

BOALA FICATULUI GRAS METABOLIC ASOCIAT ȘI PATOLOGIA CARDIOVASCULARĂ – CONEXIUNE CU DUBLĂ CAUZALITATE

Rezumat

Introducere. Acumularea de lipide neutre în citoplasma celulelor hepatice favorizează apariția insulino-rezistenței, acumularea de metaboliți lipotoxici și acizi biliari în hepatocite, stresul oxidativ, eliberarea de citokine și alți mediatori inflamatori, precum și microbiota intestinală, se consideră că promovează tranziția de la steatoză la inflamația hepatică și fibroză prin disfuncție mitocondrială, stresul reticulului endoplasmatic, moartea celulelor și infiltrarea cu celule imune. Aceste procese complexe constituie factorul cheie în explicarea asocierilor dintre boala ficatului gras, afecțiunile metabolice și bolile cardiovasculare. **Rezultate.** Prezența bolii ficatului gras metabolic asociat (BFMGA) este stâns legată de creșterea riscului cardiovascular (CV), fapt ce subliniază necesitatea unui management corespunzător pentru a îmbunătăți rezultatul bolilor CV și al celor hepatice. Conform afirmațiilor recente ale Asociației Americane de Cardiologie, BFMGA ar fi considerată ca un marker de risc și de agravare a patologiilor cardiovasculare. **Concluzii.** În prezent, nu există suficiente date pentru a clasifica BFMGA ca un factor de risc CV bine definit, deoarece impactul său asupra riscului nu a fost cuantificat numeric. Totuși, cercetările au demonstrat că BFMGA contribuie semnificativ la creșterea riscului de boli CV aterosclerotice (BCVAS), în aditie față de factorii de risc tradiționali (cum ar fi vârsta, sexul, antecedentele familiale de BCV, obezitatea, diabetul zaharat, hipertensiunea, dislipidemia și fumatul). În plus, studiile care să demonstreze reducerea riscului de BCVAS ca urmare a tratamentului BFMGA nu sunt încă disponibile, dar acestea sunt esențiale în integrarea unui element ca factor de risc.

Cuvinte-cheie: boala ficatului gras metabolic asociat, patologie cardiovasculară, insuficiența cardiacă

Summary

Associated metabolic fatty liver disease and cardiovascular pathology – double causal connection

Introduction. The accumulation of neutral lipids in the cytoplasm of liver cells favors the onset of insulin resistance, the accumulation of lipotoxic metabolites and bile acids in hepatocytes, oxidative stress, the release of cytokines and other inflammatory mediators, as well as the intestinal microbiota, are considered to promote the transition from steatosis to inflammation liver damage and fibrosis through mitochondrial dysfunction, endoplasmic reticulum stress, cell death and immune cell infiltration. These processes are the key factor in explaining the associations between fatty liver disease, metabolic diseases and cardiovascular diseases.

Results. The presence of metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) is associated with increased cardiovascular (CV) risk, which is why appropriate management is necessary

to improve the outcome of CV diseases and of hepatic ones. According to the recent statements of the American Cardiology Association, MAFLD should be considered as a marker of risk and worsening of cardiovascular pathologies.

Conclusions. Currently, there are insufficient data to categorize MAFLD as a CV risk factor because its impact on risk has not been quantified, although MAFLD has been shown to have an additional negative impact on atherosclerotic CV disease risk (ACVDF), in addition to traditional risk factors (such as age, sex, family history of CVD, obesity, DM, hypertension, dyslipidemia, and smoking). Furthermore, studies demonstrating ACVDF reduction as a result of MAFLD treatment are not yet available, but they are essential in integrating an element as a risk factor.

Keywords: metabolic-associated fatty liver disease, cardiovascular disease, heart failure

Резюме

Метаболическая ассоциированная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистая патология – двойная причинная связь

Введение. Накопление нейтральных липидов в цитоплазме клеток печени благоприятствует возникновению инсулинорезистентности, а также накоплению липотоксических метаболитов и желчных кислот в гепатоцитах, что вызывает окислительный стресс, выброс цитокинов и других медиаторов воспаления, а также кишечную микробиоту и способствуют переходу от стеатоза к воспалению, повреждению и фиброзу печени за счет митохондриальной дисфункции, стресса эндоплазматического ретикулума, гибели клеток и инфильтрации иммунных клеток. Эти процессы являются ключевым фактором, объясняющий связь между жировой болезнью печени, метаболическими расстройствами и сердечно-сосудистыми заболеваниями. **Результаты.** Наличие метаболической ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП) тесно связано с повышенным сердечно-сосудистым (СС) риском, что подчеркивает необходимость соответствующего лечения для улучшения исхода сердечно-сосудистых и печеночных заболеваний. Согласно недавним заявлениям Американской кардиологической ассоциации, МАЗБП следует рассматривать как маркер риска и ухудшения сердечно-сосудистых патологий. **Выводы.** В настоящее время недостаточно данных для классификации МАЗБП как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку его влияние на риск не было определено количественно. Тем не менее, исследования свидетельствуют о дополнительном негативном влиянии МАЗБП на риск атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), дополняя

традиционные факторы риска, такие как возраст, пол, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия и курение. Кроме того, исследования, подтверждающие снижение риска АССЗ в результате лечения BFGMA, еще не доступны, но они необходимы для включения этого элемента как фактора риска.

