

# La *Non Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) et la *Non Alcoholic Steato-Hepatitis* (NASH) des pathologies de système : revue pour le réanimateur

## Non Alcoholic Fatty Liver Disease and Non Alcoholic Steato-Hepatitis are Multisystemic Diseases: Review for Intensivists

M. Hachemi · S. Benmakhlof · P. Prost · N. Santolaria · X. Tchenio · N. Sedillot · F. Zoulim

Reçu le 10 juillet 2016 ; accepté le 12 décembre 2016  
© SRLF et Lavoisier SAS 2016

**Résumé** La NAFLD (*Non Alcoholic Fatty Liver Disease*) et la NASH (*Non Alcoholic Steato-Hepatitis*) sont des maladies de système avec une composante inflammatoire et sont intimement liées au syndrome métabolique, à l'insulinorésistance et à l'obésité. Les atteintes cardiovasculaires sont la première cause de morbidité dans la NAFLD, suivies des néoplasies puis des atteintes hépatiques. La recherche biopharmaceutique développe de nouvelles molécules afin de traiter et de reverser la NASH sans aggravation de la fibrose. La NAFLD est l'atteinte hépatique la plus fréquente dans les pays développés et va devenir la première cause de greffe hépatique aux États-Unis d'Amérique dans un avenir proche. Elle représente à ce titre un intérêt majeur pour le médecin réanimateur.

**Mots clés** *Non Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) · *Non Alcoholic Steato-Hepatitis* (NASH) · Syndrome métabolique · Insulinorésistance · Obésité · Épidémiologie · Elafibranor

**Abstract** NAFLD and NASH are multisystemic disease linked to metabolic syndrom, insulin resistance and obesity. Cardiovascular abnormalities are common in NAFLD and are the principal cause of mortality in the disease, follow by neoplasia and liver complications. The biopharmaceutical research is developing new target in NASH with the aim of reversion NASH without worsening fibrosis. NAFLD is the most common cause of chronic liver disease in Western countries and should be the first indication for liver transplantation in near years in USA. NAFLD presents as such a major interest for the physician intensivist.

**Keywords** Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) · Non Alcoholic Steato-Hepatitis (NASH) · Metabolic syndrom · Insulin resistance · Obesity · Epidemiology · Elafibranor

## Introduction

En quoi la *Non Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) et la *Non Alcoholic Steato-Hepatitis* (NASH) intéresseraient-elles le réanimateur ?

Nous allons tenter de répondre à cette interrogation au travers de cette revue en faisant le tour des aspects épidémiologiques, physiopathologiques, diagnostiques et des perspectives thérapeutiques à l'aune de grands changements dans la compréhension et la prise en charge de ces pathologies. De tels bouleversements en hépatologie méritent notre attention.

La NAFLD est la maladie hépatique chronique la plus fréquente dans les pays développés avec une prévalence

M. Hachemi (✉)

Service d'anesthésie réanimation chirurgicale, centre hospitalier Fleyriat, 900, route de Paris, F-01012 Bourg-en-Bresse, France  
e-mail : mhachemi@ch-bourg01.fr

S. Benmakhlof · F. Zoulim

Département d'hépatogastroentérologie et maladies du foie, hôpital de la Croix-Rousse, hospices civils de Lyon, Lyon, France

P. Prost

Service d'hépatogastroentérologie, centre hospitalier Fleyriat, F-01012 Bourg-en-Bresse, France

N. Santolaria

Service de pharmacie, centre hospitalier Fleyriat, F-01012 Bourg-en-Bresse, France

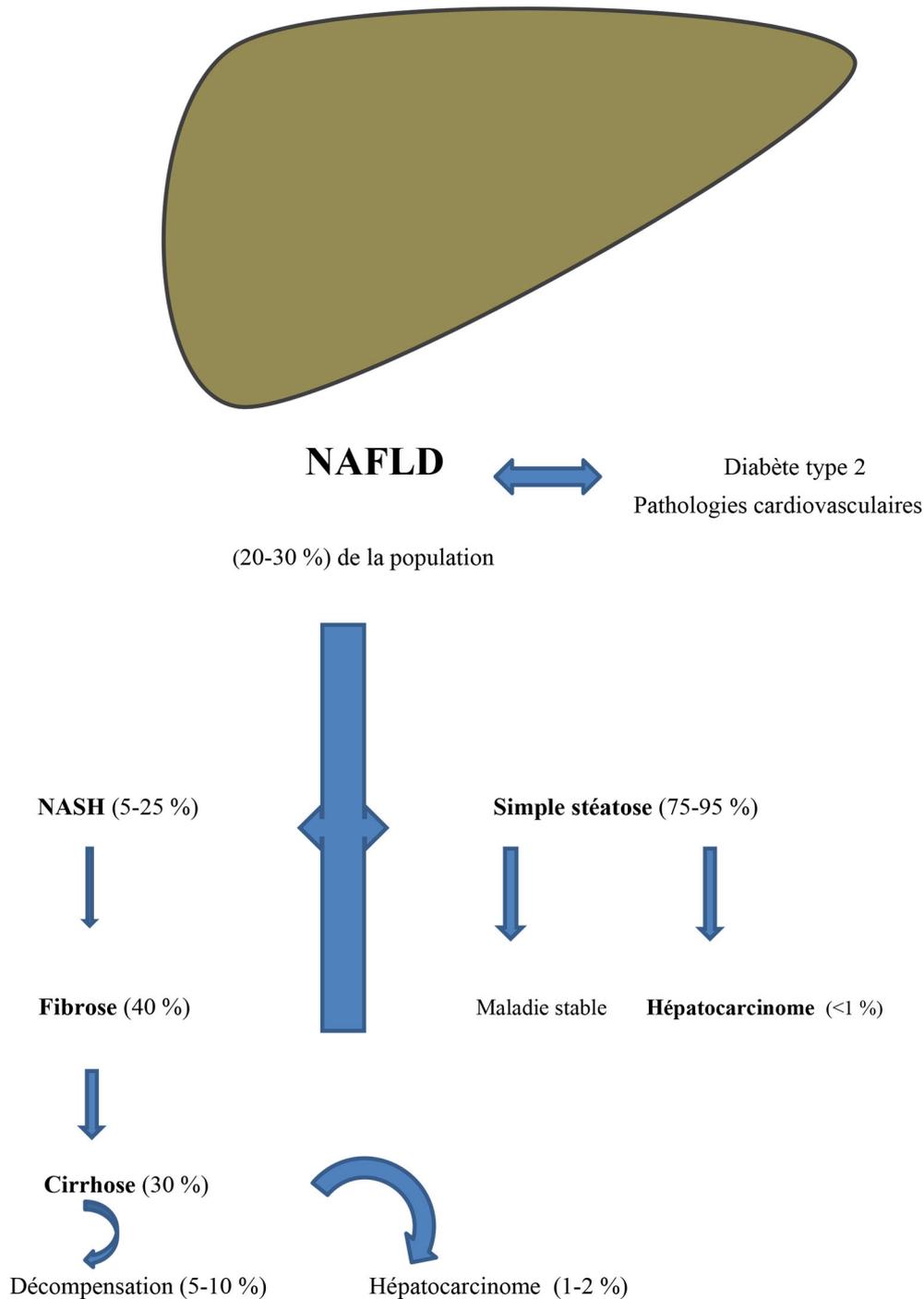
X. Tchenio · N. Sedillot

Service de réanimation polyvalente, centre hospitalier Fleyriat, F-01012 Bourg-en-Bresse, France

M. Hachemi, P. Prost, N. Santolaria et N. Sedillot sont membres du CLAN (Comité de Liaison Alimentation Nutrition, Président : Dr M. Hachemi) du centre hospitalier Fleyriat à Bourg-en-Bresse, France

d'environ 30 % chez l'adulte et 10 % chez l'enfant [1] et justifie, à ce titre, cette revue pour le réanimateur. Elle est la manifestation hépatique du syndrome métabolique conduisant à un désordre du métabolisme lipidique hépatique avec un stockage de lipide dans les hépatocytes. Elle regroupe un spectre comprenant différents stades allant de la « simple » stéatose hépatique, en passant par la NASH

(inflammation et nécrose hépatique), jusqu'à la fibrose et la cirrhose hépatique (Fig. 1) [2]. L'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) définit la NAFLD comme étant une accumulation hépatique de graisse >5 % en l'absence de consommation alcoolique excédant 140 grammes/semaine chez l'homme et 70 grammes/semaine chez la femme durant les douze derniers mois, et en dehors de toute



**Fig. 1** Histoire naturelle de la NAFLD (adapté de [2,4])

maladie hépatique chronique, virale, inflammatoire, de surcharge (hémochromatose, maladie de Wilson), médicamenteuse ou auto-immune [3].

