

FICATUL GRAS NONALCOOLIC ȘI RISCUL CARDIOVASCULAR LA POPULAȚIA TÂNĂRĂ

Non-alcoholic fatty liver and cardiovascular risk in the young population

Ion ROGOVEANU

Clinica I Medicală – Gastroenterologie, UMF, Craiova

EVALUAREA RISCULUI CARDIOVASCULAR LA PACIENȚII CU FICAT GRAS NONALCOOLIC

Riscul cardiovascular global estimează posibilitatea apariției unui eveniment coronarian sau cerebrovascular acut fatal sau nonfatal pe o perioadă de 5 sau 10 ani. Pentru evaluarea acestuia se pot utiliza mai multe tipuri de scoruri de risc, cele mai importante fiind SCORE (utilizat în Europa) și Framingham (utilizat în SUA) [1].

SCORE estimează riscul unui eveniment cardiovascular fatal pe o perioadă de 10 ani [2]. Factorii de risc pe care îi ia în considerare sunt următorii: sex, vârstă, statutul de fumător/nefumător, valorile colesterolului total și valorile tensiunii arteriale sistolice. Există trei grile SCORE: pentru calcularea riscului absolut la cei din țări cu risc cardiovascular crescut (printre care se află și România), pentru calcularea riscului absolut la cei din țări cu risc cardiovascular scăzut și pentru calcularea riscului relativ la cei cu vârste sub 40 de ani.

Scorul Framingham, spre deosebire de SCORE, apreciază nu numai riscul de evenimente fatale, ci și de evenimente nonfatale.

Parametrii scorului Framingham sunt: sexul, vârsta, statutul de fumător/nefumător, valorile colesterolului total, valorile HDL-C, valorile tensiunii arteriale sistolice, statutul de diabetic/nondiabetic. În plus, scorul Framingham a fost validat ca predictor al bolii cardiovasculare în boala ficatului gras nonalcoolic și este utilizat pentru a

stratifica riscul persoanelor și a ghida tratamentul factorilor de risc la acești pacienți [3].

DATE EPIDEMIOLOGICE

Bolile cardiovasculare (BCV) și ficatul gras nonalcoolic (NAFLD) se află într-o relație strânsă în care una dintre condiții o poate potența pe cealaltă. La pacienții cu NAFLD, principala cauză de mortalitate o reprezintă bolile cardiovasculare. Studii recente care au urmărit subiecții cu ficat gras nonalcoolic, la care s-a constatat creșterea nivelului alaninaminotransferazei (ALT) sau gama-glutamiltanspeptidazei (GGT), au evidențiat că aceștia au mortalitate cardiovasculară mai ridicată [4].

O metaanaliză a 16 studii, cu o perioadă de urmărire medie de 7 ani, a evidențiat la pacienții cu NAFLD un risc 64 ori mai mare comparativ cu subiecții fără NAFLD pentru evenimente cardiovasculare fatale sau nonfatale ca: infarct miocardic, AVC, angină pectorală sau revascularizare miocardică [5]. S-a demonstrat, de asemenea, că NAFLD este asociat frecvent cu ateromatoza carotidiană exprimată prin creșterea complexului intimă-medie [6].

Datele din studiul Framingham au evidențiat faptul că NAFLD este asociat cu prezența unor factori de risc pentru BCV, cum ar fi HTA și diabetul zaharat tip 2 [3].

Existența unora dintre componentele sindromului metabolic (obezitate, HTA, diabet zaharat, rezistența la insulină, dislipidemie) la pacienții cu NAFLD poate explica, de asemenea, morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară crescută [7].

MECANISME FIZIOPATOLOGICE ALE RELAȚIEI ÎNTRE FICATUL GRAS NONALCOOLIC ȘI BOALA CARDIOVASCULARĂ

Progresia aterosclerozei la pacienții cu ficat gras este în corelație directă cu predispoziția genetică, rezistența la insulină, inflamația cronică, stresul oxidativ, reducerea nivelului de adiponectină și dezechilibrul dintre factorii pro și anticoagulanți [8].

