

·专题·

刘 英,崔姗姗,暴素青,江 霞

(天津市第一中心医院内分泌科,天津 300192)

**摘要:**非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是全世界慢性肝病的最常见病因。脂肪肝不仅可与自身免疫性疾病、病毒性肝炎和酒精性肝病等其他肝病并存,还易对疾病的发生发展产生协同作用。随着社会经济的发展,代谢综合征和 2 型糖尿病患者人数激增,并与其互为因果,共同促进动脉硬化性心脑血管血管疾病和肝外多种恶性肿瘤的发病。2020 年代谢相关性脂肪性肝病的新更名,不仅是 NAFLD 认识史上具有里程碑的事件,也再次证实了代谢相关性脂肪性肝病与代谢综合征及其各组分之间密不可分的相互联系。本文主要就这两种疾病共同的病理生理机制、危险因素及治疗原则做一系统阐述,以期更好的指导临床诊治。

**关键词:**非酒精性脂肪性肝病;代谢相关性脂肪性肝病;代谢综合征;糖尿病;肥胖

**中图分类号:**R575;R589

**文献标识码:**A

**DOI:**10.3969/j.issn.1006-1959.2022.01.001

**文章编号:**1006-1959(2022)01-0001-05

## Study on Metabolic-associated Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome

LIU Ying,CUI Shan-shan,BAO Su-qing,JIANG Xia

(Department of Endocrinology,Tianjin First Central Hospital,Tianjin 300192,China)

**Abstract:**Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common cause of chronic liver disease worldwide. Fatty liver can not only coexist with other liver diseases such as autoimmune diseases, viral hepatitis and alcoholic liver disease, but also have a synergistic effect on the occurrence and development of diseases. With the development of social economy, the number of patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes has surged, and they are mutually causal, jointly promoting the incidence of atherosclerotic cardio-cerebral-renal vascular diseases and multiple extrahepatic malignancies. The new renaming of metabolic fatty liver disease in 2020 is not only a landmark event in the history of NAFLD, but also confirms the inseparable relationship between metabolic fatty liver disease and metabolic syndrome and its components. This article mainly expounds the common pathophysiological mechanism, risk factors and treatment principles of these two diseases, in order to better guide clinical diagnosis and treatment.

**Key words:**Non-alcoholic fatty liver disease;Metabolic-associated fatty liver disease;Metabolic syndrome;Diabetes;Obesity

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease,NAFLD)是全世界慢性肝病的最常见病因<sup>[1]</sup>。在肥胖、心血管疾病、2 型糖尿病和血脂异常等患者中更为常见,新近研究发现该病的危险因素还包括睡眠呼吸暂停、结直肠癌、骨质疏松症、银屑病等。此外,其他内分泌代谢疾病也伴随 NAFLD,如多囊卵巢综合征(PCOS)、甲状腺功能减退、性腺功能减退、生长激素缺乏症等<sup>[2-3]</sup>。随着对 NAFLD 认识的不断深入,目前发现其不仅可与自身免疫性疾病、病毒性肝炎和酒精性肝病等其他肝病并存,还易对疾病的发生发展产生协同作用。更为严峻的是,NAFLD 与代谢综合征(metabolic syndrome,MS)和 2 型糖尿病互为因果,共同促进动脉硬化性心脑血管血管疾病和肝及肝外多种恶性肿瘤的发病<sup>[4-6]</sup>。研究表明,NAFLD 与 MS 密切相关。随着肥胖和 2 型糖尿病的流行,进一步增加了 MS 和 NAFLD 的整体发生率。90% 的 NAFLD 患者至少有一个 MS 的危险因素,33% 的 NAFLD 患者有 MS 的所有特征。2020 年初,国际多学科专家小组提出了两个共识,拟用简单而明确的代谢相关性脂肪性肝病(metabolic associated

fatty liver disease,MAFLD)/代谢相关脂肪性肝炎(metabolic associated steatohepatitis,MASH)诊断标准<sup>[7]</sup>,新的诊断标准基于潜在代谢性异常,并将其从“排除性”疾病转变为“包含性”疾病,这不仅是 NAFLD 认识史上具有里程碑的事件,也再次明确了 MAFLD 与 MS 及其各组分之间密不可分的相互联系。为便于在临床中更及时发现两种疾病的高危风险因素,并防患于未然,及早阻止疾病的发生发展,本文就两种疾病的最新研究进展及相互关系进行综述。

