

Játra – tichý viník kardiovaskulární mortality

Jedno ze symposií společnosti PRO.MED.CS na kongresu bylo věnováno kardiohepatologii. Přednášející se zaměřili na spojitost mezi chronickým onemocněním jater a kardiovaskulárním rizikem. MUDr. Šmíd nejprve probíral vyšetření jaterních funkcí při screeningu onemocnění jater včetně základního, komplexního a rozšířeného panelu jaterních testů, i následný postup po zjištění elevace jednotlivých parametrů s využitím ultrasonografie a elastografie. Upozornil na vysokou prevalenci alkoholového a zejména nealkoholového poškození jater, častý současný výskyt dalších komorbidit a potřebu časného zachytu a intervence jaterní fibrózy, které mají zásadní vliv pro prognózu pacientů. Připomněl také využití jednoduchých skóre pro výpočet rizika jaterní fibrózy. Prof. Piňha vysvětlil patofyziologické mechanismy, které propojují chronické onemocnění jater s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním a se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí. Shrnuje také možnosti léčby pacientů s nealkoholovou steatózou, které by kromě režimových opatření a ovlivnění LDL receptorů mohly zahrnovat i léčbu zaměřenou na žlučové kyseliny. Prof. Vítek zdůraznil vysokou prevalenci elevace jaterních enzymů u české populace a na výsledcích klinických studií demonstroval souvislost mezi zvýšením jejich aktivity a kardiovaskulární a celkovou mortalitou. Naznačil možný přínos kyseliny ursodeoxycholové při snižování kardiovaskulárního rizika prostřednictvím snížení hladiny jaterních enzymů.

Diagnostika jaterního poškození – kdy a proč?

MUDr. Václav Šmíd, Ph.D.

IV. interní klinika, klinika gastroenterologie
a hepatologie 1. LF UK a VFN v Praze

Epidemiologie chronických onemocnění jater

Narůstající incidence onemocnění jater je důvodem toho, proč jsou tyto choroby dnes 11. nejčastější příčinou smrti na světě.¹ Ve Spojeném království došlo mezi roky 1970 a 2010 k nárůstu mortality z důvodu onemocnění jater o 400 %, ve věkové skupině do 65 let dokonce o 500 %.² Podílí se na tom narůstající incidence obezity a metabolického syndromu a zvyšující se konzumace alkoholu, která v uvedeném období 1970–2010 v UK kopíruje nárůst výskytu onemocnění jater.²

Mezi nejčastější chronické choroby jater patří poškození jater alkoholem (alcoholic liver disease, ALD) s prevalencí zhruba 8 % a nealkoholová tuková choroba jater (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) s prevalencí přibližně 20 %, celosvětově také virové hepatitidy. V přirozeném průběhu jaterního onemocnění má zásadní klinický význam rozvoj fibrózy. Fibróza je jediným nezávislým histologickým nálezem, který je spojen s morbiditou z jaterních příčin, s dlouhodobým přežitím a nutností transplantace jater, a to bez ohledu na etiologii jaterního poškození.³ To vysvětluje prognostický význam elastografie.⁴

NAFLD je časté onemocnění. Nedávná metaanalýza navíc ukázala vysoký a stoupající výskyt komorbidit u pacientů s NAFLD. V roce 2013 měla polovina z nich nejméně další 2 chronické choroby.⁵ Jde také o podceňované onemocnění. U 2 ze 3 pacientů s NAFLD je cirhóza diagnostikována zcela náhodně.⁶ Bylo také zjištěno, že praktičtí lékaři prevalenci NAFLD podceňují a 78 % z nich se nepovažuje za dobře připravené na péči o pacienty s tímto onemocněním.⁷ Včasná dia-

gnostika jaterních chorob, zejména jaterní fibrózy, je přitom klíčová pro prognózu pacientů.