Ключевые слова: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистая патология, сердечная недостаточность

Introducere

Patologia cardiovasculară și boala ficatului gras sunt două afecțiuni de importanță majoră în sănătatea publică la nivel mondial.

Boala ficatului gras non-alcoolic (NAFLD) afectează aproximativ o treime din populația adultă a lumii și este legată de sindromul metabolic. Această afecțiune poate progresa către stadii severe precum steatohepatita, ciroza și chiar carcinomul hepatocelular. În ultimele patru decenii, NAFLD a făcut obiectul unor cercetări exhaustive în multiple aspecte pentru a-i defini epidemiologia, mecanismele fiziopatologice și opțiunile terapeutice. În anul 2020, un grup internațional de experți a propus schimbarea denumirii în boala ficatului gras metabolic asociat (BFGMA), cu obiectivul principal de a face din aceasta un diagnostic incluziv, axat pe anomalii metabolice. Cu toate acestea, schimbarea terminologiei a implicat și modificarea criteriilor de diagnostic, permițând astfel coexistența altor boli hepatice, cum ar fi boala hepatică alcoolică sau hepatitele cronice B sau C [1, 2]. Incidența bolii ficatului gras în rândul populației generale, conform rapoartelor care evaluează evoluția sa naturală, variază între 18,5% și 36,7%, cu posibilitatea persistenței sau ameliorării acesteia, având o rată de remisie raportată între 24,6% și 46,1% într-un interval de 6–8 ani [9,10,11]. Ficatul gras metabolic asociat reprezintă un spectru larg de boli, de la steatoză simplă până la steatohepatită, fibroză avansată și ciroză [3].

Scopul

În acest articol de sinteză ne-am propus să investigăm relația de dublă cauzalitate dintre boala ficatului gras metabolic asociată și incidența patologiilor cardiovasculare, inclusiv managementul non-farmacologic și farmacologic al pacienților cu steatoză hepatică și insuficiență cardiacă.

Mecanismele presupuse de asociere a insuficienței cardiace cu boala ficatului gras metabolic asociată

Depunerea de lipide neutre în citoplasma celulelor hepatice favorizează apariția insulino-rezistenței, acumularea de metaboliți lipotoxici și

acizi biliari în hepatocite, generând stres oxidativ, eliberarea de citokine și alți mediatori inflamatori. De asemenea, microbiota intestinală are un rol semnificativ în tranziția de la stadiul de steatoză la inflamația hepatică și fibroză prin disfuncție mitocondrială, stresul reticulului endoplasmatic, moartea celulelor și infiltrarea cu celule imune [4, 12, 13] (figura 1). Aceste procese reprezintă factorul cheie în explicarea asocierilor dintre boala ficatului gras, afecțiunile metabolice și bolile cardiovasculare [5].

Boala ficatului gras a fost tradițional considerată o manifestare hepatică a sindromului metabolic. Cu toate acestea, relația bidirecțională dintre boala ficatului gras și sindromul metabolic, diabet și, respectiv, bolile cardiovasculare a fost evidențiată recent [5, 6, 7, 8].

Riscul evenimentelor cardiovasculare și al insuficienței cardiace la pacienții cu boala ficatului gras metabolic asociată

Într-un studiu realizat în anul 2021 de Serviciul Național de Asigurări de Sănătate din Coreea, s-a constatat că indicele ficatului gras (IFG) este asociat cu o incidență crescută a insuficienței cardiace (IC), inclusiv a cazurilor de spitalizare pentru IC și mortalitatea asociată atât în rândul populației generale, cât și în cazul pacienților cu IC preexistentă [12]. O altă analiză recentă post-hoc a unui Registru Austriac prospectiv unicentric ce a inclus 1965 de pacienți supuși colonoscopiei de rutină, a arătat că riscul cardiovascular, evaluat prin scorul de risc Framingham, a fost mai mare la pacienții care prezentau boala ficatului gras ($8,7 \pm 6,4$ vs. $5,4 \pm 5,2\%$; $P < 0,001$). Aceasta sugerează că BFGMA ar putea îmbunătăți în mod independent predicția riscului pe termen lung pentru bolile cardiovasculare [19]. În comparație cu pacienții fără afecțiuni hepatice, cei cu boala ficatului gras metabolic asociat prezintă modificări în structura și funcția cardiacă, dezvoltă hipertensiune arterială, disfuncție endotelială și ateroscleroza carotidiană precocă, care pot apărea cu 5 până la 10 ani mai devreme decât la subiecții fără boala ficatului gras [22, 23, 24]. Aceste caracteristici sunt frecvent asociate cu insuficiența cardiacă și conduc la un risc cardiovascular crescut [21]. Un aspect interesant este relevat într-un studiu de cohortă la nivel național, desfășurat pe 10.422 de persoane suedeze cu boala ficatului gras metabolic asociată, stabilită prin biopsie, și aproximativ 50.000 de controale de rutină. Acest studiu, realizat de Simon și colab. [24], a arătat că boala ficatului gras este asociată cu un risc crescut de aproximativ 65% a incidenței evenimentelor cardiovasculare pe o perioadă mediană de 13,6 ani. În plus, riscul pentru fiecare componentă individuală a evenimentelor cardiovasculare (inclusiv și IC nou

diagnosticată) a fost crescut în toate categoriile histologice ale BFGMA, cel mai mare risc fiind identificat la pacienții cu ciroză [26]. Astfel, concluziile acestui studiu de cohortă furnizează dovezi suplimentare care susțin că boala ficatului gras poate reprezenta un factor de risc pentru IC nou debutate.

