

MARCATORI DI RISCHIO

FIBROSI EPATICA NEI PAZIENTI CON NAFLD: UN MARCATORE NON LIPIDICO DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE RESIDUO?

Hepatic fibrosis in patients with NAFLD: a non-lipid residual cardiovascular risk marker?

FRANCESCO BARATTA¹, DANIELE PASTORI¹, NICHOLAS COCOMELLO¹, DOMENICO FERRO¹, FRANCESCO ANGELICO², MARIA DEL BEN¹

¹Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università, Roma;

²Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive – Sapienza Università, Roma

SUMMARY

Hepatic fibrosis results from the accumulation of extracellular matrix proteins (ECM) that occurs in most chronic liver diseases. In NAFLD, severe hepatic fibrosis (F2-F3) is estimated to involve around 900,000 subjects in Italy, mostly asymptomatic. Furthermore, in patients with NAFLD the first cause of death is cardiovascular disease and the presence of liver fibrosis and its severity seem to be the only markers of liver damage capable of predicting the increased cardiovascular risk. However, in many studies, the diagnosis of liver fibrosis was based on the “best standard”, that is the liver biopsy and therefore the results are limited to translation to daily clinical practice. The FIB-4 and the NFS (NAFLD Fibrosis Score) are two surrogate, non-invasive markers of fibrosis that can be calculated very easily, starting from values of routine laboratory tests and anthropometric and anamnestic data; liver fibrosis, assessed in this non-invasive way, is a predictor of mortality especially cardiovascular.

In conclusion, NAFLD in the absence of significant fibrosis is not associated with an increase in hepatic and cardiovascular mortality, while NAFLD with the presence of significant fibrosis independently predicts total and cardiovascular mortality. Hepatic fibrosis could therefore be interpreted as a non-lipid marker of residual cardiovascular risk, defined as the risk that remains after the optimal multifactorial treatment of all the coexisting risk factors in the individual.

Key words: *Hepatic fibrosis, NAFLD, Residual cardiovascular risk, Fib4 score, NAFLD score.*

Indirizzo per la corrispondenza

Francesco Angelico
Dipartimento di Sanità Pubblica
e Malattie Infettive, Sapienza Università, Roma
E-mail: francesco.angelico@uniroma1.it

Il rischio cardiovascolare residuo

Il concetto di rischio cardiovascolare residuo è stato riferito originariamente alla quota di rischio che permane nelle coorti di

soggetti trattati nell'ambito dei grandi trials con statine (1, 2). Era il rischio residuo dei soggetti nei quali si era raggiunto un controllo ottimale del colesterolo LDL attraverso il trattamento farmacologico con statine, non-statine o terapie di combinazione. Era in gran parte legato ai trigliceridi, alle HDL e alle altre lipoproteine aterogene. In altre parole, il concetto di "rischio residuo" era in gran parte dovuto alle componenti lipidiche diverse dalle LDL ed in particolare ai *remnants* del colesterolo e alle lipoproteine ricche in trigliceridi sia in condizioni di digiuno che di non digiuno (3).

Più recentemente, il concetto di rischio residuo è stato allargato al rischio che permane dopo il trattamento multifattoriale ottimale di tutti i fattori di rischio presenti nel singolo individuo. Pertanto, più in generale, il rischio cardiovascolare residuo si può definire come la probabilità di sviluppare un evento cardiovascolare maggiore dopo aver posto il paziente in trattamento così come raccomandato dagli standard di cura. Il rischio residuo è particolarmente elevato nei soggetti obesi, diabetici di tipo 2, con sindrome metabolica e con NAFLD (4).

Il rischio residuo ha molteplici componenti:

- Il rischio associato a fattori noti e ignoti ma non modificabili (es. età, sesso, etnia, predisposizione genetica, etc.).
- Il rischio associato a fattori noti e modificabili ma non del tutto corretti e correggibili (es. livelli di HDL e trigliceridi, LP(a), adiposità addominale, pressione arteriosa, insulino-resistenza, fumo, steatosi epatica etc.).
- Il rischio associato a fattori non ancora completamente noti (es. infiammazione, stress ossidativo, fibrosi epatica, ossisteroli, ecc).

È quindi evidente che numerosi fattori lipidici e non lipidici contribuiscono al rischio residuo.

Elenco degli argomenti trattati

- Descrizione del significato e delle principali componenti del rischio cardiovascolare residuo.
- Descrizione della prevalenza della steatosi epatica non alcolica e dell'importanza della valutazione della fibrosi per la definizione della progressione clinica.
- Evidenze epidemiologiche e cliniche sull'associazione fra fibrosi epatica e rischio cardiovascolare.
- Descrizione dell'impiego di markers non invasivi di fibrosi per la valutazione del danno epatico nel soggetto con steatosi epatica non alcolica.
- Prospettive dell'uso di markers non invasivi di fibrosi epatica per la definizione del rischio cardiovascolare residuo.
- Prospettive dell'uso delle statine nella NAFLD/NASH.