Panel jaterních testů v klinické praxi

Při hodnocení jaterních testů v praxi je třeba mít na paměti, že každá odchylka mimo referenční mez již znamená „zvýšený jaterní test“. Následná vyšetření je třeba provést hned a nevycházet z výše a trvání zvýšené hodnoty.⁸ Základní panel jaterních testů zahrnuje bilirubin, dále alanin aminotransferázu (ALT, specifitější) a aspartát aminotransferázu (AST), jejichž zvýšená hodnota poukazuje na poškození/zánik jaterních buněk,⁹ gama glutamyltransferázu (GGT), což je marker cholestázy, alkoholového poškození jater i NAFLD a celkového oxidačního stresu organismu,¹⁰ a také alkalickou fosfatázu (ALP), jejíž izolovaná elevace svědčí spíše pro kostní onemocnění.¹¹ Mezi často opomíjené laboratorní parametry poukazující na možné jaterní onemocnění patří albumin, protrombinový čas a počet trombocytů. Pokles hladiny albuminu (je produkován pouze v játrech) a prodloužení protrombinového času (játra tvoří koagulační faktory II, V, VII, IX a X) svědčí pro poškození syntetické funkce jater. Trombocytopenie je nejčastější hematologická abnormalita u pacientů s chronickým onemocněním jater. Rozšířený panel testů pro screening jaterních chorob zahrnuje testy na virové hepatitidy, přetížení železem a také vyšetření přítomnosti autoimunitních či metabolických chorob (např. deficiencie α -1 antitrypsinu, Wilsonova choroba), které již patří do rukou příslušných specialistů. U pacientů s alkoholovým poškozením jater je vhodné kvantifikovat příjem alkoholu, použít dotazník AUDIT-C a indikovat jaterní elastografii.

Zcela jasná doporučení pro klinickou praxi však neexistují. K vylovení jaterní choroby je s úrovní doporučení B doporučen základní panel jaterních testů (bilirubin, ALT, GGT, ALP a albumin) + krevní obraz, pokud nebyl vyšetřen v posledních 12 měsících. Vhodné je

i stanovení AST. Důležitý je poměr AST : ALT, jehož hodnota > 1 svědčí pro pokročilou jaterní fibrózu/cirhózu, a to i při fyziologických hodnotách obou enzymů. Další testy jsou doporučeny podle klinické rozvahy, např. z hlediska rodinné anamnézy, abúzu drog, pobytu ve vězení, migrace.

Postup v případech zvýšení jaterních testů

Pokud jsou zjištěny zvýšené jaterní testy, je nutné odebrat anamnézu a vyloučit akutní jaterní selhání pomocí INR (mezinárodní normalizovaný poměr). Dále můžeme rozdělit stav do 3 různých situací. Pokud jde o izolovanou hyperbilirubinemii, pomýšlíme po vyloučení hemolýzy na Gilbertův syndrom. Jestliže má pacient zvýšenou ALP a GGT, jde pravděpodobně o cholestastickou jaterní lézi. Vhodné je ultrasonografické vyšetření a rozšířený panel jaterních testů. Pokud je nález pozitivní, patří pacient do péče hepatologa/gastroenterologa. Při negativním nálezu je vhodné jaterní testy v čase opakovat. V případech, kdy dominuje elevace AST a ALT, jde o hepatocelulární obraz. Indikována je ultrasonografie (elastografie) a rozšířený panel jaterních testů. Při nálezu NAFLD nebo jaterního postižení jiné etiologie je třeba pacienta odeslat k hepatologovi/gastroenterologovi. Je-li nález negativní, jaterní testy se mají v čase opakovat a případně konzultovat s hepatologem.

Neinvasivní skórovací systémy pro stanovení rizika jaterní fibrózy

Vyšetření jaterních funkcí se objevuje i v doporučeních jiných odborných společností. Doporučení Americké diabetologické společnosti (ADA) z roku 2020 uvádějí, že u diabetiků se steatózou či zvýšením ALT/AST by mělo být vypočteno neinvasivní skóre fibrózy, např. pomocí FIB-4 (zahrnujícího věk, ALT, AST a trombocyty). Při skóre FIB-4 $\geq 1,1$ je doporučena elastografie, při skóre $< 1,1$ opakované vyšetření a výpočet každý rok.¹² Pacienti s nálezem pokročilé fibrózy patří do péče hepatologa, u ostatních je vhodné elastografii opakovat jednou ročně.

