

非酒精性脂肪肝与射血分数保留心力衰竭相关性研究进展

苏热亚·伊斯马依力, 艾力曼·马合木提*

新疆医科大学第一附属医院心力衰竭科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年12月23日; 录用日期: 2024年1月16日; 发布日期: 2024年1月23日

摘要

心力衰竭(heart failure, HF)是各种心脏疾病发展的终末期阶段, 会严重影响患者生活质量, 其再住院率和死亡率不断上升, 目前已成为全球公共卫生问题。在HF中, 射血分数保留的心力衰竭(Heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)是最常见的形式, 约占HF的50%。虽然HF是一种无法根治的疾病, 但也能通过早期干预措施预防其发生, 通过药物治疗方法改善心功能。迄今为止, HFpEF的发病机制复杂, 诊断及针对性治疗仍具有挑战性, 因此对HFpEF的提前干预和延缓临床进展, 也是HF研究的重点。有关非酒精性脂肪肝(Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)在HFpEF发生发展过程中的相关机制已成为研究热点, 为了更加深入地认识两者之间的相关性, 本文查阅大量相关文献, 将NAFLD与HFpEF相关性研究进展进行综述, 进而为临床管理和治疗提供线索依据。

关键词

非酒精性脂肪肝, 射血分数保留心力衰竭, 机制, 相关性

Research Progress on the Correlation between Nonalcoholic Fatty Liver and Ejection Fraction Preservation Heart Failure

Sureya·Yisimayili, Ailiman·Mahemuti*

Department of Heart Failure, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Dec. 23rd, 2023; accepted: Jan. 16th, 2024; published: Jan. 23rd, 2024

Abstract

Heart Failure (HF) is the final stage of the development of various heart diseases, which can se-

*通讯作者。

文章引用: 苏热亚·伊斯马依力, 艾力曼·马合木提. 非酒精性脂肪肝与射血分数保留心力衰竭相关性研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(1): 1104-1110. DOI: 10.12677/acm.2024.141159

riously affect the quality of life of patients, and its readmission and mortality rates are increasing, and has now become a global public health problem. In HF, Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is the most common form, accounting for about 50% of HF. Although HF is a disease that cannot be cured, it can also be prevented by early intervention measures and improve cardiac function through drug therapy. So far, the pathogenesis of HFpEF is complex, and the diagnosis and targeted treatment are still challenging. Therefore, the early intervention and delay of clinical progress of HFpEF are also the focus of HF research. The mechanism related to the occurrence and development of Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in HFpEF has become a research hotspot. In order to have a deeper understanding of the correlation between the two, a large number of relevant literatures are consulted in this paper. This paper summarizes the research progress of the correlation between NAFLD and HFpEF, so as to provide clues for clinical management and treatment.

Keywords

Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, Mechanism, Correlation

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着临床及流行病学的研究对非酒精性脂肪肝(Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)与心血管疾病的关联不断深入,发现两者有共同的危险因素,有相关的病理生理机制,从而导致心血管的发病率增加。有研究表明,Framingham Risk Score 弗雷明汉风险评分(FRS)估计的心血管风险程度与脂肪肝等级的增加相关[1]。虽然 NAFLD 与冠状动脉粥样硬化性心脏病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)、心脏结构功能障碍之间存在密切联系,尤其 NAFLD 被认为是 ASCVD 的危险因素,主要血管事件是 NAFLD 患者死亡和发病的主要原因[2],但 NAFLD 与心力衰竭以及射血分数保留心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)之间的关系尚未完全阐明,需要进一步研究。在过去十年中,HFpEF 和 NAFLD 是患病率不断增长的两种疾病。HFpEF 患者比射血分数降低心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)更普遍,但缺乏实际有效的治疗策略,目前仍是经验性治疗。因此,积极进行有效的早期干预措施、良好的生活方式以及靶点治疗方法对预防 NAFLD 与 HFpEF 至关重要。本文将 NAFLD 与 HFpEF 相关性研究进展进行综述,进而为临床管理和治疗提供线索依据。