### 1 MAFLD 和 MS 的共同病理生理机制

脂肪不仅仅是组织器官间的填充物、被动的燃料储存库,也是一种重要的内分泌、自分泌、旁分泌组织。其中,激素蛋白脂联素的分泌被认为与代谢相关疾病的发展密切相关<sup>[8]</sup>。MAFLD 患者肝脏的代偿性增大、处理脂肪能力的下降,也可造成脂肪异位沉积,引起肥胖、血压、血糖紊乱的发生。胰岛素抵抗与异位组织(如肝脏)中过多的脂肪积聚和循环游离脂肪酸的增加有关,可进一步促进炎症和内质网应激,从而维持并加重胰岛素抵抗,构成了机体代谢的恶性循环。因此,胰岛素抵抗是 MS 和 MAFLD 之间的关键节点。

胰岛素是一种多效激素,可调节多种细胞功能,其中包括刺激葡萄糖转运、细胞生长、能量平衡和基因表达调节。胰岛素通过与胰岛素受体结合启动二聚化和自磷酸化来发挥作用,进而招募并磷酸化胰

基金项目:1.国家自然科学基金青年项目(编号:82000763);2.天津市第一中心医院临床试验科研课题(编号:2017006);3.天津市第一中心医院科研课题(编号:院 CF201818)

作者简介:刘英(1981.12-),女,天津人,硕士,副主任医师,主要从事糖尿病及其并发症的诊治及机制研究

胰岛素受体底物(IRS),其中 IRS2 是肝脏中最具有代表性的亚型。该亚型在下游调节两个不同的信号通路:①磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)-蛋白激酶 B(PKB/AKT)通路,促进胰岛素的代谢作用;②有丝分裂原激活蛋白激酶(MAPK)通路,调节了参与细胞生长和分化的基因表达。因此,各种因素对这些信号通路的改变都可能导致胰岛素抵抗。其中,游离脂肪酸被认为是导致多个器官胰岛素抵抗发展的重要危险因素。值得注意的是,肝脏胰岛素抵抗与肝脏脂肪含量增加有关,后者主要来源于血浆游离脂肪酸。当胰岛素抵抗发生时,白色脂肪组织会释放游离脂肪酸,并增加脂肪分解,导致循环脂肪酸水平不断升高。肝脏脂肪会进一步堆积,导致 MAFLD,加重肝脏胰岛素抵抗。因此,即使没有肥胖,胰岛素抵抗也被视为 MS 与 MAFLD 之间不可或缺的联系。

在 MAFLD 中,肝脏胰岛素抵抗的作用机制仍不十分清楚。目前普遍认可的几种假设包括异位脂肪堆积、炎症、内质网应激和肠道菌群失调等,值得进一步深入的研究。

## 2 MAFLD 和 MS 的共同危险因素

**2.1 肥胖** MAFLD 和 MS 均与中心性肥胖相关。腹型肥胖与 MAFLD 的关系明显高于梨形肥胖与 BMI 的关系。MAFLD 对代谢紊乱的影响大于肥胖。高达 30% 的体重指数正常的脂肪肝男性患者患有代谢综合征,而超重和腹部肥胖会增加脂肪肝患者罹患代谢综合征和糖尿病的风险。有研究认为,肥胖、胰岛素抵抗所致一次打击是诱发 MS 的主要原因,而 MAFLD 引发的肝脏脂质沉积可形成二次打击,加剧代谢紊乱状态。然而,体质量超重和肥胖并不意味着肝脏脂肪肯定增多,反之亦然。针对我国 6905 例非肥胖人群进行的 NAFLD 患病率调查发现,7.3% 的患者体质量显著高于欧美人群;对 6403 例基线无 MAFLD 非肥胖人群进行 5 年随访,MAFLD 累积发病率达 8.9%,推测年龄、性别、BMI、腰围、TG、尿酸等可预测非肥胖人群的 MAFLD 发病风险。目前临床存在大量超重或正常体重患者罹患 MS,故目前对 MAFLD、肥胖与 MS 的关系存在争议,并认为肥胖并非是 MS 的必要前提条件。

