

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEPATOLOGIA**

**AVALIAÇÃO CARDIOVASCULAR DOS
PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA
ESTEATÓTICA ASSOCIADA À
DISFUNÇÃO METABÓLICA ATRAVÉS
DO STRAIN GLOBAL LONGITUDINAL**

Alberto Rodolpho Hüning
Orientador: Prof. Dr. Angelo Alves de Mattos
Coorientador: Dr Paulo Ernesto Leães

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

Porto Alegre, 2024.

Alberto Rodolpho Hüning

**AVALIAÇÃO CARDIOVASCULAR DOS PACIENTES
COM DOENÇA HEPÁTICA ESTEATÓTICA
ASSOCIADA À DISFUNÇÃO METABÓLICA
ATRAVÉS DO *STRAIN* GLOBAL LONGITUDINAL**

Dissertação submetida ao Programa de
Pós-Graduação em Medicina:
Hepatologia como requisito parcial para
obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Angelo Alves de Mattos

Coorientador: Dr Paulo Ernesto Leães

Porto Alegre, 2024.

Alberto Rodolpho Hüning

AVALIAÇÃO CARDIOVASCULAR DOS PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA ESTEATÓTICA ASSOCIADA À DISFUNÇÃO METABÓLICA ATRAVÉS DO STRAIN GLOBAL LONGITUDINAL

Dissertação de Mestrado submetida à Comissão Julgadora do Programa de PósGraduação em Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Mestre em Medicina. Área de Concentração: Hepatologia.

Aprovada em _____ de _____ de 2024.

Banca examinadora:

Dr(a). _____

Dr(a). _____

Dr(a). _____

Porto Alegre, 2024.

FICHA CATALOGRÁFICA:

Catologação na Publicação

Hüning, Alberto Rodolpho
AVALIAÇÃO CARDIOVASCULAR DOS PACIENTES COM DOENÇA
HEPÁTICA ESTEATÓTICA ASSOCIADA À DISFUNÇÃO METABÓLICA
ATRAVÉS DO STRAIN GLOBAL LONGITUDINAL / Alberto
Rodolpho Hüning. -- 2024.
102 p. : il., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia, 2024.

Orientador(a): Angelo Alves de Mattos ;
coorientador(a): Paulo Ernesto Leães.

1. MASLD: Doença hepática esteatótica associada à
disfunção metabólica. 2. Doença cardiovascular. 3.
Ecocardiograma. 4. Strain global longitudinal do
ventrículo esquerdo. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados
fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

Agradeço inicialmente aos meus pais Margarete Lúcia Ledur Hüning e Arí Paulo Hüning por todo o suporte, incentivo, conselhos e apoio em todos os momentos, por não medirem esforços para me proporcionar a melhor educação, qualidade de vida desde o início da minha vida. À eles devo tudo o que sou como profissional e ser humano. Agradeço também ao meu irmão Augusto Felipe Hüning, por me incentivar, me apoiar de maneira incansável nos momentos em que eu mais precisei, além de trabalhar em prol dos meus projetos como se fossem seus. Agradeço à minha namorada Júlia Fratini Figueira, por sempre me dar apoio, amor e incentivo na busca de meus sonhos.

Agradeço aos pacientes, pois são eles a razão que me levam à prática da medicina. Agradeço ao Leonardo Griseli, residente da Santa Casa de Porto Alegre, e as acadêmicas de medicina da UFCSPA Tainá Vanes Ferreira, Daniara Viegas Rebelo Assis, que me ajudaram imensamente na confecção desse trabalho.

Agradeço ao Dr. Diogo Piardi do Serviço de Ecocardiografia do Hospital São Francisco da Santa Casa de Porto Alegre, que contribuiu intensamente para esse trabalho com a realização dos ecocardiogramas e às Dras Gabriela Coral e Carolina Hartmann, que analisaram todas as biopsias hepáticas do trabalho com efetividade exemplar. Agradeço também ao secretário Vladimir, pela sua atuação incansável no agendamento dos ecocardiogramas.

Agradeço a colaboração em nome do Dr Luiz Alberto De Carli, coordenador do Centro de Tratamento de Obesidade da Santa Casa de Misericórdia, à todos os cirurgiões do centro, em todas as fases do projeto.

Agradeço ao Dr. Vitor Emer Egypto Rosa pelo suporte e orientações na parte estatística que foram fundamentais à esta dissertação, bem como ao apoio do Dr Flávio Tarasoutchi ao longo dessa caminhada.

Agradeço ao meu orientador Dr Angelo Alves de Mattos pela sua mentoria e orientação incansável na realização deste trabalho. Agradeço carinhosamente também ao meu coorientador Dr Paulo Ernesto Leães, a minha principal referência científica dentro da cardiologia. Além do seu apoio constante, me proporcionou diversos ensinamentos ao longo dos últimos 2 anos.

Quero dedicar de maneira especial a conclusão dessa dissertação de mestrado ao meu tio, Dr Lair José Hüning, *in memoriam*, que infelizmente não está presente fisicamente

para vivenciar esse momento, mas para sempre será lembrado com carinho por mim e meus familiares. Meu tio foi o meu mentor, e graças ao seu apoio constante se tornou possível o meu sonho de seguir o caminho da medicina. Ele deixou como maior legado os princípios da ética, humanismo e a busca constante por uma medicina de excelência. Tenho certeza que seu legado seguirá me inspirando a dar os próximos passos nessa profissão tão desafiadora.

SUMÁRIO

ABSTRACT	10
LISTA ABREVIATURAS E SIGLAS:	12
1 REVISÃO DA LITERATURA	18
1.1 DOENÇA HEPÁTICA ESTEATÓTICA ASSOCIADA À DISFUNÇÃO METABÓLICA:.....	18
1.1.1 Definição e nova nomenclatura:.....	18
1.1.2 Epidemiologia:	21
1.1.3 Epidemiologia da Doença Cardiovascular (DCV) e MASLD:	25
1.2 DOENÇA CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM MASLD:	30
1.2.1 Fisiopatologia:.....	30
1.2.2 Diagnóstico e avaliação de risco:.....	36
1.2.3 Ecocardiograma:.....	41
1.2.4 Utilização do Strain Global Longitudinal:	45
2 JUSTIFICATIVA:.....	47
3 OBJETIVO:.....	48
3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	48
4 REFERÊNCIAS:	50

RESUMO

A doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD) é um fator de risco independente para morbidade e mortalidade cardiovascular, embora seja complexo e desafiador distinguir os efeitos de cada fator de risco cardiometabólico individual nesses pacientes. É importante ressaltar que a doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade nos pacientes com MASLD. Dentro deste contexto, o ecocardiograma tem um papel fundamental na avaliação, pois diversos estudos mostram uma associação da doença hepática com disfunção sistólica e diastólica. O *Strain* Global Longitudinal (SGL) é um parâmetro utilizado na avaliação da função sistólica global do ventrículo esquerdo através do ecocardiograma, sendo parâmetro que avalia a presença de acometimento miocárdico incipiente. O presente estudo tem como objetivo avaliar o papel do SGL do ventrículo esquerdo no diagnóstico do comprometimento cardíaco em uma série de pacientes obesos com MASLD. Para tanto, foram incluídos, prospectivamente, 92 pacientes com mais de 18 anos, com obesidade e indicação de cirurgia bariátrica. Em todos foi realizada biópsia hepática no transoperatório da cirurgia sendo os pacientes classificados em quatro grupos: sem MASLD; com esteatose, sem sinais de inflamação ou fibrose; com esteatohepatite sem fibrose e com esteatohepatite com fibrose. Previamente a cirurgia foi realizado ecocardiograma transtorácico, com a avaliação do SGL do ventrículo esquerdo realizada pelo método de *Speckle Tracking*. Através do ecocardiograma transtorácico, 4,3% dos pacientes apresentaram disfunção diastólica, 1,1% disfunção sistólica e 2,2% redução do SGL. Observou-se maior espessura de septo e parede posterior do ventrículo

esquerdo nos grupos esteatohepatite com e sem fibrose em relação ao grupo sem MASLD ($p= 0,04$ e $0,017$, respectivamente). Embora a maioria dos pacientes tenha apresentado valores dentro da normalidade, o SGL foi significativamente menor no grupo esteatohepatite com fibrose em relação aos pacientes com esteatose e aos sem MASLD ($P=0,011$), sendo de $23,6$ o valor de corte com melhor acurácia para detectar a presença de comprometimento miocárdio incipiente. Em conclusão, o SGL do ventrículo esquerdo foi significativamente menor no grupo de pacientes com esteatohepatite, sendo a única variável associada de forma independente à presença de inflamação e fibrose, podendo se mostrar útil no diagnóstico precoce de comprometimento cardíaco em pacientes obesos com MASLD.

Palavras-chave: MASLD: Doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica, Doença cardiovascular, Ecocardiograma, *Strain* global longitudinal do ventrículo esquerdo

ABSTRACT

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is an independent risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. However, it is complex and challenging to distinguish the effects of each individual cardiometabolic risk factor in these patients. It is important to emphasize that cardiovascular disease is the leading cause of mortality in patients with MASLD. In this context, transthoracic echocardiogram (TTE) is a very important modality in evaluation of this condition, as several studies have shown an association between liver disease and both systolic and diastolic dysfunction. Global Longitudinal Strain (GLS) is an echocardiographic parameter used to assess global left ventricular systolic function, serving as an indicator of early myocardial impairment. This study aims to evaluate the role of GLS in diagnosing cardiac compromise in a series of obese patients with MASLD. Accordingly, our study prospectively included 92 patients over 18 years of age, diagnosed with obesity and indicated for bariatric surgery. All patients underwent liver biopsy during the surgical procedure and were classified into four groups: without MASLD; with steatosis without signs of inflammation or fibrosis; with steatohepatitis without fibrosis; and with steatohepatitis with fibrosis. TTE was performed before bariatric surgery, and GLS of the left ventricle was assessed using the Speckle Tracking method. Through TTE, 4.3% of patients exhibited diastolic dysfunction, 1.1% had systolic dysfunction, and 2.2% showed a reduction in GLS. Increased septal and posterior wall thickness of the left ventricle was observed in both the steatohepatitis with and without fibrosis groups compared to the group without MASLD ($p=0.04$ and 0.017 , respectively). Although most patients had values within

the normal range, GLS was significantly lower in the steatohepatitis with fibrosis group compared to the steatosis and non-MASLD groups ($p=0.011$), with a cutoff value of 23.6 showing the best accuracy for detecting the presence of early myocardial impairment. In conclusion, GLS of the left ventricle was significantly lower in the steatohepatitis group, being the only variable independently associated with the presence of inflammation and fibrosis, thus potentially proving useful in the early diagnosis of cardiac impairment in obese patients with MASLD.

Keywords: Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), Cardiovascular disease, Transthoracic Echocardiogram (TTE), Global Longitudinal Strain (GLS)

LISTA ABREVIATURAS E SIGLAS:

- A-Velocidade diastólica final do fluxo mitral a'-
Velocidade diastólica final do anel septal AE-
Átrio Esquerdo
- ALD- Doença Hepática Alcoólica
- ALT- Alanina aminotransferase
- ASCVD: Escore de risco Doença Cardiovascular Aterosclerótica
- AST- Aspartato aminotransferase
- AVC- Acidente Vascular Cerebral
- BAV- Bloqueio Atrioventricular
- BCC- Bloqueadores dos Canais de Cálcio
- BDAS- Bloqueio Divisional Anterossuperior
- BRA- Bloqueadores de Receptores da Angiotensina II
- BRD- Bloqueio de Ramo Direito
- CDI- Cardiodesfibrilador Implantável
- CHC- Carcinoma Hepatocelular
- CKD- epi- equação Colaboração em Epidemiologia da Doença Renal Crônica (CKD-
EPI)
- CT- Colesterol Total
- DRC- Doença Renal Crônica
- DDVE- Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo
- DSVE- Diâmetro Sistólico do Ventrículo Esquerdo
- DCV- Doença Cardiovascular

DM2- Diabetes Mellitus tipo 2

E- Onda inicial do fluxo mitral durante a diástole

E/ e' – razão entre a velocidade diastólica precoce do fluxo mitral convencional (E) e a velocidade diastólica precoce do anel mitral ao Doppler tecidual (e')

EH- Esteatose Hepática

EMI- Espessamento médio-intimal

ESV- Extrassístole Supraventricular

EV- Extrassístole Ventricular

FA- Fibrilação Atrial

FC- Frequência Cardíaca

FE- Fração de ejeção

FEVE- Fração de ejeção do Ventrículo esquerdo

FV- Fibrilação Ventricular

GH- Hormônio do crescimento

HD- Hemodiálise

Hba1c- Hemoglobina Glicada

HDL- Lipoproteína de alta densidade

HR- *Hazard ratio*

IAMCSST- Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnivelamento do segmento ST

IC- Insuficiência Cardíaca

IECA- Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA)

ICC- Insuficiência Cardíaca Congestiva

ICFEP- Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

IMC- Índice de Massa Corporal

LDL- Lipoproteína de baixa densidade

MASH- Esteatohepatite associada à disfunção metabólica

MAPA- Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

MASL- Esteatose hepática associada a disfunção metabólica

MASLD- Doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica

MetALD- Doença Hepática Esteatótica associada a Disfunção Metabólica e consumo de álcool

MP- Marcapasso

MRPA- Monitorização Residencial da Pressão Arterial

NAFLD- Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

NASH- Esteatohepatite não alcoólica

PA- Pressão Arterial

PAD- Pressão Arterial Diastólica

PAS- Pressão Arterial Sistólica

PPT- Probabilidade Pré Teste

QT- Intervalo entre o início da onda Q até o final da onda T no eletrocardiograma

QTC- Intervalo QT corrigido pela Frequência Cardíaca

S- Septo

SAE- Sobrecarga Atrial Esquerda

SAD- Sobrecarga Atrial Direita

SAHOS- Síndrome da Apnéia-Hipopnéia Obstrutiva do Sono

SGL- Strain Global Longitudinal

SLD- Doença Hepática Esteatótica

SM- Síndrome Metabólica

SVE- Sobrecarga Ventricular Esquerda

TCE- Tronco da Coronária Esquerda

TG- Triglicerídeos

TTOG- Teste de Tolerância Oral a Glicose

TV- Taquicardia Ventricular

VD- Ventrículo Direito

VDVE indexado- Volume Diastólico do ventrículo esquerdo indexado pela Superfície Corporal (ml/cm²)

VE- Ventrículo Esquerdo

VSVE indexado- Volume Sistólico do ventrículo esquerdo indexado pela Superfície Corporal (ml/cm²)

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 DOENÇA HEPÁTICA ESTEATÓTICA ASSOCIADA À DISFUNÇÃO METABÓLICA:

1.1.1 Definição e nova nomenclatura:

A Doença Hepática Esteatótica Associada à Disfunção Metabólica (MASLD), inicialmente denominada como Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (NAFLD), caracteriza os indivíduos, que na histologia hepática, apresentam 5% ou mais de hepatócitos com esteatose macro vesicular, na ausência de outras causas prontamente identificadas de esteatose (medicamentos, doenças monogênicas, desnutrição...), com pouca ou nenhuma ingestão de álcool (definida como < 20 g/dia em mulheres e <30 g/dia em homens). O espectro da NAFLD compreendia três estágios: esteatose hepática (EH), caracterizada por esteatose hepática macro vesicular que pode estar associada a presença de inflamação leve; a esteatohepatite não alcoólica (NASH), que caracteriza-se adicionalmente pela presença de inflamação e lesão celular (balonização), com ou sem a presença de fibrose e, finalmente, a cirrose, que se caracteriza por bandas de septos fibrosos levando à formação de nódulos, sendo que as características anteriores de NASH podem não estar mais visíveis na biópsia hepática(1).