O altă meta-analiză actualizată a 36 de studii de cohortă observaționale (>5,8 milioane de participanți) indică faptul că persoanele cu boala ficatului gras prezintă un risc crescut pe termen lung de a dezvolta evenimente cardiovasculare fatale sau nefatale (raport de risc: 1,45; interval de încredere 95%: 1,31-1,61). De asemenea, s-a constatat că la subiecții cu boala ficatului gras, prezența fibrozei/cirozei severe (F3–F4) este asociată cu cea mai severă formă de boală cardiovasculară în comparație cu cei fără fibroză sau cu un nivel de fibroză scăzut (F0–F2) [21]. În plus, unele studii au constatat o prevalență ridicată a bolii ficatului gras metabolic asociată cu scoruri crescute de fibroză hepatică neinvazivă la pacienții cu IC cronică, în special la cei cu IC cu fracția de ejeție păstrată [23,26]. Astfel, unele studii comunitare au evidențiat că nivelurile ușor crescute ale gamma-glutamyltransferazei (GGTP) din ser au fost asociate cu o incidență mai mare a IC, independent de mai mulți factori de risc pentru această afecțiune [20, 22] (tabelul 1).

Impactul steatozei hepatice coexistente asupra bolilor cardiovasculare, inclusiv în cazul insuficienței cardiace

Prezența BFGMA este asociată cu creșterea riscului cardiovascular (CV), iată de ce un management corespunzător este necesar pentru a îmbunătăți rezultatul bolilor CV (BCV) și al celor hepatice [26]. Conform afirmațiilor recente ale Asociației Americane de Cardiologie, BFGMA necesită a fi considerată ca un marker de risc și de agravare a patologiilor CV [27]. În prezent, nu există suficiente date pentru a clasifica BFGMA ca factor de risc CV, deoarece impactul său asupra riscului nu a fost cuantificat numeric. Totuși, s-a demonstrat că BFGMA are un impact negativ suplimentar asupra riscului de boli CV aterosclerotice (BCVAS), suplimentar față de factorii de risc tradiționali (cum ar fi vârsta, sexul, istoricul familial de BCV, obezitatea, DZ, hipertensiunea, dislipidemia și fumatul) [26]. În plus, studiile care să demonstreze reducerea BCVAS ca urmare a tratamentului BFGMA încă nu sunt disponibile, dar acestea sunt esențiale pentru a integra această afecțiune ca factor de risc [28].

O meta-analiză a 16 studii observaționale a demonstrat că, în comparație cu pacienții fără BFGMA, cei cu BFGMA, confirmată prin imagistică sau biopsie, prezintă un risc mai mare de evenimente CV fatale și/sau nefatale, iar pacienții cu boală hepatică

avansată au o probabilitate mai mare de a dezvolta evenimente CV. Este important de menționat că, deși toate subtipurile de BFGMA sunt probabil asociate cu un risc crescut de BCV, datele susțin că cel mai puternic risc crescut de BCV este la persoanele cu steatohepatită non-alcoolică și fibroză [29].

Deși complicațiile CV la pacienții cu BFGMA au fost documentate, este încă neclar dacă acestea se traduc și într-o creștere a nivelului de mortalitate cardiacă. Studiile existente nu pot furniza un răspuns precis în ceea ce privește impactul BFGMA asupra mortalității cardiace și, respectiv, asupra celei generale. Unele cercetări confirmă această influență, în timp ce altele o contrazic. Drept urmare, sunt necesare cercetări suplimentare pentru a clarifica această relație [30]. În cele din urmă, vom examina și descrie datele actuale din studiile publicate referitoare la complicațiile cardiace.

Insuficiența cardiacă

Meta-analiza efectuată de Wijarnpreecha și colaboratorii săi în anul 2018, care a inclus 12 studii și un total de 280645 de participanți, a identificat o corelație dintre BFGMA și IC cu afectarea funcției diastolice și acest fenomen ar putea varia de la o zonă la alta, ceea ce ar putea fi explicat de factorul genetic și cel de mediu [31]. Alte studii existente au ajuns la aceleași concluzii, sugerând că corelația dintre cele două afecțiuni pare a fi mai degrabă independentă [30].

Un studiu de cohortă realizat în Coreea pe un eșantion de 3300 de pacienți, condus de Chung și colaboratorii săi, a relevat că prevalența disfuncției diastolice a ventriculului stâng (DDVS) a crescut odată cu gradul de fibroză. Studiile anterioare susțin asocierea dintre severitatea BFGMA și severitatea DDVS [32]. Într-o analiză a pacienților din studiul multicentric, bazat pe comunitatea CARDIA, VanWagner și colaboratorii săi au descoperit că pacienții cu BFGMA prezentau o viteză mai redusă de relaxare diastolică precoce (e') ($10,8 \pm 2,6$ vs. $11,9 \pm 2,8$ cm/s), o presiune mai mare de umplere a VS (raportul E/e' : $7,7 \pm 2,6$ vs. $7,0 \pm 2,3$) și o deformare longitudinală globală absolută mai scăzută (GLS: $14,2 \pm 2,4\%$ vs. $15,2 \pm 2,4\%$) ($p < 0,001$ pentru toate). Toate aceste aspecte sugerează prezența unei disfuncții diastolice subclinice precoce a VS [33].