Inflamația și stresul oxidativ

Ficatul are un rol major în procesul inflamației sistemice prin producerea de markeri inflamatori, citokine și chemokine care determină evenimente cardiovasculare prin diferite mecanisme: disfuncția endotelială, accelerarea formării plăcii de aterom, alterarea tonusului vascular și a coagulării. Dintre markerii implicați atât în NAFLD, cât și în afectarea cardiovasculară sunt de menționat: factorul necrotic tumoral (TNF)-alfa, interleukina (IL)-6, molecula de adeziune intercelulară solubilă (sICAM)-1, proteina C reactivă [9].

O dovadă în sensul celor menționate a fost furnizată de studiul CANTOS, în care s-a administrat cankinumab la pacienții cu infarct miocardic în antecedente și niveluri crescute de proteină C înalt sensibilă. S-a dovedit un efect favorabil al cankinumab, un anticorp monoclonal care acționează la nivelul IL-1 beta și cu un rol în patogenza NAFLD în diferite modele animale, în reducerea evenimentelor cardiovasculare, efect independent de reducerea dislipidemiei [10].

S-a dovedit, de asemenea, că stresul oxidativ, care exprimă dezechilibrul dintre radicalii liberi și antioxidanți, prezent la pacienții cu NAFLD, acționează ca un trigger pentru disfuncția endotelială, ducând la formarea și depozitarea LDL oxidat subintimal și, în felul acesta, crescând morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară [9,11].

Rezistența la insulină și obezitatea viscerală

Rezistența la insulină este definită ca un răspuns anormal al celulelor la insulină și este unul din principalii factori asociați atât cu inițierea și progresia NAFLD, cât și în procesul evolutiv aterosclerotic [9].

Țesutul adipos visceral, considerat un organ endocrin activ, secretă citokine pro-inflamatorii, adipokine și hormoni care potențează inflamația și rezistența la insulină [12].

La pacienții cu NAFLD s-au evidențiat niveluri scăzute de adiponectină și crescute de leptină, resistină și visfatină, care prin efectul lor pro-inflamator cresc riscul pentru afectare cardiovasculară [9,12].

Dislipidemia

Pacienții cu NAFLD au un profil lipidic aterogen, cu creșterea nivelului trigliceridelor, a LDL-colesterolului și a apolipoproteinei B100 și scăderea nivelului HDL-colesterolului ceea ce duce la o creștere importantă a riscului cardiovascular. La acestea se adaugă nivelul crescut de factori procoagulanți cum ar fi fibrinogenul, factorul de creștere tumorală, inhibitorul activării plasminogenului (PAI)-1, toți acești factori determinând inițierea și accelerarea aterosclerozei [13].

De asemenea, endotoxemia metabolică determinată de expunerea la lipopolizaharide poate declanșa procesul inflamației, a disfuncției endoteliale, oxidării LDL-colesterolului și trombogenezei. Toate aceste efecte accentuează riscul afectării cardiovasculare, determinând formarea și ruperea plăcii de aterom [14].

FICATUL GRAS ȘI ATEROSCLEROZA

Asocierea între ficatul gras nonalcoolic și ateroscleroză, principala cauză de boală coronariană, a fost demonstrată într-o serie de studii care au abordat diferite metode de evaluare: grosimea intimă medie carotidiană, scorul de calciu coronarian, rigiditatea arterială, vasodilatația mediată de flux.

O metaanaliză a 7 studii cuprinzând 3.497 de subiecți (1.427 pacienți și 2.070 subiecți de control) a demonstrat o asociere între ficatul gras nonalcoolic și grosimea intimă-medie carotidiană (GIM). A fost estimată o creștere medie cu 13% a GIM la pacienții cu NAFLD [13,14].

Scorul de calciu coronarian, predictor al evenimentelor coronariene la subiecții asimptomatici, s-a asociat, de asemenea, cu boala hepatică nonalcoolică, independent de factorii de risc tradiționali ai aterosclerozei [15].