Základní skóre pro stanovení rizika fibrózy lze snadno vypočítat i v ambulanci praktického lékaře. Patří sem již zmíněné FIB-4 skóre, které je při hodnotě $< 1,3$ prediktorem absence významné fibrózy, při hodnotě 1,3–2,67 znamená neurčitý výsledek, který si žádá další vyšetření, a při hodnotě $> 2,67$ svědčí pro přítomnost pokročilé jaterní fibrózy.^{13,14} Další možností je NAFLD Fibrosis Score (NFS), které se vypočítá na základě věku, tělesné hmotnosti, přítomnosti diabetu 2. typu, hladiny ALT, AST, albuminu a počtu trombocytů. Hodnoty $< -1,455$ jsou prediktorem absence významné fibrózy, hodnoty -1,455 až 0,675 znamenají neurčitě skóre a výsledek $> 0,675$ predikuje přítomnost významné fibrózy. Tyto neinvasivní skórovací systémy je již dnes možné snadno kalkulovat pomocí mobilní aplikace.

Závěr

Pro vyloučení jaterních onemocnění je třeba nabírat vždy kompletní panel jaterních testů a neopomíjet albumin, INR a počet trombocytů. Normální hodnoty jaterních testů totiž nevylučují pokročilou jaterní onemocnění. Jednotlivé analyty je navíc třeba hodnotit odděleně. Při

zjištěném zvýšení jaterních testů jsou indikována další vyšetření, jako je ultrasonografie a elastografie. Z hlediska prognózy pacienta je při elevaci jaterních testů a nález steatózy nutná včasná intervence. Jako nejefektivnější se jeví implementace neinvasivních skórovacích systémů pro stanovení rizika jaterní fibrózy (FIB-4, NFS) přímo do výsledkového listu a/nebo do zdravotnického IT systému.

Játra – tichý viník srdečních onemocnění

prof. MUDr. Jan Piňha, CSc.

Klinika kardiologie/Laboratoř pro výzkum aterosklerózy IKEM, Praha

Patofyziologické mechanismy propojující onemocnění jater a kardiovaskulární onemocnění

NAFLD je třeba vyhledávat. Může totiž akcelarovat aterosklerotický proces a kardiovaskulární onemocnění (KVO), a to prostřednictvím hyperinzulinemie (v důsledku snížení inzulinové clearance a zvýšení inzulinové rezistence), aterogenního působení (cestou nadměrné produkce glukózy, cytokinů, triglyceridů a apolipoproteinu B a snížené tvorby HDL cholesterolu), anebo dysfunkce myokardu (navozené lipotoxicitou, ischemií, diastolickou dysfunkcí a sníženou tvorbou ATP).¹⁶ NAFLD tedy vede k rozvoji KVO cestou dysfunkce endotelu, inzulinové rezistence, aterogenní dyslipidemie, prozánětlivého stavu a destabilizace aterosklerotických plátů.¹⁷ Jak ukazují poslední práce, jaterní onemocnění se uplatňuje také v patofyziologii srdečního selhání se zachovanou ejekční frakcí (HFpEF).¹⁸ Z mechanismů se opět uplatňuje inzulinová rezistence, prozánětlivé mediátory a také lipotoxicita pro myokard, jejichž důsledkem je fibróza a snížená poddajnost srdečních komor, ale i obezita a diabetes, které jsou společnými rizikovými faktory onemocnění jater i srdečního selhání. NAFLD a HFpEF mají také řadu společných komorbidit, jako jsou onkologická onemocnění, chronické žilní onemocnění, diabetes, onemocnění ledvin, metabolický syndrom a obstrukční spánková apnoe.

Souvislost potvrzují i klinická data. Například v subanalýze studie TOPCAT měli pacienti s HFpEF v nejvyšším tercilu skóre jaterní fibrózy nejvyšší incidenci srdečních příhod.¹⁹

Záchyt NAFLD

V roce 2021 byla publikována doporučení Evropské kardiologické společnosti pro screening NAFLD u pacientů s HFpEF.¹⁸ Podle nich je u pacientů s rizikovými faktory NAFLD (diabetes, metabolický syndrom/ obezita, věk > 45 let) důležité vyšetřovat i jaterní testy a při abnormálním nálezu provést další laboratorní testy, ultrasonografii jater a u pacientů s NAFLD stanovit skóre rizika fibrózy (FIB-4, NFS). Pacienti se středním a vysokým rizikem fibrózy mají být odesláni na hepatologii k provedení elastografie, popř. biopsie jater.¹⁸ Skóre rizika jaterní fibrózy totiž může výrazně ovlivnit prognózu pacienta.