Numeroase studii s-au concentrat pe analiza BFGMA în relație cu ICfEp și ICfEr sau marea majoritate pe cea cu ICfEp și din datele publicate se constată că incidența cumulativă și raportul de risc în modelele Cox sunt semnificative doar pentru ICfEp, dar nu și pentru ICfEr [30]. Prezența IC la persoanele cu BFGMA este de 3,5 ori mai mare în comparație cu cei fără BFGMA, iar acest aspect rămâne valabil chiar

și după ajustarea datelor conform vârstei, sexului și rasei. De obicei, acești pacienți sunt mai în vârstă, bărbați și au DZ sau cardiopatie ischemică [34].

Un număr tot mai mare de dovezi susține asocierea negativă între BFGMA și rezultatele pacienților cu IC, inclusiv mortalitatea în timpul spitalizării și după externare, precum și reinternarea în spital. Într-un studiu de cohortă efectuat pe pacienți în vârstă, Valbusa a raportat o creștere de 5 ori a ratei de reinternare la un an pentru orice cauză la persoanele cu BFGMA comparativ cu cei fără BFGMA internate pentru IC acută (HR: 5.05, 95% CI: 2.78–9.10, $p < 0.001$) [35]. Într-un studiu de cohortă extins pe aproximativ 3,5 milioane de pacienți, Minhas și colaboratorii săi au raportat că BFGMA a fost asociată cu o mortalitate mai mare atât în cazul ICfEp, cât și în cazul ICfEr, precum și cu o durată mai mare de spitalizare și costuri mai ridicate în comparație cu pacienții fără BFGMA cu ICfEp și ICfEr. Într-o analiză a registrelor SwedeHF, Ergatoudes a arătat că boala hepatică poate fi asociată cu rezultate mai proaste în cazul ICfEr în comparație cu ICfEp (HR: 2,13, CI 95%: 1,83–2,47 vs. HR: 1,42, CI 95%: 1,09–1,85, $p = 0,02$) [30].

Riscul BCVAS

Numeroase studii de cohortă și transversale au demonstrat o legătură independentă dintre BFGMA și un risc sporit de BCVAS. În funcție de studiu, au fost folosite diverse scoruri pentru evaluarea riscului de BCVAS și metode de apreciere a BFGMA. Studiile recente au demonstrat că evaluarea gradului de fibroză hepatică prin tehnici cum ar fi scorul FIB-4, indicele Forns și scorul de fibroză Hepamet corelează pozitiv cu riscul de BCV. Datele emergente sugerează că efectul BFGMA asupra riscului BCV ar putea fi atribuit greșit și, de fapt, rolul principal îl joacă prezența sindromului metabolic sau altor comorbidități metabolice [30].

Aritmii cardiace. Există dovezi documentate privind legătura dintre BFGMA și unele tulburări aritmice, cea mai frecvent întâlnită fiind FA. Conform unor studii, riscul de a dezvolta FA este de 1,2-2 ori mai mare la persoanele cu BFGMA. Alte tulburări care pot fi depistate includ extrasistole supraventriculare și ventriculare, blocuri cardiace, intervalul QT mai lung și tahicardie ventriculară nesușținută (14,7% vs. 4,3%, $p < 0.005$) [30].

Boala arterelor coronare. Datele epidemiologice indică faptul că persoanele cu BFGMA prezintă un risc mai mare de a avea evenimente CV nonfatale și fatale, inclusiv boala arterelor coronare (BAC). Pacienții cu BFGMA au un risc mai mare de a dezvolta o placă cu risc înalt. Studiile anterioare au arătat o prevalență de aproximativ 47% a cardiopatiei

ischemice, inclusiv a aterosclerozei coronariene și a BAC [30]. După cum se cunoaște, există o corelație între gradul de BFGMA și prevalența BAC. Un studiu a arătat că, pe măsură ce severitatea BFGMA crește, procentul de pacienți fără BAC scade ($p < 0,001$) [36].

Infarct miocardic. Numeroase studii de cohortă și o meta-analiză, susțin ideea că BFGMA este asociată cu un risc mai mare de IM. Datele emergente din studii sugerează că persoanele cu BFGMA prezintă o incidență crescută de IM, iar acest risc pare să coreleze cu severitatea bolii hepatice, evaluată, de exemplu, prin scorul FIB-4 [37]. Sexul feminin prezintă un grad de protecție împotriva evenimentelor cardiace ischemice; totuși, femeile cu BFGMA pierd acest beneficiu și prezintă un risc crescut de afecțiuni cardiovasculare și de mortalitate în comparație cu bărbații. Meta-regresia a arătat că femeile prezintă o rată mai mare de mortalitate pe măsură ce înaintează în vârstă, începând cu vârsta de 42 de ani [30].

