

26. BÖLÜM

NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI VE KARDİYOVASKULER HASTALIKLAR

Nergiz EKME¹
İbrahim DOĞAN²

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), Dünya Sağlık Örgütü'ne göre yılda tahmini 18 milyon ölüme yol açan dünya çapında en yaygın ölüm nedenleridir ¹. Bununla birlikte, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), tip 2 diyabetes mellitus ve obezite gibi KVH için bilinen risk faktörlerinin sıklığında da dünya çapında dramatik bir artış olduğu görülmektedir.

Kronik karaciğer hastalıkları dünya çapında halk sağlığı üzerinde hem morbidite hem de mortalite açısından büyük bir yük teşkil etmektedir. Yağlı karaciğer, alkolik karaciğer hastalıkları ve NAYKH'yı içeren geniş bir spektruma sahiptir. Şu anda alkolik karaciğer hastalığı batı dünyasında, karaciğer nakli için ikinci en yaygın endikasyondur. Ancak gelecek on yıl içinde NAYKH'nın en yaygın karaciğer nakli nedeni olacağı öngörülmektedir ².

Klinik ve subklinik KVH için metabolik sendrom ve geleneksel risk faktörlerinin yokluğunda

NAYKH'nın KVH için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir ³. Kardiyak aritmiler, subklinik ateroskleroz ve koroner arter hastalığı gibi kardiyovasküler komplikasyonlar ile NAYKH arasında gösterilen ilişki gelecekte kardiyovasküler mortalite ve morbidite olaylarında ek bir artışa neden olabileceği fikrini uyandırmaktadır ^{4,5}.

NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (NAYKH)

NAYKH, önemli miktarda alkol tüketimi ve tablo 1'de ⁶ bahsedilen etiyolojik nedenlerin yokluğunda histolojik veya görüntüleme yönetmeleri ile tespit edilen karaciğerde yağlanma varlığı olarak tanımlanmaktadır ⁷. Histolojik olarak NAYKH karaciğer biyopsi örneğinde hepatositler içerisinde %5'in üzerinde yağ varlığı anlamına gelmektedir ⁸.

¹ Öğr. Gör. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji BD, dr_nergisekmen@hotmail.com

² Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji BD, idogan@gmail.com



uygulanmamaktadır. Hem *GREACE* çalışmasında hem de *IDEAL* çalışmasında, atorvastatinin karaciğer enzim yüksekliği olan bireylerde kardiyovasküler yararı ile birlikte uygun güvenliğe sahip olduğu gösterilmiştir^{44,45}. Benzer şekilde, kılavuzlarla desteklenen başka bir lipid düşürücü ajan olan ezetimibin NAYKH'da kardiyovasküler olayların önlenmesinde güvenli ve etkili olduğu düşünülmektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak, KVH ile NAYKH arasında bir ilişki olduğunu gösteren büyük kanıtlar mevcuttur; ancak, ilgili mekanizmalar büyük ölçüde spekülatif olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, muhtemelen sigara içmek, kötü beslenme alışkanlığı, sedanter yaşam ve fiziksel hareketsizlik gibi yaşam tarzı özelliklerini içeren özdeş mekanizmalar KVH ve NAYKH'nin gelişimine katkıda bulunmaktadır. Bu davranış faktörlerinin yanı sıra, bağırsak mikrobiyotası, enflamasyon, dislipidemi ve oksidatif stres gibi tetikleyiciler, metabolik sendrom, diyabet ve obezitenin yanı sıra ateroskleroza neden olmaktadır. NAYKH ve KVH sahip nüfusun giderek artan popülasyonu NAYKH'nin nedensel farmakoterapisi mevcut olmadığından ihtiyaçlarını karşılamak için gelecek çalışmalara gerek duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Go A, Mozaffarian D, Roger V, Benjamin E, Berry J, Blaha M. Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. Circulation.* 2014;129:e28-e292.
2. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology.* 2011;141(4):1249-1253.
3. 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.* 2015;61(5):1547-1554.
4. Sporea I, Popescu A, Dumitraşcu D, et al. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Status Quo. *Journal of Gastrointestinal & Liver Diseases.* 2018;27(4).
5. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *New England Journal of Medicine.* 2010;363(14):1341-1350.
6. Ismaiel A, Dumitraşcu DL. Cardiovascular risk in fatty liver disease: the liver-heart axis—literature review. *Frontiers in medicine.* 2019;6:202.
7. Dumitraşcu DL, Neuman MG. Non-alcoholic fatty liver disease: an update on diagnosis. *Clujul medical.* 2018;91(2):147.
8. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. Paper presented at: Seminars in liver disease 2001.
9. Chalsani N, Younossi Z, Lavine J, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328-357.
10. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *New England journal of medicine.* 2000;342(12):836-843.
11. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology.* 2010;52(5):1836-1846.
12. Lechner K, McKenzie AL, Kränkel N, et al. High-risk atherosclerosis and metabolic phenotype: the roles of ectopic adiposity, atherogenic dyslipidemia, and inflammation. *Metabolic syndrome and related disorders.* 2020;18(4):176-185.
13. Sacks D, Baxter B, Campbell BC, et al. Multisociety consensus quality improvement revised consensus statement for endovascular therapy of acute ischemic stroke. *International journal of stroke.* 2018;13(6):612-632.
14. Arias N, Arbolea S, Allison J, et al. The relationship between choline bioavailability from diet, intestinal microbiota composition, and



