




## Estructura y función ventriculares en la enfermedad de hígado graso no alcohólica

Dra. Gianina Cristiana Moise<sup>1</sup>, Dr.C. Ionuț Donoiu<sup>2</sup> y Dr.C. Ion Rogoveanu<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Doctorando, University of Medicine and Pharmacy. Craiova, Romania.

<sup>2</sup> Servicio de Cardiología, University of Medicine and Pharmacy. Craiova, Rumanía.

<sup>3</sup> Servicio de Gastroenterología, University of Medicine and Pharmacy. Craiova, Rumanía.

*Full English text of this article is also available*

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 1 de febrero de 2020  
Aceptado: 18 de marzo de 2020

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

### Abreviaturas

**EHGNA:** enfermedad del hígado graso no alcohólica

### RESUMEN

La enfermedad del hígado graso no alcohólica se asocia al síndrome metabólico y a la enfermedad cardiovascular a través de múltiples vías patogénicas, que incluyen la resistencia a la insulina, la alteración del metabolismo lipídico, inflamación y disfunción endotelial. Estos mecanismos conducen a remodelación cardíaca, aterosclerosis y un aumento potencial de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares. En esta breve revisión se abordan las relaciones de la enfermedad del hígado graso no alcohólica con el síndrome metabólico y su impacto en las pruebas de imagen y en los marcadores bioquímicos de función ventricular.

**Palabras clave:** Enfermedad del hígado graso no alcohólica, Esteatosis hepática, Función cardíaca, Ecocardiografía

### *Ventricular structure and function in non-alcoholic fatty liver disease*

### ABSTRACT

*Non-alcoholic fatty liver disease is associated with metabolic syndrome and cardiovascular disease through multiple pathogenic pathways including insulin resistance, altered lipid metabolism, inflammation and endothelial dysfunction. These mechanisms lead to cardiac remodeling, atherosclerosis, and potentially increased cardiovascular morbidity and mortality. In this short review we address the relationships of non-alcoholic fatty liver disease with metabolic syndrome and their impact on imaging and biochemical markers of ventricular function.*

**Keywords:** Non-alcoholic fatty liver disease, Hepatic steatosis, Cardiac function, Echocardiography

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad del hígado graso no alcohólica (EHGNA) comprende un amplio espectro de trastornos hepáticos no relacionados con el consumo de alcohol en cantidades que podrían inducir daño hepático. Su diagnóstico se basa en los siguientes criterios<sup>1</sup>:

1. Esteatosis hepática en pruebas de imágenes o histología.
2. Ausencia de consumo significativo de alcohol.
3. Ausencia de otras causas de esteatosis.

 I Donoiu

Department of Cardiology  
Craiova University of Medicine and  
Pharmacy, 2 Petru Rareș Street,  
200349 Craiova, Romania.  
Correo electrónico:  
ionut.donoiu@umfcv.ro

4. Ausencia de otras causas de enfermedad hepática crónica.

La EHGNA se subdivide en hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica, y tiene una prevalencia de hasta un 35%. Su relación con los componentes del síndrome metabólico ha despertado el interés en varios estudios debido a su supuesta contribución en el desarrollo y la progresión de la enfermedad cardiovascular<sup>2</sup>.

**Relación fisiopatológica entre el síndrome metabólico y la disfunción cardíaca**

Los componentes del síndrome metabólico son obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y resistencia a la insulina, hipertensión arterial y dislipidemia (**Tabla 1**)<sup>3</sup>.

Estudios epidemiológicos han demostrado que la obesidad es un factor predictivo para el desarrollo de síndrome metabólico y EHGNA. Múltiples mecanismos contribuyen a la disfunción ventricular izquierda en la obesidad, entre los que se encuentran la lipotoxicidad asociada con esteatosis cardíaca y lipoapoptosis, la alteración del metabolismo de los ácidos grasos, la sobreproducción de citocinas cardiopresoras y la fibrosis miocárdica<sup>4,6</sup>. La obesidad aumenta la resistencia a la insulina, la que —a su vez— estimula el crecimiento de los miocitos y la fibrosis intersticial; además, la insulina provoca retención de sodio y activa al sistema nervioso simpático que puede afectar el rendimiento cardíaco<sup>5,6</sup>. Esta retención de sodio incrementa la presión arterial, lo que —secundariamente— causa daño del tejido y fibrosis miocárdicas, y deterioro de la función ventricular izquierda, en respuesta a la sobrecarga de presión. Iacobellis *et al.*<sup>7</sup> han demostrado que la resistencia a la insulina observada en pacientes obesos, en ausencia de diabetes mellitus, se asocia a cambios geométricos y aumento de la masa ventricular izquierda. Sin embargo, no todos los estudios

realizados en pacientes no diabéticos apoyan estos resultados. Cuando se ajustaron los datos para el índice de masa corporal y los niveles de presión arterial, la resistencia a la insulina dejó de ser un determinante independiente de la masa ventricular izquierda<sup>8</sup>.

Hoy en día existe suficiente evidencia para demostrar que los pacientes con EHGNA tienen un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, debido a la asociación entre EHGNA y ciertos marcadores de disfunción vascular subclínica, como el grosor íntima-media de la arteria carótida<sup>9</sup>. En cambio, la información sobre alteraciones de la función cardíaca en pacientes con EHGNA es limitada y controvertida.

Estudios recientes han mostrado una mayor prevalencia de remodelación ventricular izquierda y, en consecuencia, disfunción diastólica en pacientes con síndrome metabólico. Estos estudios han incluido a pacientes con obesidad o hipertensión arterial, o ambas, que son factores de riesgo independientes para el desarrollo de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. Por lo tanto, no está claro si esta alteración de la función diastólica es una consecuencia de la hipertensión arterial alta y la obesidad, o del efecto de la resistencia a la insulina en el miocardio. Actualmente hay pocos datos sobre los cambios en la estructura y función del ventrículo izquierdo en pacientes normotensos, no diabéticos, con síndrome metabólico e hígado graso no alcohólico.

