

## Review Article

## Challenges of Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease: Review Article

Alireza Shamsaeefar<sup>1</sup>, Nasrin Motazedian<sup>2\*</sup> 

1. Associate Professor, Abu-Ali Sina Organ Transplant Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
2. Assistant Professor, Shiraz Transplant Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

## Article Info.

Received: 04- Feb- 2025

Accepted: 05- Feb- 2025

### Abstract

Metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease, also known as non-alcoholic fatty liver disease, is the most common cause of liver disease worldwide. The term metabolically related fatty liver disease encompasses all forms of fatty liver disease that conform to the traditional view of nonalcoholic fatty liver disease, or NAFLD and shows a spectrum of liver diseases associated with insulin resistance. With the increasing prevalence of obesity, metabolic fatty liver disease is also increasing and has become a major clinical and economic challenge. This condition is now recognized as one of the most common reasons for liver transplantation in patients with liver disease. The association of metabolic fatty liver disease with obesity, metabolic syndrome, advanced age, and cardiovascular complications poses several unique challenges in the field of liver transplantation. In this article, challenges related to metabolic disorder-related fatty liver disease and its treatment are examined by reviewing articles published in PubMed, Google Scholar, ISI Web of Science, and Scopus databases.

**Keywords:** Fatty liver, Metabolic, Transplantation, Treatment

\* **Corresponding Author:** Nasrin Motazedian, Shiraz Transplant Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran. Tel: 071-36281529, **Email:** motazediann@yahoo.com

**How to Cite:** Shamsaeefar A, Motazedian N., Challenges of Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease: Review Article. *Journal of Student Research Committee Sabzevar University of Medical Sciences*, 2024;29(4): 462-473.

مطالعه مروری

## چالش‌های مرتبط با بیماری کبد چرب مرتبط با اختلال متابولیک قبل و پس از پیوند کبد: مطالعه مروری

علیرضا شمسائی فر<sup>۱</sup>، نسرين معتضديان<sup>۲\*</sup>

۱. دانشیار، بخش جراحی پیوند کبد و هیاتوبیلیاری، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۲. استادیار، مرکز تحقیقات پیوند و ترمیم اعضا، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

### اطلاعات مقاله

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۱/۱۶ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۱/۱۷

### چکیده

بیماری کبد چرب مرتبط با اختلال متابولیک که به عنوان بیماری کبد چرب غیرالکلی شناخته شده است، به عنوان شایع ترین علت بیماری کبدی در سطح جهان مطرح شده است. با افزایش شیوع چاقی، بیماری کبد چرب مرتبط با اختلال متابولیک نیز رو به افزایش است و هم کنون این بیماری به یکی از چالش‌های مهم از نظر بالینی و اقتصادی تبدیل شده است. این عارضه در حال حاضر به عنوان یکی از شایع ترین علت انجام پیوند کبد در بیماران مبتلا به بیماری کبدی شناخته شده است. ارتباط بیماری کبد چرب مرتبط با اختلال متابولیک با چاقی، سندرم متابولیک، سن بالا و عوارض قلبی عروقی چندین چالش منحصربه فرد را در زمینه پیوند کبد ایجاد می کند. در این مقاله با مرور مقالات چاپ شده در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Google Scholar، ISI Web of Science و Scopus چالش‌های مرتبط با بیماری کبد چرب مرتبط با اختلال متابولیک و درمان آن بررسی می شود.

**کلید واژگان:** پیوند کبد، درمان، دیابت نوع دو، کبد چرب، متابولیک سندرم

**نویسنده مسئول:** نسرين معتضديان، مرکز تحقیقات پیوند و ترمیم اعضا، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران، تلفن: ۰۷۱-۳۶۲۸۱۵۲۹  
motazediann@yahoo.com

**استناد به مقاله:** علیرضا شمسائی فر، نسرين معتضديان، چالش‌های مرتبط با بیماری کبد چرب مرتبط با اختلال متابولیک قبل و پس از پیوند کبد:

مطالعه مروری، مجله کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، زمستان ۱۴۰۳، دوره ۲۹، شماره ۴، صفحات: ۴۶۲-۴۷۳.

## چالش‌های مرتبط با بیماری کبد چرب مرتبط با اختلال متابولیک

بیماری کبد چرب مرتبط با اختلال متابولیک یا MAFLD Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease که قبلاً به‌عنوان بیماری کبد چرب غیرالکلی یا Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) نامیده می‌شود به‌عنوان شایع‌ترین علت بیماری کبدی در سطح جهان مطرح شده است. با گسترش اپیدمی چاقی در سرتاسر جهان، بیماری کبد چرب مرتبط با اختلال متابولیک در حال تبدیل شدن به یک وضعیت دشوارتر از نظر بالینی و اقتصادی است.

شیوع جهانی بیماری کبد چرب مرتبط با اختلال متابولیک در سال ۲۰۱۳، ۲۵ درصد برآورد شد که نسبت به سال ۲۰۰۵ ۱۵ درصد افزایش یافته است. چاقی در (۵۱٪ - ۶۰٪) و دیابت نوع دو در (۷۶٪) از افراد مبتلا به بیماری کبد چرب مرتبط با اختلال متابولیک وجود دارند. اوج گروه سنی افراد مبتلا ۴۵ تا ۶۲ سال است، با این حال این بیماری بیشتر در بیماران مسن‌تر دیده می‌شود و بیش از ۴۰ درصد افراد سنین بالای ۶۰ سال مبتلا می‌شوند (۱-۵).

اصطلاح بیماری کبد چرب مرتبط با اختلال متابولیک، شامل تمام حالات بیماری کبد چرب است که با دیدگاه سنتی بیماری کبد چرب غیرالکلی یا NAFLD مطابقت دارد و طیفی از بیماری‌های کبدی مرتبط با مقاومت به انسولین را نشان می‌دهد. این بیماری‌ها از استئاتوز خالص "خوش‌خیم" (NAFL) شروع می‌شود و به استئاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH) که حالت التهابی است و در نهایت به فیروز پیشرفته یا سیروز خاتمه می‌یابد (۶-۸). استئاتوهپاتیت غیرالکلی نسبت به استئاتوز خوش‌خیم، به سرعت پیش‌رونده است، به‌طوری‌که پیشرفت یک درجه فیروز برای استئاتوهپاتیت غیرالکلی هشت سال و برای NAFL ۱۴ سال طول می‌کشد (۹). خطر کارسینوم هپاتوسلولار (HCC) در سیروز بیماری کبد چرب مرتبط با متابولیک ۶.۷٪ در ۵ سال و ۱۵٪ در ۱۰ سال تخمین زده می‌شود (۱۰).