Le dislipidemie sono uno dei principali determinanti del rischio cardiovascolare. Il rischio residuo viene spesso associato alla presenza di una dislipidemia (es. dislipidemia aterogena). Altre lipoproteine oltre alle LDL contribuiscono all'arteriosclerosi. In particolare, altre lipoproteine contenenti apo-B, quali le lipoproteine endogene ed esogene ricche in trigliceridi ed i loro *remnants*. I *remnants* sono lipoproteine di piccole dimensioni in grado di penetrare nell'intima arteriosa, di legarsi alla matrice connettivale e stimolare la progressione delle cellule muscolari lisce e la proliferazione dei macrofagi residenti. Contribuiscono attivamente alla formazione e progressione della placca. La presenza di *remnants* si associa ad una condizione di infiammazione di basso grado.

In condizioni di digiuno, il colesterolo *remnant* corrisponde al contenuto di colesterolo presente nelle lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) sintetizzate nel fegato e nei loro *remnants* parzialmente impoveriti di trigliceridi (IDL), contenenti apoB-100. In condizioni di non digiuno, il colesterolo *remnant* comprende, oltre al

colesterolo delle lipoproteine sopra definite, anche il colesterolo presente nei chilomicroni derivanti dall'assorbimento intestinale dei grassi alimentari contenenti apoB-48. Volendo semplificare, possiamo considerare *remnant* tutto il colesterolo plasmatico meno il colesterolo HDL ed il colesterolo LDL, ossia, tutto il colesterolo presente nelle VLDL, nei chilomicroni e nei loro *remnants*, definiti globalmente lipoproteine ricche in trigliceridi (5).

NAFLD e fibrosi epatica: dimensioni del problema ed importanza clinica

La fibrosi epatica è il risultato dell'accumulo delle proteine della matrice extracellulare (ECM) che si verifica nella maggior parte delle patologie croniche del fegato (6). La deposizione di proteine dell'ECM genera delle cicatrici fibrotiche che, nelle fasi terminali di malattia, sono causa del sovvertimento dell'architettura epatica e della genesi di noduli di rigenerazione epatocellulare. In altre parole, il progressivo accumulo di fibrosi conduce allo sviluppo della cirrosi epatica, dapprima compensata e successivamente manifesta, con il possibile sviluppo di insufficienza epatica e di ipertensione portale. Storicamente, l'infezione da HCV e l'abuso alcolico sono state le principali cause di fibrosi epatica e della conseguente cirrosi (7). Tuttavia, nell'ultimo decennio, il progressivo aumento dell'incidenza della steatosi epatica non alcolica (NAFLD) e la parallela diminuzione dei casi di cirrosi HCV-relati, hanno trasformato la cirrosi NAFLD relata nella prima causa di trapianto epatico negli USA nelle donne e la seconda causa nell'uomo; inoltre, in considerazione dell'elevato tasso di crescita di nuovi casi di steatoepatite non alcolica (NASH), ben più rapido di quello osservato per l'epatite alcolica, è previsto che a breve, anche nell'uomo, la

NAFLD diventi la prima causa di trapianto epatico (8).

Il *burden* di fibrosi epatica aumenta parallelamente con l'amplificarsi delle "pandemie" di obesità, diabete e sindrome metabolica che sono le principali responsabili della sempre più ampia diffusione tanto della NAFLD che della NASH. Come conseguenza della sia pur lenta progressione della steatosi semplice verso la più severa NASH, le previsioni per i prossimi anni suggeriscono un aumento dei casi di malattia epatica avanzata e della mortalità epato-relata.

Secondo una recente analisi (9), in Italia, si stima che vi siano circa 15,2 milioni di soggetti con NAFLD e circa 2,6 milioni con NASH. Tali numerosità, nell'arco dei prossimi 10 anni, potrebbero aumentare a circa 17,4 e 3,7 milioni, rispettivamente. Per quanto riguarda la fibrosi epatica severa (F2-F3) NAFLD-relata, si stima che essa coinvolga circa 900.000 soggetti, in massima parte asintomatici, e che tale numerosità, nel 2030 possa raggiungere gli 1.5 milioni di casi. Nonostante la quasi completa assenza di sintomatologia, 400.000 pazienti potrebbero sviluppare una cirrosi epatica.

Inoltre, nell'ambito di uno studio internazionale di soggetti con NAFLD con un lungo follow-up e biopsie epatiche ripetute nel tempo, è stata valutata la progressione della fibrosi (10). È stato stimato che la progressione annua di fibrosi dalle classi F1 a F2 e da F2 a F3 avvenga nel 2,8-13,3% dei soggetti e quella dalla classe F3 a F4 (cirrosi) nel 3,8-9,9% dei casi.

