



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-144-149

УДК [616.11/14+616.379–008.64] — 02: 616.36–003.826

Неалкогольная жировая болезнь печени как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа

Журавлёва А. К.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина, г. Харьков, 61022, проспект Науки 4

Non-alcoholic fatty liver disease as a predictor of cardiovascular diseases and type 2 diabetes

A. K. Zhuravlyova

Kharkiv State Medical University, Ukraine, Kharkiv, 61022, Nauki av. 4

Для цитирования: Журавлёва А. К. Неалкогольная жировая болезнь печени как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;165(5): 144–149. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-144-149

For citation: Zhuravlyova A. K. Non-alcoholic fatty liver disease as a predictor of cardiovascular diseases and type 2 diabetes. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;165(5): 144–149. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-144-149

✉ *Corresponding author:*

**Журавлёва
Анна Константиновна**
Zhuravlyova Anna K.
3005505@gmail.com

Журавлёва Анна Константиновна, к.м.н., доцент кафедры общей практики — семейной медицины и внутренних болезней
Anna K. Zhuravlyova, Cand. of Med. Sci., Associate Professor of the Department of general practice — family medicine and internal diseases

Резюме

В статье проанализирована литература, посвященная современным представлениям о НАЖБП, и приведены данные, которые позволяют рассматривать ее как предиктор возникновения различных внепеченочных заболеваний. В большинстве случаев наличие НАЖБП различных стадий, имея общие этиологические факторы и звенья патогенеза, ассоциируется с повышенным риском развития ССЗ и СД 2, что отрицательно влияет на качество и продолжительность жизни пациентов. Изучение этих взаимосвязей имеет важное практическое значение, так как позволит вовремя применять профилактические меры развития сопутствующих патологий, осуществлять рутинный скрининг ССЗ и СД 2 у пациентов с НАЖБП и модифицировать факторы риска.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа.

Summary

The article analyzes the literature devoted to modern ideas about NAFLD, and provides data that allow us to consider it as a predictor of the occurrence of various extrahepatic diseases. In most cases, the presence of NAFLD of different stages, having common etiological factors and pathogenesis links, is associated with an increased risk of CVD and DM 2, which adversely affects the quality and life expectancy of patients. The study of these interrelations is of great practical importance, since it will allow timely application of preventive measures of development of concomitant pathologies, carry out routine screening of CVD and DM 2 in patients with NAFLD and modify risk factors.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular diseases, type 2 diabetes.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является повсеместно распространенной патологией, которая тесно связана с клиническими особенностями метаболического синдрома (МС) и характеризуется существенной вариабельностью по степени тяжести [21, 27]. НАЖБП – это прогрессирующее заболевание печени, возникающее при отсутствии чрезмерного потребления алкоголя, стадии которого варьируются от изолированного внутриспеченочного накопления триглицеридов (ТГ) (простой стеатоз), далее – присоединение воспаления и повреждение гепатоцитов (неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)), и, в конечном счете, – переход в фиброз (ФП) с развитием цирроза печени (ЦП) и риском развития гепатоцеллюлярной

карциномы (ГЦК). Несмотря на то, что значительная часть населения имеет НАЖБП, лишь у немногих пациентов заболевание прогрессирует до серьезной стадии и является причиной смерти [4]. На самом деле, НАЖБП – лишь одна из многих патологий комплексного процесса, происходящего в организме пациентов, которая значительно увеличивает заболеваемость и смертность, наступающую чаще в связи с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), внепеченочных злокачественных новообразований и состояний, вызванных тяжелым поражением печени. В данном обзоре рассмотрены внепеченочные заболевания с доказанной причинно-следственной связью с НАЖБП, такие как ССЗ и сахарный диабет 2 типа (СД 2).

Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистые заболевания

Наличие НАЖБП ассоциируется с повышенным риском развития ССЗ, благодаря взаимосвязи НАЖБП и установленных факторов риска развития ССЗ, таких, как ожирение, гипертензия, атерогенная дислипидемия и инсулинорезистентность (ИР) [3, 24]. Следует отметить, что увеличение накопления липидов в печени прямо пропорционально тяжести каждого компонента МС [15]. Однако характер и степень этих ассоциаций, будь то из-за общей основополагающей этиологии или из-за того, что присутствие НАЖБП придает дополнительный риск, остается предметом тщательного изучения. Это, несомненно, заслуживает внимания, поскольку имеет важные клинические последствия для скрининга и эпиднадзора в растущем числе пациентов с НАЖБП.

Помимо ассоциаций с традиционными факторами риска ССЗ, у пациентов с НАЖБП также имеется ряд нетрадиционных факторов риска, таких как гиперурикемия [18], гипoadипонектинемия и гиповитаминоз D [36]. Хроническая болезнь почек также повышает риск развития ССЗ. Другие потенциальные факторы риска включают повышенный уровень циркулирующих провоспалительных маркеров (например, С-реактивный белок, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α и другие белки острой фазы воспаления), прокоагулянтные факторы (например, фибриноген и ингибитор активатора плазминогена-1) и молекулы адгезии (например, сосудистый адгезионный белок-1), которые, вероятно, синтезируются в печени, особенно при наличии НАСГ [30].

Доказана связь НАЖБП с субклиническим атеросклерозом и с увеличением выраженности клинических симптомов ССЗ. В рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) НАЖБП была связана с увеличением толщины интима-медиа сонной артерии, усилением жесткости артериальной стенки и нарушением эндотелийзависимой поточно-опосредованной вазодилатации. Также метаанализ 7 исследований, включивший в общей сложности 3497 человек, показал, что обнаруженная в результате ультразвукового исследования (УЗИ) НАЖБП ассоциировалась с утолщенной интима-медиа сонной артерии и большим количеством бляшек сонных артерий [17, 31]. Эти данные

были подтверждены более крупным метаанализом, который включил 27 исследований и подтвердил связь НАЖБП с различными маркерами субклинического атеросклероза (включая увеличенный кальциевый индекс коронарной артерии), независимо от традиционных факторов риска ССЗ и особенностей МС [23]. Существуют сведения о сильных взаимосвязях НАЖБП с ранними изменениями в морфологии и/или диастолической дисфункции левого желудочка, нарушением энергетического метаболизма миокарда и снижением коронарного кровотока. Когортные исследования у пациентов с подтвержденными биопсией НАЖБП/НАСГ также ясно показали, что ССЗ являются наиболее распространенной причиной смерти [1, 25].

Когортные исследования, такие как Третье Национальное исследование состояния здоровья и питания (NHANES-III, США), также свидетельствуют о повышенной распространенности ССЗ у пациентов с НАЖБП. Примерно у 11500 взрослых пациентов, участвовавших в NHANES, НАЖБП (диагностированная при УЗИ) значимо ассоциировалась с увеличением распространенности ССЗ при учете основных демографических, клинических и метаболических факторов [16]. Итальянское исследование почти 3000 амбулаторных больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2) также продемонстрировало, что у пациентов с диагностированной при УЗИ НАЖБП распространенность коронарных, цереброваскулярных и периферических сосудистых заболеваний была выше, независимо от присутствия традиционных факторов риска ССЗ, нарушений, связанных с диабетом и других потенциальных усугубляющих факторов. Среди пациентов, перенесших коронарную ангиографию, наличие НАЖБП также коррелировало с тяжестью заболевания коронарных артерий [35]. Недавний систематический обзор и метаанализ, включившие почти 165000 участников в 34 исследованиях, также подтвердили ассоциацию НАЖБП (диагностированной биохимически, с помощью УЗИ или гистологически) с атеросклерозом, гипертонией и как хроническими, так и впервые возникшими ССЗ [38].