Již v ordinaci lze riziko steatózy jater poměrně spolehlivě odhadnout dle následujících parametrů: obvod pasu > 80 cm u žen či > 94 cm u mužů, triglyceridy $> 1,7$ mmol/l, případně doplnit další parametry: HDL cholesterol $< 1,3$ mmol/l u žen či $< 1,1$ mmol/l u mužů, glykemie $> 5,6$ mmol/l, krevní tlak $> 130/85$ mm Hg + mírně vyšší jaterní testy (ALT a GGT).

Možnosti prevence kardiovaskulárních onemocnění u pacientů s NAFLD

Receptorů, prostřednictvím kterých lze ovlivnit jaterní fibrózu, je celá řada. V současné době jsou zkoumány především PPAR-gama receptory a jejich ovlivnění. V klinické praxi je v současné době v léčbě NAFLD přínosem omezit slazené nápoje (příjem fruktózy), zvýšit pohybovou aktivitu, což vede ke snížení množství viscerálního tuku a hladiny volných nenasycených mastných kyselin, dále terapeuticky ovlivnit LDL receptory a případně i produkci žlučových kyselin. Nové observační práce dnes navíc naznačují, že GGT je nejen markrem jaterního poškození, ale některé její izoformy mohou vést i k destabilizaci aterosklerotických plátů.²⁰ GGT by se tak do budoucna mohla stát i zajímavým terapeutickým cílem. Žlučové kyseliny se mohou uplatňovat při regulaci vazodilatace, rozvoji koronární aterosklerózy, srdeční arytmie a srdečního selhání.²¹ Ukazuje se, že kyselina ursodeoxycholová (UDCA) by mohla mít nejen známý efekt na zlepšení jaterních testů a prognózy pacienta s jaterním onemocněním, ale také příznivý vliv na aterosklerózu a srdeční selhání.^{22, 23} Dosavadní preklinické studie např. ukázaly, že UDCA inhibuje hyperplazii intimy, nadměrnou proliferaci a migraci hladkých svalových buněk v karotických tepnách bloádou cesty miR-21/PTEN/AKT/mTOR.²⁴ To nabízí patofyziologické vysvětlení příznivého účinku UDCA v prevenci KVO.

Závěr

U pacientů s NAFLD zahrnuje prevence makrovaskulárního a zřejmě i mikrovaskulárního poškození samozřejmě již ověřené zhodnocení KV rizika a především snižování hladiny LDL cholesterolu k nízkým hodnotám. Při vysokém riziku aterosklerotického KVO a v případě srdečního selhání je vhodné vyšetřit i jaterní testy včetně GGT. I při vyšších jaterních testech je nutné motivovat pacienty ještě důrazněji k režimovým opatřením, zahrnujícím snížení konzumace alkoholu a jednoduchých cukrů a zvýšení pohybové aktivity. Pacienty s vyššími jaterními testy včetně GGT je vhodné i evidovat pro možnou budoucí hepatoprotektivní léčbu, která by mohla ovlivnit i jejich kardiovaskulární prognózu.

Máme se obávat zvýšených jaterních testů?

prof. MUDr. Libor Vitek, Ph.D.

