

УДК 616.36+616.1:616.08

DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2023-4-9>

Тетяна ТКАЧЕНКО

кандидат медичних наук, доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 54, м. Вінниця, Україна, індекс 21018 (tatiana.tkachenko88@gmail.com)

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6355-6995>

Галина ТОМАШКЕВИЧ

кандидат медичних наук, доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 54, м. Вінниця, Україна, індекс 21018 (htomasha@gmail.com)

ORCID: <http://orcid.org/0009-0007-7859-1313>

Tetiana TKACHENKO

Candidate of Medical Sciences, Associate professor at the Department of Propedeutic Internal Disease, National Pirogov Memorial Medical University, 54, Pyrogova St, Vinnytsia, Ukraine, postal code 21018 (tatiana.tkachenko88@gmail.com)

Halyna TOMASHKEVYCH

Candidate of Medical Sciences, Associate professor at the Department of Propedeutic Internal Disease, National Pirogov Memorial Medical University, Pyrogova str., 54, Vinnytsia, Ukraine, postal code 21018 (htomasha@gmail.com)

Бібліографічний опис статті: Ткаченко Т., Томашкевич Г. Стеатозна хвороба печінки і серцево-судинні захворювання: асоціативні зв'язки, прогнозування і лікування. *Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я*. 2023. Вип. 4 (13). С. 53–61. DOI: <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2023-4-9>

Bibliographic description of the article: Tkachenko, T., Tomashkevych, H. (2023). Steatozna choroba pechinky i sertsevo-sudyynni zachvoriuvannia: asotsiatyvni zviazky, prognozyvannia ta likuvannia [Steatotic liver disease and cardiovascular diseases: association, prognosis and treatment]. *Suchasna medytsyna, farmatsiia ta psykhoholichne zdorovia – Modern medicine, pharmacy and psychological health*, 4 (13), 53–61. DOI: <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2023-4-9>

**СТЕАТОЗНА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ І СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ:
АСОЦІАТИВНІ ЗВ'ЯЗКИ, ПРОГНОЗУВАННЯ І ЛІКУВАННЯ**

Анотація. Стеатозна хвороба печінки (СХП) є найбільш стрімко зростаючим фактором смертності та захворюваності, пов'язаної з захворюваннями печінки. Зв'язок метаболічно асоційованої СХП з ішемічною хворобою серця обумовлений спільними метаболічними факторами ризику, такими як ожиріння, цукровий діабет і гіпертензія, а також існує незалежний зв'язок через резистентність до інсуліну, ендотеліальну дисфункцію, окислювальний стрес, системне запалення та атерогенну дисліпідемію. Більшість пацієнтів із СХП мають легкий стеатоз, проте у 20–30% пацієнтів із стеатогепатитом розвивається прогресуючий фіброз, а з них приблизно у 20% – цироз печінки з підвищеним ризиком трансформації у гепато-целюлярну карциному. Вібраційно-контрольована транзієнтна еластографія є корисним інструментом для виявлення стеатозу та ступіню фіброзу і може використовуватись для скринінгу СХП у пацієнтів із встановленими факторами ризику, а також субклінічним та клінічним перебігом серцево-судинних захворювань. Для первинної профілактики серцево-судинних захворювань у пацієнтів з стеатозною хворобою печінки має проводитись ретельна оцінка та медикаментозна терапія супутніх факторів ризику. СХП діагностується шляхом виключення інших причин патології печінки і розглядається як печінковий прояв метаболічного синдрому, який значною мірою підвищує ризик серцево-судинних захворювань, цукрового діабету, порушення мозкового кровообігу. Критеріями діагностики СХП є: наявність стеатозу печінки, відсутність вживання алкоголю, інших вторинних причин стеатозу печінки. Основним методом лікування є модифікація способу життя та факторів ризику, що не тільки зменшує ризик прогресування захворювання печінки, але і ризик розвитку серцево-судинних ускладнень.

Ключові слова: стеатозна хвороба печінки, метаболічно асоційована стеатозна хвороба печінки, серцево-судинні захворювання, фактори ризику, профілактика цирозу печінки.

STEATOSIC LIVER DISEASE AND CARDIOVASCULAR DISEASES: ASSOCIATION, PROGNOSIS AND TREATMENT

Abstract. *Steatotic liver disease (SLD) is the most rapidly increasing cause of liver disease-related mortality and morbidity. The association of metabolically associated SLD with coronary heart disease is driven by shared metabolic risk factors such as obesity, diabetes, and hypertension, and there is an independent association through insulin resistance, endothelial dysfunction, oxidative stress, systemic inflammation, and atherogenic dyslipidemia. Most patients with SLD have mild steatosis, but 20-30% of patients with steatohepatitis develop progressive fibrosis, and of these, approximately 20% develop liver cirrhosis with an increased risk of transformation into hepatocellular carcinoma. Vibration-controlled transient elastography is a useful tool for detecting steatosis and the degree of fibrosis and can be used to screen for steatotic liver disease in patients with established risk factors and subclinical and clinical cardiovascular disease. For the primary prevention of cardiovascular diseases in patients with SLD, careful assessment and drug therapy of concomitant risk factors should be carried out. SLD is diagnosed by excluding other causes of liver pathology and is considered as a hepatic manifestation of the metabolic syndrome, which significantly increases the risk of cardiovascular diseases, diabetes, and impaired cerebral circulation. The criteria for the diagnosis of SLD are: the presence of hepatic steatosis, the absence of alcohol consumption, and other secondary causes of hepatic steatosis. The main method of treatment is modification of lifestyle and risk factors, which not only reduces the risk of progression of liver disease, but also the risk of developing cardiovascular complications.*