**Indicadores de disfunción ventricular izquierda en las pruebas de imagen en la EHGNA**

La estructura y función del ventrículo izquierdo se evalúa actualmente mediante ecocardiografía (convencional, doppler tisular y rastreo de puntos [*speckle-tracking*]) y resonancia magnética (RM). Debido a la naturaleza progresiva del remodelado

**Tabla 1.** Definición del síndrome metabólico según la Federación Internacional de Diabetes<sup>3</sup>.

Parámetro	Diagnóstico de síndrome metabólico con 3 o más de estos criterios
Glucosa	Glucemia en ayunas $\geq 100$ mg/dL (5,6 mmol/L) o diagnóstico de diabetes
HDL colesterol	Hombres $< 40$ mg/dL (1,0 mmol/L), mujeres $< 50$ mg/dL (1,3 mmol/L) o tratamiento farmacológico para el colesterol HDL bajo
Triglicéridos	$\geq 150$ mg/dL (1,7 mmol/L) o tratamiento farmacológico para la hipertrigliceridemia
Obesidad	Circunferencia de la cintura $\geq 94$ cm (hombres) o $\geq 80$ cm (mujeres)
Hipertensión	Tensión arterial $\geq 130/85$ mmHg o uso de tratamiento antihipertensivo

miocárdico patológico, la detección temprana de la disfunción miocárdica en las etapas subclínicas es de gran importancia, para poder adoptar medidas que prevengan su progresión hacia la insuficiencia cardíaca.

La ecocardiografía Doppler tisular (TDI) es el método más sencillo y fiable para evaluar los cambios subclínicos en la función ventricular izquierda. Mediante esta técnica se puede cuantificar en tiempo real la velocidad máxima de movimiento de la región de interés durante el ciclo cardíaco. La resonancia magnética nuclear (RMN), por su parte, se conoce como un método preciso y reproducible de calcular los volúmenes cardíacos y la fracción de eyección, independientemente de la anatomía del paciente, por lo que es uno de los métodos más innovadores de diagnóstico por imagen del corazón, pero es menos accesible debido a su alto costo.

La investigación en este campo ha evidenciado que los pacientes con EHGNA presentan un aumento de la masa ventricular izquierda, del espesor relativo de la pared de este ventrículo y de su volumen diastólico final<sup>10,11</sup>. Además, se ha demostrado que los pacientes con esta enfermedad hepática no alcohólica presentan una relajación diastólica temprana reducida (velocidad e' tisular), una relación E/A reducida y un patrón de llenado ventricular izquierdo prolongado (relación E/e'), que implican la presencia de una disfunción diastólica subclínica subyacente<sup>11-12</sup>. Por otra parte, con la utilización de las técnicas de *speckle-tracking*, se ha encontrado que los pacientes con enfermedad hepática no alcohólica tienen una función sistólica longitudinal (*strain* longitudinal) del ventrículo izquierdo reducida, a pesar de tener una fracción de eyección normal<sup>13</sup>. La asociación entre la EHGNA y estos cambios ecocardiográficos a nivel del ventrículo izquierdo parece ser independiente de las diferentes variables metabólicas, donde se incluyen las que corresponden a los factores de riesgo cardiovascular tradicionales. El *strain* miocárdico, mediante la técnica ecocardiográfica de *speckle-tracking*, es un importante predictor de morbilidad y mortalidad. Identificar la disfunción subclínica del ventrículo izquierdo a través de estos métodos puede ayudar a la identificación de pacientes con enfermedad hepática no alcohólica que tienen mayor riesgo cardiovascular<sup>14,15</sup>.

Van Wagner *et al.*<sup>13</sup> demostraron un aumento del volumen de la aurícula izquierda asociado de forma independiente con la enfermedad hepática no alcohólica, después de ajustar la estimación por los

factores de riesgo tradicionales, incluida la obesidad. El volumen de la aurícula izquierda es un indicador de la gravedad de la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, y el tamaño de esta aurícula ha demostrado ser un potente predictor de eventos cardiovasculares en ciertas afecciones, como el infarto de miocardio, la estenosis aórtica grave y la insuficiencia cardíaca crónica. Por lo tanto, el volumen de la aurícula izquierda puede representar, en el futuro, un predictor de insuficiencia cardíaca sintomática en pacientes con EHGNA.

Actualmente son limitados los datos existentes sobre los cambios en la estructura y función del ventrículo izquierdo en pacientes normotensos, no diabéticos, con síndrome metabólico y enfermedad del hígado graso no alcohólica, porque la mayoría de los estudios han incluido a pacientes diabéticos. Algunas investigaciones (**Tabla 2**)<sup>10-13,16-18</sup> han demostrado que los pacientes no diabéticos con enfermedad hepática no alcohólica presentan un deterioro precoz de la función diastólica del ventrículo izquierdo<sup>10,11</sup>. Fotbolcu *et al.*<sup>11</sup> analizaron a 35 pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólica, normotensos, no diabéticos, y encontraron que tenían deterioro de la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo; sin embargo, este estudio tiene sus limitaciones, debido al reducido número de pacientes y el hecho de no poder descartar lesión isquemia asintomática (silente) porque a estos pacientes no se les realizó prueba de esfuerzo antes de su inclusión.