پیوند کبد، مداخله درمانی اصلی در افرادی است که با بیماری پیشرفته کبدی مرتبط با بیماری کبد چرب مرتبط با

اختلال متابولیک مراجعه می‌کنند و بقای ۵ ساله ۸۵٪ دارد (۱۱). علل اصلی پیوند کبد در بیماری کبد چرب مرتبط با اختلال متابولیک، سیروز چبران نشده (Non compensatory) و کارسینوم هپاتوسلولار است. درعین حال بیماری کبد چرب مرتبط با اختلال متابولیک، یکی از دلایل افزایش موارد پیوند کبد در ایالات متحده است و بطور کلی این بیماری دومین دلیل شایع برای پیوند کبد و دلیل اصلی پیوند کبد در زنان است (۱۲).

بیماری کبد چرب غیرالکلی مهم‌ترین دلیل رد عضو اهدائی در پیوند کبد است. شیوع کبد چرب همراه با اپیدمی دیابت نوع دو و چاقی در کشورهای توسعه‌یافته در حال افزایش است در نتیجه، تعداد افراد مبتلا به کبد چرب در جمعیت عمومی و کسانی که برای اهدای عضو حاضر می‌شوند، در آینده افزایش می‌یابد. شیوع استئاتوز در کبد اهدایی در استرالیا بین ۴۰ تا ۶۰ درصد گزارش شده است (۱۴).

اصطلاح بیماری کبد چرب غیرالکلی از دهه ۱۹۸۰ برای توصیف بیماری کبد چرب در غیاب مصرف قابل توجه الکل یا سایر علل استئاتوز استفاده شده است ولی این اصطلاح فاکتورهای بیماری‌زای زمینه‌ای که روند بیماری را پیش می‌برند را به اندازه کافی توصیف نمی‌کند. بیماری کبد چرب غیرالکلی بیماری ناهمگنی است، با عوامل متعددی که بر شدت بیماری و تاریخچه طبیعی آن تأثیر می‌گذارد، این عوامل از جمله سن، جنس، قومیت، مصرف الکل، عادات غذایی، وضعیت هورمونی، ژنتیک و اپی ژنتیک، میکروبیوتا و وضعیت متابولیک در سطح فردی است. فنوتیپ بیماری توسط تعامل پویا بین ژنتیک، وضعیت متابولیک و محیط شکل می‌گیرد. اصطلاح بیماری کبد چرب غیرالکلی با استفاده از عبارات «الکلی» و چرب معانی تحقیرآمیزی دارد که ممکن است به معنای سرزنش کردن بیمار به خاطر شرایطش باشد و باعث ایجاد انگ شود. این عوامل باعث تجدیدنظر در تعریف و نام‌گذاری بیماری کبد چرب غیرالکلی شده است و درعین حال طبقه‌بندی دوگانه به NASH در مقابل non-NASH می‌تواند گمراه‌کننده باشد، نتایج نظرسنجی اخیر از یک پانل اجماع متخصصان بین‌المللی نشان

توده عضلانی همراه باشد، وضعیتی که اثرات منفی چاقی را افزایش می‌دهد. درعین حال شیوع بالای بیماری کبد چرب غیرالکلی در بیماران چاق یا دیابتی، خطر ابتلا به کبد چرب در عضو پیوندی را افزایش می‌دهد که با افزایش خطر شکست پیوند مرتبط است. چاقی با افزایش نرخ اختلال عملکرد زودهنگام عضو پیوندی، بستری طولانی‌تر در بیمارستان و افزایش نرخ عفونت پس از پیوند مرتبط است (۱۹-۲۱).

#### استثناوهپاتیت غیرالکلی و مقاومت به انسولین، سندرم متابولیک

مقاومت به انسولین احتمالاً عامل بیماری‌زای اولیه است که سندرم متابولیک و بیماری کبد چرب غیرالکلی/ استثناوهپاتیت غیرالکلی را به هم پیوند می‌دهد. مقاومت به انسولین در کبد و استئاتوز ممکن است اولین ضربه» در ایجاد بیماری کبد چرب غیرالکلی باشد که کبد را به «ضربات دوم» حساس می‌کند و در نتیجه آن منجر به ایجاد التهاب، فیروز و نکروز می‌شود که از ویژگی‌های استثناوهپاتیت غیرالکلی است. ضربه دوم چندعاملی و شامل سیتوکین‌های التهابی، آدیپوکین‌ها، اختلال عملکرد میتوکندری، استرس اکسیداتیو، شکسته شدن سد مخاطی روده همراه با اندوتوکسمی و فعال شدن سلول‌های کوپفر و سلول‌های ستاره‌ای کبدی است.

#### استثناوهپاتیت غیرالکلی و بیماری‌های قلبی عروقی

نتایج اغلب پژوهش‌ها، از افزایش خطر حوادث قلبی عروقی در بیماران مبتلا به استثناوهپاتیت غیرالکلی گزارش می‌دهد. بیماری قلبی عروقی یکی از علل اصلی مرگ‌ومیر در بیماران پیوند کبد است که ۱۹ تا ۴۲ درصد از مرگ‌ومیرهای غیر مرتبط با پیوند را تشکیل می‌دهد. در بیماران پیوند کبد، بیماری قلبی عروقی با فاکتورهای خطر شایع: دیابت، فشارخون بالا و اختلال عملکرد کلیه مرتبط است. علاوه بر این، تحقیقات اخیر از بیماری کبد چرب غیرالکلی و استثناوهپاتیت غیرالکلی به عنوان عوامل خطر مستقل برای ایجاد بیماری قلبی عروقی گزارش می‌دهد. علاوه بر عوامل خطر معمولی مانند هیپرلیپیدمی، فشارخون بالا و اختلال تحمل گلوکز، ویژگی‌های منحصربه‌فرد بیماری کبد چرب غیرالکلی، به طور مستقل با اختلال عملکرد اندوتلیال مرتبط است و سختی شریان ممکن

داد که اکثریت اعضای پانل معتقد بودند که اصطلاحات باید به‌روز شود و کلمات «متابولیسم»، «چربی» و «کبد» باید در نام‌گذاری بیماری گنجانده شوند. کبد چرب مرتبط با متابولیک (با یا بدون بیماری) نزدیک‌ترین عنوان به این پیشنهاد است که ناهمگونی این بیماری را نشان می‌دهد و منعکس‌کننده عوامل متابولیک به عنوان عامل اصلی بیماری، به جای عدم مصرف الکلی است (۱۵-۱۷).

