

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) come potenziale fattore di rischio di malattia cardiovascolare e malattia tumorale nei pazienti con diabete di tipo 2

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) as potential risk factor of cardiovascular disease and oncological disease in diabetic type 2 patients



D. Caroli¹, A. Nogara¹, E. Rosa-Rizzotto², G. Ballarin¹,

A. Boscolo Bariga¹, S. Zanoni¹, S. De Boni¹, G. Cavallarin¹,

C. Marafin¹, M. Inglese¹, M. Della Loggia¹, L. Peraro²,

S. Lobello², F. De Lazzari²

RIASSUNTO

Introduzione La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è tra le maggiori cause di incremento dei casi di malattia epatica nel mondo occidentale ove si associa a obesità, dieta ipercalorica e stile di vita sedentario. Esistono degli scores prognostici validati per il rischio di sviluppare la NAFLD e per il rischio cardiovascolare nei diabetici ed essi sono rispettivamente il Fatty liver index (FLI) e il United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS risk engine).

Scopo Lo scopo dello studio è lo stabilire la reale correlazione tra FLI e UKPDS risk engine con lo sviluppo di eventi cardiovascolari (CE) ed eventi oncologici (OE) in una coorte di pazienti diabetici di tipo 2.

Materiali e metodi 2004 pazienti (seguiti nel decennio 2004-2014) che afferiscono al nostro Servizio di Diabetologia sono stati testati retrospettivamente. Gli scores prognostici UKPDS risk engine e FLI sono stati calcolati per ciascun paziente e sono stati inoltre raccolti i dati inerenti a eventi cardiovascolari ed eventi oncologici.

Risultati 304/2004 pazienti (15%), 211 M e 93 F, risultano con FLI >60; in questo gruppo abbiamo osservato 14 (5%) OE (7 M e 7 F) e 81 (27%) CE (64 M e 17 F). 743/2004 pazienti (37%), (638 M e 105 F), risultano con FLI < 20; in questo gruppo abbiamo osservato 9 (1%) OE (6 M e 3 F) e 74 (10%) CE (47 M e 27 F). I pazienti con FLI>60 presentano un alto rischio di OE (p=0.0006) e di CE (p=0.0001) nei con-

fronti dei pazienti con FLI<20. Non è stata riscontrata significatività statistica nei pazienti con FLI > 60+UKPDS >20 in ordine al rischio di CE (p=0,754), pazienti con FLI>60 o UKPDS >20 presentano analogo rischio a chi risulta positivo ad entrambi gli scores prognostici. Infine i pazienti con FLI>60 e FLI<20 differiscono significativamente per età media 62,2 vs 68,4 anni (p=0.02), durata del diabete 4,9 vs 13,24 anni (p=0.002) ed emoglobina glicata 8.7 vs 7,9% (p=0.009).

Conclusioni Si dovrebbe instaurare un programma di follow-up e trattamento precoce nei pazienti diabetici di tipo 2 con FLI>60 nei quali vi è quindi il ragionevole sospetto di diagnosi di NAFLD poiché questa popolazione presenta elevato rischio di sviluppo di CE e di OE rispetto a quelli con FLI<20.

Parole chiave NAFLD, Tumore, Rischio Cardiovascolare, Fatty liver index, UKPDS risk engine, Diabete tipo 2.

SUMMARY

Background NAFLD is an increasingly cause of liver damage in western society and it is in parallel with the diffusion of both obesity and dangerous lifestyle as erroneous diet and sedentary life. A validated prognostic score was available for NAFLD (Fatty liver index FLI) and for cardiovascular risk in diabetics patients: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS risk engine v 2.0).

Aim We tested the correlation of Fatty liver index (FLI) and cardiovascular risk specific for diabetic patients (UKPDS risk engine v 2.0) in order to identify with accuracy, cardiovascular and oncological events

1 U.O.C. di Medicina, Ospedale di Chioggia, ULSS 14 Veneto.

2 U.O.C. di Gastroenterologia, Ospedale Sant Antonio di Padova, ULSS16 Veneto.

in a cohort of diabetic type 2 patients regularly followed up in our ambulatory.