Nella comune pratica clinica, la fibrosi epatica, nonostante questi numeri, è costantemente sottostimata in quanto asintomatica nella maggioranza dei casi e spesso associata a forme meno avanzate di NAFLD. Infatti, fino ad un terzo dei pazienti NAFLD con fibrosi epatica (F1+) ed un

quinto dei pazienti con fibrosi epatica severa (F3-F4) non presentano una NASH. Tuttavia, la severità della fibrosi è il più importante predittore di *outcome* epatico negativo nei pazienti con NAFLD (11-13). Inoltre, con l'aumentare del grado di fibrosi, si registra un progressivo aumento del rischio di epatocarcinoma (HCC) e di insufficienza epatica (14).

Tuttavia, per effetto della lunga durata di malattia (15) e, soprattutto, a causa dell'elevata presenza di comorbidità, nei pazienti con la NAFLD la prima causa di morte è la malattia cardiovascolare. Anche per questo *outcome*, la presenza di fibrosi epatica e la sua severità sembrano essere gli unici markers di danno epatico in grado di predire l'aumentato rischio cardiovascolare (16).

Sulla base di queste considerazioni, appare molto evidente l'importanza del monitoraggio dello stadio della fibrosi nella NAFLD che, in modo indipendente dalla presenza o dalla gravità di altre caratteristiche istologiche, si associa alla mortalità per malattie epatiche e per tutte le cause.

Fibrosi epatica e rischio cardiovascolare nella NAFLD

Numerosi studi sperimentali, clinici ed epidemiologici hanno mostrato una associazione della NAFLD con le malattie cardiovascolari e i markers surrogati di arteriosclerosi (17).

In una metanalisi di 34 studi, la NAFLD si associava ad un aumentata incidenza di eventi cardiovascolari (hazard ratio [HR]: 1,37) e nello specifico con gli eventi coronarici (HR: 2,31). Tuttavia, in questa metanalisi, la diagnosi di NAFLD non era associata ad un aumento della mortalità, né totale né cardiovascolare (18). Risultati simili provengono da un'ulteriore metanalisi condotta su 16 studi dalla quale è risultato che i pazienti con NAFLD avevano il 64% in più di probabilità di sperimentare eventi

cardiovascolari o cerebrovascolari, fatali o non fatali (19).

Nonostante il progressivo aumento degli studi che correlano la diagnosi di NAFLD con un aumentato rischio cardiovascolare, pochi tentativi sono stati fatti per comprendere meglio il ruolo indipendente della NAFLD sul rischio cardiovascolare. In particolare, la NAFLD si presenta frequentemente con le caratteristiche cliniche della sindrome metabolica; pertanto, è stata suggerita l'ipotesi che la NAFLD possa associarsi ad un rischio più elevato di eventi cardiovascolari in quanto essa non è altro che la manifestazione epatica della sindrome metabolica. Numerosi studi trasversali hanno esplorato le relazioni tra NAFLD e fattori di rischio cardiovascolare quali l'insulino-resistenza, la dislipidemia aterogena, i marcatori di infiammazione di basso grado e lo stress ossidativo, che potrebbero tutti, a loro volta, fungere da stimolo per l'ulteriore rilascio di fattori proaterogeni.

Nonostante numerosi studi e metanalisi abbiano dimostrato un aumentato rischio di eventi cardiovascolari nella NAFLD, poche ricerche hanno indagato l'associazione tra eventi cardiovascolari e specifiche alterazioni epatiche quali l'infiammazione o la fibrosi.

In Svezia, è stato condotto un interessante studio osservazionale su pazienti con diagnosi biptica di NAFLD (20). Dopo un follow-up medio di 26,4 anni, i soggetti con NAFLD mostravano una aumentata mortalità totale rispetto alla popolazione di controllo, principalmente da attribuire ad un aumentato rischio di morte cardiovascolare e per malattie epatiche. Riguardo le biopsie basali di questi pazienti, il punteggio del NAS (NAFLD activity score) e l'infiammazione non predicavano gli eventi fatali, mentre il grado della fibrosi predicava sia la mortalità totale che quella specifica per

malattia. Risultati simili sono stati ottenuti in uno studio multicentrico osservazionale retrospettivo di soggetti con diagnosi biopatica di NAFLD (13). Anche in questo caso, in un tempo medio di osservazione di 12,6 anni, il grado della fibrosi si associava alla mortalità totale ed alla mortalità per complicanze epatiche. Inoltre, tale associazione era indipendente dal grado del NAS e persisteva anche dopo avere escluso dall'analisi i soggetti con fibrosi avanzata.

Lo studio di Vilar-Gomez et al. (21) condotto su 458 pazienti con NAFLD e fibrosi a ponte o cirrosi compensata confermate dalla biopsia, mostrava un'incidenza di eventi vascolari dello 0,9% per anno. Il sottogruppo di pazienti con fibrosi a ponte pre-cirrosi aveva una più elevata probabilità di sviluppare eventi vascolari rispetto alle complicanze legate alla malattia epatica.