**2.2 高血压** MAFLD 和 MS 均和高血压相关。两者均具有白天和夜间血压(BP)都升高的特点<sup>[9]</sup>。有限的部分研究报道了 MS 和 MAFLD 中具有特殊的血压模式的趋势,但需要进一步的研究来建立这种关联。研究指出,在 55 例没有肥胖及糖尿病的原发性高血压患者中,MAFLD 的发病率高出正常对照组 2 倍。该研究还显示收缩期高血压是 MAFLD 独立的预测因子。

**2.3 糖尿病** 在糖耐量受损患者及新诊断 2 型糖尿病患者中,MAFLD 的发病率分别增加到了 43% 和

62%。另有研究发现,2 型糖尿病患者中 MAFLD 的发病率达到了 49%,证实了糖尿病是 MAFLD 独立的危险因素。MAFLD 也能明显增加 2 型糖尿病并发症的发病率。MAFLD 的患者可能血糖控制更差,并易患糖尿病大血管和微血管并发症。然而患有 MAFLD 的 T2DM 患者较没有 MAFLD 的 T2DM 患者罹患更低的糖尿病肾病、周围神经病变和视网膜病变。此外,与 T2DM 合并 MAFLD 或仅有 T2DM 者相比,糖尿病周围神经病变和视网膜病变的发生率较单独诊断 MAFLD 患者高,且在诊断后持续更长时间发现上述疾病<sup>[10]</sup>。关于 MS 与糖尿病性视网膜病之间的关联,也存在相互矛盾的结果<sup>[11,12]</sup>,而 MS 与糖尿病性周围神经病和肾病的患病率增加相关,建立 MAFLD、MS 与糖尿病微血管并发症三者之间的关系仍需进一步的研究。

**2.4 血脂异常** 血脂紊乱,尤其是甘油三酯(TG)水平的升高及高密度脂蛋白(HDL)水平的降低与 MAFLD 密切相关。在 MAFLD 患者中,高甘油三酯血症及低 HDL 的发病率分别为 64% 及 30%~42%,高脂血症可作为 MAFLD 发病的危险因素。MS 患者通常患有动脉粥样硬化性血脂异常,其特征为低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、TG 和小而密集的 LDL(sLDL)水平升高,以及 HDL-C 水平降低。有报道提示<sup>[13]</sup>,MS 与 HDL 功能障碍存在联系。就脂质参数的数量和质量而言,相关的脂质特点也存在于 MAFLD 患者中<sup>[14]</sup>。在 MS 和 MAFLD 患者中也同时存在餐后高血脂<sup>[24]</sup>。MAFLD 和 MS 还与脂蛋白(a)[Lp(a)]和同型半胱氨酸水平升高有关。最近报道 Lp(a)与 MAFLD 患病率和严重程度之间呈负相关<sup>[15]</sup>。而部分药物引起的高同型半胱氨酸血症可能会导致 MS 患者的心血管疾病(CVD)风险增加。

**2.5 血管病变** MS 会增加冠心病(CHD)的患病率和严重程度,其独立于其他 CVD 危险因素并加速 CHD 进展<sup>[16]</sup>。MS 患者发生房颤(AF)和心力衰竭(HF)的风险也较普通人群更高<sup>[17]</sup>。在 MS 各组分中,血脂异常和 IR 与 HF 的关联更为密切。MS 患者的 CVD 发病率和死亡率以及全因死亡风险明显增加,并与冠状动脉血运重建后冠心病患者的 CVD 发病率增加和总死亡率增加有关<sup>[18]</sup>。MAFLD 也与 CHD、HF 和 AF 相关<sup>[19]</sup>。此外,MAFLD 被认为是 CVD 发病率和死亡率的独立预测因子<sup>[20]</sup>。MAFLD 患者的 CVD 总死亡率较高,并有研究报道了 MAFLD 与冠状动脉介入治疗之间的联系,在冠状动脉介入治疗后,患有 MAFLD 的患者可能预后不佳<sup>[21]</sup>。另有研究建议将 MS 和 MAFLD/MASH 视为 CHD 的等危症<sup>[22]</sup>。