Methods Data concerning UKPDS risk engine and FLI were collected for each patients; we recorded also cardiovascular events and oncological events, in 2004 patients of our Diabetes Ambulatory.

Results 304 (211 M and 93 F) pts presented FLI >60, in this group we observed 7 tumors in M and 7 in F and also 64 cardiovascular events in M and 17 in F. 743 (638 M and 105 F) pts result with FLI < 20, in this group we observed 6 tumors in M and 3 in F and also 47 cardiovascular events in M and 27 in F. Patients with FLI>60 are at higher risk of developing tumors ($p=0.0006$) compared to patients FLI<20 as well as the cardiovascular risk ($p=0.0001$). Also FLI>60 and FLI<20 patients differ significantly for mean age ($p=0.02$ more younger in FLI >60) and duration of diabetes ($p=0.02$ short duration 4,9 y vs 13,24 in FLI>60) and mean glycated hemoglobin ($p=0.009$ Hb glycated higher than 8.7% vs 7,9 in FLI>60).

Conclusions Early and aggressive program of follow up and treatment could be established in diabetic type 2 patients with FLI>60 and with reasonable suspicion of NAFLD because this population has higher risk to develop cardiovascular events and tumor in comparison to FLI<20.

Key words NAFLD, Tumor, Cardiovascular events, Fatty liver index, UKPDS risk engine, Diabetes type 2.

INTRODUZIONE

La NAFLD (steatosi epatica non alcolica), rappresenta la più frequente delle patologie croniche epatiche. Consiste nella presenza di steatosi epatica in persone con anamnesi negativa per assunzione di alcool e per altre patologie croniche epatologiche. La steatosi può essere documentata ecograficamente o mediante biopsia epatica. Presenta diversi gradi di gravità dal punto di vista istologico: steatosi semplice; steato-epatite non alcolica (NASH); cirrosi epatica che può evolvere fino a epatocarcinoma (HCC). Sono noti casi di comparsa di HCC direttamente evoluti da un quadro di NAFLD in assenza di franca cirrosi⁽¹⁾.

Tra le cause patogenetiche della NAFLD vi sono il sovrappeso-obesità e l'insulino-resistenza. È quindi ormai molto comune, per tale motivo, il riscontro di questa alterazione epatica nei pazienti affetti da diabete mellito. Inoltre sempre più evidenze indicano come la presenza di NAFLD sia associata ad un au-

mentato rischio di morbilità e mortalità nei pazienti diabetici.

Pur nei limiti dei metodi usati per la diagnosi di NAFLD nei vari studi epidemiologici, si stima una prevalenza, nella popolazione generale adulta, del 20-30%, 35% utilizzando la RMN in spettroscopia. La stima della prevalenza della NAFLD nella popolazione diabetica sembra aggirarsi su numeri più elevati della popolazione generale variando dal 45 al 75%. Sono inoltre state documentate, nei pazienti diabetici, negli studi in cui era disponibile il dato istologico, una prevalenza maggiore, rispetto alla popolazione generale, di forme progressive di NAFLD. Si ritiene che la presenza di diabete conferisca una probabilità maggiore di evolvere in NASH, cirrosi o HCC. Vi è inoltre una associazione tra NAFLD e compenso glicemico nel senso che un fegato steatosico rappresenta una importante causa di resistenza insulinica e conseguente necessità di adeguare la terapia anti-diabetica.

La progressione della NAFLD verso la cirrosi sembra favorita dalla presenza di insulino-resistenza e dal diabete mellito tipo 2. I pazienti diabetici con NAFLD presentano un aumento della mortalità per cause epatiche e non epatiche. Vi è inoltre aumentato rischio di sviluppare epatocarcinoma tra i pazienti diabetici affetti da NAFLD/NASH. La coesistenza del diabete aumenterebbe la prevalenza di epatocarcinoma di 2-3 volte. Non è noto invece se la prevalenza delle neoplasie nella loro totalità aumenti tra i pazienti diabetici con NAFLD, sebbene vi siano diversi studi con evidenze che indicherebbero un maggior rischio di sviluppo di tumore epatico e non epatico nei pazienti affetti da NAFLD⁽²⁻³⁾.