با این وجود لازم به ذکر است اصطلاح بیماری کبد چرب مرتبط با اختلال متابولیک یک عبارت جدید بوده است و در اغلب مقالات همچنان از عبارت استثناوهپاتیت غیرالکلی استفاده می‌شود.

#### مواد و روش‌ها

در این مقاله با مرور مقالات چاپ‌شده در پایگاه‌های اطلاعاتی ISI Web of Science, Google Scholar, PubMed و Scopus چالش‌های مرتبط با بیماری کبد چرب مرتبط با اختلال متابولیک و درمان آن بررسی می‌شود. روش کار این بررسی در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شیراز مورد تصویب قرار گرفت (IR.SUMS.REC.1403.382).

#### مدیریت سیروز استثناوهپاتیت غیرالکلی قبل از پیوند کبد

استثناوهپاتیت غیرالکلی رایج‌ترین دلیل برای پیوند کبد در بین بیماران با سن بیشتر از ۶۵ سال است. اخیراً با استفاده از داده‌های ملی ایالات متحده برای مدل‌سازی افزایش استثناوهپاتیت غیر الکلی در پیوند کبد، افزایش ۵۵/۴ درصدی در لیست انتظار مرتبط با استثناوهپاتیت غیرالکلی تا سال ۲۰۳۰ پیش‌بینی شده است، هم‌زمان با کاهش شیوع هپاتیت سی، بیماری کبد چرب مرتبط با اختلال متابولیک احتمالاً رایج‌ترین دلیل برای قرار گرفتن در لیست انتظار و دریافت پیوند کبد در ۱۵ سال آینده خواهد بود (۱۸).

#### استثناوهپاتیت غیرالکلی و چاقی

چاقی به شاخص توده بدنی (BMI) بیشتر از ۳۰ کیلوگرم بر مترمربع اطلاق می‌شود. افزایش مستمر چاقی در جمعیت عمومی به افزایش تعداد بیماران مبتلا به چاقی و بیماری‌های کبد تبدیل می‌شود. علاوه بر این، چاقی ممکن است با کاهش

۲۰۱۴ افزایش یافته است. علاوه بر این، ۳۸٪ از بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت غیرالکلی و بیماری کبد چرب غیرالکلی، حتی در غیاب سیروز ممکن است به کارسینوم هپاتوسلولار مبتلا شوند. در عین حال، نتایج مطالعات طولی نشان داد که استئاتوهپاتیت غیرالکلی و بیماری کبد چرب غیرالکلی با فیبروز شدید کبدی در مقایسه با بیماران مبتلا به فیبروز خفیف با خطر ابتلا به کارسینوم هپاتوسلولار و مرگ و میر بیشتری همراه بوده است. دستورالعمل‌های به‌روز شده، روش‌های غربالگری و پیگیری را برای فیبروز کبدی، کارسینوم هپاتوسلولار و بیماری قلبی عروقی در بیماران بیماری کبد چرب غیرالکلی پیشنهاد می‌کند (۲۵-۲۷).

#### پیگیری از استئاتوهپاتیت غیرالکلی

در حال حاضر هیچ دارویی برای درمان کامل بیماری کبد چرب غیرالکلی وجود ندارد، اگرچه تحقیقات برای توسعه آن‌ها در حال انجام است؛ بنابراین بدون داروهای خاص، راه حل کلیدی برای درمان، کاهش وزن است و این را می‌توان از طریق ترکیبی از تغییرات رژیم غذایی و افزایش سطح فعالیت بدنی/ورزش به دست آورد.

► بهترین پیشنهاد برای مداخله سبک زندگی در استئاتوهپاتیت غیرالکلی، کاهش وزن و الگوی غذایی مدیترانه‌ای است.

► اصلاح ترکیب رژیم غذایی، کاهش وزن ۵٪ تا ۱۰٪ وزن اولیه بدن و ورزش متوسط در بیماران استئاتوهپاتیت غیرالکلی موجب بهبود همه ویژگی‌های بافت‌شناسی شود.

فقدان مداخلات دارویی برای استئاتوهپاتیت غیرالکلی، اقدامات مربوط به سبک زندگی را مهم‌تر می‌کند (شکل یک را ببینید). چالش اصلی، اتخاذ این اقدامات در بلندمدت است. در مورد رژیم غذایی بهترین شواهد سودمندی رژیم مدیترانه‌ای گزارش می‌دهد. رژیمی که با مصرف فراوان روغن‌زیتون، سبزی‌ها، میوه‌ها و آجیل، حبوبات، غلات کامل، ماهی و غذاهای دریایی و مصرف کم گوشت قرمز و به‌ویژه گوشت فرآوری شده همراه با کاهش مصرف کربوهیدرات همراه است. یک کار آزمایشی ۱۸ ماهه اخیر با ۲۹۴ شرکت‌کننده نشان می‌دهد که رژیم غذایی مدیترانه‌ای را می‌توان با گیاهان سبز اضافی غنی از پلی‌فنول‌ها تقویت کرد (۲۸، ۲۹).