Disfuncția endotelială indicată prin vasodilatația mediată de flux (FMD) este prezentă la pacienții cu NAFLD și este asociată cu un risc crescut de sindrom coronarian acut și accident vascular cerebral ischemic [16].

FICATUL GRAS ȘI AFECTAREA CARDIACĂ STRUCTURALĂ

Cercetările efectuate în acest domeniu [17] au arătat ca pacienții cu boală hepatică nonalcoolică prezintă o creștere a masei ventriculului stâng, un volum tele-diastolic al ventriculului stâng mai mare și o creștere a grosimii relative a acestuia. În

plus, este confirmat faptul ca pacienții cu boală hepatică nonalcoolică prezintă o relaxare diastolică precoce redusă (e' tissue velocity), un raport E/A redus și presiuni de umplere ale ventriculului stâng crescute (raportul E/e') acestea indicând prezența disfuncției diastolice subclinice subiacente [18]. Mai mult decât atât, utilizând tehnicile speckle-tracking s-a constatat ca pacienții cu boală hepatică nonalcoolică au o funcție sistolică longitudinală a ventriculului stâng redusă, în ciuda faptului ca au o fracție de ejeție normală [19]. Strain-ul miocardic este un predictor important al morbidității și mortalității, prin urmare identificarea disfuncției subclinice a ventriculului stâng prin aceste metode poate ajuta la identificarea pacienților cu boală hepatică nonalcoolică cu risc cardiovascular crescut [18-20].

De asemenea, s-a constatat că între boala hepatică nonalcoolică și volumul atriului stâng există o asociere independentă, chiar și atunci când au fost făcute ajustări pentru factorii de risc tradiționali, inclusiv obezitatea.

Volumul atriului stâng este un indicator al severității disfuncției diastolice a ventriculului stâng, iar dimensiunea atriului stâng s-a dovedit a fi un predictor puternic al evenimentelor cardiovasculare în anumite afecțiuni precum infarctul miocardic, stenoza aortică severă, insuficiența cardiacă cronică [19].

S-a demonstrat de asemenea că disfuncția ventriculului drept este comună la pacienții cu boală hepatică nonalcoolică la care, deși parametrii ecocardiografici convenționali, precum TAPSE (excursia sistolică a planului inelului tricuspidian), au valoare normală, strain-ul longitudinal global al ventriculului drept este semnificativ [21].

FICATUL GRAS ȘI RISCUL ARITMIC

Pacienții cu ficat gras nonalcoolic prezintă un risc crescut pentru aritmii cardiace, în special fibrilație atrială și aritmii ventriculare [22].

Într-un studiu care a inclus 958 subiecți urmăriți în medie 16,3 ani, dintre care 249 cu NAFLD 14,9% dintre aceștia au avut episoade de fibrilație atrială, în timp ce doar 7,9% dintre cei fără NAFLD au prezentat FA în timpul urmăririi (p = 0,001) [23].

Un alt studiu a demonstrat asocierea ficatului gras nonalcoolic cu alungirea intervalului QT, indiferent de prezența sau absența diabetului. De asemenea, la pacienți cu diabet zaharat tip 2, prezența ficatului gras nonal-

coolic s-a asociat cu o prevalență crescută a aritmiilor ventriculare la monitorizarea Holter [24].

CONCLUZII

Ficatul gras nonalcoolic și bolile cardiovasculare au numeroși factori de risc comuni, în majoritate întâlniți clinic sub forma sindromului metabolic. NAFLD crește în mod independent riscul de ateroscleroză, boală cardiacă structurală și aritmii, crescând morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară.