Infine recenti studi suggeriscono una forte associazione tra NAFLD e morbilità/mortalità cardiovascolare nella popolazione generale e in quella diabetica. In particolare una aumentata prevalenza della malattia coronarica, cerebrovascolare e periferica. Tale associazione è risultata indipendente da molteplici fattori di rischio cardiovascolari⁽⁴⁻⁷⁾.

SCOPO DELLO STUDIO

La crescente prevalenza della NAFLD con il suo potenziale effetto di incremento del rischio cardiovascolare e tumorale (attraverso meccanismi di danno tessutale secondario a processi flogistici) determinerà per il futuro un allarmante problema di salute pubblica.

Esistono degli scores validati per migliorare l'accuratezza diagnostica della NAFLD e per calcolare il rischio cardiovascolare nei diabetici. Gli scores più frequentemente utilizzati sono il Fatty liver index (FLI)

⁽⁸⁾ per valutare la NAFLD e il United Kingdom Prospective Diabetes Study Risk Engine per determinare il rischio di cardiopatia ischemica silente nel paziente diabetico⁽⁹⁾.

Lo scopo dello studio è stato quindi quello di stabilire la reale correlazione tra FLI e UKPDS risk engine nella capacità predittiva di eventi cardiovascolari (CE) ed oncologici (OE) in una coorte di pazienti diabetici di tipo 2.

MATERIALI E METODI

Sono stati analizzati retrospettivamente 2004 pazienti (nel decennio 2004-2014) seguiti con regolare follow-up presso il nostro Servizio di Diabetologia. Gli scores: UKPDS risk engine (algoritmo in cui sono presenti età, durata del diabete, sesso, presenza o assenza di fibrillazione atriale, etnia, fumo, emoglobina glicata, pressione sistolica, colesterolo totale e HDL) in grado di valutare il rischio a 10 anni di sviluppare eventi fatali e non fatali cardiaci e cerebrovascolari ed il FLI (algoritmo in cui sono presenti delle costanti e circonferenza addominale, gGT, trigliceridi e BMI), sono stati calcolati per ciascun paziente. Sono stati inoltre raccolti dati riguardanti: CE, OE, misurazioni antropometriche, esami bioumorali e dati metabolici. Al fine di condurre l'analisi statistica sono stati utilizzati i test statistici: T test per dati non appaiati ed il Chi-quadrato di Pearson.

RISULTATI

304/2004 pazienti (15%), (211 M e 93 F), presentano FLI >60; in questo gruppo abbiamo osservato 14 (5%) OE (7 M e 7 F) e 81 (27%) CE (64 M e 17 F). 743/2004 pazienti (37%), (638 M e 105 F), risultano con FLI < 20; in questo gruppo abbiamo osservato

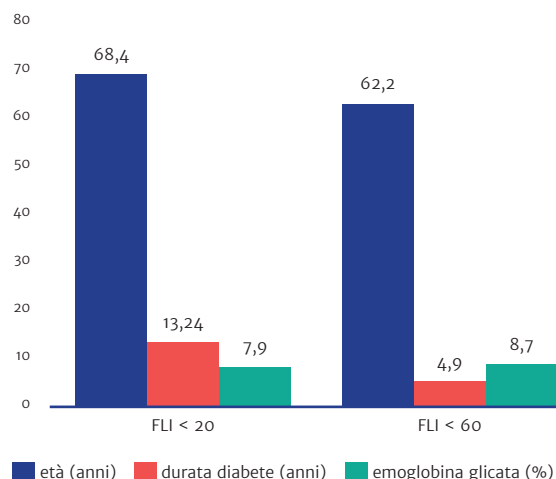


Figura 1 Fattori di rischio che differenziano pazienti con sicura diagnosi di NAFLD (FLI>60) dai paziente con sicura assenza di diagnosi di NAFLD (FLI<20): età, durata di malattia ed emoglobina glicata.

