in patients with histologically proven nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Mol Hepatol.* 2018;24(1):61–76. doi: 10.3350/cmh.2017.0030.
 63. Xu X, Lu L, Dong Q, et al. Research advances in the relationship between nonalcoholic fatty liver disease and atherosclerosis. *Lipids Health Dis.* 2015;14:158. doi: 10.1186/s12944-015-0141-z.
 64. Thomsen C, Abdulla J. Characteristics of high-risk coronary plaques identified by computed tomographic angiography and associated prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(2):120–9. doi: 10.1093/ehjci/jev325.
 65. Lee SB, Park GM, Lee JY, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and subclinical coronary atherosclerosis: An observational cohort study. *J Hepatol.* 2018;68 (5):1018–24. doi: 10.1016/j.jhep.2017.12.012.
 66. Silaghi CA, Silaghi H, Colosi HA, et al. Prevalence and predictors of non-alcoholic fatty liver disease as defined by the fatty liver index in a type 2 diabetes population. *Clujul Med.* 2016;89(1):82–8. doi: 10.15386/cjmed-544.
 67. Patil R, Sood GK. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2017;8(2):51–8. doi: 10.4291/wjgp.v8.i2.51.
 68. 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):1721–7. doi: 10.1136/gut.2011.242016.
 69. Friedrich-Rust M, Schoelzel F, Maier S, et al. Severity of coronary artery disease is associated with non-alcoholic fatty liver disease: A single-blinded prospective mono-center study. *PLoS One.* 2017;12(10):0186720. doi: 10.1371/journal.pone.0186720.
 70. Boddi M, Tarquini R, Chiostrì M, et al. Nonalcoholic fatty liver in nondiabetic patients with acute coronary syndromes. *Eur J Clin Invest.* 2013;43(5):429–38. doi: 10.1111/eci.12065.
 71. Keskin M, Hayiroğlu Mİ, Uzun AO, et al. Effect of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on In-Hospital and Long-Term Outcomes in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2017;120(10):1720–6. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.07.107.
 72. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2008;49(4):608–12. doi: 10.1016/j.jhep.2008.06.018.
 73. Arslan U, Kocaoğlu I, Balci M, et al. The association between impaired collateral circulation and non-alcoholic fatty liver in patients with severe coronary artery disease. *J Cardiol.* 2012;60(3):210–4. doi: 10.1016/j.jjcc.2012.05.003.
 74. Ghoneim S, Dhorepatil A, Shah AR, et al. Non-alcoholic steatohepatitis and the risk of myocardial infarction: A population-based national study. *World J Hepatol.* 2020;12(7):378–88. doi: 10.4254/wjh.v12.i7.378.
 75. Sinn DH, Kang D, Chang Y, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and the incidence of myocardial infarction: A cohort study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(5):833–9. doi: 10.1111/jgh.14856.
 76. Anstee QM, Mantovani A, Tilg H, et al. Risk of cardiomyopathy and cardiac arrhythmias in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(7):425–39. doi: 10.1038/s41575-018-0010-0.
 77. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2010;363(14):1341–50. doi: 10.1056/NEJMra0912063.
 78. Luo B, Li B, Wang W, et al. NLRP3 gene silencing ameliorates diabetic cardiomyopathy in a type 2 diabetes rat model. *PLoS One.* 2014;9(8): e104771. doi: 10.1371/journal.pone.0104771.
 79. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, et al. Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver. *Hepatology.* 2008; 47(1):51–8. doi: 10.1002/hep.21983.
 80. Rijzewijk LJ, Jonker JT, van der Meer RW, et al. Effects of hepatic triglyceride content on myocardial metabolism in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(3):225–33. doi: 10.1016/j.jacc.2010.02.049.
 81. Lautamäki R, Borra R, Iozzo P, et al. Liver steatosis coexists with myocardial insulin resistance and coronary dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;291(2):282–90. doi: 10.1152/ajpendo.00604.2005.
 82. 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):773–83. doi: 10.1002/hep.27869.
 83. Granér M, Nyman K, Siren R, et al. Ectopic fat depots and left ventricular function in nondiabetic men with nonalcoholic fatty liver disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;8 (1):001979. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.001979.