2. 心力衰竭相关概述及流行病学

HF 是多种原因导致心脏结构和/或功能的异常改变,使心室收缩和/或舒张功能发生障碍,从而引起的一组复杂临床综合征,并由利钠肽水平升高和/或客观证据证实肺部或全身充血。以往 HF 分为三类,2021 新版《心力衰竭的通用定义和分类》根据左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)提出了一种新的和修订的心衰分类。分类包括射血分数降低心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF): LVEF 为 40%的 HF;射血分数中间值心力衰竭(heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF): LVEF 为 41%至 49%的 HF;射血分数保留心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF): LVEF 为 $\geq 50\%$ 的 HF;射血分数改善的心衰(HFimpEF): 基线 LVEF $\leq 40\%$, LVEF 比基线增加

≥10%，第二次测量时 LVEF > 40% [3]。HFpEF 的定义为通常由危险因素和合并症共同发展而来，是一种复杂的心血管疾病，心血管病理生理过程包括全身血管阻力增加、导管动脉僵硬度增加，心室动脉耦合异常，左室长轴收缩功能降低，舒张早期舒张减慢，左室顺应性降低，舒张末期僵硬度增加，左心房储存和收缩功能降低，右室功能受损，变时性不全。患者的卒中容量储备、心率和心排量(CO)往往降低，而相对于耗氧量增加的 CO 也变得迟钝[4]。HFpEF 患者通常有高左室充盈压，无论在休息和/或运动时，他们可能出现液体滞留和血浆容量扩大。由于人口的增长和老龄化日趋严重，在全球范围内，心力衰竭患者总数仍在持续上升。据估计，全世界有 6430 万人患有 HF，在发达国家，已知 HF 的患病率通常估计为一般成年人口的 1%~2% [5]。在美国和欧洲，住院性心力衰竭(HHF)是住院的主要原因，导致超过 100 万名患者入院，占有住院患者的 1%~2% [6]。AroraS [7]等分析了 192394 例在研究期间被初步诊断为舒张性心力衰竭(Diastolic Heart Failure, DHF)的患者，结果表明在指数出院后的 30 天内，共有 47,056 例患者再次入院。前 25%、50%和 75%的再入院分别发生在 7、14 和 22 天，仅因 DHF 再次入院的患者也出现了类似的结果。随着慢性病的发病率升高，在多种慢性病同时存在的情况下，发生 HF 的风险很高，而且 HFpEF 的患病率随时间正在增加[8] [9]。老年 HF 患者 HFpEF 发病率较高，再住院可归因于慢性病基础病加重恶化。

3. 非酒精性脂肪肝相关概述及流行病学

NAFLD 目前已成为发病率不断上升且危害人类身心健康的慢性肝脏疾病。NAFLD 在组织学上的特征为≥5%的脂肪变性，包括炎症和肝细胞损伤或纤维化，为主要病变特征的临床病理综合征，且无酒精和其他明确肝细胞损伤及纤维化的证据，是一种与胰岛素抵抗和遗传调控密切相关的代谢应激性肝损伤。NAFLD 亚型在组织学上归类为非酒精性脂肪性肝炎(NASH)，是一个潜在进展性肝病，导致肝纤维化、肝硬化、肝细胞癌(HCC)和肝移植[10] [11]。目前，非酒精性脂肪肝已成为世界范围内终末期肝病的主要病因。Ge [12]等设计了一项以人群为基础的 global 性的观察研究，利用全球疾病负担(GBD)研究的数据，包括 21 个地区和 195 个国家或地区，结果显示，在全球范围内，NAFLD 病例从 1990 年的 3.912 亿例增加到 2017 年的 8.821 亿例，患病率从同期的 8.2%增加到 10.9%。这种增长趋势在男女之间是一致的。NAFLD 在年轻人中的流行病学在过去三十年中发生了很大的变化。不论性别、年龄和区域，病例的流行率和数量都有所增加[13]。非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是最常见的肝脏疾病，全球患病率为 25%。在美国，NAFLD 及其亚型非酒精性脂肪性肝炎分别影响 30%和 5%的人口[14]。这表明，全球有四分之一的人口被 NAFLD 影响着，不同国家和地区患病率有差异，可能与饮食习惯和生活方式有关。