Perseghin *et al.*<sup>19</sup> mostraron que los pacientes varones no diabéticos con un aumento del contenido de grasa intrahepático, determinado por espectroscopia de RMN, tenían un deterioro significativo del metabolismo energético miocárdico (cociente bajo de creatina fosfato / ATP tisular) en comparación con aquellos con un menor contenido intrahepático de grasa. En cualquier caso, estos cambios en el metabolismo energético miocárdico se han detectado por resonancia magnética cardíaca, a pesar de la existencia de cambios similares en la morfología y función del ventrículo izquierdo. En un estudio con resonancia magnética en pacientes varones con diabetes mellitus tipo 2, sin isquemia miocárdica inducible, Rijzewijk *et al.*<sup>20</sup> encontraron que aquellos con mayor contenido intrahepático de grasa tenían una reducción en la perfusión miocárdica y un nivel disminuido del cociente creatina fosfato/ATP a nivel miocárdico, mientras que los cambios en la morfología y función del ventrículo izquierdo eran similares. Lautamäki *et al.*<sup>21</sup>, en un estudio con pacientes

**Tabla 2.** Estudios de ecocardiografía en adultos con enfermedad de hígado graso no alcohólica.

Autores	Características de los pacientes	Hallazgos
Goland S <i>et al.</i> <sup>10</sup>	38 ptes sin DM, con EHGNA, pareados por edad y sexo con 25 controles.	Aumento del índice de masa del VI. Mayor prevalencia de disfunción diastólica. e' reducida asociada independientemente con EHGNA.
Fotbolcu H <i>et al.</i> <sup>11</sup>	35 ptes sin DM, normotensos, con EHGNA vs. 30 controles.	Mayor prevalencia de disfunción sistólica y diastólica (mediante TDI).
Fallo F <i>et al.</i> <sup>12</sup>	48 ptes con EHGNA, no obesos, sin DM y con HTA de diagnóstico reciente, no tratada, vs. 38 controles	Mayor prevalencia de disfunción diastólica correlacionada con el grado de esteatosis.
VanWagner <i>et al.</i> <sup>13</sup>	2713 participantes (10% con EHGNA)	Los ptes con EHGNA tuvieron menor velocidad de la onda de relajación diastólica temprana (e'), mayor presión de llenado del VI y peor SLG absoluto. Tras ajustar por factores de riesgo de IC o IMC, la EHGNA se mantuvo asociada a remodelación y disfunción miocárdicas subclínicas.
Mantovani <i>et al.</i> <sup>16</sup>	222 ptes con DM tipo 2 (158 tenían EHGNA).	La EHGNA se asoció con una probabilidad tres veces mayor de presentar disfunción diastólica leve o moderada del VI, después de ajustar las variables de confusión.
Bonapace <i>et al.</i> <sup>17</sup>	50 ptes con DM tipo 2 (32 tenían EHGNA)	Mayor prevalencia de disfunción diastólica del VI. No hubo diferencias respecto a la masa del VI y su función sistólica.
Trovato <i>et al.</i> <sup>18</sup>	660 individuos con y 791 sin EHGNA	Masa del VI significativamente mayor en la EHGNA. FEVI levemente reducida sólo en hombres con EHGNA. No hubo diferencia significativa en la relación E/A.

DM, diabetes mellitus; e', velocidad diastólica temprana expresada por la onda e' del anillo mitral (Doppler tisular); EHGNA, enfermedad de hígado graso no alcohólica; HTA. Hipertensión arterial; IC, insuficiencia cardíaca; ptes, pacientes; SLG, deformidad (*strain*) longitudinal global; VI, ventrículo izquierdo.

diabéticos tipo 2 y cardiopatía isquémica conocida, encontraron que los pacientes con mayor contenido intrahepático de grasa tenían una capacidad coronaria funcional reducida (menor reserva de flujo coronario); sin embargo, en ese estudio no se evaluó la función ventricular izquierda.

Por otra parte, Rijzewijk *et al.*<sup>22</sup> mostraron que el nivel de grasa intramiocárdica, detectada por espectroscopia de RMN, fue significativamente mayor en hombres con diabetes tipo 2 que en sujetos no diabéticos del grupo control y esto se asoció a una alteración de la función diastólica ventricular izquierda, evaluada mediante resonancia magnética cardíaca. Curiosamente, los mismos autores también observaron una asociación significativa entre el contenido de grasa en el hígado y a nivel miocárdico. En cambio, McGavock *et al.*<sup>23</sup> mostraron que, aunque la acumulación de grasa intramiocárdica fue mayor en pacientes con diabetes tipo 2, no hubo asociación significativa entre la esteatosis miocárdica y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

o el llenado diastólico precoz.

Estos hallazgos sugieren la compleja relación existente entre la enfermedad de hígado graso no alcohólica, la esteatosis miocárdica y la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, por lo que se necesita más investigación para dilucidar los mecanismos mediante los cuales la EHGNA podría contribuir al desarrollo de la disfunción diastólica. En esta situación, es muy importante que los pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólica tengan un control riguroso de los factores de riesgo cardiovascular, así como un seguimiento esmerado para prevenir la disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo.

#### Indicadores de disfunción ventricular derecha en las pruebas de imagen en la EHGNA

Aunque la enfermedad de hígado graso no alcohólica está claramente asociada con el deterioro de la función ventricular izquierda y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, su impacto en la fun-

ción ventricular derecha sigue siendo incierto. Algunos pacientes con enfermedad hepática no alcohólica presentan disnea, baja tolerancia al esfuerzo y edemas periféricos, lo que sugiere que la función ventricular derecha debe evaluarse en todos estos pacientes. El aumento del tamaño del hígado puede afectar anatómicamente la función ventricular derecha; además, el incremento de la precarga debido a la elevada presión venosa hepática puede contribuir a la aparición de disfunción ventricular derecha.

Hay pocos estudios que han evaluado la función ventricular derecha por ecocardiografía en la EHGNA y han incluido a un reducido número de pacientes. Bekler *et al.*<sup>24</sup> compararon 32 individuos con EHGNA (59% con esteatosis hepática grado I y 41% con grados II-III) con un grupo control de 22 sujetos sin esteatosis hepática. La función sistólica y diastólica del ventrículo derecho fue evaluada mediante ecocardiografía convencional y con Doppler tisular. La función global de este ventrículo se evaluó mediante el índice de rendimiento miocárdico (IRM). No hubo diferencias en el diámetro de la cavidad ni en los parámetros Doppler estándar entre ambos grupos, pero los parámetros de Doppler tisular fueron menores (Ea y Ea/Aa), mientras que el tiempo de relajación isovolumétrica y el índice de rendimiento miocárdico fueron significativamente mayores en el grupo estudio. Además, el grado de hepatoesteatosis se correlacionó positivamente con el tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo derecho ( $r=0,295$ ;  $p=0,03$ ) y el índice de rendimiento miocárdico ( $r=0,641$ ;  $p<0,001$ ).