 84. Widya RL, de Mutsert R, den Heijer M, et al. Association between Hepatic Triglyceride Content and Left Ventricular Diastolic Function in a Population-based Cohort: The Netherlands Epidemiology of Obesity Study. *Radiology.* 2016;279(2):443–50. doi: 10.1148/radiol.2015150035.
 85. Jung JY, Park SK, Ryoo JH, et al. Effect of non-alcoholic fatty liver disease on left ventricular diastolic function and geometry in the Korean general population. *Hepatol Res.* 2017;47 (6):522–32. doi: 10.1111/hepr.12770.
 86. 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):764–72. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.023.
 87. Bonci E, Chiesa C, Versacci P, et al. Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Subclinical

- Cardiovascular Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2015;2015:213737. doi: 10.1155/2015/213737.
88. Simon TG, Bamira DG, Chung RT, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis is Associated with Cardiac Remodeling and Dysfunction. *Obesity.* 2017;25 (8):1313–6. doi: 10.1002/oby.21879.
89. Garbuzenko D. V. Multiorgan hemodynamic disorders in hepatic cirrhosis. *Ther arkh.* 2007;79(2):73–7 (In Russ.)
Гарбузенко Д. В. Мультиорганные гемодинамические нарушения при циррозе печени. *Терапевтический архив.* 2007;79(2):73–7.
90. O’Neal WT, Eford JT, Nazarian S, et al. Mitral annular calcification and incident atrial fibrillation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Europace.* 2015;17(3):358–63. doi: 10.1093/europace/euu265.
91. Rossi A, Targher G, Zoppini G, et al. Aortic and mitral annular calcifications are predictive of all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(8):1781–6. doi: 10.2337/dcl2-0134.
92. Mantovani A, Pernigo M, Bergamini C, et al. Heart valve calcification in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* 2015;64(8):879–87. doi: 10.1016/j.metabol.2015.04.003.
93. Monnerat G, Alarcón ML, Vasconcellos LR, et al. Macrophage-dependent IL-1 β production induces cardiac arrhythmias in diabetic mice. *Nat Commun.* 2016;7:13344. doi: 10.1038/ncomms13344.
94. Aschar-Sobbi R, Izaddoustdar F, Korogyi AS, et al. Increased atrial arrhythmia susceptibility induced by intense endurance exercise in mice requires TNF α . *Nat Commun.* 2015;6:6018. doi: 10.1038/ncomms7018.
95. Fu XX, Zhao N, Dong Q, et al. Interleukin-17A contributes to the development of post-operative atrial fibrillation by regulating inflammation and fibrosis in rats with sterile pericarditis. *Int J Mol Med.* 2015;36(1):83–92. doi: 10.3892/ijmm.2015.2204.
96. Lip GY, Tse HF, Lane DA. Atrial fibrillation. *Lancet.* 2012;379(9816):648–61. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61514-6.
97. 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):758–69. doi: 10.1111/liv.14044.
98. Cai X, Zheng S, Liu Y, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased risk of atrial fibrillation. *Liver Int.* 2020;40(7):1594–600. doi: 10.1111/liv.14461.
99. Haghbin H, Gangwani MK, Ravi SJK, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and atrial fibrillation: possible pathophysiological links and therapeutic interventions. *Ann Gastroenterol.* 2020;33(6):603–14. doi: 10.20524/aog.2020.0550.
100. Straus SM, Kors JA, De Bruin ML, et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(2):362–7. doi: 10.1016/j.jacc.2005.08.067.
101. 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): 663–9. doi: 10.1016/j.numecd.2014.01.005.
102. 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. doi: 10.1161/JAHA.115.001820.
103. 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):1416–23. doi: 10.2337/dcl6-0091.
104. Kwok CS, Rashid M, Beynon R, et al. Prolonged PR interval, first-degree heart block and adverse cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2016; 102(9):672–80. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308956.
105. Wijarnpreecha K, Panjawan P, Kroner PT, et al. Association between cardiac conduction defect and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol.* 2020;33(6):661–6. doi: 10.20524/aog.2020.0535.
106. Mangi MA, Minhas AM, Rehman H, et al. Association of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Conduction Defects on Electrocardiogram. *Cureus.* 2017;9(3): e1107. doi: 10.7759/cureus.1107.
107. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0185459.