Таким образом, имеющиеся данные позволяют утверждать, что НАЖБП ассоциируется

с увеличением распространенности ССЗ, и эта связь последовательно обнаруживается у разных групп пациентов. Является ли НАЖБП фактором риска ССЗ или просто сопутствующей независимой патологией, которая разделяет общие этиологические факторы, остается спорным вопросом [5]. Тем не менее, растет количество доказательств, свидетельствующих о том, что ССЗ являются клинической проблемой при НАЖБП, и что пациенты с НАЖБП чаще умирают от ССЗ, чем от болезни печени. Несмотря на то, что результаты некоторых исследований говорят о том, что только у пациентов с НАСГ, в отличие от пациентов с простым стеатозом, регистрируется повышенная смертность от ССЗ по сравнению с сопоставимой группой контроля [29], последующий метаанализ заставил в этом усомниться. В метаанализе пациенты с НАЖБП (верифицированной при помощи биопсии или УЗИ) имели значительно больший риск смертности от ССЗ, чем сопоставимая контрольная популяция, но наличие НАСГ не привело к дальнейшему увеличению риска смертности от ССЗ [22]. Для изучения этой проблемы необходимы дальнейшие проспективные исследования пациентов с НАЖБП, подтвержденной пункционной биопсией. В то же время, некоторые исследования с достаточно длительным сроком наблюдения недавно показали, что стадия ФП, а не наличие НАСГ, лучше всего прогнозирует долгосрочные перспективы выживания пациентов с НАЖБП [10].

Недавние ретроспективные когортные исследования сообщили о значительной связи между диагностированной УЗИ НАЖБП и прогрессированием субклинического атеросклероза коронарных или сонных артерий, независимо от многих факторов риска ССЗ. Риск развития субклинического атеросклероза каротидных/коронарных артерий также был выше среди пациентов с НАЖБП с повышенными значениями неинвазивных маркеров развитого ФП (данные фибротических панелей, определяющих 4 стадии фиброза). Кроме того, регрессия НАЖБП при УЗИ с течением времени была связана с уменьшением риска развития субклинического развития атеросклероза сонной артерии [28].

Недавние данные также поддерживают двустороннюю связь между факторами риска для НАЖБП и ССЗ. Изучая потенциально смежные факторы риска, в том числе потребление алкоголя, из 1051 участников Фрамингемского исследования у лиц с НАЖБП чаще наблюдалось развитие артериальной гипертензии (АГ) и СД 2, чем у пациентов без НАЖБП; наоборот, те пациенты, у кого были факторы метаболического риска (гипертриглицеридемия, АГ или СД 2) в начале, были более склонны к возникновению НАЖБП [19]. Эти результаты также согласуются с исследованиями историй болезни пациентов с НАЖБП, которым проводились серийные биопсии печени, где у пациентов между биопсиями возникали СД 2 или АГ, и в последующем выявлялся прогрессирующий ФП [21, 27]. Большое количество исследований также выявило, что наличие НАЖБП является предиктором ССЗ и кардиоваскулярной смертности [3, 29].

Важное значение имеет то, что благодаря возможности изучения генома человека мы узнаем, как

генетические модификаторы влияют на прогрессирование заболевания, и получаем важные сведения о нежелательных взаимодействиях НАЖБП и ССЗ и о том, как они могут диссоциировать. Несмотря на то, что широко подтвержденный однонуклеотидный полиморфизм rs738409 в домене, содержащем фосфолипазу 3 (PNPLA3), дает повышенный риск развития НАСГ, ФП и ГЦК, он не имеет очевидного влияния на риск развития ССЗ [4]. Однако, в дальнейшем необходимы исследования, чтобы лучше прояснить этот спорный вопрос. Также обсуждается вопрос модифицирующего влияния гена TM6SF2 на течение НАЖБП с точки зрения ассоциации с ССЗ. Как и в случае PNPLA3, носительство меньшего аллеля (Т) TM6SF2 связано с более выраженным стеатозом печени, более тяжелым НАСГ и большим ФП с риском развития ЦП, но, как ни странно, носительство более распространенного основного (С) аллеля способствует повышению уровня липопротеинов очень низкой плотности, тем самым повышая риск дислипидемии и ССЗ [9]. Таким образом, хотя в целом НАЖБП связана с повышенным риском ССЗ, носительство специфических генетических модификаторов может означать, что они могут диссоциировать, и индивидуумы, обладающие второстепенным аллелем (Т) TM6SF2, будут более склонны к заболеваниям печени, тогда как те, которые несут более общий (С) аллель, могут подвергаться большему риску ССЗ. Достаточно ли этого генетически обусловленного эффекта для того, чтобы противостоять другим экологическим или генетическим факторам, влияющим на последствия заболевания, и потому является ли он клинически значимыми, остается под вопросом [13]. Относительно новая область исследований эпигенетики также дает интересное представление о роли метилирования ДНК в патогенезе НАЖБП и о том, как взаимодействия генов и окружающей среды могут влиять на развитие ССЗ [39].