Key words: *steatosis of the liver, metabolically associated steatosis of the liver, cardiovascular diseases, risk factors, prevention of liver cirrhosis.*

Стеатозна хвороба печінки (СХП) – це спектр захворювань, що охоплює континіум прогресуючих патологічних процесів у печінці, включаючи стеатоз, стеатогепатит, фіброз і цироз печінки [25]. Більшість пацієнтів із СХП мають легкий стеатоз, проте у 20–30% пацієнтів із стеатогепатитом розвивається прогресуючий фіброз, а з них приблизно у 20% – цироз печінки з підвищеним ризиком трансформації у гепато-целюлярну карциному (ГЦК) [12; 32].

Дослідження епідеміології хронічних захворювань печінки в 2017 році продемонструвало, що близько 2,4 мільйонів людей щорічно помирають від хвороб, пов'язаних з патологією печінки, це на 11,5% більше, ніж у 2012 році. Хоча хронічний вірусний гепатит залишається найпоширенішою причиною смерті у всьому світі, ці дані показують, що стеатозна хвороба печінки є найбільш стрімко зростаючим фактором смертності та захворюваності пов'язаної з захворюваннями печінки [25].

Наразі СХП зустрічається у близько чверті дорослих в загальній популяції [38], до 70% у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу [49] та у всіх пацієнтів з ожирінням [31].

СХП діагностується шляхом виключення інших причин патології печінки і розглядається як печінковий прояв метаболічного синдрому (МС), який значною мірою підвищує ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ), цукрового діабету, порушення мозкового кровообігу та ін. [25]. Критеріями діагностики СХП є: наявність стеатозу печінки, відсутність вживання алкоголю, інших вторинних причин стеатозу печінки [20].

Нині патогенез СХП все більше пов'язують з мультифакторіальним впливом, тобто гіпотезою «множинних ударів». За даною гіпотезою у патогенез залучено вплив на тканину печінки різноманітних факторів, включаючи інсулінорезистентність, гормони жирової тканини, харчові фактори, зміни мікробіоти кишечника, а також генетичні та епігенетичні фактори [7].

Метаболічно асоційована стеатозна хвороба печінки (МАСХП) тісно пов'язана з підвищеним ризиком розвитку позапечінкових проявів, таких як серцево-судинні захворювання, цукровий діабет 2 типу та хронічна хвороба нирок, до того ж стадія фіброзу є найсильнішим фактором ризику для конкретного захворювання [10; 44; 48].

Найпоширенішими неінфекційними захворюваннями у всьому світі, відповідальними за 17,8 мільйонів смертей, у 2017 році є серцево-судинні, такі як ішемічна хвороба серця і інсульт. У глобальному масштабі загальна смертність від ССЗ зростає майже на 21% в період з 2007 по 2017 роками, і була більшою серед чоловіків, ніж жінок у більшості вікових груп у 2017 році [24]. Великі популяційні дослідження визначили МАСХП як незалежний фактор ризику ССЗ [42; 11].

Метою нашого огляду є систематизація патофізіологічних механізмів взаємозв'язку МАСХП та ССЗ, поширеність ССЗ серед пацієнтів з МАСХП, існуючі діагностичні підходи та терапевтичні мішені.

Матеріали та методи. Нами проведений систематичний огляд та аналіз відповідних літературних джерел, що були опубліковані впродовж 2012–2022 років, щодо виявлення асоціативного зв'язку МАСХП із ССЗ, прогнозування та потенційних методів лікування МАСХП. Пошук у PubMed виконаний авторами з наступними термінами: «неалкогольна жирова хвороба печінки», «метаболічно асоційована стеатозна хвороба печінки», «серцево-судинні захворювання», «метаболічний синдром».

Результати. Обговорення. Зв'язок МАСХП із ССЗ обумовлений загальними метаболічними факторами ризику, такими як ожиріння, цукровий діабет (ЦД), гіпертонія та дисліпідемія.

Кілька потенційних зв'язків, які не залежать від інших факторів ризику, роблять МАСХП важливою для патогенезу ССЗ. Це атерогенна дисліпідемія, хронічне запалення, дисбаланс прокоагулянтних і

антикоагулянтних факторів та генетичні порушення. Крім МАСХП, резистентність до інсуліну, окислювальний стрес і дисбаланс адипонектину також сприяють розвитку ССЗ [13].

DeFilippis та ін. в своєму дослідженні показали, що МАСХП була незалежно пов'язана з вищим рівнем тригліцеридів і нижчим ЛПВЩ. Крім того, пацієнти з МАСХП мали вищу концентрацію частинок ЛПНЩ із меншим розміром частинок, а аномалії ліпопротеїдів при НАЖХП були пов'язані з тяжкістю стеатозу печінки [19].

Сироваткові та печінкові маркери запалення також підвищуються у пацієнтів із атеросклерозом, що відповідає асоціації СХП з високочутливим СРБ, який являє собою субклінічне запалення і є маркером ССЗ. Nigam та ін. показали, що підвищення рівня високочутливого СРБ на 1 мг/дл було пов'язане з підвищеним у 1,7 рази ризиком розвитку СХП, порівняно з контрольною групою [36].