目前认为,心外膜脂肪增加与 MS 和 MAFLD 相关。MS 与心外膜厚度增加相关,与体重指数无关。而心外膜脂肪厚度也反映了 MAFLD 患病率,且与

它的严重程度呈正相关。

腹膜器官或器官内脂肪(APIFat)的异常沉积与心脏代谢风险增加有关<sup>[23]</sup>。除腹部肥胖外,MS、IR、T2DM 和其他肥胖相关疾病的病理生理可能涉及多个器官(如肝脏、心脏、胰腺和骨骼肌)的脂肪积聚。胸椎主动脉周围脂肪也与 MS 成分相关。胰腺脂肪经常与 MAFLD 共存<sup>[24]</sup>。这种代谢紊乱也被视为 MS 在肝胰的一种表现<sup>[25,26]</sup>。除了冠心病,MAFLD 患者罹患中风和颈动脉疾病的风险也增加。与对照组相比,MS 患者的颈动脉内膜厚度明显更高<sup>[27]</sup>,MS 还与非心血管疾病具有显著的相关性,如外周动脉疾病、中风、腹主动脉瘤、动脉粥样硬化性肾动脉狭窄和慢性肾脏疾病(CKD)。

**2.6 肾损害** 关于 CKD,MS 患者可同时存在生化指标(微量白蛋白尿、蛋白尿和肾小球滤过率)和肾血管损害(即间质纤维化、肾小管萎缩和小动脉硬化)。而 CKD 患者中 MS 的存在又会进一步增加患者在所有 CKD 阶段的 CVD 风险<sup>[28]</sup>。MAFLD 可以预测 CKD 的发生率和严重程度,反之亦然<sup>[29]</sup>。目前认为,炎症、氧化应激和血栓形成与 MAFLD 和 CKD 之间的联系有关。

**2.7 肠肝循环** 动物和人类研究的证据都支持肠道微生物与 MS 的各个组成部分之间存在联系。肠与肝脏之间的相互作用,形成肠肝循环,在 MAFLD 的发生和发展中起重要作用。研究显示<sup>[30,31]</sup>,肠道微生物通过肠屏障完整性与 MAFLD 紧密联系。与 MAFLD 和 MASH 有关的微生物相关机制包括由病菌及其代谢产物引起的肠道内皮屏障功能失调,其有助于细菌移位并促发肠道和肝脏炎症<sup>[32]</sup>。此外,调节微生物组的代谢产物,如脂多糖、短链脂肪酸、乙酸和胆汁酸等,可影响肝脏相应病理生理变化。

## 2.8 其他

**2.8.1 PCOS** MS 和 MAFLD 患者都易合并 PCOS<sup>[33]</sup>。高雄激素血症和高胰岛素血症相互促进,共同推动 PCOS 和并发症的发生与发展,成为 PCOS 和 MS 互相作用的一个重要危险因素。PCOS 患者出现腹型肥胖或超重、IR、高雄激素血症和血脂异常等内分泌代谢功能障碍均可导致 MS 的发生。目前认为,在 PCOS 患者中 MS 发生率约为 21.2%。70%的 PCOS 存在血脂异常,其发病机制可能与载脂蛋白 A1(ApoA1)、脂代谢相关调控因子、脂联素、瘦素、内脂素及其相关基因的异常表达有关。脂代谢在一定程度上受 IR 影响,过多的游离脂肪酸在肝脏不断积聚最终引发 MAFLD。同时,MS 和 MAFLD 患者可能患有维生素 D 缺乏症,临床通过维生素 D 的补充可以有效改善 MS<sup>[34]</sup>。虽然维生素 D 摄入对 MAFLD 的 T2DM 患者的肝脂肪变性无影响,但应开展进一步的临床试验,以评估补充维生素 D 对 MS 和 MAFLD