Имеющиеся данные также свидетельствуют о том, что НАЖБП связана с клапанными пороками сердца (например, склерозом аортального клапана или кальцификацией митрального кольца) и повышенным риском сердечных аритмий (главным образом, фибрилляция предсердий и тахикардия желудочков), которые могут частично способствовать объяснению повышенного риска ССЗ, наблюдающегося у пациентов с НАЖБП [20].

Таким образом, в целом, имеющиеся данные свидетельствуют о сильной связи между НАЖБП и ССЗ и подтверждают мнение о том, что НАЖБП увеличивает риск ССЗ. Это может повлиять на решение вопроса о проведении первичных профилактических мероприятий, таких как назначение липидопонижающих, антигипертензивных или антиагрегантных препаратов. В настоящее время для инициации профилактических вмешательств используются алгоритмы, такие как вычисление показателя по уравнению риска Фрамингема или определение суммарного сердечно-сосудистого риска (SCORE) для оценки риска ССЗ. Однако они основаны на традиционных факторах риска ССЗ и не включают присутствие НАЖБП. Хотя вычисление показателя по уравнению риска Фрамингема было подтверждено для использова-

ния у пациентов с НАЖБП [37], остается неясным, может ли добавление НАЖБП в качестве прогностического фактора в этой или других системах оценки риска ССЗ улучшить их способность точно прогнозировать будущее течение сердечно-сосуди-

стой патологии. Более того, необходимо проведение РКИ у пациентов с ССЗ, направленных на изучение лечения НАЖБП, чтобы конкретней установить причинную связь между НАЖБП и риском ССЗ.

Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа

Ожирение и ИР являются ключевыми патогенетическими факторами для НАЖБП и СД 2, потому эти два заболевания обычно сопутствуют друг другу; НАЖБП присутствует у 75% пациентов с СД 2, тогда как распространенность СД 2 у взрослых с НАЖБП составляет приблизительно 10–18%. В отсутствие СД 2 НАЖБП является маркером ИР, независимым от общего или висцерального ожирения, и прогнозирует снижение чувствительности к инсулину по мере набора веса по сравнению с сопоставимыми индивидуумами без НАЖБП. Данные наблюдения и результаты исследований демонстрируют повышение риска развития СД 2 после постановки диагноза НАЖБП. Также следует отметить, что при повторном исследовании биоптатов печени пациентов с НАЖБП, именно развитие СД 2 являлось самым сильным предиктором прогрессирования до НАСГ и ФП [21].

Существует связь между незначительным повышением уровня печеночных ферментов в сыворотке крови и повышенным риском развития СД 2. Мета-анализ 20 наблюдательных исследований (включая в общей сложности 117000 объектов из разных этнических групп) обнаружил повышение риска развития СД 2 в 1,6–2,0 раза у группы обследуемых с самыми высокими значениями аминотрансфераз в сыворотке по результатам наблюдения в течение 5 лет [7]. Тем не менее, уровни сывороточных аминотрансфераз не являются чувствительными маркерами НАЖБП. Различные независимые диагностические алгоритмы и тесты, которые помимо уровня аминотрансфераз также включают и ряд других показателей, таких как биометрические параметры, индекс массы тела (ИМТ), уровень ТГ и глюкозы в сыворотке, диагностируют наличие НАЖБП и ее стадию намного точнее, чем ферменты печени сами по себе. Несмотря на то, что результаты данных тестов предсказывают повышение риска развития СД 2, остается неясным, что именно обуславливает этот риск – наличие НАЖБП или же увеличение показателей, которые доказано являются факторами риска развития НАЖБП [6].