Lorsqu'à la biopsie hépatique une stéatose macrovésiculaire isolée est présente (>5 %) on parle de stéatose simple (75 à 95 % des patients atteints de NAFLD). Si sont associées une inflammation lobulaire et une ballonnisation hépatocytaire, on parle de NASH (5 à 25 % des patients atteints de NAFLD évoluent vers la forme NASH [4]. D'autres éléments histologiques apparaissent dans la NAFLD, tels que la fibrose, qui ne contribue pas à son diagnostic, mais est toutefois primordiale puisque seule prédictrice de mortalité [2,5]. Néanmoins, la stéatose peut être appréciée par des examens non invasifs tels que l'échographie abdominale, le scanner abdominal et l'IRM hépatique.

La prévalence de la cirrhose secondaire à la NAFLD et la NASH est en augmentation, ainsi que celle des hépatocarcinomes et va prochainement devenir la première cause de transplantation hépatique aux États-Unis d'Amérique, allant de pair avec l'épidémie mondiale d'obésité et de diabète [6-7]. Le constat de l'association syndrome métabolique, insulino-résistance, diabète, NAFLD et obésité a conduit à revoir la physiopathologie du syndrome métabolique ces dernières années, pour aboutir à ce jour au rôle prépondérant du foie et de l'obésité dans la genèse de la maladie. Ainsi, la NAFLD et la NASH sont actuellement considérées comme la manifestation hépatique du syndrome métabolique, expliquant que la première cause de mortalité soit d'ordre cardiovasculaire (13-30 %) puis néoplasique (6-28 %) et hépatique (3-19 %) [1,3-4]. En somme, le foie, plaque tournante des métabolismes lipidiques et glucidiques, devient la pierre angulaire de l'athérogenèse et de la carcinogenèse.

## Épidémiologie

Récemment, Younoussi et al., dans une méta-analyse [1] de plus de 8 millions de patients sur 26 ans (1989-2015), apportent des données intéressantes sur la NAFLD, diagnostiquée par échographie, à travers le monde. Cette étude retrouve une prévalence moyenne de 25 %. Le Tableau 1 détaille les prévalences régionales, la plus faible pour l'Afrique (14 %) et la plus importante pour le Moyen Orient (32 %), disparités dues à des habitudes alimentaires, des modes de vies différents ainsi qu'à des différences génétiques. La prévalence augmente avec l'âge, d'environ 22 % pour les 30-39 ans, elle atteint presque 34 % pour les 70-79 ans (Tableau 2). Elle est importante en Asie (27 %) car la prévalence de l'obésité y est très importante (64 %) avec une définition de l'obésité retenue dès un indice de masse corporelle (IMC)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>. La prévalence de la NASH est dans cette étude de 1,5 à 6,45 % [1].

**Tableau 1** Prévalence de la NAFLD à travers le monde (d'après [1] ; données modifiées et arrondies à la valeur la plus proche)

Continent/ Région	Prévalence (%)	IC 95 %
Afrique	14	5,7-28,7
Asie	27	23,3-31,9
Europe	24	16,1-33,4
Moyen-Orient	32	13,5-58,2
Amérique du Nord	24	19,7-29,1
Amérique du Sud	30	(22,7-39,4)
Total	25	(22,1-28,6)

**Tableau 2** Prévalence de la NAFLD stratifiée selon l'âge (d'après [1] ; données modifiées et arrondies à la valeur la plus proche ; IC : intervalle de confiance)

Âge	Prévalence (%)	IC 95 %
30-39	22	15,9-31,5
40-49	26	22,4-31,1
50-59	27	19,6-36,9
60-69	29	19,2-40,9
70-79	34	32,1-35,9
Total	24	21-28

## Physiopathologie

Actuellement, l'hypothèse admise expliquant le développement de la NAFLD est la résultante d'agressions successives et/ou concomitantes plurifactorielles secondaires aux habitudes alimentaires, environnementales et aux facteurs génétiques prédisposants, qui altèrent le microbiote intestinal et stimulent la prolifération adipocytaire, ce qui conduit à l'insulino-résistance et à l'obésité [2]. Le flux d'acides gras libres arrivant au foie est augmenté entraînant une surcharge lipidique hépatique, elle-même responsable d'une lipotoxicité (production de céramides) qui induit une dysfonction mitochondriale et une stimulation des systèmes oxydants radicalaires hépatiques. Cela aboutit à une inflammation hépatique chronique, à une agression du parenchyme conduisant à une stéato-hépatite (la NASH). Le cycle destruction-réparation-remodelage du foie donne de la fibrose et explique l'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

La prévalence de l'obésité et du diabète chez les patients atteints de NAFLD et de NASH est très importante (51 % vs 80 % pour l'obésité, et 22 % vs 46 % pour le diabète) [1]. Il en va de même des prévalences de dyslipidémie (69 % vs 72 %), d'hypertriglycéridémie (41 % vs 83 %) et de syndrome métabolique (43 % vs 71 %) qui sont importantes dans la NAFLD et la NASH respectivement. Or ces éléments s'intègrent pour

**Tableau 3** Prévalence de l'obésité, du diabète, de la dyslipidémie, de l'hypertriglycéridémie, de l'hypertension artérielle et du syndrome métabolique dans la NAFLD et la NASH (selon [1] ; données simplifiées, modifiées et arrondies à la valeur la plus proche ; IC : intervalle de confiance)

Pathologie	Prévalence dans la NAFLD % (IC 95 %)	Prévalence dans la NASH % (IC 95 %)
Obésité	51 (41,4-61,2)	89 ; (55,1-94,3)
Diabète	23 (17,9-27,9)	44 ; (30,3-58)
Dyslipidémie	69 ; (49,9-83,5)	72 ; (54,6-84,8)
Hypertriglycéridémie	41 ; (30,8-51,5)	83 ; (36,9-97,7)
Hypertension artérielle	39 ; (33,1-45,9)	68 ; (56,3-77,8)
Syndrome métabolique	43 ; (30,1-56,1)	71 ; (54,6-82,8)

partie dans la définition du syndrome métabolique et viennent appuyer l'idée que la NAFLD, et plus encore la NASH, sont les manifestations hépatiques de celui-ci (Tableau 3), voire même pour certains, son précurseur [8].