Además de los parámetros ecocardiográficos convencionales, existen nuevas técnicas como la ecocardiografía con *speckle-tracking* que pueden detectar disfunción ventricular derecha subclínica. Sunbul *et al.*<sup>25</sup> demostraron que la disfunción ventricular derecha es frecuente en pacientes con EHGNA, aunque los parámetros ecocardiográficos convencionales, como la TAPSE (excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo) conserva un valor normal; sin embargo, el *strain* longitudinal global (SLG) del ventrículo derecho está disminuido en aproximadamente la mitad de los pacientes con esta enfermedad. Por otra parte, la puntuación o índice de esteatohepatitis no alcohólica es un predictor independiente de disfunción ventricular derecha en pacientes con EHGNA; no obstante, no se puede descartar la posibilidad de que la fibrosis hepática sea una consecuencia más que una causa de la disfunción ventricular derecha.

### Biomarcadores de lesión y disfunción miocárdicas en pacientes con EHGNA

Las troponinas (T e I) y el NT-proBNP (fracción aminoterminal del propéptido natriurético tipo B) son biomarcadores con un valor establecido en la identificación de daño miocárdico y disfunción cardíaca. Las troponinas se utilizan ampliamente en los servicios de urgencia para diagnosticar el infarto agudo de miocardio; sin embargo, estudios recientes han demostrado que los niveles bajos de troponinas cardíacas de alta sensibilidad (*hs-cTnT* y *hs-cTnI*) pueden reflejar un daño miocárdico subclínico crónico, y mejorar la predicción de morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria estable, y también en aquellos sin enfermedad cardiovascular clínicamente evidente, es decir, asintomática. El NT-proBNP secretado por los miocitos cardíacos en respuesta al aumento del estrés parietal y de la presión de llenado ventricular, es también un biomarcador de la disfunción ventricular subclínica, que se asocia con la mortalidad cardiovascular.

Estos marcadores de lesión y disfunción miocárdica han sido estudiados en las enfermedades hepáticas, especialmente en la cirrosis<sup>26</sup> y hay un estudio que evaluó a pacientes con EHGNA. Lazo *et al.*<sup>27</sup> encontraron, en un análisis transversal de 8668 participantes del *Atherosclerosis Risk in the Communities (ARIC) Study*, sin evidencia clínica de enfermedad cardiovascular, que los niveles elevados de enzimas hepáticas (alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST] y gamma-glutamil transpeptidasa [GGT]) se asociaron significativa e independientemente con concentraciones detectables ( $hs-cTnT > 3$  ng/L) y elevadas ( $hs-cTnT 14$  ng/L) de troponina T. Contrariamente a lo esperado, los niveles de ALT y AST tuvieron una correlación inversa con el NT-proBNP, lo que sugiere un escaso deterioro cardíaco en pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólica. Los autores propusieron un mecanismo plausible alternativo para explicar esta asociación inversa: los efectos metabólicos directos del BNP (péptido natriurético cerebral) que comprenden un aumento de la biogénesis mitocondrial, lipólisis del tejido adiposo, y el fenómeno de oscurecimiento (*browning*) de las células grasas. Cabe señalar que en este estudio, el diagnóstico de EHGNA no se basó en imágenes, sino en las enzimas hepáticas como marcadores alternativos.

## CONCLUSIONES

La enfermedad de hígado graso no alcohólica puede producir disfunción ventricular izquierda o derecha a través de complejas interrelaciones con la resistencia a la insulina, el metabolismo lipídico, y las moléculas proinflamatorias, trombogénicas y vasoactivas. Las técnicas de imagen no invasiva como la ecocardiografía y la resonancia magnética, así como los biomarcadores, son útiles para la detección temprana de disfunción ventricular sistólica o diastólica en estos pacientes, lo que facilita la rápida aplicación de las estrategias terapéuticas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, 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*. 2018; 67(1):328-57.
2. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):948-63.
3. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120(16):1640-5.
4. Peterson LR, Herrero P, Schechtman KB, Racette SB, Waggoner AD, Kisrieva-Ware Z, *et al.* Effect of obesity and insulin resistance on myocardial substrate metabolism and efficiency in young women. *Circulation*. 2004;109(18):2191-6.
5. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, Byrne N, Beller E, Marwick TH. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation*. 2004;110(19):3081-7.
6. Di Bello V, Santini F, Di Cori A, Pucci A, Palagi C, Delle Donne MG, *et al.* Obesity cardiomyopathy: Is it a reality? An ultrasonic tissue characterization study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(8): 1063-71.
7. Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relationship of insulin sensitivity and left ventricular mass in uncomplicated obesity. *Obes Res*. 2003;11(4):518-24.
8. Miyazato J, Horio T, Takishita S, Kawano Y. Fasting plasma glucose is an independent determinant of left ventricular diastolic dysfunction in nondiabetic patients with treated essential hypertension. *Hypertens Res*. 2002;25(3):403-9.
9. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2010;363(14):1341-50.
10. Goland S, Shimoni S, Zornitzki T, Knobler H, Azoulay O, Lutaty G, *et al.* Cardiac abnormalities as a new manifestation of non-alcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(10): 949-55.
11. 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*. 2010;17(5):457-63.
12. 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*. 2009;19(9):646-53.
13. VanWagner LB, Wilcox JE, Colangelo LA, Lloyd-Jones DM, Carr JJ, Lima JA, *et al.* Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: A population-based study. *Hepatology*. 2015;62(3):773-83.
14. Ersbøll M, Valeur N, Mogensen UM, Andersen MJ, Moller JE, Velazquez EJ, *et al.* Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2365-73.
15. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009; 2(5):356-64.
16. 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. *PLoS One* [Internet]. 2015 [citado 14 Ene 2020];10(8):e0135329. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135329>

