

Scientific Electronic Archives

Issue ID: Sci. Elec. Arch. Vol. 13 (4)

April 2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.36560/14420211248>

Article link: <https://sea.ufr.edu.br/SEA/article/view/1248>



Relação entre doença hepática gordurosa não alcoólica e alterações cardíacas

Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and cardiac alterations

Milena Nascimento

Universidade Federal de Mato Grosso, Campus de Sinop

Cristina Schmitt Gregolin

Universidade Federal de Mato Grosso, Campus de Sinop

Renata Azevedo Melo Luvizotto

Universidade Federal de Mato Grosso, Campus de Sinop

Antonio Carlos Cicogna

Faculdade de Medicina - UNESP - Campus Botucatu

Author for corresponding

Andre Ferreira Nascimento

Universidade Federal de Mato Grosso, Campus de Sinop

nascimentoaf@yahoo.com.br

Resumo: A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é considerada a doença hepática crônica mais prevalente em todo o mundo, sendo um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. A doença arterial coronariana é reconhecida como a primeira causa do aumento de mortalidade e morbidade em pacientes com DHGNA. No entanto, diversas evidências apontam que a DHGNA não afeta apenas os vasos sanguíneos, mas também a estrutura e função do coração, tanto em adultos quanto crianças, chamando atenção para o fato de o comprometimento cardíaco vir a ser um grande fator de risco para a piora do prognóstico e qualidade de vida dos portadores de DHGNA. Nesta revisão narrativa nós descrevemos a associação entre DHGNA e o comprometimento do coração. Em adição, apresentamos uma visão fisiopatológica envolvida nessa relação.

Palavras-chaves: doença hepática gordurosa não alcoólica, remodelação cardíaca, disfunção cardíaca.

Abstract. Nonalcoholic fatty liver disease (NALFD) is the most chronic liver disease worldwide, being an important risk factor for the cardiovascular disease. The coronary heart disease (CHD) is the primary cause of morbidity and mortality in patients with NAFLD. However, evidence also indicates that NAFLD does not affect only blood vessels but also alters myocardial function and structure in both adults and children, calling attention that cardiac alterations may be a risk factor for the worsening prognosis and quality of life of NAFLD patients. In this narrative review we explore the body of data that support the association between NAFLD and the risk of cardiac complications. In addition, we presented the putative pathophysiology mechanism involved in this relationship.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, cardiac remodeling, cardiac dysfunction.

Introdução

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é considerada atualmente a doença hepática crônica mais prevalente em todo o mundo, afetando cerca de 25% da população mundial, sendo um componente epifenômico do aumento no

número de casos de obesidade e diabetes mellitus ao longo das últimas décadas (YOUNOSSI et al., 2020; YOUNOSSI et al., 2016; COTTER & RINELLA, 2020). Caracterizada histologicamente pelo acúmulo de gordura nos hepatócitos de forma isolada (Esteatose, infiltrado gorduroso >5% no

citoplasma do hepatócito) ou na presença de inflamação hepática (Esteato-hepatite não alcoólica – EHNA, infiltrado gorduroso e necroinflamação, podendo apresentar certo grau de fibrose) (ANGULO, 2010; CLARK et al., 2002; CHALASANI et al., 2018), a DHGNA pode evoluir para quadros hepáticos mais graves, como cirrose e hepatocarcinoma celular (ANSTEE et al., 2013; MANTOVANI et al., 2020).

A DHGNA é a segunda causa mais comum de indicação de transplante hepático nos Estados Unidos (KIM et al., 2018), colocando em alarme a saúde pública global, uma vez que mais evidente sua relação com o desenvolvimento de desordens crônicas extra-hepáticas, em especial, as doenças cardiovasculares (DCV) (ADAMS et al., 2017; STAHL et al., 2019), a principal causa de morte em portadores da DHGNA (MANTOVANI et al., 2020). Embora a doença arterial coronariana seja o principal fator cardiovascular de morbidade e mortalidade nessa população, na última década evidências apontam que a DHGNA não afeta apenas os vasos sanguíneos, mas também a função e a estrutura do coração, tanto em adultos quanto crianças. Esses achados são independentes, inclusive, dos fatores de risco cardiometabólicos coexistentes como obesidade e/ou síndrome metabólica, o que chama atenção para o fato de o comprometimento cardíaco vir a ser um grande fator de risco para a piora do prognóstico e qualidade de vida dos portadores de DHGNA. Nesta revisão narrativa nós descrevemos a associação entre DHGNA e o comprometimento do coração. Em adição, apresentamos uma visão fisiopatológica envolvida nessa relação.

Diagnóstico, classificação e prevalência da DHGNA

Até o ano de 1980, quando Jurgen Ludwig et al.(1980) introduziram o termo esteatohepatite não alcoólica, a DHGNA era geralmente considerada uma condição benigna, acreditando-se que o paciente obeso com comorbidades tinha problemas médicos mais importantes a serem tratados. Porém, em 1990 tornou-se evidente que a EHNA era *per se* uma condição patológica com consequências sobre a morbidade e mortalidade dos pacientes (MATTEONI et al., 1999). Somente em 2002 o termo DHGNA ganhou um caráter mais amplo, englobando desde esteatose isolada até a presença de esteatohepatite ou esteatohepatite e cirrose, e contou com o surgimento de um critério diagnóstico para sua determinação e classificação (ANGULO, 2010; CLARK et al., 2002).

Atualmente, de acordo com a *American Association for the Study of Liver Disease* (CHALASANI et al., 2018), quatro critérios devem ser considerados para realizar o diagnóstico da DHGNA, sendo: 1) presença de esteatose em exame histológico ou de imagem, 2) ausência de consumo excessivo de álcool, 3) ausência de doenças que causam esteatose hepática, e 4)

ausência de causas coexistentes de doença hepática crônica. Quanto à severidade da DHGNA, a presença de esteatohepatite e o grau de fibrose devem ser considerados. A Figura 1 apresenta uma visão ampla e resumida do espectro da DHGNA, bem como alguns critérios relacionados ao seu diagnóstico. O primeiro estágio da doença é a esteatose hepática, a qual é caracterizada por acúmulo de triacilglicerol como gotículas de lipídeos no hepatócito. Para definir esteatose é necessário que o acúmulo lipídico ocupe pelo menos 5% da área do hepatócito, podendo ser classificada em três diferentes graus de acordo com a quantidade do acúmulo, sendo 1 (5-33%), 2 (34-66%) e 3 (>66%). No segundo estágio, esteatose é acompanhada de um processo inflamatório, uma condição denominada esteatohepatite não alcoólica, a qual difere da esteatose isolada por apresentar, além das gotículas de gordura, infiltrado inflamatório lobular (podendo ser células mononucleares, eosinófilos, células polimorfonucleares e células de Kupffer), o qual também varia em estágios de 1 a 3, dependendo da quantidade de foco de células inflamatórias por campo microscópico. Além da presença de esteatose e inflamação lobular, a caracterização da EHNA requer a presença de uma forma particular de morte do hepatócito chamada *ballooning* (lesão em forma de balão). Além disso, EHNA pode estar associada à fibrose (definida como acúmulo excessivo de proteínas da matriz extracelular, incluindo colágeno), podendo ser categorizada em quatro estágios, sendo o último determinado cirrose, um quadro avançado da doença hepática (CHALASANI et al., 2018) caracterizado por regeneração nodular difusa envolta por septos fibróticos densos, perda de parênquima e estrutura do fígado, com conseqüente distorção da arquitetura vascular hepática (SCHUPPAN & AFDHAL, 2008) (para uma abordagem detalhada sobre os critérios relacionados ao diagnóstico da DHGNA sugerimos duas revisões realizadas por KLEINER & BRUNT (2012) e BRUNT (2016)).

A biópsia hepática é considerada o padrão ouro para o diagnóstico da DHGNA, em especial para a determinação da EHNA e fibrose, uma vez que permite uma caracterização histológica do fígado. No entanto, por ser invasiva e apresentar custo elevado, sua indicação é limitada à pacientes portadores de DHGNA com risco para o desenvolvimento de fibrose avançada ou para o diagnóstico diferencial de outras causas de doença hepática crônica (CHALASANI et al., 2018). Por essa razão, inúmeras ferramentas sorológicas e radiológicas não invasivas são utilizadas para auxiliar o diagnóstico, em especial, buscando prever a fibrose hepática (KASWALA et al., 2016), o fator de mortalidade mais relevante em pacientes com DHGNA (EKSTEDT et al., 2015). Dentre elas, destacam-se: ultrassonografia, razão entre AST/ALT, índice AST/número de plaquetas,

elastografia por ressonância magnética, entre outras (KASWALA et al., 2016).

No ano de 2016, YOUNOSSI et al. (2016), por meio de uma meta-análise envolvendo 8.515.431 indivíduos provenientes de 22 países, estimaram a prevalência global da DHGNA. Os autores demonstram que 25,24% da população mundial apresenta a doença. Entre as comorbidades associadas à DHGNA, as mais prevalentes foram hipertensão (39,34%), diabetes mellitus tipo 2 (22,51%), hiperlipidemia (69,16%), obesidade (51,34%) e síndrome metabólica (42,54%). Enquanto a incidência de hepatocarcinoma celular foi de 0,44 por 1.000 pessoas/ano, o número de pacientes com EHNA

que progrediram para fibrose foi de 40,76%. Nessa mesma direção, KLEINER et al. (2019), ao avaliarem a evolução histológica de portadores de DHGNA em um estudo de coorte prospectivo, demonstraram que 41,9% do pacientes progrediram para EHNA e 30% avançaram pelo menos um estágio na classificação de fibrose. Resultados apontam também que entre 10 e 29% dos indivíduos com EHNA desenvolvem cirrose ao longo de 10 anos (ARGO & CALDWELL, 2009). Com relação ao desenvolvimento de hepatocarcinoma celular entre portadores de DHGNA, achados indicam que a incidência anual varia entre 2,4 e 12,8% (WHITE et al., 2012).