### Le syndrome métabolique

Le syndrome métabolique (SM) est classiquement défini [9] par l'association d'au moins trois facteurs de risques cardiovasculaires suivants : augmentation du tour de taille (>94 cm chez l'homme et >80 cm chez la femme), hyperglycémie à jeun (>5,5 mmol/l), hypertension artérielle (>140/90 mmHg), hypertriglycéridémie (>1,7 mmol/l), baisse du *High-Density Lipoprotein* (HDL) cholestérol (<1 mmol/l chez l'homme ; <1,3 mmol/l chez la femme). Il est un facteur de risque majorant les événements cardiovasculaires, a une forte incidence dans les pays développés, et a un lien démontré avec la NAFLD, la NASH et l'hépatocarcinome. En effet, dans une méta-analyse incluant plus de 100 000 patients, Ballestri et al. rapportent pour la première fois que la NAFLD augmente de deux fois le risque d'incidence de survenue du diabète de type 2 et du SM et que la NAFLD est prédictive de la survenue du SM sur une période moyenne de suivi de cinq ans [8]. Ces résultats sont d'importance et entretiennent la polémique, à savoir le SM est-il à l'origine de la NAFLD ou la NAFLD est-elle le précurseur du SM ? Pour preuve, la plupart des anomalies constatées dans le SM, en dehors de l'hypertension artérielle, peuvent être expliquées par les perturbations hépatiques secondaires à la NAFLD (hyperglycémie et insulino-résistance, dyslipidémie, hypertriglycéridémie). Quoi qu'il en soit, il n'en demeure pas moins que l'insulino-résistance joue un rôle majeur, ainsi que la graisse pancréatique (la lipotoxicité pancréatique expliquant en partie l'insulino-résistance) [9] dans la genèse et de la NAFLD et du SM. L'insulino-résistance est la pierre angulaire du SM ainsi que de la NAFLD : ses effets sont systémiques, affectant de nombreuses voies métaboliques hépatiques (néoglucogénèse, glycogénèse, glycolyse, lipogénèse), musculaire (catabo-

lisme), tissu adipeux (lipolyse), vasculaire (dysfonction endothéliale), etc. Elle entraîne une insulino-résistance hépatique et la majoration de la stéatose en stimulant les voies de la lipogénèse hépatique.

Par exemple, le mécanisme de l'hypertension artérielle vu sous l'angle de l'insulino-résistance fait intervenir certes les effets sur la réabsorption du sodium et l'activation du système nerveux sympathique, mais aussi une augmentation de la sécrétion d'angiotensine, et de leptine [10]. De plus, l'insulino-résistance elle-même altère la structure et la fonction de l'endothélium en diminuant la vasodilatation dépendante du monoxyde d'azote (NO). Les acides gras libres réduisent aussi la vasodilatation NO-dépendante, étant libérés en quantité importante par les effets lipolytiques de l'insuline sur le tissu adipeux, et source d'insulino-résistance [11]. Ainsi le SM et la NAFLD entraînent in fine une insulino-résistance qui est le *primum movens* des altérations viscérales via les multiples voies métaboliques dans lesquelles l'insuline est impliquée. D'autres éléments interviennent dans la physiopathologie du SM telles les prédispositions génétiques, l'hypovitaminose D, mais nous ne développerons pas ces aspects. Les effets négatifs de l'insulino-résistance en réanimation sont connus, augmentant la mortalité, les infections et la durée de séjour de patients admis notamment en unité de réanimation post-chirurgicale (réanimation post-traumatique, post-chirurgie cardiaque, chirurgie digestive et neurochirurgie) [12-14].

### Circonstances diagnostiques

Le diagnostic de NAFLD est suspecté devant l'anamnèse clinique (présence ou non des éléments du syndrome métabolique) et la présence d'un bilan hépatique perturbé (élévation modérée persistante des taux sériques d'alanines aminotransférases (ALAT) et ou d'aspartates aminotransférases (ASAT) ou élévation des *gamma glutamyl transpeptidase* (gamma GT) non expliqué par la prise d'alcool ou d'une autre étiologie (virale, surcharge métabolique, etc.). Le

diagnostic basé sur le dosage sérique des enzymes hépatiques (cytolyse hépatique à prédominance des ALAT) a une sensibilité et une spécificité moindre que l'échographie : la prévalence du diagnostic est de 13 % aux États-Unis par les tests sanguins vs 24 % par diagnostic échographique [5]. De plus, 7 % des patients atteints de NAFLD n'ont pas d'élévation des aminotransférases (ASAT et/ou ASAT) [1]. L'échographie abdominale est non invasive, économique, sans risque mais peu sensible. Elle retrouve un foie hyperéchogène en cas de stéatose de plus de 30 %, mais ignore les stéatoses de moindre importance. La tomодensitométrie abdominale est peu sensible dans la discrimination de la graisse hépatique, elle est plus coûteuse et expose aux produits de contrastes. L'IRM hépatique et la MRS (*Magnetic Resonance Spectroscopy* ; spectroscopie par résonance magnétique) sont les examens de référence pour la quantification et la localisation hépatique de la stéatose, mais sont des techniques chères et peu accessibles. Le diagnostic histologique est confirmé par la biopsie hépatique qui est invasive, opérateur-dépendant et limitée par la taille de l'échantillon prélevé. Toutefois, elle permet de stratifier la maladie par le NAS score (score histologique de cotation de la NASH utilisé dans les études cliniques allant de 0 à 8 ; stéatose [0-3] ; inflammation lobulaire [0-3] ; et ballonnement hépatocytaire [0-2]), de diagnostiquer la NASH et d'attester ou non de la présence de fibrose. La MRE (*Magnetic Resonance Elastography* ; élastographie par résonance magnétique) permet un diagnostic non invasif de la fibrose hépatique et de la cirrhose et de plus permet de diagnostiquer la NASH mais nécessite d'être plus amplement validée [4].

Les restrictions au diagnostic précédemment citées sont à l'origine du développement actuel de la recherche de biomarqueurs non invasifs diagnostiquant la NAFLD, la NASH et la présence de fibrose. Leur but est d'éviter la biopsie hépatique, de faire un diagnostic de grande échelle (ce qui est rendu impossible par la biopsie hépatique), et surtout de prédire les patients à même d'évoluer vers la cirrhose, l'hépatocarcinome, ou la décompensation hépatique. Ils seront disponibles dans un avenir proche.

## Conséquences cardiovasculaires

La première cause de mortalité chez les patients souffrant de NAFLD et de NASH est d'ordre cardiovasculaire (13-30 %) due à des anomalies cardiaques (myocardiques, valvulaires, rythmique) et à une atteinte du système vasculaire témoin du caractère systémique de la pathologie [15-18]. Il existe un lien fort entre NAFLD et l'atteinte fonctionnelle et structurale myocardique, aussi bien chez l'adulte que l'enfant, ceci indépendamment de la présence ou non des éléments du SM.

## Atteinte coronarienne et vasculaire

La coronaropathie explique une bonne partie de la morbi-mortalité observée dans la NAFLD, et nécessite toute notre attention dans l'évaluation et la prise en charge de ces patients, afin d'en améliorer le devenir. De nombreuses études transversales ont montré que la NAFLD augmentait le CAC score (*Coronary Artery Calcium Score*) qui est lui-même un marqueur d'athérosclérose précoce et un prédicteur puissant d'événements coronariens [18-20]. Dans une méta-analyse de 27 études transversales, Oni et al. retrouvent (indépendamment des facteurs de risques cardiovasculaires classiques et du syndrome métabolique) une forte association entre NAFLD, diagnostiquée par imagerie ou prouvée histologiquement, et des marqueurs sévères infracliniques d'athérosclérose tels que l'augmentation de l'épaisseur intima-media carotidienne (seize études), l'augmentation de calcifications coronariennes (sept études), une altération de la vasodilatation artérielle (sept études) et de l'élasticité artérielle (six études) [20]. Dans une cohorte de plus de 11 000 patients adultes issus des bases de données nord-américaines (*NHANES-III database*), Stepanova et al. ont constaté une augmentation de la prévalence des pathologies cardiovasculaires dans la NAFLD, indépendamment des risques cardiovasculaires classiques [21]. Ces constats épidémiologiques sont confirmés par la mise en évidence angiographique d'une maladie coronarienne plus sévère en cas de NAFLD [22,23]. L'excès de mortalité dans la NAFLD ne concerne pas les patients ayant une simple stéatose, mais ceux ayant des grades plus importants avec de la fibrose et de l'inflammation, ce qui laisse entrevoir, entre autres, le rôle sous-jacent de l'insulinorésistance comme déclencheur des atteintes organiques via les multiples voies métaboliques et inflammatoires impliquant l'insuline. Lorsque la fibrose hépatique est présente, le risque de mortalité toutes causes confondues est majorée de 70 %, principalement du fait d'événements cardiovasculaires [24]. Il existe beaucoup d'incertitudes quant à la compréhension physiopathologique, tant les mécanismes en jeu s'intriquent entre NAFLD, insulinorésistance, obésité viscérale et autres pathologies associées, et la variabilité interindividuelle. D'autres études seront nécessaires afin de préciser le rôle propre de la NAFLD dans ces atteintes multisystémiques. Toutefois, l'existence d'un axe foie/tissus adipeux/inflammation/cœur/rein interagissant ensemble et aboutissant aux atteintes systémiques se fait réelle.