Sebbene questi studi forniscano dati molto solidi sull'associazione tra fibrosi epatica ed eventi cardiovascolari, in quanto utilizzano per la diagnosi di fibrosi epatica il best standard, ovvero la biopsia epatica, i risultati sono traslabili in maniera limitata all'attività clinica quotidiana. Infatti, questi studi, se da una parte ci suggeriscono chiaramente di effettuare un più attento follow-up cardiovascolare nei pazienti con NAFLD e fibrosi alla biopsia epatica, dall'altro non offrono una valida opzione per lo screening del rischio cardiovascolare residuo se il paziente non presenta una chiara indicazione clinica alla biopsia epatica. In quest'ultimo caso, l'assenza di una biopsia epatica rischierebbe di non fare individuare un elevato numero di pazienti con fibrosi epatica, e quindi aumentare il rischio cardiovascolare, in quanto asintomatici e senza evidenti alterazioni di laboratorio. Infatti, nella NAFLD, una elevata proporzione di pazienti con fibrosi epatica presentano valori di enzimi epatici nel range di normalità (22).

Per questo motivo, volendo intendere la fibrosi epatica come un marker di rischio residuo, ed ipotizzando la sua diagnosi come un *alert* di aumentato rischio cardiovascolare utilizzabile su vasta scala, è fondamentale assicurarsi che anche i marcatori indiretti di fibrosi epatica siano in grado di predire, allo stesso modo della fibrosi diagnosticata con la biopsia, un'aumentata incidenza di eventi cardiovascolari.

Un metodo non invasivo per la diagnosi di fibrosi epatica è quello che prevede l'utilizzo di analisi di specifiche sequenze, o la spettroscopia in risonanza magnetica nucleare (RMN). Nello studio Mesa, una vasta indagine condotta su una corte multi-etnica esente da malattie cardiovascolari all'arruolamento, gli indici di fibrosi valutati indirettamente con le sequenze T1 alla risonanza magnetica effettuata al decimo anno di follow-up, si associava retrospettivamente con gli eventi cardiovascolari. In particolare, si osservava una forte associazione della fibrosi con la fibrillazione atriale, mentre, seppur significativa, era di minore grado quella con gli eventi coronarici (23). Tuttavia, sebbene la RMN sia una metodica non invasiva e quindi scevra da effetti collaterali, essa è gravata da costi elevati ed è quindi difficile ipotizzarne un utilizzo su grande scala.

Il FIB-4 e il NFS (NAFLD Fibrosis Score) sono due markers surrogati, non invasivi di fibrosi calcolabili molto agevolmente, a partire da valori di esami di laboratorio di routine e di dati antropometrici ed anamnestici (24-27) (Tabella 1). Il costo per il loro calcolo è trascurabile ed il risultato è immediato. Entrambi gli scores sono stati sviluppati e validati per l'identificazione di pazienti con NAFLD ad elevata probabilità di avere una fibrosi a ponte (F3) o una cirrosi (F4). Valori di FIB-4 score >2,67 o di NFS >0,676 identificano soggetti con una elevata probabilità di fibrosi epatica avanzata (F3/

Tabella I - Metodiche disponibili per la diagnosi di fibrosi epatica nella NAFLD.

Metodica per la diagnosi di fibrosi epatica	Vantaggi	Svantaggi	Evidenze sulla correlazione tra fibrosi epatica ed eventi cardiovascolari
Biopsia	Best standard	Invasiva Costi elevati	Forti
RMN	Non invasiva	Costi elevati Poco diffusa	Buone (retrospettive)
NFS	Non invasiva Basso Costo	Ampia zona grigia	Buone in più setting
Fib4	Non invasiva Basso Costo	Ampia zona grigia Disegnato per identificare F4	Buone in più setting
Elastosonografia	Non invasiva Costi contenuti Valutazione "continua" della fibrosi	Poco diffusa Operatore dipendente	Assenti

F4) (Figura 1). Il loro impiego è suggerito dalle Linee-guida per l'identificazione dei soggetti con NAFLD da inviare all'epatolo-

go per una eventuale fibroelastografia e/o biopsia epatica. Essi sono in particolare raccomandati per la valutazione iniziale della