17. 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.* 2012;35:389-95.
18. Trovato FM, Martines GF, Catalano D, Musumeci G, Pirri C, Trovato GM. Echocardiography and NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease). *Int J Cardiol.* 2016;221:275-9.
19. 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.* 2008;47(1):51-8.
20. Rijzewijk LJ, Jonker JT, van der Meer RW, Lubberink M, de Jong HW, Romijn JA, *et al.* Effects of hepatic triglyceride content on myocardial metabolism in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(3):225-33.
21. 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 Endocrinol Metab.* 2006;291(2):E282-90.
22. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Smit JW, Diamant M, Bax JJ, Hammer S, *et al.* Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(22):1793-9.
23. McGavock JM, Lingvay I, Zib I, Tillery T, Salas N, Unger R, *et al.* Cardiac steatosis in diabetes mellitus: a 1H-magnetic resonance spectroscopy study. *Circulation.* 2007;116(10):1170-5.
24. 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. *Cardiovasc J Afr.* 2015;26(3):109-13.
25. 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.* 2015;33(5):294-9.
26. Mihailovici AR, Donoiu I, Gheonea DI, Mirea O, Târtea GC, Buşe M, *et al.* NT-proBNP and echocardiographic parameters in liver cirrhosis - Correlations with disease severity. *Med Princ Pract.* 2019;28(5):432-41.
27. Lazo M, Rubin J, Clark JM, Coresh J, Schneider AL, Ndumele C, *et al.* The association of liver enzymes with biomarkers of subclinical myocardial damage and structural heart disease. *J Hepatol.* 2015;62(4):841-7.

## Ventricular structure and function in non-alcoholic fatty liver disease

Gianina Cristiana Moise<sup>1</sup> , MD; Ionuț Donoiu<sup>2</sup> , MD, PhD; and Ion Rogoveanu<sup>3</sup> , MD, PhD

<sup>1</sup> PhD Student, University of Medicine and Pharmacy. Craiova, Romania.

<sup>2</sup> Department of Cardiology, University of Medicine and Pharmacy. Craiova, Romania.

<sup>3</sup> Department of Gastroenterology, University of Medicine and Pharmacy. Craiova, Romania.

*Este artículo también está disponible en español*

### ARTICLE INFORMATION

Received: February 1, 2020

Accepted: March 18, 2020

### Competing interests

The authors declare no competing interests.

### Abbreviations

**MRI:** magnetic resonance imaging

**NAFLD:** non-alcoholic fatty liver disease

### ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease is associated with metabolic syndrome and cardiovascular disease through multiple pathogenic pathways including insulin resistance, altered lipid metabolism, inflammation and endothelial dysfunction. These mechanisms lead to cardiac remodeling, atherosclerosis, and potentially increased cardiovascular morbidity and mortality. In this short review we address the relationships of non-alcoholic fatty liver disease with metabolic syndrome and their impact on imaging and biochemical markers of ventricular function.

**Keywords:** Non-alcoholic fatty liver disease, Hepatic steatosis, Cardiac function, Echocardiography

### *Estructura y función ventriculares en la enfermedad de hígado graso no alcohólica*

### RESUMEN

La enfermedad del hígado graso no alcohólica se asocia al síndrome metabólico y a la enfermedad cardiovascular a través de múltiples vías patogénicas, que incluyen la resistencia a la insulina, la alteración del metabolismo lipídico, inflamación y disfunción endotelial. Estos mecanismos conducen a remodelación cardíaca, aterosclerosis y un aumento potencial de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares. En esta breve revisión se abordan las relaciones de la enfermedad del hígado graso no alcohólica con el síndrome metabólico y su impacto en las pruebas de imagen y en los marcadores bioquímicos de función ventricular.

**Palabras clave:** Enfermedad del hígado graso no alcohólica, Esteatosis hepática, Función cardíaca, Ecocardiografía

### INTRODUCTION

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) comprises a broad spectrum of liver disorders unrelated to alcohol consumption in quantities that would induce liver damage. Its diagnosis is based on the following criteria<sup>1</sup>:

1. Hepatic steatosis on imaging or histology.
2. Absence of significant alcohol consumption.
3. Absence of other causes for steatosis.
4. Absence of coexisting causes of chronic liver disease.

NAFLD is subdivided into non-alcoholic fatty liver (NAFL) and non-alco-

✉ I Donoiu

Department of Cardiology  
Craiova University of Medicine and  
Pharmacy, 2 Petru Rareș Street,  
200349 Craiova, Romania.

E-mail address:

ionut.donoiu@umfcv.ro



holic steatohepatitis (NASH). NAFLD has a reported prevalence of up to 35 percent. The link between non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome components has inspired interest in studies on its alleged contribution in the development and progression of cardiovascular disease<sup>2</sup>.

### Pathogenetic links with metabolic syndrome and cardiac dysfunction

Metabolic syndrome components are obesity, type 2 diabetes and insulin resistance, high blood pressure and dyslipidemia (**Table 1**)<sup>3</sup>.

Epidemiological studies have shown that obesity is a predictive factor for the development of metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. Multiple mechanisms contribute to left ventricular dysfunction in obesity, including lipotoxicity associated with cardiac steatosis and lipoapoptosis, alteration of fatty acid metabolism, overproduction of cardioinhibitory cytokines, myocardial fibrosis<sup>4,6</sup>. Obesity increases the resistance to insulin, which in turn stimulates myocyte growth and interstitial fibrosis; also, insulin causes retention of sodium and activates the sympathetic nervous system that can affect cardiac performance<sup>5,6</sup>. Sodium retention increases blood pressure, which in turn causes myocardial tissue damage, myocardial fibrosis and impaired left ventricular function in response to pressure overload. Iacobellis and collaborators have shown that insulin resistance seen in obese patients in the absence of diabetes mellitus was associated with geometric change and increased left ventricular mass<sup>7</sup>. However, not all studies conducted in non-diabetic patients sustained these results. When data was adjusted for body mass index and blood pressure levels, insulin resistance was no longer an independent determinant of left ventricular mass<sup>8</sup>.