9 (1%) OE (6 M e 3 F) e 74 (10%) CE (47 M e 27 F). L'analisi statistica ha evidenziato che i pazienti con FLI>60 presentano un alto rischio di OE ($p=0.0006$) e di CE ($p=0.0001$) nei confronti dei pazienti con FLI<20 (Tabella 1). Abbiamo inoltre evidenziato due peculiari profili di rischio cardiovascolare; infatti i maschi con FLI>60 presentano un rischio significativamente più alto di sviluppo di CE rispetto alle donne con FLI>60 ($p<0.05$); invece le donne con FLI<20 presentano un rischio significativamente più alto di sviluppare di CE rispetto ai maschi con FLI< 20 ($p<0.001$). Non è stata riscontrata significatività statistica nei pazienti con FLI > 60+UKPDS >20 in ordine al rischio di CE ($p=0,754$), ovvero pazienti con FLI>60 o UKPDS>20 presentano analogo rischio a chi risulta positivo ad entrambi gli scores. Infine i pazienti con FLI>60 e FLI<20 differiscono significativamente per età me-

Tabella 1 Riassunto caratteristiche cliniche ed eventi cardiovascolari e oncologici nei pazienti con sicura diagnosi di NAFLD (FLI > 60) dai paziente con sicura assenza di diagnosi di NAFLD (FLI < 20).

	FLI > 60	FLI < 20	P
TOTALE N. (MASCHI)	304 (211)	743 (638)	
EVENTI CARDIOVASCOLARI N.	81 (26.6%)	74 (10%)	.0001
EVENTI ONCOLOGICI N.	14 (4.6%)	9 (1.2%)	.0006
ETÀ MEDIA AA.	62,2	68,4	.02
DURATA DI MALATTIA DIABETICA AA.	4,9	13,24	.002
EMOGLOBINA GLICATA %	8,7	7,9	.009

dia 62,2 vs 68,4 anni ($p=0.02$), durata del diabete 4,9 vs 13,24 anni ($p=0.002$) ed emoglobina glicata 8.7 vs 7,9% ($p=0.009$) (Figura 1).

DISCUSSIONE

Negli ultimi anni numerosi studi epidemiologici hanno documentato che la NAFLD si associa ad aumentata morbilità e mortalità cardiovascolare sia nella popolazione generale che in quella affetta da diabete mellito^(4-7,10-13). Una recente Consensus tra società scientifiche cardiologiche e diabetologiche italiane ha indicato come strumento di screening della cardiopatia ischemica silente, nel paziente diabetico, lo score ottenuto mediante l'algoritmo dell'UKPDS risk engine⁽¹⁴⁾.

Sul versante del rischio tumorale è noto come l'insulino-resistenza ed il diabete siano fattori predisponenti lo sviluppo e la proliferazione di neoplasie⁽¹⁵⁻¹⁶⁾. In particolare le neoplasie epatiche appaiono incrementate nella loro prevalenza nei pazienti con NAFLD e diabete: la co-presenza di diabete incrementa di 2-3 volte il rischio di epatocarcinoma⁽¹⁷⁾.

I risultati del nostro studio hanno evidenziato come vi sia un significativo e più elevato rischio di sviluppare tumore nei pazienti con $FLI > 60$. Questi pazienti presentano una condizione metabolica severamente alterata in cui l'insulino-resistenza è l'elemento predominante. Oltre al rischio oncologico con riscontro di tumori non epatici si osserva anche la presenza di epatocarcinoma, più specifico per la condizione di sofferenza epatica indotta dalla NAFLD e che può insorgere anche su fegato non cirrotico e più spesso in presenza di altri fattori di rischio come epatopatia virale o consumo di alcolici o tabacco.

Dal punto di vista del rischio cardiovascolare abbiamo osservato una differenza a seconda del valore del FLI con prevalenza femminile nel gruppo di $FLI < 20$ e maggioranza di uomini nel gruppo di $FLI > 60$. Tale dato può trovare spiegazione nel fatto che i due gruppi divergono per età, durata di malattia ed emoglobina glicata a indicare che donne in età post-menopausale in buon compenso metabolico, ma non più protette dal quadro ormonale favorevole, hanno un rischio cardiovascolare maggiore degli uomini.

Il sesso maschile prevale nel gruppo con quadro metabolico più severo, malattia più recente e peggior controllo glicemico, risultando quindi più esposti al rischio cardiovascolare.