Найчастішим модифікованим фактором ризику ССЗ є артеріальна гіпертензія (АГ). Поширеність АГ оцінюється в 39,34% у пацієнтів з СХП і 67,97% у пацієнтів із стеатогепатитом. Хоча СХП і гіпертензія мають багато спільних метаболічних особливостей і факторів ризику, зв'язок між СХП і АГ не залежить від інших метаболічних компонентів [50].

У проспективному епідеміологічному дослідженні Bonnet F. та співавт. виявили, що базові рівні гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП) та індекс жирової дистрофії печінки, а також збільшення ГГТП з часом були пов'язані з ризиком розвитку АГ. Було також продемонстровано, що інсулінорезистентність печінки може передбачати розвиток АГ, що свідчить про наявність зв'язку між печінковими показниками і АГ [8].

Також паралельно з триваючою епідемією ожиріння серед пацієнтів МАСХП зростає поширеність обструктивного апное. Періодична гіпоксія підвищує артеріальний тиск і посилює жорсткість артерій і багато інших кардіометаболічних ризиків, таким чином сприяючи загальній смертності від серцево-судинних захворювань [1].

У нещодавньому ретроспективному когортному дослідженні частота інфаркту міокарда (ІМ) була в 1,54 (95% ДІ, 1,11–2,14) разів вищою в пацієнтів з СХП, ніж в учасників без еходіагностованої СХП. Ризик ІМ також позитивно корелював із шкалою фіброзу СХП [41]. Згідно з даними метаналізу, проведеного Osawa та ін., стеатоз печінки, оцінений за допомогою мультидетекторної комп'ютерної томографії, значною мірою пов'язаний з наявністю бляшок в коронарних артеріях (особливо бляшок високого ризику), а отже, СХП може бути корисним предиктором гострого коронарного синдрому (ГКС) [37].

За останні кілька років з'явилися переконливі докази, які демонструють сильний зв'язок між

СХП і ризиком серцевих аритмій, таких як фібриляція передсердь (ФП) і шлуночкова аритмія [21]. МАСХП посилює резистентність до інсуліну, сприяє атерогенній дисліпідемії та викликає вивільнення прозапальних, профіброгенних та вазоактивних медіаторів, які можуть сприяти розвитку серцевих та аритмічних ускладнень [3].

За результатами дослідження Targher та ін. з'ясовано, що діагностована за допомогою ультразвуку СХП пов'язана зі збільшенням частоти ФП у осіб з діабетом 2 типу, навіть якщо брати до уваги інші клінічні фактори ризику ФП. Збільшення частоти серцевих аритмій, особливо шлуночкових тахіаритмій, може додатково сприяти вищій захворюваності та смерті від ССЗ серед пацієнтів з СХП [46].

Наявність і тяжкість СХП пов'язані з вищим ризиком подовження інтервалу QTc, що підвищує ризик як шлуночкової тахіаритмії, так і раптової серцевої смерті [3].

Крім того, у когортному дослідженні Chung та ін. встановили, що ризик діастолічної дисфункції ЛШ пов'язаний з СХП поступово збільшується відповідно до наявності прогресуючого фіброзу печінки [15].

Lee та ін. також продемонстрували, що стеатоз і фіброз печінки були незалежно пов'язані з діастолічною дисфункцією через змінене поглинання глюкози міокардом, оціненого за допомогою позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) з 18F-фтордезоксиглюкозою [29].

Індивідууми зі стеатозом печінки мають на 32% вищу ймовірність склерозу аортального клапана, ніж ті, хто не має стеатозу печінки [33].

СХП можна запідозрити у пацієнтів із метаболічним синдромом, які мають підвищені рівні печінкових ферментів із співвідношенням аспартат-трансаміназа/аланінтрансаміназа (АСТ/АЛТ) менше 1. Однак у більшості пацієнтів із підтвердженою СХП, печінкові ферменти є нормальними, що робить їх діагностичну цінність сумнівною [Jennison, 2019]. У пацієнтів з нормальним рівнем АЛТ і АСТ слід розглядати оцінку стеатозу печінки за наявності у них численних факторів ризику, зокрема діабету 2 типу [18]. Декілька індексів для кількісної оцінки фіброзу у пацієнтів із СХП, заснованих на простих клінічних або лабораторних показниках, запропоновані для використання в рутинній практиці: індекс NFS (NAFLD fibrosis score), APRI, BARD та FIB-4.

Варіанти візуалізаційних досліджень включають ультразвукове дослідження печінки, комп'ютерну томографію (КТ) та магнітну резонансна томографію (МРТ).

Ультразвукове дослідження (УЗД) печінки часто використовується як метод візуалізації для виявлення та оцінки СХП, оскільки він неінвазивний і відносно недорогий [6]. Стеатоз печінки виявля-

ється за допомогою ультразвуку, коли >20% гепатоцитів містять ліпідні краплі. Користь УЗД для оцінки СХП обмежена, оскільки він не кількісний, суб'єктивний, менш точний для виявлення легкого стеатозу/точніший для виявлення стеатозу помірного і важкого та ненадійний для виявлення фіброзу [30]. УЗД для виявлення помірного та важкого стеатозу печінки має чутливість і специфічність 79,7% і 86,2% відповідно [40]. Отже, УЗД печінки є корисним інструментом у разі виявлення стеатозу, проте він не може визначити ступінь стеатозу та не може виключити стеатоз печінки через низьку чутливість [18].