Nos últimos anos houve um debate sobre a mudança da nomenclatura da NAFLD, baseado na perspectiva das limitações que os termos NAFLD e NASH traziam, principalmente no uso de uma linguagem potencialmente estigmatizante e de definições confusas sobre o real perfil dos pacientes incluídos em seu espectro. Sempre se considerou que o termo “não alcoólica” não capturou com precisão a etiologia da doença e o termo “gordurosa” foi considerado estigmatizante por alguns. Além disso, existem indivíduos com fatores de risco para NAFLD, como diabetes mellitus (DM2), que consomem álcool em uma quantidade maior do que os limiares, relativamente rígidos, usados para definir a natureza não alcoólica da doença e que,

por isso, não eram reconhecidos pela nomenclatura existente e acabavam sendo excluídos de estudos clínicos realizados (2, 3).

Em fevereiro de 2020, uma nova nomenclatura foi proposta através de um consenso de especialistas, alterando a nomenclatura da NAFLD para Doença Hepática Gordurosa Associada a Disfunção Metabólica (MAFLD). Segundo os especialistas, o diagnóstico deve ser dado tendo como base a presença de disfunção metabólica e não a ausência de outras condições. Uma referência ao consumo de álcool não foi incluída inicialmente nos critérios diagnósticos, pois pacientes com MAFLD que apresentam contribuição da ingestão de álcool para a doença hepática representam um grande e importante grupo que requerem maior investigação e caracterização(4).

Recentemente, em junho de 2023, foi publicado um novo consenso sobre as mudanças da nomenclatura e dos critérios diagnósticos para a doença. Um esforço conjunto foi realizado entre a Associação Americana para o Estudo das Doenças Hepáticas (AASLD), a Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL), a Associação Latino Americana para o Estudo do Fígado (ALEH), profissionais acadêmicos de todo o mundo (hepatologistas, gastroenterologistas, pediatras, endocrinologistas, patologistas, especialistas em saúde pública e obesidade) juntamente com representantes da indústria, organizações de defesa dos pacientes portadores da doença para desenvolver esse consenso, utilizando o método Delphi modificado (3). Assim, foi definida uma nova nomenclatura.

O termo MASLD substitui o antigo termo NAFLD e está incorporado na nova definição de consenso de doença hepática esteatótica (SLD), compreendendo diferentes condições: esteatose hepática isolada - esteatose hepática associada a disfunção metabólica (MASL); esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (MASH), bem como fibrose e cirrose.

MASLD é definida como a presença de excesso de armazenamento de triglicerídeos no fígado na presença de pelo menos um fator de risco cardiometabólico(5):

- Sobrepeso ou Obesidade: Índice de massa corporal (IMC): $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ($\geq 23 \text{ kg/m}^2$ em pessoas de etnia asiática); circunferência abdominal: $\geq 94 \text{ cm}$

em homens e ≥ 80 cm em mulheres (europeus); ≥ 90 cm em homens e ≥ 80 cm em mulheres (sul-asiáticos e chineses); ≥ 85 cm em homens e ≥ 90 cm em mulheres (japoneses).

- Pré-diabetes ou Diabetes tipo 2 (DM2): Pré-diabetes: hemoglobina glicada (HbA1c) de 5.7-6.4% ou glicemia de jejum de 100-125 mg/dl ou glicose plasmática 2 horas após o teste de tolerância à glicose (TTOG) 140-199 mg/dl. Diabetes Tipo 2: HbA1c $\geq 6.5\%$ ou glicose plasmática em jejum ≥ 126 mg/dl ou glicose plasmática em 2 horas durante o TTOG ≥ 200 mg/dl ou tratamento para DM2.
- Hipertrigliceridemia: Triglicerídeos plasmáticos ≥ 150 mg/dl ou tratamento para dislipidemia
- HDL-colesterol baixo: ≤ 39 mg/dl em homens e ≤ 50 mg/dl em mulheres ou tratamento para dislipidemia
- Pressão arterial alta: $\geq 130/85$ mmHg ou tratamento para hipertensão.

Uma nova categoria, fora da MASLD isolada, denominada MetALD (doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica e consumo de álcool), foi criada para descrever aqueles com MASLD que consomem maiores quantidades de álcool por semana (140 a 350 g/semana e 210 a 420 g/semana para mulheres e homens, respectivamente). A introdução da subcategoria MetALD permite gerar novos conhecimentos sobre um grupo de pacientes com fatores de risco cardiometabólicos e relacionados ao consumo de álcool coexistente. Essa categoria descreve um espectro ou *continuum*, no qual a contribuição da MASLD ou da doença hepática alcoólica (ALD) irá variar.

A ALD é uma doença hepática distinta (da qual a esteatose é uma das características) e, portanto, categorizada sob o guarda-chuva da SLD. Deve ser considerada em casos de consumo de álcool superior a 50 e 60 g por dia em mulheres e homens, respectivamente, independentemente de sua associação com fatores cardiometabólicos(5).

É importante destacar que a manutenção da definição clínica de esteatohepatite garante a validade de dados anteriores de ensaios clínicos e estudos de descoberta de biomarcadores de pacientes com NASH para serem

generalizáveis a indivíduos classificados como MASH sob a nova nomenclatura, sem impedir a eficiência da pesquisa. A nova nomenclatura permite caracterizar melhor a gravidade da fibrose, como por exemplo “MASH com fibrose estágio 3” e não foge das definições anteriores para esteatohepatite e seus estágios. O diagnóstico de MASLD ou MASH com fibrose avançada/ cirrose quando a esteatose não estiver presente será baseado em critérios existentes para cirrose por NASH, o que também se aplica a pacientes com MetALD ou ALD com fibrose avançada que podem não ter esteatose, mas ainda assim apresentam SLD como nomenclatura abrangente, refletindo o mecanismo da injúria(3).

Também foram consideradas a esteatose hepática de causas secundárias, como aquelas relacionadas ao uso de medicamentos; doenças monogênicas (a deficiência de lipase ácida lisossômica (LAL-D), hipobetalipoproteinemia, doença de Wilson, erros inatos do metabolismo); miscelânea (hepatite C, desnutrição, doença celíaca). Finalmente poderíamos referir a esteatose hepática criptogênica, onde não são observadas condições metabólicas a justificar o quadro, não havendo causa definida para SLD.

A partir dessa nova nomenclatura, o espectro da MASLD engloba a presença de esteatose, MASH, cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC). Embora o CHC possa se desenvolver em pacientes com MASLD não cirróticos, a cirrose continua sendo seu principal fator de risco(5).

1.1.2 Epidemiologia:

A MASLD tem se tornado a doença hepática crônica mais comum, e sua prevalência vem crescendo no mundo. É um problema público de saúde pública global e uma das principais causas de morbimortalidade relacionadas ao fígado (6).

Entre 1990 e 2015, a prevalência global da MASLD era de 25%, sendo a causa mais comum de hepatopatia crônica(6). Porém, recente metanálise publicada em 2022 mostra que essa prevalência aumentou cerca de 50%, de 25,26% no período de 1990 a 2006 para 38% entre 2016 à 2019. Em paralelo, a MASH, a forma

mais ativa da MASLD está se tornando uma das principais causas de cirrose (e suas complicações), CHC e morte relacionada ao fígado(7). Os continentes com maior número de pacientes com MASLD são: América Latina (44,37%), Oriente Médio e Norte da África (36,53%), Sul da Ásia (33,83%), Sudeste Asiático (33,07%), América do Norte (31,20%), Leste da Ásia (29,71%), Ásia-Pacífico (28,02%) e Europa Ocidental (25,10%). Entre a população com MASLD, a mortalidade encontrada por 1000 pessoas/ano foi de: 17,05 por todas as causas; 5,54 por doença cardiovascular; 4,21 por câncer extra-hepático e 1,75 relacionada a doença hepática (8).

É de se destacar que a despeito do aumento global da incidência e prevalência da MASLD, existem diferenças geográficas importantes destes índices, atribuídas a fatores variados (9-23), cuja análise foge do escopo desta revisão. No entanto há que se destacar o aumento da obesidade em crianças, quase 20% das crianças de 2 a 19 anos estavam obesas em um estudo recente (19), e estima-se que pelo menos um quarto delas poderá desenvolver MASLD (20).

Uma revisão sistemática recente, publicada em 2023, mostrou que ainda é desconhecida a prevalência global exata da MASLD. Neste estudo, com cerca de 101 mil pacientes, a relevância encontrada de MASLD na população com sobrepeso foi de 69,9 %; com esteatose em 42,5% e MASH em 33,5%. Na população obesa, dados semelhantes foram encontrados (75,27%, 43,05% e 33,67%, respectivamente). A prevalência de MASLD na população com sobrepeso foi mais alta na região das Américas (75,34%). Já a presença de fibrose clinicamente significativa (estágios F2–4) foi de 20,27% em indivíduos com sobrepeso e de 21,60% nos pacientes obesos. A prevalência de fibrose avançada (F3-4) foi menor; 6,65% nos indivíduos com sobrepeso e 6,85% nos indivíduos obesos com MASLD (24).

A cirrose por MASLD é atualmente a principal causa de CHC(25-27), com perspectiva de crescimento significativo nas próximas décadas (até 130% em 2030)(28). Uma revisão sistemática e metanálise de 470 mil pacientes de 18 estudos realizados entre 1950 até 2020, que reportaram a incidência de CHC em

pacientes com MASLD, mostrou uma taxa de incidência de 3,78 casos por 100 pessoas/ano em pacientes com cirrose, semelhante à incidência relatada em casos de cirrose por outras etiologias(29). Por outro lado, a incidência de CHC em pacientes com MASLD sem cirrose foi de 0,03 casos por 100 pessoas/ano o que, mesmo levando em conta a heterogeneidade da amostra (incluiu pacientes com esteatose simples até pacientes com fibrose em uma única categoria), contrasta com estudos anteriores como o de Piscaglia et al(30), que evidenciou que até 50% dos casos de CHC ocorriam em pacientes com MASLD sem cirrose.

De maneira interessante, o primeiro estudo prospectivo sobre a etiologia do CHC na América Latina, publicado em 2010, já mostrava uma prevalência considerável de cirrose criptogênica (14.6%) e, embora menos expressiva, de cirrose causada por MASLD (4,6%) (31). Embora algumas séries de caso de CHC na época já descrevessem os pacientes com cirrose criptogênica com características sugestivas de síndrome metabólica (SM) (obesidade e DM2 em até 58-88% dos casos, respectivamente)(32, 33), os participantes desse estudo não tinham informações descritas sobre esta síndrome. Ainda no contexto latinoamericano, uma coorte retrospectiva de 1336 pacientes com CHC entre abril de 2005 a maio de 2015, evidenciou a MASLD como 4º fator de risco mais comum, estando a doença presente em 9% dos casos (34).

Entre 2019 e 2021, outra coorte retrospectiva de 339 pacientes com CHC da América do Sul mostrou um resultado ainda mais expressivo, com relação a prevalência crescente da MASLD, uma vez que em 37% dos pacientes foi considerado o fator de risco mais comum para CHC. Esse crescimento de 4 vezes (9% para 37%) indica um aumento importante do CHC associado a MASLD (35).

Em consonância a esses dados, como resultado da pandemia de obesidade, a MASLD está aumentando nos Estados Unidos e na Europa e rapidamente se tornando uma das causas mais comuns de transplante de fígado, o que reforça a sua contribuição na morbimortalidade relacionada ao fígado(36). A incidência de CHC associada a MASLD vem aumentando cerca de 9% ao ano nos EUA (9, 10, 12-15, 18, 21-23, 37-40).

A prevalência e gravidade da MASLD é maior em pacientes diabéticos (ao redor de 56%), com uma prevalência estimada de MASH de 37%(41). O risco de desenvolver cirrose e CHC é duas vezes maior em relação aos não diabéticos (42, 43). Nos pacientes com síndrome metabólica (SM), essa prevalência é ainda maior, podendo superar 70%, com cerca de 7% dos pacientes com fibrose avançada. Apesar da relação robusta na literatura entre a maior prevalência de MASLD e obesidade e DM2, é preciso ressaltar que o aumento das taxas de mortalidade padronizadas por idade para CHC por MASLD de 2010 a 2019 foi mais proeminente nas populações de países com índice de desenvolvimento humano (IDH) médio, seguido por países de IDH médio-alto e alto. A melhora no status socioeconômico em regiões com IDH baixo ou médio está fortemente associada ao acesso a dietas não saudáveis. A presença de MASLD tem uma relação independente com uma dieta rica em açúcar e frutose. Enquanto isso, a dieta mediterrânea tem sido adotada como uma das intervenções para prevenir ou tratar a MASLD em algumas regiões(7).