Nowadays, there is enough evidence to prove that patients with NAFLD have an increased risk of cardiovascular events, with an association between NAFLD and certain markers of subclinical vascular dysfunction such as the intima-media thickness of the carotid artery<sup>9</sup>. In contrast, information on heart function abnormalities among patients with non-alcoholic fatty liver disease is limited and controversial.

Recent studies have shown an increased prevalence of left ventricular remodeling and implicitly of diastolic dysfunction in patients with metabolic syndrome. These studies included patients with obesity and/or high blood pressure who are themselves independent risk factors for diastolic dysfunction of the left ventricle. Therefore, it is not clear whether this impairment of diastolic function is a consequence of high blood pressure and/or obesity or the effect of insulin resistance in the myocardium. There are currently few data on changes concerning the structure and function in left ventricle in normotensive, non-diabetic patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver.

### Imaging indices of left ventricular dysfunction in NAFLD

Left ventricular structure and function is currently assessed by echocardiography (conventional, tissue doppler, speckle-tracking) and magnetic resonance imaging (MRI). Given the progressive nature of pathological myocardial remodeling, early detection of myocardial dysfunction in the subclinical stages is of major importance, mandating measures which could prevent further evolution to heart failure.

Tissue Doppler Imaging (TDI) echocardiography is the simplest and most reliable method for assessing subclinical changes in left ventricular func-

**Table 1.** Definition of the metabolic syndrome according to International Diabetes Federation<sup>3</sup>.

Parameter	Metabolic syndrome present if there are ≥ 3 criteria of:
Glucose	Fasting glucose ≥100 mg/dL (5.6 mmol/L) or diagnosed diabetes
HDL cholesterol	< 40 mg/dL (1.0 mmol/L) (men); < 50 mg/dL (1.3 mmol/L) (women) or drug treatment for low HDL cholesterol
Triglycerides	≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L) or drug treatment for elevated triglycerides
Obesity	Waist circumference ≥ 94 cm (men) or ≥ 80 cm (women)
Hypertension	Blood pressure ≥ 130/85 mmHg or drug treatment for hypertension

tion. By TDI the maximum velocity of movement of the region of interest throughout the cardiac cycle is visualized and can be quantified in real-time. Nuclear magnetic resonance imaging (MRI) is known as an accurate and reproducible method of calculating cardiac volumes and ejection fraction, regardless of patient anatomy, being one of the most innovative imaging diagnosis methods of the heart, but more difficult to access due to high cost.

Research in this field showed that patients with non-alcoholic fatty liver disease present an increase in the mass of the left ventricle, a higher end-diastolic volume of the left ventricle and an increase in its relative thickness<sup>10,11</sup>. In addition, it was shown that patients with non-alcoholic hepatic disease present a reduced early diastolic relaxation ( $e'$  tissue velocity), a reduced E/A ratio, and increased left ventricular filling (E/ $e'$  ratio), which imply the presence of the subjacent subclinical diastolic dysfunction<sup>11-12</sup>. Moreover, using speckle-tracking techniques, it was found that patients with non-alcoholic liver disease have a reduced longitudinal systolic function of the left ventricle despite having a normal ejection fraction<sup>13</sup>. The association between these echocardiographic changes at the level of the left ventricle and non-alcoholic fatty liver disease appears to be independent of several metabolic variables, including traditional cardiovascular risk factors. Myocardial strain measured by speckle-tracking echocardiography is an important predictor of morbidity and mortality. Identifying subclinical left ventricular dysfunction through these methods may help identify patients with non-alcoholic hepatic disease with increased cardiovascular risk<sup>14,15</sup>.

VanWagner and colleagues demonstrated an increase in left atrial volume independently associated with non-alcoholic liver disease, after adjusting for traditional risk factors, including obesity<sup>13</sup>. Left atrium volume is an indicator of the severity of left ventricular diastolic dysfunction, and the size of the left atrium has been shown to be a strong predictor of cardiovascular events in certain conditions such as myocardial infarction, severe aortic stenosis, and chronic heart failure. Therefore, the left atrium volume may represent in future a predictor of symptomatic heart failure in patients with non-alcoholic fatty liver disease.

There is currently limited data on changes in left ventricular structure and function in normotensive, non-diabetic patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease, because most studies have included diabetic patients. Several studies

(**Tabla 2**)<sup>10-18</sup> have shown that non-diabetic patients with non-alcoholic liver disease have an early impairment of diastolic left ventricular function<sup>10,11</sup>. Fotbolcu *et al.*<sup>11</sup> analyzed 35 patients with non-alcoholic fatty liver disease, normotensive, non-diabetic and experienced an impairment of the left ventricular systolic and diastolic function; however, this study has its limitations, including the reduced number of patients and the fact that silent ischemia damage could not be ruled out because patients were not subjected to a stress test before inclusion.

Perseghin *et al.*<sup>19</sup> showed that non-diabetic male patients with increased intrahepatic fat content measured by MRI spectroscopy had a significant impairment of myocardial energy metabolism (low creatine phosphate-to-ATP [PCr/ATP] ratio) compared to those with a lower intrahepatic fat content. In any case, these changes in myocardial energy metabolism have been detected despite similar changes in morphology and function of left ventricle by cardiac MRI. In a recent Magnetic Resonance Imaging study involving male patients with type 2 diabetes mellitus without inducible myocardial ischemia, Rijzewijk *et al.*<sup>20</sup> found that those with increased intrahepatic fat content had a reduction in myocardial perfusion, a reduced level of PCr/ATP ratio at myocardial level, and similar changes in morphology and function of left ventricle. Lautamäki *et al.*<sup>21</sup> in a study involving patients with type 2 diabetes and known ischemic heart disease found that patients with higher intrahepatic fat content had reduced functional coronary capacity; however, measurements of left ventricular function have not been performed in this study.