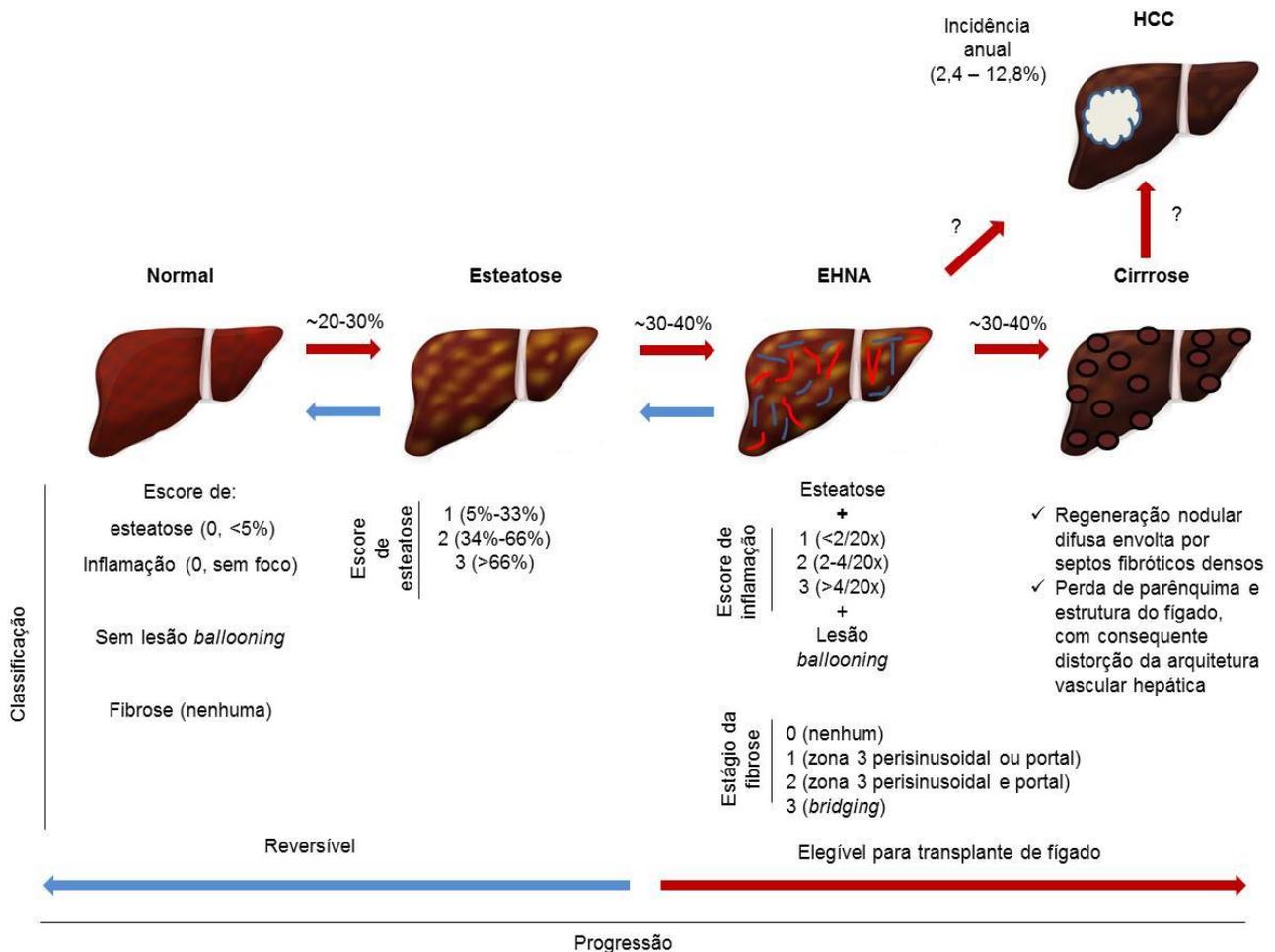


Figura 1. Representação esquemática da progressão e estágios da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). A esteatose hepática (também referida com “esteatose simples” ou “fígado gorduroso”) é o estágio inicial da DHGNA, sendo caracterizada pelo acúmulo excessivo de gotículas de lipídeo (>5%) no citoplasma do hepatócito e ausência de lesão, inflamação e fibrose. Frequentemente, esteatose apresenta um prognóstico brando, podendo ser revertida com mudança no estilo de vida. No entanto, pode avançar para uma forma mais grave acompanhada de inflamação, fibrose e lesão do hepatócito, um estágio conhecido como esteato-hepatite não alcoólica (EHNA). Dependendo da duração e intensidade, EHNA pode progredir para cirrose e hepatocarcinoma celular.

DHGNA e o coração

Embora uma significativa parcela da população apresente DHGNA, apenas uma pequena parcela dela progride para doença hepática avançada ou morte relacionada ao fígado, conforme demonstrado na Figura 1, o que poderia

minimizar os olhares dos sistemas e agentes de saúde sobre essa doença. Entretanto, nas últimas décadas, estudos demonstram que a DHGNA afeta uma variedade de sistemas extra-hepáticos, em especial, o cardiovascular, o que traz à tona que os portadores de DHGNA poderão vir a óbito por danos

associados aos vasos sanguíneos e coração, antes mesmo de apresentarem falência hepática ou hepatocarcinoma celular. Para o propósito dessa revisão, nosso foco é a relação entre a DHGNA e o coração. Para o entendimento da relação entre a DHGNA e o comprometimento vascular, outras revisões são sugeridas aos leitores (ADAMS et al., 2017; STAHL et al., 2019; FORLANO et al., 2020; CAI et al., 2020).

GOLAND et al. (2006) foram os primeiros autores a reportarem a relação entre DHGNA e declínio da função diastólica, bem como alteração da geometria do ventrículo esquerdo (VE). O estudo comparou 38 pacientes adultos com DHGNA (sem hipertensão, diabetes e obesidade mórbida) a um grupo controle de mesma idade e sexo. Além da alteração da geometria do VE e disfunção diastólica, os achados de uma análise multivariada apontaram que apenas a velocidade diastólica precoce, obtida no Doppler tecidual, foi o único parâmetro associada com a DHGNA, indicando que os eventos precoces de disfunção diastólica (disfunção diastólica subclínica) parecem ser os primeiros indicadores da alteração cardíaca em portadores de DHGNA. Como resumido na Tabela 1, depois desse estudo pioneiro, muitos outros pesquisadores investigaram se a DHGNA (diagnóstica por imagem ou biópsia hepática) é associada com disfunção cardíaca e aumento da massa do VE, independente, inclusive, dos fatores de risco cardiometabólicos coexistentes. Por exemplo, FOTBOLCU et al. (2010) demonstraram que pacientes portadores de DHGNA apresentam comprometimento da função sistólica e diastólica do VE, mesmo na ausência de obesidade mórbida, hipertensão e diabetes mellitus. Outro estudo, ao avaliar 1.886 adultos sem doença cardiovascular conhecida, encontrou que a DHGNA foi associada com alterações cardiovasculares subclínicas independentes da síndrome metabólica e outros fatores de confundimento para doenças cardiovasculares (KIM et al., 2014). Resultados semelhantes foram apresentados no ano de 2015 por VANWAGNER et al. (2015) em um estudo multicêntrico (*CARDIA, Community-based Coronary Artery Risk Development in Young Adults*), onde a DHGNA foi associada com remodelação e disfunção miocárdica subclínica, independente dos fatores de risco tradicionais para as doenças cardiovasculares, entre eles, obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial e diabetes mellitus, postulando a ideia de que a DHGNA pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Mais recentemente, o mesmo grupo, em um novo estudo *CARDIA*, dessa vez longitudinal com reavaliação ecocardiográfica cinco anos após a primeira, demonstrou que a DHGNA é associada com mudanças subclínicas na estrutura e função cardíaca ao longo do tempo, grande parte explicada pela condição de obesidade dos indivíduos (VANWAGNER et al., 2020). Em três elegantes meta-análises, a relação entre DHGNA e disfunção

cardíaca também foi verificada e confirmada. BONCI et al. (2015), ao compilarem 9 estudos clínicos, concluíram que a DHGNA é associada com alterações cardíacas subclínicas. Em 2018, ao incluírem 12 estudos transversais que compararam a prevalência de disfunção diastólica em pacientes adultos com ou sem DHGNA, totalizando 280.645 participantes, WIJARNPREECHA et al. (2018) demonstraram uma associação significativa entre a DHGNA e disfunção cardíaca diastólica. Posteriormente, estudo realizado por BORGES-CANHA et al. (2019) indicou que a presença da DHGNA foi associada com alterações estruturais desfavoráveis e disfunção cardíaca, principalmente diastólica; a meta-análise incluiu 16 artigos publicados até o ano de 2018, sendo 15 transversais e um longitudinal.

De forma muito preocupante, diversos estudos evidenciaram que a disfunção cardíaca não é uma exclusividade de indivíduos adultos portadores de DHGNA, mas uma condição que afeta também crianças e adolescentes, como demonstrado na Tabela 1. Os resultados apontam que crianças/adolescentes obesos portadores de DHGNA apresentam alteração na estrutura (dimensões e massa do VE aumentadas) e função (em especial, diastólica) do ventrículo esquerdo (SERT et al., 2013; SINGH et al., 2013; FINTINI et al., 2014; PACIFICO et al., 2014), independente de fatores de risco clássicos para doenças cardiovasculares. Esses achados prenunciam que a DHGNA pode ser um grande fator de risco para o aumento precoce da morbidade e mortalidade cardiovascular.

Outro fator relevante evidenciado ao longo dos anos é a relação entre disfunção cardíaca e o estágio da DHGNA. Estudos apontam que a disfunção cardíaca parece variar de acordo com a gravidade da DHGNA (PACIFICO et al., 2014; PETTA et al., 2015; SARMA, 2014; BAKTIR et al., 2015; JUNG et al., 2017; SIMON et al., 2017; CANADA et al., 2019; DONG, 2019), sugerindo que a presença de EHNA e fibrose podem ser a causa para alterações cardíacas mais acentuadas. Por exemplo, PACÍFICO et al. (2014) ao utilizarem ressonância magnética e biópsia hepática no diagnóstico da DHGNA em crianças e adolescentes obesos, demonstraram que a disfunção diastólica e sistólica do ventrículo esquerdo foi mais severa na presença de EHNA. Em outro estudo, PETTA et al. (2015) mostraram que a presença de alterações morfológicas e funcionais do VE foram mais acentuadas na presença de fibrose hepática em portadores de DHGNA diagnosticada por biópsia hepática. Mais recentemente, DONG et al. (2019), ao compararem dois grupos em diferentes estágios da DHGNA e um grupo controle, indicaram que a severidade da disfunção do ventrículo esquerdo foi pior no grupo com DHGNA moderada/severa que nos grupos com DHGNA leve e grupo controle (sem DHGNA). Na mesma direção, CANADA et al. (2019)

demonstraram que o grupo EHNA apresentou diminuição da capacidade de realizar exercício e disfunção diastólica quando comparado ao grupo esteatose hepática isolada. Os resultados apontaram também que a severidade do comprometimento cardíaco estava diretamente relacionada à gravidade da fibrose hepática nos estágios pré-cirróticos da DHGNA.