Em suma, a MASLD é comumente observada em aproximadamente um terço da população mundial, e sua prevalência geral está aumentando na maioria dos países, juntamente com a obesidade e o DM2. A prevalência e a gravidade da MASLD são muito mais elevadas em pessoas que apresentam fatores de risco cardiometabólico clássicos. Portanto, talvez esse grupo de pacientes possa ser o foco de *screening* para detecção da presença de fibrose. Devido ao aumento dos casos de MASLD, a prevalência de cirrose e suas complicações também está crescendo e será cerca de duas vezes maior em 2030 do que em 2016. Porém, todas essas estimativas derivam principalmente de estudos epidemiológicos com desenhos e populações heterogêneos e, portanto, medidas devem ser implementadas para padronizar o desenho dos estudos e aprimorar a comparabilidade dos dados (7).

1.1.3 Epidemiologia da Doença Cardiovascular (DCV) e MASLD:

O risco cardiovascular elevado em pacientes com MASLD está bem estabelecido na literatura e é atribuído à fisiopatologia compartilhada entre MASLD, DM2, HAS, dislipidemia e SM (44). No entanto, estudos indicam que a doença hepática é um fator de risco independente para morbidade e mortalidade cardiovascular (45).

Dados do estudo *Framingham* mostraram que, em comparação aos pacientes saudáveis, os pacientes com MASLD apresentaram incidência mais elevada de HAS e DM2. De maneira semelhante, os pacientes com outros fatores de risco cardiometabólicos, incluindo HAS, foram significativamente mais propensos a apresentar MASLD (44, 46). A prevalência de HAS varia entre 40 a 70% nesses pacientes. Além disso, evidências mostram que a MASLD traz maior risco ao paciente de desenvolver pré-hipertensão (ou seja, pressão arterial sistólica entre 120 e 139 mmHg e pressão arterial diastólica entre 80 e 89 mmHg) (47, 48). Estudos prospectivos na França e Alemanha mostraram ao longo de 9 e 5 anos, respectivamente, risco 2 a 3 vezes maior de desenvolver HAS em pacientes com MASLD (49, 50). A incidência de HAS pode variar de 6,5/100 pessoas/ano nas fases iniciais da MASLD até 14/100 pessoas/ano nos pacientes com cirrose (51). Além disso, tem sido associada à progressão da fibrose nesses pacientes (52).

É complexo e desafiador distinguir os efeitos de cada fator de risco cardiometabólico individual nesses pacientes. A aterosclerose subclínica pode estar acentuada em pacientes com MASLD. Uma metanálise de 27 estudos demonstrou associação significativa entre a doença hepática, diagnosticada por imagem ou biópsia, com aterosclerose subclínica (aumento da espessura médiointimal carotídea e disfunção da dilatação fluxo mediada) (53). Essa associação é, em teoria, independente de outros fatores de risco cardiometabólicos e características da SM, mas essa relação ainda não é demonstrada por todos os estudos. Estudo de grande escala com a população coreana mostrou escore de cálcio coronariano em pacientes com MASLD significativamente maior. O risco de formação de placas ateroscleróticas foi considerado 20% maior, mesmo ajustado para os demais fatores

de risco (54). Outro estudo, o RISC, mostrou que mesmo em pessoas “saudáveis”, a propensão de desenvolver aterosclerose carotídea precoce é aumentada em caso de esteatose hepática (55). Por outro lado, a doença coronariana, cerebrovascular e vascular periférica foram significativamente mais prevalentes em pacientes com MASLD em comparação com pacientes sem doença hepática, independentemente dos demais fatores de risco(56).

A alta prevalência de aterosclerose na MASLD leva a um aumento significativo de eventos cardiovasculares, aproximadamente duas vezes maior em relação à população geral. Um grande estudo prospectivo em pacientes com e sem MASLD demonstrou a doença cardiovascular (DCV) como a principal causa de morte no primeiro grupo, 36% do total(57). A MASLD apresenta também maior aterosclerose coronariana de alto risco, com desfechos piores(58). Em um interessante estudo com 360 pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST), a mortalidade intra-hospitalar e ao longo de 3 anos foi maior em pacientes com MASLD, em comparação ao grupo controle(59).

Uma meta-análise com mais de 30 mil pacientes, acompanhados por 7 anos evidenciou um risco 1,64 vezes maior de eventos cardiovasculares fatais ou não fatais em pacientes com MASLD em relação ao grupo controle(60). Na população de MASLD, a coexistência do DM2 duplica esse risco(61). Outra meta-análise com 34 estudos revelou que pacientes com MASLD têm mais chance de desenvolver doença arterial coronariana e hipertensão, e que a EHNA está associada a risco elevado de eventos cardiovasculares(62). A gravidade histológica da MASLD parece influenciar esse risco cardiovascular(63). Mantovani et al(64) através de uma extensa metanálise com 5,8 milhões de pessoas de meia-idade de diferentes países mostraram, durante um acompanhamento mediano de 6,9 anos, um risco relativo agrupado de 1,45 para eventos cardiovasculares associados à MASLD. O risco aumenta à medida que a doença hepática progride, principalmente entre aqueles que apresentam MASH com estágios avançados de fibrose, e mantém sua significância mesmo quando ajustado para a presença dos demais fatores cardiometabólicos. Uma grande coorte da Suécia com 10 mil pacientes com

diagnóstico anatomopatológico de MASLD, mediana de seguimento de 13,6 anos, apresentou maior incidência de eventos cardiovasculares maiores (cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral -AVC- e mortalidade cardiovascular) em doentes com MASLD em relação ao grupo controle(65).

Embora a cirrose seja um determinante importante para morte relacionada a disfunção hepática, a presença de fibrose se associa a riscos maiores de DCV. A associação entre DCV e cirrose eventualmente parece incerta e é influenciada, em alguns estudos, pela dúvida gerada pelos códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID). Em um estudo prospectivo multicêntrico com pacientes que realizaram biópsia hepática, a incidência de DCV foi mais acentuada em casos de pacientes com fibrose estágio F3. Já na cirrose, houve uma incidência muito alta de eventos relacionados ao fígado (66). Em um seguimento clínico de 14 anos, a presença de fibrose hepática aumentou em 70% o risco de mortalidade por eventos cardiovasculares(67).

Existem evidências epidemiológicas significativas de que a MASLD não apenas pode acelerar a aterosclerose coronariana, mas afetar outras estruturas do coração: aumenta o risco de disfunção diastólica e hipertrofia do ventrículo esquerdo, calcificação das válvulas cardíacas e arritmias, principalmente fibrilação atrial permanente(45). Evidências recentes mostram associação entre MASLD com doenças valvares (esclerose valvar aórtica, calcificação do anel mitral) que podem contribuir para o desenvolvimento de hipertrofia do ventrículo esquerdo e insuficiência cardíaca(68).

Uma meta-análise com 11 estudos de coorte longitudinal, envolvendo mais de 11 milhões de pessoas de meia-idade, mostrou que a MASLD está associada a um risco 1,5 vezes maior de insuficiência cardíaca a longo prazo, independentemente da presença de HAS, DM2 e outros fatores de risco cardiometabólicos(69). Esses achados confirmaram-se através de duas coortes de aproximadamente 174.000 pacientes ambulatoriais com e sem MASLD (70). A associação da doença hepática com arritmias ventriculares (taquicardia ventricular não sustentada e extrassístoles ventriculares) é evidenciada em um estudo

retrospectivo através da utilização de Holter de 24h (71), mas por ser menos documentada necessita ser mais estudada.

Os pacientes com cirrose podem apresentar cardiomiopatia em 30-70% dos casos (72), o que é um dado muito importante, considerando que até 30% dos pacientes com MASLD podem desenvolver fibrose avançada e eventualmente cirrose (73, 74). Além disso, esses pacientes costumam apresentar maior risco cardiovascular em relação aos pacientes com cirrose por álcool (75). A cardiomiopatia apresenta-se clinicamente com disfunção contrátil, disfunção diastólica, circulação hiperdinâmica, dissincronia eletromecânica (como prolongamento do intervalo QT) e com sintomas como dispneia, edema e redução da capacidade funcional (76).

Por outro lado, embora a associação entre MASLD e AVC seja descrita na literatura, as evidências até o momento são controversas (44). Uma metanálise recente estimou a prevalência de AVC de 5,04% em indivíduos com MASLD, significativamente maior em comparação aos pacientes sem a doença hepática, com um aumento gradual conforme o grau da esteatose(77). A incidência de AVC isquêmico também foi maior em pacientes com MASLD em um estudo longitudinal, com *Hazard Ratio* (HR) de 1,21 ao longo de 10 anos(78), com a doença hepática sendo considerada um possível fator de risco independente para a gravidade e progressão das lesões cerebrovasculares(79). No entanto, em outra meta-análise que inclui 20 estudos observacionais com mais de 17 milhões de indivíduos, foi encontrada apenas uma susceptibilidade leve ao AVC, com uma razão de chances (OR) de 1,18, e uma baixa associação com a fibrose hepática(80). Um grande estudo europeu com 18 milhões de indivíduos não mostrou associação entre a MASLD e AVC (isquêmico ou não especificado) após o ajuste para outros fatores de risco cardiometabólicos(81). A etiologia complexa e heterogênea das doenças cerebrovasculares pode parcialmente explicar esses resultados opostos. Assim, em um estudo que avaliou os subtipos de AVCs, apenas os causados por aterosclerose arterial extensa e oclusão de pequenos vasos foram associados a presença de MASLD(82). Embora a associação entre essa doença hepática e a doença cerebrovascular sofra influência de outras comorbidades metabólicas, a doença

hepática pode ser considerada um fator de risco adicional para DCV aterosclerótica de grandes vasos, o que aumenta a suscetibilidade de desenvolver doença cerebrovascular(44).

Em resumo, as evidências presentes mostram que a MASLD está associada com um risco aumentado de DCV e eventos cardiovasculares. Os pacientes com estágios mais avançados da doença hepática (MASH e / ou fibrose avançada F3-F4) e pacientes que também têm DM2 podem ser considerados mais propensos a esse risco. A esteatose hepática por si só, nos estágios mais leves, não parece ter associação com uma maior mortalidade cardiovascular. Esse aumento da mortalidade na população com MASLD parece ser impulsionado pela inflamação sistêmica e por complicações relacionadas estágios de fibrose hepática avançada(83-85).

Além das eventuais complicações cardiovasculares é importante destacar a presença de outras comorbidades que podem ocorrer em pacientes com MASLD. A presença de síndrome da apneia e hipopnéia obstrutiva do sono (SAHOS) também está associada a pacientes com MASLD. Vários estudos sugerem correlação da SAHOS com a pior gravidade histológica da doença hepática(1). Além disso, a MASLD, especialmente na presença de fibrose, está associada a um risco aumentado de doença renal crônica (DRC). Em uma grande meta-análise envolvendo 1.222.032 indivíduos, o risco de incidência de doença renal crônica em estágio ≥ 3 foi 1,45 vezes maior em indivíduos com MASLD, independentemente de outros fatores demográficos e relacionados à DRC (86). Em pacientes com síndrome dos ovários policísticos (SOP), maiores taxas de MASLD também são observadas (1).

1.2 DOENÇA CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM MASLD:

1.2.1 Fisiopatologia:

A MASLD é uma condição que afeta múltiplos sistemas. A RI e os distúrbios metabólicos associados desempenham um papel na fisiopatologia compartilhada que interfere não só no desenvolvimento da doença hepática, mas também de complicações extra-hepáticas, como as doenças cardiovasculares, DM2, doença renal crônica e certos tipos de câncer extra-hepáticos. Nesse contexto, é difícil abordar a fisiopatologia da doença hepática de maneira dissociada ao envolvimento multissistêmico(45).

Muitos estudos têm demonstrado uma associação entre o desenvolvimento de MASLD e uma dieta inadequada, sedentarismo e tabagismo. O tipo de gordura consumida desempenha um papel no desenvolvimento da MASH, com maior risco associado ao consumo de gordura saturada versus insaturada. Por outro lado, a adesão a uma dieta de alta qualidade, como a dieta mediterrânea ou medidas dietéticas para controle da HAS foram associadas a menor chance de desenvolver MASLD (87-90). Na fisiopatologia da MASLD podemos considerar o efluxo de ácidos graxos acumulados em adipócitos, devido a RI nessas células. Este mecanismo não só contribui para a esteatose hepática, mas também para depósito de gordura em outros locais tais como pâncreas, rins, músculo esquelético, coração e parede arterial, levando a várias doenças crônicas, incluindo a aterosclerose(45).

O acúmulo de gorduras diretamente nas células endoteliais impulsiona o desenvolvimento da aterogênese (91). Além disso, o acúmulo de tecido adiposo epicárdico sobre as coronárias está associado ao ganho de peso e a MASLD. A ausência de uma barreira anatômica facilita a proximidade da comunicação direta com a parede arterial coronariana o que favorece esse processo de aterogênese (92).

Vários mecanismos genéticos e epigenéticos podem levar a inibição da sinalização dos receptores de insulina, afetando várias vias que regulam a sinalização da insulina (93, 94). Muitas alterações nas concentrações de diferentes

moléculas lipídicas, como ácidos graxos e ceramidas em indivíduos com obesidade e MASLD impactam na sinalização da insulina bem como na resposta inflamatória(95). A interação entre esses mecanismos diversos é responsável pelo início e gravidade da RI, gerando não só esteatose, como distúrbios metabólicos e inflamação sistêmica, o que também interfere na progressão temporal da doença aterosclerótica cardiovascular em indivíduos que experimentam ganho de peso.