È noto da tempo una differenza di rischio cardiovascolare legata al genere con uno svantaggio del sesso femminile. Nell'uomo diabetico è prevalente l'infarto miocardico, nella donna diabetica invece prevale l'ictus. Studi di comparazione sull'effetto del diabete

nell'incremento del rischio di malattia cardiovascolare in base al genere, dimostrano un numero maggiore di casi tra le donne diabetiche.

Diverse ipotesi sono state fatte per spiegare questi eventi: minore intensità di trattamento farmacologico con minor raggiungimento dei target terapeutici; inerzia terapeutica ed educativa nella donna diabetica ritenuta, erroneamente, meno a rischio della controparte maschile.

Nella donna la comparsa di intolleranza ai carboidrati e diabete comporta un drammatico aumento dei fattori di rischio cardiovascolare come: disfunzione endoteliale, ipertensione e alterazioni della fibrinolisi e della via trombotica tali da ridurre la riserva cardio-metabolica (che originariamente risulta maggiore rispetto all'uomo). Questo determina un aumento di numero e gravità degli eventi cardiovascolari.

Una spiegazione potrebbe essere la modificazione della distribuzione del tessuto adiposo che da prevalentemente sottocutaneo diventa viscerale aumentando di conseguenza i livelli di insulino-resistenza⁽¹⁰⁾.

Nella popolazione diabetica da noi esaminata la comparsa di eventi è correlata: direttamente al compenso glicemico (emoglobina glicata) ed indirettamente ad età e durata di malattia.

Un'ipotesi che è possibile formulare in merito, è legata all'importanza della NAFLD nella patogenesi degli eventi cardiovascolari ed oncologici. L'instaurarsi precoce della NAFLD e di conseguenza dei meccanismi patogenetici che portano ad attivazione della via infiammatoria, dello stress ossidativo e dell'in-

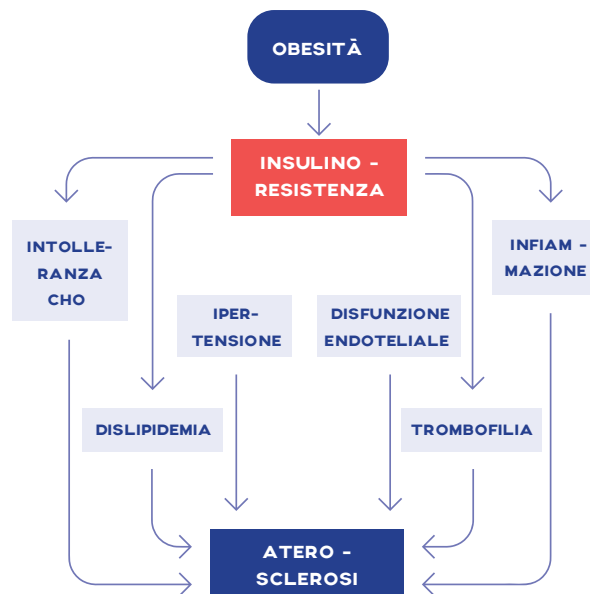


Figura 2 Insulino-resistenza e percorsi che portano allo sviluppo dell'aterosclerosi.

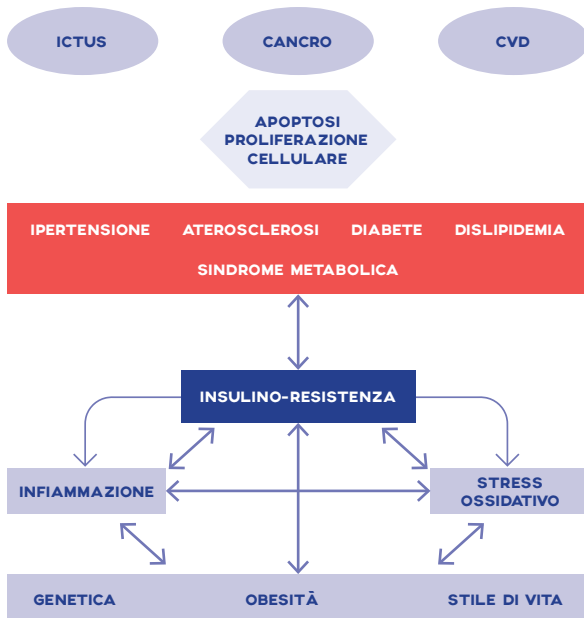


Figura 3 Insulino-resistenza e percorsi che portano all'aumentato rischio tumorale.