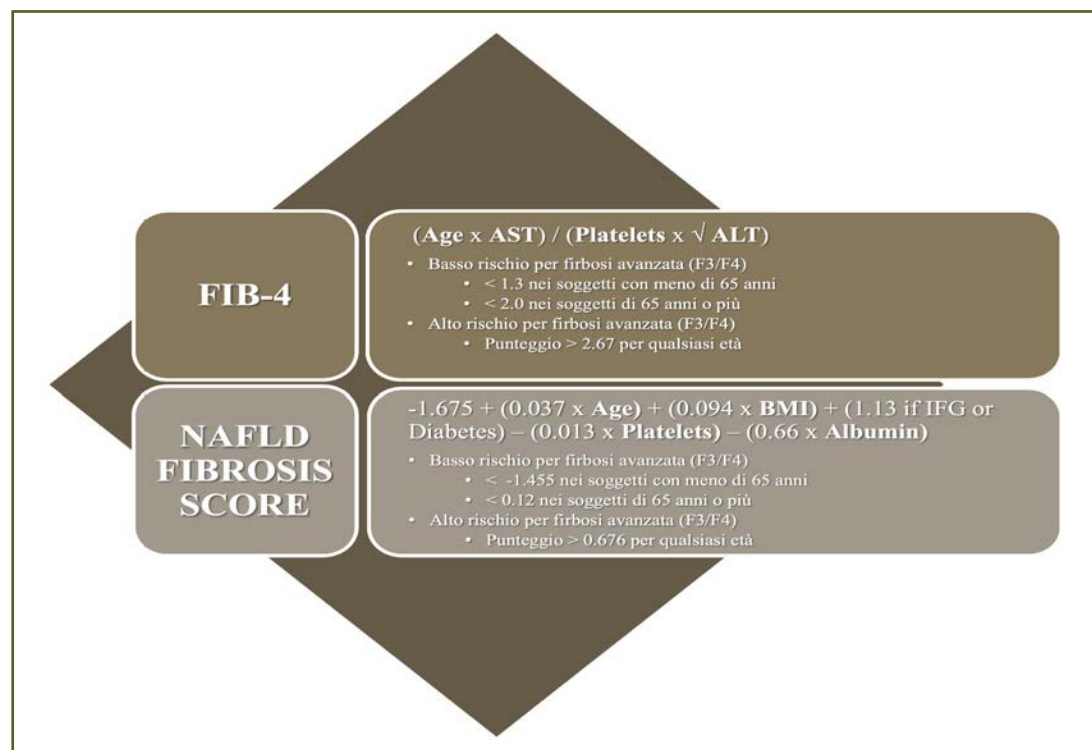


Figura 1 - Formule per il calcolo di FIB-4 e NaflD Fibrosis Score (NFS) per la valutazione non invasiva della fibrosi epatica avanzata nella NAFLD.

fibrosi più severa nei soggetti con diabete, sindrome metabolica ed obesità.

Numerose ricerche hanno dimostrato una associazione tra la fibrosi valutata con i marker non invasivi e i markers surrogati di arteriosclerosi quali lo spessore medio intimale carotideo e il calcium score coronarico (28, 29).

Recentemente, il nostro gruppo, nell'ambito di un follow-up medio di 46 mesi di pazienti arruolati nello studio Plinio, ha dimostrato una più elevata incidenza di eventi cardiovascolari nei soggetti con NAFLD rispetto a quelli senza. Inoltre, nei soggetti con NAFLD si osservava una incidenza di eventi cardiovascolari maggiori 4 volte superiore nei soggetti con FIB-4 score $>2,67$ o NFS $>0,676$, dopo correzione per la presenza di comorbidità (Figura 2) (30).

La capacità di questi due score di predi-

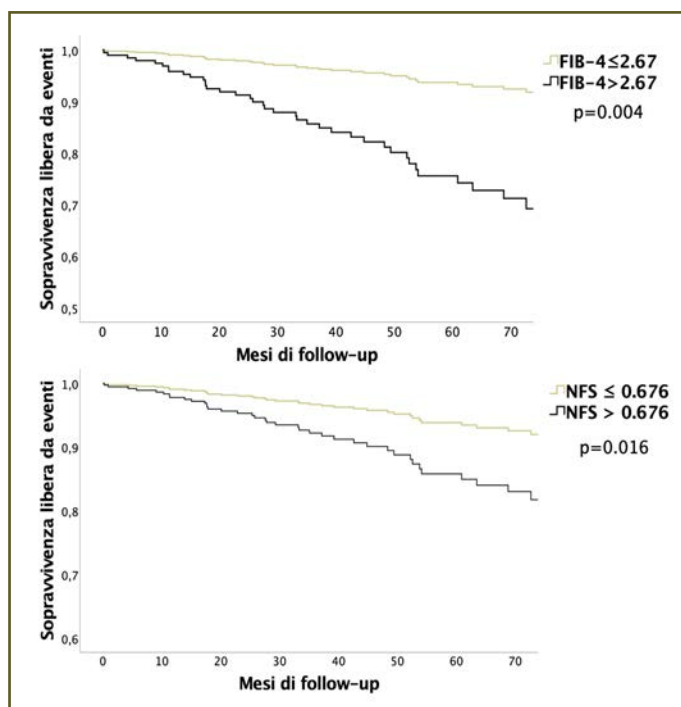


Figura 2 - Sopravvivenza esente da eventi cardiovascolari in base alla presenza o assenza di elevata probabilità di fibrosi epatica avanzata (F3-F4) valutata con gli score FIB-4 o NFS in 660 soggetti con NAFLD.