است در آن نقش داشته باشد. متأسفانه، بسیاری از اختلالات قلبی در بیماری کبد چرب غیرالکلی تحت بالینی هستند و تشخیص آن دشوار است. بیماری کبد چرب غیرالکلی با کاهش ذخیره پرفیوژن میوکارد همراه است که ممکن است بیماران مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی را مستعد ابتلا به ایسکمی ساب اندوکارد همراه اختلال همودینامیک کند. دستورالعمل‌های غربالگری پیوند کبد توصیه می‌کنند که اکوکاردیوگرافی استرس دوبوتامین انجام شود و در صورت غیرطبیعی بودن، با آنژیوگرافی عروق کرونر بیمار پیگیری شود (۱۸، ۲۲).

#### استئاتوهپاتیت غیرالکلی و اختلال عملکرد کلیه

بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت غیرالکلی معمولاً دارای چندین عامل خطر برای بیماری مزمن کلیه هستند. بیماری مزمن کلیه که به‌عنوان کاهش نرخ تخمینی فیلتراسیون گلومرولی و/یا پروتئینوری آشکار و/یا آلبومینوری غیرطبیعی تعریف می‌شود، در بیماران مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی و استئاتوهپاتیت غیرالکلی با شیوع ۲۰ تا ۵۵ درصد گزارش شده است. درحالی‌که ایجاد بیماری مزمن کلیه در این بیماران احتمالاً تا حدی به اثرات نهایی دیابت بر روی اندام‌ها، فشارخون بالا و مقاومت به انسولین مربوط می‌شود، مکانیسم‌های بیماری‌زایی جداگانه ناشی از استئاتوهپاتیت غیرالکلی نیز ممکن است وجود داشته باشد، همان‌طور که بیماری کبد چرب غیرالکلی و استئاتوهپاتیت غیرالکلی به‌طور مستقل با شیوع و بروز بیماری مزمن کلیه مرتبط است، شدت بیماری مزمن کلیه با شدت بیماری کبد نیز مرتبط است (۱۸، ۲۳، ۲۴).

#### استئاتوهپاتیت غیرالکلی و کارسینوم هپاتوسلولار

علاوه بر سیروز، استئاتوهپاتیت غیرالکلی همچنین با ایجاد سرطان کبدی (کارسینوم هپاتوسلولار) همراه بوده و شیوع تخمینی آن ۲/۶٪ در سال است. استئاتوهپاتیت غیرالکلی سریع‌ترین علت افزایش کارسینوم هپاتوسلولار برای انجام پیوند کبد است. داده‌های دو مرکز آمریکای شمالی نشان می‌دهد که نسبت پیوند کبد برای کارسینوم هپاتوسلولار مرتبط با استئاتوهپاتیت غیرالکلی از ۴٪ به ۹٪ بین سال‌های ۲۰۰۴ و

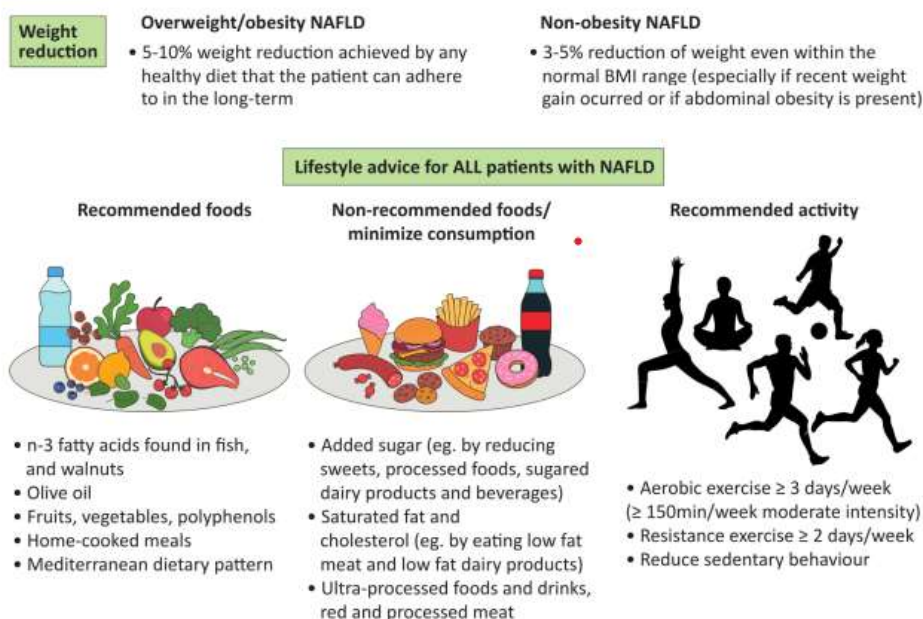
### استئاتوهپاتیت غیرالکلی و جراحی چاقی

بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی و چاقی حتماً باید به دنبال مشاوری تغذیه و ورزش باشند. باین‌حال، افرادی که به بیماری شدید کبدی مبتلا هستند تبعیت و همراهی ضعیفی با رژیم غذایی، ورزش و رفتار درمانی دارند. چاقی شدید در بیماران مبتلا استئاتوهپاتیت غیرالکلی و سیروز ممکن است ممنوعیتی برای انجام پیوند کبد باشد که در این مواقع جراحی چاقی (bariatric surgery) به‌عنوان یک گزینه پیشنهاد می‌شود. جراحی کاهش وزن می‌تواند بار بیماری‌های همراه را در بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت غیرالکلی کاهش دهد و منجر به کاهش وزن و بهبود دیابت نوع دو، فشارخون بالا و مقاومت به انسولین شود.

جراحی چاقی در شرایط بیماری کبد چرب غیرالکلی و استئاتوهپاتیت غیرالکلی نتایج امیدوارکننده‌ای را در بهبود استئاتوز، فعالیت نکروالتهابی و فیبروز کبدی نشان داده است. باین‌حال، هنگامی که بیماران مبتلا به سیروز می‌شوند، جراحی چاقی می‌تواند چالش‌برانگیز و دارای عوارض جدی باشد. تکنیک جراحی چاقی در این بیماران بهتر است اسلیو

گاسترکتومی (sleeve gastrectomy) به‌جای باندینگ معده یا بای‌پس معده، باشد، زیرا روش دوم ممکن است آناتومی را برای جذب داروهای پیوند کبد تغییر دهد؛ بنابراین اسلیو گاسترکتومی منجر به کاهش وزن عالی می‌شود و درعین‌حال این مزیت را دارد که یک روش سوء جذب نبوده و بر جذب داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی پس از پیوند کبد تأثیر نمی‌گذارد.