## Fibrillation auriculaire et arythmies ventriculaires

Sinner et al. ont étudié la relation entre la cytolyse hépatique et la survenue d'une fibrillation auriculaire (FA) chez plus de trois mille patients indemnes d'insuffisance cardiaque (celle-ci étant un facteur de risque robuste de développer une FA),

issus de la cohorte de Framingham (*Framingham Heart Study Cohort*) avec dix ans de suivi [25]. Il en résulte, après analyse statistique ajustée aux facteurs de risques classiques de FA (âge, sexe, IMC, pression artérielle systolique, intervalle PR électrocardiographique, traitement antihypertenseur, tabagisme, diabète, valvulopathie, consommation alcoolique), qu'environ 10 % des patients ont développé une FA en rapport avec un taux basal de transaminases élevé. Ce risque de survenue de FA persiste même après exclusion d'une consommation modérée à sévère d'alcool. Le lien semblerait plus fort avec l'ALAT. Alonso et al., sur un suivi de 12 ans, retrouvent une incidence de FA d'environ 11 % en cas d'élévation des taux sériques de gamma GT : le doublement des taux de gamma GT augmente de 20 % le risque de survenue de FA [26]. Les mécanismes en jeu ne sont pas éludés, mais un lien cœur/foie/NAFLD apparaît. Toutefois, il existe à ce jour une seule étude ayant analysé la conduction auriculaire (échocardiographie doppler couplée à l'analyse électrocardiographique) chez les patients atteints de NAFLD [27]. Elle retrouve une augmentation des temps de conduction électromécanique inter-atriale (de 25 %) et intra-atriale (de 40 %) ainsi qu'une augmentation du volume maximum de l'oreillette gauche (de 30 % environ). Bien que cette étude soit de petite taille, elle apporte des éléments intéressants impliquant la NAFLD dans la conduction cardiaque.

Hung et al. retrouvent un allongement de l'intervalle QT corrigé (QTc) dans une cohorte de plus de trente mille patients atteints de NAFLD (diagnostic échographique), indépendamment des facteurs de risque classiques d'allongement du QTc [28]. Le risque augmente avec la sévérité de la NAFLD de 1,11 en moyenne chez la femme et l'homme en cas d'atteinte légère ; de 1,61 chez la femme et 1,39 chez l'homme en cas de forme modérée ; et de 1,31 chez la femme et 1,87 chez l'homme en cas d'atteinte sévère. Les causes d'allongement du QTc ne sont pas claires. Néanmoins, le diabète, l'hypertension artérielle, le tabagisme et des taux bas de HDL cholestérol augmentent celui-ci. D'autres facteurs dans la NAFLD augmentent le QTc tels que l'inflammation ou le *tumor necrosis factor alpha* en augmentant les fuites de calcium du réticulum sarcoplasmique entraînant une prolongation du potentiel d'action et donc des arythmies [29]. Aussi, une explication peut être donnée par la suractivation du système sympathique observée dans la NAFLD, source d'allongement du QTc. Ces constatations expliquent à elles seules le risque accru de mort subite et d'arythmies ventriculaires chez les patients atteints de NAFLD comme chez ceux indemnes de NAFLD dans la population générale et exprimant un allongement du QTc [30]. Il est intéressant de souligner que l'allongement du QTc existe en cas de cirrhose hépatique, et qu'après transplantation hépatique, il se normalise chez environ la moitié des patients [31]. Ces anomalies demandent à être confirmées par des études futures.

## Atteintes valvulaires et remodelage cardiaque

Les valvulopathies, dont la sténose aortique, sont des maladies progressives qui partagent plusieurs facteurs de risques pathogéniques avec la cardiomyopathie ischémique, ce qui explique le taux augmenté de morbimortalité coronarienne en cas de valvulopathie [16,32-35]. La NAFLD augmente de 3,5 fois le risque de survenue d'une sténose aortique ou de calcifications de l'anneau mitral, après ajustement sur l'âge, l'existence d'un diabète, la fonction rénale [16]. Ce lien laisse entrevoir le rôle éventuel de la NAFLD dans le métabolisme calcique et devra être étayé par des données épidémiologiques plus importantes puisque les études de Mantovani et al., Bonapace et al. et Markus et al. concernent moins de 2500 patients [16,32,33].

Une dysfonction diastolique ventriculaire gauche est rapportée par plusieurs auteurs chez des patients atteints de NAFLD après exclusion des biais confondant [35-37]. Graner et al. après analyse par résonance magnétique spectrométrique des tissus graisseux hépatiques, cardiaques et viscéraux, rapportent de façon très intéressante, que seuls les dépôts de triglycérides intrahépatiques et le tissu adipeux viscéral sont associés aux changements structuraux myocardiques [38]. Il est à noter que, d'après cette étude, les dépôts graisseux cardiaques épicaux et péricardiques n'ont pas d'influence sur le remodelage myocardique, alors que pour Rijzewijk et al., la stéatose cardiaque est chez le diabétique de type 2 un puissant prédicteur de dysfonction cardiaque diastolique gauche [39]. Ces résultats mettent en exergue le rôle des tissus adipeux viscéraux et hépatiques comme *primum movens* des atteintes viscérales, et donc de la relation entre obésité-NAFLD-SM et insulino-résistance. D'ailleurs, la NAFLD s'accompagne d'une dysfonction mitochondriale hépatique, mais aussi cardiaque illustrées par un ratio plus faible de phosphocréatine/adénosine triphosphate mesurée en résonance magnétique spectroscopique chez des jeunes patients ayant une NAFLD (non obèses, non diabétiques, non hypertendus). Cette altération du métabolisme énergétique myocardique existe en l'absence d'atteinte systolodiastolique en échographie [39].

Ces anomalies cardiaques sont également rapportées en pédiatrie chez des enfants obèses [40,41]. L'inflammation secondaire à l'atteinte hépatique de la NAFLD ainsi que le syndrome inflammatoire systémique présents chez l'obèse semblent prendre part à l'atteinte myocardique. Récemment, Sunbul et al. ont retrouvé que les patients atteints de NAFLD avec une fibrose hépatique (diagnostiquée par biopsie) ont une dysfonction ventriculaire droite altérée que n'ont pas, ou en moindre proportion, les patients atteints de NAFLD sans fibrose [42]. Les hauts scores NAS (reflet de l'activité inflammatoire) et de fibrose avancée sont prédictifs de dysfonction cardiaque droite [41].

## Conséquences néoplasiques

La deuxième cause de mortalité dans la NAFLD et la NASH est d'ordre carcinologique avec un taux de mortalité imputable aux cancers de 6 à 28 % [4]. Il n'est donc pas surprenant que la NAFLD, qui est la manifestation hépatique du SM et qui induit une insulino-résistance, soit source de risque accru de cancer. Il existe un lien clairement établi entre la masse du tissu adipeux, le diabète de type 2 et le risque accru de cancer : c'est le développement de l'insulino-résistance et de l'hyperinsulinisme [43]. L'hyperinsulinémie, avec les autres facteurs liés à l'obésité, est liée au développement de plusieurs types de cancers. L'insuline, par la voie de signalisation de son récepteur membranaire, a des effets oncogéniques directs sur les cellules cancéreuses. D'ailleurs, les médicaments hypolipémiants, tels que la metformine, réduisent les niveaux d'insuline et d'insulino-résistance, diminuent le poids corporel et améliorent le risque de cancer chez les patients atteints d'obésité et de diabète de type 2 [43]. De fortes évidences cliniques et épidémiologiques relient l'hyperinsulinisme et l'insulino-résistance aux autres facteurs obésité-dépendant dans la genèse de plusieurs types de cancers dont le cancer de l'œsophage, du pancréas, des hépatocarcinomes, du côlon, du rein, du sein et de l'endomètre. L'obésité est d'ailleurs reconnue comme à l'origine de plus d'un tiers des cancers de l'endomètre et de l'œsophage, de 25 % des cancers du rein, et d'environ 10 % des cancers coliques et des cancers du sein post-ménopause [43]. Ces éléments sont retrouvés dans une étude prospective nord-américaine de plus de 900 000 patients avec un taux de mortalité par cancer imputable directement à l'obésité de 14 % chez l'homme et 20 % chez la femme, avec un taux de mortalité croissant plus l'IMC augmente [44]. Ceci illustre bien l'axe tissu adipeux foie-insulino-résistance-diabète et cancérogenèse.