Rijzewijk *et al.*<sup>22</sup> showed that the level of intramyocardial fats detected by MRI spectroscopy was significantly higher in men with type 2 diabetes than in subjects in the non-diabetic control group and was associated with impairment of diastolic left ventricular function detected by cardiac MRI. Interestingly, the same authors also noted a significant association between fat content at the liver and myocardial level. In contrast, McGavock *et al.*<sup>23</sup> showed that, although intramyocardial fat accumulation was higher in patients with type 2 diabetes, there was no significant association between myocardial steatosis and the left ventricular ejection fraction or early diastolic filling.

These findings suggest the complex relationship between non-alcoholic fatty liver disease, myocardial steatosis and diastolic dysfunction of the left ventricle, and further research is needed to elucidate

**Table 2.** Echocardiography studies in adults with non-alcoholic fatty liver disease.

Authors	Patients characteristics	Findings
Goland S <i>et al.</i> <sup>10</sup>	38 non-DM NAFLD pts. and 25 age- and sex-matched controls.	Increased LV mass index. Increased prevalence of diastolic dysfunction. Reduced e' independently associated with NAFLD.
Fotbolcu H <i>et al.</i> <sup>11</sup>	35 non-DM, normotensive NAFLD pts. vs. 30 controls.	Increased prevalence of systolic and diastolic dysfunction (TDI).
Fallo F <i>et al.</i> <sup>12</sup>	Newly diagnosed untreated hypertensive pts. (non-obese, non-DM): 48 NAFLD vs 38 controls.	Increased prevalence of diastolic dysfunction correlated with degree of steatosis.
VanWagner <i>et al.</i> <sup>13</sup>	2,713 participants (10% with NAFLD)	Participants with NAFLD had lower early diastolic relaxation (e') velocity, higher LV filling pressure, and worse absolute GLS. When adjusted for HF risk factors or body mass index, NAFLD remained associated with subclinical myocardial remodelling and dysfunction.
Mantovani <i>et al.</i> <sup>16</sup>	222 type 2 DM pts. (158 had NAFLD).	NAFLD was associated with a three-fold increased odds of mild and/or moderate LV diastolic dysfunction after adjusting for confounders.
Bonapace <i>et al.</i> <sup>17</sup>	50 type 2 DM pts. (32 with NAFLD)	Increased prevalence of LV diastolic dysfunction. No differences in LV mass and systolic function. Left ventricular mass significantly greater in NAFLD.
Trovato <i>et al.</i> <sup>18</sup>	660 NAFLD and 791 non-NAFLD subjects	Ejection fraction is slightly smaller only in men with NAFLD. No significant difference for the E/A ratio.

DM, diabetes mellitus; e', mitral annular tissue doppler early diastolic velocity; GLS, global longitudinal strain; HF, heart failure; LV, left ventricular; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; pts, patients; TDI, tissue Doppler imaging

the mechanisms by which non-alcoholic fatty liver disease could contribute to the development of diastolic dysfunction. Under these conditions, it is essential for patients with non-alcoholic fatty liver disease to have a rigorous control of cardiovascular risk factors as well as careful monitoring to prevent left ventricular systolic and diastolic dysfunction.

### Imaging indices of right ventricular dysfunction in NAFLD

Although non-alcoholic fatty liver disease is clearly associated with the impairment of left ventricular function and an increased risk of cardiovascular disease, its impact on the right ventricular function remains unclear. Some patients with non-alcoholic liver disease experience dyspnea, low tolerance for exertion and peripheral edemas, suggesting that the right ventricular function should be evaluated in all these patients. Increased liver size may affect anatomically the right ventricular function; also, the increased preload due to elevated hepatic venous

pressure may contribute to the occurrence of right ventricular dysfunction.

There are few studies focused on right ventricular function assessed by echocardiography in NAFLD, and the number of patients included is small. Bekler and colleagues<sup>24</sup> compared 32 individuals with NAFLD (59% were with grade I hepatosteatosis, 41% with grade II-III hepatosteatosis) to a control group of 22 subjects without hepatosteatosis. Right ventricular systolic and diastolic function were assessed by conventional and tissue Doppler echocardiography. Right ventricular global function was assessed by myocardial performance index (MPI). There were no differences in chamber diameter and standard Doppler parameters between the two groups, but tissue Doppler parameters were lower (Ea and Ea/Aa), and isovolumetric relaxation time (IVRT) and MPI were significantly higher in the patient group. Furthermore, the grade of hepatosteatosis was positively correlated with right ventricular isovolumetric relaxation time and MPI ( $r=0.295$ ,  $p=0.03$ ,  $r=0.641$ ,  $p<0.001$ , respectively).

In addition to conventional echocardiographic

parameters, new techniques such as speckle-tracking echocardiography can detect subclinical right ventricular dysfunction. Sunbul *et al.*<sup>25</sup> showed that right ventricular dysfunction is common in patients with non-alcoholic fatty liver disease, although conventional echocardiographic parameters such as TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) have normal value, right ventricular global longitudinal strain (GLS) is decreased in about half of patients with non-alcoholic fatty liver disease. In addition, the NASH score is an independent predictor of right ventricular dysfunction in patients with non-alcoholic fatty liver disease. However, the possibility that liver fibrosis may be a consequence rather than a cause of right ventricular dysfunction cannot be excluded.

### Biological markers of myocardial injury and dysfunction in patients with NAFLD

Troponins (T and I) and NT-proBNP (N-terminal portion of the natriuretic peptide) are biomarkers with established value for the identification of myocardial damage and cardiac dysfunction. Troponins are widely used in the acute care system to diagnose myocardial infarction. However, recent studies have shown that low levels of cardiac troponins measured using new high-sensitivity tests (hs-cTnT and hsCTnI) may reflect chronic subclinical myocardial injury, and it has been recently proved that they improve the prediction of cardiovascular morbidity and mortality in subjects with stable coronary disease, but also in patients with no clinically evident cardiovascular disease. NT-proBNP, secreted by ventricular myocytes in response to increased parietal stress and ventricular filling pressure, is also a biomarker of subclinical ventricular dysfunction, being associated with cardiovascular mortality.