IV. interní klinika a Ústav lékařské biochemie
a laboratorní diagnostiky VFN a 1. LF UK, Praha

Kardiovaskulární rizika u chronických jaterních onemocnění

V minulosti byla cirhóza jater mylně považována za kardioprotektivní faktor. V současné době čelíme rychle stoupající prevalenci NAFLD. Vzhledem k etiologické souvislosti NAFLD s poruchou metabolismu cukrů a tuků není překvapující, že jsou tyto nemocní ohroženi kardiovaskulárními chorobami.²⁵ Faktem je, že 50 % pacientů s NAFLD a 85 % s nealkoholovou steatohepatitidou (NASH) má metabolický syndrom. U osob s NAFLD/NASH pozorujeme také vysokou prevalenci obezity. Platí rovněž, že 75 % pacientů s diabetem 2. typu (DM2) má NAFLD a naopak, přítomnost NAFLD zvyšuje riziko rozvoje DM2

téměř 2,5krát. Recentní data jednoznačně dokládají zvýšené riziko KVO u osob s elevací aminotransferáz i GGT.²⁶ Prevalence zvýšených jaterních testů v populaci přitom dosahuje podle dřívějších prací 10–20 %. Elevace GGT je významným markrem nejen zvýšené konzumace alkoholu, ale i přítomnosti NAFLD. Její aktivita bývá často zvýšená u pacientů s DM2. Bylo doloženo, že zvýšení GGT je spojeno s nárůstem rizika KVO, jako jsou ischemická choroba srdeční, cévní mozkové příhody, arteriální hypertenze, srdeční selhání, arytmie, ale také celkové a kardiovaskulární (KV) mortality.²⁷ Další práce ukázala, že zvýšení GGT souvisí s incidencí cévních příhod nezávisle na konzumaci alkoholu.²⁸ Podle českých dat ze studie post-MONICA, která proběhla v letech 2015–2018, je zvýšení ALT, AST i GGT přítomno dokonce u 20,7 % české populace, a to u 32,6 % mužů a 9,7 % žen.²⁹ Systematický výzkum prokázal, že NAFLD je spojena se subklinickou aterosklerózou nezávisle na přítomnosti dalších KV rizikových faktorů.³⁰ Již v roce 2010 bylo zjištěno, že u pacientů s NAFLD jsou hlavní příčinou smrti KVO, nikoliv onemocnění jater.³ Riziko rozvoje diabetu 2. typu stoupá se zvyšující se aktivitou GGT i v rámci jejího fyziologického rozmezí. Jedinci v nejvyšším tercilu aktivity GGT měli v metaanalýze z roku 2014 o 34 % vyšší riziko rozvoje DM2 než jedinci v dolním tercilu.³² U pacientů po ischemické cévní mozkové příhodě bylo zvýšení GGT spojeno s více než trojnásobnou celkovou mortalitou a KV mortalitou.³³ Každé zvýšení GGT o 10 U/l (0,16 µkat/l) bylo spojeno se zhruba 5 % nárůstem celkové mortality. Podobné výsledky byly zjištěny také u aktivity ALT.³⁴ Korejská práce zahrnující 68 000 mužů ukázala, že zvýšení aktivity ALT nebo AST nad dvojnásobek horní hranice normy (> 2 ULN) je spojeno s téměř 5násobným nárůstem KV mortality a více než 2násobným nárůstem celkové mortality. Zvýšení celkové mortality bylo pozorováno již při zvýšení hladiny > 1 ULN.³⁵ Další korejská populační studie se 6,5 miliony zařazených osob ukázala, že vyšší mortalita provází i vyšší variabilitu aktivity GGT, AST a ALT.³⁶ Zvýšení mortality bylo prokázáno jak u samotné elevace GGT, tak u elevace AST + ALT.³⁷ Je třeba si uvědomit, že ke zvýšení jaterních enzymů dochází i se zvyšující se konzumací alkoholu.³⁸

Možnosti snížení hladiny jaterních enzymů

Při snižování aktivit jaterních enzymů jsou nejdůležitější režimová opatření včetně zvýšení pohybové aktivity a redukce tělesné hmotnosti. Z farmakoterapeutických přístupů lze využít kyselinu ursodeoxycholovou (UDCA). První dvojité zaslepená kontrolovaná studie, která prokázala snížení ALT a GGT při podávání UDCA, byla publikována již v roce 1989.³⁹ Snížení GGT a aminotransferáz při léčbě UDCA dokládají i další práce.^{40–42} Z výše uvedených údajů vyplývá, že by tato léčba mohla příznivě ovlivňovat i celkovou a KV mortalitu. Žádoucí jsou rozsáhlejší klinické studie, které by potenciální příznivý vliv UDCA na KV a celkovou mortalitu pacientů se zvýšením GGT a transamináz doložily.