## Conséquences hépatiques

L'évolution naturelle de la maladie est souvent asymptomatique. L'inflammation chronique conduit à des phénomènes de destruction-cicatrisation, à la fibrose hépatique, faisant le lit de la cirrhose hépatique et de l'hépatocarcinome. Le diabète de type 2 apparaît être un facteur de risque de progression de la NAFLD vers la NASH, la fibrose, la cirrhose, et la mortalité. La maladie, en dehors d'un dépistage fortuit, se révèle tardivement au décours des complications de l'hypertension portale et de l'insuffisance hépatocellulaire, lorsque la cirrhose « parle ». Ces éléments sont connus du réanimateur, nous ne les développerons pas.

Le risque de progression de la NASH vers la cirrhose est de 21 à 26 % sur une période de 8 ans et un tiers des patients ayant une NASH avec une cirrhose compensée décompen-

seront celle-ci dans un délai de 8-10 ans. Le risque de développer un hépatocarcinome est d'environ 7 % dans les 6,5 ans [4]. Il est à noter aussi la survenue de carcinome hépatocellulaire sur foie sain qui devient un problème de santé publique, notamment en transplantation.

Le stade de fibrose isolée, sans inflammation ou autres éléments histologiques (stéatose, ballonnement hépatocyttaire, inflammation portale) apparaît être l'élément majeur prédictif de la mortalité globale et de complications hépatiques d'après l'étude d'Angulo et al. qui apporte un éclairage majeur sur le pronostic des patients atteints de NAFLD, pronostic qui était jusqu'avant ces résultats, mal connu [45]. Cette analyse rétrospective de 1975 à 2005 a inclus 619 patients nord-américains, européens et thaïlandais atteints de NAFLD prouvée histologiquement, avec un suivi moyen de 12,6 ans. Trente-trois pourcents des patients (193) sont décédés ou ont été transplantés. Les éléments histologiques retrouvés à la biopsie hépatique corrélés au décès ou à la transplantation, sur un suivi moyen de 12,6 ans, étaient seulement la fibrose :

- fibrose stade 1 (péri-veinulaire et péri-sinusoïdale) - hazard ratio [HR] : 1,88 ; intervalle de confiance 95 % [IC 95 %] : [1,28-2,77] ;
- fibrose stade 2 (fibrose portale et centrale sans ponts fibreux) - HR : 2,89 ; IC 95 % [1,93-4,43] ;
- fibrose stade 3 (ponts fibreux porto-portaux) - HR : 3,76 ; IC 95 % [2,40-5,89] ;
- fibrose stade 4 (cirrhose) - HR : 10,9 ; IC 95 % [6,06-19,62].

Les résultats comparés à l'absence de fibrose (fibrose stade 0) retrouvent un risque de presque 11 pour une fibrose stade 4. Alors que les risques de décès en fonction de l'âge, du diabète, et du tabagisme actif sont respectivement de 1,07 ; 1,61 et 2,62. Les hauts grades de fibrose (stades 3 et 4) sont plus à risques d'événements hépatiques selon l'étude d'Angulo et al., mais la fibrose, même débutante, est associée au mauvais pronostic évolutif, et devient l'élément à rechercher et à stratifier lors de la découverte de la NAFLD afin de diminuer les événements morbides [45]. D'où les recherches intenses actuelles quant au développement de biomarqueurs de la maladie et de la fibrose hépatique.

## Autres conséquences

La NAFLD s'accompagne d'un risque accru de développer une altération de la fonction rénale comprise entre 1,3 et 1,9 [46]. À notre connaissance, il n'existe pas d'atteinte rénale propre à la NAFLD en dehors de l'altération du débit glomérulaire, peut être secondaire à l'inflammation systémique [47].

Le syndrome d'apnée obstructive du sommeil est fréquent chez l'obèse qui est déjà soumis à un stress inflammatoire et

oxydatif. L'ajout d'une hypoxémie altère encore plus les fonctions endothéliales et donc la morbidité cardiovasculaire.

## Perspectives thérapeutiques

Le traitement idéal de la NAFLD devrait réduire la mortalité, la survenue d'événements cardiovasculaires et hépatiques, les néoplasies, le recours à la transplantation hépatique, et diminuer les comorbidités métaboliques.

La perte de poids, la chirurgie bariatrique, l'alimentation hypocalorique ont prouvé leurs utilités dans le traitement de la NAFLD, la NASH et le SM en diminuant la mortalité [48,49].

Le Tableau 4 résume les approches thérapeutiques actuelles, dont nous développerons certains aspects dans les paragraphes suivants.

### Diète et exercice

La perte de poids reste la thérapie la plus efficace dans le traitement de la NAFLD avec des bénéfices histologiques en fonction du pourcentage de poids perdu : une perte de poids de 3 à 5 % est associée à une réduction de la stéatose hépatique, une perte de poids de 5 à 7 % à une diminution de

l'activité inflammatoire hépatique ainsi qu'à une baisse du ballonnement hépatocytaire, tandis qu'une perte de poids >10 % diminue la fibrose hépatique [50]. Hélas, peu de patients sont capables d'atteindre et de maintenir ces objectifs pondéraux. L'activité physique est associée à une diminution de la graisse hépatique, même en l'absence de perte de poids et serait capable d'améliorer la NASH. À ce jour, il n'y a aucune recommandation concernant le type de diète (hypolipidique, hypoglycémique), d'exercice (durée, intensité, type) associé ou non. Il est raisonnable de proposer une baisse de la ration calorique de 500 à 750 kcal/jour par rapport aux besoins journaliers, combinée à une activité physique modérée de 2h30 par semaine. Dans cette revue ne seront pas abordés les effets bénéfiques des probiotiques, des PUFAs (*n-3 Polyunsaturated Fatty Acids*), de la vitamine E et du microbiote dans la NAFLD et la NASH, ainsi que de la caféine sur la fibrose, éléments très bien détaillés dans la revue de Hannah et al. [50].