4. NAFLD 与 HFpEF 可能的发病机制

NAFLD 和 HFpEF 具有共同的危险因素、合并症和心脏结局，有利于病理生理学的连续性。NAFLD 视为 HFpEF 并发症的新型危险因素。NAFLD 和 HFpEF 之间的病理机制可包括一下几方面。

4.1. 炎症小体的激活

NAFLD 是全身性炎症性脂肪生成状态和胰岛素抵抗状态的肝脏表现，不仅导致肝脏炎症和纤维化，还导致心脏炎症和纤维化。全身性炎症与心房和心室肌病的发展之间存在牢固的联系，其临床上分别表现为心房颤动或 HFpEF [15]。炎症小体激活被证明在脂肪组织炎症和肥胖相关代谢疾病发病机制中起到独特及核心作用[16]。脂肪组织不仅是多余能量储存器官，还具有强烈的内分泌和旁分泌效应，分泌生物活性肽和蛋白质，称为脂肪因子，根据在炎症反应中所起的作用不同，脂肪因子可分为抗炎脂肪因子和促炎脂肪因子两大类[17]。心外膜脂肪组织(Epicardial adipose tissue, EAT)，在 NAFLD 血脂及代谢异常的疾病中，心外膜脂肪会改变其脂肪因子合成的特征，合成一系列促炎性脂肪因子(瘦素、肿瘤坏死因子- α 、

白细胞介素 1-b 和白细胞介素 6 以及抵抗素), 促进巨噬细胞的浸润, 破坏微血管系统, 在这些条件下, 源自心外膜的间充质干细胞可以迁移到心室肌并转化为成纤维细胞, 并激活促纤维化途径, 从而导致心房、心室纤维化和微循环稀疏, 导致 HFpEF [18]。心外膜脂肪组织可以作为一种传感器来调节全身炎症对心肌的影响, 因此, 心外膜组织可作为重要的干预治疗靶点, 以降低心力衰竭的风险。

在促炎因子中, 内脂素通过核因子 κ B 和 MAKB 激酶 3/6-p38 信号通路增加巨噬细胞中趋化因子配体 20 的表达, 进而促进肝星状细胞纤维化标志物的表达, 发挥促纤维化作用, 从而引起心脏纤维化[19]。

Gogiraju [20]等的研究表明, 瘦素在心脏肥大重塑过程中调节内皮细胞自噬中具有重要且以前未知的作用, 内皮瘦素信号传导通过抑制内皮自噬和促进慢性压力超负荷模型中的内皮功能障碍, 导致心脏纤维化和心脏功能障碍。NAFLD 和 HFpEF 之间存在相似的促炎细胞因子谱。例如, 促炎性巨噬细胞释放细胞因子, 如 TNF-A 和 IL-6, 导致肝细胞损伤和 NAFLD, 而受损肝细胞释放 IL-33, 通过 IL-33 受体(ST2)和半乳糖凝集素在心脏中, 引起拉伸肌细胞、炎症和心肌纤维化, 导致心肌细胞肥大和心脏纤维化[21]。因此, 可以通过减少炎症来改善舒张功能, 以降低心力衰竭的风险。