患者的长期获益。

**2.8.2 勃起功能障碍** MS 患者更可能发展为勃起功能障碍(ED),与没有 MS 的患者相比,这些患者的风险高 2 倍<sup>[35]</sup>。此外,约 40%的 ED 患者患有 MS。ED 和 MAFLD 患病率和严重程度之间存在联系<sup>[36]</sup>。

**2.8.3 血栓与止血** MS 中存在几种促血栓形成因素,包括内皮功能障碍,血小板活性增强,血凝过多和纤维蛋白溶解受损。同时在 MAFLD 患者中可能也存在不同程度的血栓形成因子水平升高,内皮功能障碍,血小板功能亢进(通过平均血小板体积评估),高凝和纤溶受损状态。

**2.8.4 其他** 多发性血管硬化症(AS),呼吸睡眠暂停综合征(OSAS)和高尿酸血症均与 MS 密切相关。与对照组相比,MAFLD 患者的 AS 评分更高且进展更快,这些变化不受传统 CVD 危险因素的影响。OSAS 与 MAFLD 之间的关联是双向的,因此在 MAFLD 患者中筛查 OSAS 是有必要性的,反之亦然<sup>[37]</sup>。作为 MS 的代谢组分之一,高尿酸血症被认为是 MAFLD 的独立危险因素。

总之,MS 和 MAFLD 存在共同的危险因素,且两者可能相互影响并相互促进。这两类疾病都增加了 T2DM 和 CVD 相关风险。此外,患有某些疾病(如 PCOS)的患者可能出现 MS 和/或 MAFLD。

## 3 MAFLD 和 MS 的治疗原则

**3.1 生活方式干预** 生活方式的改变可以显著改善 MS 和 MAFLD 患者的生化和组织学特征。研究显示<sup>[38,39]</sup>,地中海饮食对 MS 和 MAFLD 具有有益影响。但在制定饮食计划时应充分考虑个人的体质质量及饮食习惯。特别注意的是通过严格限制热量的摄入而快速减轻体质量的方法应当避免,因为它会加重对肝功能的损害。减轻体质量应以 6~8 个月减少总体质量的 10%为宜。饮食结构的变化不但能减少肝脏脂肪变性或氧化应激,对改善患者胰岛素抵抗亦有利影响。

循证医学证据提示,久坐也与 MS 和 MAFLD 密切相关,通过体育锻炼可以减少脂基因的表达、增加非酯化脂肪酸的氧化、改善胰岛素抵抗状态、减少肝脏氧化应激、调节脂肪因子的释放,从而发挥预防并治疗代谢紊乱的目的。

**3.2 降糖药物** 在降糖治疗中,二甲双胍和吡格列酮会改善 MS 患者的代谢参数<sup>[40]</sup>。同时,二甲双胍、吡格列酮、二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂(西他列汀、维格列汀和阿格列汀)和胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1RA)已被证明可以改善 MAFLD<sup>[41]</sup>。钠葡萄糖共转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂(如卡格列净、达格列净和恩格列净)对脂肪肝的影响目前尚需进行大型随机对照临床试验,以明确这些药物对 MAFLD 的作用,但其在改善糖脂代谢紊乱、体重及近期、远

期心肾中的积极影响已得到循证医学的证据支持。依据不断优化更新的指南推荐,联合治疗(包括2020ADA推荐的GLP-1RA和/或SGLT-2抑制剂)可能是MAFLD和T2DM患者的极佳治疗选择<sup>[42]</sup>。