A patogênese da esteatohepatite também envolve interações entre células do sistema imune e células parenquimatosas, que afetam não só o processo de esteatose como também a inflamação e a injúria e fibrose hepática (96). A inflamação sistêmica exacerbada intensifica o processo de agressão ao sistema hepático na MASLD e da mesma forma eleva o processo inflamatório sistêmico, o que acelera a formação, estabilização e calcificação de aterosclerose coronariana. Marcadores inflamatórios como proteína C reativa (PCR), lipoproteína A, inibidor do ativador de plasminogênio, homocisteína estão elevados em pacientes com MASLD e são associados com alto risco de DCV. Outras proteínas como as interleucinas (IL-8, IL-6, IL-1beta) e o TNF- alfa contribuem para o estímulo aterogênico e *status* inflamatório na SM. (97, 98). Em sua essência, os pacientes com MASLD apresentam uma ampla variabilidade de fatores de risco tradicionais para desenvolver DCV, vários graus de gravidade anatomopatológica da MASLD e múltiplos mecanismos proaterogênicos relacionados a RI (45, 94).

Existem outros mecanismos que podem contribuir para a MASLD e DCV, como a alteração da microbiota intestinal, os polimorfismos genéticos, disfunção endotelial, desregulação do metabolismo lipídico, hematopoiese clonal (99). O início da doença cardiovascular aterosclerótica e MASLD é semelhante, ambas começam com desregulação do metabolismo lipídico, levando ao acúmulo na região neointimal da artéria (DCV) e hepatócitos, o que provoca a acentuação das vias inflamatórias em ambas. Durante a aterosclerose, os leucócitos aderem na placa em desenvolvimento, onde secretam citocinas e quimiocinas adicionais, formando uma placa de ateroma. No fígado, os leucócitos da circulação se acumulam, levando a MASH (sem fibrose). Essas células imunológicas secretam fatores para ativar células produtoras de colágeno: células musculares lisas vasculares sintéticas

(VSMCs) na aterosclerose (placa estável) e células estreladas hepáticas células do fígado (MASH com fibrose). Os estágios mais avançados da doença estão associados a maior mortalidade. Na aterosclerose, as placas com núcleo necrótico grande e capas fibrosas finas são propensas à ruptura (placa instável), podendo provocar um evento cardiovascular ou neurovascular agudo. No fígado, fibrose excessiva e a morte celular leva a danos irreversíveis e cirrose (100-103).

Múltiplos polimorfismos genéticos podem estar associados com maior risco de desenvolver MASLD. Esses polimorfismos envolvem proteínas relacionadas ao metabolismo das gorduras, estresse oxidativo e fibrose hepática. Dentre eles, o I148M do PNPLA3 que prejudica a lipólise de triglicerídeos, TM6SF2 (que participa do metabolismo do colesterol) e MBOAT7 (influência no metabolismo de fosfolípides) tem associação com maior prevalência e gravidade da MASLD(104, 105). Ao encontro dessa relação, um estudo com análise de exoma realizado através da avaliação dos lipídios de mais de 300 mil pacientes, mostrou não só uma forte associação das variantes genéticas de PNPLA3 e TM6SF2 à MASLD e à progressão para MASH, cirrose e CHC, como também evidenciou que essas variantes estavam associadas a níveis mais baixos de triglicerídeos, LDLcolesterol e proteção contra doença arterial coronariana(106).

O papel da genética costuma ser mais aparente em indivíduos magros. Nos pacientes apenas com polimorfismos genéticos, sem outras causas para doença hepática, sem RI, com níveis normais ou baixos de lipoproteínas e ácidos graxos, o distúrbio metabólico é limitado ao fígado e o risco de doença cardiovascular e DM2 é significativamente menor (107, 108).

A interação do fígado com a microbiota intestinal vem sendo relatada na literatura com evidências crescentes como importante na fisiopatologia da MASLD. Essa interação se dá através do eixo intestino-fígado, onde dietas ricas em gordura e frutose alteram a motilidade intestinal, induzindo desequilíbrios na microbiota, como o crescimento excessivo de bactérias, o que prejudica a barreira intestinal e aumenta a permeabilidade aos subprodutos do metabolismo das bactérias e componentes microbianos. A endotoxemia resultante é capaz de ativar vias inflamatórias e contribuir para um estado inflamatório levando a lesão hepática e

fibrose(109, 110). Uma dieta rica em carnes vermelhas e produtos lácteos tem um impacto mais pronunciado nos resultados de doenças cardiovasculares por meio da microbiota intestinal (111, 112). Esse tipo de dieta é particularmente rica em L-carnitina, que é convertida por microorganismos intestinais em trimetilamina (TMA) e, em seguida, metabolizada no fígado para TMA N-óxido (TMAO). Os níveis circulantes de TMAO têm sido associados a eventos cardiovasculares fatais e não fatais, com níveis marcadamente aumentados em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico(113, 114). Em pacientes com DCV e MASLD, a desregulação da microbiota intestinal bacteriana pode ser um fator crucial que contribui para a gravidade da disfunção metabólica(99, 115, 116).

Pacientes com MASLD e DCV apresentam disfunção endotelial, caracterizada pelo comprometimento da vasodilatação e aumento de biomarcadores circulantes de ativação endotelial, o que interfere na homeostase vascular. O estresse oxidativo, que é bastante característico de pacientes com MASLD, também altera a função endotelial e aumenta o risco de DCV. A desregulação do metabolismo lipídico, com níveis anormais de lípidos circulantes é comum em pacientes com MASLD e aterosclerose. Nesse grupo de pacientes, os níveis de VLDL podem estar diminuídos, o que aumenta o risco de aterosclerose. Além disso, o aumento de lipoproteínas ricas em triglicerídeos está associado a lesões coronarianas calcificadas e não calcificadas(99, 117).

O risco elevado de desenvolver aterosclerose pode ser explicado também devido a um desequilíbrio da cascata de coagulação, com efeito pró-coagulante: aumento dos níveis dos fatores VIII, IX, XI e XII, das concentrações circulantes de fibrinogênio, fator von Willebrand e inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI1). Ao mesmo tempo, observam-se reduções da antitrombina III e proteína C, que são importantes para a regulação da coagulação(118-120). Ao encontro desses aspectos da fisiopatologia, a doença arterial coronariana, estimada através do escore de cálcio coronariano (EC) está presente em 38 a 58% dos indivíduos com esteatose hepática, cerca de 8-12% mais frequente em relação aos indivíduos sem MASLD(121). Interessante estudo publicado por Ichikawa et al(122) avaliou 1944 pacientes com escore de cálcio coronariano de 0. Quatorze por cento desses

indivíduos tinham MASLD, que foi associada a uma maior incidência de aterosclerose coronariana em relação aos indivíduos sem a doença hepática. Além disso, o tempo para desenvolver aterosclerose coronariana em 25% da coorte foi 1,6 anos menor nos pacientes com MASLD em relação aos indivíduos sem doença hepática. Essa associação independente entre a SLD e a progressão do escore de cálcio coronariano não necessariamente afirma que há uma relação causal direta. Essa progressão pode ser causada por uma combinação de outros mecanismos (acúmulo de gordura saturada, lipídios oxidados, mediadores inflamatórios como TNF-alfa na parede arterial) que podem induzir tanto a aterosclerose como a calcificação vascular(123, 124). Apesar disso, as placas coronarianas de alto risco são duas vezes mais frequentes em pacientes com MASLD em relação aos indivíduos sem doença hepática(125).

De maneira surpreendente, estudo que utilizou análise de randomização mendeliana com pacientes europeus, não encontrou associação genética entre MASLD e o risco de desenvolver aterosclerose coronariana (avaliada pelo EC) e vice-versa. Apesar de ter incluído apenas pacientes da Europa, o estudo sugere que a associação entre as doenças hepática e coronariana relatada em estudos anteriores pode ter sido influenciada por outras comorbidades metabólicas e não por uma relação de causalidade direta(126).

Quando mudamos o foco para insuficiência cardíaca (IC), é importante citar um estudo com 308 participantes, que avaliou pacientes com e sem MASLD através da utilização de tomografia por emissão de pósitrons e mostrou uma diminuição da captação da glicose pelo miocárdio em pacientes com MASLD e fibrose hepática. Apesar das limitações do estudo, a alteração da captação da glicose correlacionou-se com disfunção diastólica subclínica, que esteve mais presente em indivíduos com fibrose hepática(127). A presença de gordura epicárdica, em consonância ao fenótipo de inflamação sistêmica nos pacientes com MASLD resulta em irregularidades do metabolismo energético do ventrículo esquerdo, com alterações estruturais do miocárdio (inflamação e fibrose ventricular) o que contribui para a disfunção diastólica e desenvolvimento de IC com fração de ejeção preservada(128, 129). Além disso, a RI pode estar associada à desregulação da ativação neuro-

humoral do sistema reninaangiotensina-aldosterona, ao aumento do PAI-1 (gerando disfunção da fibrinólise) e ao desenvolvimento de neuropatia autonômica cardíaca, o que por sua vez pode ser causa de disfunção sistólica e diastólica, além de disfunção endotelial (120, 130-132). A MASLD é um fator de risco importante para insuficiência cardíaca congestiva (ICC) com fração de ejeção reduzida, mesmo considerando a presença de obesidade e RI. A combinação com MASLD e ICC apresenta alto risco de mortalidade (133).

A associação entre a doença hepática e valvopatias existe, principalmente em pacientes com DM2 associado, porém os mecanismos exatos que explicam essa associação não são completamente conhecidos. Uma das hipóteses sugere que a hipertensão, aumento da rigidez arterial e a hiperuricemia podem contribuir para a progressão das valvopatias nesses pacientes. Outra hipótese sugere que a liberação de fatores proinflamatórios e profibrogênicos pelo fígado podem ter um papel no desenvolvimento de IC e valvopatias (134, 135).

A presença de fibrilação atrial (FA) também é comum, principalmente em pacientes com MASLD e DM2. A presença de obesidade, RI, desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, desenvolvimento de neuropatia autonômica cardíaca, alteração da fibrinólise, estado proinflamatório e oxidativo podem contribuir para essa relação e para a progressão da FA, assim como de outras arritmias mais graves: QT longo e bloqueio atrioventricular persistente (120, 130-132, 136, 137). A ação das citocinas provenientes tanto da circulação sistêmica quanto do tecido adiposo do pericárdio podem atuar nos canais iônicos resultando em aumento do intervalo QT(138).

A cardiomiopatia cirrótica é definida pela disfunção cardíaca que acompanha a cirrose e logo, casos avançados de MASLD, como citado anteriormente. Embora a fisiopatologia da cardiomiopatia cirrótica não seja totalmente compreendida, existem vários fatores que podem contribuir. Assim, a disfunção hepática leva ao prejuízo do metabolismo dos ácidos biliares que, quando aumentados, impactam negativamente na função miocárdica e no sistema de condução elétrica do coração. A hipertensão portal que permite a ocorrência de translocação bacteriana e que provoca o aumento de citocinas, como TNF, IL-6, IL-8, e óxido nítrico, os quais além

de uma ação inflamatória provocam vasodilatação arterial, gerando uma disfunção da circulação e um impacto negativo na função cardiovascular. Tudo isso provoca alterações estruturais cardíacas: hipertrofia celular, fibrose, alterações estruturais nos cardiomiócitos. A repercussão clínica dessas alterações pode ocorrer principalmente com a presença de disfunção sistólica, disfunção diastólica, aumento do átrio esquerdo, incompetência cronotrópica, prolongamento do intervalo QT, outras alterações eletrocardiográficas e aumento de biomarcadores (Pro BNP, troponina) (139).

Todos os componentes citados (fatores genéticos/epigenéticos, disfunção endotelial, dislipidemia/aterogênese, RI, coagulopatia/formação de placas, alteração da microbiota intestinal) fazem parte de uma fisiopatologia complexa e multifacetada que conecta a MASLD e a DCV(83).

1.2.2 Diagnóstico e avaliação de risco:

Pacientes com MASLD devem ser avaliados regularmente com vistas a avaliação das comorbidades (DM2, dislipidemia, HAS, doença renal, SAHOS, síndrome dos ovários policísticos e risco cardiovascular) (1).

Embora a presença de fibrose hepática esteja associada a um risco significativamente maior de eventos cardiovasculares, não existem até o momento ferramentas que permitam refinar a predição deste risco utilizando informações específicas da MASLD (140). O primeiro passo nessa avaliação é lembrar que a maioria dos pacientes costumam ser de meia idade, com exceção das mulheres, que costumam estar no período próximo da menopausa. Além da presença de MASLD, vários outros fatores aumentam o risco cardiovascular, podendo ser divididos em modificáveis e não modificáveis. Entre os não modificáveis, encontram-se: idade avançada, sexo masculino, história familiar de doença cardiovascular precoce, etnia (sul-asiática por exemplo), menopausa precoce (<40 anos). Já entre os modificáveis: tabagismo, uso de bebida alcoólicas, LDLcolesterol elevado, sedentarismo, hábitos dietéticos não saudáveis, obesidade, hipertensão, RI, dislipidemia aterogênica e DM2(141). Quando ocorre a associação desses

fatores de risco modificáveis com outras comorbidades como DRC, há uma ampliação do risco cardiovascular.(45).

Embora a presença de colesterol LDL elevado seja um fator de risco comum em indivíduos de meia-idade com ou sem a doença hepática, níveis elevados de colesterol LDL aumentam mais ainda o risco de DCV em pessoas com MASLD. Um tipo comum de dislipidemia nesses pacientes é o fenótipo mais aterogênico, caracterizado por elevados níveis de colesterol LDL com partículas pequenas e densas, baixos níveis de colesterol HDL e altos níveis de triglicerídeos. Mesmo com concentração de colesterol LDL normal em indivíduos com MASLD e dislipidemia aterogênica, o tratamento com estatinas pode reduzir o risco cardiovascular(45).