### La chirurgie bariatrique

Actuellement, c'est le meilleur traitement de la NASH, avec une régression de cette dernière dans 85 % des cas, et une régression de la fibrose hépatique, principal facteur prédictif de décès [49]. Elle est recommandée pour les patients obèses morbides n'arrivant pas à perdre du poids. En effet, Il

Traitement	Impact	Effets histologiques	Remarques
Perte de poids	↓ insulino-résistance (IR) ↓ risque CV et stress oxydatif	>3-5 % baisse stéatose >7-9 % baisse inflammation >10 % baisse fibrose	À recommander en premier. Moins de 10 % des patients perdent > de 10 % de poids
Chirurgie bariatrique	Perte de poids au long cours ↓ risque CV et IR	Régression de la NASH dans 85 % des cas ↓ stéatose, nécro-inflammation et régression de la fibrose	Recommandée pour un IMC > 35 kg/m <sup>2</sup>
Elafibranor	↓ IR, inflammation, fibrose	Régression de la NASH	Effet antifibrotique à confirmer en phase 3 car phase 2b courte (12 mois)
Agoniste PPAR $\alpha/\delta$	↓ stéatose, nécro-inflammation		
Phase 3 en cours	Améliore le métabolisme lipidique		
Acide obéticholique	↓ IR	↓ inflammation, fibrose, stéatose, nécro-inflammation	Prurit limitant la posologie inférieure à la dose testée dans l'étude, limitant son usage dans la NASH
Agoniste FXR	Augmente le LDL cholestérol		
Phase 3 en cours			
Liraglutide	↓ IR, perte de poids, satiété	Régression de la NASH	Administration sous-cutanée et effets secondaires
Agoniste GLP1		↓ stéatose, nécro-inflammation	
Phase 3 en cours			
Vitamine E	↓ stress oxydatif	Effets sur la stéatose et la nécro-inflammation	En 1 <sup>re</sup> intention mais cancérigène, ↑ la mortalité et AVC hémorragique

CV : cardiovasculaire

n'existe aucune étude randomisée sur l'impact de la chirurgie bariatrique dans la NASH. Cependant, plusieurs études existent et ont montré un effet bénéfique sur la NASH [47,48]. Taitano et al. ont évalué l'effet de la roue en Y sur l'histologie chez 160 patients atteints de NASH [51]. La stéatose a été résolue dans 75 % des cas et la NASH dans 90 % des cas avec une amélioration de la fibrose hépatique dans 59 % des cas pour les stades 2 et 29 % des cas pour les stades 3. Ces résultats sont confirmés dans une méta-analyse de 15 études regroupant essentiellement des roues en Y [52]. La *sleeve gastrectomie* produit de moins bons résultats sur la résolution de la stéatose (66 %) et de la fibrose (28 %). Les effets bénéfiques de la chirurgie bariatrique à long terme demandent cependant à être prouvés.

### Médicaments

La molécule la plus prometteuse à ce jour semblerait être l'Elafibranor, un agoniste des *Peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR)  $\alpha/\delta$ .

Les PPAR ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) sont des récepteurs nucléaires impliqués dans de nombreuses voies métaboliques. Le PPAR  $\alpha$  est un régulateur important des acides gras, a des effets anti-inflammatoires via l'inhibition de l'activité des gènes pro-inflammatoires (activation via le NF- $\kappa$ B et la phase aiguë inflammatoire induite par l'interleukine 6) [53]. Le PPAR  $\delta$  induit la  $\beta$ -oxydation hépatique et inhibe de la lipogenèse hépatique, réduit la production hépatique de glucose et stimule l'inflammation hépatique [53,54]. La modulation de ces deux modes d'actions (PPAR  $\alpha$  et  $\delta$ ) pourrait ainsi améliorer les voies métaboliques impliquées dans la NASH. Le GFT 505 (Elafibranor) augmente la sensibilité hépatique à l'insuline, améliore l'homéostasie glucidique, le métabolisme lipidique et réduit l'inflammation. Chez l'animal il a une action anti-fibrotique. Il a été testé chez l'homme récemment en phase 2b dans une étude multicentrique internationale qui a inclus 274 patients atteints de NASH prouvées histologiquement [55]. Cette étude de courte durée (un an) a montré une résolution de la NASH dans le bras dosé à 120 mg/jour sans aggravation de la fibrose après retraitement statistique des effets centres et de la sévérité de l'atteinte hépatique. Une étude de phase 3 est actuellement en cours (phase 3 *Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Elafibranor Versus Placebo in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis [NASH] [RESOLVE-IT]* ; NCT02704403) et permettra d'asseoir ou non ces résultats qui sont discutés du fait du retraitement statistique.

Une autre molécule a été testée en phase 2b : l'acide obétiolique (OCA : *obeticholic acid*) [56]. Récemment, les acides biliaires ont vu leur rôle clé précisés dans la physiologie hépatique : l'activation du récepteur farsenoid X (FXR) entraîne une baisse de la synthèse des acides biliaires. L'OCA, un agoniste FXR, a récemment reçu une autorisa-

tion de mise sur le marché par la Food and Drug Administration dans l'indication de la cirrhose biliaire primitive (CBP) au vu des résultats de l'étude FLINT portant sur la NASH (amélioration du score NASH et effet antifibrotique) et un complément d'étude sur la CBP [56]. L'OCA sera testé dans la NASH dans une étude de phase 3 (*Randomized Global Phase 3 Study to Evaluate the Impact on NASH With Fibrosis of Obeticholic Acid Treatment, REGENERATE trial*, NCT02548351). Les effets des deux drogues sont détaillés dans la revue de Ratziu et al. [53].

Une autre molécule, le liraglutide est en phase 3 d'étude clinique. Il s'agit d'un agoniste GLP1 (*glucagon-like peptide-1*). Le GLP1 est une hormone incrépine sécrétée par la présence de nutriments dans l'intestin. La voie métabolique du GLP1 diminue la stéatose hépatique, diminue l'insulinorésistance et provoque la satiété. Le liraglutide, administré par voie sous-cutanée, améliore la stéatose, mais l'étude de phase 2b n'a inclus que 52 patients [57]. Une étude de phase 3 devra confirmer ou non la modulation de la voie du GLP1.

D'autres molécules sont en cours de développement mais à des phases moins abouties [58].

### NAFLD et transplantation hépatique

La NAFLD et la NASH vont devenir dans les années à venir la première cause de greffe hépatique aux États-Unis et prendra également en Europe une place plus importante [6,7]. Le fait que les patients greffés pour cause de NAFLD ou de NASH expriment plus de diabète, d'obésité, d'insulinorésistance, d'atteintes cardiaques et rénales complique encore plus la gestion per- et postopératoire de la greffe. Cela dit, les données nord-américaines sont rassurantes en termes de taux de survie chez les patients greffés pour NASH (approximativement de 88 % à un an, 82 % à trois ans et 77 % à cinq ans) [6,59]. Les patients avec une NASH ont un risque plus important de décès par complications cardiovasculaires après transplantation hépatique (OR : 1,65 ; [IC 95 % ; 1,01-2,70] ; P=0,05) et par sepsis (OR : 1,71 ; [IC 95 % ; 1,17-2,50] ; P=0,006) [60]. Un phénotype NASH comprenant un âge >60 ans, un IMC >30 kg/m<sup>2</sup>, une hypertension artérielle et un diabète de type 2 sont associés au taux de survie le plus faible à cinq ans. Toutefois, la dysfonction du greffon est moindre en cas de NASH qu'avec les autres étiologies [60].

La dysfonction rénale impacte le succès immédiat et de long terme de toute greffe. Ceci est d'autant plus vrai pour la NASH qui est même un prédicteur indépendant de dysfonction rénale après cinq ans en post-greffe hépatique (OR : 2,95 ; [IC 95 %], 1,06-8,21 ; P=0,05) [61,62]. Cet aspect est d'importance car certains traitements (immunosuppresseurs, antibiotiques) sont néphrotoxiques, le réanimateur y prendra garde.

## Points clés

La NAFLD et la NASH sont des maladies de système avec une composante inflammatoire et sont intimement liées au syndrome métabolique, à l'insulinorésistance et à l'obésité.

La prévalence de la NAFLD est d'environ 30 % et est en augmentation comme celles du diabète et de l'obésité.

Il existe un axe tissu adipeux-foie-cœur-vaisseaux-reins-inflammation.

La perte de poids, les changements d'habitudes alimentaires et l'exercice sont les premières mesures à adopter pour traiter la NAFLD.

La morbidité est avant tout d'ordre cardiovasculaire (coronopathie, arythmie ventriculaire, fibrillation auriculaire) puis néoplasique et enfin hépatique (cirrhose, hépatocarcinome, greffe hépatique).

La fibrose hépatique est le seul marqueur prédictif de mortalité et d'évolution vers la transplantation.

Des perspectives pharmacologiques voient le jour (acide obéti-coholique, Elafibranor).