Hipertensiunea arterială. Studiile recente demonstrează o asociere semnificativă între BFGMA și HTA. Un studiu observațional a estimat că prevalența HTA la cei cu BFGMA ar putea atinge aproximativ 50% [38]. O meta-analiză din 2022 pe un eșantion mai mare de 390,000 de pacienți indică faptul că persoanele cu BFGMA au un risc de 1,6 ori mai mare de a dezvolta HTA. Această asociere a fost mai pronunțată la pacienții cu BFGMA moderată până la severă, comparativ cu BFGMA ușoară (hazard ratio, 1,14 vs. 1,07), sugerând că dezvoltarea hipertensiunii ar putea fi mai puternic asociată în caz de BFGMA mai severă. O amplă analiză retrospectivă de cohortă a obținut rezultate similare după 5 ani de urmărire (odds ratio, 1,36). Cu toate că ghidul Asociației Americane de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii din anul 2017 nu include BFGMA ca factor de risc pentru HTA, evidențele emergente sugerează contrariul [30]. Conform datelor existente, BFGMA pare a fi un factor de risc independent pentru dezvoltarea hipertensiunii arteriale [38].

Managementul pacienților cu steatoză hepatică și insuficiență cardiacă

Managementul non-farmacologic. Temelia în abordarea acestor persoane constă în modificarea stilului de viață pentru a obține reducerea masei corporale. Prin urmare, o reducere de cel puțin 5% este recomandată pentru a înregistra efecte benefice atât la nivel hepatic, cât și cardiac (ameliorează modificările structurale în miocard la persoanele obeze). Modificarea stilului de viață au scăzut considerabil riscul de complicații cardiovasculare și cardiace la persoanele cu BFGMA [30]. O pierdere în greutate de aproximativ 7-10 % a masei corporale este corelată cu o îmbunătățire semnificativă a steatozei, nivelului de inflamație și necroză la nivel hepatic [26]. Acest

lucru poate fi obținut prin dietă, efort fizic regulat, utilizarea medicamentelor de slăbit (impactul lor încă nu este bine stabilit și studiat) și prin chirurgie bariatrică (eficientă, cu multiple beneficii, pentru anumite grupuri de pacienți) [39].

Aderarea la dieta mediteraneană este asociată cu diminuarea riscului la 10 ani de BCV și a DZ tip 2 [26]. Această dietă (MedDiet) influențează pozitiv riscul hepatic și cardiovascular prin reducerea rezistenței la insulină, a nivelului seric/intrahepatic de trigliceride și a colesterolului seric [30]. Având în vedere aceste beneficii, mai multe organizații recomandă dieta mediteraneană pentru pacienții cu BFGMA și IC. Dintr-o perspectivă dietetică, se recomandă ca pacienții cu BFGMA să urmeze o dietă hipocalorică, cu un consum zilnic de 1200-1800 kcal sau un deficit zilnic de 500-1000 kcal față de nivelul inițial [30,40].

Exercițiul fizic oferă numeroase beneficii, inclusiv reducerea steatozei intrahepatice, îmbunătățirea markerilor serici metabolici și a parametrilor funcției cardiace, precum umplerea diastolică precoce. S-a demonstrat că efortul fizic este asociat cu diminuarea enzimelor hepatice și steatozei, chiar fără o scădere semnificativă a masei corporale [30]. Mai multe studii au arătat că antrenamentele aerobice și cele de rezistență au efecte similare asupra reducerii conținutului de steatoză intrahepatică [41]. În plus, există dovezi solide care constată că intervențiile mai agresive de pierdere în greutate au efecte pozitive asupra BFGMA [30].

Există o relație paradoxală între obezitate și disfuncția cardiacă. Atunci când pacienții prezintă insuficiență cardiacă simptomatică clinic, un IMC mai mare are un efect protector în ceea ce privește mortalitatea. Prin urmare, pacienții cu disfuncție cardiacă avansată trebuie să fie prudenți înainte de a începe regimuri de pierdere în greutate [30].

Tratamentul farmacologic

Medicamentele antidiabetice:

- Agoniști ai receptorilor peptidei 1 asemănătoare glucagonului (GLP1-RA) sunt recomandați persoanelor cu BFGMA, obezitate și/sau DZ de tip 2. Efectul lor este asociat cu reducerea masei corporale, creșterea sensibilității hepatice la insulină și scăderea nivelului de trigliceride (TG) la nivel hepatic. Printre agenții cu efecte mai bune se numără liraglutida și semaglutida [26]. O meta-analiză din anul 2019 a opt studii realizată de Kristensen și colaboratorii săi a demonstrat că agoniștii receptorilor GLP1-RA reduc spitalizarea pentru IC cu 9%. Aceste dovezi susțin utilizarea acestor medicamente în gestionarea diabetului la pacienții cu IC comorbidă [30].

- Inhibitorii ai cotransportorilor sodiu-glucoză 2 (SGLT-2) – Inhibitorii SGLT2 au demonstrat că sunt o opțiune eficientă pentru pacienții cu BFGMA și IC. Mai multe meta-analize au arătat că inhibitorii SGLT2 îmbunătățesc funcția hepatică, reduc steatoza hepatică evaluată prin tehnici de imagistică [42] și pot scădea rata de spitalizare pentru IC atât la pacienții cu ICFe, cât și la cei cu ICFe, indiferent de prezența sau lipsa diabetului [43]. O meta-analiză din 2021 realizată de Salah și colaboratorii săi a cuantificat acest efect și a demonstrat o reducere de 31% a spitalizărilor pentru IC la pacienții care administrează inhibitori SGLT2 [44].

- Tiazolidindione (Pioglitazona) este eficient și sigur la cei cu DZ și BFGMA [45]. Cu toate acestea, îngrijorările legate de retenția de lichide și posibila agravare a IC limitează utilizarea acestei clase de medicamente [30].