A maioria dos consensos de todo o mundo recomenda que indivíduos previamente hígidos (sem história de DCV, DRC e ou DM2) entre 40-75 anos sejam convidados para uma consulta médica de prevenção. Essa avaliação inclui além de uma estimativa do risco cardiovascular, a avaliação do consumo de álcool, atividade física, níveis de colesterol LDL, IMC, triagem para DM2 e DRC com avaliação da hemoglobina glicada e taxa de filtração glomerular (TFG). Existem diversas ferramentas que podem ser utilizadas para estimar o risco de doença cardiovascular, como o escore de *Framingham*, validado para pacientes com MASLD(142), além de outros como QRISK (Inglaterra e País de Gales), SCORE-2 (recomendado pela Sociedade Europeia de Cardiologia- ESC para até 70 anos)(143, 144), SCORE -2 OP (recomendado pela ESC para pessoas acima de 70 anos)(144, 145), “SCORE- 2 *Diabetes calculator*” (recomendado pela ESC para diabéticos)(146, 147), além de escores mais recentes como o “*American Heart Association Predicting Risk of Cardiovascular Disease EVENTS*” PREVENT (publicado pela *American Heart Association* em parceria com um grupo de pesquisa sobre doença renal)(45, 148).

Tendo como base o escore de *Framingham*, uma estimativa de risco menor do que 5 % de chances de evento cardiovascular em dez anos, o paciente pode ser considerado como de baixo risco cardiovascular; de 5-20% (homens) e 5-10% (mulheres) como de risco intermediário e maior do que 20% (homens)/ 10% (mulheres) de alto risco(149, 150). Indivíduos que apresentem fatores de risco

adicionais ou com escore de risco intermediário que não desejam iniciar o tratamento com estatinas podem se beneficiar de tomografia computadorizada de alta resolução das artérias coronárias para detectar cálcio. Esse exame ajuda a refinar o cálculo do risco cardiovascular e possivelmente intensificar ou não as medidas de prevenção. Um EC coronário ≥ 100 unidades Agatston indica um aumento no risco cardiovascular, enquanto um escore de 0 tranquiliza o paciente e o médico. Importante ressaltar que o EC não consegue fornecer uma informação direta sobre o total de carga aterosclerótica ou a importância das estenoses (144). Além disso, é possível estimar o risco de doença cardiovascular ao longo da vida para pacientes entre 20 e 59 anos(140).

Importante lembrar que quando as placas ateromatosas coronarianas provocam a obstrução de uma ou mais artérias epicárdicas, temos a presença de doença arterial coronária crônica (DAC). O espectro clínico é extenso e inclui desde pacientes portadores de isquemia assintomática até pacientes com angina estável e aqueles que desenvolvem infarto agudo do miocárdio. A avaliação diagnóstica é composta de um arsenal que inclui desde avaliação dos demais fatores de risco cardiovasculares (citados anteriormente), eletrocardiograma de repouso (que pode ser normal em até 50% dos casos), troponina ultrasensível e fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-Probnp), ecocardiograma transtorácico, até outros testes não invasivos para diagnóstico e estratificação do risco de DAC. O exame para o diagnóstico de DAC deve ser realizado conforme a probabilidade pré-teste (PPT), baseada classificação de Diamond-Forrester (que estima essa PPT conforme a idade, gênero e característica da dor) (145-148).

Não existe uma recomendação clara do melhor teste não invasivo a ser solicitado inicialmente. As diretrizes europeias recomendam teste de imagem como primeira abordagem. No Brasil, por custo-efetividade, o teste ergométrico costuma ser a primeira opção (Sensibilidade (S) de 45 a 50%, Especificidade (E) de 85 a 90%). As opções de imagem variam desde cintilografia de perfusão miocárdica com estresse físico (S 73- 92%, E 62- 87%) ou farmacológico (S 90-91%, E 75-84%), ecocardiograma com estresse farmacológico (S 79 - 83%, E 82-86%), angiotomografias de coronárias (S 95-99%, E 64-93%), ressonância magnética

cardíaca com dobutamina (S 79-88%, E 82-86%) ou vasodilatador (S 67-99%, E 64-93%). Importante ressaltar que sempre que possível deve se preferir um exame com estresse físico e a angiotomografia de coronárias não deve ser solicitada para pacientes com PPT alta. Na presença de achados de alto risco nos exames não invasivos, um cateterismo deve ser solicitado, pois consegue demonstrar a importância e a localização das lesões (151-154).

Além da investigação de DAC, recomenda-se também a monitorização regular domiciliar da pressão arterial (PA) e o controle conforme as diretrizes atuais: valores até 129/84 mmHg são considerados normais, já a média das medidas domiciliares com valores ≥ 130 e 135 mmHg de pressão arterial sistólica e/ou pressão arterial diastólica ≥ 80 e 85 mmHg configuram o diagnóstico de HAS segundo as diretrizes brasileira e europeia, respectivamente. Já medidas no consultório com valores de pressão sistólica entre 130 e 139 mmHg e/ ou de pressão diastólica entre 85 e 89 mmHg já podem caracterizar a presença de préhipertensão(144). Importante ressaltar que o diagnóstico de HAS deve ser baseado em medições repetidas da PA em consultório, em mais de uma consulta, ou pela medida de PA fora do consultório, podendo se lançar mão de exames como monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e/ou medição residencial da pressão arterial (MRPA), quando viáveis(155).

Na presença de fatores de risco cardiovascular, a realização de eletrocardiograma, ultrassonografia de carótidas e ecocardiograma é recomendada(44). A ultrassonografia com *doppler* de carótidas ajuda a avaliar a presença de aterosclerose carotídea precoce e avaliar a sua taxa de calcificação (156). Embora possua menos embasamento científico em comparação ao EC, pode ser utilizado como um modificador de risco principalmente em pacientes com risco cardiovascular intermediário quando não há disponibilidade do EC (144).

No eletrocardiograma, pode se detectar a presença de arritmias, após a definição de ausência do ritmo sinusal. A presença de fibrilação atrial, como relatada anteriormente principal arritmia em pacientes com MASLD, pode ser diagnosticada pela presença de atividade elétrica atrial desorganizada, e 450 e 700 ciclos por minuto e resposta ventricular variável (157). Após o diagnóstico dessa arritmia, um

Raio- X de tórax deve ser realizado se houver suspeita de doença pulmonar ou IC, podendo também detectar aumento das câmaras cardíacas. Todos os pacientes com diagnóstico de FA devem realizar um ecocardiograma transtorácico bidimensional para detectar doenças estruturais, avaliar a função cardíaca e tamanho dos átrios. Uma avaliação laboratorial inicial deve ser feita com eletrólitos séricos, função tireoidiana, renal e hepática, e um hemograma(158).

A presença de bloqueio atrioventricular total (BAVT), outra arritmia que pode estar associada a MASLD, é definida pela presença de dissociação atrioventricular, o que se traduz no ECG por ondas P não relacionadas ao QRS. (157).

A IC é uma síndrome clínica caracterizada por sinais e/ou sintomas decorrentes da incapacidade do coração em bombear sangue para suprir adequadamente as demandas metabólicas dos tecidos ou de fazê-lo com altas pressões de enchimento. Os critérios diagnóstico que são utilizados classicamente são os de Boston ou de *Framingham* (151), sendo os últimos de mais fácil aplicabilidade clínica (159). A insuficiência cardíaca pode ser classificada conforme os estágios de progressão (A, B, C,D) e conforme a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (160, 161).

Na maioria das vezes o diagnóstico de IC pode ser feito baseado na história clínica, nos sintomas e no exame físico. Os exames de imagem são complementares e podem ajudar na avaliação da função ventricular e na etiologia(159, 162). O ecocardiograma é fundamental na avaliação de pacientes com MASLD com suspeita de cardiomiopatia cirrótica, que como visto anteriormente é uma condição prevalente nos pacientes com cirrose. Os critérios diagnósticos incluem a presença de disfunção diastólica (caracterizada no ecocardiograma pela presença de pelo menos 1 critério: velocidade diastólica E do fluxo mitral e a velocidade diastólica e' do anel mitral - relação E/e' - ≥ 15 , velocidade diastólica e' septal < 7 cm/s, volume atrial esquerdo indexado >34 ml/m², velocidade diastólica e' lateral < 10 cm/s, velocidade transvalvar tricúspide $>2,8$ m/s), disfunção sistólica (FE $< 50\%$ ou *Strain* Global Longitudinal (SGL) $< 18\%$ ou $>22\%$) e outros critérios de suporte: diminuição da resposta cronotrópica no estresse, dissincronia

eletromecânica, aumento do intervalo QTc, sobrecarga de câmaras esquerdas, hipertrofia do átrio esquerdo, aumento de biomarcadores como troponina e NT-Pro BNP(76, 163-166).

Como visto acima, o ecocardiograma pode ser realizado para complementar a investigação de IC em pacientes com MASLD, avaliando desde estágios iniciais com a presença de por exemplo disfunção diastólica, que frequentemente leva ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. Para pacientes com MASLD sintomáticos ou com alto risco cardiovascular, recomendase encaminhamento com brevidade ao cardiologista(151, 167).

1.2.3 Ecocardiograma:

É realizado rotineiramente com janela transtorácica e aparelhos comercialmente disponíveis, com avaliação bidimensional ou tridimensional. O objetivo principal do exame é quantificar o tamanho das câmaras cardíacas e sua função, sendo por isso a modalidade de imagem não invasiva mais utilizada com esse propósito, devido a sua habilidade de fornecer informações em tempo real(168).

Para se avaliar o Átrio Direito (AD) e esquerdo (AE) deve se obter através da janela apical 4 câmaras (A4C) uma visão focada e direcionada. Os valores normais para o volume do átrio direito (AD) no ecocardiograma bidimensional são de 25 ± 7 mL/m² em homens e 21 ± 6 mL/m² em mulheres. O limite superior da normalidade para volume do AE (E2D) é 34 mL/m² para ambos os sexos.

As dimensões sistólica e diastólica final do VE, espessura do septo ventricular são avaliadas pelo Modo M. A fração de ejeção do VE (FEVE), volumes sistólico final e diastólico final são calculados utilizando 4 e 2 cortes apicais usando o método biplanar de Simpson. A FE normal é de 52-72% para homens e 54-74% para mulheres, utilizando o modo E2D. Os limites superiores da normalidade dos diâmetros sistólico e diastólico do VE são 31 mL/m² (homens), 24 mL/m² (mulheres) e 74 mL/m² (homens), 61 mL/m² (mulheres), respectivamente. Os principais parâmetros para avaliar a função diastólica são: velocidades máximas das ondas

inicial (E) e tardia (A) do fluxo mitral durante a diástole, tempo de desaceleração (DT) da velocidade E, relação E/A, velocidades diastólica inicial (e') e diastólica tardia (a') do anel valvar mitral septal e lateral, relação E/e' que indica a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo, massa do ventrículo esquerdo indexada, volume atrial esquerdo indexado. O Doppler com onda de pulso mede as velocidades E e A, enquanto as velocidades e' e a' são medidas por imagem de Doppler tecidual (TDI). A onda e' representa a velocidade da contratorção ventricular (a velocidade é maior no anel lateral que no anel septal e corresponde à velocidade com que esta região se movimenta ao longo da linha do Doppler) (169-171).

A avaliação do ventrículo direito (VD) inclui medidas das dimensões e avaliação funcional. É realizada com diversos parâmetros como índice de performance miocárdica (IPM) do ventrículo direito, a medida da excursão sistólica do plano do anel tricúspide (TAPSE), a variação fracional da área (FAC), a velocidade miocárdica sistólica (S') e a aceleração miocárdica durante a contração isovolumétrica (AVI) – os dois últimos registrados por meio do doppler tecidual (TDI). Através da utilização do *doppler* e suas diferentes modalidades (*continuouswave doppler* - CW, *pulsed-wave doppler* - PW, *colour-flow doppler*) é realizado os cálculos do gradiente e da área funcional das valvas aórtica, mitral, tricúspide e pulmonar(168).

Como ressaltado por diversos estudos, a MASLD está associada com remodelamento ventricular que pode gerar disfunção sistólica e diastólica(172-175). Com relação a disfunção sistólica, que é avaliada de maneira satisfatória pela FE, a maioria dos estudos mostram resultados interessantes: Yong et al em uma metanálise recente, com 41 estudos com mais de 33 mil pacientes, mostrou que os indivíduos com MASLD tinham menores FE em relação ao grupo controle(176). Já em outra metanálise menor, com 16 estudos e diferenças no perfil de pacientes incluídos (diferenças na prevalência de comorbidades como DM2 e hipertensão) essa associação entre MASLD e disfunção sistólica não foi encontrada(177).

Já com relação a disfunção diastólica, os estudos em pacientes com MASLD que mostram essa associação são mais numerosos. As principais alterações sugestivas de disfunção diastólica de VE são: aumento da velocidade da onda A,

redução da relação E/A, diminuição de e', aumento da relação E/e', aumento da massa ventricular esquerda indexada, maior volume atrial esquerdo indexado(178) (179). Cong et al. em um estudo com 316 pacientes sem obesidade associada, dos quais 72 pacientes com MASLD, mostrou a presença da relação E/A menor nos pacientes com a doença hepática em relação ao grupo controle. Possivelmente esse achado pode estar associado a um estágio muito inicial de disfunção diastólica (180).

Uma metanálise com 13341 pacientes com MASLD buscou fazer uma avaliação mais robusta entre a associação com disfunção diastólica do VE (DDVE). A metanálise mostrou uma associação significativa entre a MASLD e o risco de desenvolver DDVE, o que pareceu se tornar mais importante a medida que o grau da MASLD aumenta. Na análise de subgrupos, a associação foi mais significativa em pacientes diabéticos em relação aos não diabéticos e em não obesos em relação aos obesos (181). Outra coorte retrospectiva com 3380 pacientes com MASLD, diagnosticados de maneira não invasiva, identificou 560 casos de DDVE (16%). Após a análise multivariada, os pacientes com MASLD apresentaram maior risco de desenvolver DDVE (HR de 1,21[IC] de 95 % = 1,02– 1,43) em comparação ao grupo sem a doença hepática. O risco de aumentou progressivamente com o aumento do grau de esteatose hepática(182).

