

НЕАЛКОХОЛНА СТЕАТОЗНА БОЛЕСТ И СЪРДЕЧНО-СЪДОВ РИСК

Лина Хаджилиева

II Катедра терапия на вътрешните болести, Медицински факултет, Тракийски университет Стара Загора

Абстракт

Това проучване изследва сложната връзка между неалкохолната мастна чернодробна болест (NAFLD) и сърдечно-съдовия риск. Чрез обширен преглед на литературата са изяснени общите патофизиологични механизми на възпаление, оксидативен стрес, инсулинова резистентност и дислипидемия. Обсъждат се клиничните последици за гастроентеролозите при разпознаването и управлението на сърдечно-съдовия риск при пациенти с NAFLD, като се подчертава важноста на мултидисциплинарния подход. Подчертани са превантивни стратегии, включително промени в начина на живот и целеви лекарства. Статията завършва с прозрения за пропуските в изследванията и бъдещите насоки, подчертавайки необходимостта от продължаване на изследването на генетичните фактори, чревната микробиота и новите терапевтични цели.

Ключови думи: NAFLD, NASH, сърдечно-съдов риск, възпаление, метаболитен синдром, оксидативен стрес, инсулинова резистентност, дислипидемия, атеросклероза, мултидисциплинарен подход, превантивни стратегии, промени в начина на живот, бъдещи насоки.

Въведение

Неалкохолната стеатозна болест (NAFLD) е мултисистемно заболяване, което включва спектър от промени, вариращи от простата стеатоза, характеризираща се с натрупване на триглицериди в черния дроб, до неалкохолен стеатохепатит (NASH), характеризиращ се с хепатоцелуларно възпаление, и потенциална прогресия до фиброза и цироза. [1] По своята същност чернодробната стеатоза представлява натрупване на мазнини в черния дроб, независимо от консумацията на алкохол. [5] Нарастващата честота на това заболяване е в паралел с нарастващите нива на затлъстяване, заседнал начин на живот и метаболитен синдром в глобален аспект, като през последното десетилетие достигна тревожни нива, засягайки близо 30% от световното население. По тази причина към днешна дата заболяемостта от NAFLD може да се определи като епидемия, свързана със значителни здравни и икономически последици. [2] Изследванията в тази сфера, проведени през последното десетилетие установиха убедителна връзка между NAFLD и сърдечно-съдовия риск, привличайки вниманието към взаимовръзката между тези два здравни проблема.

Главните рискови фактори, традиционно свързвани с появата на сърдечно-съдови заболявания, имат основна роля в тази сложна връзка. Артериалната хипертония, дислипидемията и захарният диабет са установени като фактори, допринасящи за сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност. [6] Все повече доказателства сочат, че връзката между NAFLD и сърдечно-съдовия риск надхвърля влиянието на тези традиционни фактори. Тази статия има за цел да проучи основните аспекти във взаимовръзката между NAFLD и сърдечно-съдовия риск, като хвърли светлина върху общите патогенетични механизми и подчертае основните клиничните последици от тази връзка. [7]

Патогенеза на NAFLD

По-рано патогенезата на NAFLD се основаваше на т.нар. “two hit” теорията или терапия на двата удара, [3] но към днешна дата тази теория дава път на “multiple-hit” теорията, която се счита за по-всеобхватна поради факта, че отича паралелното влияние на множеството фактори, водещи до възникване и прогресия на НАСБ, вкл. инсулинова резистентност, митохондриална дисфункция, акумулация на триглицериди, оксидативен стрес, генетични и епигенетични фактори, чревна микробиота.[4]В началните етапи на развитието на NAFLD се наблюдава прекомерно натрупване на мазнини в черния дроб, предимно под формата на

триглицериди и отлагането им под формата на мастни капки. Това натрупване е следствие от увеличена продукция, намалена утилизация или намалено изнасяне на триглицеридите от черния дроб.[9] Точните механизми, задействащи това натрупване на мазнини, включват сложно взаимодействие на генетични, екологични и метаболитни фактори. Инсулиновата резистентност, отличителен белег на метаболитния синдром, играе ключова роля в патогенезата на NAFLD. Намалената инсулинова чувствителност предизвиква повишена липолиза в мастната тъкан, освобождавайки свободни мастни киселини в кръвта. Тези свободни мастни киселини впоследствие се поемат от черния дроб, където претърпяват *de novo* липогенеза, което допринася за прекомерното натрупване на триглицериди в хепатоцитите. [19] С напредването на заболяването, неалкохолната стеатоза може да прогресира до развитие на неалкохолен стеатохепатит (NASH), по-тежка и възпалителна форма на заболяването. При NASH освен различна степен на стеатоза е налице и хепатоцелуларно увреждане, възпаление и различна степен на фиброза. [20] Възпалителният отговор включва инфилтрация на имунни клетки, особено макрофаги, в чернодробната тъкан. Преходът от проста стеатоза към NASH бележи критична точка в хода на NAFLD. Постоянното възпаление и хепатоцелуларното увреждане при NASH може да доведе до активиране на фиброгенни пътища, проправяйки пътя за развитие на фиброза, цироза и в крайна сметка, краен стадий на чернодробно заболяване. Тази прогресия подчертава динамичния характер на NAFLD и значението на идентифицирането на лица, изложени на риск от напреднали усложнения, свързани с черния дроб.[21]