Interessantemente, estudos evidenciam também alterações metabólicas que colocam em risco o desempenho do coração. PERSEGHIN et al. (2007) mostraram que indivíduos jovens, não diabéticos com esteatose hepática apresentam uma deterioração do metabolismo energético cardíaco, embora não exibam alterações morfológica e funcional do coração. RIJZEWIJK et al. (2010), avaliando pacientes diabéticos com presença ou ausência de DHGNA, mostraram que os portadores de DHGNA não apresentam alterações funcionais; entretanto, nestes pacientes foram encontradas diminuição nas taxas de perfusão do fluxo coronariano, da captação de glicose e da relação fosfocreatina/adenosina trifosfato (PCr/ATP) miocárdica. Em adição, foi demonstrado que a gordura hepática prediz a presença de comprometimento do metabolismo miocárdico (LAUTAMÄKI et al., 2006). Juntos, esses resultados apontam que as alterações metabólicas miocárdicas podem ser um sinal precoce de comprometimento cardíaco em portadores de DHGNA e, conseqüentemente, um fator de risco para disfunção cardíaca.

um grande desafio, em especial, devido ao fato de a DHGNA estar associada a um conjunto de condições, como obesidade, alimentação inadequada, disfunção do tecido adiposo, resistência à insulina, alterações vasculares, que podem *per se* impactar direta ou indiretamente o coração, coparticipando do comprometimento cardíaco em portadores de DHGNA. No entanto, uma hipótese provável é que as alterações cardíacas em pacientes com DHGNA estejam vinculadas a um cenário de desequilíbrio metabólico e inflamatório criado pela progressão da DHGNA, e para retratar essa teoria fisiopatológica um caminho plausível a ser seguido parece ser compreender o que ocorre em nosso organismo quando

enfrentamos uma condição de balanço energético positivo, ou seja, quando a oferta de calorias ganha a luta contra a demanda por elas. Uma representação esquemática é apresentada na Figura 2.

Nas sociedades ocidentais, como o Brasil e os Estados Unidos, misturas de nutrientes adipogênicos potentes são consumidas na forma de bebidas açucaradas e alimentos ricos em carboidrato e gordura. Estes nutrientes estimulam o sistema lipogênico endócrino e/ou providenciam substrato para a formação de lipídeos *de novo*, permitindo que o balanço energético positivo possa ser estocado como triacilglicerol (TG) no tecido adiposo, o que, dependendo da intensidade e duração, causa sobrepeso ou obesidade. A capacidade de estoque energético pelo tecido adiposo permite reconhecer este órgão como um neutralizador do excesso de substrato circulante, poupando os outros tecidos não-adiposos da sobrecarga lipídica. Entretanto, quando há expansão excessiva da massa gordurosa, em especial por hipertrofia, o adipócito hipertrofiado experimenta uma condição de estresse mecânico/metabólico e hipóxia, o que resulta na produção de fatores quimiotáticos, como proteína quimioatraente de monócito (MCP-1), que atraem macrófagos para o interior do tecido adiposo, conduzindo ao surgimento de um processo inflamatório local. Em associação, ocorre maior produção de adipocinas pró-inflamatórias – principalmente fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6) e leptina – e diminuição de adiponectina (uma adipocina antiinflamatória); estas substâncias acarretam resistência à ação lipogênica da insulina no adipócito, culminando no aumento de ácidos graxos livres (AGL) circulantes. A alteração no perfil das citocinas inflamatórias associada à incapacidade de estocar gordura reflete um processo de disfunção do tecido adiposo (para uma visão mais detalhada sobre disfunção do tecido adiposo, bem como adipogênese e sua relação com a saúde metabólica, sugerimos as revisões realizadas por LONGO et al. (2019) e GHABEN & SCHERER (2019), respectivamente).

Tabela 1. Resumo dos estudos populacionais e meta-análises envolvidos na associação entre DHGNA e alterações morfológicas e funcionais do coração entre os anos de 2006 e 2020.

Autor/Manuscrito	Amostra do estudo	Método de diagnóstico da DHGNA	Análises do estudo	Principais resultados
GOLAND et al. (2006) PMID: 17063117 DOI:10.1097/01.mcg.0000225668.53673.e6	38 pacientes com DHGNA (<55 anos), sem diabetes mellitus, obesidade mórbida e hipertensão arterial e grupo controle com sexo e idade semelhantes	Ultrassonografia hepática	Ecocardiograma com Doppler tecidual	Pacientes com DHGNA e síndrome metabólica, na ausência de obesidade mórbida, hipertensão e diabetes mellitus possuem leve alteração da geometria do VE e características iniciais de disfunção diastólica do VE.
PERSEGHIN et al. (2008) PMID: 17955548 DOI: 10.1002/hep.21983	42 indivíduos jovens do sexo masculino sem diabetes mellitus e com características antropométricas semelhantes, sendo 21 com DHGNA e 21 controles	Ressonância Magnética	Metabolismo cardíaco (ressonância magnética nuclear de próton com espectroscopia)	Comprometimento do metabolismo energético (ATP/PCr) miocárdio associado com DHGNA, independentemente da idade, IMC, pressão arterial, LDL e glicose
FALLO et al. (2009) PMID: 19278843 DOI:10.1016/j.numecd.2008.12.007	86 pacientes com hipertensão nunca tratada, subdivididos em dois grupos de acordo com a presença (n=48) ou ausência (n=38) de DHGNA. Ambos os grupos apresentaram sexo, idade e níveis pressóricos semelhantes, sem diabetes mellitus, obesidade, hiperlipidemia e outros fatores de risco para doença hepática	Ultrassonografia hepática	Ecocardiograma com Doppler tecidual	A DHGNA foi associada à alteração de função diastólica do VE e resistência à insulina em pacientes com hipertensão
HUANG et al. (2009) DOI:http://dx.doi.org/10.1156/9/wcjd.v17.i21.2198	120 indivíduos com DHGNA pareados com 120 indivíduos controles saudáveis	Ultrassonografia hepática	Ecocardiograma com Doppler	A incidência de disfunção cardíaca diastólica é significativamente maior em pacientes com DHGNA quando comparados aos indivíduos controle
FOTBOLCU et al. (2010) PMID: 20865675	35 pacientes com DHGNA sem diabetes mellitus, hipertensão arterial e obesidade mórbida (IMC >35) e 30 indivíduos controles saudáveis	Ultrassonografia hepática	Ecocardiograma com Doppler tecidual	Pacientes com DHGNA, mesmo na ausência de obesidade mórbida, hipertensão e diabetes mellitus, possuem comprometimento da função sistólica e diastólica do VE
RIJZEWIJK et al. (2010) PMID: 20620743 DOI:10.1016/j.jacc.2010.02.049	61 pacientes diabéticos	Ressonância magnética de alta resolução	Ressonância magnética de alta resolução e ressonância magnética nuclear de próton com espectroscopia	Alto conteúdo hepático de triglicérides em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 é associado com diminuição da perfusão miocárdica, entrada de glicose e metabolismo de fosfato em associação à redução na sensibilidade à insulina
BONAPACE et al. (2012) PMID: 22210573 DOI: 10.2337/dc11-1820	50 indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, sem histórico de doença cardíaca, com idade média de 54 anos	Ultrassonografia hepática	Variabilidade da frequência cardíaca e Ecocardiograma com Doppler tecidual	Existe uma associação significativa entre DHGNA e disfunção diastólica precoce do ventrículo esquerdo, independentemente da idade, sexo, presença de hipertensão e outros fatores de risco metabólicos para doença cardíaca em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 controlada, mesmo com a morfologia e a função sistólica do VE preservadas

HALLSWORTH et al. (2013) PMID: 23178979 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.11.015	19 adultos com DHGNA pareados com um grupo controle (n=19) em relação à idade, sexo e IMC	Ressonância magnética nuclear de próton com espectroscopia	Ressonância magnética de alta resolução com marcação em 3,0 T e ressonância magnética nuclear de próton com espectroscopia	Adultos com DHGNA possuem mudanças significativas na estrutura (espessamento da parede, independente de alterações de massa do VE, e remodelamento concêntrico) e função (disfunção diastólica precoce) cardíaca na ausência de alterações metabólicas ou doença cardíaca evidente
SERT et al. (2013) PMID: 23642511 DOI:10.1016/j.amjcard.2013.03.056	180 adolescentes obesos (idade média de 13,3 anos) sem diabetes mellitus foram divididos em dois grupos: 97 pacientes com DHGNA e 83 sem DHGNA. 68 adolescentes saudáveis foram utilizados como grupo controle	Ultrassonografia hepática	Ecocardiograma com Doppler tecidual	Adolescentes obesos com DHGNA exibem alteração na estrutura e função do VE (dimensões e massa do VE aumentadas, além de disfunção diastólica, associadas à resistência à insulina, na ausência de diabetes mellitus)
SINGH et al. (2013) PMID: 23260104 DOI:10.1016/j.jpeds.2012.11.024	44 adolescentes divididos em três grupos, IMC normal (n=14), obesos sem DHGNA (n=15) e obeso com DHGNA (n=15), pareados de acordo com o sexo, idade e escala de <i>Tanner</i>	Ressonância magnética com espectroscopia	Ecocardiograma com Doppler tecidual e análise <i>Speckle-tracking</i>	A presença de DHGNA em adolescentes obesos está associada com disfunção ventricular independente do IMC, dos fatores de risco convencionais para as doenças cardiovasculares e conteúdo de triglicérides intracardiaco. A presença de DHGNA em adolescentes obesos assintomáticos é um marcador precoce de disfunção cardíaca
FINTINI et al. (2014) PMID: 24119987 DOI:10.1016/j.numecd.2013.06.005	50 crianças (idade média de 12,2 anos), sendo 21 com EHNA e 29 sem EHNA	Biopsia hepática	Ecocardiograma com Doppler tecidual	Existe correlação positiva entre massa do VE e DHGNA, independentemente da idade, sexo e IMC. A disfunção cardíaca pode ser detectada precocemente em crianças com DHGNA e não está relacionado às alterações cardiovasculares e metabólicas. Pode haver uma possível relação direta entre esteatose hepática e cardíaca, que já ocorrendo durante a infância.
KARABY et al. (2014) PMID: 24161963 DOI:10.1097/MEG.0000000000000008	55 pacientes com DHGNA (idade média de 42,9 anos) subdivididos em esteatose isolada, EHNA indefinida e EHNA definida, e 21 indivíduos controles saudáveis	Biópsia hepática	Ecocardiograma com Doppler tecidual e análise <i>Speckle-tracking</i>	Pacientes com DHGNA e seus subgrupos (esteatose isolada, EHNA indefinida e EHNA definida) possuem evidência de disfunção miocárdica subclínica relacionada à presença de resistência à insulina
KIM et al. (2014) PMID: 24721975	1.886 indivíduos sem doença cardiovascular conhecida, divididos em quatro grupos, com DHGNA e ausência de SM (n=180), com DHGNA e SM (n=241), apenas com SM (n=360) e sem DHGNA e SM (n=1105)	Tomografia computadorizada	Ecocardiograma com Doppler tecidual	A presença de DHGNA foi associada com alterações cardiovasculares subclínicas independentes da SM e de outros fatores de confundimento para doenças cardiovasculares. A presença de DHGNA em indivíduos com SM contribuiu de forma aditiva para deterioração subclínica da função diastólica do VE
PACIFICO et al. (2014) PMID: 23843206 DOI:10.1002/hep.26610	108 crianças e adolescentes obesos divididos em dois grupos, sendo 54 com DHGNA (fração de gordura hepática maior $\geq 5\%$) e 54 sem DHGNA, e 18 crianças e adolescentes com IMC adequado para idade e gênero, sem evidência de DHGNA. Os três grupos foram pareados de acordo com idade, gênero e estágio de puberdade	Ressonância magnética e biopsia hepática	Ecocardiograma com Doppler tecidual	Crianças obesas portadoras de DHGNA possuem disfunção diastólica e sistólica precoce do ventrículo esquerdo e essas alterações são mais severas na presença de EHNA
PETTA et al. (2014) PMID: 25445395	147 indivíduos do sul da Itália com DHGNA e sem histórico de doença cardíaca	Biopsia hepática	Ecocardiograma	Em pacientes com DHGNA, a espessura da gordura epicárdica é um indicador independente da severidade