A presença de depósito de gordura no epicárdio, com um papel bem descrito na fisiopatologia, pode ter sua espessura avaliada pelo ecocardiograma. Embora, um estudo observacional com 57 pacientes tenha mostrado que o espessamento do tecido adiposo epicárdico não foi maior em pacientes com MASLD (183), a maioria dos estudos mostra que a espessura é um parâmetro importante. Estudo que avaliou 147 pacientes com diagnóstico anatomopatológico de MASLD mostrou uma correlação entre a presença de estágios mais avançados da fibrose hepática (F3-F4) com maior espessura da gordura do epicárdio ($8,5 \pm 3,0$ vs. $7,2 \pm 2,3$, $p = 0,006$). Outros achados subclínicos como espessamento da parede posterior do VE, massa ventricular esquerda indexada, volume atrial esquerdo indexado, relação E/A, relação E/ e' estavam discretamente alterados no grupo com fibrose hepática F3-F4 em relação ao grupo F1-F2 (184). Além disso, uma metanálise recente com

3610 pacientes, com 9 estudos utilizando o cálculo da espessura da gordura epicárdica pelo ecocardiograma, dois pela tomografia e um pela ressonância magnética, evidenciou que os pacientes com MASLD apresentaram espessura de gordura epicárdica significativamente maior. A espessura foi ainda significativamente maior em pacientes com MASLD severa em relação a pacientes com doença leve a moderada (185).

A associação entre MASLD e desenvolvimento de IC também é evidenciada. Estudo retrospectivo com cerca de 173 mil pacientes mostrou que, ao longo de dez anos, os pacientes com a doença hepática desenvolveram de forma significativa mais IC (13,2%) do que os pacientes sem a doença (10%) (186). Uma interessante metanálise de 31 estudos com cerca de 40 mil pacientes com MASLD e 869 mil sem a doença, reforçou a possibilidade de associação da MASLD com maior presença de ICFEP (insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada). Nos pacientes com a doença hepática, além de maior prevalência de disfunção diastólica, foram encontradas maiores medidas de relação E/e' , volume do átrio esquerdo indexado e massa do ventrículo esquerdo indexado(187).

1.2.4 Utilização do Strain Global Longitudinal:

O *Strain* global é uma das técnicas de avaliação da deformação miocárdica e permite avaliação da contração de três componentes de contração das fibras miocárdicas: longitudinal, radial e circunferencial. A deformação longitudinal é o componente que se altera de maneira mais precoce e pode sinalizar um processo inicial e subclínico, ainda sem alteração da fração de ejeção (188, 189). O *strain* global longitudinal é o único de relevância na prática clínica (190) e apresenta grande utilidade para estratificação prognóstica em diversas doenças e para determinação de acometimento miocárdico incipiente. É definido como a alteração no comprimento de um objeto dentro de uma certa direção relativa ao comprimento basal, através da fórmula $(L_t - L_0)/L_0$ onde L_t é o comprimento em tempo t e L_0 é o comprimento inicial a um tempo 0. O SGL é a medida mais comumente utilizada, geralmente medido pelo *speckle tracking* ecocardiográfico (STE). No ecocardiograma bidimensional (E2D), o pico do SGL descreve as alterações relativas do comprometimento do miocárdio do VE entre a diástole final e sístole final através da fórmula $MIs - MId / MId$, onde MI é o comprimento do miocárdio no final da sístole (MIs) e final da diástole (MId) (168). Para se ter o resultado do SGL, deve se realizar medidas em três cortes apicais e calcular a média. O SGL é um número negativo, pois MIs é menor do que MId . Define-se como valor de normalidade um SGL com valor maior ou igual a 20% (191). Um valor de pico do SGL na faixa de 20% é esperado em um indivíduo normal, mas pode ter como limite inferior da normalidade valores de 11 a 18%, conforme o *software* e equipamento utilizado(168). Em relação ao VD, o SGL é copiado de medidas do ventrículo esquerdo e o *software* atualmente empregado para medir o SGL da maioria dos fabricantes foram desenvolvidos para o VE e adaptados para o VD. O SGL do VD usualmente se refere a média da parede livre e segmentos septais ou apenas da parede livre do VD e quando menor que 20% (valores absolutos) é considerado anormal(168).

Em revisão sistemática recente, Oikonomidou *et al.* evidenciou que os valores do SGL foram significativamente menores nos pacientes com MASLD em

comparação aos controles(192). Além disso, em um estudo prospectivo, os pacientes com a doença hepática apresentaram além de maior redução do SGL, redução da FE em comparação ao grupo controle, o que demonstra que a MASLD pode estar associada a progressão da disfunção sistólica do VE, independentemente de outros fatores de risco para IC(193).

Karabay *et al.* apesar de evidenciar uma redução do SGL no grupo com MASLD em relação ao grupo controle, não evidenciou associação entre a redução do SGL e a presença de inflamação e fibrose na biópsia(194). Outro estudo com 92 pacientes, com diagnóstico não invasivo da MASLD utilizando elastografia hepática, evidenciou como preditores de aterosclerose subclínica a idade ≥ 51 anos, elastografia hepática ≥ 5.5 kPa e redução do SGL, com valores < 20 . Por ter excluído pacientes com doença hepática avançada e não ter realizado biópsia, não traz informações sobre o SGL em estágios mais avançados da MASLD (195).

Dong *et al.* avaliou 97 pacientes com DM2 e MASLD, diagnosticados por biópsia, em um estudo transversal. Os pacientes foram classificados em 3 grupos: 1 grupo sem MASLD, 1 grupo com MASLD leve e outro com doença hepática moderada a grave. O estudo teve como diferencial a utilização do *strain* radial, longitudinal e circunferencial do VE através do ecocardiograma tridimensional e evidenciou no grupo de pacientes com MASLD moderada a severa uma redução dos valores de *strain*, diminuição de e' , maior relação E/e' , maior massa do ve indexada em comparação aos outros dois grupos. Hemoglobina glicada (HbA1c) teve um impacto negativo em todos os valores de *strain*. Deve se levar em consideração o tamanho pequeno da amostra e a falta de ajuste para variáveis de confusão(196). Além disso, pacientes com MASLD também podem apresentar comprometimento de VD, como mostrou estudo com 90 pacientes onde o SGL do VD foi significativamente menor em pacientes com fibrose hepática(197).

Uma coorte com 1096 pacientes, 35.9% desses com diagnóstico de MASLD realizado através da RM, evidenciou achados interessantes não só com associação a disfunção diastólica, mas também com relação ao SGL. A MASLD foi significativamente associada a uma maior massa do ventrículo esquerdo, espessura da parede do ventrículo esquerdo, concentricidade do VE, volume do átrio esquerdo,

além de um menor volume do ventrículo esquerdo ao final da diástole, após ajuste para outros fatores de risco. Houve diferenças significativas entre homens e mulheres. Em comparação às mulheres, homens com MASLD apresentaram menor volume diastólico e sistólico do VE, enquanto as mulheres mostraram maior massa indexada do VE, maior concentricidade do VE e redução do SGL. Em comparação à MASLD leve, os estágios da doença hepática mais avançados (moderada a severa) associaram-se a maior massa indexada do VE, concentricidade do VE e espessura da parede do ventrículo esquerdo(198).

Com base nos estudos citados, a MASLD pode estar associada principalmente a redução tanto do SGL quanto da função sistólica, avaliada pela FE(199). Porém, são necessários mais estudos, idealmente prospectivos para confirmar essas conclusões e investigar diferenças do SGL entre os diferentes estágios da MASLD/ MASLD, assim como em relação ao sexo e obesidade.

Tendo em vista a frequência da MASLD, bem como a relevância do risco cardiovascular nesta população de pacientes, nos propomos a avaliar o papel do ecocardiograma, priorizando a avaliação do SGL, para o diagnóstico precoce da disfunção ventricular destes doentes.

2 JUSTIFICATIVA:

A principal causa de morte em pacientes com MASLD é a doença cardiovascular. Existem evidências crescentes na literatura médica que mostram uma forte associação entre MASLD e um maior risco de eventos cardiovasculares e outras complicações cardíacas, independente de outros fatores de risco tradicionais e características da síndrome metabólica.

Já existem vários estudos na literatura sugerindo que a MASLD é um fator de risco independente para DCV aterosclerótica. Em indivíduos com os mesmos fatores de risco, a doença hepática promove um aumento do risco cardiovascular em comparação aos indivíduos sem ela. Entretanto, a associação da MASLD com a presença de outras complicações cardiovasculares como arritmias cardíacas, distúrbios do sistema de condução elétrico, disfunção ventricular, esclerose valvar

aórtica, calcificação do anel mitral, rigidez arterial não é bem estabelecida na literatura.

São escassos na literatura estudos utilizando o ecocardiograma com *Strain* global longitudinal, um parâmetro bastante útil para detectar a presença de disfunção ventricular precoce, de modo que o presente estudo visa contribuir com estes dados no estudo das doenças cardiovasculares nos pacientes com MASLD. Além disso, esse esclarecimento pode ser fundamental para melhorar a capacidade de prever complicações cardiovasculares em pacientes com MASLD, podendo alterar e otimizar os escores de risco existentes, de modo que seja possível oferecer aos pacientes uma melhor avaliação e prevenção cardiovascular.

3 OBJETIVO:

Avaliar o papel do *Strain* global longitudinal do ventrículo esquerdo no diagnóstico da disfunção ventricular precoce, em pacientes obesos submetidos a cirurgia bariátrica, com diagnóstico anatomopatológico de MASLD.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Avaliar o perfil demográfico e as comorbidades dos pacientes obesos submetidos a cirurgia bariátrica.
- Avaliar os fatores de risco de comprometimento cardiometabólico de pacientes obesos submetidos a cirurgia bariátrica
- Avaliar através do eletrocardiograma a presença de arritmias e as alterações do ecocardiograma bidimensional em pacientes obesos submetidos a cirurgia bariátrica.
- Avaliar o melhor nível discriminativo do valor do *Strain* global longitudinal do ventrículo esquerdo nos diferentes estágios da MASLD e dos pacientes sem MASLD na população de obesos submetidos a cirurgia bariátrica

4 REFERÊNCIAS:

1. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797-835.
2. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1413-9.
3. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol*. 2023;79(6):1542-56.
4. Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999-2014.e1.
5. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol*. 2024;81(3):492-542.
6. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
7. Wong VW, Ekstedt M, Wong GL, Hagström H. Changing epidemiology, global trends and implications for outcomes of NAFLD. *J Hepatol*. 2023;79(3):842-52.
8. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335-47.
9. Estes C, Chan HLY, Chien RN, Chuang WL, Fung J, Goh GB, et al. Modelling NAFLD disease burden in four Asian regions-2019-2030. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(8):801-11.
10. Yip TC, Vilar-Gomez E, Petta S, Yilmaz Y, Wong GL, Adams LA, et al. Geographical similarity and differences in the burden and genetic predisposition of NAFLD. *Hepatology*. 2023;77(4):1404-27.
11. Bixby H, Bentham J, Zhou B, Di Cesare M, Paciorek CJ, Bennett JE, et al. Rising rural body-mass index is the main driver of the global obesity epidemic in adults. *Nature*. 2019;569(7755):260-4.
12. Wong GL, Wong VW. Eliminating hepatitis B virus as a global health threat. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(12):1313-4.

13. Manthey J, Shield KD, Rylett M, Hasan OSM, Probst C, Rehm J. Global alcohol exposure between 1990 and 2017 and forecasts until 2030: a modelling study. *Lancet*. 2019;393(10190):2493-502.
14. Younossi ZM, Stepanova M, Ong J, Yilmaz Y, Duseja A, Eguchi Y, et al. Effects of Alcohol Consumption and Metabolic Syndrome on Mortality in Patients With Nonalcoholic and Alcohol-Related Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(8):1625-33.e1.
15. Åberg F, Färkkilä M. Drinking and Obesity: Alcoholic Liver Disease/Nonalcoholic Fatty Liver Disease Interactions. *Semin Liver Dis*. 2020;40(2):154-62.
16. Cholongitas E, Pavlopoulou I, Papatheodoridi M, Markakis GE, Bouras E, Haidich AB, et al. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol*. 2021;34(3):404-14.
17. Le MH, Yeo YH, Li X, Li J, Zou B, Wu Y, et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(12):2809-17.e28.
18. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13-27.
19. Stierman B, Ogden CL, Yanovski JA, Martin CB, Sarafrazi N, Hales CM. Changes in adiposity among children and adolescents in the United States, 1999-2006 to 2011-2018. *Am J Clin Nutr*. 2021;114(4):1495-504.
20. Yu EL, Golshan S, Harlow KE, Angeles JE, Durelle J, Goyal NP, et al. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children with Obesity. *J Pediatr*. 2019;207:64-70.
21. Díaz LA, Ayares G, Arnold J, Idalsoaga F, Corsi O, Arrese M, et al. Liver Diseases in Latin America: Current Status, Unmet Needs, and Opportunities for Improvement. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2022;20(3):261-78.
22. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107843.
23. Azizi F, Hadaegh F, Hosseinpanah F, Mirmiran P, Amouzegar A, Abdi H, et al. Metabolic health in the Middle East and north Africa. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(11):866-79.
24. Quek J, Chan KE, Wong ZY, Tan C, Tan B, Lim WH, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(1):20-30.