Инсулинова резистентност и липиден метаболизъм - Инсулиновата резистентност играе централна роля в патогенезата на NAFLD. Нарушеното действие на инсулина в периферните тъкани води до повишена липолиза в мастната тъкан и повишени циркулиращи свободни мастни киселини. Черният дроб реагира чрез увеличаване на *de novo* липогенезата, което води до натрупване на триглицериди.[10]

Оксидативен стрес и митохондриална дисфункция - Повишените нива на свободни мастни киселини в хепатоцитите допринасят за оксидативния стрес. Възниква митохондриална дисфункция, водеща до нарушено бета-окисление и повишено производство на реактивни кислородни видове (ROS). Оксидативният стрес допълнително насърчава възпалението и увреждането на хепатоцитите.[11]

Възпаление и имунен отговор – При NASH възпалението става ясно изразено с инфилтрацията на имунните клетки, особено макрофагите. Цитокините и хемокините допринасят за възпалителната среда в черния дроб. Постоянното възпаление е ключов двигател на прогресията на заболяването. [13][14]

Увреждане на хепатоцитите и апоптоза – Увреждането на хепатоцитите е характерна черта на NASH, характеризираща се с балонна дегенерация. Апоптоза (програмирана клетъчна смърт) се задейства от различни фактори, включително оксидативен стрес и възпалителни сигнали. Продължаващото увреждане на хепатоцитите допринася за развитието на фиброза.[15]

Активиране на фиброгенезата – Хроничното възпаление и увреждането на хепатоцитите активират чернодробните звездовидни клетки, което води до отлагане на извънклетъчен матрикс. Фиброгенезата прогресира, което води до развитие на чернодробна фиброза, която може да прогресира до цироза в тежки случаи.[16]

Генетични фактори и фактори на околната среда – Различни генетични механизми влияят върху чувствителността на индивида към NAFLD. Фактори на околната среда като диета с високо съдържание на мазнини, заседнал начин на живот и състав на чревната микробиота също допринасят за развитието на болестта.[18][26]

Ролята на чревната микробиота – Новопоявилите се изследвания предполагат връзка между чревната дисбиоза и NAFLD. Промените в състава на чревната микробиота могат да

повлияят на възпалението, инсулиновата резистентност и метаболитните пътища в черния дроб.[17][12]

Рискови фактори, отговорни за развитието на ССЗ

Артериална хипертония – Артериалната хипертония допринася за значително повишаване на сърдечно-съдовия риск. Повишеното налягане в кръвоносните съдове може да доведе до увреждане на артериите и атеросклероза, увеличавайки риска от сърдечни заболявания и инсулт.[22]

Хиперлипидемия – Повишените нива на холестерол и триглицериди допринасят за образуването на атеросклеротични плаки, стесняват кръвоносните съдове и възпрепятстват кръвния поток.[22][41]

Захарен диабет – Диабетът е основен рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания. Високите нива на кръвната захар имат в роля в развитието на ендотелна дисфункция и ускоряват атеросклерозата.[24][44]

Тютюнопушене – Тютюневият дим съдържа токсини, които увреждат кръвоносните съдове и увеличават риска от атеросклерозата. Спирането на тютюнопушенето е от решаващо значение за намаляване на сърдечно-съдовия риск.[21]

Възраст и пол – Напредването на възрастта е свързано с повишена вероятност от сърдечно-съдови инциденти. Мъжете като цяло са изложени на по-висок риск от сърдечно-съдови заболявания в сравнение с жените в пременопауза; рискът обаче се изравнява след менопаузата.[25]

Инсулинова резистентност – NAFLD е силно свързана с инсулиновата резистентност. Инсулиновата резистентност допринася за нерегулиран липиден метаболизъм и системно възпаление, повишавайки сърдечно-съдовия риск. ИР при NAFLD води до нарушено усвояване на глюкоза от периферните тъкани, което води до компенсаторна хиперинсулинемия. Тя допринася за дислипидемия, хипертония и провъзпалителни състояния, всички от които повишават сърдечно-съдовия риск.[36][42]

Затлъстяване – Затлъстяването, особено абдоминалното затлъстяване, е ключов двигател както на NAFLD, така и на сърдечно-съдовия риск. Наблюдава се инфламиране и съответно дисфункцията на мастната тъкан, което води до освобождаване на възпалителни цитокини, изостряйки системното възпаление. Дисфункцията на мастната тъкан задейства пътища, които свързват затлъстяването с инсулинова резистентност, оксидативен стрес и ендотелна дисфункция, увеличавайки сърдечно-съдовия риск.[35]

Метаболитен синдром – Метаболитният синдром, група от състояния, включително затлъстяване, инсулинова резистентност, дислипидемия и хипертония. НАСБ се определя като чернодробната изява на метаболитния синдром. Наличието на метаболитен синдром допълнително увеличава сърдечно-съдовия риск.[36]

Възпаление и цитокини – Хроничното възпаление при NAFLD включва повишени нива на цитокини като TNF-алфа и IL-6. Възпалителните медиатори допринасят за ендотелна дисфункция, ключова стъпка в развитието на атеросклероза.[37]

Нетрадиционни липидни профили – NAFLD се свързва с атерогенен липиден профил, характеризиращ се с повишено ниво на VLDL. Тези частици са по-податливи на окисление и имат по-висок атерогенен потенциал от HDL. [38]

Адипокини – Мастната тъкан отделя адипокини, биоактивни молекули, които могат да повлияят на метаболитни и възпалителни процеси. Лептинът се свързва със ситостта, и адипонектинът, с инсулиновата чувствителност. Дисрегулацията на адипокините при NAFLD може да допринесе за да допринесе за инсулинова резистентност и възпаление, оказвайки влияние върху сърдечно-съдовия риск. [39]