DOI: 10.1016/j.jhep.2014.11.030				da fibrose hepática. A presença de alterações morfológicas e funcionais do VE é mais acentuada na presença de fibrose hepática
SARMA A.K. (2014) DOI:https://doi.org/10.1016/j.ihj.2014.10.170	70 pacientes com DHGNA com idade entre 35 e 56 anos sem diabetes mellitus e hipertensão arterial, e 70 indivíduos controles com idade semelhante	Ultrassonografia hepática	Eletrocardiograma e ecocardiograma com Doppler tecidual	Pacientes jovens com DHGNA com função sistólica do VE preservada possuem comprometimento na capacidade de enchimento do VE (marcador de disfunção diastólica). Estas alterações foram acentuadas em indivíduos com estágio mais graves da DHGNA
BAKTIR et al.(2015) PMID: 25252298 DOI:10.5152/akd.2014.5212	56 pacientes, sendo 28 com EHNA (média de idade de 41,6) sem hipertensão e diabetes mellitus e 28 indivíduos controles saudáveis com pareamento por idade e sexo	Biopsia hepática	Ecocardiograma com Doppler e análise <i>Speckle-tracking</i>	As funções sistólicas longitudinais e radiais do VE podem deteriorar-se em pacientes com NASH sem uma diminuição aparente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo
CASSIDY S. (2015) PMID: 25849783 DOI: 10.1186/s12933-015-0187-2	19 pacientes com diabetes mellitus, 19 com DHGNA e 19 controles saudáveis	Ressonância magnética com espectroscopia	Ressonância magnética de alta resolução com marcação em 3,0 T	Mudanças na estrutura cardíaca foram evidentes em adultos com diabetes mellitus tipo 2 sem doença cardíaca evidente e sem mudança no metabolismo energético do coração
BEKLER et al. (2015) PMID: 26592905 DOI: 10.5830/CVJA-2014-068	32 pacientes com esteatose hepática e 22 indivíduos sem esteatose hepática (grupo controle) selecionados de acordo com as características demográficas e laboratoriais do grupo com DHGNA	Ultrassonografia hepática	Ecocardiograma com Doppler tecidual	Indivíduos com DHGNA sem diabetes mellitus e normotensos apresentam comprometimento significativo da função diastólica do ventrículo, mesmo quando a função sistólica está preservada.
MANTOVANI et al. (2015) PMID: 26252899 DOI:10.1371/journal.pone.0135329	222 indivíduos com diabetes mellitus sem histórico prévio de doença cardíaca	Ultrassonografia hepática	Eletrocardiograma, ecocardiograma com Doppler tecidual e análise <i>Speckle-tracking</i>	A DHGNA foi independentemente associada com disfunção diastólica precoce do VE em pacientes com diabetes mellitus com função sistólica preservada
SUNBUL et al. (2015) PMID: 26202098 DOI: 10.1111/1755-5922.12145	90 pacientes com DHGNA e 45 indivíduos controle com idade e sexo semelhantes	Biopsia hepática	Ecocardiograma com Doppler tecidual	Pacientes com DHGNA possuem comprometimento da função do VD. O escore NASH é um preditor independente para comprometimento da função do VD em pacientes com DHGNA
VANWAGNER et al. (2015) PMID: 25914296 DOI: 10.1002/hep.27869	2.713 pacientes com idade entre 43 e 55 anos	Tomografiacomputadorizada	Tomografia computadorizada, ecocardiograma com Doppler tecidual e análise <i>Speckle-tracking</i>	A DHGNA está associada com remodelação e disfunção miocárdica subclínica, independente dos fatores de risco tradicionais para as doenças cardiovasculares, entre eles, obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial e diabetes mellitus. A DHGNA pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento da IC, especialmente a IC com fração de ejeção preservada
BONCI et al. (2015) PMID: 26273598 DOI:10.1155/2015/213737	A revisão sistemática e meta-análise incluiu nove estudos transversais	Diversos	Ecocardiograma	DGHNA é associada com alterações cardíacas subclínicas
METWALY et al. (2016) PMID: 27054009	140 indivíduos divididos em três grupos: grupo 1 - 60 pacientes com cirrose hepática por infecção	Ultrassonografia hepática	Eletrocardiograma e ecocardiograma com	Alterações morfofuncionais cardíacas ocorrem em pacientes com cirrose e DHGNA quando comparados ao

DOI: 10.19082/1984	por hepatite C; grupo 2 - 60 com DHGNA; e grupo 3 – 20 voluntários saudáveis como grupo controle		Doppler tecidual	grupo controle. O nível de peptídeo natriurético cerebral está correlacionado com a gravidade da doença hepática e com as alterações cardíacas morfofuncionais
TROVATO et al. (2016) PMID: 27404689 DOI:10.1016/j.ijcard.2016.06.180	660 indivíduos com DHGNA e 791 sem DHGNA, na ausência de diabetes mellitus e obesidade mórbida	Ultrassonografia hepática	Ecocardiograma com Doppler tecidual	O DHGNA pode ser uma pista precoce e sugestiva de diminuição da função sistólica do VE
JUNG et al. (2017) PMID: 27379875 DOI:10.1111/hepr.12770	20.821 (média de idade de 39,7 anos) divididos em três grupos: sem DHGNA (n=14.641), com leve grau de DHGNA (n=5034), e de moderado a severo grau de DHGNA (n=1.137)	Ultrassonografia hepática	Ecocardiograma com Doppler tecidual	A DHGNA foi significativamente associada com alteração estrutural e funcional do VE. O risco de disfunção diastólica e de remodelamento cardíaco aumenta de forma proporcional ao grau da DHGNA
SIMON et al. (2017) PMID: 28745025 DOI: 10.1002/oby.21879	65 indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica (média de idade de 47 anos), sem histórico de doença cardíaca; 18 apresentaram histologia hepática normal, 33 esteatose isolada e 14 EHNA	Biopsia hepática	Ecocardiograma com Doppler tecidual	A EHNA foi associada às alterações na estrutura do miocárdio e nos índices de função diastólica do VE dependentes de volume, sugestivo de IC subclínica
CHUNG et al. (2018) PMID: 29604480 DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.027	3.300 indivíduos com média de idade de 54,1 anos	Ultrassonografia hepática	Ecocardiograma com Doppler tecidual	A DHGNA foi associada com aumento do risco para o desenvolvimento de disfunção diastólica do VE e o risco aumenta gradativamente, na população não obesa, de acordo com o grau de fibrose
LEE et al. (2018) PMID: 29175242 DOI:10.1016/j.jhep.2017.11.023	308 pacientes, sendo 118 com DHGNA e 190 sem DHGNA	A esteatose hepática e fibrose foram avaliadas por elastografia hepática transitória (Fibroscan®)	Ecocardiograma e [18F]-fluorodeoxiglicose-positronemission tomography (18FDG-PET)	A esteatose e a fibrose hepática foram associadas com disfunção diastólica do VE, na ausência de doença cardíaca evidente. Esta associação está relacionada à recaptura de glicose miocárdica
WANG et al. (2018) PMID: 29363154 DOI: 10.1002/jum.14536	80 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e com fração de ejeção normal ($\geq 55\%$). Destes, 40 possuíam DHGNA coexistente; também foram recrutados 40 indivíduos controles com pareamento de idade e sexo	Ultrassonografia hepática	Ecocardiograma com Doppler tecidual e análise <i>Speckle-tracking</i>	A DHGNA pode agravar a hipertrofia e a disfunção do VE em pacientes com diabetes mellitus tipo 2
WIJARNPREECHA et al. (2018) PMID: 30292566 DOI:10.1016/j.dld.2018.09.004	A meta-análise incluiu 12 estudos transversais que compararam a prevalência de disfunção diastólica em pacientes adultos com DHGNA e sem DHGNA publicados até maio de 2018, totalizando 280.645 participantes	Diversos	Ecocardiograma com Doppler tecidual e presença do código da CID-9 para insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada	Foi observada uma associação significativa entre a DHGNA e disfunção cardíaca diastólica.
ZAMIRIAN et al. (2018) PMID: 30214098	30 indivíduos assintomáticos com DHGNA e 30 indivíduos controles saudáveis, semelhantes em relação à idade, sexo, IMC, perfil lipídico e	Biópsia hepática	Ecocardiograma com Doppler tecidual e análise <i>speckle-</i>	Pacientes com DHGNA possuem alterações subclínicas morfológicas e funcionais do VE

	hábitos de vida (tabagismo e atividade física)		<i>tracking</i>	
BORGES-CANHA et al. (2019) PMID: 31482382 DOI: 10.1007/s12020-019-02070-0	Metaanálise com 16 artigos publicados até 2018, sendo 15 estudos transversais e 1 longitudinal	Diversos	Um ou mais parâmetros ecocardiográficos	A presença da DHGNA foi associada com alterações estruturais desfavoráveis e disfunção cardíaca (principalmente diastólica).
CANADA et al. (2019) PMID: 30502049 DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.10.027	36 indivíduos com DHGNA (15 com esteatose hepática e 21 com EHNA) hipertensos (com pressão arterial controlada) e sem diabetes mellitus	Biópsia hepática	Ecocardiograma com Doppler tecidual, realizado em repouso e em exercício	A EHNA foi associada à diminuição da capacidade de realizar exercício e disfunção diastólica quando comparado a esteatose hepática. A severidade do comprometimento está diretamente relacionada à gravidade do estágio da fibrose nos estágios pré-cirróticos da DHGNA
LEE et al. (2019) PMID: 30877708 DOI:10.4093/dmj.2019.0001	606 pacientes com diabetes mellitus tipo 2, com idade ≥ 50 anos	Ultrassonografia hepática	Ecocardiograma com Doppler tecidual	A cirrose hepática foi associada com disfunção diastólica do VE em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 mesmo após ajuste para fatores de risco clássicos para doenças cardiovasculares e resistência à insulina. A presença de EHNA, mais que esteatose simples, pode ser um indicador para diminuição da função diastólica em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2, e a resistência à insulina pode ter um papel importante
SALUJA et al. (2019) PMID: 31562711	70 indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 e DHGNA, normotensos e com função sistólica do ventrículo esquerdo normal	Ultrassonografia hepática	Ecocardiograma com Doppler tecidual	Pacientes com diabetes tipo 2 e DHGNA apresentam características precoces de disfunção diastólica do VE, mesmo com a morfologia e a função sistólica do VE preservadas. A frequência de disfunção diastólica foi significativamente maior em pacientes diabéticos com DHGNA <i>versus</i> controles
DONG et al. (2020) PMID: 31911565 DOI:10.14744/AnatoJCardioI.2019.66805	97 pacientes com diabetes mellitus tipo 2, divididos em três grupos: grupo A (sem DHGNA, n=30), grupo B (com DHGNA leve, n=32), e grupo C (com DHGNA moderada a severa, n=35)	Ultrassonografia hepática	Ecocardiograma com Doppler tecidual	A severidade da disfunção do VE é pior no grupo com DHGNA moderada a severa que nos grupos com DHGNA leve e sem DHGNA
FREITA DINIZ et al. (2020) PMID: 31529394 DOI: 10.1007/s11695-019-04179-7	112 indivíduos com obesidade mórbida submetidos à cirurgia bariátrica	Biópsia hepática	Ecocardiograma	A fibrose hepática em indivíduos com obesidade mórbida está associada a um leve comprometimento da função ventricular (fração de ejeção estimada)
VANWAGNER et al. (2020) PMID: 32067588 DOI: 10.1161/JAHA.119.014279	1.827 participantes do estudo de base populacional CARDIA (<i>Coronary Artery Risk Development in Young Adults</i>)	Tomografia computadorizada	Ecocardiograma com Doppler tecidual	A DHGNA está associada à alterações subclínicas, a longo prazo, na estrutura/função do VE, e a obesidade explica grande parte da associação.