Более убедительные доказательства наличия связи между НАЖБП и развитием СД 2 предоставляют результаты нескольких крупных когортных исследований со средним периодом наблюдения не менее 5 лет, в которых для постановки диагноза НАЖБП использовали УЗИ или, реже, компьютерную томографию (КТ). Было установлено, что наличие НАЖБП ассоциируется с 1,5–2-кратным повышением риска развития СД 2 в течение 5–10-летнего периода наблюдения. Отмечено, что увеличение риска развития СД 2 наблюдалось у обоих полов, но был выше у мужчин, что соответствует большей распространенности СД 2 среди мужского пола [12].

Примечательно, что риск возникновения СД 2 уменьшается со временем после улучшения или разрешения НАЖБП, причем некоторые азиатские когортные исследования демонстрируют, что риск развития СД 2 становится таким же как у пациентов без признаков жировой инфильтрации печени по данным УЗИ. Это, вероятно, связано с уменьшением массы тела, хотя одно исследование показало, что разрешение НАЖБП ассоциируется с уменьшением вероятности развития СД 2 независимо от изменения ИМТ. Другое исследование показало, что по мере улучшения состояния печени больных с НАЖБП снижение риска развития СД 2 наблюдается лишь у тех больных, ИМТ которых также постепенно снижался [34].

Вероятно, НАЖБП является отягощающим обстоятельством для развития СД 2 при наличии таких установленных факторов риска, как ожирение и ИР. Одно когортное исследование, включившее 12853 человека из Южной Кореи не имевших диабета, обнаружило, что риск возникновения СД 2 за 5 лет увеличился в 2,7 раза у обследуемых с жировой инфильтрацией печени по данным УЗИ и в 3,7 раза – у имеющих резистентность к инсулину, которая оценивалась с помощью индекса НОМА, в то время как их комбинация увеличивала риск до 6,7 раза [32]. Тем не менее, взаимодействие между ИР, МС и НАЖБП довольно запутанное. Так, некоторые исследования предполагают, что связь между НАЖБП и риском развития СД 2 может модифицироваться в зависимости от тяжести исходного уровня ИР и массы тела; также, в двух исследованиях было обнаружено, что риск возникновения СД 2 у пациентов с НАЖБП ограничен больными с нарушенным уровнем гликемии натощак или с высокими исходными уровнями резистентности к инсулину [33].

Похожие результаты были получены финским исследованием пациентов с АГ, длившимся 21 год, которое показало, что наличие НАЖБП ассоциируется с повышенным риском развития СД 2 [14]. Удивительно, но в двух японских исследованиях обнаружен более высокий риск развития СД 2 у тех пациентов с НАЖБП, которые были худыми или имели более низкие значения ИМТ [12]. Вероятно, такие результаты связаны с меньшей чувствительностью метода УЗИ для выявления НАЖБП у людей с увеличенным ИМТ, что потенциально может повлечь ошибки в диагностике.

Степень тяжести имеющейся НАЖБП влияет на величину риска возникновения СД 2, и величина этого риска увеличивается по мере прогрессирования заболевания печени по данным КТ, а также он остается высоким даже после коррективы других факторов риска СД 2. Аналогичным образом исследование в Корее показало, что лишь пациенты

с НАЖБП с увеличенными уровнями аланинаминотрансферазы имели повышенный риск развития СД 2, что может отражать более тяжелый печеночный стеатоз или гистологически более агрессивный подтип НАСГ [6]. Соответственно, пациенты с НАСГ имеют более высокий риск развития СД 2 по сравнению с пациентами с простым стеатозом, хотя не ясно, зависит ли этот риск от таких факторов, как ожирение [29]. Наконец, после оценки состояния печени пациентов с НАЖБП на предмет наличия и распространенности ФП с помощью неинвазивных диагностических панелей, было установлено, что у пациентов со средними и высокими показателями фиброза развивается диабет в 2 раза чаще, чем у пациентов с более низкими значениями ФП по шкале METAVIR [8].