**3.3 降脂治疗** 他汀类药物可作为单一疗法或与贝特类药物和/或依泽麦布一起用于治疗MS患者的动脉粥样硬化性血脂异常<sup>[43,44]</sup>。应用他汀类药物可有效改善MAFLD的生化、超声和组织学特征<sup>[45]</sup>。依泽麦布和贝特类药物对MAFLD患者可能存在益处<sup>[46]</sup>。

**3.4 降压治疗** 肾素-血管紧张素系统(RAS)抑制剂,即血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂和血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARBs)是MS患者没有用药禁忌下的首选降压药物。据报道<sup>[47]</sup>,ARBs可以改善或延迟MAFLD患者的肝纤维化进程,但目前尚需进一步的研究阐明其对患者生化和组织学特征的影响。

**3.5 减肥药物** 多因素减重治疗是MS和MAFLD的最佳治疗策略。在改变生活方式6~12个月的基础上,如果体重降低不超过5%,可谨慎选用药物进行二级干预。奥利司他可显著改善MS和MAFLD的代谢组分。除此之外,氯氟色林、芬特明/托吡酯、纳曲酮/安非他酮和利拉鲁肽(3.0 mg/d)均已获美国食品和药物管理局(FDA)和欧洲药品管理局(EMA)的批准用于肥胖的管理<sup>[48]</sup>,这些药物可能具有改善心脏及机体整体代谢的作用。

**3.6 代谢手术** 减肥手术可以降低肝酶并改善(甚至解决)MAFLD组织学参数,如脂肪变性、球囊扩张、纤维化和炎症<sup>[49]</sup>。通过手术还可以改善MS的组成部分(高血压、高血糖症、血脂异常和肥胖症)并减低CVD的风险和死亡率<sup>[50,51]</sup>。

#### 4 总结

MS与MAFLD/MASH存在着密不可分的内在联系。MAFLD合并MS患者不仅肝脏损伤严重,其肝硬化、肝癌的发病率也随之升高,而且糖尿病、动脉硬化性心脑血管疾病等肝外代谢疾病的发病率也很高,诸多病因共同导致肝脏疾病和心血管疾病相关死亡率显著增加。因此,高度重视MS和MAFLD患者的防治,强化患者体重管理和代谢功能障碍的控制,并定期监测肝脏、糖尿病及动脉硬化相关并发症的发生,及时采取措施,尽早有效干预,是提高患者预后及生活质量的根本方法。

#### 参考文献:

[1] Mikolasevic I, Milic S, Turk Wensveen T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease - A multisystem disease? [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(43): 9488-9505.  
[2] VanWagner LB, Rinella ME. Extra-hepatic manifestations of nonalcoholic fatty liver disease [J]. Curr Hepatol Rep, 2016, 15(2): 75-85.

[3] 高鑫. 非酒精性脂肪性肝病更名带来的新思考 [J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(6): 1201-1204.

[4] Fan JG, Kim SU, Wong VW. New trends on obesity and NAFLD in Asian [J]. J Hepatol, 2017, 67(4): 862-873.

[5] Younossi Z, Tacke F, Arrese M, et al. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis [J]. Hepatology, 2019, 69(6): 2672-2682.

[6] Zou ZY, Fan JG. Incidence of chronic kidney disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. J Hepatol, 2020, 73(1): 214-216.

[7] Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction associated fatty liver disease: An international expert consensus statement [J]. J Hepatol, 2020, 73(1): 202-209.

[8] Al Rifai M, Silverman MG, Nasir K, et al. The association of nonalcoholic fatty liver disease, obesity, and metabolic syndrome, with systemic inflammation and subclinical atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [J]. Atherosclerosis, 2015, 239(2): 629-633.

[9] Non-alcoholic Fatty Liver Disease Study Group, Lonnard A, Bellentani S, et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups [J]. Dig Liver Dis, 2015, 47(12): 997-1006.

[10] Yan LH, Mu B, Guan Y, et al. Assessment of the relationship between non-alcoholic fatty liver disease and diabetic complications [J]. J Diabetes Investig, 2016, 7(6): 889-894.