Вібраційно-контрольована транз'єтна еластографія (Фіброскан) є ультразвуковим методом неінвазивної оцінки еластичності печінки (тобто вимірювання жорсткості печінки), схвалений FDA для оцінки захворювань печінки у дітей і дорослих [40]. Це вимірювання розрізняє 4 ступеня стеатозу: S0 – від 0% до 10%; S1 – від 11% до 33%; S2 – від 34% до 66% і S3 – >67% [40, 18].

КТ, МРТ і магнітно-резонансна спектроскопія є дороговартісними неінвазивними дослідженнями для виявлення та кількісного визначення стеатозу печінки, тому їх застосування обмежене [18].

Незважаючи на спроби розробити більш безпечні та практичні процедури, золотим стандартом для діагностики та визначення стадії СХП залишається біопсія печінки. Однак інвазивність процедури, висока вартість, неможливість монітувати прогресування захворювання в довгостроковій перспективі обмежують її діагностичну цінність і загальну користь [25].

Враховуючи вплив МАСХП на серцево-судинну систему, було б корисно оцінити серцево-метаболічний профіль пацієнтів, щоб визначити осіб із високим ризиком серцево-судинних захворювань і серцево-судинної смертності. Taha та ін. пропонують наступний підхід для виявлення пацієнтів із високим ризиком ССЗ та посилення профілактичних заходів за необхідності [43]. Необхідно провести ретельну оцінку сімейного анамнезу серцево-судинних захворювань, а також клінічне обстеження пацієнта з оцінкою фізичного стану та лабораторних параметрів, таких як АТ, окружність талії, ІМТ, рівень холестерину та тригліцеридів у крові, швидкість клубочкової фільтрації та альбумінурию. Враховуючи сильний зв'язок між МАСХП і діабетом у пацієнтів без діабету в анамнезі також слід вимірювати рівень глюкози в крові та/або глікозильованого гемоглобіну [43].

Слід також зазначити, що зміна способу життя або лікування факторів, пов'язаних з МАСХП (ЦД, ожиріння та дисліпідемія), також призводить до покращення ризику серцево-судинних захворювань, тому пацієнти з низьким ризиком серцево-

судинних захворювань можуть не потребувати проведення скринінгу ССЗ [13], але мають підлягати спостереженню для оцінки ступеня фіброзу.

Після оцінки ризиків, необхідно рекомендувати змінити спосіб життя, включаючи гіпокалорійну дієту та помірні фізичні навантаження. Фізична активність рекомендована всім особам незалежно від наявності НАЖХП та ССР. 75 хвилин інтенсивної фізичної активності, або 150 хвилин активності помірної інтенсивності пов'язана зі зниженням ризику ССЗ [4; 16]. Крім того, при 10% зниженні маси тіла кількість жиру в печінці різко зменшується і відбувається регрес фіброзу, спричиненого стеатогепатитом [47].

Системний огляд та метааналіз застосування лікувальної фізичної культури у пацієнтів з СХП (переважно аеробні вправи) виявив, що навіть за відсутності втрати ваги або зміни дієти, фізична активність може зменшити стеатоз печінки та може покращити рівень амінотрансфераз у сироватці. Таким чином, щотижневі вправи можуть покращувати перебіг СХП і знижувати ризик ССЗ [45].

Середземноморська дієта також корисна для зниження ризику як СХП, так і ССЗ. Велике рандомізоване дослідження показало, що частота серйозних серцево-судинних подій була нижчою серед тих, хто дотримувався середземноморської дієти, ніж серед тих, хто дотримувався дієти з низьким вмістом жиру [22]. Ryan та ін. продемонстрували, що порівняно з дієтою з низьким вмістом жиру та високим вмістом вуглеводів, середземноморська дієта призводить до зменшення стеатозу печінки та покращує чутливість до інсуліну в хворих з МАСХП [39]. Рекомендується уникати вживання алкоголю, оскільки навіть незначне споживання алкоголю може посилити СХП і заважати здатності печінки відновлюватися [51].

Паління є важливим фактором ризику серцево-судинних захворювань і передчасної смерті. Крім того, куріння може сприяти прогресуванню фіброзу печінки та погіршенню наслідків СХП [23].

Систематичний огляд цукрознижувальних препаратів, що використовуються для лікування НАСГ показав, що піоглітазон покращує функцію печінки, зменшує стеатоз печінки та сприяє нормалізації трансаміназ, незважаючи на збільшення маси тіла [9]. Хоча піоглітазон в даний час не схвалений для лікування СХП, американськими та європейськими експертами рекомендовано його застосування у дорослих з гістологічно підтвердженим НАСГ, незалежно від статусу діабету [14; 22].

Загальновідомо, що застосування статинів помітно знижує ризик ССЗ та смертність від усіх причин [27]. Однак доказів, щоб рекомендувати статини для спеціального лікування СХП, недостатньо [45].