Важно отметить, что большинство наблюдательных исследований, изучавших взаимосвязь между НАЖБП и риском развития СД 2, являются ретроспективными и проводятся в Азии, где крупные популяции проходят регулярные проверки состояния здоровья, включая УЗИ печени. Единственное исследование из США показало, что печеночный стеатоз, определяемый при КТ, независимо связан с повышенным риском развития СД 2 в популяции, в которую вошли кавказцы, чернокожие и латиноамериканцы; однако неизвестно, зависит ли этот риск от расовой принадлежности, поскольку стратифицированный анализ не был выполнен. Кроме того, поскольку азиатские и неазиатские популяции имеют разное распределение жировой

ткани и культурно-генетическое происхождение, необходимы дополнительные данные о разных этнических и расовых группах [26].

В настоящее время не ясно, связана ли НАЖБП с развитием СД 2 или просто является маркером других общих факторов риска, таких как наличие абдоминального ожирения. Примечательно, что некоторые генетические состояния, приводящие к внутрипеченочному накоплению ТГ, такие как семейная гипобеталипопротеинемия, не приводят к повышенной ИР, и генетический полиморфизм в гене PNPLA3 (который также коррелирует с более высоким содержанием внутрипеченочных ТГ и повышенным риском НАСГ, но не всегда с ИР и МС), по-видимому, ассоциируются с развитием СД 2 только при наличии ожирения, что указывает на то, что для развития диабета важны и другие факторы, помимо стеатоза печени [4, 2].

Несмотря на вышеупомянутые оговорки, большое количество когортных исследований явно продемонстрировали, что НАЖБП ассоциируется с двукратным увеличением риска развития СД 2. Эта ассоциация, по-видимому, зависит от степени тяжести НАЖБП и улучшается по мере разрешения НАЖБП с течением времени. Следовательно, текущие клинические гайдлайны рекомендуют стандартный скрининг пациентов с НАЖБП для выявления СД 2, путем измерения уровня глюкозы в сыворотке крови натощак, гликозилированного гемоглобина и с помощью теста на толерантность к глюкозе в группах повышенного риска [11].

Выводы

Анализ литературы еще раз подтверждает мнение о том, что печень является центральным органом метаболизма, и изменения в его морфологии и, как следствие, нарушение функции неизбежно влечет за собой ряд патологий, затрагивающих различные органы и системы. НАЖБП представляет собой мультисистемное заболевание, которое вовлекает в процесс многие системы и органы, оказывая влияние на различные звенья метаболизма. НАЖБП ассоциируется с заболеваемостью и смертностью, связанной как с печенью, так и с повышенным риском развития опасных внепеченочных хронических заболеваний, таких как ССЗ и СД 2. Данные различных исследований доказывают, что ССЗ является основной причиной смерти среди пациентов с НАЖБП, это свидетельствует о необходимости тщательного контроля состояния сердечно-сосудистой системы этих больных. Учитывая, что именно осложнения, связанные с ССЗ, а не прогрессирование болезни печени определяют течение и исход заболевания, недавние европейские клинические

рекомендации предлагают проводить оценку риска развития ССЗ у всех пациентов с НАЖБП [11]. Разделяя общие факторы риска и патогенетические механизмы с СД 2 типа, НАЖБП, с высокой долей вероятности, может рассматриваться как предиктор развития данного заболевания. Но, несмотря на то, что обнаружено множество механизмов взаимодействия НАЖБП с органами других систем, причинно-следственные связи возникновения этих заболеваний требуют дальнейшего изучения. Клиническое значение этих данных заключается в том, что пациентов с НАЖБП можно объединить в отдельную группу риска возникновения ряда жизнеугрожающих хронических заболеваний, и, таким образом, усилить контроль за прогрессированием болезни печени, проводить прицельный мониторинг других органов и систем, своевременно проводить профилактические и лечебные мероприятия, что будет сказываться на улучшении качества и увеличении продолжительности жизни этих пациентов.