Závěr

NAFLD a NASH lze považovat za metabolická onemocnění s dalekosáhlými dopady na mnoho orgánových soustav, především na KV systém a intermediární metabolismus. Proto je u všech jedinců

INZERCE

s chronickými jaterními chorobami, zejména NAFLD a NASH, třeba posoudit KV riziko, což uvádějí i společná doporučení evropských společností pro studium jater, diabetu a obezity (EASL, EASD a EASO) pro řešení NAFLD.⁴³ Významným markerem NAFLD/NASH v běžné populaci je aktivita jaterních enzymů. Aktivita těchto enzymů je současně významným prediktorem KV i celkové morbidit a morta-

lity. Prevalence elevace jaterních enzymů je v české populaci vysoká, a tento zdravotní problém je třeba řešit pomocí režimových opatření i farmakoterapie. Zdá se, že UDCA má potenciál snižovat KV riziko, minimálně cestou snížení aktivity jaterních enzymů.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

- Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol.* 2019 Jan;70(1):151–171.
- Williams R, Aspinall R, Bellis M, Camps-Walsh G et al. Addressing liver disease in the UK: a blueprint for attaining excellence in health care and reducing premature mortality from lifestyle issues of excess consumption of alcohol, obesity, and viral hepatitis. *Lancet.* 2014 Nov 29;384(9958):1953–1997.
- Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2015 Aug;149(2):389–97.e10.
- Pang JX, Zimmer S, Niu S et al. Liver stiffness by transient elastography predicts liver-related complications and mortality in patients with chronic liver disease. *PLoS One.* 2014 Apr 22; 9(4):e95776.
- Younossi et al. *Clin Gastroenterology and Hepatology* 2019
- Blais P, Husain N, Kramer JR et al. Nonalcoholic fatty liver disease is underrecognized in the primary care setting. *Am J Gastroenterol.* 2015 Jan;110(1):10–4.
- Mari A, Omari S, Abu Baker F et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a survey of involvement of primary care physicians. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2019 Dec; 65(4): 255–258.
- Newsome PN, Cramb R, Davison SM et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut.* 2018 Jan;67(1):6–19.
- Gazzin S, Vitek L, Watchko J et al. A Novel Perspective on the Biology of Bilirubin in Health and Disease. *Trends Mol Med.* 2016 Sep;22(9):758–768.
- Ndrepepa G, Kastrati A. Gamma-glutamyl transferase and cardiovascular disease. *Ann Transl Med.* 2016 Dec;4(24):481.
- Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med.* 2000 Apr 27;342(17):1266–1271.
- American Diabetes Association. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020 Jan;43(Suppl 1):S37–S47.
- Sterling RK, Lissen E, Clumeck N et al. APRI/COT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006 Jun;43(6):1317–1325.
- Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology.* 2007 Jul;46(1):32–36.
- Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007 Apr;45(4):846–854.
- Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology.* 2012 Apr;142(4):711–725.e6.
- Rinella ME. Screening for nonalcoholic fatty liver disease in patients with atherosclerotic coronary disease? In principle yes, in practice not yet. *Hepatology.* 2016 Mar;63(3):688–690.
- Itier R, Guillaume M, Ricci JE et al. Non-alcoholic fatty liver disease and heart failure with preserved ejection fraction: from pathophysiology to practical issues. *ESC Heart Fail.* 2021 Apr;8(2):789–798.
- Peters AE, Pandey A, Ayers C, et al. Association of liver fibrosis risk scores with clinical outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction: findings from TOPCAT. *ESC Heart Fail.* 2021 Apr;8(2):842–848.
- Kinoshita K, Toshiyuki N, Saito T et al. The combination of fatty liver and increased gamma-glutamyl transpeptidase levels as a risk factor for atherosclerotic plaque development in apparently healthy people. *Turk J Med Sci.* 2019 Oct 24;49(5):1350–1357.
- Zhang R, Ma WQ, Fu MJ et al. Overview of bile acid signaling in the cardiovascular system. *World J Clin Cases.* 2021 Jan 16;9(2):308–320.