DHGNA, doença hepática gordurosa não alcoólica; EHNA, esteatohepatite não alcoólica; VE, ventrículo esquerdo; VD, ventrículo direito; IC, insuficiência cardíaca; LDL, lipoproteína de baixa densidade; HDL, lipoproteína de alta densidade; ATP, adenosina trifosfato; PCr, fosfocreatina; IMC, índice de massa corporal; SM, síndrome metabólica.

Mecanismo fisiopatológico possível envolvendo DHGNA e o comprometimento cardíaco

Apontar os mecanismos responsáveis pelas alterações cardíacas em pacientes com DHGNA é um grande desafio, em especial, devido ao fato de a DHGNA estar associada a um conjunto de condições, como obesidade, alimentação inadequada, disfunção do tecido adiposo, resistência à insulina, alterações vasculares, que podem *per se* impactar direta ou indiretamente o coração, coparticipando do comprometimento cardíaco em portadores de DHGNA. No entanto, uma hipótese provável é que as alterações cardíacas em pacientes com DHGNA estejam vinculadas a um cenário de desequilíbrio metabólico e inflamatório criado pela progressão da DHGNA, e para retratar essa teoria fisiopatológica um caminho plausível a ser seguido parece ser compreender o que ocorre em nosso organismo quando enfrentamos uma condição de balanço energético positivo, ou seja, quando a oferta de calorias ganha a luta contra a demanda por elas. Um esquema é apresentado na Figura 2.

Nas sociedades ocidentais, como o Brasil e os Estados Unidos, misturas de nutrientes adipogênicos potentes são consumidas na forma de bebidas açucaradas e alimentos ricos em carboidrato e gordura. Estes nutrientes estimulam o sistema lipogênico endócrino e/ou providenciam substrato para a formação de lipídeos *de novo*, permitindo que o balanço energético positivo possa ser estocado como triacilglicerol (TG) no tecido adiposo, o que, dependendo da intensidade e duração, causa sobrepeso ou obesidade. A capacidade de estoque energético pelo tecido adiposo permite reconhecer este órgão como um neutralizador do excesso de substrato circulante, poupando os outros tecidos não-adiposos da sobrecarga lipídica. Entretanto, quando há expansão excessiva da massa gordurosa, em especial por hipertrofia, o adipócito hipertrofiado experimenta uma condição de estresse mecânico/metabólico e hipóxia, o que resulta na produção de fatores quimiotáticos, como proteína quimioatraente de monócito (MCP-1), que atraem macrófagos para o interior do tecido adiposo, conduzindo ao surgimento de um processo inflamatório local. Em associação, ocorre maior produção de adipocinas pró-inflamatórias – principalmente fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6) e leptina – e diminuição de adiponectina (uma adipocina antiinflamatória); estas substâncias acarretam resistência à ação lipogênica da insulina no adipócito, culminando no aumento de ácidos graxos livres (AGL) circulantes. A alteração no perfil das citocinas inflamatórias associada à incapacidade de estocar gordura reflete um processo de disfunção do tecido adiposo (para uma visão mais detalhada sobre disfunção do tecido adiposo, bem como adipogênese e sua relação com a saúde metabólica, sugerimos as revisões

realizadas por LONGO et al. (2019) e GHABEN & SCHERER (2019), respectivamente).

Consequente ao processo de disfunção do tecido adiposo, a elevada taxa sérica de AGL pode promover alterações no metabolismo lipídico de órgãos-alvo não-adiposos, como o músculo esquelético e cardíaco e, principalmente, o fígado (VAN HERPEN & SCHRAUWEN-HINDERLING, 2008). Este fenômeno, dependendo da sua intensidade e duração, pode promover importantes alterações teciduais, as quais dependerão também das capacidades de regeneração do órgão envolvido e habilidade em converter AGL em TG. O fígado é o principal órgão na escala de prioridade entre os potenciais alvos da sobrecarga lipídica proveniente do adipócito, desde que possui importante relação com o tecido adiposo devido à circulação portal. O excesso de AGL circulantes direciona força para o acúmulo de TG como gotículas de gordura no citoplasma dos hepatócitos, como mencionado acima, esteatose hepática, o primeiro estágio da DHGNA. De acordo com DONNELLY et al. (2005), os ácidos graxos livres circulantes provenientes da lipólise do tecido adiposo são responsáveis por 59% da esteatose hepática, enquanto 26% resultam da lipogênese *de novo* no próprio tecido hepático e 15% da dieta. Assim, a conexão direta do fígado com o tecido adiposo, em associação à capacidade de o tecido hepático tamponar o excesso de ácidos graxos circulantes, ao convertê-lo e depositá-lo como triacilglicerol, pode ser um fenômeno que em tese protege o coração da sobrecarga lipídica em um primeiro momento, desde que o coração se configura como um órgão-alvo com posição secundária em relação ao excesso de ácidos graxos provenientes do adipócito.

Embora seja um importante marcador da DHGNA, o acúmulo de TG como gotículas de gordura no citoplasma dos hepatócitos parece não ser uma causa direta da progressão da doença, mas um mecanismo compensatório, que visa neutralizar a exposição do hepatócito aos agentes mais nocivos do metabolismo de ácidos graxos. Estudos demonstram que em excesso, os AGL, ao serem oxidados no tecido hepático, aumentam a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs); além disso, servem como substrato para a formação não-oxidativa de novas moléculas lipídicas, por exemplo, ceramida e diacilglicerol, bem como ativam fatores transcricionais inflamatórios como fator nuclear kappa-beta (NF- κ B) e c-junquinase N-terminal (JNK), um conjunto de eventos conhecido como lipotoxicidade hepática (para uma revisão em detalhes sobre o papel da lipotoxicidade na progressão da EHNA sugerimos a elegante revisão realizada por MARRA & SVEGLIATI-BARONI (2018)). Esses fatores, intrínsecos ao fígado, podem acarretar alteração funcional da sinalização celular hepática, principalmente resistência à insulina, processo inflamatório e morte celular.

Adicionalmente, fatores extrínsecos ao fígado, em especial, os derivados da microbiota intestinal (para uma revisão detalhada sobre o papel da microbiota na DHGNA sugerimos duas revisões realizadas por DUARTE et al. (2019) e SHARPTON et al. (2019)) e as adipocinas provenientes do tecido adiposo disfuncionante, podem atuar em conjunto com os fatores intrínsecos, acelerando a progressão da DHGNA, ou seja, possibilitam que um quadro de simples esteatose avance para uma forma mais grave, caracterizada também por inflamação e fibrose, ou seja, EHNA. A combinação de fatores intrínsecos e extrínsecos ao fígado envolvidos na progressão da DHGNA é uma hipótese conhecida como sendo de “múltiplos hits”, introduzida por TILG et al. (2010) no ano de 2010.

Sob o estado de agravamento da DHGNA descrito acima, o fígado, que em um primeiro momento parecia ser apenas “vítima” do tecido adiposo disfuncionante e até protegeria o coração da sobrecarga lipídica, passa a exercer um papel endócrino desfavorável para o desempenho do coração, desde que aumenta a glicemia, ao produzir mais glicose hepática, e causa dislipidemia, ao aumentar a secreção de VLDL/TG, potencializando o estado sistêmico de hiperinsulinemia e resistência à insulina. Ao atingir o tecido cardíaco, o excesso de substratos metabólicos (glicose e AGL) pode afetar o uso de substrato pelo miócito para a produção de ATP e, conseqüentemente, os processos dependentes de energia, que dependendo da intensidade e duração podem resultar em deterioração funcional do coração (para detalhes sobre o uso de substrato energético, bem como sobre o metabolismo de ácidos graxos pelo coração, tanto em condição de normalidade quanto na doença, sugerimos duas revisões realizadas por LOPASCHUK et al. (2010) e STANLEY et al. (2005)). Em fato, como ocorre no fígado, o excesso de ácidos graxos é frequentemente associado à elevação de produtos intermediários do metabolismo lipídico, como ceramida, diacilglicerol, entre outros, os quais podem conduzir à resistência à insulina, morte celular, hipertrofia e disfunção do cardiomiócito (para um revisão detalhada sobre os mecanismos moleculares relacionados com resistência à insulina miocárdica induzida por lipídeo e disfunção cardíaca sugerimos a revisão realizada por LIU et al. (2018)). Além disso, sua excessiva oferta ao coração é acompanhada do aumento na sua oxidação, o que resulta em redução da oxidação de glicose, um mecanismo competitivo pelo uso de substrato energético conhecido como “Ciclo de Randle”, onde os intermediários metabólicos produzidos na oxidação dos ácidos graxos (especialmente acetil-CoA) inibem a via glicolítica, principalmente, ao bloquear a enzima piruvato desidrogenase, reduzindo a produção de ATP pela oxidação da glicose. Interessantemente, resultados provenientes da inibição da glicólise sugerem que o ATP gerado glicoliticamente é

preferencialmente usado pelo retículo sarcoplasmático para recaptura de cálcio e pelo sarcolema para manutenção homeostática de íons. Além disso, a inibição da glicólise deteriora o relaxamento em miocárdios isquêmicos e reperfundidos pós-isquemia, sugerindo que o ATP gerado glicoliticamente pode ser essencial para um ótimo relaxamento do miocárdio (STANLEY et al., 2005). Outro fator relevante é que o bloqueio da piruvato desidrogenase causado pelo aumento na oxidação de ácidos graxos, na presença de hiperglicemia, poderia impulsionar os substratos glicolíticos para a via biossintética da hexosamina, o que resultaria em uridinadifosfato-N-acetilglucosamina e, conseqüentemente, alteração proteica do tipo pós-traducional, um fenômeno conhecido como *O-GlcNAc*. Resultados apontam que *O-GlcNAc* alteram no coração a expressão e atividade da bomba de cálcio do retículo sarcoplasmático SERCA2a e Fosfolambam (para uma revisão detalhada sobre o papel da *O-GlcNAc* no coração sugerimos uma elegante revisão realizada por QIN et al. (2017)).