زمان بهینه جراحی چاقی برای بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت غیرالکلی مشخص نشده است. گروه‌های مختلف نتایج موفقیت‌آمیزی را گزارش کرده‌اند که عمل جراحی قبل، هم‌زمان یا بعد از پیوند کبد انجام شود، باین‌حال، وجود سیروز جبران نشده ممکن است جراحی کاهش وزن انتخابی را ممنوع کند. برای این بیماران، جراحی چاقی در زمان پیوند ممکن است یک گزینه باشد. جراحی چاقی پس از پیوند همچنان یک گزینه برای بیماران چاق است. باین‌حال، این رویکرد به دلیل چسبندگی و افزایش خطر عوارض مربوط به سرکوب سیستم ایمنی، از نظر فنی پیچیده‌تر است. (۱۹، ۲۶)



شکل ۱. توصیه‌های سبک زندگی برای افراد مبتلا استئاتوهپاتیت غیرالکلی

## پیشرفت در درمان بیماری کبد چرب غیرالکلی

## درمان دارویی

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists

اگونیست‌های گیرنده پپتید ۱ شبه گلوکاگون

GLP1 یک هورمون روده‌ای که در پاسخ به مصرف غذا از روده پیشین ترشح می‌شود، می‌تواند ترشح انسولین را تحریک و ترشح گلوکاگون را مهار کند. لیراگلوتاید، سماگلوتاید، دولاگلوتاید، اگزوناتید و غیره، داروهای جدید ضد دیابت از این دسته داروها هستند. مطالعات نشان داد که این داروها می‌توانند وزن بدن را کاهش دهند و مقاومت به انسولین را کم می‌کند و همچنین آنزیم‌های کبدی را بهبود می‌بخشد. محتویات چربی کبد را در بیماران دیابت نوع دو کم می‌کند؛ که برای درمان کبد چرب غیرالکلی / استئاتوهپاتیت غیرالکلی مفید است. اکثر مطالعات بالینی انجام‌شده در مورد استفاده از داروهای GLP1RA برای درمان دیابت نوع دو با کبد چرب غیرالکلی یا استئاتوهپاتیت غیرالکلی نشان داد که این داروها ایمن و مؤثر بودند و شایع‌ترین عوارض جانبی شامل برخی از عوارض گوارشی مانند اسهال، تهوع استفراغ، یبوست، از دست دادن اشتها و غیره است.

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors

مهارکننده‌های هم انتقال‌دهنده سدیم-گلوکز

این داروی ضد دیابت جدید باز جذب گلوکز توسط کلیه را مهار می‌کند و بنابراین باعث کاهش گلوکز و باعث بهبود تجمع چربی و فیروز در بیماران نوع دو می‌شود و بنابراین برای بیماران کبد چرب غیرالکلی می‌تواند مفید باشد. در بیشتر مطالعات بالینی این داروها برای بیماران مبتلا به دیابت نوع دو با بیماری کبد چرب غیرالکلی سودمند است. عوارض این داروها شامل افت قند خون، کتو اسیدوز و عفونت‌های اداری و تناسلی در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو است. استفاده از این دارو در بیماران مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی نیاز به بررسی بیشتری دارد.

Biguanides بیو گوانیدها

بیو گوانیدها در درمان دیابت نوع دو خیلی مؤثر هستند. متفورمین یک داروی ضد دیابتی و مثالی از بیو گوانید است که می‌تواند تولید گلوکز درون‌زا را کاهش دهد، اگرچه ایمنی

و کارایی آن مورد بحث است. مصرف متفورمین همراه با اگزوناتید یا داپاگلیفلوزین اثرات افزایشی بر کاهش چربی سلول‌های کبدی نشان نداده است. به‌طور کلی، شواهد کافی مبنی بر اثر قطعی متفورمین در درمان بیماری کبد چرب غیرالکلی وجود ندارد.

## Thiazolidinedione تیازولیدین دیونها

تیازولیدین دیونها مقاومت انسولین را در بیماران دیابت نوع دو که هم‌زمان چاق می‌باشند بهبود می‌بخشد. پیوگلیتازون تنها داروی ضد دیابتی است که در دستورالعمل‌های درمانی برای بیماری کبد چرب غیرالکلی گنجانده شده است. یک کار آزمایشی تصادفی سازی و کنترل‌شده نشان داد که تجویز خوراکی متفورمین با دوز دو گرم در روز همراه با دوز پایین (میانگین ۲۶ میلی گرم در روز) پیوگلیتازون به مدت یک سال می‌تواند استئاتوز کبد، التهاب و مقاومت انسولین را در بیماران دیابت نوع دو که مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی نیز می‌باشند بهبود بخشد. با این حال، پیوگلیتازون برای همه بیماران مناسب نیست.

## Hepatoprotective drugs داروهای محافظ کبد

UDCA اورسودوکسی کولیک اسید یک اسید صفراوی مصنوعی درون‌زا در بدن انسان و دارای اثرات آنتی اکسیدانی و ضدالتهابی است و از اختلال عملکرد میتوکندری در پیشرفت بیماری‌های مرتبط با چاقی جلوگیری می‌کند. در برخی از آزمایش‌های بالینی اولیه، اورسودوکسی کولیک اسید اثربخشی زیادی در بیماران با بیماری کبد چرب غیرالکلی / استئاتوهپاتیت غیرالکلی نشان نداد.

گیرنده‌های Farnesol X (FXR)، عضوی از خانواده گیرنده‌های هسته‌ای است که سنتز اسیدهای صفراوی، متابولیسم گلیکولیپید، التهاب کبد و فرآیندهای فیروز را تنظیم می‌کنند. اگونیست‌های FXR حساسیت به انسولین را افزایش، سنتز اسیدهای صفراوی را مهار و اکسیداسیون اسیدهای چرب میتوکندری را تقویت می‌کنند.