4.2. 氧化应激的激活

在 NAFLD 及代谢综合征中, 内脏脂肪组织功能失调, 循环游离脂肪酸(FFA)水平升高, 然而, 血清 FFA 是心肌脂质积累的关键调节因子, 血浆 FFA 浓度升高导致心肌 FFA 摄取量显著增加, 随后导致心肌脂质沉积。心脏中的脂质积累与随后的心脏形态变化和舒张功能障碍有关。已知心肌脂肪变性可增强活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生: 多种心肌脂堆积模型(如 ATGL 缺乏、棕榈酸盐治疗、神经酰胺合酶过表达以及肥胖和糖尿病的遗传模型)均导致 ROS 生成增加。低 ROS 水平可通过触发生理氧化还原信号产生保护作用, 但当 ROS 水平超过细胞抗氧化能力时, 细胞损伤、内皮功能障碍和动脉粥样硬化就会发生[22]。ROS 可以通过与超氧化物反应将 NO 转移到过氧亚硝酸盐来消耗 NO 生物利用度。HFpEF 心肌显示硝基酪氨酸染色增加, 提示 NO 转移至过氧亚硝酸盐。这可以通过减少 NO 依赖性 cGMP-PKG 信号传导来促进 HFpEF 的发病机制[23]。在 HFpEF 患者中观察到促炎和氧化应激信号, 最终导致心肌细胞中 cGMP-PKG 通路减弱, 从而导致心肌僵硬, 这些信号级联反应是 HFpEF 发展的标志[24]。

4.3. 线粒体功能障碍

心脏是高能量消耗器官, 其 95% 的 a-TP 由氧化代谢提供。由于线粒体损伤的增加, 线粒体能量代谢的损害导致能量缺乏, 这导致 ATP 生产和需求之间的不匹配, 同时也激活下游信号通路, 可导致心脏重构、炎症和舒张功能障碍。由于心脏从线粒体氧化磷酸化中获得其对 ATP 的大部分高需求, 线粒体功能障碍和能量受损可能导致心脏功能障碍。压力超负荷诱导的心力衰竭与心脏氧化能力显著受损有关, 这主要是由于线粒体缺陷。值得注意的是, 与外周肌一样, 体内氧化能力的测量可能受到线粒体呼吸链上游控制氧运输的因素的影响, 包括心肌微血管稀疏, 这是 HFpEF 的一个特征[25]。

钙(Ca^{2+})是所有细胞类型中的基本第二信使, 从肌质网(SR)释放在心肌激发-收缩(E-C)耦合过程中起到核心作用, 该过程是将表面膜的电激发(动作电位)与收缩联系起来[26]。 Ca^{2+} 有两种形式在心脏 SR 上的释放通道: Ryanodine 受体亚型 2 (ryanodine receptor type 2, RyR2)和 2 型肌醇 1,4,5-三磷酸受体(IP3R2s)。能量不足总是伴随着 Ca^{2+} 运输的失调, 加剧了舒张期钙负荷的增加, 从而增加静息期舒张张力, 导致心脏充盈受损, 这是舒张功能障碍的特征。在慢性压力超负荷的 HFpEF 大鼠模型中, 通过 RyR2 的舒张期 SR Ca^{2+} 释放显著增加, 这种 SR Ca^{2+} 泄漏与 PLN/SERCA 比值的增加有关, PLN/SERCA 比值导致延迟的 Ca^{2+} 短暂衰退和舒张功能障碍[27]。一项实验证明细胞内 Ca^{2+} 泄漏导致缺血后心力衰竭(HF)线粒体 Ca^{2+} 超载和功能障碍。特别是, SR Ca^{2+} 通过 RyR2, 而不是 IP3R2 通道泄漏, 在 HF 线粒体 Ca^{2+} 超载和功能

障碍的病理生理学中起着重要作用。RyR2 中半胱氨酸残基的氧化在 calstabin2 从 RyR2 分离和舒张期 SR Ca^{2+} 泄漏中起作用, 并有助于 HF 进展, 且证实了 HF 线粒体 Ca^{2+} 超载与 RyR2 Ca^{2+} 泄漏相一致[28]。心肌细胞 Ca^{2+} 稳态的改变在病理发展中起关键作用, 导致心脏重塑、心脏泵衰竭和心律失常。综上所述, 心肌细胞 Ca^{2+} 稳态的改变及 SR Ca^{2+} 释放通道的机制 RyR2, 可作为心衰的一个潜在的治疗靶点。