Генетичен компонент – PNPLA3 генният вариант е свързан с повишен риск от NAFLD и прогресия до NASH. Проучванията предполагат и потенциална връзка между варианта

PNPLA3 и сърдечно-съдови събития, подчертавайки генетичното влияние върху двете състояния. [40]

Изследване на общите механизми между NAFLD и сърдечно-съдови заболявания

Установено е, че NAFLD независимо допринася за сърдечно-съдовия риск, дори след коригиране на традиционните рискови фактори като хипертония, диабет и дислипидемия. Рискът от сърдечно-съдови инциденти изглежда ескалира с тежестта на NAFLD, като се подчертава връзката доза-отговор.[43]

Възпалителна каскада при NAFLD

При NAFLD реакцията на черния дроб към натрупване на липиди задейства възпалителна каскада. Купферовите клетки и инфилтриращите имунни клетки освобождават провъзпалителни цитокини като TNF-алфа и IL-6. Възпалителните медиатори от черния дроб навлизат в кръвния поток, допринасяйки за състояние на хронично системно възпаление. Това системно възпаление е общ път със сърдечно-съдовите заболявания.[14]

Оксидативен стрес

Липидната пероксидация и митохондриалната дисфункция при NAFLD водят до генериране на реактивни кислородни видове (ROS) и оксидативен стрес в черния дроб. Оксидативният стрес при NAFLD допринася за ендотелна дисфункция, решаваща ранна стъпка в патогенезата на атеросклерозата. ROS насърчават окисляването на LDL холестерола, което допълнително изостря съдовото увреждане.[11][34]

Метаболитен синдром и сърдечно-съдова връзка

Метаболитният синдром, характеризиращ се с централно затлъстяване, инсулинова резистентност, дислипидемия и хипертония, увеличава сърдечно-съдовия риск, свързан с инсулиновата резистентност. Групирането на компонентите на метаболитния синдром създава синергичен ефект, ускорявайки атеросклерозата и повишавайки риска от сърдечно-съдови събития. [36]

Влияние на коремното затлъстяване

Абдоминалното затлъстяване, особено натрупването на висцерална мазнина, е ключова характеристика на метаболитния синдром и засилва инсулиновата резистентност. Дисфункционалната мастна тъкан отделя адипокини, които допълнително допринасят за инсулиновата резистентност и системното възпаление, свързвайки връзката между метаболитния синдром, NAFLD и сърдечно-съдовите заболявания.[23]

Роля на инсулиновата резистентност и метаболитния синдром при NAFLD и сърдечно-съдови заболявания

Инсулиновата резистентност играе централна роля в патогенезата на NAFLD. Чернодробната инсулинова резистентност води до повишено производство на глюкоза в черния дроб и de novo липогенеза, което допринася за натрупването на триглицериди в черния дроб. Нарушеното инсулиново сигнализиране засилва натрупването на липиди в хепатоцитите, иницирайки каскадата, водеща до проста стеатоза при NAFLD.[41] Инсулиновата резистентност се простира отвъд черния дроб до мастната тъкан, където води до повишена липолиза. Повишените циркулиращи свободни мастни киселини допринасят за системно възпаление и инсулинова резистентност в периферните тъкани. ИР на скелетните мускули допълнително ограничава усвояването на глюкозата, поддържайки хипергликемия и провъзпалително състояние.[42]

Инсулиновата резистентност е свързана с дислипидемия, характеризираща се с повишени триглицериди, нисък HDL холестерол и увеличени нива на VLDL. Тя допринася за ендотелна дисфункция, нарушавайки вазодилатацията и насърчавайки атеросклерозата. Дисфункцията в пътя на азотния оксид играе ключова роля. Има проинфламаторен ефект с повишени нива на цитокини и адхезионни молекули, насърчавайки натрупването на имунни клетки към артериалните стени. Повишеният оксидативен стрес, следствие от инсулинова

резистентност, насърчава липидната пероксидация и окисляването на LDL холестерола, ключови събития при образуването на атеросклеротични плаки.[44]

NAFLD и инсулиновата резистентност споделят двупосочна връзка. Инсулиновата резистентност допринася за натрупването на чернодробни липиди при NAFLD, докато възпаленият черен дроб при NAFLD изостря системната инсулинова резистентност. Увековечаването на инсулиновата резистентност при NAFLD допринася за прогресирането на заболяването, увеличавайки вероятността от развитие на неалкохолен стеатохепатит (NASH) и напреднала фиброза.[1]

Разпознаването на взаимосвързаните роли на инсулиновата резистентност, метаболитния синдром и сърдечно-съдовия риск е от решаващо значение за интегрираното управление на пациентите. Интервенциите в начина на живот, насочени към загуба на тегло, подобрена инсулинова чувствителност и намаляване на сърдечно-съдовия риск, играят основна роля за смекчаване на въздействието на инсулиновата резистентност и метаболитния синдром.

Дислипидемия

NAFLD се свързва с промени в липидния метаболизъм, което води до повишени триглицериди и LDL холестерола. Повишените триглицериди и LDL допринасят за образуването на богати на липиди плаки в артериите, ускорявайки прогресията на атеросклерозата.[44][45]

Стрес на ендоплазмения ретикулум при NAFLD

Натрупването на липиди в хепатоцитите предизвиква стрес на ендоплазмения ретикулум, което допринася за възпаление на черния дроб и инсулинова резистентност при NAFLD. Стресът на ендоплазмения ретикулум е замесен в ендотелната дисфункция и образуването на пенести клетки при атеросклероза, което предполага споделен патофизиологичен механизъм.