Mas, como as citocinas inflamatórias e a inflamação poderiam afetar o coração? Um ambiente inflamatório sistêmico desfavorável ao tecido cardíaco em portadores de DHGNA é possível por meio da secreção de citocinas, quimiocinas e marcadores inflamatórios provenientes do fígado e adipócito em associação ao avanço da EHNA e disfunção do tecido adiposo, respectivamente; em adição, uma resposta inflamatória pode ser ativada no próprio tecido cardíaco, em especial, pela ativação do fator nuclear NF- κ B frente à elevada exposição de ácidos graxos e glicose no cardiomiócito. Juntas, as inflamações, sistêmica e local, conduzem a importantes alterações morfológicas e funcionais do miocárdio (para detalhes sobre o papel das citocinas sobre a função cardíaca sugerimos três revisões realizadas por PRABHU (2004), BARTEKOVA et al. (2018) e NISHIDA & OTSU (2017)). Em camundongos transgênicos, a elevada expressão cardíaca de TNF- α foi associada com insuficiência cardíaca, caracterizada por hipertrofia ventricular, fibrose, remodelação da matriz extracelular, dilatação cardíaca e diminuição da função ventricular esquerda (JANCZEWSKI et al., 2003). Em estudo de coração isolado, a incubação com TNF- α reduziu a força de contração, bem como a velocidade de relaxamento ventricular (Jude et al., 2018). Em miócitos isolados, TNF- α reduziu a contratilidade celular e aumentou a probabilidade para arritmia (DUNCAN et al. 2010). Na mesma direção, estudo em miócitos ventriculares de camundongos expostos a IL-6, de forma aguda, demonstrou alteração no transiente de cálcio intracelular, um evento sugerido, em partes, como responsável pelo processo de arritmia ventricular (HAGIWARA et al., 2007). Outro estudo demonstrou inotropismo negativo em cardiomiócitos, o qual foi

associado com menor resposta à pós-pausa e reduzida fosforilação da fosfolamban na presença de IL-6 (Yu et al., 2005). Em camundongos com deficiência de IL-6, as alterações cardíacas no metabolismo da glicose e inflamação induzida por dieta rica em gordura foram abolidas (KO et al., 2009).

Em resumo, embora o fígado e o coração possam sofrer as consequências do tecido adiposo disfuncionante de forma concomitante, inclusive compartilhando mecanismos fisiopatológicos semelhantes, o desenvolvimento e progressão da DHGNA se configuram como um fator de risco adicional para o tecido cardíaco. Ao se tornar

inflamado e alterado metabolicamente, o fígado passaria a sobrecarregar ainda mais a circulação sanguínea com fatores metabólicos e inflamatórios, os quais potencializariam mudanças morfológicas e funcionais do coração. Em especial, a oferta lipídica excessiva ao coração, em associação ao estado de hiperglicemia, gera anormalidades relevantes no metabolismo cardíaco, o que parece ser um dos fatores mais relevantes para o surgimento das alterações cardíacas em portadores de DHGNA, uma condição que pode ser acelerada na presença de EHNA, desde que os fatores inflamatórios secretados pelo fígado apresentam importante efeito inotrópico negativo sobre a função cardíaca.

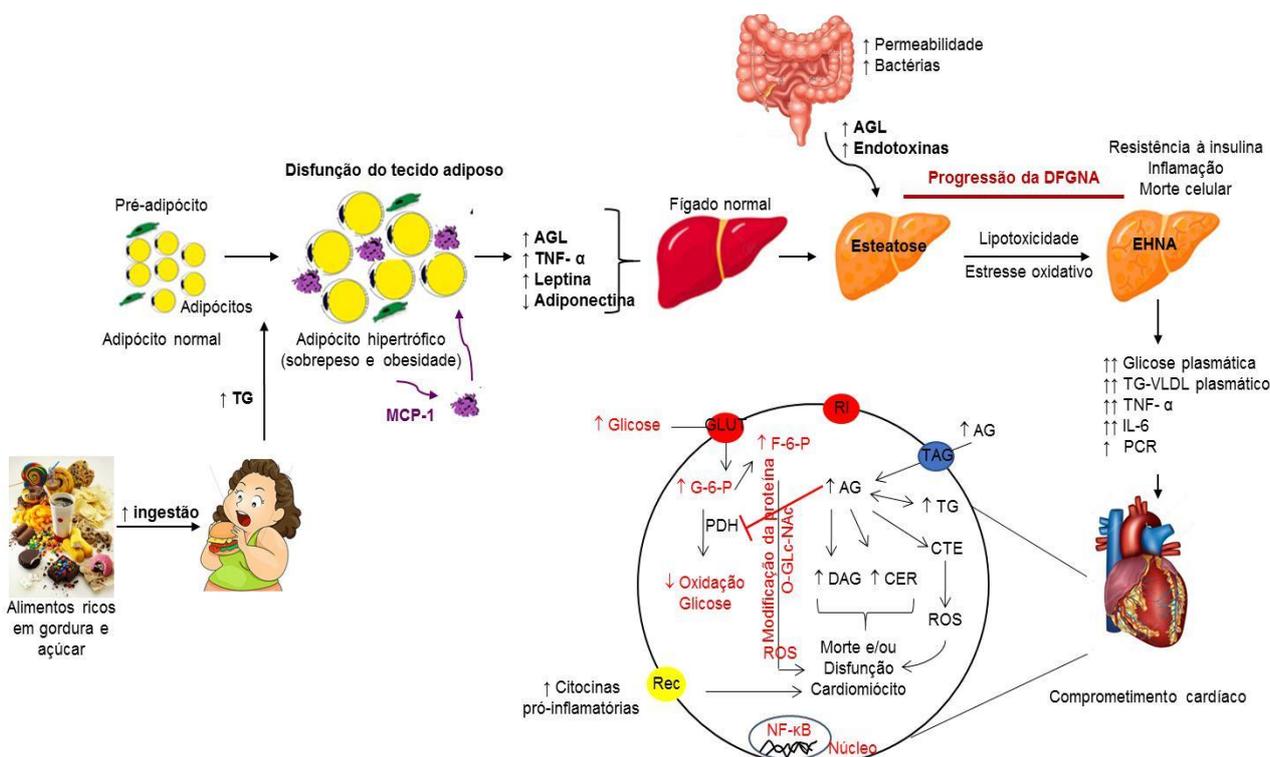


Figura 2. Perspectiva fisiopatológica possível ligando doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e alterações cardíacas. O aumento da ingestão de alimentos ricos em gordura e açúcar promove elevação no conteúdo sérico de triacilglicerol (TG), sendo o excesso armazenado nos adipócitos, o que resulta em hipertrofia e expansão do tecido adiposo. Com a expansão do tecido adiposo, os adipócitos hipertrofiados iniciam a produção de fatores quimiotáticos, como a proteína quimioatratante de monócito (MCP-1), que atraem macrófagos para o interior do adipócito e, consequentemente, geram uma maior produção de fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), interleucina 6 (IL-6) e leptina, e diminuição de adiponectina; estes fatores atenuarão a ação lipogênica da insulina no adipócito, culminando em maiores taxas de ácidos graxos livres (AGL) circulantes. Ao atingir o tecido hepático, esta sobrecarga lipídica direcionará força para o desenvolvimento de esteatose hepática – acúmulo de TG – o marcador da DHGNA. Em adição, a cronicidade na oferta de AGL provenientes da lipólise no tecido adiposo, em associação ao aumento da absorção de AGL na parede intestinal, pode conduzir à lipotoxicidade hepática e consequente progressão da esteatose para estágios mais avançados, por exemplo, com presença de inflamação e fibrose, ou seja, esteatohepatite não alcoólica (EHNA). Sob essa perspectiva metabólica, o fígado passaria a exercer um papel de “vilão” para diversos sistemas extra-hepáticos, entre eles, o cardíaco, desde que a DHGNA pode estar associada com o aumento na produção de fatores inflamatórios, como TNF-α, IL-6 e proteína C-reativa (PCR), bem como alterações metabólicas, como dislipidemia, hiperglicemia e resistência à insulina. Estes fatores, somados, concomitantemente, aos secretados pelo tecido adiposo, causariam um ambiente endócrino desfavorável para o coração, o que, dependendo do tempo e intensidade, poderia resultar em alterações morfológicas e funcionais do coração. VLDL, lipoproteína de muito baixa densidade; TAG, transportador de ácidos graxos; GLUT, transportador de glicose; Rec, receptor para citocinas; RI, receptor de insulina; ROS, espécies reativas de oxigênio; DAG, diacilglicerol; CER, ceramida; CTE, cadeia transportadora de elétrons; PDH, piruvato desidrogenase; G-6-P, glicose-6-fosfato; F-6-P; frutose-6-fostato; NF-κB, fator nuclear kappa-beta.

Considerações finais

Ao longo das últimas duas décadas, inúmeras evidências demonstram que a DHGNA é associada com alterações morfológicas e funcionais do coração tanto em adultos quanto crianças, independente, inclusive, de fatores de risco clássicos para o comprometimento cardíaco, entre eles, obesidade, hipertensão arterial e diabetes mellitus. É putativo o fato que as alterações cardíacas estejam vinculadas a um cenário de desequilíbrio metabólico e inflamatório criado com a progressão da DHGNA que, diretamente, impactam negativamente o tecido cardíaco. Compreender os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na relação entre DHGNA e comprometimento cardíaco é um grande desafio, devido à complexidade e heterogeneidade dessa ligação. No entanto, um olhar para o fígado deve fazer parte da rotina clínica do cardiologista, em especial, para uma abordagem preventiva e de intervenção precoce sobre a progressão da DHGNA na tentativa de evitar um ambiente endócrino metabólico e inflamatório desfavorável ao coração. Na mesma importância, uma visão sobre o coração deve acompanhar a agenda do hepatologista, buscando minimizar as alterações cardíacas que podem impactar negativamente a morbidade e mortalidade dos portadores de DHGNA.

Agradecimentos

AFN agradece à FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Processos 2011/07690-7 e 2011/21664-9) pela concessão de bolsa de pós-doutoramento e de estágio de pesquisa no exterior, um fator fundamental para estabelecer sua linha de pesquisa envolvida no estudo da relação entre obesidade, DHGNA/cirrose e disfunção cardíaca. MN e CSG agradecem às agências CAPES e FAPEMAT, respectivamente, pela concessão de bolsa para obtenção do título de mestre junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências em Saúde – PPGCS/UFMT/Sinop. Os autores lamentam pelos trabalhos originais que não puderam ser citados devido às restrições de espaço.