4.4. 肠道微生态失调

肠道微生物群的丰度和多样性的变化与 NAFLD 的发病机制及进展有关。在健康条件下, 肠腔是广泛的共生细菌生态位网络的位置。肠道微生物群对肠外器官的潜在贡献作用是通过各种细菌代谢物如胆汁酸, 短链脂肪酸, 氨基酸, 胆碱和乙醇来实现的[29]。Hoyle [30]等证明, 从 NAFLD 患者移植到无菌小鼠的微生物组导致肝脂肪变性和 NAFLD 肠道微生物群特征将 NAFLD 患者肠道微生物群移植到无菌小鼠以及通过苯乙酸(一种芳香族氨基酸代谢的微生物产物)的慢性治疗, 成功地触发了脂肪变性、支链氨基酸代谢和 NAFLD 肠道微生物群特征。在 NAFLD 中, 这些代谢物被改变并参与 NAFLD 的发病机制。肠道微生物群衍生代谢物的表达变化也成为 HF 的危险因素。肠道微生态失调, 损伤肠上皮, 增加肠黏膜通透性, 一旦肠道屏障被破坏, 内毒素血症通过肠-肝轴循环, 有害细菌代谢产物进入肝脏, 释放炎症细胞因子, 炎症级联反应启动, 肝细胞中的脂质积累和细胞死亡可能受到刺激, 从而导致 NAFLD, NASH 和肝硬化。共病导致全身炎症状态, 导致冠状动脉微血管炎症, 一氧化氮有效性降低, 下游心肌肥厚, 纤维化和随后的舒张功能障碍。有益产品包括短链脂肪酸(SCFAs)的产生, 它可以改善血压、炎症和心肌修复, 并与膳食纤维组成密切相关[31]。SCFAs 可能被证明是所有 HFpEF 患者预防和治疗的潜在靶点。

5. NAFLD 与 HFpEF 的关联证据

一项基于 2356 名人群研究, 在调整了年龄、性别、队列和心血管危险因素横断面多变量回归模型中, 结果提示: 非酒精性脂肪肝与左室充盈压相关, 这是舒张期心功能障碍的敏感标志, 也是临床心衰的潜在前兆[32]。一项约 1100 万参与者的大样本荟萃分析结果提示[33], 在调整了其他心脏代谢危险因素后, 与没有肝病的人相比, NAFLD 与未来心衰发生率增加 36% 相关。NAFLD 发生 HF 的绝对风险差为 11.0/10,000 人年。NAFLD 可能与发生 HF 的风险增加相关, 尤其是 HFpEF。而且随着 NAFLD 严重程度的进展, 这种风险更为显著。Mantovani A [34]等对 1100 万人的最新荟萃分析, 结果表明, 在中位随访 10 年内, NAFLD 与新发 HF 的高风险中度相关, 且新发 HF 风险增加可能与 NAFLD 的严重程度平行, 这种风险的增加独立于与年龄、性别、种族、肥胖程度、糖尿病、血压、以及其他常见的心血管危险因素。Kim [35]等人将 1886 名韩国成年人纳入队列中, 通过组织多普勒成像(TDI)超声心动图, EA 比值评估左室舒张功能, 发现 NAFLD 与左室舒张功能障碍相关, 多元线性回归表明, NAFLD 是 EA 比值的独立预测因子, 且与相关的心血管(CVD)风险因素无关。

6. 总结与展望

综上所述, NAFLD 与 HFpEF 有较强的关联性, 到目前为止, 尚无针对 HFpEF 的特异性治疗方法, 一旦 NAFLD 被证实并确定其严重程度, 就应建议对患者进行侧重于症状和共病的治疗, 对 NAFLD 提高重视, 加强干预治疗管理, 降低心血管风险, 改善不良预后, 改善 HFpEF 患者的生活将是至关重要的。总之, 为了更好地了解可能的病理生理机制, 从而更好地了解由其衍生的治疗管理, 需要进一步进行关于 NAFLD 与 HFpEF 之间关联的前瞻性研究。