- its modulation of human diseases. *Nutrients*. 2020;12(8):2340.
15. Oh TG, Kim SM, Caussy C, et al. A universal gut-microbiome-derived signature predicts cirrhosis. *Cell metabolism*. 2020;32(5):878-888. e876.
 16. Aron-Wisnewsky J, Vigiotti C, Witjes J, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2020;17(5):279-297.
 17. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European heart journal*. 2017;38(32):2459-2472.
 18. Halcox JP, Banegas JR, Roy C, et al. Prevalence and treatment of atherogenic dyslipidemia in the primary prevention of cardiovascular disease in Europe: EURIKA, a cross-sectional observational study. *BMC cardiovascular disorders*. 2017;17(1):1-11.
 19. Jones JG. Hepatic glucose and lipid metabolism. *Diabetologia*. 2016;59(6):1098-1103.
 20. Yeung EN, Treskes P, Martin SF, et al. Fibrinogen production is enhanced in an in-vitro model of non-alcoholic fatty liver disease: an isolated risk factor for cardiovascular events? *Lipids in health and disease*. 2015;14(1):1-8.
 21. Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, Sandesara PB, Chalasani NP, Sperling LS. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American college of cardiology*. 2019;73(8):948-963.
 22. Marchesini G, Forlani G, Cerrelli F, et al. WHO and ATP III proposals for the definition of the metabolic syndrome in patients with Type 2 diabetes. *Diabetic medicine*. 2004;21(4):383-387.
 23. Wei WZ, Pohorielov O. Clinical characteristics of transient vision disorders and arterial hypertension. *Медичні перспективи*. 2020;25(1).
 24. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
 25. Chen F, Esmaili S, Rogers GB, et al. Lean NAFLD: a distinct entity shaped by differential metabolic adaptation. *Hepatology*. 2020;71(4):1213-1227.
 26. Iacobini C, Pugliese G, Fantauzzi CB, Federici M, Menini S. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. *Metabolism*. 2019;92:51-60.
 27. Gentile C, Weir T, Cox-York K, et al. The role of visceral and subcutaneous adipose tissue fatty acid composition in liver pathophysiology associated with NAFLD. *Adipocyte*. 2015;4(2):101-112.
 28. Golabi P, Paik J, Fukui N, Locklear CT, de Avilla L, Younossi ZM. Patients with lean nonalcoholic fatty liver disease are metabolically abnormal and have a higher risk for mortality. *Clinical Diabetes*. 2019;37(1):65-72.
 29. Lai S-W, Lin C-L, Liao K-F. Association between diabetes mellitus and hepatocellular carcinoma. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2019;31(7):898-899.
 30. Lauridsen BK, Stender S, Kristensen TS, et al. Liver fat content, non-alcoholic fatty liver disease, and ischaemic heart disease: Mendelian randomization and meta-analysis of 279 013 individuals. *European Heart Journal*. 2018;39(5):385-393.
 31. Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease and atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005;25(7):e117; author reply e117-118.
 32. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(3):378-402.
 33. Sung K-C, Wild SH, Kwag HJ, Byrne CD. Fatty liver, insulin resistance, and features of metabolic syndrome: relationships with coronary artery calcium in 10,153 people. *Diabetes care*. 2012;35(11):2359-2364.



34. Johnsen SH, Mathiesen EB. Carotid plaque compared with intima-media thickness as a predictor of coronary and cerebrovascular disease. *Current cardiology reports*. 2009;11(1):21-27.
35. Thakur ML, Sharma S, Kumar A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with subclinical atherosclerosis independent of obesity and metabolic syndrome in Asian Indians. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):507-511.
36. Saiki A, Sato Y, Watanabe R, et al. The role of a novel arterial stiffness parameter, cardio-ankle vascular index (CAVI), as a surrogate marker for cardiovascular diseases. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2015:32797.
37. Izuhara M, Shioji K, Kadota S, et al. Relationship of cardio-ankle vascular index (CAVI) to carotid and coronary arteriosclerosis. *Circulation Journal*. 2008;0809160082-0809160082.
38. Chung GE, Choi S-Y, Kim D, et al. Nonalcoholic fatty liver disease as a risk factor of arterial stiffness measured by the cardioankle vascular index. *Medicine*. 2015;94(12).
39. Yu X-y, Zhao Y, Song X-x, Song Z-y. Association between non-alcoholic fatty liver disease and arterial stiffness in the non-obese, non-hypertensive, and non-diabetic young and middle-aged Chinese population. *Journal of Zhejiang University Science B*. 2014;15(10):879-887.
40. Mantovani A, Dauriz M, Sandri D, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and risk of atrial fibrillation in adult individuals: an updated meta-analysis. *Liver International*. 2019;39(4):758-769.
41. Musso G, Cassader M, Cohney S, et al. Fatty liver and chronic kidney disease: novel mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Diabetes care*. 2016;39(10):1830-1845.
42. Saab S, Mallam D, Cox GA, Tong MJ. Impact of coffee on liver diseases: a systematic review. *Liver international*. 2014;34(4):495-504.
43. Simon TG, Henson J, Osganian S, et al. Daily aspirin use associated with reduced risk for fibrosis progression in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(13):2776-2784. e2774.
44. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *The Lancet*. 2010;376(9756):1916-1922.
45. Tikkanen MJ, Fayyad R, Faergeman O, et al. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on cardiovascular outcomes in coronary heart disease patients with mild-to-moderate baseline elevations in alanine aminotransferase levels. *International journal of cardiology*. 2013;168(4):3846-3852.