[11] Kim TK, Won JY, Shin JA, et al. The association of metabolic syndrome with diabetic retinopathy: The Korean national health and nutrition examination survey 2008-2012 [J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0157006.

[12] Gao L, Xin Z, Yuan MX, et al. High prevalence of diabetic retinopathy in diabetic patients concomitant with metabolic syndrome [J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0145293.

[13] Vollenweider P, von Eckardstein A, Widmann C. HDLs, diabetes, and metabolic syndrome [J]. Handb Exp Pharmacol, 2015(224): 405-421.

[14] Katsiki N, Mikhailidis DP, Mantzoros CS. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update [J]. Metabolism, 2016, 65(8): 1109-1123.

[15] Nam JS, Jo S, Kang S, et al. Association between lipoprotein(a) and nonalcoholic fatty liver disease among Korean adults [J]. Clin Chim Acta, 2016(461): 14-18.

[16] Zidi W, Allal Elasm M, Zayani Y, et al. Metabolic syndrome, independent predictor for coronary artery disease [J]. Clin Lab, 2015, 61(10): 1545-1552.

[17] Vassallo P, Driver SL, Stone NJ. Metabolic syndrome: An evolving clinical construct [J]. Prog Cardiovasc Dis, 2016, 59(2): 172-177.

[18] Tie HT, Shi R, Li ZH, et al. Risk of major adverse cardiovascular events in patients with metabolic syndrome after revascularization: A meta-analysis of eighteen cohorts with 18,457 patients [J]. Metabolism, 2015, 64(10): 1224-1234.

[19] Mantovani A, Ballestri S, Lonnard A, et al. Cardiovascular dis-

ease and myocardial abnormalities in nonalcoholic fatty liver disease[J].Dig Dis Sci,2016,61(5):1246-1267.

[20]Francque SM,van der Graaff D.Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications[J].J Hepatol,2016,65(2):425-443.

[21]Wong VW,Wong GL,Yeung JC,et al.Long-term clinical outcomes after fatty liver screening in patients undergoing coronary angiogram: A prospective cohort study [J].Hepatology, 2016,63(3):754-763.

[22]Katsiki N,Athyros VG,Karagiannis A,et al.Should we expand the concept of coronary heart disease equivalents? [J].Curr Opin Cardiol,2014,29(4):389-395.

[23]Katsiki N,Athyros VG,Mikhailidis DP.Abnormal peri-organ or intra-organ fat (APIFat) deposition: An underestimated predictor of vascular risk? [J].Curr Vasc Pharmacol,2016,14 (5):432-441.

[24]Uygun A,Kadayifci A,Demirci H,et al.The effect of fatty pancreas on serum glucose parameters in patients with nonalcoholic steatohepatitis[J].Eur J Intern Med,2015(26):37-41.

[25]Tariq H,Nayudu S,Akella S,et al.Non-alcoholic fatty pancreatic disease: A review of literature [J].Gastroenterology Res, 2016,9(6):87-91.

[26]Alempijevic T,Dragasevic S,Zec S,et al.Non-alcoholic fatty pancreas disease[J].Postgrad Med J,2017,93(1098):226-230.

[27]Haberka M,Gasior Z.Carotid extra-media thickness in obesity and metabolic syndrome: A novel index of perivascular adipose tissue:Extra-media thickness in obesity and metabolic syndrome[J].Atherosclerosis,2015,239(1):169-177.

[28]Prasad GV.Metabolic syndrome and chronic kidney disease: Current status and future directions [J].World J Nephrol,2014,3 (4):210-219.

[29]Musso G,Cassader M,Cohnsey S,et al.Fatty liver and chronic kidney disease: Novel mechanistic insights and therapeutic opportunities[J].Diabetes Care,2016,39(10):1830-1845.

[30]Kirpich IA,Marsano LS,McClain CJ.Gut-liver axis,nutrition, and non-alcoholic fatty liver disease [J].Clin Biochem,2015,48 (13-14):923-930.

[31]Quigley EM,Abu-Shanab A,Murphy EF,et al.The metabolic role of the microbiome: Implications for NAFLD and the metabolic syndrome[J].Semin Liver Dis,2016,36(4):312-316.