Фактори, произхождащи от мастната тъкан

Дисфункционалната мастна тъкан при свързана със затлъстяване NAFLD освобождава адипокини и провъзпалителни цитокини. Произхождащите от мастната тъкан фактори допринасят за атерогенезата чрез насърчаване на ендотелна дисфункция, набиране на имунни клетки и образуването на атеросклеротични плаки. [44][46]

Възпаление, предизвикано от микробиотата

Промененият състав на чревната микробиота при NAFLD може да допринесе за системно възпаление чрез освобождаване на микробни продукти в кръвния поток. Индуцираното от микробиотата възпаление може също да повлияе на атеросклерозата чрез модулиране на имунните отговори и ендотелната функция. [47][48]

Активиране на тромбоцитите

NAFLD е свързана с промени във функцията на тромбоцитите, допринасящи за протромботично състояние. Дисфункционалните тромбоцити при NAFLD могат да допринесат за тромботични събития при атеросклероза, подчертавайки допълнителна връзка между тези състояния. [49][50]

Клиничен и терапевтичен подход

Значение на мултидисциплинарния подход

Признаването на епидемиологичната връзка подчертава значението на мултидисциплинарен подход, включващ гастроентеролози, кардиолози и лекари от първичната медицинска помощ при лечението на пациенти с NAFLD. Редовната оценка на сърдечно-съдовия риск и интервенциите, насочени към модифицируеми рискови фактори, се превръщат в решаващи компоненти на цялостната грижа за лица с NAFLD.

Оценка на сърдечно-съдовия риск

Оценка на сърдечно-съдовия риск е необходимо да се интегрира при оценката на пациенти с NAFLD. Използването на валидирани калкулатори на сърдечно-съдов риск може да помогне при идентифицирането на лица с по-висок риск от сърдечно-съдови инциденти.[51]

Мониторинг и скрининг

Пациентите с NAFLD, особено тези с напреднала фиброза или NASH, трябва да се подлагат на редовен сърдечно-съдов мониторинг. Това включва проверки на кръвното налягане, липиден статус. Провеждането на неинвазивни образни изследвания, като каротиден ултразвук или оценка на калций в коронарната артерия, може да предложи допълнителна представа за сърдечно-съдовия риск. Редовните оценки позволяват ранно откриване на развиващи се сърдечно-съдови рискове и навременна корекция на стратегиите за управление.[52]

Промяна в начина на живот

От важно значение за повлияването на НАСБ и намаляването на сърдечно-съдовия риск при тези пациенти е контролът на телесното тегло, който се постига чрез промяната в начина на живот, включващ адекватен диетичен и двигателен режим. Насоките са свързани с балансирана диета в средиземноморски стил, богата на плодове, зеленчуци и пълнозърнести храни, ограничаване на наситени и транс мазнини, рафинирани въглехидрати и добавени захари. Насърчаване на умерена консумация на алкохол или въздържание, в зависимост от тежестта на чернодробното заболяване.[53] Препоръчва се редовна физическа активност, аеробни упражнения и тренировки за устойчивост. Упражнението има двойна полза за подобряване на инсулиновата чувствителност, намаляване на мазнините в черния дроб и подобряване на сърдечно-съдовото здраве.[54] Препоръчва се редуцията на тегло да бъде постепенна за постигане на значително подобрене на чернодробната стеатоза и метаболитните параметри. Подобряването на инсулиновата чувствителност чрез промени в начина на живот не само е от полза за NAFLD, но също така влияе положително върху сърдечно-съдовите рискови фактори.[55]

Фармакотерапия

Поради тясната връзка между диабета, NAFLD и Сърдечно-съдовите заболявания, общите патогенетични механизми, които бяха разгледани по-горе, много глюкозопонижаващи агенти са тествани за тяхната безопасност и/или ефикасност върху сърдечно-съдовите резултати при T2DM и е установен благоприятният ефект на няколко лекарства върху сърдечно-съдови събития извън гликемичния контрол [56].

Метформин

Метформин се счита за лекарство от първа линия за лечение на T2DM, тъй като ефективно намалява HbA1c и има ефект върху редуцията на телесно тегло. [57].

Ефект върху NAFLD

Моног проучвания са изследвания ефекта на метформин върху NAFLD и са демонстрирали значително подобрене при чернодробна стеатоза, NASH или чернодробна фиброза. Следователно, метформин не се препоръчва за лечение на пациенти с NAFLD [58][59]

Ефект върху ССЗ

Благоприятният ефект на метформин за профилактика на сърдечно-съдови заболявания остава спорен. Протективният му сърдечно-съдов ефект е докладван от проучването на UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) [74]., в което участие взимат 3867 новодиагностицирани пациенти с T2DM, а подгрупата от пациенти с наднормено тегло с T2DM, провеждащи терапия с метформин (n = 342) показва 39% намаление на риска от нефатален миокарден инфаркт в сравнение с подгрупа, която е подложена на конвенционална терапия диетична интервенция (n = 411) [60].

GLP-1 рецепторен агонист

GLP-1 е инкретинов хормон, секретирани от чревни L-клетки в постпрандиалната фаза. GLP-1 рецепторните агонисти (GLP-1-RA) са насочени към GLP-1 рецепторите, експресирани в различни органи, включително панкреас, черва, мастна тъкан и мозък. GLP-1 регулира нивата на плазмената глюкоза чрез стимулиране на зависимата от глюкозата инсулинова секреция и инхибиране на секрецията на глюкагон. В допълнение, GLP-1 предизвиква загуба на тегло чрез намаляване на времето за изпразване на стомаха, като същевременно повишава усещането за ситост чрез активиране на GLP-1 рецепторите в хипоталамуса.