Referências

ADAMS, L.A., ANSTEE, Q.M., TILG, H., TARGHER, G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut* 66(6):1138–1153, 2017. doi: 10.1136/gutjnl-2017-313884.

ANGULO, P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med* 346(16):1221–1231, 2002. doi: 10.1056/NEJMra011775.

ANSTEE, Q.M., TARGHER, G., DAY, C.P. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 10(6):330–344, 2013. doi: 10.1038/nrgastro.2013.41.

ARGO, C.K., CALDWELL, S.H. Epidemiology and Natural History of Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 13(4):511–531, 2009. doi: 10.1016/j.cld.2009.07.005.

BAKTIR, A.O., SARLI, B., ALTEKIN, R.E., KARAMAN, A., ARINC, H., SAGLAM, H. et al. Non alcoholic steatohepatitis is associated with subclinical impairment in left ventricular function measured by speckle tracking echocardiography. *Anadolu Kardiyol Dergisi/The Anatol J*

Cardiol 15(2):137–142, 2015. doi: 10.5152/akd.2014.5212.

BARTEKOVA, M., RADOSINSKA, J., JELEMENSKY, M., DHALLA, N.S. Role of cytokines and inflammation in heart function during health and disease. *Heart Fail Rev* 23(5):733–758, 2018. doi: 10.1007/s10741-018-9716-x.

BEKLER, A., GAZI, E., ERBAG, G., BINNETOGLU, E., BARUTCU, A., SEN, H. et al. Right ventricular function and its relationship with grade of hepatosteatosis in non-alcoholic fatty liver disease: cardiovascular topic. *Cardiovasc J Afr* 26(3):109–113, 2015. doi: 10.5830/CVJA-2014-068.

BONAPACE, S., PERSEGHIN, G., MOLON, G., CANALI, G., BERTOLINI, L., ZOPPINI, G. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 35(2):389–395, 2012. doi: 10.2337/dc11-1820.

BONCI, E., CHIESA, C., VERSACCI, P., ANANIA, C., SILVESTRI, L., PACIFICO, L. Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Subclinical Cardiovascular Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2015:1–11, 2015. doi: 10.1155/2015/213737.

BORGES-CANHA, M., NEVES, J.S., LIBÂNIO, D., VON-HAFE, M., VALE, C., ARAÚJO-MARTINS, M. et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiac function and structure—a meta-analysis. *Endocrine* 66(3):467–476, 2019. doi: 10.1007/s12020-019-02070-0.

BRUNT, E. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pros and Cons of Histologic Systems of Evaluation. *Int J Mol Sci* 17(1):97, 2016. doi: 10.3390/ijms17010097.

CAI, J., ZHANG, X.-J., JI, Y.-X., ZHANG, P., SHE, Z.-G., LI, H. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Pandemic Fuels the Upsurge in Cardiovascular Diseases. *Circ Res* 126(5):679–704, 2020. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316337.

CANADA, J.M., ABBATE, A., COLLEN, R., BILLINGSLEY, H., BUCKLEY, L.F., CARBONE, S. et al. Relation of Hepatic Fibrosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease to Left Ventricular Diastolic Function and Exercise Tolerance. *Am J Cardiol* 123(3):466–473, 2019. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.10.027

CASSIDY, S., HALLSWORTH, K., THOMA, C., MACGOWAN, G.A., HOLLINGSWORTH, K.G., DAY, C.P. et al. Cardiac structure and function are altered in type 2 diabetes and Non-alcoholic fatty liver disease and associate with glycemic control. *Cardiovasc Diabetol* 14(1):23, 2015. doi: 10.1186/s12933-015-0187-2

CHALASANI, N., YOUNOSSI, Z., LAVINE, J.E., CHARLTON, M., CUSI, K., RINELLA, M. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 67(1):328–357, 2018. doi: 10.1002/hep.29367.

CHUNG, G.E., LEE, J.-H., LEE, H., KIM, M.K., YIM, J.Y.,

- CHOI, S-Y. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis are associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Atherosclerosis* 272:137–144, 2018. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.027.
- CLARK, J.M., BRANCATI, F.L., DIEHL, A.M. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 122(6):1649–1657, 2002. doi: 10.1053/gast.2002.33573.
- COTTER, T.G., RINELLA, M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology* 158(7):1851–1864, 2020. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.052.
- DINIZ, T.B.F., JESUS, R.N., JIMENEZ, L.S., PAREJA, J.C., CHAIM, E.A., CAZZO, E. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Is Associated with Impairment of Ejection Fraction Among Individuals with Obesity Undergoing Bariatric Surgery: Results of a Cross-Sectional Study. *Obes Surg* 30(2):456–460, 2020. doi: 10.1007/s11695-019-04179-7.
- DONG, Y. Assessment of left ventricular function in type 2 diabetes mellitus patients with non-alcoholic fatty liver disease by three-dimensional speckle tracking echocardiography. *Anatol J Cardiol* 23(1):41-48. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.66805. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.66805.
- DONNELLY, K.L., SMITH, C.I., SCHWARZENBERG, S.J., JESSURUN, J., BOLDT, M.D., PARKS, E.J. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 115(5):1343–1351, 2005. doi: 10.1172/JCI23621.
- DUARTE, S.M.B., STEFANO, J.T., OLIVEIRA, C.P. Microbiota and nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH). *Ann Hepatol* 18(3):416–421, 2019. doi: 10.1016/j.aohep.2019.04.006.
- DUNCAN, D.J., YANG, Z., HOPKINS, P.M., STEELE, D.S., HARRISON, S.M. TNF- α and IL-1 β increase Ca²⁺ leak from the sarcoplasmic reticulum and susceptibility to arrhythmia in rat ventricular myocytes. *Cell Calcium* 47(4):378–386, 2010. doi: 10.1016/j.ceca.2010.02.002.
- EKSTEDT, M., HAGSTRÖM, H., NASR, P., FREDRIKSON, M., STÅL, P., KECHAGIAS, S. et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 61(5):1547–1554, 2015. doi: 10.1002/hep.27368.
- FALLO, F., DALLA POZZA, A., SONINO, N., LUPIA, M., TONA, F., FEDERSPIL, G. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 19(9):646–653, 2009. doi: 10.1016/j.numecd.2008.12.007.
- FINTINI, D., CHINALI, M., CAFIERO, G., ESPOSITO, C., GIORDANO, U., TURCHETTA, A. et al. Early left ventricular abnormality/dysfunction in obese children affected by NAFLD. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 24(1):72–74, 2014. doi: 10.1016/j.numecd.2013.06.005.
- FORLANO, R., MULLISH, B.H., NATHWANI, R., DHAR, A., THURSZ, M., MANOUSOU, P. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Vascular Disease. *Curr Vasc Pharmacol* 18, 2020. doi: 10.2174/1570161118666200318103001.
- FOTBOLCU, H., YAKAR, T., DUMAN, D., KARAAHMET, T., TIGEN, K., CEVIK, C. et al. Impairment of the left ventricular systolic and diastolic function in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Cardiol J* 17(5):457–463, 2010.
- GHABEN, A.L., SCHERER, P.E. Adipogenesis and metabolic health. *Nat Rev Mol Cell Biol* 20(4):242–458, 2019. doi: 10.1038/s41580-018-0093-z.
- GOLAND, S., SHIMONI, S., ZORNITZKI, T., KNOBLER, H., AZOULAI, O., LUTATY, G. et al. Cardiac Abnormalities as a New Manifestation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Echocardiographic and Tissue Doppler Imaging Assessment. *J Clin Gastroenterol* 40(10):949–955, 2006. doi: 10.1097/01.mcj.0000225668.53673.e6.
- HAGIWARA, Y., MIYOSHI, S., FUKUDA, K., NISHIYAMA, N., IKEGAMI, Y., TANIMOTO, K. et al. SHP2-mediated signaling cascade through gp130 is essential for LIF-dependent ICaL, [Ca²⁺]_i transient, and APD increase in cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* 43(6):710–716, 2007. doi: 10.1016/j.yjmcc.2007.09.004.
- HALLSWORTH, K., HOLLINGSWORTH, K.G., THOMA, C., JAKOVLJEVIC, D., MACGOWAN, G.A., ANSTEE, Q.M. et al. Cardiac structure and function are altered in adults with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 58(4):757–762, 2013. doi: 10.1016/j.jhep.2012.11.015.
- HUANG, J., HUANG, Q., CHEN, X-Z., ZHOU, F., HE, J-Q., WANG, X-L. A study of the relationship between cardiac diastolic function and liver function in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World Chinese J Dig* 17(21):2198, 2009. doi: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v17.i21.2198
- JANCZEWSKI, A.M., KADOKAMI, T., LEMSTER, B., FRYE, C.S., MCTIERNAN, C.F., FELDMAN, A.M. Morphological and functional changes in cardiac myocytes isolated from mice overexpressing TNF- α . *Am J PhysiolCirc Physiol* 284(3):H960–969, 2003. doi: 10.1152/ajpheart.0718.2001.
- JUDE, B., VETEL, S., GIROUX-METGES, M.A., PENNEC, J.P. Rapid negative inotropic effect induced by TNF- α in rat heart perfused related to PKC activation. *Cytokine* 107:65–69, 2018. doi: 10.1016/j.cyto.2017.11.015.
- JUNG, J.Y., PARK, S.K., RYOO, J-H., OH, C-M., KANG, J.G., LEE, J-H. et al. Effect of non-alcoholic fatty liver disease on left ventricular diastolic function and geometry in the Korean general population. *Hepatol Res* 47(6):522–532, 2017. doi: 10.1111/hepr.12770.
- KARABAY, C.Y., KOCABAY, G., KALAYCI, A., COLAK, Y., ODUNCU, V., AKGUN, T. et al. Impaired left ventricular mechanics in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 26(3):325–331, 2014. doi: 10.1097/MEG.0000000000000008.