- Hanafi NI, Mohamed AS, Sheikh Abdul Kadir SH, Othman MHD. Overview of Bile Acids Signaling and Perspective on the Signal of Ursodeoxycholic Acid, the Most Hydrophilic Bile Acid, in the Heart. *Biomolecules.* 2018 Nov 27;8(4):159.
- Ozel Coskun BD, Yucsey M, Gursoy S et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Feb;27(2):142–149.
- Huang R, Huang Y, Zeng G et al. Ursodeoxycholic acid inhibits intimal hyperplasia, vascular smooth muscle cell excessive proliferation, migration via blocking miR-21/PTEN/AKT/mTOR signaling pathway. *Cell Cycle.* 2020;19(8):918–932.
- Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2020 May;158(7):1999–2014.e1.
- Ioannou GN, Weiss NS, Boyko EJ et al. Elevated serum alanine aminotransferase activity and calculated risk of coronary heart disease in the United States. *Hepatology.* 2006 May; 43(5):1145–1151.
- Ndrepepa G, Kastrati A. Gamma-glutamyl transferase and cardiovascular disease. *Ann Transl Med.* 2016 Dec;4(24):481.
- Fraser A, Harris R, Sattar N et al. Gamma-glutamyltransferase is associated with incident vascular events independently of alcohol intake: analysis of the British Women's Heart and Health Study and Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007 Dec;27(12):2729–2735.
- Eremiasova L, Hubacek JA, Danzig V et al. Serum Bilirubin in the Czech Population - Relationship to the Risk of Myocardial Infarction in Males. *Circ J.* 2020 Sep 25;84(10):1779–1785.
- Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis.* 2013 Oct;230(2):258–267.
- Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2010 Sep 30;363(14):1341–1350.
- Kunutsor SK, Abbasi A, Adler AI. Gamma-glutamyl transferase and risk of type II diabetes: an updated systematic review and dose-response meta-analysis. *Ann Epidemiol.* 2014 Nov; 24(11):809–816.
- Tu WJ, Liu Q, Cao JL et al. γ -Glutamyl Transferase as a Risk Factor for All-Cause or Cardiovascular Disease Mortality Among 5912 Ischemic Stroke. *Stroke.* 2017 Oct;48(10):2888–2891.
- Monami M, Balzi D, Lamanna C, Melani C, Cocca C, Lotti E, Fedeli A, Masotti G, Marchionni N, Mannucci E. Prognostic value of serum liver enzymes levels in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Res Rev.* 2007 Nov;23(8):625–630.
- Lee H, Shin DW, Lee TH et al. Association Between Change in Serum Aminotransferase and Mortality: A Nationwide Cohort Study in Korea. *Medicine (Baltimore).* 2016 Mar;95(12):e3158.
- Cho EJ, Han K, Lee SP et al. Liver enzyme variability and risk of heart disease and mortality: A nationwide population-based study. *Liver Int.* 2020 Jun; 40(6):1292–1302.
- Pinkham CA, Krause KJ. Liver function tests and mortality in a cohort of life insurance applicants. *J Insur Med.* 2009;41(3):170–177.
- Liangpunsakul S, Qi R, Crabb DW, Witzmann F. Relationship between alcohol drinking and aspartate aminotransferase:alanine aminotransferase (AST:ALT) ratio, mean corpuscular volume (MCV), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), and apolipoprotein A1 and B in the U.S. population. *J Stud Alcohol Drugs.* 2010 Mar;71(2):249–252.
- Bellentani S, Tabarroni G, Barchi T et al. Effect of ursodeoxycholic acid treatment on alanine aminotransferase and gamma-glutamyltranspeptidase serum levels in patients with hypertransaminasemia. Results from a double-blind controlled trial. *J Hepatol.* 1989 Jan;8(1):7–12.
- Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G et al. NASH Study Group. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology.* 2010 Aug;52(2):472–479.
- Ozel Coskun BD, Yucsey M, Gursoy S et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Feb;27(2):142–149.
- Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ et al; Swiss Association for the Study of the Liver. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 Dec;4(12):1537–1543.
- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016 Jun;64(6):1388–1402.