re un aumentato rischio cardiovascolare è stata testata anche in pazienti senza diagnosi certa di NAFLD. L'effetto a lungo termine della NAFLD sulla mortalità è stato analizzato nell'ambito del National Health and Nutrition Examination Survey condotto negli USA nel 1988-1994 (31). Dopo un follow-up medio di 14,5 anni, la diagnosi ecografica di NAFLD non si associava ad un aumento della mortalità. Al contrario, la fibrosi epatica, valutata in modo non invasivo mediante il calcolo del FIB-4, NFS e APRI (AST/piastrine) era un fattore predittivo di mortalità soprattutto cardiovascolare indipendentemente da altre possibili cause di morte. Più di recente, in uno studio di follow up della durata media di 7,5 anni condotto in Cina su pazienti con malattia coronarica stabile, i valori più elevati di NFS e di FIB-4 si associavano ad un aumentato rischio di mortalità cardiovascolare e per tutte le cause (32). Sulla base di questo risultato, gli Autori proponevano la valutazione non invasiva della fibrosi epatica come un semplice strumento per l'identificazione di una prognosi a lungo termine meno favorevole nei pazienti con malattia coronarica. Inoltre, una post-hoc analisi di uno studio osservazionale multicentrico di pazienti con fibrillazione atriale non valvolare arruolati in un registro in Giappone, mostrava una associazione indipendente della fibrosi epatica, valutata mediante il FIB-4, con gli eventi cardiovascolari e con la mortalità per tutte le cause, in particolare tra i pazienti con un maggior rischio di eventi avversi (con un CHADS2 score ≥ 2) (33).

Fibrosi epatica: un nuovo target nell'ambito del controllo del rischio residuo?

L'esame complessivo della letteratura sembra dimostrare che la NAFLD in assenza di fibrosi significativa non si associa ad un aumento della mortalità epatica e cardiovascolare. Al contrario, la NAFLD

con presenza di fibrosi significativa predice in modo indipendente la mortalità totale e cardiovascolare.

Le evidenze della letteratura suggeriscono l'ipotesi che lo sviluppo della fibrosi epatica nei pazienti con NAFLD possa essere il risultato di un'esposizione a lungo termine a fattori di rischio cardio-metabolici quali il diabete e la sindrome metabolica. Infatti, la presenza concomitante di molteplici condizioni cardio-metaboliche potrebbe indurre uno stato cronico pro-infiammatorio di basso grado e pro-ossidante che potrebbero indurre necro-infiammazione epatica (con attivazione dei macrofagi), attivazione delle cellule stellate e deposizione di collagene. La fibrosi epatica potrebbe quindi essere interpretata come un marker non lipidico di rischio cardiovascolare residuo.

Tutto ciò suggerisce di identificare precocemente i soggetti con NAFLD e fibrosi avanzata in modo da attuare un controllo rigoroso di tutti i fattori di rischio cardiovascolare e iniziare un attento monitoraggio della progressione della fibrosi quale possibile marker di rischio residuo cardiovascolare.

L'associazione tra fibrosi epatica e rischio cardiovascolare apre il campo ad un ulteriore potenziale ruolo delle statine per il trattamento dei pazienti con NAFLD. Recentemente, l'impiego del NFS in 14.819 pazienti arruolati nello studio IMPROVE-IT ha consentito di identificare una sotto-popolazione indipendente di pazienti che erano a più alto rischio di eventi coronarici ricorrenti, che beneficiavano della terapia di combinazione con simvastatina/ezetimibe ottenendo così una riduzione assoluta del 3,7% del rischio di eventi cardiovascolari (34). Inoltre due recenti metanalisi hanno dimostrato che le statine possono ritardare lo sviluppo della fibrosi nei pazienti con malattia epatica cronica di diversa eziologia (35) e che il loro impiego può ridurre il rischio

di sviluppare l'epatocarcinoma (36). Infine, è stato anche ipotizzato che la cirrosi possa rappresentare una nuova indicazione per l'impiego delle statine (37). Pertanto, sembrerebbe che le statine, nei pazienti con NAFLD, possono influenzare favorevolmente sia gli esiti correlati all'evoluzione della malattia epatica, sia quelli correlati agli eventi cardiovascolari. Tuttavia, nonostante queste importanti evidenze, vi è in genere uno scarso atteggiamento nel prescrivere le statine nei pazienti con NAFLD, principalmente a causa della preoccupazione, non documentata, di una loro possibile tossicità nelle malattie del fegato (38, 39).

In conclusione, la grande diffusione della NAFLD nella popolazione generale e, in particolare, nelle popolazioni a rischio (diabete, obesità) suggerisce fortemente di monitorare in modo non invasivo la progressione della fibrosi epatica. L'impiego routinario di test non invasivi consentirà di identificare soggetti con scarsa o assente fibrosi ed escludere ragionevolmente la presenza di un rischio aumentato per eventi cardiovascolari e per gravi complicanze epatiche. Al contrario, la documentazione di una fibrosi severa potrà contribuire a identificare precocemente soggetti a maggior rischio di progressione della malattia epatica e a meglio definire il rischio cardiovascolare residuo.

Glossario

NAFLD: steatosi epatica non alcolica

NASH: steatoepatite non alcolica

ECM: matrice extracellulare

NAS: NAFLD activity score

NFS: NAFLD Fibrosis Score

APRI: rapporto AST/piastrine

AST: transaminasi aspartato-transferasi

CHADS2: score (congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 years, diabetes mellitus, stroke)

FIB-4: score per la fibrosi epatica

Questionario di auto-apprendimento

- 1) **A digiuno, il contenuto di colesterolo remnant corrisponde al colesterolo contenuto**
 - a. Nelle LDL
 - b. Nelle VLDL più IDL
 - c. Nei chilomicroni
 - d. Nelle VLDL
- 2) **La NAFLD si associa**
 - a. Ad un'aumentata incidenza di eventi cardiovascolari
 - b. Ad un'epatite acuta
 - c. A splenomegalia
 - d. A vasculite sistemica
- 3) **Qual è il golden standard per la diagnosi di fibrosi epatica?**
 - a. Il NAFLD score
 - b. Il Fib4 score
 - c. La biopsia epatica
 - d. L'ecografia epatica
- 4) **Il rischio cardiovascolare residuo è aumentato**
 - a. Nel diabete
 - b. Nella NFLD
 - c. Nella sindrome metabolica
 - d. In tutte queste condizioni
- 5) **Nel Fib4 score vengono valutate**
 - a. Età, conta piastrinica, AST, ALT
 - b. Albumina, età, gGT
 - c. Transaminasi, bilirubinemia, BMI, età, fibrinogeno
 - d. Età, ALT, diabete, piastrine

Risposte corrette:
1B, 2A, 3C, 4D, 5A

RIASSUNTO

La fibrosi epatica è il risultato dell'accumulo delle proteine della matrice extracellulare (ECM) che si verifica nella maggior parte delle patologie croniche del fegato. Nella NAFLD si stima che la fibrosi epatica severa (F2-F3) in Italia coinvolga circa 900.000 soggetti, in massima parte asintomatici. Peraltro, nei pazienti con NAFLD la prima causa di morte è la malattia cardiovascolare e la presenza di fibrosi epatica e la sua severità sembrano essere gli unici markers di danno epatico in grado di predire l'aumentato rischio cardiovascolare. Tuttavia, in molti studi, la diagnosi di fibrosi epatica è stata fondata sul "best standard", ovvero la biopsia epatica e quindi i risultati sono traslabili in maniera limitata all'attività clinica quotidiana. Il FIB-4 e il NFS (NAFLD Fibrosis Score) sono due markers surrogati, non invasivi di fibrosi calcolabili molto agevolmente, a partire da valori di esami di laboratorio di routine e di dati antropometrici ed anamnestici; la fibrosi epatica, valutata in questo modo non invasivo è un fattore predittivo di mortalità soprattutto cardiovascolare.

In conclusione, la NAFLD in assenza di fibrosi significativa non si associa ad un aumento della mortalità epatica e cardiovascolare, mentre, al contrario, la NAFLD con presenza di fibrosi significativa predice in modo indipendente la mortalità totale e cardiovascolare. La fibrosi epatica potrebbe quindi essere interpretata come un marker non lipidico di rischio cardiovascolare residuo, definito come il rischio che permane dopo il trattamento multifattoriale ottimale di tutti i fattori di rischio coesistenti nel singolo individuo.

Parole Chiave: *Fibrosi epatica, NAFLD, Rischio cardiovascolare residuo, Fib4 score, NAFLD score.*

Bibliografia

- Lieb W, Enserro DM, Larson MG, et al. Residual cardiovascular risk in individuals on lipid-lowering treatment: quantifying absolute and relative risk in the community, *Open Heart*. 2018; 5: e000722.
- Vanuzzo, D, The epidemiological concept of residual risk, *Intern Emerg Med*. 2011; 6 (Suppl. 1): 45-51.
- Hernández-Mijares A, Ascaso JF, Blasco M, et al. Residual cardiovascular risk of lipid origin. Components and pathophysiological aspects, *Clin Investig Arterioscler*. 2019; 31: 75-88.
- Lin FJ, Tseng WK, Yin WH, et al. Residual Risk Factors to Predict Major Adverse Cardiovascular Events in Atherosclerotic Cardiovascular Disease Patients with and without Diabetes Mellitus, *Sci Rep*. 2017; 7: 9179.
- McPherson R. Remnant cholesterol: "Non-(HDL-C + LDL-C)" as a coronary artery disease risk factor, *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 437-439.
- Friedman SL Liver fibrosis - from bench to bedside, *J Hepatol*. 2003; 38 (Suppl. 1): S38-53.
- Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis, *J Clin Invest*. 2005; 115: 209-218.
- Noureddin M, Vipani A, Bresee C, et al. NASH Leading Cause of Liver Transplant in Women: Updated Analysis of Indications For Liver Transplant and Ethnic and Gender Variances, *Am J Gastroenterol*. 2018; 113: 1649-1659.
- Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030, *J Hepatol*. 2018; 69: 896-904.
- Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective, *J Hepatol*. 2019; 70: 531-544.
- Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up, *Hepatology*. 2015; 61: 1547-1554.
- Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis, *Hepatology*. 2017; 65: 1557-1565.
- 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; 149: 389-397.e310.
- Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, et al. From NASH to HCC: current concepts and future challenges, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 16: 411-428.
- Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, et al. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease, *World J Gastroenterol*. 2017; 23: 8263-8276.
- Ekstedt M, Nasr P, Kechagias S, Natural History of NAFLD/NASH, *Curr Hepatol Rep*. 2017; 16: 391-397.
- Adams LA, Anstee QM, Tilg H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases, *Gut*. 2017; 66: 1138-1153.
- Wu S, Wu F, Ding Y, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis, *Sci Rep*. 2016; 6: 33386.
- Targher G, Byrne CD, Lonardo A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis, *J Hepatol*. 2016; 65: 589-600.
- Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up, *Hepatology*. 2015; 61: 1547-1554.
- Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, et al. Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-Specific Mortality in Patients With Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multi-National Cohort Study, *Gastroenterology*. 2018; 155: 443-457.e417.
- Verma S, Jensen D, Hart J, et al. Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), *Liver Int*. 2013; 33: 1398-1405.
- Ostovaneh MR, Ambale-Venkatesh B, Fuji T, et al. Association of Liver Fibrosis With Cardiovascular Diseases in the General Population: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018; 11: e007241.
- Singh A, Gosai F, Siddiqui MT, et al. Accuracy of Noninvasive Fibrosis Scores to Detect Advanced Fibrosis in Patients With Type-2 Diabetes With Biopsy-proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease, *J Clin Gastroenterol*. 2020.
- McPherson S, Stewart SF, Henderson E, et al. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease, *Gut*. 2010; 59: 1265-1269.
- Siddiqui MS, Yamada G, Vuppalanchi R, et al. Diagnostic Accuracy of Noninvasive Fibrosis Models to Detect Change in Fibrosis Stage, *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019.
- 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; 45: 846-854.
28. Song DS, Chang UI, Kang SG, et al. Noninvasive Serum Fibrosis Markers are Associated with Coronary Artery Calcification in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease, *Gut Liver*. 2019; 13: 658-668.
 29. Sesti G, Sciacqua A, Fiorentino TV, et al. Association between noninvasive fibrosis markers and cardio-vascular organ damage among adults with hepatic steatosis, *PLoS One*. 2014; 9: e104941.
 30. Baratta F, Pastori D, Angelico F, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Fibrosis Associated With Increased Risk of Cardiovascular Events in a Prospective Study, *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019.
 31. Kim D, Kim WR, Kim HJ, et al. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States, *Hepatology*. 2013; 57: 1357-1365.
 32. Chen Q, Li Q, Li D, et al. Association between liver fibrosis scores and the risk of mortality among patients with coronary artery disease, *Atherosclerosis*. 2020; 299: 45-52.
 33. Saito Y, Okumura Y, Nagashima K, et al. Impact of the Fibrosis-4 Index on Risk Stratification of Cardiovascular Events and Mortality in Patients with Atrial Fibrillation: Findings from a Japanese Multicenter Registry, *J Clin Med*. 2020; 9.
 34. Simon TG, Corey KE, Cannon CP, et al. The nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) fibrosis score, cardiovascular risk stratification and a strategy for secondary prevention with ezetimibe, *Int J Cardiol*. 2018; 270: 245-252.
 35. Markova AA, Deterding K, Port K, et al. Liver stiffness across different chronic liver disease under therapy with statin in a real life cohort, *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020.
 36. Islam, MM, Poly, TN, Walther, BA, et al., Statin Use and the Risk of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis of Observational Studies, *Cancers (Basel)*. 2020; 12.
 37. Bosch J, Gracia-Sancho J, Abraldes JG. Cirrhosis as new indication for statins, *Gut*. 2020; 69: 953-962.
 38. Del Ben M, Baratta F, Polimeni L, et al. Underprescription of statins in patients with non-alcoholic fatty liver disease, *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017; 27: 161-167.
 39. Pastori, D, Polimeni, L, Baratta, F, et al. The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease, *Dig Liver Dis*. 2015; 47: 4-11.