Insulino-resistenza, potrebbero agire sul rischio oncologico e cardiovascolare molto tempo prima della comparsa del diabete (Figure 2 e 3). In ultima analisi, pur restando valido l'uso del UKPDS risk engine nel selezionare pazienti da avvia-

re allo screening cardiovascolare, abbiamo evidenziato come pazienti con FLI >60 potrebbero essere comunque meritevoli di approfondimento diagnostico nella ricerca di patologie cardiovascolari e tumorali epatiche ed extraepatiche. L'aspetto innovativo del nostro studio è quindi aver ipotizzato un possibile diverso uso del FLI che è stato valutato sin ora come score di accuratezza e appropriatezza di diagnosi di NAFLD, senza attribuzione di significato prognostico per rischio oncologico o cardiovascolare. Partendo dall'osservazione clinica dei nostri pazienti abbiamo riscontrato invece una chiara e non prima documentata correlazione dello score FLI con gli eventi di rischio oncologico e cardiovascolare e nella fase di analisi statistica abbiamo evidenziato come l'UKPDS non sia superiore al FLI nell'identificare con accuratezza i pazienti da avviare a screening cardiovascolare. Anche la combinazione di entrambi non migliora l'accuratezza diagnostica per rischio cardiovascolare. Quindi è possibile proporre uno score con pochi e chiari parametri in grado di avere valenza oltre che diagnostica per NAFLD anche prognostica per eventi cardiovascolari e oncologici.

Nella pratica clinica i pazienti diabetici con FLI>60, asintomatici (per problematiche cardiovascolari e oncologiche), di sesso maschile e di giovane età, potrebbero essere avviati a un percorso di screening cardiologico e tumorale. Gli accertamenti da esegui-