بتیکولیک اسید (OCA) نماینده داروی FXR است. در یک کار آزمایشی فاز دوم یک درمان مداوم با ۲۵ یا ۵۰ میلی گرم در روز OCA به مدت ۶ هفته توانست مقاومت انسولین را بهبود و سطح نشانگرهای التهابی و فیروز کبدی را در بیماران

دیابت نوع دو مبتلا به کبد چرب غیرالکلی کاهش دهد و به‌خوبی تحمل شد.

#### Peroxisome proliferation-activated receptor agonist PPAR

اگونیست‌های PPAR می‌توانند به بهبود قند خون و سطوح چربی (چربی و کلسترول) کمک کنند. علاوه بر داروی دیابت نوع دو پیوگلیتازون که در بالا ذکر شد، اگونیست‌های متعدد PPAR در حال حاضر در حال توسعه هستند Saroglitazar. اگونیست دوگانه PPAR-α/g، می‌تواند متابولیسم گلوکز و چربی را تنظیم کند و در حال حاضر در هند به‌عنوان یک داروی درمانی کبد چرب غیرالکلی تأیید شده است. پمافیرات، یک تعدیل‌کننده انتخابی جدید PPAR، نمی‌تواند محتوای چربی را به میزان قابل توجهی کاهش دهد، اما سفتی کبد را به میزان قابل توجهی کاهش می‌دهد و برای درمان کبد چرب غیرالکلی در ترکیب با سایر داروها توصیه می‌شود. در نتیجه، ایمنی و تحمل کلی این داروها خوب است. با این حال، عوارض جانبی جزئی که در حال حاضر بیماران با آن مواجه هستند نیز نیازمند بررسی‌های بیشتر است (۳۰).

#### پیوند کبد در بیمار مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی / استئاتوهپاتیت غیرالکلی

در حال حاضر، تقریباً ۲۵٪ از جمعیت جهان به بیماری کبد چرب غیرالکلی و در حدود ۲۵٪ از این افراد مبتلا به استئاتوهپاتیت غیرالکلی هستند. این بیماری با رشد هشداردهنده بروز آن، در جمعیت جوان همراه است (۳۱). میزان بروز بیماری کبد چرب غیرالکلی و استئاتوهپاتیت غیرالکلی در سال ۲۰۳۰ به ترتیب ۱۰۱ میلیون و ۲۷ میلیون برآورد شده است. تجزیه و تحلیل‌های اخیر روند افزایشی ۱۶۸٪ برای سیروز جبران نشده، ۱۷۸٪ برای مرگ ناشی از بیماری کبد و ۱۳۷٪ برای کارسینوم سلولی کبدی را بین سال‌های ۲۰۱۵ و ۲۰۳۰ پیش‌بینی می‌کند (۳۳)؛ بنابراین جای تعجب نیست که بیماری کبد چرب غیرالکلی به‌عنوان بیماری نیازمند پیوند کبد به‌سرعت در حال رشد است و در حال حاضر دومین علت اصلی برای پیوند کبد در ایالات متحده

است که ۲۱/۵٪ از پیوندهای انجام‌شده در بزرگسالان در طول سال ۲۰۱۸ را شامل می‌شود. رشد تصاعدی در بین بیماران در اروپا نیز مشاهده شده است و از ۱/۲٪ در سال ۲۰۰۲ به ۸/۴٪ در سال ۲۰۱۶ رسیده است. بیماران پیوند شده برای استئاتوهپاتیت غیرالکلی بیشتر از بیماران غیر استئاتوهپاتیت غیرالکلی، به کارسینوم سلولی کبدی مبتلا می‌شوند، به ترتیب ۳۹/۱٪ در مقابل ۲۸/۹٪ و در عین حال این بیماران مسن‌تر بودند. (میانگین: ۶۰ در مقابل ۵۵ سال) و همچنین شاخص توده بدنی بالاتری (میانگین: ۳۲/۶ در مقابل ۲۵/۸ کیلوگرم بر مترمربع) نسبت به بقیه بیماران دارند (۳۴). اکسلی و همکاران نشان دادند که سیروز استئاتوهپاتیت غیرالکلی با افزایش ۶۳ درصدی از ۳/۵ درصد در سال‌های ۲۰۰۶ تا ۲۰۰۸ با سرعت زیاد باعث بستری شدن بیماران در بیمارستان برای نارسایی حاد کبدی در افراد مبتلا به بیماری مزمن کبد می‌شود. ۵/۷٪ در ۲۰۱۲-۲۰۱۴ (۳۵).

#### مدیریت پس از پیوند

##### عوارض زودهنگام

بیماران استئاتوهپاتیت غیرالکلی عوارض خفیف کوتاه‌مدتی مانند آسیب پدیدار، افیوژن پلورال، تنگی نفس، تب، اختلال الکترولیت، افزایش غیرطبیعی آنزیم‌های کبدی یا عفونت زخم دارند (۳۶).

##### عوارض دیررس

دیابت، فشارخون بالا، دیس لیپیدمی، نارسایی کلیوی و استئاتوهپاتیت غیرالکلی به‌عنوان عوامل خطر برای ایجاد وقایع قلبی و عروقی بعد از پیوند کبد نقش کلیدی دارند. به‌طور خاص، بیماران استئاتوهپاتیت غیرالکلی نرخ مرگ‌ومیر بالاتری برای عوارض قلبی و عروقی و مغزی نسبت به بیماران غیر استئاتوهپاتیت غیرالکلی دارند و این تفاوت به‌ویژه در طول سال اول پس از پیوند کبد قابل توجه است (۳۶).

##### دیابت قندی

شیوع سندرم متابولیک در بین دریافت‌کنندگان پیوند کبد بین ۴۳ تا ۵۹ درصد تخمین زده می‌شود با این حال، در میان بیماران پیوند شده با بیماری زمینه‌ای کریپتوزنیک یا سیروز مرتبط با استئاتوهپاتیت غیرالکلی، شیوع آن به ۹۰ درصد

مشاوره شوند. رژیم غذایی کم‌کالری، اصلاح شیوه زندگی و فعالیت بدنی به‌ویژه پس از پیوند کبد اجباری است. بااین‌حال، این اقدامات همیشه برای جلوگیری از افزایش بیشتر وزن بدن، موفق نیستند. در این موارد جراحی‌های چاقی در کاهش وزن کل بدن پس از پیوند کبد می‌تواند کمک‌کننده باشد. (۴۰، ۴۱).