Il existe pour le greffon un risque de développer une NAFLD de novo du fait de la persistance des risques métaboliques du SM majorés par le traitement immunosuppresseur, la sédentarité, voire même dû au greffon lui-même [63]. La récurrence de la NAFLD est fréquente après la greffe allant de 30 à 100 %, mais heureusement, dans la plupart des cas, la fibrose et la cirrhose sont faibles et la récurrence de la NASH faible (4 %) [7]. Ces éléments tendent à promouvoir en post-greffe la perte de poids, l'exercice physique ainsi que le contrôle des éléments métaboliques hépatotoxiques.

L'augmentation de la prévalence de la NAFLD et de la NASH dans la population générale s'accompagne également d'une augmentation de donneur vivant atteint de la maladie. Ceci est d'autant plus vrai qu'aux États-Unis, la liste d'attente pré-greffe s'allongeant, le recours aux donneurs vivants s'intensifie, ainsi que l'extension de l'âge des donneurs et par la même, la qualité des greffons s'en trouve altérée. L'utilisation de greffon stéatosique augmente le risque de dysfonction hépatique post-greffe du fait que le foie stéatosique supporte mal l'ischémie-reperfusion [64]. Les foies très stéatosiques (>60 %) ne sont pas transplantés. La stéatose >30 % est un facteur de risque indépendant de dysfonction de greffon à un an post-greffe [64]. C'est pour ces raisons que les greffons présentant une stéatose macrovésiculaire >60 % ne sont pas retenus pour la transplantation par la plupart des équipes [64]. En cas d'utilisation de greffon stéatosique, la durée d'ischémie froide devra être la plus courte possible et inférieure à 11 heures [64]. Ces greffons de moindre qualité devraient être proposés aux patients les plus âgés afin de minimiser les effets de dysfonction du greffon à long terme.

## Conclusion

La NAFLD et la NASH sont des continuums pathologiques allant de la stéatose à l'inflammation et la destruction hépatocytaire, conduisant à la cirrhose et l'hépatocarcinome. Elles sont intimement liées au syndrome métabolique, à l'insulinorésistance et à l'obésité. Sa prévalence est exponen-

tielle et posera des problèmes de santé publique majeurs dans la prochaine décennie en termes de morbidité cardiovasculaire et de transplantation hépatique.

La perte de poids, les changements d'habitudes alimentaires et l'exercice sont les premières mesures à adopter pour traiter la NAFLD. De nouveaux horizons thérapeutiques semblent s'ouvrir à nous dans les années à venir pour traiter la NASH. La NAFLD et la NASH sont des pathologies de système, évoluant longtemps insidieusement et impactant de nombreux organes.

**Remerciements** Nous remercions chaleureusement Madame Chantal Silarakis, bibliothécaire aux hospices civils de Lyon, pour son aide logistique apportée pour la bibliographie et Mademoiselle Benmakhlouf Anfelle (étudiante en licence de biologie) pour la relecture du manuscrit.

**Liens d'intérêts :** le Dr Hachemi déclare être actionnaire de la société Genfit SA (qui élabore l'Elafibranor) et avoir été invité au NASH symposium 2015 par la société Genfit SA.

## Références

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M, (2016) Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 64: 73–84
2. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA, (2016) The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 65: 1038–1048
3. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ, (2012) The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 142: 1592–1609
4. Ahmed A, Wong RJ, Harrison SA, (2015) NAFLD review: Diagnosis, treatment and outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 13: 2062–2070
5. Bedossa P, (2016) Histological assessment of NAFLD. *Dig Dis Sci* 61: 1348–1355
6. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA, (2011) Frequency and outcomes of liver

- transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 141: 1249–1253
7. Patel YA, Berg CL, Moylan CA, (2016) Nonalcoholic Fatty liver disease: Key considerations before and after transplantation. *Dig Dis Sci* 61: 1406–1416
  8. Ballestri S, Zona S, Targher G, Romagnoli D, Baldelli E, Nascimbeni F, Roverato A, Guaraldi G, Lonardo A, (2016) Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost two-fold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 31: 936–944
  9. Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ, (2010) The metabolic syndrome. *The Lancet* 375: 181–183
  10. Cameron AJ, Boyko EJ, Sicree RA, Zimmet PZ, Söderberg S, Alberti KG, Tuomilehto J, Chitson P, Shaw JE, (2008) Central obesity as a precursor to the metabolic syndrome in the AusDiab study and Mauritius. *Obesity* 16: 2707–2716
  11. Dhindsa S, Tripathy D, Sanalkumar N, RaviShankar S, Ghanim H, Aljada A, Dandona P, (2005) Free fatty acid-induced insulin resistance in the obese is not prevented by rosiglitazone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 5058–5063
  12. Mowery NT, Dortch MJ, Dossett LA, Norris PR, Diaz JJ Jr, Morris JA Jr, May AK, (2009) Insulin resistance despite tight glucose control is associated with mortality in critically ill surgical patients. *J Intensive Care* 24: 242–251
  13. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW, (2003) Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 290: 2041–2047
  14. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, (2003) Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 31: 359–366
  15. Byrne CD, Targher G, (2015) NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 62: S47–S64
  16. Mantovani A, Ballestri S, Lonardo A, Targher G, (2016) Cardiovascular disease and myocardial abnormalities in nonalcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 61: 1246–1267
  17. Anstee QM, Targher G, Day CP, (2013) Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 10: 330–344
  18. Ballestri S, Lonardo A, Bonapace S, Byrne CD, Loria P, Targher G, (2014) Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 20: 1724–1745
  19. Hamirani YS, Pandey S, Rivera JJ, Ndumele C, Budoff MJ, Blumenthal RS, Nasir K, (2008) Markers of inflammation and coronary artery calcification: a systematic review. *Atherosclerosis* 201: 1–7
  20. Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, Fialkow J, Cury R, Sposito A, Erbel R, Blankstein R, Feldman T, Al-Mallah MH, Santos RD, Budoff MJ, Nasir K, (2013) A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis* 230: 258–267
  21. Stepanova M, Younossi ZM, (2012) Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 10: 646–650
  22. Arslan U, Türkoğlu S, Balcioglu S, Tavil Y, Karakan T, Cengel A, (2007) Association between nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 18: 433–436
  23. Wong VW, Wong GL, Yip GW, Lo AO, Limquiaco J, Chu WC, Chim AM, Yu cm, Yu J, Chan FK, Sung JJ, Chan HL, (2011) Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 60: 1721–1727
  24. Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM, (2013) Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology* 57: 1357–1365
  25. Sinner MF, Wang N, Fox CS, Fontes JD, Rienstra M, Magnani JW, Vasan RS, Calderwood AH, Pencina M, Sullivan LM, Ellinor PT, Benjamin EJ, (2013) Relation of circulating liver transaminase concentrations to risk of new-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 111: 219–224
  26. Alonso A, Misialek JR, Amiin MA, Hoogeveen, RC, Chen LY, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, Selvin E, (2014) Circulating levels of liver enzymes and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities cohort. *Heart* 100: 1151–1156
  27. Ozveren O, Izgi C, Eroglu E, Simsek MA, Turer A, Kucukdurmaz Z, Cinar V, Degertekin M, (2016) Doppler tissue evaluation of atrial conduction properties in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Ultrason Imaging* 38: 225–235
  28. Hung CS, Tseng PH, Tu CH, Chen CC, Liao WC, Lee YC, Chiu HM, Lin HJ, Ho YL, Yang WS, Wu MS, Chen MF, (2015) Nonalcoholic fatty liver disease is associated with QT prolongation in the general population. *J Am Heart Assoc* 4: e001820
  29. Duncan DJ, Yang Z, Hopkins PM, Steele DS, Harrison SM, (2010) TNF-alpha and IL-1beta increase Ca<sup>2+</sup> leak from the sarcoplasmic reticulum and susceptibility to arrhythmia in rat ventricular myocytes. *Cell Calcium* 47: 378–386
  30. Zhang Y, Post WS, Blasco-Colmenares E, Dalal D, Tomaselli GF, Guallar E, (2011) Electrocardiographic QT interval and mortality: a meta-analysis. *Epidemiology* 22: 660–670
  31. Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, Trevisani F, Raimondo ML, Sica G, Schepis F, Mandini M, Simoni P, Contin M, Raimondo G, (1998) Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology* 27: 28–34
  32. Bonapace S, Valbusa F, Bertolini L, Pichiri I, Mantovani A, Rossi A, Zenari L, Barbieri E, Targher G, (2014) Nonalcoholic fatty liver disease is associated with aortic valve sclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One* 9: e88371
  33. Markus MR, Baumeister SE, Stritzke J, Dörr M, Wallaschofski H, Völzke H, Lieb W, (2013) Hepatic steatosis is associated with aortic valve sclerosis in the general population: the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 33: 1690–1695
  34. Völzke H, Haring R, Lorbeer R, Wallaschofski H, Reffelmann T, Empen K, Rettig R, John U, Felix SB, Dörr M, (2010) Heart valve sclerosis predicts all-cause and cardiovascular mortality. *Atherosclerosis* 209: 606–610
  35. Kim NH, Park J, Kim SH, Kim YH, Kim DH, Cho GY, Baik I, Lim HE, Kim EJ, Na JO, Lee JB, Lee SK, Shin C, (2014) Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and subclinical cardiovascular changes in the general population. *Heart* 100: 938–943
  36. Golland S, Shimon S, Zornitzki T, Knobler H, Azoulai O, Lutaty G, Melzer E, Orr A, Caspi A, Malnick S, (2006) Cardiac abnormalities as a new manifestation of nonalcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment. *J Clin Gastroenterol* 40: 949–955
  37. VanWagner LB, Wilcox JE, Colangelo LA, Lloyd-Jones DM, Carr JJ, Lima JA, Lewis CE, Rinella ME, Shah SJ, (2015) Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: A population-based study. *Hepatology* 62: 773–783
  38. Granér M, Nyman K, Siren R, Pentikäinen MO, Lundbom J, Hakkarainen A, Lauerma K, Lundbom N, Nieminen MS, Taskinen MR, (2015) Ectopic fat depots and left ventricular function in nondiabetic men with nonalcoholic fatty liver disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 8: e001979