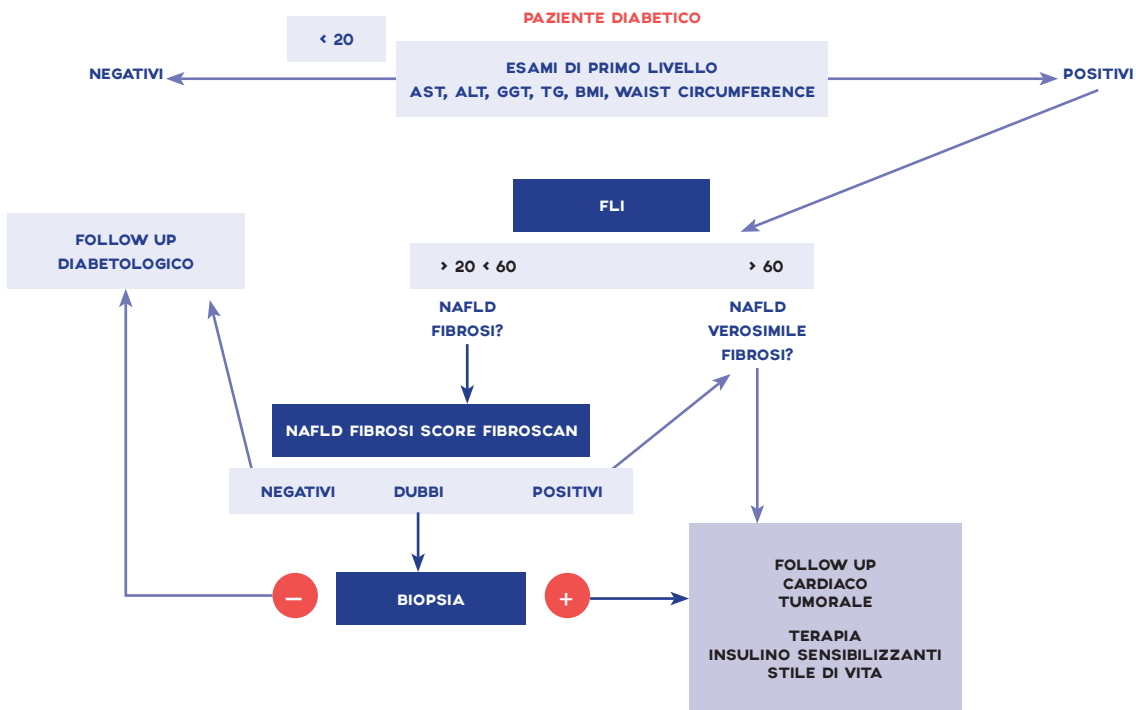


Figura 4 Flow chart di gestione del paziente diabetico con NAFLD.

re dovranno essere discussi e valutati nell'ambito di una Consensus tra Società Scientifiche che tenga conto del costo/beneficio, della sostenibilità economica e della fattibilità organizzativa (Figura 4).

CONCLUSIONI

Le evidenze di questo studio stimolano la riflessione sull'opportunità di instaurare un programma di follow-up e trattamento precoce nei pazienti diabetici di tipo 2 con FLI > 60 (nei quali vi è quindi il ragionevole sospetto di diagnosi di NAFLD) poiché questa popolazione risulta essere ad elevato rischio di sviluppo di eventi cardiovascolari ed oncologici rispetto alla popolazione con FLI < 20 (pazienti quindi ragionevolmente non affetti da NAFLD) (Figure 2 e 3).

La simultanea positività degli scores FLI e UKPDS non migliora l'accuratezza nella predizione di eventi cardiovascolari rispetto alla positività al singolo score.

Quindi potrebbe essere sufficiente il calcolo del solo FLI per stratificare il rischio sia oncologico che cardiologico e programmare un adeguato follow-up come da noi proposto (Figura 4).

BIBLIOGRAFIA

1. Leung C, Yeoh SW, Patrick D, Ket S, Marion K, Gow P, Angus PW. Characteristics of hepatocellular carcinoma in cirrhotic and non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 21(4):1189-96, 2015.
2. Younossi Z, Otgonsuren M, Henry L, Venkatesan C, Mishra A, Eranio M, Hunt S. Association of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology* 62(6):1723-30, 2015.
3. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, Pollak M, Regensteiner JG, Yee D. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 33(7):1674-85, 2010.
4. William KH, Schackel NA, Gorrel MD, McLennan SV, Twigg SM. Diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a pathogenic duo. *Endocr Rev* 34: 84-129, 2013.
5. Smith BW, Adams LA. Non alcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 7: 456-465, 2011.
6. Targher G, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease: a novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab* 98:483-495, 2013.
7. Bhala N, Jouness RU, Bugianesi E. Epidemiology and natural history of patients with NAFLD. *Curr Pharm Des* 19:5169-5176, 2013.
8. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The fatty liver index. A simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population *BMC Gastroenterol* 2:6-33, 2006.
9. Stevens RJ, Cothari V, Adler Ai, Statton IM, UKPDS group. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clinical Science* 101:671-679, 2001.
10. Peters SA, Huxley RR, Sattar N, Woodward M. Sex differences in the excess risk of cardiovascular diseases associated with type 2 diabetes: potential explanations and clinical implications *Curr Cardiovasc Risk Rep* 9:36-42, 2015.
11. Targher G, Chonchol M, Pichiri I, Zoppini G. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *NEJM* 363:1341-1350, 2010.
12. Bonora E, Targher G. Increased risk of cardiovascular disease and chronic kidney disease in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 9:372-381, 2012.
13. Ballestri S, Lonardo A, Bonapace S, Byrne CD, Loria P, Targher G. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J of Gastroenterol* 20:1724-1745, 2014.
14. Consensus: Screening e Terapia della Cardiopatia Ischemica nel Paziente Diabetico 2010 (gruppo di studio: SID, AMD, ANMCO, ARCA, SIC, SISA). *Il Giornale di AMD* 13(3):114-117, 2010.
15. Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, Ntzani EE, Ioannidis JP. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ* 2:350:g7607, 2015.
16. Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. *Physiol Rev* 95(3):727-748, 2015.
17. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 53(2):372-84, 2010.