These markers of myocardial injury and dysfunction have been studied in liver diseases, especially in liver cirrhosis<sup>26</sup>. There is one study which analyzed NAFLD patients. Lazo and colleagues<sup>27</sup> in a cross-sectional analysis of 8668 participants from the Atherosclerosis Risk in the Communities (ARIC) Study without clinical evidence of cardiovascular disease found that higher levels of ALT, AST and GGT were significantly and independently associated with detectable (hs-cTnT > 3 ng/L) and elevated (hs-cTnT ≥ 14 ng/L) concentrations of Troponin T. Contrary to expectations, alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) levels were

inversely correlated with NT-proBNP, thus suggesting reduced cardiac impairment among patients with non-alcoholic fatty liver disease. The authors proposed an alternative plausible mechanism to explain this reverse association: the direct metabolic effects of BNP comprising an increase of mitochondrial biogenesis, lipolysis of adipose tissue, and the phenomenon of “browning” of fat cells. It should be noted that in this study NAFLD diagnosis was not based on imaging, but on liver enzymes as surrogate markers.

### CONCLUSIONS

Through complex interrelations with insulin resistance, lipid metabolism, proinflammatory, thrombogenic and vasoactive molecules, non-alcoholic fatty liver disease could be associated with left or right ventricular dysfunction. Non-invasive imaging techniques such as echocardiography or magnetic resonance imaging, as well as biomarkers are useful in detecting early systolic or diastolic cardiac dysfunction in these patients, supporting prompt therapeutic measures.

### REFERENCES

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, 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*. 2018; 67(1):328-57.
2. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):948-63.
3. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120(16):1640-5.
4. Peterson LR, Herrero P, Schechtman KB, Racette SB, Waggoner AD, Kisrieva-Ware Z, *et al.* Effect of obesity and insulin resistance on myocardial

- substrate metabolism and efficiency in young women. *Circulation*. 2004;109(18):2191-6.
5. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, Byrne N, Beller E, Marwick TH. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation*. 2004;110(19):3081-7.
  6. Di Bello V, Santini F, Di Cori A, Pucci A, Palagi C, Delle Donne MG, *et al*. Obesity cardiomyopathy: Is it a reality? An ultrasonic tissue characterization study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(8):1063-71.
  7. Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relationship of insulin sensitivity and left ventricular mass in uncomplicated obesity. *Obes Res*. 2003;11(4):518-24.
  8. Miyazato J, Horio T, Takishita S, Kawano Y. Fasting plasma glucose is an independent determinant of left ventricular diastolic dysfunction in nondiabetic patients with treated essential hypertension. *Hypertens Res*. 2002;25(3):403-9.
  9. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2010;363(14):1341-50.
  10. Goland S, Shimoni S, Zornitzki T, Knobler H, Azulai O, Lutaty G, *et al*. Cardiac abnormalities as a new manifestation of non-alcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(10):949-55.
  11. 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*. 2010;17(5):457-63.
  12. 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*. 2009;19(9):646-53.
  13. VanWagner LB, Wilcox JE, Colangelo LA, Lloyd-Jones DM, Carr JJ, Lima JA, *et al*. Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: A population-based study. *Hepatology*. 2015;62(3):773-83.
  14. Ersbøll M, Valeur N, Mogensen UM, Andersen MJ, Møller JE, Velazquez EJ, *et al*. Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2365-73.
  15. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2(5):356-64.
  16. 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. *PLoS One* [Internet]. 2015 [cited Jan 14, 2020];10(8):e0135329. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135329>
  17. 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*. 2012;35:389-95.
  18. Trovato FM, Martines GF, Catalano D, Musumeci G, Pirri C, Trovato GM. Echocardiography and NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease). *Int J Cardiol*. 2016;221:275-9.
  19. 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*. 2008;47(1):51-8.
  20. Rijzewijk LJ, Jonker JT, van der Meer RW, Lubberink M, de Jong HW, Romijn JA, *et al*. Effects of hepatic triglyceride content on myocardial metabolism in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(3):225-33.
  21. 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 Endocrinol Metab*. 2006;291(2):E282-90.
  22. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Smit JW, Diamant M, Bax JJ, Hammer S, *et al*. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(22):1793-9.
  23. McGavock JM, Lingvay I, Zib I, Tillery T, Salas N, Unger R, *et al*. Cardiac steatosis in diabetes mellitus: a 1H-magnetic resonance spectroscopy study. *Circulation*. 2007;116(10):1170-5.
  24. Bekler A, Gazi E, Erbag G, Binnetoglu E, Barutcu A, Sen H, *et al*. Right ventricular function and its relationship with grade of hepatosteatohepatitis in non-alcoholic fatty liver disease. *Cardiovasc J Afr*. 2015;26(3):109-13.
  25. Sunbul M, Kivrak T, Durmus E, Akin H, Aydin Y, Ergelen R, *et al*. Nonalcoholic steatohepatitis score is an independent predictor of right ven-

- tricular dysfunction in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Cardiovasc Ther.* 2015;33(5):294-9.
26. Mihailovici AR, Donoiu I, Gheonea DI, Mirea O, Târtea GC, Bușe M, *et al.* NT-proBNP and echocardiographic parameters in liver cirrhosis – Correlations with disease severity. *Med Princ Pract.* 2019;28(5):432-41.
27. Lazo M, Rubin J, Clark JM, Coresh J, Schneider AL, Ndumele C, *et al.* The association of liver enzymes with biomarkers of subclinical myocardial damage and structural heart disease. *J Hepatol.* 2015;62(4):841-7.