За результатами нещодавно проведеного дослідження LEAN, застосування агоністу рецептора ГПП-1 ліраглутиду призвело до гістологічного зникнення стеатогепатиту приблизно у одній третині пацієнтів та до зменшення прогресування фіброзу [5]. Проте залишається невизначеним, чи користь від ліраглутиду у пацієнтів з СХП пов'язана із втратою ваги, чи з іншими механізмами [18].

Інший антагоніст рецептора ГПП-1 семаглутид у вигляді щотижневої ін'єкції також зменшував ССП, в основному за рахунок зменшення ішемічних інсультів [34]. Дослідження фази 2 за участю пацієнтів з НАСГ показало, що лікування семаглутидом призвело до зникнення НАСГ без погіршення фіброзу, проте покращення фіброзу не спостерігалось [35].

І епаглуфозин, і канаглуфозин виявились перспективними і у лікуванні МАСХП. Так при включенні до стандартної терапії у хворих з діабетом 2 типу епаглуфозину спостерігалось зменшення стеатозу печінки, зниження рівнів амінотрансфераз у сироватці у пацієнтів з діабетом 2 типу і МАСХП [28]. А нещодавнє дослідження, яке оцінювало вплив канаглуфозину на рівень стеатозу печінки проде-

монструвало, що канаглуфозин знижував ступінь стеатозу, що корелювало з втратою ваги та покращенням чутливості печінки до інсуліну [17].

Висновки і перспективи майбутніх досліджень. СХП стає новим предиктором захворюваності та смертності від ССЗ, поділяючи додаткові ризики з іншими захворюваннями, пов'язаними з метаболічним синдромом. Оцінка ССР дуже важлива для ранньої стратифікації та зниження ризику у пацієнтів з МАСХП.

Незважаючи на те, що низка препаратів є перспективними для лікування МАСХП/МАСГ, в даний час не існує затверджених фармакологічних методів лікування цієї патології. Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1) можуть помірно покращувати МАСХП у поєднанні з поліпшенням глікемії, зменшенням ваги та зниженням ризику серйозних ССП.

Необхідні додаткові дослідження для встановлення незалежного внеску МАСХП у ризик розвитку ССП та їх наслідків, вивчення ефективної фармако-терапії, яка б не тільки покращувала стан печінки, а й запобігала б розвитку ССЗ.

Список використаних джерел:

1. Asfari MM, Niyazi F, Lopez R, et al. The association of nonalcoholic steatohepatitis and obstructive sleep apnea. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017 Dec; 29(12):1380–1384. doi: 10.1097/MEG.0000000000000973
2. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut.* 2017 Jun; 66(6):1138–1153. doi: 10.1136/gutjnl-2017-313884
3. Anstee QM, Mantovani A, Tilg H, Targher G. Risk of cardiomyopathy and cardiac arrhythmias in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jul; 15(7):425–439. doi: 10.1038/s41575-018-0010-0. PMID: 29713021.
4. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019 Sep 10; 140(11):e596–e646. doi: 10.1161/CIR.0000000000000678. Epub 2019 Mar 17. Erratum in: *Circulation.* 2019 Sep 10; 140(11):649–650.
5. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2016 Feb 13; 387(10019):679–690. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X. Epub 2015 Nov 20. PMID: 26608256.
6. Albhaisi S. Noninvasive imaging modalities in nonalcoholic fatty liver disease: where do we stand? *Eur Med J.* 2019; 4:57–62.
7. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism.* 2016 Aug; 65(8):1038–48. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.012. Epub 2016 Jan 4. PMID: 26823198.
8. Bonnet F, Gastaldelli A, Pihan-Le Bars F, et al. Gamma-glutamyltransferase, fatty liver index and hepatic insulin resistance are associated with incident hypertension in two longitudinal studies. *J Hypertens.* 2017 Mar; 35(3):493–500.
9. Blazina I, Selph S. Diabetes drugs for nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Syst Rev.* 2019 Nov 29; 8(1):295. doi: 10.1186/s13643-019-1200-8. PMID: 31783920; PMCID: PMC6884753.
10. Byrne CD, Targher G. NAFLD as a driver of chronic kidney disease. *J Hepatol.* 2020 Apr; 72(4):785–801. doi: 10.1016/j.jhep.2020.01.013.
11. Cai J, Zhang XJ, Ji YX, Zhang P, She ZG, Li H. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Pandemic Fuels the Upsurge in Cardiovascular Diseases. *Circ Res.* 2020 Feb 28; 126(5):679–704. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316337. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32105577.
12. Calzadilla Bertot L, Adams LA. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2016 May 20; 17(5):774. doi: 10.3390/ijms17050774. PMID: 27213358; PMCID: PMC4881593.
13. Choudhary NS, Duseja A. Screening of Cardiovascular Disease in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Whom and How? *J Clin Exp Hepatol.* 2019 Jul-Aug; 9(4):506–514. doi: 10.1016/j.jceh.2019.02.005. Epub 2019 Feb 15. PMID: 31516267; PMCID: PMC6728527.
14. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018 Jan; 67(1):328–357. doi: 10.1002/hep.29367. Epub 2017 Sep 29. PMID: 28714183.
15. Chung GE, Lee JH, Lee H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis are associated with left ventricular diastolic dysfunction. Atherosclerosis. 2018 May; 272:137–144. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.027. Epub 2018 Mar 17. PMID: 29604480.

16. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Dec 1;41(45):4317. PMID: 31497854.
17. Cusi K, Bril F, Barb D, et al. Effect of canagliflozin treatment on hepatic triglyceride content and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Apr;21(4):812–821. doi: 10.1111/dom.13584. Epub 2018 Dec 18. PMID: 30447037.
18. Duell PB, Welty FK, Miller M, et al. American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Hypertension; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; and Council on Peripheral Vascular Disease. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022 Jun;42(6): e168-e185. doi: 10.1161/ATV.000000000000153. Epub 2022 Apr 14. PMID: 35418240.
19. DeFilippis AP, Blaha MJ, Martin SS, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and serum lipoproteins: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2013 Apr;227(2):429–36. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.022. Epub 2013 Jan 29. PMID: 23419204; PMCID: PMC4049078.
20. European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of Diabetes; European Association for the Study of Obesity. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016, 64, 1388–1402.
21. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018 Jun 21;378(25): e34. doi: 10.1056/NEJMoa1800389. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29897866.
22. 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 Jun;64(6):1388–402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27062661.
23. GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990–2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2017 May 13;389(10082):1885–1906. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30819-X. Epub 2017 Apr 5. Erratum in: *Lancet*. 2017 Oct 7;390(10103):1644. PMID: 28390697; PMCID: PMC5439023.
24. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1736–1788. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7. Epub 2018 Nov 8. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jun 22;393(10190): e44. Erratum in: *Lancet*. 2018 Nov 17; 392(10160):2170. PMID: 30496103; PMCID: PMC6227606.
25. Hassen G, Singh A, Belete G, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Emerging Modern-Day Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Cureus*. 2022 May 30;14(5): e25495. doi: 10.7759/cureus.25495. PMID: 35783879; PMCID: PMC9242599.
26. Jennison E, Patel J, Scorletti E, Byrne CD. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J*. 2019 Jun;95(1124):314–322. doi: 10.1136/postgradmedj-2018-136316. Epub 2019 May 13. PMID: 31085617.
27. Karmali KN, Lloyd-Jones DM, Berendsen MA, et al. Drugs for Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: An Overview of Systematic Reviews. *JAMA Cardiol*. 2016 Jun 1;1(3):341–9. doi: 10.1001/jamacardio.2016.0218. Erratum in: *JAMA Cardiol*. 2017 Apr 1;2(4):461. PMID: 27438118; PMCID: PMC5053397.
28. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, 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 Aug; 41(8):1801–1808. doi: 10.2337/dc18-0165. Epub 2018 Jun 12. PMID: 29895557.
29. Lee JH, Kim D, Kim HJ et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2010 Jul;42(7):503–8. doi: 10.1016/j.dld.2009.08.002. Epub 2009 Sep 18. PMID: 19766548.
30. Li Q, Dhyani M, Grajo JR, et al. Current status of imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2018; 10:530–542. doi: 10.4254/wjh. V 10.i8.530
31. Lonardo A, Mantovani A, Lugari S, Targher G. Epidemiology and pathophysiology of the association between NAFLD and metabolically healthy or metabolically unhealthy obesity. *Ann Hepatol*. 2020 Jul-Aug;19(4):359–366. doi: 10.1016/j.aohp.2020.03.001. Epub 2020 Mar 21. PMID: 32349939.
32. Loomba R, Adams LA. The 20% Rule of NASH Progression: The Natural History of Advanced Fibrosis and Cirrhosis Caused by NASH. *Hepatology*. 2019 Dec;70(6):1885–1888. doi: 10.1002/hep.30946. PMID: 31520407; PMCID: PMC7504908.
33. Markus MR, Baumeister SE, Stritzke J, et al. Hepatic steatosis is associated with aortic valve sclerosis in the general population: the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013 Jul;33(7):1690–5. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300556. Epub 2013 May 16. PMID: 23685558.
34. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):311–22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827. Epub 2016 Jun 13. PMID: 27295427; PMCID: PMC4985288.
35. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021 Mar 25;384(12):1113–1124. doi: 10.1056/NEJMoa2028395. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33185364.
36. Nigam P, Bhatt SP, Misra A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is closely associated with sub-clinical inflammation: a case-control study on Asian Indians in North India. *PLoS One*. 2013;8(1): e49286. doi: 10.1371/journal.pone.0049286. Epub 2013 Jan 11. PMID: 23326306; PMCID: PMC3543427.
37. Osawa K, Miyoshi T, Yamauchi K, et al. Nonalcoholic Hepatic Steatosis Is a Strong Predictor of High-Risk Coronary-Artery Plaques as Determined by Multidetector CT. *PLoS One*. 2015 Jun 30;10(6): e0131138. doi: 10.1371/journal.pone.0131138. PMID: 26125952; PMCID: PMC4488355.

38. Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet*. 2021 Jun 5;397(10290):2212–2224. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32511-3. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33894145.
39. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013 Jul;59(1):138–43. doi: 10.1016/j.jhep.2013.02.012. Epub 2013 Feb 26. PMID: 23485520.
40. Shannon A, Alkhoury N, Carter-Kent C, et al. Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children with NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 53:190–195. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821b4b61.
41. Sinn DH, Kang D, Chang Y, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and the incidence of myocardial infarction: A cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;35(5):833–839. doi: 10.1111/jgh.14856. Epub 2019 Oct 27. PMID: 31512278.
42. Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Mar 5;73(8):948–963. doi: 10.1016/j.jacc.2018.
43. Tana C, Ballestri S, Ricci F, et al. Cardiovascular Risk in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Aug 26;16(17):3104. doi: 10.3390/ijerph16173104. PMID: 31455011; PMCID: PMC6747357.
44. 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 Sep;65(3):589–600. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.013.
45. Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut*. 2020 Sep;69(9):1691–1705. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320622. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32321858.
46. Targher G, Valbusa F, Bonapace S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2013;8(2): e57183. doi: 10.1371/journal.pone.0057183. Epub 2013 Feb 22. PMID: 23451184; PMCID: PMC3579814.
47. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2):367-78.e5; quiz e14-5. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.005. Epub 2015 Apr 10. PMID: 25865049.
48. Wild SH, Walker JJ, Morling JR, et al. Cardiovascular Disease, Cancer, and Mortality Among People with Type 2 Diabetes and Alcoholic or Nonalcoholic Fatty Liver Disease Hospital Admission. *Diabetes Care*. 2018 Feb;41(2):341–347. doi: 10.2337/dc17-1590.
49. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019 Oct;71(4):793–801. doi: 10.1016/j.jhep.2019.06.021. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31279902.
50. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 Jul;64(1):73–84. doi: 10.1002/hep.28431. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26707365.
51. Zelber-Sagi S, Salomone F, Mlynarsky L. The Mediterranean dietary pattern as the diet of choice for non-alcoholic fatty liver disease: Evidence and plausible mechanisms. *Liver Int*. 2017 Jul;37(7):936–949. doi: 10.1111/liv.13435. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28371239.

References:

1. Asfari M.M., Niyazi F., Lopez R., et al. (2017). The association of nonalcoholic steatohepatitis and obstructive sleep apnea. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 29(12). P. 1380–1384. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000973.
2. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. (2017). Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*. 66(6). P. 1138–1153. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-313884.
3. Anstee Q.M., Mantovani A., Tilg H., Targher G. (2018). Risk of cardiomyopathy and cardiac arrhythmias in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 15(7). P. 425–439. DOI: 10.1038/s41575-018-0010-0.
4. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A., et al. (2019). 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 140(11): P. 596–646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678.
5. Armstrong M.J., Gaunt P., Aithal G.P., et al. (2016). Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 387(10019). P. 679–690. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X.
6. Albhaisi S. (2019). Noninvasive imaging modalities in nonalcoholic fatty liver disease: where do we stand? *Eur. Med. J.* 4. P. 57–62.
7. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E.A. (2016). The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 65(8). P. 1038–48. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.12.012.
8. Bonnet F., Gastaldelli A., Pihan-Le Bars F., et al. (2017). Gamma-glutamyltransferase, fatty liver index and hepatic insulin resistance are associated with incident hypertension in two longitudinal studies. *J. Hypertens*. 35(3). P. 493–500.
9. Blazina I., Selph S. (2019). Diabetes drugs for nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Syst. Rev*. 29. 8(1). P. 295. DOI: 10.1186/s13643-019-1200-8.
10. Byrne C.D., Targher G. (2020). NAFLD as a driver of chronic kidney disease. *J. Hepatol*. 72(4). P. 785–801. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.01.013.
11. Cai J., Zhang X.J., Ji Y.X., Zhang P., She Z.G., Li H. (2020). Nonalcoholic Fatty Liver Disease Pandemic Fuels the Upsurge in Cardiovascular Diseases. *Circ. Res*. 126(5). P. 679–704. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316337.