25. Bertot LC, Adams LA. Trends in hepatocellular carcinoma due to non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;13(2):179-87.
26. Piñero F, Costa P, Boteon YL, Duque SH, Marciano S, Anders M, et al. A changing etiologic scenario in liver transplantation for hepatocellular carcinoma in a multicenter cohort study from Latin America. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2018;42(5):443-52.
27. Tokushige K, Hyogo H, Nakajima T, Ono M, Kawaguchi T, Honda K, et al. Hepatocellular carcinoma in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease: multicenter survey. *J Gastroenterol.* 2016;51(6):586-96.
28. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol.* 2018;69(4):896-904.
29. Orci LA, Sanduzzi-Zamparelli M, Caballol B, Sapena V, Colucci N, Torres F, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(2):283-92.e10.
30. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, Pecorelli A, Marinelli S, Tiribelli C, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology.* 2016;63(3):827-38.
31. Fassio E, Díaz S, Santa C, Reig ME, Martínez Artola Y, Alves de Mattos A, et al. Etiology of hepatocellular carcinoma in Latin America: a prospective, multicenter, international study. *Ann Hepatol.* 2010;9(1):63-9.
32. Ratziu V, Bonyhay L, Di Martino V, Charlotte F, Cavallaro L, Sayegh-Tainturier MH, et al. Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology.* 2002;35(6):1485-93.
33. Regimbeau JM, Colombat M, Mognol P, Durand F, Abdalla E, Degott C, et al. Obesity and diabetes as a risk factor for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2004;10(2 Suppl 1):S69-73.
34. Debes JD, Chan AJ, Balderramo D, Kikuchi L, Gonzalez Ballerga E, Prieto JE, et al. Hepatocellular carcinoma in South America: Evaluation of risk factors, demographics and therapy. *Liver Int.* 2018;38(1):136-43.
35. Farah M, Anugwom C, Ferrer JD, Baca EL, Mattos AZ, Possebon JPP, et al. Changing epidemiology of hepatocellular carcinoma in South America: A report from the South American liver research network. *Ann Hepatol.* 2023;28(2):100876.

36. Mohamad B, Shah V, Onyshchenko M, Elshamy M, Aucejo F, Lopez R, et al. Characterization of hepatocellular carcinoma (HCC) in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients without cirrhosis. *Hepatol Int.* 2016;10(4):632-9.
37. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, Venkatesan C, Mishra A, Erario M, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology.* 2015;62(6):1723-30.
38. Debes JD, Boonstra A, de Kneegt RJ. NAFLD-Related Hepatocellular Carcinoma and the Four Horsemen of the Apocalypse. *Hepatology.* 2020;71(3):774-6.
39. Rising rural body-mass index is the main driver of the global obesity epidemic in adults. *Nature.* 2019;569(7755):260-4.
40. Zou ZY, Zeng J, Ren TY, Huang LJ, Wang MY, Shi YW, et al. The burden and sexual dimorphism with nonalcoholic fatty liver disease in Asian children: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2022;42(9):1969-80.
41. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2019;71(4):793-801.
42. Björkström K, Franzén S, Eliasson B, Miftaraj M, Gudbjörnsdóttir S, Trolle Lagerros Y, et al. Risk Factors for Severe Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(13):2769-75.e4.
43. Jarvis H, Craig D, Barker R, Spiers G, Stow D, Anstee QM, et al. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS Med.* 2020;17(4):e1003100.
44. Armandi A, Bugianesi E. Extrahepatic Outcomes of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Cardiovascular Diseases. *Clin Liver Dis.* 2023;27(2):239-50.
45. Targher G, Byrne CD, Tilg H. MASLD: a systemic metabolic disorder with cardiovascular and malignant complications. *Gut.* 2024;73(4):691-702.
46. Ma J, Hwang SJ, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Chung RT, et al. Bidirectional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *J Hepatol.* 2017;66(2):390-7.
47. Aneni EC, Oni ET, Martin SS, Blaha MJ, Agatston AS, Feldman T, et al. Blood pressure is associated with the presence and severity of nonalcoholic fatty liver disease across the spectrum of cardiometabolic risk. *J Hypertens.* 2015;33(6):1207-14.

48. Ryoo JH, Suh YJ, Shin HC, Cho YK, Choi JM, Park SK. Clinical association between non-alcoholic fatty liver disease and the development of hypertension. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(11):1926-31.
49. Bonnet F, Gastaldelli A, Pihan-Le Bars F, Natali A, Roussel R, Petrie J, et al. Gamma-glutamyltransferase, fatty liver index and hepatic insulin resistance are associated with incident hypertension in two longitudinal studies. *J Hypertens.* 2017;35(3):493-500.
50. Lau K, Lorbeer R, Haring R, Schmidt CO, Wallaschofski H, Nauck M, et al. The association between fatty liver disease and blood pressure in a population-based prospective longitudinal study. *J Hypertens.* 2010;28(9):1829-35.
51. Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, Neuschwander-Tetri BA, Diehl A, Dasarathy S, et al. Prospective Study of Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med.* 2021;385(17):1559-69.
52. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(4):643-54.e1-9; quiz e39-40.
53. Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, Fialkow J, Cury R, Sposito A, et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis.* 2013;230(2):258-67.
54. Lee SB, Park GM, Lee JY, Lee BU, Park JH, Kim BG, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and subclinical coronary atherosclerosis: An observational cohort study. *J Hepatol.* 2018;68(5):101824.
55. Gastaldelli A, Kozakova M, Højlund K, Flyvbjerg A, Favuzzi A, Mitrakou A, et al. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population. *Hepatology.* 2009;49(5):1537-44.
56. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2007;30(5):1212-8.
57. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Hultcrantz R, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol.* 2017;67(6):1265-73.
58. Osawa K, Miyoshi T, Yamauchi K, Koyama Y, Nakamura K, Sato S, et al. Nonalcoholic Hepatic Steatosis Is a Strong Predictor of High-Risk Coronary Artery Plaques as Determined by Multidetector CT. *PLoS One.* 2015;10(6):e0131138.

59. Keskin M, Hayiroğlu M, Uzun AO, Güvenç TS, Şahin S, Kozan Ö. Effect of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on In-Hospital and Long-Term Outcomes in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2017;120(10):1720-6.
60. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol.* 2016;65(3):589-600.
61. Zhou YY, Zhou XD, Wu SJ, Hu XQ, Tang B, Poucke SV, et al. Synergistic increase in cardiovascular risk in diabetes mellitus with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(6):631-6.
62. Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:33386.
63. 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):1547-54.
64. Mantovani A, Csermely A, Petracca G, Beatrice G, Corey KE, Simon TG, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(11):903-13.
65. Simon TG, Roelstraete B, Hagström H, Sundström J, Ludvigsson JF. Nonalcoholic fatty liver disease and incident major adverse cardiovascular events: results from a nationwide histology cohort. *Gut.* 2022;71(9):1867-75.
66. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, Castellanos M, Aller-de la Fuente R, Metwally M, et al. Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-Specific Mortality in Patients With Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multi-National Cohort Study. *Gastroenterology.* 2018;155(2):443-57.e17.
67. Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology.* 2013;57(4):1357-65.
68. Anstee QM, Mantovani A, Tilg H, Targher G. Risk of cardiomyopathy and cardiac arrhythmias in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(7):425-39.
69. Mantovani A, Petracca G, Csermely A, Beatrice G, Bonapace S, Rossi A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of new-onset heart failure: an updated meta-analysis of about 11 million individuals. *Gut.* 2022.

70. Roderburg C, Krieg S, Krieg A, Vaghiri S, Mohr R, Konrad M, et al. NonAlcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and risk of new-onset heart failure: a retrospective analysis of 173,966 patients. *Clin Res Cardiol*. 2023;112(10):1446-53.
71. Mantovani A, Rigamonti A, Bonapace S, Bolzan B, Pernigo M, Morani G, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With Ventricular Arrhythmias in Patients With Type 2 Diabetes Referred for Clinically Indicated 24-Hour Holter Monitoring. *Diabetes Care*. 2016;39(8):1416-23.
72. Premkumar M, Devurgowda D, Vyas T, Shasthry SM, Khumuckham JS, Goyal R, et al. Left Ventricular Diastolic Dysfunction is Associated with Renal Dysfunction, Poor Survival and Low Health Related Quality of Life in Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2019;9(3):324-33.
73. Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis in NAFLD/NASH: from pathophysiology towards diagnostic and therapeutic strategies. *Mol Aspects Med*. 2024;95:101231.
74. Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM, Caldwell SH. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2009;51(2):371-9.
75. Khan RS, Newsome PN. Non-alcoholic fatty liver disease and liver transplantation. *Metabolism*. 2016;65(8):1208-23.
76. Kaur H, Premkumar M. Diagnosis and Management of Cirrhotic Cardiomyopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 2022;12(1):186-99.
77. Tang ASP, Chan KE, Quek J, Xiao J, Tay P, Teng M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease increases risk of carotid atherosclerosis and ischemic stroke: An updated meta-analysis with 135,602 individuals. *Clin Mol Hepatol*. 2022;28(3):483-96.
78. Xu J, Dai L, Zhang Y, Wang A, Li H, Wang Y, et al. Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Future Ischemic Stroke Events. *Stroke*. 2021;52(1):103-10.
79. Li H, Hu B, Wei L, Zhou L, Zhang L, Lin Y, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with stroke severity and progression of brainstem infarctions. *Eur J Neurol*. 2018;25(3):577-e34.
80. Wang M, Zhou BG, Zhang Y, Ren XF, Li L, Li B, et al. Association Between Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:812030.
81. Alexander M, Loomis AK, van der Lei J, Duarte-Salles T, Prieto-Alhambra D, Ansell D, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident acute myocardial infarction and stroke: findings from matched cohort study of 18 million European adults. *Bmj*. 2019;367:l5367.

82. Wu M, Zha M, Lv Q, Xie Y, Yuan K, Zhang X, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and stroke: A Mendelian randomization study. *Eur J Neurol.* 2022;29(5):1534-7.
83. Kasper P, Martin A, Lang S, Kütting F, Goeser T, Demir M, et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clin Res Cardiol.* 2021;110(7):92137.
84. Stefan N, Häring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(4):313-24.
85. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM, et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1611-25.e12.
86. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Csermely A, Lonardo A, Schattenberg JM, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident chronic kidney disease: an updated meta-analysis. *Gut.* 2022;71(1):156-62.
87. Angelidi AM, Papadaki A, Nolen-Doerr E, Boutari C, Mantzoros CS. The effect of dietary patterns on non-alcoholic fatty liver disease diagnosed by biopsy or magnetic resonance in adults: a systematic review of randomised controlled trials. *Metabolism.* 2022;129:155136.
88. Nouredin M, Zelber-Sagi S, Wilkens LR, Porcel J, Boushey CJ, Le Marchand L, et al. Diet Associations With Nonalcoholic Fatty Liver Disease in an Ethnically Diverse Population: The Multiethnic Cohort. *Hepatology.* 2020;71(6):1940-52.
89. Lim JS, Mietus-Snyder M, Valente A, Schwarz JM, Lustig RH. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(5):251-64.
90. Anania C, Perla FM, Olivero F, Pacifico L, Chiesa C. Mediterranean diet and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2018;24(19):2083-94.
91. Xu S, Offermanns S. Endothelial lipid droplets drive atherosclerosis and arterial hypertension. *Trends Endocrinol Metab.* 2024;35(6):453-5.
92. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(9):593-606.
93. Holt HB, Wild SH, Wood PJ, Zhang J, Darekar AA, Dewbury K, et al. Nonesterified fatty acid concentrations are independently associated with hepatic steatosis in obese subjects. *Diabetologia.* 2006;49(1):141-8.
94. Li M, Chi X, Wang Y, Setrerrahmane S, Xie W, Xu H. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):216.

95. Santoro A, McGraw TE, Kahn BB. Insulin action in adipocytes, adipose remodeling, and systemic effects. *Cell Metab.* 2021;33(4):748-57.
96. Huby T, Gautier EL. Immune cell-mediated features of non-alcoholic steatohepatitis. *Nat Rev Immunol.* 2022;22(7):429-43.
97. Nunes KP, de Oliveira AA, Mowry FE, Biancardi VC. Targeting toll-like receptor 4 signalling pathways: can therapeutics pay the toll for hypertension? *Br J Pharmacol.* 2019;176(12):1864-79.
98. Cheng Y, An B, Jiang M, Xin Y, Xuan S. Association of Tumor Necrosis Factoralpha Polymorphisms and Risk of Coronary Artery Disease in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Hepat Mon.* 2015;15(3):e26818.
99. Yang K, Song M. New Insights into the Pathogenesis of Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD): Gut-Liver-Heart Crosstalk. *Nutrients.* 2023;15(18).
100. Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT, Sharabiani MTA, Jones RS, Watts GF, et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation.* 2020;141(22):1742-59.
101. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):56.
102. Finney AC, Das S, Kumar D, McKinney MP, Cai B, Yurdagul A, Jr., et al. The interplay between nonalcoholic fatty liver disease and atherosclerotic cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1116861.
103. Moore KJ, Sheedy FJ, Fisher EA. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(10):709-21.
104. Meroni M, Longo M, Fracanzani AL, Dongiovanni P. MBOAT7 down-regulation by genetic and environmental factors predisposes to MAFLD. *EBioMedicine.* 2020;57:102866.
105. Luo F, Oldoni F, Das A. TM6SF2: A Novel Genetic Player in Nonalcoholic Fatty Liver and Cardiovascular Disease. *Hepatol Commun.* 2022;6(3):448-60.
106. Liu DJ, Peloso GM, Yu H, Butterworth AS, Wang X, Mahajan A, et al. Exome-wide association study of plasma lipids in >300,000 individuals. *Nat Genet.* 2017;49(12):1758-66.
107. Abul-Husn NS, Cheng X, Li AH, Xin Y, Schurmann C, Stevis P, et al. A Protein-Truncating HSD17B13 Variant and Protection from Chronic Liver Disease. *N Engl J Med.* 2018;378(12):1096-106.
108. Verweij N, Haas ME, Nielsen JB, Sosina OA, Kim M, Akbari P, et al. Germline Mutations in CIDEA and Protection against Liver Disease. *N Engl J Med.* 2022;387(4):332-44.

109. Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, Bäckhed F. Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism. *Cell Metab.* 2016;24(1):41-50.
110. Krautkramer KA, Fan J, Bäckhed F. Gut microbial metabolites as multikingdom intermediates. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(2):77-94.
111. de Aguiar Vallim TQ, Tarling EJ, Edwards PA. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism. *Cell Metab.* 2013;17(5):657-69.
112. Lefebvre P, Cariou B, Lien F, Kuipers F, Staels B. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physiol Rev.* 2009;89(1):147-91.
113. Schiattarella GG, Sannino A, Toscano E, Giugliano G, Gargiulo G, Franzone A, et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker: a systematic review and dose-response metaanalysis. *Eur Heart J.* 2017;38(39):2948-56.
114. Koeth RA, Lam-Galvez BR, Kirsop J, Wang Z, Levison BS, Gu X, et al. L-Carnitine in omnivorous diets induces an atherogenic gut microbial pathway in humans. *J Clin Invest.* 2019;129(1):373-87.
115. Zhang Y, Xu J, Wang X, Ren X, Liu Y. Changes of intestinal bacterial microbiota in coronary heart disease complicated with nonalcoholic fatty liver disease. *BMC Genomics.* 2019;20(1):862.
116. Fadieienko G, Gridnyev O, Kurinna O, Chereliuk N. Gut microbiota changes in nonalcoholic fatty liver disease and concomitant coronary artery disease. *Cor et Vasa.* 2023;65:489-95.
117. Theofilis P, Vordoni A, Nakas N, Kalaitzidis RG. Endothelial Dysfunction in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Life (Basel).* 2022;12(5).
118. Tripodi A, Fracanzani AL, Primignani M, Chantarangkul V, Clerici M, Mannucci PM, et al. Procoagulant imbalance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2014;61(1):148-54.
119. Lechner K, McKenzie AL, Kränkel N, Von Schacky C, Worm N, Nixdorff U, et al. High-Risk Atherosclerosis and Metabolic Phenotype: The Roles of Ectopic Adiposity, Atherogenic Dyslipidemia, and Inflammation. *Metab Syndr Relat Disord.* 2020;18(4):176-85.
120. Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance and hyperglycaemia in cardiovascular disease development. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(5):293-302.
121. Koulaouzidis G, Charisopoulou D, Kukla M, Marlicz W, Rydzewska G, Koulaouzidis A, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with coronary artery calcification progression: a systematic review and metaanalysis. *Prz Gastroenterol.* 2021;16(3):196-206.

122. Ichikawa K, Lim J, McClelland RL, Susarla S, Krishnan S, Benzing T, et al. Impact of Nonalcoholic Hepatic Steatosis on the Warranty Period of a Coronary Artery Calcium Score of 0: Results From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2024;17(9):e016465.
123. Avogaro A, Fadini GP. Mechanisms of ectopic calcification: implications for diabetic vasculopathy. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2015;5(5):343-52.
124. Di Pino A, DeFronzo RA. Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents. *Endocr Rev*. 2019;40(6):1447-67.
125. Puchner SB, Lu MT, Mayrhofer T, Liu T, Pursnani A, Ghoshhajra BB, et al. High-risk coronary plaque at coronary CT angiography is associated with nonalcoholic fatty liver disease, independent of coronary plaque and stenosis burden: results from the ROMICAT II trial. *Radiology*. 2015;274(3):693-701.
126. He L, Tiemuerniyazi X, Yang Z, Huang S, Chen L, Nan Y, et al. The Association between Non-Alcohol Liver Fatty Disease and Coronary Artery Calcification: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2024.
127. Lee YH, Kim KJ, Yoo ME, Kim G, Yoon HJ, Jo K, et al. Association of nonalcoholic steatohepatitis with subclinical myocardial dysfunction in noncirrhotic patients. *J Hepatol*. 2018;68(4):764-72.
128. Packer M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2360-72.
129. Tsaban G, Wolak A, Avni-Hassid H, Gepner Y, Shelef I, Henkin Y, et al. Dynamics of intrapericardial and extrapericardial fat tissues during long-term, dietary-induced, moderate weight loss. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(4):984-95.
130. Anand SS, Yi Q, Gerstein H, Lonn E, Jacobs R, Vuksan V, et al. Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease. *Circulation*. 2003;108(4):420-5.
131. Agarwal SK, Norby FL, Whitsel EA, Soliman EZ, Chen LY, Loehr LR, et al. Cardiac Autonomic Dysfunction and Incidence of Atrial Fibrillation: Results From 20 Years Follow-Up. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(3):291-9.
132. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation*. 2016;133(24):2459-502.
133. Manikat R, Nguyen MH. Nonalcoholic fatty liver disease and non-liver comorbidities. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(Suppl):s86-s102.
134. Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut*. 2020;69(9):1691-705.

135. Mantovani A, Pernigo M, Bergamini C, Bonapace S, Lipari P, Valbusa F, et al. Heart valve calcification in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2015;64(8):879-87.
136. Mantovani A, Rigolon R, Pichiri I, Bonapace S, Morani G, Zoppini G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an increased risk of heart block in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185459.
137. Targher G, Valbusa F, Bonapace S, Bertolini L, Zenari L, Rodella S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an increased incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2013;8(2):e57183.
138. Lazzerini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F. Long QT Syndrome: An Emerging Role for Inflammation and Immunity. *Front Cardiovasc Med*. 2015;2:26.
139. Møller S, Wiese S, Barløse M, Hove JD. How non-alcoholic fatty liver disease and cirrhosis affect the heart. *Hepatol Int*. 2023;17(6):1333-49.
140. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e563-e95.
141. 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.
142. Treeprasertsuk S, Leverage S, Adams LA, Lindor KD, St Sauver J, Angulo P. The Framingham risk score and heart disease in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2012;32(6):945-50.
143. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2439-54.
144. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75(5):429.
145. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2455-67.

146. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J.* 2023;44(28):2544-56.
147. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J.* 2023;44(39):4043-140.
148. Khan SS, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Grams ME, Surapaneni A, et al. Development and Validation of the American Heart Association's PREVENT Equations. *Circulation.* 2024;149(6):430-49.
149. Prêcoma DB, Oliveira GMMd, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MCdO, et al. Atualização da diretriz de prevenção cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia-2019. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2019;113:787-891.
150. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(6):743-53.
151. Zipes DP. Braunwald's heart disease e-book: A textbook of cardiovascular medicine: Elsevier Health Sciences; 2018.
152. Genders TSS, Steyerberg EW, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *European Heart Journal.* 2011;32(11):1316-30.
153. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med.* 1979;300(24):1350-8.
154. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, et al. 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2021;144(22):e368-e454.
155. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(3):516-658.
156. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(2):93-111; quiz 89-90.
157. Samesima N, God EG, Kruse JCL, Leal MG, Pinho C, França F, et al. Brazilian Society of Cardiology Guidelines on the Analysis and Issuance of Electrocardiographic Reports - 2022. *Arq Bras Cardiol.* 2022;119(4):638-80.

158. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024;149(1):e1-e156.
159. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DCd, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2018;111(3):436-539.
160. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2024;26(1):5-17.
161. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(3):352-80.
162. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1(1):1-20.
163. Izzy M, Oh J, Watt KD. Cirrhotic Cardiomyopathy After Transplantation: Neither the Transient Nor Innocent Bystander. *Hepatology*. 2018;68(5):2008-15.
164. Møller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Postgrad Med J*. 2009;85(999):44-54.
165. Møller S, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol*. 2018;69(4):958-60.
166. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406-60.
167. Cheng PN, Chen WJ, Hou CJ, Lin CL, Chang ML, Wang CC, et al. Taiwan Association for the Study of the Liver-Taiwan Society of Cardiology Taiwan position statement for the management of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and cardiovascular diseases. *Clin Mol Hepatol*. 2024;30(1):16-36.
168. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70.

169. Castillo JMD, Mazzarollo C, Carvalho W, Diniz JV, Oliveira KB, Araujo DCL, et al. Applications of Strain and Strain Rate in the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function. *Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc.* 2019;32(2):109-15.
170. Smiseth OA, Wang TKM, Klein AL, Nagueh SF. Left ventricular diastolic dysfunction in non-myocardial disorders. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2024;25(11):1554-65.
171. Matsumura Y, Elliott PM, Virdee MS, Sorajja P, Doi Y, McKenna WJ. Left ventricular diastolic function assessed using Doppler tissue imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy: relation to symptoms and exercise capacity. *Heart.* 2002;87(3):247-51.
172. Yong JN, Ng CH, Lee CW-M, Chan YY, Tang ASP, Teng M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease association with structural heart, systolic and diastolic dysfunction: a meta-analysis. *Hepatology International.* 2022;16(2):269-81.
173. Lim WH, Chew NW, Quek J, Ng CH, Tan DJH, Xiao J, et al. Echocardiographic assessment of cardiovascular function and clinical outcomes in liver transplant recipients. *Clinical Transplantation.* 2022;36(11):e14793.
174. 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.
175. Millán-Rodríguez C, Castelló CP, Caballero-Valderrama MR, Esquivias GB. Clinical Management of Non-alcoholic Steatohepatitis and the Role of the Cardiologist. *Eur Cardiol.* 2023;18:e64.
176. Yong JN, Ng CH, Lee CW, Chan YY, Tang ASP, Teng M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease association with structural heart, systolic and diastolic dysfunction: a meta-analysis. *Hepatol Int.* 2022;16(2):269-81.
177. Borges-Canha M, Neves JS, 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.* 2019;66:467-76.
178. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(12):1321-60.
179. Silbiger JJ. Pathophysiology and echocardiographic diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2019;32(2):216-32. e2.
180. Cong F, Zhu L, Deng L, Xue Q, Wang J. Correlation between nonalcoholic fatty liver disease and left ventricular diastolic dysfunction in non-obese adults:

- a cross-sectional study. *BMC gastroenterology*. 2023;23(1):90.
181. Gohil NV, Tanveer N, Makkena VK, Jaramillo AP, Awosusi BL, Ayyub J, et al. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Its Association With Left Ventricular Diastolic Dysfunction: A Systematic Review. *Cureus*. 2023;15(8).
 182. Kim G, Yu TY, Jee JH, Bae JC, Kang M, Kim JH. Association between nonalcoholic fatty liver disease and left ventricular diastolic dysfunction: A 7-year retrospective cohort study of 3,380 adults using serial echocardiography. *Diabetes Metab*. 2024;50(3):101534.
 183. Psychari SN, Rekleiti N, Papaioannou N, Varhalama E, Drakoulis C, Apostolou TS, et al. Epicardial Fat in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Properties and Relationships With Metabolic Factors, Cardiac Structure, and Cardiac Function. *Angiology*. 2016;67(1):41-8.
 184. 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 nonalcoholic fatty liver disease: association with the severity of liver disease. *Journal of hepatology*. 2015;62(4):928-33.
 185. Orci LA, Jornayvaz FR, Toso C, Gariani K. Systematic Review and Meta-Analysis of the Usefulness of Epicardial Fat Thickness as a Non-Invasive Marker of the Presence and Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Biomedicines*. 2022;10(9).
 186. Roderburg C, Krieg S, Krieg A, Vaghiri S, Mohr R, Konrad M, et al. NonAlcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and risk of new-onset heart failure: a retrospective analysis of 173,966 patients. *Clinical Research in Cardiology*. 2023;112(10):1446-53.
 187. Goliopoulou A, Theofilis P, Oikonomou E, Anastasiou A, Pantelidis P, Gounaridi MI, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Echocardiographic Parameters of Left Ventricular Diastolic Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(18).
 188. Knight DS, Zumbo G, Barcella W, Steeden JA, Muthurangu V, MartinezNaharro A, et al. Cardiac structural and functional consequences of amyloid deposition by cardiac magnetic resonance and echocardiography and their prognostic roles. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(5):823-33.
 189. Almeida ALC, Melo MDT, Bihan D, Vieira MLC, Pena JLB, Del Castillo JM, et al. Position Statement on the Use of Myocardial Strain in Cardiology Routines by the Brazilian Society of Cardiology's Department Of Cardiovascular Imaging - 2023. *Arq Bras Cardiol*. 2023;120(12):e20230646.
 190. Collier P, Phelan D, Klein A. A test in context: myocardial strain measured by speckle-tracking echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(8):1043-56.
 191. Collier P, Phelan D, Klein A. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(8):1043-56.

192. Oikonomidou AC, Doundoulakis I, Antza C, Kalopitas G, Dardavessis T, Chourdakis M. Evaluation of subclinical cardiac damage in biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Gastroenterology*. 2021;34(3):424.
193. VanWagner LB, Wilcox JE, Ning H, Lewis CE, Carr JJ, Rinella ME, et al. Longitudinal Association of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease With Changes in Myocardial Structure and Function: The CARDIA Study. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(4):e014279.
194. Karabay CY, Kocabay G, Kalayci A, Colak Y, Oduncu V, Akgun T, et al. Impaired left ventricular mechanics in nonalcoholic fatty liver disease: a speckle-tracking echocardiography study. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2014;26(3):325-31.
195. Sonaglioni A, Cerini F, Nicolosi GL, Lombardo M, Rumi MG, Viganò M. Left ventricular strain predicts subclinical atherosclerosis in nonadvanced nonalcoholic fatty liver disease patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2022;34(6):707-16.
196. Dong Y, Cui H, Sun L, Wang Y, Li Y, Chang W, et al. Assessment of left ventricular function in type 2 diabetes mellitus patients with non-alcoholic fatty liver disease using three-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Anatol J Cardiol*. 2020;23(1):41-8.
197. 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.
198. Kostka F, Ittermann T, Groß S, Laqua FC, Bülow R, Völzke H, et al. Cardiac remodelling in non-alcoholic fatty liver disease in the general population. *Liver Int*. 2024;44(4):1032-41.
199. Millán-Rodríguez C, Castelló CP, de Regla Caballero-Valderrama M, Esquivias GB. Clinical Management of Non-alcoholic Steatohepatitis and the Role of the Cardiologist. *European Cardiology Review*. 2023;18.