基金项目

新疆维吾尔自治区自然科学基金重点项目, 项目编号: 2021D01D17。

参考文献

- [1] Cuenza, L.R., Razon, T.L.J. and Dayrit, J.C. (2017) Correlation between Severity of Ultrasonographic Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiometabolic Risk among Filipino Wellness Patients. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*, **9**, 85-89. <https://doi.org/10.15171/jcvtr.2017.14>
- [2] Mantovani, A., Ballestri, S., Lonardo, A., et al. (2016) Cardiovascular Disease and Myocardial Abnormalities in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Digestive Diseases and Sciences*, **61**, 1246-1267. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4040-6>
- [3] Bozkurt, B., Coats, A.J., Tsutsui, H., et al. (2021) 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. *Journal of Cardiac Failure*, **23**, 352-380. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2115>
- [4] Pieske, B., Tschöpe, C., De Boer, R.A., et al. (2019) How to Diagnose Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The HFA-PEFF Diagnostic Algorithm: A Consensus Recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, **40**, 3297-3317. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641>
- [5] Groenewegen, A., Rutten, F.H., Mosterd, A., et al. (2020) Epidemiology of Heart Failure. *European Journal of Heart Failure*, **22**, 1342-1356. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1858>
- [6] Ambrosy, A.P., Fonarow, G.C., Butler, J., et al. (2014) The Global Health and Economic Burden of Hospitalizations for Heart Failure: Lessons Learned from Hospitalized Heart Failure Registries. *Journal of the American College of Cardiology*, **63**, 1123-1133. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.053>
- [7] Arora, S., Lahewala, S., Hassan Virk, H.U., et al. (2017) Etiologies, Trends, and Predictors of 30-Day Readmissions in Patients with Diastolic Heart Failure. *American Journal of Cardiology*, **120**, 616-624. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.05.028>
- [8] Chamberlain, A.M., Boyd, C.M., Manemann, S.M., et al. (2020) Risk Factors for Heart Failure in the Community: Differences by Age and Ejection Fraction. *The American Journal of Medicine*, **133**, e237-e248. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.10.030>
- [9] Tsao, C.W., Lyass, A., Enserro, D., et al. (2018) Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated with Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*, **6**, 678-685. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.03.006>
- [10] Cariou, B., Byrne, C.D., Loomba, R., et al. (2021) Nonalcoholic Fatty Liver Disease as a Metabolic Disease in Humans: A Literature Review. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **23**, 1069-1083. <https://doi.org/10.1111/dom.14322>
- [11] Younossi, Z.M. (2019) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease—A Global Public Health Perspective. *Journal of Hepatology*, **70**, 531-544. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.033>
- [12] Ge, X., Zheng, L., Wang, M., et al. (2020) Prevalence Trends in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease at the Global, Regional and National Levels, 1990-2017: A Population-Based Observational Study. *BMJ Open*, **10**, e036663. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-036663>
- [13] Zhang, X., Wu, M., Liu, Z., et al. (2021) Increasing Prevalence of NAFLD/NASH among Children, Adolescents and Young Adults from 1990 to 2017: A Population-Based Observational Study. *BMJ Open*, **11**, e042843. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-042843>
- [14] Cotter, T.G. and Rinella, M. (2020) Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology*, **158**, 1851-1864. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.052>
- [15] Packer, M. (2020) Atrial Fibrillation and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *The American Journal of Medicine*, **133**, 170-177. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.09.002>
- [16] Dakroub, A., Nasser, S.A., Younis, N., et al. (2020) Visfatin: A Possible Role in Cardiovasculo-Metabolic Disorders. *Cells*, **9**, Article 2444. <https://doi.org/10.3390/cells9112444>
- [17] Lee, M.W., Lee, M. and Oh, K.J. (2019) Adipose Tissue-Derived Signatures for Obesity and Type 2 Diabetes: Adipokines, Batokines and MicroRNAs. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, Article 854. <https://doi.org/10.3390/jcm8060854>
- [18] Packer, M. (2018) Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium. *Journal of the American College of Cardiology*, **71**, 2360-2372. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.509>
- [19] Heo, Y.J., Choi, S.E., Jeon, J.Y., et al. (2019) Visfatin Induces Inflammation and Insulin Resistance via the NF- κ B and STAT3 Signaling Pathways in Hepatocytes. *Journal of Diabetes Research*, **2019**, Article ID: 4021623. <https://doi.org/10.1155/2019/4021623>