12. Calzadilla Bertot L., Adams L.A. (2016). The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 17(5). P. 774. DOI: 10.3390/ijms17050774.
13. Choudhary N.S., Duseja A. (2019). Screening of Cardiovascular Disease in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Whom and How? *J. Clin. Exp. Hepatol.* (4). P. 506–514. DOI: 10.1016/j.jceh.2019.02.005.
14. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., et al. (2018). The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 67(1). P. 328–357. DOI: 10.1002/hep.29367.
15. Chung G.E., Lee J.H., Lee H., et al. (2018). Nonalcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis are associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Atherosclerosis.* 272. P. 137–144. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.027.
16. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., et al. (2020). ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart J.* 41(2). P. 255–323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486.
17. Cusi K., Bril F., Barb D., et al. (2019). Effect of canagliflozin treatment on hepatic triglyceride content and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 21(4). P. 812–821. DOI: 10.1111/dom.13584.
18. Duell P.B., Welty F.K., Miller M., et al. (2022). American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Hypertension; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; and Council on Peripheral Vascular Disease. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 42(6). P. 168–185. DOI: 10.1161/ATV.0000000000000153.
19. DeFilippis A.P., Blaha M.J., Martin S.S., et al. (2013). Nonalcoholic fatty liver disease and serum lipoproteins: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 227(2). P. 429–436. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.022.
20. European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of Diabetes; European Association for the Study of Obesity. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2016. 64. P. 1388–1402.
21. Estruch R., Ros E., Salas-Salvadó J., Covas M.I., et al. (2018). Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N. Engl. J. Med.* 378(25). P. 34. DOI: 10.1056/NEJMoa1800389.
22. 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. (2016). *J. Hepatol.* 64(6). P. 1388–1402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
23. GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990–2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. (2017). *Lancet.* 389(10082). P. 1885–1906. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30819-X.
24. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. (2018). *Lancet.* 392(10159). P. 1736–1788. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
25. Hassen G., Singh A., Belete G., et al. (2022). Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Emerging Modern-Day Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Cureus.* 14(5). P. 25495. DOI: 10.7759/cureus.25495.
26. Jennison E., Patel J., Scorletti E., (2019). Byrne CD. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad. Med. J.* 95(1124). P. 314–322. DOI: 10.1136/postgradmedj-2018-136316.
27. Karmali K.N., Lloyd-Jones D.M., Berendsen M.A., et al. (2016). Drugs for Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: An Overview of Systematic Reviews. *JAMA Cardiol.* 1(3). P. 341–349. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.0218.
28. Kuchay M.S., Krishan S., Mishra S.K., et al. (2018). 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.* 41(8). P. 1801–1808. DOI: 10.2337/dc18-0165.
29. Lee J.H., Kim D., Kim H.J. et al. (2010). Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig. Liver Dis.* 42(7). P. 503–508. DOI: 10.1016/j.dld.2009.08.002.
30. Li Q., Dhyani M., Grajo J.R., et al. (2018). Current status of imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Hepatol.* 10. P. 530–542. DOI: 10.4254/wjh.v10.i8.530.
31. Lonardo A., Mantovani A., Lugari S., Targher G. (2020). Epidemiology and pathophysiology of the association between NAFLD and metabolically healthy or metabolically unhealthy obesity. *Ann. Hepatol.* 19(4). P. 359–366. DOI: 10.1016/j.aohep.2020.03.001.
32. Loomba R., Adams L.A. (2019). The 20% Rule of NASH Progression: The Natural History of Advanced Fibrosis and Cirrhosis Caused by NASH. *Hepatology.* 70(6). P. 1885–1888. DOI: 10.1002/hep.30946.
33. Markus M.R., Baumeister S.E., Stritzke J., et al. (2013). Hepatic steatosis is associated with aortic valve sclerosis in the general population: the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 33(7). P. 1690–1695. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300556.
34. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., et al. (2016). Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 375(4). P. 311–322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.
35. Newsome P.N., Buchholtz K., Cusi K., et al. (2021). A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N. Engl. J. Med.* 384(12). P. 1113–1124. DOI: 10.1056/NEJMoa2028395.
36. Nigam P., Bhatt S.P., Misra A., et al. (2013). Non-alcoholic fatty liver disease is closely associated with sub-clinical inflammation: a case-control study on Asian Indians in North India. *PLoS One.* 8(1). P. 49286. DOI: 10.1371/journal.pone.0049286.

37. Osawa K, Miyoshi T, Yamauchi K, et al. (2015). Nonalcoholic Hepatic Steatosis Is a Strong Predictor of High-Risk Coronary-Artery Plaques as Determined by Multidetector CT. *PLoS One*. 10(6). P. 131–138. DOI: 10.1371/journal.pone.0131138.
38. Powell E.E., Wong V.W., Rinella M. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet*. 397(10290). P. 2212–2224. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32511-3.
39. Ryan M.C., Itsiopoulos C., Thodis T, et al. (2013). The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol*. 59(1). P. 138–143. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.012.
40. Shannon A., Alkhoury N., Carter-Kent C., et al. (2011). Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children with NAFLD. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 53. P. 190–195. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31821b4b61.
41. Sinn D.H., Kang D., Chang Y., et al. (2020). Non-alcoholic fatty liver disease and the incidence of myocardial infarction: A cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 35(5). P. 833–839. DOI: 10.1111/jgh.14856.
42. Stahl E.P., Dhindsa D.S., Lee S.K., et al. (2019). Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol*. 73(8). P. 948–963. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.
43. Tana C., Ballestri S., Ricci F, et al. (2019). Cardiovascular Risk in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Int J Environ Res Public Health*. 16(17). P. 3104. DOI: 10.3390/ijerph16173104.
44. Targher G., Byrne C.D., Lonardo A., Zoppini G., Barbui C. (2016). Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J. Hepatol*. 65(3). P. 589–600. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.013.
45. Targher G., Byrne C.D., Tilg H. (2020). NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut*. 69(9). P. 1691–1705. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320622.
46. Targher G., Valbusa F., Bonapace S., et al. (2013). Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 8(2). P. 57183. DOI: 10.1371/journal.pone.0057183.
47. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L., et al. (2015). Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 149(2). P. 367–378. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.005.
48. Wild S.H., Walker J.J., Morling J.R., et al. (2018). Cardiovascular Disease, Cancer, and Mortality Among People with Type 2 Diabetes and Alcoholic or Nonalcoholic Fatty Liver Disease Hospital Admission. *Diabetes Care*. 41(2). P. 341–347. DOI: 10.2337/dc17-1590.
49. Younossi Z.M., Golabi P, de Avila L., et al. (2019). The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J. Hepatol*. 71(4). P. 793–801. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.06.021.
50. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., et al. (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 64(1). P. 73–84. DOI: 10.1002/hep.28431.
51. Zelber-Sagi S., Salomone F, Mlynarsky L. (2017). The Mediterranean dietary pattern as the diet of choice for non-alcoholic fatty liver disease: Evidence and plausible mechanisms. *Liver Int*. 37(7). P. 936–949. DOI: 10.1111/liv.13435.