- KASWALA, D.H., LAI, M., AFDHAL, N.H. Fibrosis Assessment in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in 2016. *Dig Dis Sci* 61(5):1356–1364, 2016. doi: 10.1007/s10620-016-4079-4.
- KIM, N.H., PARK, J., KIM, S.H., KIM, Y.H., KIM, D.H., CHO, G-Y. et al. Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and subclinical cardiovascular changes in the general population. *Heart* 100(12):938–943, 2014.
- KIM, W.R., LAKE, J.R., SMITH, J.M., SCHLADT, D.P., SKEANS, M.A., HARPER, A.M. et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant* 18:172–253, 2018. doi: 10.1111/ajt.14559.
- KLEINER, D., BRUNT, E. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathologic Patterns and Biopsy Evaluation in Clinical Research. *Semin Liver Dis* 32(01):3–13, 2012. doi: 10.1055/s-0032-1306421.
- KLEINER, D.E., BRUNT, E.M., WILSON, L.A., BEHLING, C., GUY, C., CONTOS, M. et al. Association of Histologic Disease Activity With Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA Netw Open* 2(10):e1912565, 2019. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.12565.
- KO, H.J., ZHANG, Z., JUNG, D.Y., JUN, J.Y., MA, Z., JONES, K.E. et al. Nutrient Stress Activates Inflammation and Reduces Glucose Metabolism by Suppressing AMP-Activated Protein Kinase in the Heart. *Diabetes* 58(11):2536–2546, 2009. doi: 10.2337/db08-1361.
- LAUTAMÄKI, R., BORRA, R., IOZZO, P., KOMU, M., LEHTIMÄKI, T., SALMI, M. et al. Liver steatosis coexists with myocardial insulin resistance and coronary dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Am J Physiol Metab* 291(2):E282–290, 2006. doi: 10.1152/ajpendo.00604.2005.
- LEE, H., KIM, G., CHOI, Y.J., HUH, B.W., LEE, B-W., KANG, E.S. et al. Association between Non-Alcoholic Steatohepatitis and Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J* 44(2):267, 2020. doi: 10.4093/dmj.2019.0001.
- LEE, Y-H., KIM, K.J., YOO, M.E., KIM, G., YOON, H-J., JO, K. et al. Association of non-alcoholic steatohepatitis with subclinical myocardial dysfunction in non-cirrhotic patients. *J Hepatol* 68(4):764–772, 2018. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.023.
- LIU, Y., NEUMANN, D., GLATZ, J.F.C., LUIKEN, J.J.F.P. Molecular mechanism of lipid-induced cardiac insulin resistance and contractile dysfunction. *Prostaglandins, Leukot Essent Fat Acids* 136:131–141, 2018. doi: 10.1016/j.plefa.2016.06.002.
- LONGO, M., ZATTERALE, F., NADERI, J., PARRILLO, L., FORMISANO, P., RACITI, G.A. et al. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *Int J Mol Sci* 20(9):2358, 2019. doi: 10.3390/ijms20092358.
- LOPASCHUK, G.D., USSHER, J.R., FOLMES, C.D.L., JASWAL, J.S., STANLEY, W.C. Myocardial Fatty Acid Metabolism in Health and Disease. *Physiol Rev* 90(1):207–258, 2010. doi: 10.1152/physrev.00015.2009.
- LUDWIG, J., VIGGIANO, T.R., MCGILL, D.B., OH, B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 55(7):434–438, 1980.
- MANTOVANI, A., PERNIGO, M., BERGAMINI, C., BONAPACE, S., LIPARI, P., PICHIRI, I. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Independently Associated with Early Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes. Chen X, editor. *PLoS One* 10(8):e0135329, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0135329.
- MANTOVANI, A., SCORLETTI, E., MOSCA, A., ALISI, A., BYRNE, C.D., TARGHER, G. Complications, morbidity and mortality of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 154170, 2020. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154170. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154170.
- MARRA, F., SVEGLIATI-BARONI, G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol* 68(2):280–295, 2018. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.014.
- MATTEONI, C., YOUNOSSI, Z., GRAMLICH, T., BOPARAI, N., LIU, Y., MCCULLOUGH, A. Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 116(6):1413–1419, 1999. doi: 10.1016/s0016-5085(99)70506-8.
- METWALY, A., KHALIK, A.A., NASR, F.M., SABRY A. I., GOUDA, M.F., HASSAN, M. Brain Natriuretic Peptide in Liver Cirrhosis and Fatty Liver: Correlation with Cardiac Performance. *Electron physician* 8(2):1984–1993, 2016. doi: 10.19082/1984. doi: 10.19082/1984.
- NISHIDA, K., OTSU, K. Inflammation and metabolic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 113(4):389–398, 2017. doi: 10.1093/cvr/cvx012.
- PACIFICO, L., DI MARTINO, M., DE MERULIS, A., BEZZI, M., OSBORN, J.F., CATALANO, C. et al. Left ventricular dysfunction in obese children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 59(2):461–470, 2014. doi: 10.1002/hep.26610.
- PERSEGHIN, G., LATTUADA, G., DE COBELLI, F., ESPOSITO, A., BELLONI, E., NTALI, G. et al. Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver. *Hepatology* 47(1):51–58, 2007. doi: 10.1002/hep.21983.
- PETTA, S., ARGANO, C., COLOMBA, D., CAMMÀ, C., DI MARCO, V., CABIBI, D. 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* 62(4):928–933, 2015. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.030.
- PRABHU, S.D. Cytokine-Induced Modulation of Cardiac Function. *Circ Res* 95(12):1140–1153, 2004. doi: 10.1161/01.RES.0000150734.79804.92.
- QIN, C.X., SLEABY, R., DAVIDOFF, A.J., BELL, J.R., DE BLASIO, M.J., DELBRIDGE, L.M. et al. Insights into the role of maladaptive hexosamine biosynthesis and O-GlcNAcylation in development of diabetic cardiac

- complications. *Pharmacol Res* 116:45–56, 2017. doi: 10.1016/j.phrs.2016.12.016.
- RIJZEWIJK, L.J., JONKER, J.T., VAN DER MEER, R.W., LUBBERINK, M., DE JONG, H.W., ROMIJN, J.A. et al. Effects of Hepatic Triglyceride Content on Myocardial Metabolism in Type 2 Diabetes. *J Am Coll Cardiol* 56(3):225–233, 2010. doi: 10.1016/j.jacc.2010.02.049.
- SALUJA, M., KUMAR, K., SWAMI, Y.K., MEENA, S.R., GOYAL, S. Association between Non- alcoholic Fatty Liver Disease and Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients of Type 2 Diabetes. *J Assoc Physicians India* 67(8):20–24, 2019.
- SARMA AK. Echocardiographic evaluation in non-alcoholic fatty liver disease in population in an industrial hospital. *Indian Heart J* 66:S61, 2014. doi: https://doi.org/10.1016/j.ihj.2014.10.170.
- SCHUPPAN, D., AFDHAL, N.H. Liver cirrhosis. *Lancet* 371(9615):838–851, 2008. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60383-9.
- SERT, A., AYPAR, E., PIRGON, O., YILMAZ, H., ODABAS, D., TOLU, I. Left Ventricular Function by Echocardiography, Tissue Doppler Imaging, and Carotid Intima-Media Thickness in Obese Adolescents With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Cardiol* 112(3):436–443, 2013. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.03.056.
- SHARPTON, S.R., AJMERA, V., LOOMBA, R. Emerging Role of the Gut Microbiome in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: From Composition to Function. *Clin Gastroenterol Hepatol* 17(2):296–306, 2019. doi: 10.1016/j.cgh.2018.08.065.
- SIMON, T.G., BAMIRA, D.G., CHUNG, R.T., WEINER, R.B., COREY, K.E. Nonalcoholic Steatohepatitis is Associated with Cardiac Remodeling and Dysfunction. *Obesity* 25(8):1313–1316, 2017. doi: 10.1002/oby.21879.
- SINGH, G.K., VITOLA, B.E., HOLLAND, M.R., SEKARSKI, T., PATTERSON, B.W., MAGKOS, F. et al. Alterations in Ventricular Structure and Function in Obese Adolescents with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Pediatr* 162(6):1160-1168.e1, 2013. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.024.
- STAHL, E.P., DHINDSA, D.S., LEE, S.K., SANDESARA, P.B., CHALASANI, N.P., SPERLING, L.S. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart. *J Am Coll Cardiol* 73(8):948–963, 2019. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.050.
- STANLEY, W.C., RECCHIA, F.A., LOPASCHUK, G.D. Myocardial Substrate Metabolism in the Normal and Failing Heart. *Physiol Rev* 85(3):1093–1129, 2005. doi: 10.1152/physrev.00006.2004.
- SUNBUL, M., KIVRAK, T., DURMUS, E., AKIN, H., AYDIN, Y., ERGELEN, R. et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Score is an Independent Predictor of Right Ventricular Dysfunction in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cardiovasc Ther* 33(5):294–299, 2015. doi: 10.1111/1755-5922.12145.
- TILG, H., MOSCHEN, A.R. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: The multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 52(5):1836–1846, 2010. doi: 10.1002/hep.31518.
- TROVATO, F.M., MARTINES, G.F., CATALANO, D., MUSUMECI, G., PIRRI, C., TROVATO, G.M. Echocardiography and NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease). *Int J Cardiol* 221:275–279, 2016. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.180.
- VAN HERPEN, N.A., SCHRAUWEN-HINDERLING, V.B. Lipid accumulation in non-adipose tissue and lipotoxicity. *Physiol Behav* 94(2):231–241, 2008. doi: 10.1016/j.physbeh.2007.11.049.
- VANWAGNER, L.B., WILCOX, J.E., COLANGELO, L.A., LLOYD-JONES, D.M., CARR, J.J., LIMA, J.A. et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: A population-based study. *Hepatology* 62(3):773–783, 2015. doi: 10.1002/hep.27869.
- VANWAGNER, L.B., WILCOX, J.E., NING, H., LEWIS, C.E., CARR, J.J., RINELLA, M.E. et al. Longitudinal Association of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease With Changes in Myocardial Structure and Function: The CARDIA Study. *J Am Heart Assoc* 9(4), 2020. doi: 10.1161/JAHA.119.014279.
- WANG, Q., MA, W., XIA, J. Nonalcoholic Fatty Liver Is Associated With Further Left Ventricular Abnormalities in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A 3-Dimensional Speckle-Tracking Study. *J Ultrasound Med* 37(8):1899–1911, 2018. doi: 10.1002/jum.14536.
- WHITE, D.L., KANWAL, F., EL-SERAG, H.B. Association Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk for Hepatocellular Cancer, Based on Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 10(12):1342-1359.e2, 2012. doi: 10.1016/j.cgh.2012.10.001.
- WIJARNPREECHA, K., LOU, S., PANJAWATANAN, P., CHEUNGPASITPORN, W., PUNGPAPONG, S., LUKENS, F.J. et al. Association between diastolic cardiac dysfunction and nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 50(11):1166–1175, 2018. doi: 10.1016/j.dld.2018.09.004.
- YOUNOSSI, Z.M., KOENIG, A.B., ABDELATIF, D., FAZEL, Y., HENRY, L., WYMER, M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 64(1):73–84, 2016. doi: 10.1002/hep.28431.
- YOUNOSSI, Z.M., STEPANOVA, M., YOUNOSSI, Y., GOLABI, P., MISHRA, A., RAFIQ, N. et al. Epidemiology of chronic liver diseases in the USA in the past three decades. *Gut* 69(3):564–568, 2020. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318813.
- YU, X-W., CHEN, Q., KENNEDY, R.H., LIU, S.J. Inhibition of sarcoplasmic reticular function by chronic interleukin-6 exposure via iNOS in adult ventricular myocytes. *J Physiol* 566(2):327–340, 2005. doi: 10.1113/jphysiol.2005.086686.
- ZAMIRIAN, M., SAMIEE, E., MOAREF, A., ABTAHI, F., TAHAMTAN, M. Assessment of subclinical myocardial

changes in non-alcoholic fatty liver disease: A case-control study using speckle tracking echocardiography. Iran J Med Sci 43(5):466–472, 2018.