Литература | References

1. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular and other extrahepatic diseases. *Gut*. 2017;66:1138–1153.
2. Amaro A, Fabbrini E, Kars M, et al. Dissociation between intrahepatic triglyceride content and insulin resistance in familial hypobetalipoproteinemia. *Gastroenterology*. 2010;139:149–53.
3. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002;346:1221–31.

4. Anstee QM, Day CP. The genetics of nonalcoholic fatty liver disease: spotlight on PNPLA3 and TM6SF2. *Semin Liver Dis.* 2015;35:270–90.
5. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10:330–44.
6. Balkau B, Lange C, Vol S, et al. Group Study DESIR. Nine-year incident diabetes is predicted by fatty liver indices: the French D.E.S.I.R. study. *BMC Gastroenterol.* 2010;10:56.
7. Ballestri S, Zona S, Targher G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31:936–44.
8. Chang Y, Jung HS, Yun KE, et al. Cohort study of non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD fibrosis score, and the risk of incident diabetes in a Korean population. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1861–8.
9. Dongiovanni P, Petta S, Maglio C, et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles non-alcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology.* 2015;61:506–14.
10. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology.* 2015;61:1547–54.
11. 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;64:1388–402.
12. Fukuda T, Hamaguchi M, Kojima T, et al. The impact of non-alcoholic fatty liver disease on incident type 2 diabetes mellitus in non-overweight individuals. *Liver Int.* 2016;36:275–83.
13. Kahali B, Liu YL, Daly AK, et al. TM6SF2: catch-22 in the fight against nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease? *Gastroenterology.* 2015;148:679–84.
14. Käräjämäki AJ, Bloigu R, Kauma H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease with and without metabolic syndrome: different long-term outcomes. *Metab Clin Exp.* 2017;66:55–63.
15. Kotronen A, Westerbacka J, Bergholm R, et al. Liver fat in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3490–7.
16. Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ.* 2011;343: d6891.
17. Lee YJ, Shim JY, Moon BS, et al. The relationship between arterial stiffness and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2012;57:196–203.
18. Li Y, Xu C, Yu C, et al. Association of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *J Hepatol.* 2009;50:1029–34.
19. Ma J, Hwang SJ, Pedley A, et al. Bi-directional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *J Hepatol.* 2017;66:390–7.
20. 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;39:1416–23.
21. McPherson S, Hardy T, Henderson E, et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: Implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol.* 2015;62:1148–55.
22. Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med.* 2011;43:617–49.
23. 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;230:258–67.
24. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol.* 2010;53:372–84.
25. 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;56:225–33.
26. Shah RV, Allison MA, Lima JA, et al. Liver fat, statin use, and incident diabetes: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2015;242:211–17.
27. Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:643–54.e9.
28. Sinn DH, Cho SJ, Gu S, et al. Persistent nonalcoholic fatty liver disease increases risk for carotid atherosclerosis. *Gastroenterology.* 2016;151:481–8.e1.
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;51:595–602.
30. Sookoian S, Castaño GO, Burgueño AL, et al. Circulating levels and hepatic expression of molecular mediators of atherosclerosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis.* 2010;209:585–91.
31. Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J Hepatol.* 2008;49:600–7.
32. Sung KC, Jeong WS, Wild SH, et al. Combined influence of insulin resistance, overweight/obesity, and fatty liver as risk factors for type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35:717–22.
33. Sung KC, Kim SH. Interrelationship between fatty liver and insulin resistance in the development of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1093–7.
34. Sung KC, Wild SH, Byrne CD. Resolution of fatty liver and risk of incident diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:3637–43.
35. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2007;30:1212–18.
36. Targher G, Bertolini L, Scala L, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17:517–24.
37. Treepasertsuk S, Leverage S, Adams LA, et al. The Framingham risk score and heart disease in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2012;32:945–50.
38. Wu S, Wu F, Ding Y, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:33386.
39. Zeybel M, Hardy T, Robinson SM, et al. Differential DNA methylation of genes involved in fibrosis progression in non-alcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease. *Clin Epigenetics.* 2015;7:25.