[32]Bashiardes S,Shapiro H,Rozin S,et al.Non-alcoholic fatty liver and the gut microbiota[J].Mol Metab,2016,5(9):782-794.

[33]Mortada R,Williams T.Metabolic syndrome: Polycystic ovary syndrome[J].FP Essent,2015(435):30-42.

[34]Wimalawansa SJ.Associations of vitamin D with insulin resistance,obesity,type 2 diabetes,and metabolic syndrome [J].J Steroid Biochem Mol Biol,2018(175):177-189.

[35]Kaya E,Sikka SC,Gur S.A comprehensive review of metabolic syndrome affecting erectile dysfunction [J].J Sex Med, 2015,12(4):856-875.

[36]Duman DG,Bicakci E,Celikel CA,et al.Nonalcoholic fatty liver disease is associated with erectile dysfunction: A prospective pilot study[J].J Sex Med,2016,13(3):383-388.

[37]Aron-Wisniewsky J,Clement K,Pépin JL.Nonalcoholic fatty liver disease and obstructive sleep apnea [J].Metabolism,2016,65 (8):1124-1135.

[38]Garcia M,Bihuniak JD,Shook J,et al.The effect of the traditional mediterranean-style diet on metabolic risk factors: A meta-analysis[J].Nutrients,2016,8(3):168.

[39]Sofi F,Casini A.Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease: New therapeutic option around the corner? [J].World J Gastroenterol,2014,20(23):7339-7346.

[40]Ladeiras-Lopes R,Fontes-Carvalho R,Bettencourt N,et al. Novel therapeutic targets of metformin:Metabolic syndrome and cardiovascular disease [J].Expert Opin Ther Targets,2015,19(7): 869-877.

[41]Macauley M,Hollingsworth KG,Smith FE,et al.Effect of vildagliptin on hepatic steatosis [J].J Clin Endocrinol Metab, 2015,100(4):1578-1585.

[42]Athyros VG,Katsiki N,Mikhailidis DP.Editorial: Resolution of non-alcoholic-steatohepatitis.more than one drug needed? [J]. Curr Vasc Pharmacol,2016,14(4):313-315.

[43]Srikanth S,Deedwania P.Management of dyslipidemia in patients with hypertension,diabetes,and metabolic syndrome [J]. Curr Hypertens Rep,2016,18(10):76.

[44]Kushner PA,Cobble ME.Hypertriglyceridemia: The importance of identifying patients at risk[J].Postgrad Med,2016,128(8): 848-858.

[45]Athyros VG,Alexandrides TK,Bilianou H,et al.The use of statins alone,or in combination with pioglitazone and other drugs,for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis and related cardiovascular risk.An Expert Panel Statement[J].Metabolism,2017(71):17-32.

[46]Simon TG,Corey KE,Chung RT,et al.Cardiovascular risk reduction in patients with nonalcoholic fatty liver disease: The potential role of ezetimibe [J].Dig Dis Sci,2016,61 (12):3425-3435.

[47]Alam S,Kabir J,Mustafa G,et al.Effect of telmisartan on histological activity and fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis: A 1-year randomized control trial[J].Saudi J Gastroenterol,2016,22 (1):69-76.

[48]Omran Z.Obesity: Current treatment and future horizons[J].Mini Rev Med Chem,2017,17(1):51-61.

[49]Bower G,Toma T,Harling L,et al.Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review of liver biochemistry and histology[J].Obes Surg,2015,25(12):2280-2289.

[50]Aguilar-Olivos NE,Almeda-Valdes P,Aguilar-Salinas CA,et al.The role of bariatric surgery in the management of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome [J].Metabolism, 2016,65(8):1196-1207.

[51]Corcelles R,Daigle CR,Schauer PR.Management of endocrine disease: Metabolic effects of bariatric surgery [J].Eur J Endocrinol,2016,174(1):19-28.

收稿日期:2021-06-24;修回日期:2021-07-06

编辑/成森