BIBLIOGRAFIE

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ. 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.
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen ML, Löllgen H et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
3. Treeprasertsuk S, Leverage S, Adams LA, Lindor KD, St Sauver J, Angulo P. The Framingham risk score and heart disease in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2012;32(6):945-50.
4. Söderberg C, Stål P, Asking J, Glaumann H, Lindberg G, Marmur J, Hultcrantz R. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology*. 2010;51(2):595-602.
5. 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(3):589-600.
6. Ma J, Hwang SJ, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Chung RT, Benjamin EJ, Levy D, Fox CS, Long MT. Bi-directional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *J Hepatol*. 2017;66(2):390-7.
7. Stefan N, Fritsche A, Schick F, Häring HU. Phenotypes of prediabetes and stratification of cardiometabolic risk. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(9):789-98.
8. Zeb I, Li D, Budoff MJ, Katz R, Lloyd-Jones D, Agatston A, Blumenthal RS, Blaha MJ, Blankstein R, Carr J, Nasir K. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Incident Cardiac Events the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(16):1965-6.
9. Francque SM, van der Graaff D, Kwanten WJ. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. *J Hepatol*. 2016;65(2):425-43.
10. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-31.
11. Mirea AM, Tack CJ, Chavakis T, Joosten LAB, Toonen EJM. IL-1 Family Cytokine Pathways Underlying NAFLD: Towards New Treatment Strategies. *Trends Mol Med*. 2018;24(5):458-71.
12. Smekal A, Vaclavik J. Adipokines and cardiovascular disease: A comprehensive review. *Biomed Pap*. 2017;161(1):31-40.
13. Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: A systematic review. *J Hepatol*. 2008;49(4):600-7.
14. Kim HC, Kim DJ, Huh KB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid intima-media thickness according to the presence of metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2009;204(2):521-5.

15. Jaruvongvanich V, Wirunsawanya K, Sanguankeo A, Upala S. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2016;48(12):1410-7.
16. Colak Y, Senates E, Yesil A, Yilmaz Y, Ozturk O, Doganay L, Coskunpinar E, Kahraman OT, Mesci B, Ulasoglu C, Tuncer I. Assessment of endothelial function in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Endocrine.* 2013;43(1):100-7.
17. Fotbolcu H, Yakar T, Duman D, Karaahmet T, Tigen K, Cevik C, Kurtoglu U, Dindar I. Impairment of the left ventricular systolic and diastolic function in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Cardiol J.* 2010;17(5):457-63.
18. Fallo F, Dalla Pozza A, Sonino N, Lupia M, Tona F, Federspil G, Ermani M, Catena C, Soardo G, Di Piazza L, Bernardi S, Bertolotto M, Pinamonti B, Fabris B, Sechi LA. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19(9):646-53.
19. Vanwagner LB, Wilcox JE, Colangelo LA, Lloyd-Jones DM, Carr JJ, Lima JA, Lewis CE, Rinella ME, Shah SJ. Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: A population-based study. *Hepatology.* 2015;62(3):773-83.
20. Ersbøll M, Valeur N, Mogensen UM, Andersen MJ, Møller JE, Velazquez EJ, Hassager C, Søgaard P, Køber L. Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(23):2365-73.
21. Sunbul M, Kivrak T, Durmus E, Akin H, Aydin Y, Ergelen R, Yilmaz Y, Agirbasli M. Nonalcoholic Steatohepatitis Score is an Independent Predictor of Right Ventricular Dysfunction in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cardiovasc Ther.* 2015;33(5):294-9.
22. Mantovani A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Risk of Cardiac Arrhythmias: A New Aspect of the Liver-heart Axis. *J Clin Transl Hepatol.* 2017;5(2):134–141.
23. Käräjämäki AJ, Päätsi O-P, Savolainen M, Kesäniemi YA, Huikuri H, Ukkola O. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease as a Predictor of Atrial Fibrillation in Middle-Aged Population (OPERA Study). *PLoS One.* 2015;10(11):e0142937.
24. Mantovani A, Rigamonti A, Bonapace S, Bolzan B, Pernigo M, Morani G, Franceschini L, Bergamini C, Bertolini L, Valbusa F, Rigolon R, Pichiri I, Zoppini G, Bonora E, Violi F et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes referred for clinically indicated 24-hour holter monitoring. *Diabetes Care.* 2016;39(8):1416-23.