39. Rijzewijk LJ, Van der Meer RW, Smit JW, Diamant M, Bax JJ, Hammer S, Romijn JA, De Roos A, Lamb HJ, (2008) Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 52: 1793–1799
40. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Esposito A, Belloni E, Ntali G, Ragona F, Canu T, Scifo P, Del Mashio A, Luzi L, (2008) Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver. *Hepatology* 47: 51–58
41. Fintini D, Chinali M, Cafiero G, Esposito C, Giordano U, Turchetta A, Pescosolido S, Pongiglione G, Nobili V, (2014) Early left ventricular abnormality/dysfunction in obese children affected by NAFLD. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 24: 72–74
42. Sunbul M, Kivrak T, Durmus E, Akin H, Aydin Y, Ergelen R, Yilmaz Y, Agirbasli M, (2015) Nonalcoholic steatohepatitis score is an independent predictor of right ventricular dysfunction in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Cardiovasc Ther* 33: 294–299
43. Poloz Y, Stambolic V, (2015) Obesity and cancer, a case for insulin signaling. *Cell Death and Disease* 6: e2037
44. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ, (2003) Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 348: 1625–1638
45. Angulo P, Kleiner De, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwithaya P, Mills PR, Keach JC, Lafferty HD, Stahler A, Hafflidottir S, Bendtsen F, (2015) Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol* 149: 389–397
46. Arase Y, Suzuki F, Kobayashi M, Kawamura Y, Matsumoto N, Akuta N, Kobayashi M, Sezaki H, Saito S, Hosaka T, Ikeda K, Kumada H, Ohmoto Y, Amakawa K, Tsuji H, Hsieh SD, Kato K, Tanabe M, Ogawa K, Hara S, Kobayashi T, (2011) The development of chronic kidney disease in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Intern Med* 50: 1081–1087
47. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Lippi G, Zoppini G, Chonchol M, (2010) Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 2166–2171
48. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, Lystig T, Sullivan M, Bouchard C, Carlsson B, Bengtsson C, Dahlgren S, Gummesson A, Jacobson P, Karlsson J, Lindroos AK, Lönnroth H, Näslund I, Olbers T, Stenlöf K, Torgerson J, Agren G, Carlsson LM, (2007) Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects *N Engl J Med* 357: 741–752
49. Lassailly G, Caiazzo R, Buob, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, Raverdy V, Leteurtre E, Dharancy S, Louvet A, Romon M, Duhamel A, Pattou F, Mathurin P, (2015) Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterol* 149: 379–388
50. Hannah WN, Harrison SA, (2016) Lifestyle and dietary interventions in the management of nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 61: 1365–1374
51. Taitano AA, Markow M, Finan JE, Wheeler DE, Gonzalvo JP, Murr MM, (2015) Bariatric surgery improves histological features of nonalcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. *J Gastrointest Surg* 19: 429–436
52. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK, (2008) Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6: 1396–1402
53. Ratziu V, (2016) Novel pharmacotherapy options for Nash. *Dig Dis Sci* 61: 1398–1405
54. Laganà AS, Vitale SG, Nigro A, Sofo V, Salmeri FM, Rossetti P, Chiara Rapisarda AM, La Vignera S, Condorelli RS, Rizzo G, Buscema M, (2016) Pleiotropic Actions of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) in Dysregulated Metabolic Homeostasis, Inflammation and Cancer: Current Evidence and Future Perspectives *Int J Mol Sci* 17: pii:E999
55. Ratziu V, Harrison S, Franque S, Bedossa P, Leheret P, Serfaty L, Romero-Gomez M, Boursier J, Abdelmalek M, Caldwell S, Drenth J, Anstee QM, Hum D, Hanf R, Roudot A, Megnier S, Staels B, Sanyal A, on behalf of the GOLDEN-505 Investigator Study Group (2016) Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha and delta, induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. *Gastroenterology* 150: 1147–1159
56. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, Chalasani N, Dasarathy S, Diehl AM, Hameed B, Kowdley KV, McCullough A, Terrault N, Clark JM, Tonascia J, Brunt EM, Kleiner DE, Doo E, (2015) NASH Clinical Research Network. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 385: 956–965
57. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, Hazlehurst JM, Guo K; LEAN trial team., Abouda G, Aldersley MA, Stocken D, Gough SC, Tomlinson JW, Brown RM, Hübscher SG, Newsome PN, (2016) Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 387: 679–690
58. Lassailly G, Caiazzo R, Pattou F, Mathurin P, (2016) Perspectives on treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterol* 150: 1835–1848
59. Afzali A, Berry K, Ioannou GN, (2012) Excellent posttransplant survival for patients with nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Liver Transpl* 18: 29–37
60. Wang X, Li J, Riaz DR, Shi G, Liu C, Dai Y, (2014) Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 12: 394–402
61. Park CW, Tsai NT, Wong LL, (2011) Implications of worse renal dysfunction and medical comorbidities in patients with NASH undergoing liver transplant evaluation: impact on MELD and more. *Clin Transplant* 25: E606–11
62. Fussner LA, Charlton MR, Heimbach JK, Fan C, Dierkhising R, Coss E, Watt KD, (2014)
63. The impact of gender and NASH on chronic kidney disease before and after liver transplantation. *Liver Int* 34: 1259–1266
64. Dumortier J, Giostra E, Belbouab S, Morard I, Guillaud O, Spahr L, Boillot O, Rubbia-Brandt L, Scoazec JY, Hadengue A, (2010) Non-alcoholic fatty liver disease in liver transplant recipients: another story of “seed and soil”. *Am J Gastroenterol* 105: 613–620
65. Spitzer AL, Lao OB, Dick AA, Bakthavatsalam R, Halldorson JB, Yeh MM, Upton MP, Reyes JD, Perkins JD, (2010) The biopsied donor liver: incorporating macrosteatosis into high-risk donor assessment. *Liver Transpl* 16: 874–884