### حوادث قلبی عروقی

بیماری قلبی و عروقی شایع‌ترین علت مرگ غیر کبدی در گیرندگان پیوند، مستقل از علت زمینه‌ای، با بروز تجمعی تا ۳۰٪ در عرض ۸ سال پس از پیوند کبد است (۴۲). در دهه گذشته، افزایش اندیکاسیون پیوند و استئاتوهپاتیت غیرالکلی و سن بالاتر کاندیدهای پیوند کبد، همراه با اثرات متابولیکی شناخته‌شده داروهای سرکوب ایمنی، موجب افزایش خطر بیماری قلبی و عروقی در گیرندگان پیوند کبد شده است (۳۶). بیمارانی که به علت استئاتوهپاتیت غیرالکلی پیوند شده‌اند، در مقایسه با بیمارانی که به دلایل دیگر پیوند شده‌اند، در معرض خطر بیشتری برای مرگ ناشی از عوارض بیماری قلبی و عروقی هستند (۴۳).

### نتیجه‌گیری

بیماری کبد چرب غیرالکلی / استئاتوهپاتیت غیرالکلی اکنون به یکی از رایج‌ترین علل برای پیوند کبد در سراسر جهان تبدیل شده است. مدیریت چند رشته‌ای استئاتوهپاتیت غیرالکلی و بیماری‌های همراه با استئاتوهپاتیت غیرالکلی ممکن است عوارض و مرگ‌ومیر را در بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت غیرالکلی قبل و بعد از پیوند کبد کاهش دهد. در این دسته گیرندگان پیوند، رژیم غذایی، فعالیت بدنی و تنظیم درمان سرکوب‌کننده ایمنی برای پیشگیری از عود استئاتوهپاتیت غیرالکلی عوامل کلیدی هستند.

می‌رسد (۳۷). جنسیت مرد، قومیت، سابقه خانوادگی، سن بالاتر، شاخص توده بدنی بالاتر از ۳۰ کیلوگرم بر مترمربع، عفونت هپاتیت سی و استفاده از داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی (تاکرولیموس و کورتیکواستروئیدها)، عوامل خطر برای ایجاد دیابت پس از پیوند هستند. استاندارد طلایی برای تشخیص دیابت پس از پیوند کبد، آزمون تحمل گلوکز خوراکی است. دیابت ملیتوس به‌شدت بر پیش‌آگهی بیماران پیوندی تأثیر می‌گذارد، به‌گونه‌ای که منجر به مرگ‌ومیر بالاتر ۱۰ ساله، افزایش حوادث قلبی و عروقی و میزان عفونت می‌شود (۳۶).

### دیس لیپیدمی

کبد نقش مرکزی در هموستاز چربی دارد و تغییرات مرتبط با مقاومت به انسولین، افزایش وزن، التهاب بافت چربی و ایجاد بیماری کبد چرب غیرالکلی پس از پیوند کبد باعث آتروژنز می‌شود. این عوامل به‌طور هم‌افزایی هموستاز لیپیدی را تغییر می‌دهند و در نتیجه منجر به تولید لیپوپروتئین‌های پروآتروژن می‌گردد که به افزایش خطر رویدادهای قلبی و عروقی در دریافت‌کنندگان پیوند کبد منجر می‌شود. اگرچه مکانیسم دقیق این تغییر پروفایل لیپوپروتئین پروآتروژنیک در حال حاضر شناخته‌شده نیست، ولی نوع داروهای سرکوب سیستم ایمنی و عوامل خطر متابولیک قبل از پیوند کبد احتمالاً در آن نقش دارند (۳۸). دیس لیپیدمی تقریباً دوسوم دریافت‌کنندگان کبد را تحت تأثیر قرار می‌دهد و یک عامل خطر مهم برای عوارض قلبی عروقی و مرگ‌ومیر پس از پیوند است (۳۹).

### چاقی

شیوع چاقی هم در متقاضیان پیوند و هم در گیرندگان کبد افزایش یافته است. بیماران، به‌ویژه بیماران استئاتوهپاتیت غیرالکلی، باید قبل و بعد از پیوند کبد در مورد عواقب چاقی



## References

- [1]. Gill MG, Majumdar A. Metabolic associated fatty liver disease: Addressing a new era in liver transplantation. *World journal of hepatology*. 2020;12(12):1168.
- [2]. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
- [3]. McLachlan S, Collaboration NRF. Trends in adult body mass index in 200 countries since 1975: pooled analysis of 1,698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *The Lancet*. 2016;387(10026).
- [4]. Frith J, Day CP, Henderson E, Burt AD, Newton JL. Non-alcoholic fatty liver disease in older people. *Gerontology*. 2009;55(6):607-13.
- [5]. Eshraghian A, Fattahi MR, Taghavi A, Shamsaeefar A, Mansoorian M, Kazemi K, et al. Metabolic syndrome, hepatic fibrosis, and steatosis diagnosed by liver stiffness measurement and controlled attenuation parameter after liver transplantation: the impact on long-term survival. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2022;16(10):1003-9.
- [6]. Diehl AM, Day C. Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(21):2063-72.
- [7]. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57.
- [8]. Eshraghian A, Nikeghbalian S, Geramizadeh B, Kazemi K, Shamsaeefar A, Malek-Hosseini SA. Characterization of biopsy proven non-alcoholic fatty liver disease in healthy non-obese and lean population of living liver donors: The impact of uric acid. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2020;44(4):572-8.
- [9]. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2015;13(4):643-54. e9.
- [10]. Reig M, Gambato M, Man NK, Roberts JP, Victor D, Orci LA, et al. Should patients with NAFLD/NASH be surveyed for HCC? *Transplantation*. 2019;103(1):39-44.
- [11]. <https://www.parliament.vic.gov.au/49363f/globalassets/sections-shared/get-involved/inquiries/committees/la-committees/la-lsic/anzlitr-report-to-vic-donor-inquiry-may-2023.pdf>.
- [12]. Majumdar A, Tsochatzis EA. Changing trends of liver transplantation and mortality from non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism: clinical and experimental*. 2020;111s:154291.
- [13]. Nouredin M, Vipani A, Bresee C, Todo T, Kim IK, Alkhouri N, et al. NASH Leading Cause of Liver Transplant in Women: Updated Analysis For Liver Transplant and Ethnic and Gender Variances. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(11):1649-59.
- [14]. Shamsaeefar A, Nikeghbalian S, Kazemi K, Mansorian M, Gholami S, Motazedian N, et al. Discarded organs at Shiraz Transplant Center. *Experimental and clinical transplantation: official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. 2014;12 Suppl 1:178-81.
- [15]. Fouad Y, Waked I, Bollipo S, Gomaa A, Ajlouni Y, Attia D. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2020;40(6):1254-61.
- [16]. Juanola O, Martínez-López S, Francés R, Gómez-Hurtado I. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Metabolic, Genetic, Epigenetic and Environmental Risk Factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(10).
- [17]. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of hepatology*. 2020;73(1):202-9.
- [18]. Steggerda JA, Mahendraraj K, Todo T, Nouredin M. Clinical considerations in the management of non-alcoholic steatohepatitis cirrhosis pre-and post-transplant: a multi-system challenge. *World Journal of Gastroenterology*. 2020;26(28):4018.
- [19]. Younossi ZM, Stepanova M, Saab S, Kalwaney S, Clement S, Henry L, et al. The impact of type 2 diabetes and obesity on the long-term outcomes of more than 85 000 liver transplant recipients in the US. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(6):686-94.