Medicamentele hipolipemiente

În prezent, din toate preparatele disponibile, doar statinele au fost studiate la pacienții cu BFGMA [26]. De la îngrijorările inițiale legate de folosirea statinelor în prezența patologiei hepatice, au fost realizate mai multe studii prospectice cu atorvastatină [34], toate remarcate prin îmbunătățirea semnificativă a nivelurilor de transaminaze și colesterol, cu reducerea infiltrării grase hepatice în analiza post-hoc a subgrupurilor. Utilizarea statinelor la pacienții cu niveluri ușor crescute de ALAT de la nivelul de bază, este asociată cu rezultate mai bune, iar în ansamblu, beneficiile cardiovasculare și hepatice ale folosirii statinelor depășesc cu mult riscul minim de insuficiență hepatică. În cazul pacienților cu risc crescut de BVCAS sau cu BCV cunoscute, statinele pot fi utilizate în siguranță la cei cu boală hepatică cronică, cu monitorizarea atentă a enzimelor hepatice [26].

Antioxidantele și alte preparate în curs de cercetare

Vitamina E îmbunătățește valorile enzimaticice și histologia hepatică la persoanele non-diabetice, dar nu este recomandată ca agent pentru reducerea riscului BCVAS. Îngrijorările anterioare referitoare la creșterea mortalității generale asociate vitaminei E nu au putut fi confirmate în meta-analize ample. Există îngrijorări cu privire la vitamina E și un risc crescut de cancer de prostată la un grup limitat de persoane [30].

Unele medicamente, precum acidul obetacolic, elafibranor, cenicrivoric și selonsertib sunt în curs de cercetare și, în acest moment, au demonstrat creșterea sensibilității la insulină, reducerea

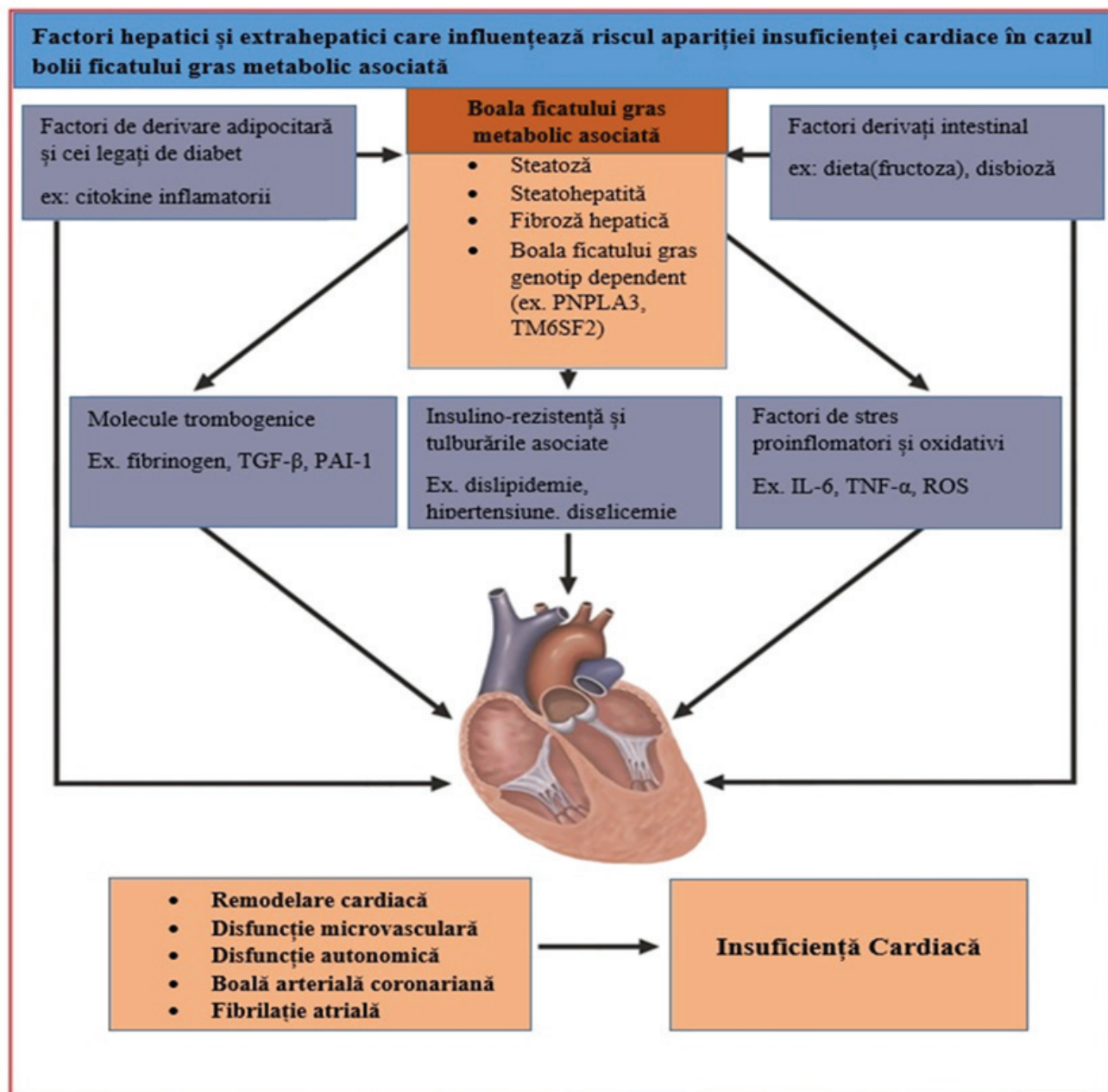


Figura 1. Factorii care influențează apariția insuficienței cardiace la pacienții cu boala ficatului gras metabolic asociată. Preluat și adaptat Central Illustration, Mantovani A. et. al. J Am Coll Cardiol. 2022; 79(2):180-191.

inflamației și fibrozei hepatice. Efectele lor asupra IC rămân încă incerte [30].