Ефект върху NAFLD

Ефикасността на GLP-1-RA при намаляване на серумните чернодробни ензими и подобряване на чернодробната стеатоза с помощта на образни методи е докладвана в няколко проучвания [66]. Въпреки това, въпреки значителната загуба на тегло, не се наблюдава значително подобрение на фиброзата в рамото на семаглутид спрямо плацебо [67]. Комбинаторните терапевтични подходи се опитват да изследват ролята на комбинации от други лекарства със семаглутид за предизвикване на подобрение на фиброзата.

Ефект върху ССЗ

GLP1-RAs са свързани със значително намаляване на кардио-васкуларния риск. Проучвания и метаанализи демонстрират благоприятен ефект върху резултатите от сърдечно-съдовата система. [68][69][70] Тези убедителни доказателства за сърдечно-съдова защита доведоха до модификация в консенсусната препоръка за глюкозопонижаващи лекарства, така че GLP1-RA понастоящем се препоръчва при пациенти с T2DM и установено CVD, независимо от тяхното ниво на HbA1c [56].

SGLT2 инхибитори

Този клас антидиабетни средства упражнява своите глюкозопонижаващи ефекти чрез инхибиране на натрий/глюкоза транспортен протеин 2 (SGLT2)

Ефект върху NAFLD

Клиничните проучвания сочат намаляване на плазмените нива на ALT, предизвикано от загуба на тегло и гликемичен контрол. [67] Няколко проучвания, включващи малък брой участници, съобщават за намаляване на съдържанието на мазнини в черния дроб при използване на SGLT2.[71][72][73] Ефектите върху NASH или чернодробната фиброза остават неизвестни.

Ефект върху ССЗ

Инхибиторите на SGLT2 последователно са демонстрирали намаляване на сърдечно-съдовите инциденти при пациенти с T2DM в големи рандомизирани клинични проучвания с използване на емпаглифлозин [74], канаглифлозин [75] или дапаглифлозин [76] спрямо плацебо.

Статини

Терапията със статини при пациенти с NAFLD с дислипидемия, цели намаляване на LDL холестерола и на сърдечно-съдовия риск.Редовното проследяване на чернодробните ензими е от съществено значение по време на терапия със статини.[77]

Пиоглитазон

Пиоглитазон е гама агонист на пероксизомни пролифератор-активирани рецептори (PPAR). Пиоглитазонът намалява инсулиновата резистентност и липотоксичността, особено в черния дроб, и увеличава съхранението на липиди в подкожната мастна тъкан.

Ефект върху NAFLD

Няколко RCT са тествали пиоглитазон спрямо плацебо при пациенти с доказан чрез биопсия NASH и са показали подобрение както на чернодробната стеатоза, така и на NASH. Този благоприятен ефект върху NAFLD и NASH беше потвърден в мета-анализ, извършен от Муссо и сътр.[61]. Ефектът на пиоглитазон върху подобряването на чернодробната фиброза обаче е по-малко ясен, тъй като са докладвани противоречиви резултати от RCT [62].

Ефект върху ССЗ

Първото проучване за сърдечно-съдови изходи за оценка на пиоглитазон спрямо плацебо беше проучването PROactive, което включва пациенти с T2DM с висок риск от CVD. Въпреки че изпитването не успя да демонстрира благоприятен ефект на пиоглитазон върху първичната съставна крайна точка, то показва, че лекарството има защитен ефект върху вторичните крайни точки (смъртност по всякаква причина, нефатален МИ и инсулт): HR 0,84; 0,72–0,98, $p = 0,027$ [63]. Въпреки това, няколко проучвания, включително мета-анализи, също съобщават, че пиоглитазон повишава риска от Сърдечна недостатъчност [64][65].

Бариатрична хирургия

Бариатрична хирургия е методи на избор при случаи, в които промяната в начина на живот и фармакотерапията не са дали достатъчно добър резултат, като е установено, че има значителни ползи за подобряване както на NAFLD, така и на сърдечно-съдовите рискови фактори.[78][79]

Стратифициран по риск подход

Разпознаването на спектъра от сърдечно-съдови рискове в популацията на NAFLD позволява на гастроентеролозите да адаптират планове за управление. Пациентите с напреднала фиброза или NASH може да се нуждаят от по-агресивни стратегии за намаляване на сърдечно-съдовия риск.

Заклучение

Този обзор изследва сложното взаимодействие между неалкохолната мастна чернодробна болест (NAFLD) и сърдечно-съдовия риск, разкривайки споделен патофизиологичен механизъм, който се простира отвъд границите на здравето на черния дроб. Основните констатации подчертават няколко аспекта:

Връзката между NAFLD и сърдечно-съдовите заболявания се корени в споделени механизми, включително възпаление, оксидативен стрес, инсулинова резистентност и дислипидемия. Тези взаимосвързани пътища създават синергична среда, допринасяща както за чернодробни, така и за сърдечно-съдови усложнения.

Гастроентеролозите играят основна роля в разпознаването на сърдечно-съдовия риск при пациенти с NAFLD. Включването на оценка на сърдечно-съдовия риск, сътрудничеството с кардиолозите и насърчаването на мултидисциплинарни подходи са основни компоненти на цялостната грижа за пациентите.