- [20] Gogiraju, R., Hubert, A., Fahrer, J., *et al.* (2019) Endothelial Leptin Receptor Deletion Promotes Cardiac Autophagy and Angiogenesis following Pressure Overload by Suppressing Akt/mTOR Signaling. *Circulation: Heart Failure*, **12**, e005622. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005622>
- [21] Itier, R., Guillaume, M., Ricci, J.E., *et al.* (2021) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: From Pathophysiology to Practical Issues. *ESC Heart Fail*, **8**, 789-798. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13222>
- [22] D'oria, R., Schipani, R., Leonardini, A., *et al.* (2020) The Role of Oxidative Stress in Cardiac Disease: From Physiological Response to Injury Factor. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, Article ID: 5732956. <https://doi.org/10.1155/2020/5732956>
- [23] Leggat, J., Bidault, G. and Vidal-Puig, A. (2021) Lipotoxicity: A Driver of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction? *Clinical Science*, **135**, 2265-2283. <https://doi.org/10.1042/CS20210127>
- [24] Budde, H., Hassoun, R., Mügge, A., *et al.* (2022) Current Understanding of Molecular Pathophysiology of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Frontiers in Physiology*, **13**, Article 928232. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.928232>
- [25] Kumar, A.A., Kelly, D.P. and Chirinos, J.A. (2019) Mitochondrial Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*, **139**, 1435-1450. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036259>
- [26] Eisner, D.A., Caldwell, J.L., Kistamas, K., *et al.* (2017) Calcium and Excitation-Contraction Coupling in the Heart. *Circulation Research*, **121**, 181-195. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310230>
- [27] Benitah, J.P., Perrier, R., Mercadier, J.J., *et al.* (2021) RyR2 and Calcium Release in Heart Failure. *Frontiers in Physiology*, **12**, Article 734210. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.734210>
- [28] Santulli, G., Xie, W., Reiken, S.R., *et al.* (2015) Mitochondrial Calcium Overload Is a Key Determinant in Heart Failure. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **112**, 11389-11394. <https://doi.org/10.1073/pnas.1513047112>
- [29] Chen, J. and Vitetta, L. (2020) Gut Microbiota Metabolites in NAFLD Pathogenesis and Therapeutic Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 5214. <https://doi.org/10.3390/ijms21020521>
- [30] Hoyles, L., Fernández-Real, J.M., Federici, M., *et al.* (2018) Publisher Correction: Molecular Phenomics and Metagenomics of Hepatic Steatosis in Non-Diabetic Obese Women. *Nature Medicine*, **24**, Article No. 1628. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0169-5>
- [31] Beale, A.L., O'donnell, J.A., Nakai, M.E., *et al.* (2021) The Gut Microbiome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association*, **10**, e020654. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020654>
- [32] Chiu, L.S., Pedley, A., Massaro, J.M., *et al.* (2020) The Association of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiac Structure and Function-Framingham Heart Study. *Liver International*, **40**, 2445-2454. <https://doi.org/10.1111/liv.14600>
- [33] Li, W., Wen, W., Xie, D., *et al.* (2022) Association between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Heart Failure: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, **13**, 1-11. <https://doi.org/10.1177/20406223221119626>
- [34] Mantovani, A., Petracca, G., Csermely, A., *et al.* (2022) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Risk of New-Onset Heart Failure: An Updated Meta-Analysis of about 11 Million Individuals. *Gut*, **72**, 372-380. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327672>
- [35] Kim, N.H., Park, J., Kim, S.H., *et al.* (2014) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Metabolic Syndrome and Subclinical Cardiovascular Changes in the General Population. *Heart*, **100**, 938-943. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-305099>