Discuții

BFGMA reprezintă o afecțiune tot mai răspândită, însă subdiagnosticată și subestimată ca factor de risc pentru morbiditatea și mortalitatea BCVAS. Cercetările ample, inclusiv studiul efectuat de Serviciul Național de Asigurări de Sănătate din Coreea în 2021, raportează o asociere puternică dintre BFGMA și riscul crescut de insuficiență cardiacă nou diagnosticată, indiferent de prezența sau absența diabetului zaharat de tip 2 și a altor factori de risc cardiometabolici coexistenți. Simon și colaboratorii evidențiază că amploarea acestui risc crește odată

cu severitatea bolii hepatice în BFGMA (în special cu stadiul avansat de fibroză). Acest aspect subliniază necesitatea efectuării cercetărilor ulterioare pentru a descifra mai bine mecanismele fiziopatologice complexe prin care BFGMA poate contribui la riscul de BCVAS și pentru a elucida dacă ameliorarea BFGMA va preveni sau încetini în cele din urmă dezvoltarea și progresia patologiilor cardiovasculare. Astfel, sunt necesare strategii de diagnostic îmbunătățite pentru identificarea BFGMA, dar modalitățile existente, cum ar fi elastografia tranzitorie controlată cu ultrasunete (FibroScan) a elasticității hepatice și a steatozei, sunt esențiale pentru stadializarea bolii și monitorizarea longitudinală. Multe medicamente experimentale cu mecanisme de acțiune țintite sunt în dezvoltare, dar toxicitatea a fost un impediment pentru mulți.

Gradul ridicat de incertitudine cu privire la implicarea unora dintre mecanismele incriminate face dificilă evaluarea și dezvoltarea terapiilor specifice. Cu toate acestea, având în vedere proporția mare de ciroză avansată la pacienții cu patologie cardiacă și BFGMA, provocarea actuală pentru cardiologi este de a detecta precoce BFGMA, astfel încât să fie posibilă gestionarea optimă a pacienților prin strategii farmacologice sau non-farmacologice aprobate, asociate cu tratamentul bolilor cardiace. Este esențială conștientizarea crescută a BFGMA, accesul îmbunătățit la instrumentele de imagistică pentru screening și monitorizare și identificarea remediilor eficiente pentru tratamentul BFGMA.

Concluzii

BFGMA reprezintă un factor ce trebuie luat în considerare ca un marker de risc și de agravare a patologiilor cardiovasculare. Modificarea stilului de viață rămâne a fi o intervenție crucială, dar sunt necesare studii suplimentare pentru a defini strategiile optime de tratament atât în prevenirea complicațiilor hepatice, cât și a celor cardiovasculare asociate cu BFGMA. Deși momentan nu există studii concludente pentru a lua în considerare un screening cost-eficacitate pentru BFGMA în BCVAS, este imperativ necesar ca specialiștii în cardiologie să conștientizeze importanța identificării pacienților cu BCVAS expuși riscului de fibroză. În acest sens, trebuie încurajată o colaborare strânsă între cadrele medicale specializate în cardiologie și hepatologie. În cele din urmă, se poate pleda pentru cercetarea clinică ce abordează obiectivele cardiologice la pacienții recrutați în studiile clinice care vizează BFGMA și, pe de altă parte, obiectivele metabolice și hepatologice la pacienții incluși în cercetarea cardiologică. Accelerarea incidenței bolilor hepatice avansate poate fi inversată și poate contracara consecințele nefavorabile ale BCVAS.