Промените в начина на живот, управлението на теглото и кардиометаболитните медикаменти са от решаващо значение за смекчаване както на NAFLD, така и на сърдечно-съдовия риск. Важността на холистичния, ориентиран към пациента подход, интегриращ диетични интервенции, физическа активност и целеви лекарства, не може да бъде надценена.

Идентифицирането на генетични фактори, изследването на ролята на чревната микробиота, усъвършенстването на техниките за изобразяване и изследването на целеви терапии представляват ключови области за бъдещи изследвания. Разбирането на несъответствията в здравеопазването и потенциалните терапевтични цели отваря пътища за персонализирани интервенции и справедливи превантивни стратегии.

Разпознаването на сложното взаимодействие между NAFLD и сърдечно-съдовия риск е от първостепенно значение за практикуващите здравни грижи. Това не е просто сближаване на заболяванията, а взаимосвързана връзка, която изисква холистично разбиране и подход на управление. Тъй като пътуването продължава към разкриване на тънкостите на тази връзка, цялостната перспектива е жизненоважна за оптимизиране на резултатите за пациентите, преодоляване на празнината между здравето на черния дроб и сърдечно-съдовата система и насърчаване на нова ера на интегрирана и ориентирана към пациента грижа. Възприемането на това знание е не само клиничен императив, но и доказателство за развиващия се пейзаж на медицината в стремежа към цялостно благополучие.

Източници:

1. Атанасова, М. (05 02 2019 г.). Неалкохолна мастна чернодробна болест. Извлечено от Sana Medic: <https://www.mc-sanamedic.com/>
2. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol* 2019;70:151-171. [Google Scholar](#)
3. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM*. 2010;103:71–83. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
4. Tilg H., Moschen A.R. Evolution of Inflammation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Multiple Parallel Hits Hypothesis. *Hepatology*. 2010;52:1836–1846. doi: 10.1002/hep.24001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Addison, T. Observations on fatty degeneration of the liver. *Guys Hosp. Rep.* 1836, 1, 485. [\[Google Scholar\]](#)
6. Connor, C.L. Fatty infiltration of the liver and the development of cirrhosis in diabetes and chronic alcoholism. *Am. J. Pathol.* 1938, 14, 347–364. [\[Google Scholar\]](#)
7. Brunt, E.M.; Neuschwander-Tetri, B.A.; Burt, A.D. Fatty liver disease: Alcoholic and nonalcoholic. In *MacSween's Pathology of the Liver*, 6th ed.; Burt, A.D., Portmann, B., Ferrell, L., Eds.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2011; pp. 293–359. [\[Google Scholar\]](#)
8. Farrell GC, van Rooyen D, Gan L, et al. NASH is an inflammatory disorder; pathogenic, prognostic and therapeutic implications. *Gut and Liver* 2012; 6(2): 149-71
9. Илчев Д., Стойнев Ал., Основи на патофизиологията, 2012г. 122-133стр
10. Denechaud P.D., Dentin R., Girard J., Postic C. Role of ChREBP in hepatic steatosis and insulin resistance. *FEBS Lett.* 2008;582:68–73. doi: 10.1016/j.febslet.2007.07.084. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Cobbina E, Akhlaghi F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) - pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. *Drug Metab Rev.* 2017 May;49(2):197-211. doi: 10.1080/03602532.2017.1293683. Epub 2017 Mar 17. PMID: 28303724; PMCID: PMC5576152.
12. Le Roy T., Llopis M., Lepage P., Bruneau A., Rabot S., Bevilacqua C., Martin P., Philippe C., Walker F., Bado A., et al. Intestinal Microbiota Determines Development of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Mice. *Gut*. 2012;62:1787–1794. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303816. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
13. Liaskou E, Wilson DV, Oo XH. Innate immune cells in liver inflammation. *Mediators of Inflammation* 2012; article ID 949157, 21 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2012/949157>
14. Gulubova M. Myeloid and plasmacytoid dendritic cells and cancer – new insights. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences* 2019; 7(19): 3324-3340
15. Eslamparast T., Poustchi H., Zamani F., Sharafkhah M., Malekzadeh R., Hekmatdoost A. Synbiotic Supplementation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014;99:535–542. doi: 10.3945/ajcn.113.068890. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
16. Schulze R.J., Schott M.B., Casey C.A., Tuma P.L., McNiven M.A. The cell biology of the hepatocyte: A membrane trafficking machine. *J. Cell Biol.* 2019;218:2096–2112. doi: 10.1083/jcb.201903090. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Koyama Y., Brenner D.A. Liver inflammation and fibrosis. *J. Clin. Investig.* 2017;127:55–64. doi: 10.1172/JCI88881. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Romeo S., Kozlitina J., Xing C., Pertsemlidis A., Cox D., Pennacchio L.A., Boerwinkle E., Cohen J.C., Hobbs H.H. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat. Genet.* 2008;40:1461–1465. doi: 10.1038/ng.257. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
19. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM*. 2010;103:71–83. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