- [20]. Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014. *Jama*. 2016;315(21):2284-91.
- [21]. Barone M, Viggiani MT, Avolio AW, Iannone A, Rendina M, Di Leo A. Obesity as predictor of postoperative outcomes in liver transplant candidates: Review of the literature and future perspectives. *Digestive and Liver Disease*. 2017;49(9):957-66.
- [22]. Kasper P, Martin A, Lang S, Kütting F, Goesser T, Demir M, et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society*. 2021;110(7):921-37.
- [23]. Roderburg C, Krieg S, Krieg A, Demir M, Luedde T, Kostev K, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with an increased incidence of chronic kidney disease (CKD). *European Journal of Medical Research*. 2023;28(1):153.
- [24]. Byrne CD, Targher G. NAFLD as a driver of chronic kidney disease. *Journal of hepatology*. 2020;72(4):785-801.
- [25]. Bischoff M, Zimny S, Feiner S, Sauter J, Sydor S, Denk G, et al. Multidisciplinary lifestyle intervention is associated with improvements in liver damage and in surrogate scores of NAFLD and liver fibrosis in morbidly obese patients. *European Journal of Nutrition*. 2022;61(5):2725-35.
- [26]. Tokushige K, Ikejima K, Ono M, Eguchi Y, Kamada Y, Itoh Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020. *Journal of gastroenterology*. 2021;56(11):951-63.
- [27]. Peng C, Stewart AG, Woodman OL, Ritchie RH, Qin CX. Non-alcoholic steatohepatitis: a review of its mechanism, models and medical treatments. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11:603926.
- [28]. Dufour J-F, Anstee QM, Bugianesi E, Harrison S, Loomba R, Paradis V, et al. Current therapies and new developments in NASH. *Gut*. 2022;71(10):2123-34.
- [29]. Francque SM, Marchesini G, Kautz A, Walmsley M, Dorner R, Lazarus JV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. *JHEP reports*. 2021;3(5):100322.
- [30]. Rong L, Zou J, Ran W, Qi X, Chen Y, Cui H, et al. Advancements in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Frontiers in endocrinology*. 2023;13:1087260.
- [31]. Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L, Stepanova M, Younossi Y, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*. 2016;64(5):1577-86.
- [32]. Lee J, Kim T, Yang H, Bae SH. Prevalence trends of non-alcoholic fatty liver disease among young men in Korea: A Korean military population-based cross-sectional study. *Clin Mol Hepatol*. 2022;28(2):196-206.
- [33]. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018;67(1):123-33.
- [34]. Halder D, Kern B, Hodson J, Armstrong MJ, Adam R, Berlakovich G, et al. Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: a European Liver Transplant Registry study. *Journal of hepatology*. 2019;71(2):313-22.
- [35]. Axley P, Ahmed Z, Arora S, Haas A, Kuo YF, Kamath PS, et al. NASH is the most rapidly growing etiology for acute-on-chronic liver failure-related hospitalization and disease burden in the United States: a population-based study. *Liver Transplantation*. 2019;25(5):695-705.
- [36]. Battistella S, D'Arcangelo F, Grasso M, Zanetto A, Gambato M, Germani G, et al. Liver transplantation for non-alcoholic fatty liver disease: indications and post-transplant management. *Clinical and molecular hepatology*. 2023;29(Suppl):S286.
- [37]. Spiritos Z, Abdelmalek MF. Metabolic syndrome following liver transplantation in nonalcoholic steatohepatitis. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021;6.
- [38]. Syed T, Siddiqui MS. Atherogenic Dyslipidemia After Liver Transplantation: Mechanisms and Clinical Implications. *Liver Transpl*. 2021;27(9):1326-33.
- [39]. Cotter TG, Charlton M. Nonalcoholic steatohepatitis after liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2020;26(1):141-59.
- [40]. Brandman D. Obesity management of liver transplant waitlist candidates and recipients. *Clinics in Liver Disease*. 2021;25(1):1-18.
- [41]. Burra P, Becchetti C, Germani G. NAFLD and liver transplantation: disease burden, current management and future challenges. *JHEP reports*. 2020;2(6):100192.

- [42]. Fussner LA, Heimbach JK, Fan C, Dierkhising R, Coss E, Leise MD, et al. Cardiovascular disease after liver transplantation: When, What, and Who Is at Risk. Liver Transpl. 2015;21(7):889-96.
- [43]. Narayanan P, Mara K, Izzy M, Dierkhising R, Heimbach J, Allen AM, et al. Recurrent or De Novo Allograft Steatosis and Long-term Outcomes After Liver Transplantation. Transplantation. 2019;103(1):e14-e21.