Bibliografie

- Chalasani N. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2018; 67(1):328–57.
- Eslam M., Sanyal J., George J. International Consensus Panel. MAFLD: a Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 158, 2020:1999–2014.
- Kopec K.L., Burns D. Non-alcoholic fatty liver disease: a review of the spectrum of disease, diagnosis, and therapy. *Nutr Clin Pract*. 2011; 26(5):565–76.
- Byrne C.D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015; 62(1):S47–64.
- Ma J., Hwang S.J. et al. Bidirectional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *J Hepatol*. 2017; 66(2):390–7.
- Yang S., Kwak S., Lee J.H., Kang S., Lee S.P. Nonalcoholic fatty liver disease is an early predictor of metabolic diseases in a metabolically healthy population. *PLoS ONE*. 2019;14(11): e0224626.
- Mantovani A., Byrne C.D., Bonora E., Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2018; 41(2):372–82.
- Park H.E., Kwak et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification development: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(8):3134–43.
- Zelber-Sagi S., Lotan R., Shloma A., Webb M. et al. Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a seven-year prospective follow-up. *J Hepatol*. 2012;56(5):1145–51.
- Bedogni G., Miglioli L., Masutti F. et al. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study. *Hepatology*. 2007; 46(5):1387–91.
- Wu J., He S. et al. Non-alcoholic fatty liver disease incidence, remission and risk factors among a general Chinese population with a 6-year follow-up. *Sci Rep*. 2018;8(1):7557.
- Marra F., Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol* 2018; 68: 280– 295.
- Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E.A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2016; 65: 1038– 1048.
- Niederseer D., Wernly S. et al. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with cardiovascular risk in a large austrian screening cohort. *J Clin Med* 2020; 9 pii: E1065.
- Gastaldelli A., Kozakova M. et al. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population. *Hepatology* 2009; 49: 1537– 1544.
- Hallsworth K., Hollingsworth K.G. et al. Cardiac structure and function are altered in adults with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013; 58: 757– 762.
- Sung K.C., Wild S.H., Byrne C.D. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension. *J Hepatol* 2014; 60: 1040– 1045.
- Villanova N., Moscatiello S. et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 473– 480.
- Fracanzani A.L., Burdick L. et al. Carotid artery intima-media thickness in non-alcoholic fatty liver disease. *Am J Med* 2008; 121: 72– 78.
- Petta S., Argano C. et al. Epicardial fat, cardiac geometry and cardiac function in patients with non-alcoholic fatty liver disease: association with the severity of liver disease. *J Hepatol* 2015; 62: 928– 933.
- Dhingra R., Gona P., Wang T.J., Fox C.S., D'Agostino R.B. S.R., Vasan R.S. Serum gamma-glutamyltransferase and risk of heart failure in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.2010;30:1855–1860.
- Wang Y., Tuomilehto J., Jousilahti P. et al. Serum gamma-glutamyltransferase and the risk of heart failure in men and women in Finland. *Heart*. 2013;99:163–167.
- Roh J.H., Park J.H., Lee H. et al. Higher fatty liver index is associated with increased risk of new onset heart failure in healthy adults: a nation wide population-based study in Korea. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20:204
- Miller A., Mcnamara J. et al. Prevalence and staging of non-alcoholic fatty liver disease among patients

- with heart failure with preserved ejection fraction. *Sci Rep*. 2020; 10:12440.
25. Packer M. Atrial fibrillation and heart failure with preserved ejection fraction in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Am J Med*. 2020;133:170–177.
 26. Mahathi B.I., Srikanth R. et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: An Emerging Cardiovascular Risk Enhancer. Jul 13, 2022.
 27. Duell P.B., Welty F.K., Miller M. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. 2022;42:e168–e185.
 28. Shroff H., Vanwagner L.B. Cardiovascular disease in nonalcoholic steatohepatitis: screening and management. *Curr Hepatol Rep* 2020;19:315–26.
 29. Targher G., Byrne C.D., Lonardo A. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Hepatol* 2016; 65: 589– 600.
 30. Kevan J., Jacob B. et al. Comprehensive Review of Cardiovascular Disease Risk in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. 26 November 2022.
 31. Wijarnpreecha K.; Lou S. et al. Association between diastolic cardiac dysfunction and nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Dig. Liver Dis*. 2018, 50, 1166–1175.
 32. Chung G.E., Lee J.-H. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis are associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Atherosclerosis* 2018, 272, 137–144.
 33. Vanwagner L.B., Wilcox J.E. et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: A population-based study. *Hepatology* 2015, 62, 773–783.
 34. Thor Christensen. Fatty liver disease may increase heart failure risk. American Heart Association. November 16, 2022.
 35. Valbusa F., Bonapace S. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and increased risk of 1-year all-cause and cardiac hospital readmissions in elderly patients admitted for acute heart failure. *PLoS ONE* 2017, 12, e0173398. [Google Scholar].
 36. Gholoobi A., Gifani M. et al. Relationship between the prevalence and severity of non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease: Findings from a cross-sectional study of a referral center in northeast Iran. *JGH Open* 2022, 6, 330–337.
 37. Baratta F., Pastori D. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Fibrosis Associated with Increased Risk of Cardiovascular Events in a Prospective Study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2020, 18, 2324–2331.
 38. Lopez-Suarez A., Guerrero J.M.R. et al. A. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with blood pressure in hypertensive and nonhypertensive individuals from the general population with normal levels of alanine aminotransferase. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2011, 23, 1011–1017.
 39. Duell P.B., Welty F.K. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement from the American Heart Association. 14 Apr 2022.
 40. European Association for the Study of The Liver; European Association for the Study of Diabetes. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol*. 2016, 64, 1388–1402.
 41. Hashida R., Kawaguchi T. et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J. Hepatol*. 2017, 66, 142–152.
 42. Xing B., Zhao Y., Dong B., Zhou Y., Lv W., Zhao W. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Diabetes Investig*. 2020, 11, 1238–1247.
 43. Anker S.D., Butler J. et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N. Engl. J. Med*. 2021, 385, 1451–1461.
 44. Salah H.M. Al'Aref S.J. et al. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes-Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Am. Heart J*. 2021, 232, 10–22.
 45. Kim K.ss. Lee B.W. Beneficial effect of anti-diabetic drugs for nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2020;26:430–43.

Autor corespondent:

Irina Cabac-Pogorevici,

conferențiar universitar

USMF Nicolae Testemițanu,

Disciplina de cardiologie,

tel.: 069154544

e-mail: irina.cabac@usmf.md