20. Non-alcoholic steatohepatitis: Definitions and pathogenesis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17:S377–S384. doi: 10.1046/j.1440-1746.17.s3.31.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol.* 2004 May 19;43(10):1731-7. doi: 10.1016/j.jacc.2003.12.047. PMID: 15145091.
22. Teo KK, Rafiq T. Cardiovascular Risk Factors and Prevention: A Perspective From Developing Countries. *Can J Cardiol.* 2021 May;37(5):733-743. doi: 10.1016/j.cjca.2021.02.009. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33610690.
23. Bhatia L.S.Curzen N.P.Calder P.C.Byrne C.D.Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *Eur Heart J.* 2012; 33: 1190-1200 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr453>
24. Damaskos C, Garmpis N, Kollia P, Mitsiopoulos G, Barlampa D, Drosos A, Patsouras A, Gravvanis N, Antoniou V, Litos A, Diamantis E. Assessing Cardiovascular Risk in Patients with Diabetes: An Update. *Curr Cardiol Rev.* 2020;16(4):266-274. doi: 10.2174/1573403X15666191111123622. PMID: 31713488; PMCID: PMC7903509.
25. Bergami M, Scarpone M, Bugiardini R, Cenko E, Manfrini O. Sex beyond cardiovascular risk factors and clinical biomarkers of cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med.* 2022 Jan 14;23(1):19. doi: 10.31083/j.rcm2301019. PMID: 35092211.
26. Liu Y.L., Patman G.L., Leathart J.B., Piguet A.C., Burt A.D., Dufour J.F., Day C.P., Daly A.K., Reeves H.L., Anstee Q.M. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C >G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2014;61:75–81. doi: 10.1016/j.jhep.2014.02.030. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
27. Ko E, Yoon EL, Jun DW. Risk factors in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2023 Feb;29(Suppl):S79-S85. doi: 10.3350/cmh.2022.0398. Epub 2022 Dec 14. PMID: 36517003; PMCID: PMC10029944.
28. Zhou YY, Zhou XD, Wu SJ, Fan DH, Van Poucke S, Chen YP, et al. Nonalcoholic fatty liver disease contributes to subclinical atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Commun.* 2018;2(4):376–92. 10.1002/hep4.1155. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
29. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Hepatol.* 2016;65(3):589–600. 10.1016/j.jhep.2016.05.013. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30. Caussy C, Soni M, Cui J, Bettencourt R, Schork N, Chen CH, et al. Nonalcoholic fatty liver disease with cirrhosis increases familial risk for advanced fibrosis. *J Clin Invest.* 2017;127(7):2697–704. 10.1172/JCI93465. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
31. Bazick J, Donithan M, Neuschwander-Tetri BA, Kleiner D, Brunt EM, Wilson L, et al. Clinical model for NASH and advanced fibrosis in adult patients with diabetes and NAFLD: guidelines for referral in NAFLD. *Diabetes Care.* 2015;38(7):1347–55. 10.2337/dc14-1239. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
32. Henson JB, Simon TG, Kaplan A, Osganian S, Masia R, Corey KE. Advanced fibrosis is associated with incident cardiovascular disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(7):728–36. 10.1111/apt.15660. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
33. Paik JM, Golabi P, Biswas R, Alqahtani S, Venkatesan C, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease are major drivers of liver mortality in the United States. *Hepatol Commun.* 2020;4(6):890–903. 10.1002/hep4.1510. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
34. Chan WK, Tan AT, Vethakkan SR, Tah PC, Vijayananthan A, Goh KL. Ultrasonography-diagnosed non-alcoholic fatty liver disease is not associated with prevalent ischemic heart disease

among diabetics in a multiracial Asian hospital clinic population. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2014;38(3):284–91. 10.1016/j.clinre.2014.02.009. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

35. Gerstein HC, Miller ME, Ismail-Beigi F, Largay J, McDonald C, Lochnan HA, et al. Effects of intensive glycaemic control on ischaemic heart disease: analysis of data from the randomised, controlled ACCORD trial. *Lancet*. 2014;384(9958):1936–41. 10.1016/S0140-6736(14)60611-5. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

36. Gobato AO, Vasques AC, Zambon MP, Barros Filho Ade A, Hessel G. Metabolic syndrome and insulin resistance in obese adolescents. *Rev Paul Pediatr*. 2014 Mar;32(1):55-62. doi: 10.1590/s0103-05822014000100010. PMID: 24676191; PMCID: PMC4182990.

37. Brouwers M, Simons N, Stehouwer CDA, Isaacs A. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: assessing the evidence for causality. *Diabetologia*. 2020;63(2):253–60. 10.1007/s00125-019-05024-3 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]Recent review article of the pathophysiological link between NAFLD and CVD.

38. Caussy C, Aubin A, Loomba R. The Relationship Between Type 2 Diabetes, NAFLD, and Cardiovascular Risk. *Curr Diab Rep*. 2021 Mar 19;21(5):15. doi: 10.1007/s11892-021-01383-7. PMID: 33742318; PMCID: PMC8805985.

39. Mantovani A, Csermely A, Petracca G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021; 6: 903-913; [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00308-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00308-3)

40. Dai W, Zhang Z, Zhao S. The risk of type 2 diabetes and coronary artery disease in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: a cohort study. *Front. Cardiovasc. Med*. 2021; 8680664 <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.680664>

41. Merino J, Leong A, Posner DC, Porneala B, Masana L, Dupuis J, et al. Genetically driven hyperglycemia increases risk of coronary artery disease separately from type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(5):687–93. 10.2337/dc16-2625. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

42. Bornfeldt KE, Tabas I. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis. *Cell Metab*. 2011;14(5):575–85. 10.1016/j.cmet.2011.07.015. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

43. Hagstrom H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stal P, Askling J, et al. Cardiovascular risk factors in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2019;39(1):197–204. 10.1111/liv.13973. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

44. Kosiborod M, Gomes MB, Nicolucci A, Pocock S, Rathmann W, Shestakova MV, et al. Vascular complications in patients with type 2 diabetes: prevalence and associated factors in 38 countries (the DISCOVER study program). *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):150. 10.1186/s12933-018-0787-8. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

45. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Boren J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(7):1225–36. 10.1161/ATVBAHA.107.160192. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

46. Chapman MJ, Guerin M, Bruckert E. Atherogenic, dense low-density lipoproteins. Pathophysiology and new therapeutic approaches. *Eur Heart J*. 1998;19(Suppl A):A24–30. [PubMed] [Google Scholar]

47. Schiattarella GG, Sannino A, Toscano E, Giugliano G, Gargiulo G, Franzone A, et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur Heart J*. 2017;38(39):2948–56. 10.1093/eurheartj/ehx342. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

48. Qi J, You T, Li J, Pan T, Xiang L, Han Y, 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. 10.1111/jcmm.13307. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

49. Alessi MC, Bastelica D, Mavri A, Morange P, Berthet B, Grino M, et al. Plasma PAI-1 levels are more strongly related to liver steatosis than to adipose tissue accumulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(7):1262–8. 10.1161/01.ATV.0000077401.36885.BB. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

50. Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Liuzzo G, Biasucci LM. Atherothrombosis, inflammation, and diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(7):1071–7. 10.1016/s0735-1097(03)00088-3. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

51. Bertoluci MC, Rocha VZ. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2017 Apr 20;9:25. doi: 10.1186/s13098-017-0225-1. Erratum in: *Diabetol Metab Syndr*. 2017 Sep 19;9:70. PMID: 28435446; PMCID: PMC5397821.

52. Caussy C, Aubin A, Loomba R. The Relationship Between Type 2 Diabetes, NAFLD, and Cardiovascular Risk. *Curr Diab Rep*. 2021 Mar 19;21(5):15. doi: 10.1007/s11892-021-01383-7. PMID: 33742318; PMCID: PMC8805985.

53. 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;64:1388–1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

54. 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;64:1388–1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

55. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016; 64(6):1388-402.

56. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43(2):487–93. 10.2337/dci19-0066. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

57. O. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, Ozgurtas T, Deveci S, Tuzun A, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(5):537–44. 10.1111/j.1365-2036.2004.01888.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

58. Shields WW, Thompson KE, Grice GA, Harrison SA, Coyle WJ. The effect of metformin and standard therapy versus standard therapy alone in nondiabetic patients with insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a pilot trial. *Ther Adv Gastroenterol*. 2009;2(3):157–63. 10.1177/1756283X09105462. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

59. Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbo HB, von Volkmann HL, Raschpichler G, Bjoro K, et al. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(7):853–60. 10.1080/00365520902845268. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

60. UK prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352(9131):854–65. [PubMed] [Google Scholar]

61. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia*. 2012;55(4):885–904. 10.1007/s00125-011-2446-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

62. Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Loomba R. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(1):66–75. 10.1111/j.1365-2036.2011.04912.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
63. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9493):1279–89. 10.1016/S0140-6736(05)67528-9. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
64. Liao HW, Saver JL, Wu YL, Chen TH, Lee M, Ovbiagele B. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7(1):e013927. 10.1136/bmjopen-2016-013927. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
65. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2007;298(10):1180–8. 10.1001/jama.298.10.1180. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
66. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratzliff V, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2020. 10.1056/NEJMoa2028395. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
67. Mantovani A, Byrne CD, Scorrletti E, Mantzoros CS, Targher G. Efficacy and safety of anti-hyperglycaemic drugs in patients with non-alcoholic fatty liver disease with or without diabetes: an updated systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Metab.* 2020;46(6):427–41. 10.1016/j.diabet.2019.12.007 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]Recent systematic review of the effect of anti-diabetic drug on NAFLD.
68. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311–22. 10.1056/NEJMoa1603827. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
69. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834–44. 10.1056/NEJMoa1607141. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
70. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121–30. 10.1016/S0140-6736(19)31149-3. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
71. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, Farooqui KJ, Singh MK, Wasir JS, et al. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care.* 2018;41(8):1801–8. 10.2337/dc18-0165. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
72. Latva-Rasku A, Honka MJ, Kullberg J, Mononen N, Lehtimäki T, Saltevo J, et al. The SGLT2 Inhibitor dapagliflozin reduces liver fat but does not affect tissue insulin sensitivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with 8-week treatment in type 2 diabetes patients. *Diabetes Care.* 2019;42(5):931–7. 10.2337/dc18-1569. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
73. Cusi K, Bril F, Barb D, Polidori D, Sha S, Ghosh A, et al. Effect of canagliflozin treatment on hepatic triglyceride content and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(4):812–21. 10.1111/dom.13584. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
74. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117–28. 10.1056/NEJMoa1504720. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Science & Technologies

75. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2099. 10.1056/NEJMc1712572. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
76. Wiviott SD, Raz I, Sabatine MS. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. Reply *N Engl J Med*. 2019;380(19): 1881–2. 10.1056/NEJMc1902837. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
77. Kumar S, Grace ND, Qamar AA. Statin use in patients with cirrhosis: a retrospective cohort study. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 1958-1965 [PMID: 24838495 DOI: 10.1007/s10620-014-3179-2]
78. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, Pigeyre M, Verkindt H, Dharancy S, Louvet A, Romon M, Pattou F. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology* 2009; 137: 532-540 [PMID: 19409898 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.04.052]
79. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, Raverdy V, Leteurtre E, Dharancy S, Louvet A, Romon M, Duhamel A, Pattou F, Mathurin P. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients.