

# BOALA FICATULUI GRAS NONALCOOLIC ASOCIATĂ CU SINDROMUL METABOLIC, FACTOR DE RISC MAJOR PENTRU BOALA ATEROSCLEROTICĂ

*Non-alcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome, major risk factor for atherosclerotic disease*

Mirela Cleopatra TOMESCU, Diana Aurora BORDEJEVIC, Ioana Mihaela CÎTU

*Clinica de Cardiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara*

## INTRODUCERE

Boala ficatului gras nonalcoolic (BFGNA) reprezintă un capitol vast al patologiei hepatice în practica medicală (1, 2). Prevalența sa în populația generală este de aproximativ 10-30%, fiind mai mare în țările dezvoltate și în cele în curs de dezvoltare (3). S-a demonstrat asocierea BFGNA cu rezistența la insulină și sindromul metabolic. O posibilă explicație a acestei asocieri ar fi faptul că cei cu BFGNA prezintă adeseori anomalii ale metabolismului glucidic și sunt supraponderali sau obezi și hipertensivi (4). Alte mecanisme care ar explica această asociere sunt stresul oxidativ crescut, profilul alterat al adipokinelor și o stare de hipercoagulabilitate (5). Totuși, semnificația clinică și epidemiologică a BFGNA nu este pe deplin elucidată. Faptul că BFGNA se asociază cu factorii de risc cardiovascular tradiționali (hipertensiune arterială, dislipidemie, obezitate, sedentarism, rezistență la insulină, disfuncție endotelială și inflamație) a plasat pacienții cu BFGNA într-o categorie de risc crescut pentru evenimente cardiovasculare. În sprijinul acestei afirmații vine faptul că o serie de studii au arătat o prevalență crescută a unor markeri surogat la pacienții cu BFGNA, cum ar fi ateromatoza subclinică (6), plăcile ateromatoase carotidiene (7), infarctul miocardic acut sau accidentul vascular cerebral (5). Severitatea leziunilor coronariene constatate angiografic este de asemenea mai mare la pacienții cu BFGNA (8).

De fapt, bolile cardiovasculare reprezintă principala cauză de deces a acestor pacienți. Nu este însă clar dacă

BFGNA este marker sau factor de risc independent pentru bolile cardiovasculare aterosclerotice (9).

## MARKERI AI ATEROSCLEROZEI SUBCLINICE

Pacienții cu BFGNA, atât adulți, cât și copii, îndeplinesc criteriile de diagnostic ale sindromului metabolic (obezitate abdominală, hipertensiune arterială, dislipidemie și disglucemie) și, ca atare, asociază numeroși factori de risc ai bolii cardiovasculare aterosclerotice (10). Dacă sunt comparați cu subiecți de control (fără steatoză hepatică), cei cu BFGNA prezintă alterarea vasodilatației mediate de flux (11) și îngroșarea intimei-medie (GIMT) carotidiene (12,13). Acești parametri sunt markeri dovediți pentru ateroscleroza subclinică și sunt independenți față de obezitate și alți factori de risc cardiovascular.

## LEZIUNI ATEROMATOASE CAROTIDIENE

Măsurarea GIMT carotidiană prin ultrasonografie vasculară reprezintă o metodă validată și acceptată pentru screening-ul bolii cardiovasculare aterosclerotice la subiecți asimptomatici (14).

O metaanaliză ce a cuprins șapte studii clinice, totalizând 3.497 de subiecți cu BFGNA diagnosticată prin ultrasonografie, a demonstrat o asociere puternică între GIMT carotidiană și prevalența crescută a plăcilor ateromatoase carotidiene. Unele studii au raportat o asociere

independentă dintre BFGNA și boala carotidiană aterosclerotică, dar puterea acestei asocieri a scăzut după ajustarea statistică pentru componentele sindromului metabolic. Severitatea leziunilor histologice hepatice se corelează însă independent cu creșterea GMT carotidiene, aceasta fiind în medie cu 13% mai mare la subiecții cu BFGNA comparativ cu subiecții martor (15).

Într-un studiu din 2006, indicele GMT carotidian a avut valorile cele mai mari la pacienții cu steatohepatită nonalcoolică, intermediare la cei cu steatoză simplă hepatică și cele mai mici la subiecții de control de aceeași vârstă și de același sex (16).

## **LEZIUNI ATEROMATOASE CORONARIENE**

Pacienții cu BFGNA demonstrată ultrasonografic au o prevalență mai mare a bolilor cardiovasculare clinic manifeste, în comparație cu subiecții de control (17). La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, prevalența bolii vasculare aterosclerotice coronariene, cerebrale și periferice a fost semnificativ mai mare cei cu BFGNA, indiferent de prezența factorilor de risc tradiționali, de componentele sindromului metabolic, de durata diabetului, de valorile glicemiei, de tratamentul cu statine, hipotensoare, antiagregante plachetare sau antidiabetice (18). Rezultate similare s-au constatat într-un alt studiu ce a înrolat adulți cu diabet zaharat de tip 1 (19).

Cardiopatia ischemică are o prevalență crescută la pacienții cu BFGNA demonstrată ultrasonografic (20). Angiografia coronariană a arătat că această categorie de pacienți prezintă leziuni coronariene mai severe, independent de prezența factorilor de risc cardiovascular tradiționali (21). Mai mult, studiile necroptice efectuate pe copii au arătat că prevalența bolii coronariene aterosclerotice a fost dublă la cei cu BFGNA (22).

Scorul de calciu al arterelor carotide, determinat prin tomografie computerizată, reprezintă o metoda sensibilă care demonstrează prezența și severitatea ateromatozei coronariene, permițând o cuantificare mai bună a riscului cardiovascular la subiecții asimptomatici (23). O serie de studii au arătat o creștere semnificativă a prevalenței bolii coronariene aterosclerotice în prezența BFGNA. Aceasta este în concordanță cu creșterea markerilor plasmatici ai stresului oxidativ și inflamației, datorate în parte disfuncției hepatice care determină o stare inflamatorie sistemică și o stare protrombotică (24,25). O serie de studii demonstrează asocierea independentă dintre BFG-

NA și cardiopatia ischemică confirmată angiografic, chiar și după ajustarea statistică pentru factorii de risc cardiovascular tradiționali și pentru componentele sindromului metabolic (26).

Rezultatele Framingham Heart Study nu au confirmat asocierea dintre steatoza hepatică demonstrată prin tomografie computerizată (TC) și boala cardiovasculară aterosclerotică clinic manifestă, dar au evidențiat asocieri semnificative între BFGNA și scorul de calciu carotidian (27).

## **FUNCȚIA CARDIACĂ**

Pacienții cu sindrom metabolic prezintă comparativ cu subiecții de control un index de masă a ventriculului stâng semnificativ mai mare, precum și o alterare a funcției cardiace diastolice. Acestea sunt efecte secundare ale rezistenței la insulină, obezității, hipertensiunii arteriale (28). Din păcate, doar câteva studii ecocardiografice au inclus și subiecți cu BFGNA, dar rezultatele referitoare la hipertrofia și disfuncția diastolică ventriculară stângă au fost similare cu cele constatate în prezența sindromului metabolic (29). Fallo a demonstrat o corelație puternică pozitivă între disfuncția diastolică și severitatea steatozei hepatice, singurii parametri independenți asociați cu BFGNA fiind disfuncția diastolică ventriculară și rezistența la insulină (30).

Un alt studiu a arătat că rezerva funcțională coronariană, determinată ecocardiografic, a fost semnificativ mai mică la subiecții cu BFGNA față de grupul martor, chiar și după efectuarea ajustărilor pentru obezitate, factorii de risc cardiovascular tradiționali și componentele sindromului metabolic. Fibroza hepatică demonstrată histologic a fost singurul factor independent predictiv pentru afectarea rezervei funcționale coronariene, care reflectă disfuncția endotelială coronariană (31).

Constatarea unei disfuncții cardiace subclinice (asimptomice) la pacienții cu BFGNA nu este surprinzătoare, dacă ne gândim la faptul că hipertrofia și disfuncția diastolică a ventriculului stâng sunt strâns corelate cu rezistența la insulină (32).

Disfuncția endotelială este recunoscută ca fiind cel mai precoce semn pentru detectarea aterosclerozei, atât la diabetici, cât și la nediabetici. S-a demonstrat că există o asociere independentă între alterarea vasodilatației mediate de flux și prezența BFGNA. De asemenea, disfuncția endotelială a fost mai severă la cei cu BFGNA comparativ cu cei cu steatoză hepatică simplă, confirmând posibilitatea corelării riscului cardiovascular cu severitatea BFGNA (11). Pentru a explica cauzele disfuncției

cardiace subclinice la pacienții cu BFGNA, au fost evaluate efectele steatozei hepatice asupra metabolismului cardiac (33). S-a constatat o corelație pozitivă între gradul steatozei hepatice și rezistența la insulină a miocardului. Cu cât steatoza hepatică a fost mai severă, cu atât rezistența la insulină a întregului organism a fost mai mare, fiind asociată cu reducerea ratei miocardice de preluare și extracție a glucozei, cu scăderea rezervei funcționale coronariene și cu creșterea nivelurilor plasmatice ai markerilor de inflamație și ai moleculelor de adeziune vasculară. După ajustarea pentru rezistența la insulină, grăsimea viscerală și alte variabile, doar steatoza hepatică a rămas semnificativ corelată cu alterarea metabolismului miocardic (34). Aceste anomalii în metabolismul miocardic la subiecții cu steatoză hepatică preced remodelarea cardiacă funcțională și structurală care duce la hipertrofie și disfuncție diastolică a ventriculului stâng. Factorul declanșator pare a fi rezistența la insulină sistemică și hepatică, ceea ce duce la hiperinsulinemie și creșterea acizilor grași liberi, la rezistența la insulină a miocardului. Metabolismul cardiomiocitelor devine ineficient energetic, se trece de la glicoliză la lipoliză, producându-se mai puțin ATP. Stresul la care este supus miocardul determină disfuncție cardiacă, cu activarea mecanismelor de remodelare adaptative și apariția leziunilor miocardice. Excesul de acizi grași liberi induce lipotoxicitate cardiacă, determinând acumulare intracelulară de lipide și depășind capacitatea oxidativă a celulelor miocardice. Stresul oxidativ crescut are drept consecințe apoptoza și disfuncția cardiacă (33).

## RISCU DE INFARCT MIOCARDIC ACUT ȘI DE ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL

Într-o metaanaliză efectuată de Lu (35), s-a constatat că BFGNA dublează riscul de evenimente cardiovasculare majore. După ajustarea pentru vârstă, sex, durata și controlul diabetului zaharat, fumat, dislipidemie și medicația urmată, riscul relativ a scăzut la 1,5 dar a rămas semnificativ statistic ( $P < 0,001$ ). Majoritatea subiecților cu BFGNA fiind asimptomatici, se recomandă o evaluare atentă a riscului lor cardiovascular.

Și alte metaanalize efectuate în ultimii ani atrag atenția asupra faptului că persoanele cu BFGNA au un risc crescut de a dezvolta infarct miocardic acut sau accident vascular cerebral, riscul lor cardiovascular apropiindu-se de cel al pacienților cu diabet zaharat de tip 2 (18).

După cum demonstrează o metaanaliză publicată în 2016 (36), ce a cuprins 86 de studii efectuate în 22 de state, pacienții cu BFGNA au o prevalență crescută a co-

morbidităților asociate, cum ar fi obezitatea (51%), diabetul zaharat de tip 2 (22%), hipertensiunea arterială (39%). Acest fapt explică riscul cardiovascular crescut la această categorie de pacienți.

Analiza longitudinală a peste 120.000 de subiecți adulți cu diagnostic confirmat de BFGNA, provenind din patru state europene cuprinse în Rețeaua Europeană a Informației Medicale (REIM), a evaluat riscul de apariție a infarctului miocardic acut (IMA) sau accidentului vascular cerebral (AVC). Perioada medie de urmărire a fost de 2 ani. Riscul relativ a fost modest, de aproximativ 1,2. Valoarea predictivă a BFGNA pentru riscul de IMA sau AVC a fost mai mică comparativ cu a factorilor de risc clasici ai bolilor cardiovasculare, după ajustarea pentru prezența acestora (37).

Aceste rezultate sugerează faptul că riscul pacienților cu BFGNA trebuie evaluat sistematic, utilizând scorurile de risc uzuale, folosite pentru populația generală, dar cu atenție deosebită pentru depistarea diabetului zaharat încă nedagnosticat. Asocierea BFGNA cu diabetul zaharat, hipertensiunea arterială sau dislipidemia crește riscul cardiovascular al pacientului, fără însă ca BFGNA să acționeze ca un potențator al riscului. Diagnosticul de BFGNA este util pentru stratificarea riscului afectării hepatice. De asemenea, justifică schimbarea stilului de viață, ceea ce va aduce beneficii nu numai în reducerea steatozei hepatice, dar și a greutății corporale. Aceasta din urmă va reduce factorii de risc ai IMA și AVC, inclusiv dislipidemia, valoarea tensiunii arteriale sistolice, diabetul zaharat de tip 2 (5).

## MORTALITATEA PRIN BOLI CARDIOVASCULARE

În general, studiile publicate arată că mortalitatea pacienților cu BFGNA este mai mare decât a populației generale, majoritatea deceselor datorându-se asocierii dintre bolile cardiovasculare și disfuncția hepatică. Amplasarea riscului de deces a fost diferită, în funcție de metoda de diagnosticare a afecțiunii hepatice.

Într-un studiu retrospectiv ce a cuprins 420 pacienți cu BFGNA diagnosticată prin biopsie hepatică, urmăriți pe o perioadă medie de 13 ani, decesele prin boli cardiovasculare au constituit cea mai frecventă cauză de deces (38). Ekstedt și colaboratorii au găsit un risc dublu de deces cardiovascular, pe o perioadă de 14 ani, la subiecții cu steatohepatita nonalcoolică față de populația generală.

Acest lucru nu este valabil și în cazul pacienților cu steatoză simplă (39,40).

În cazul BFGNA diagnosticate ultrasonografic, Hamaguchi a constatat că aceasta se asociază cu un risc crescut de evenimente cardiovasculare, independent de factorii de risc cardiometabolic, inclusiv de prezența sau absența diabetului zaharat de tip 2 (41).

**În concluzie**, datele publicate până în prezent sugerează că pacienții cu BFGNA prezintă mulți factori de risc cardiovascular și că decesele de cauză cardiovasculară sunt mai frecvente decât cele de cauză hepatică. BFGNA se asociază cu un risc crescut de evenimente cardiovasculare atât la diabetici cât și la nediaabetici. Nu se știe dacă ameliorarea BFGNA ar putea preveni sau încetini apariția sau agravarea bolilor cardiovasculare aterosclerotice. Valoarea prognostică a BFGNA în stratificarea riscului cardiovascular este încă controversată.

## BIBLIOGRAFIE

- Sporea I, Popescu A, Dumitrașcu D, Brisc C, Nedelcu L, Trifan A, Gheorghe L, Fierbințeanu Braticevici C. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Status Quo. *J Gastrointest Liver Dis*. 2018;27(4):439-448.
- Ferraioli G, Wong VW, Castera L, Berzigotti A, Sporea I, Dietrich CF, Choi BI, Wilson SR, Kudo M, Barr RG. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. *Ultrasound Med Biol*. 2018;44(12):2419-2440.
- Welsh JA, Karpen S, Vos MB. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988-1994 to 2007-2010. *Journal of Pediatrics*. 2013;162 (3):496-500.
- Hamaguchi M, Takeda N, Kojima T et al. Identification of individuals with non-alcoholic fatty liver disease by the diagnostic criteria for the metabolic syndrome. *World Journal of Gastroenterology*. 2012; 18 (13):1508-1516.
- Alexander M, Loomis A K, Van der Lei J, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident acute myocardial infarction and stroke: findings from matched cohort study of 18 million European adults. *BMJ*. 2019; 367:15367.
- Mellinger JL, Pencina KM, Massaro JM et al. Hepatic steatosis and cardiovascular disease outcomes: An analysis of the Framingham Heart Study. *J Hepatol*. 2015;63:470-6.
- Cai J, Zhang S, Huang W. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid atherosclerosis: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:7673-8.
- Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008;49:608-12.
- Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *New Engl J of Med*. 2010;363:1341-1350.
- Kotronen A, Yki-Järvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:27-38.
- Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;42:473-80.
- Kim HC, Kim D, Huh KB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid intima-media thickness according to the presence of metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2009;204:521-525.
- Dahmani M, Iurciuc S, Tomescu M. Early prevention: the correlation between arterial rigidity and cardiovascular risk in hypertensive patients and its social impact. *Social Research Reports* 2019;11(1):98-103.
- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459-467.
- Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: A systematic review. *J Hepatol* 2008;49:600-607.
- Goland S, Shimoni S, Zornitzki T et al. Cardiac abnormalities as a new manifestation of nonalcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:949-55.
- Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2016;65:589-600.
- Targher G, Bertolini L, Padovani R et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30:1212-1218.
- Targher G, Bertolini L, Padovani R et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *J Hepatol* 2010;53:713-818.
- Lin YC, Lo HM, Chen JD. Sonographic fatty liver, overweight and ischemic heart disease. *World J Gastroenterol* 2005;11:4838-4842.
- Mirbagheri SA, Rashidi A, Abdi S et al. Liver: an alarm for the heart? *Liver Int* 2007;27:891-894.
- Schwimmer JB, Deutsch R, Behling C, Lavine JE. Fatty liver as a determinant of atherosclerosis. *Hepatology* 2005;42:Suppl: 610A. abstract.
- Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2006;114:1761-1791.
- Chen CH, Nien CK, Yang CC, Yeh YH. Association between nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery calcification. *Dig Dis Sci* 2010;55:1752-1760.
- Akabame S, Hamaguchi M, Tomiyasu K, Tanaka M, Kobayashi-Takenaka Y, Nakano K, Oda Y, Yoshikawa T. Evaluation of vulnerable coronary plaques and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) by 64-detector multislice computed tomography (MSCT). *Circ J* 2008;72:618-625.
- Acikel M, Sunay S, Koplay M, Gundogdu F, Karakelleoglu S. Evaluation of ultrasonographic fatty liver and severity of coronary atherosclerosis, and obesity in patients undergoing coronary angiography. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009;9: 273-279.
- Mellinger JL, Pencina KM, Mas JM et al. Hepatic steatosis and cardiovascular disease outcomes: An analysis of the Framingham Heart Study. *J Hepatol*. 2015; 63(2):470-476.
- Ferrara LA, Cardoni O, Mancini M, Zanchetti A. Metabolic syndrome and left ventricular hypertrophy in a general population. Results from the Gubbio Study. *J Human Hypertens* 2007;21:795-801.
- Fotbolcu H, Yakar T, Duman D, Karaahmet T. Impairment of the left ventricular systolic and diastolic function in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Cardiol J* 2010;17:457-463.
- Fallo F, Dalla PA, Sonino N et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:646-653.
- Yilmaz Y, Kurt R, Yonal O et al. Coronary flow reserve is impaired in patients with nonalcoholic fatty liver disease: Association with liver fibrosis. *Atherosclerosis* 2010;211:182-186.
- Witteles RM, Fowler MB. Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanisms, and treatment options. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:93-102.
- Perseghin G, Lattuada G, De CF et al. Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver. *Hepatology* 2008;47:51-58.
- Lautamaki R, Borra R, Iozzo P. Liver steatosis coexists with myocardial insulin resistance and coronary dysfunction in patients

- with type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;291:E282-E290.
35. Lu H, Hong Liu H, Fang H et al. Independent Association between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Endocrinology* 2013;ID 124958:1-7.
36. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Metaanalytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84.
37. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008;336:1475-82.
38. Dunn W, Xu R, Wingard DL, Rogers C et al. Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a populationbased cohort study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2263-2271.
39. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865-73.
40. Söderberg C, Stål P, Askling J et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010;51:595-602.
41. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol* 2007;13:1579-84.