

Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Α.Κ. Παπαζαφειροπούλου
Α. Αγγελίδη
Α. Μελιδώνης

Περίληψη

Είναι γνωστό ότι η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) επηρεάζει σχεδόν το ένα τρίτο του παγκόσμιου πληθυσμού και συσχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο ανεξάρτητα από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου. Επιπλέον, συνδέεται με την παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη, τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και την παχυσαρκία. Η NAFLD χαρακτηρίζεται από έκτοπη συσσώρευση λίπους στο ήπαρ, χρόνια φλεγμονή, διαταραχή των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος, των λιπαρών οξέων και των λιποπρωτεϊνών, αυξημένη οξειδωτική καταπόνηση, υπερπηκτικότητα και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, που στο σύνολό τους επάγουν τη διεργασία της αθηροσκλήρωσης. Τα παραπάνω αποτελούν χαρακτηριστικά του λεγόμενου καρδιομεταβολικού φαινοτύπου που οδηγεί σε αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα στα άτομα με NAFLD.

Εισαγωγή

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) είναι ιδιαίτερα συχνή στις μέρες μας, καθώς ο επιπολασμός της εκτιμάται ότι είναι της τάξης του 20-33%¹. Καθώς η παθογένειά της είναι στενά συνδεδεμένη με την παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη, ο επιπολασμός της ακολουθεί τις αυξητικές τάσεις των ποσοστών της παχυσαρκίας και του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, με αποτέλεσμα ποσοστό της τάξεως του 95% των παχύσαρκων και 75% των διαβητικών ατόμων να πάσχει από NAFLD². Η NAFLD χαρακτηρίζεται από συσσώρευση λίπους στο ήπαρ, χρόνια φλεγμονή, διαταραχή των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος, των λιπαρών οξέων και των λιποπρωτεϊνών, αυξημένη οξειδωτική καταπόνηση, υπερπηκτικότητα και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, που στο σύνολό τους προάγουν τη διεργασία της αθηροσκλήρωσης. Τα παραπάνω αποτελούν χαρακτηριστικά του καρδιομεταβολικού φαινοτύπου που οδηγεί σε αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα στα άτομα με NAFLD³⁻⁶.

Ορισμός, διάγνωση, παράγοντες κινδύνου και επιπολασμός της NAFLD

Η NAFLD ορίζεται ως η συσσώρευση λίπους υπό τη μορφή τριγλυκεριδίων μέσα στο κυτταρόπλασμα των ηπατικών κυττάρων,

Α' Παθολογική Κλινική και Διαβητολογικό Κέντρο,
Τζάνειο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά

σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 5-10% του βάρους του ήπατος και εφόσον έχουν αποκλεισθεί άλλα αίτια ηπατικής νόσου και χωρίς να συνυπάρχει μεγάλη κατανάλωση οινοπνεύματος (>20 g/ημέρα στις γυναίκες και >40 g/ημέρα στους άνδρες)⁷. Η NAFLD είναι μια αργά εξελισσόμενη κατάσταση και περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα διαταραχών της ηπατικής βιολογίας, που κυμαίνονται από την απλή στεάτωση μέχρι την ίνωση, την κίρρωση και τελικά τον καρκίνο του ήπατος^{7,8}. Σε μερικούς ασθενείς με NAFLD, εκτός από την έκτοπη εναπόθεση λίπους, συνυπάρχει ίνωση και φλεγμονή των ηπατοκυττάρων, κατάσταση που είναι γνωστή ως μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (Nonalcoholic steatohepatitis, NASH). Η NASH αντιπροσωπεύει την πιο προχωρημένη μορφή της NAFLD στην οποία συνυπάρχει το «φλεγμονώδες» στοιχείο με στεάτωση και η οποία συνδέεται με μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας σε σύγκριση με τη NAFLD⁹. Επιδημιολογικά δεδομένα από τις ΗΠΑ δείχνουν ότι περίπου 6 εκατομμύρια άτομα παρουσιάζουν NASH από τα οποία 600.000 θα αναπτύξουν κίρρωση⁴. Φαίνεται, λοιπόν, ότι η NAFLD και η NASH αποτελούν την κυριότερη αιτία ηπατικής νόσου στις δυτικές κοινωνίες⁴.

Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με NAFLD δεν παρουσιάζει συμπτώματα ηπατικής νόσου (77% των ασθενών με NAFLD είναι ασυμπτωματικοί)^{10,11}. Η αύξηση των ηπατικών ενζύμων (τα επίπεδα των AST και ALT των ατόμων με NAFLD είναι 41 ± 22 και 56 ± 36 U/L, αντίστοιχα) αποτελεί την πιο κοινή και συχνά μοναδική εργαστηριακή διαταραχή, χωρίς να αποκλείονται και άλλες εργαστηριακές διαταραχές σε προχωρημένες μορφές NAFLD^{10,11}. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι σε 70% των ατόμων με NAFLD ανευρίσκονται φυσιολογικά επίπεδα ηπατικών ενζύμων. Τα επίπεδα της αλκαλικής φωσφατάσης πλάσματος είναι συνήθως 2-3 φορές υψηλότερα από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια στο 50% των ατόμων με NAFLD ενώ μεμονωμένη αύξησή της παρατηρείται σε ποσοστό μικρότερο του 4%^{10,11}, τα επίπεδα της γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάσης (γ-glutamyltransferase, γGT), τα επίπεδα της χολερυθρίνης και των λευκωμάτων πλάσματος συνήθως είναι φυσιολογικά, ενώ τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και ουρικού οξέος πλάσματος είναι αυξημένα. Αύξηση παρουσιάζει, επίσης, η φερωρίνη σε 50% των ατόμων με NAFLD^{10,11}.

Στη διάγνωση της NAFLD συμβάλλει ο υπερηχογραφικός έλεγχος του ήπατος, κατά τον οποίο παρατηρείται χαρακτηριστική αύξηση της ηπατικής

ηχογένειας (“bright liver”). Το υπερηχογράφημα του ήπατος παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα (περίπου 90%), ιδίως όταν το ποσοστό της λιπώδους διήθησης είναι μεγαλύτερο από 33%^{10,11}. Ωστόσο, τόσο το υπερηχογράφημα όσο και οι υπόλοιπες απεικονιστικές τεχνικές (αξονική και μαγνητική τομογραφία) δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον καθορισμό του ιστολογικού τύπου και τη σταδιοποίηση της NAFLD^{10,11}. Άλλες μη επεμβατικές μέθοδοι της NAFLD περιλαμβάνουν την τεχνική της ελαστογραφίας με υπερήχους (FibroScan). Τελικά, η διάγνωση της NAFLD και ο καθορισμός της βαρύτητάς της (στεάτωση, στεατοηπατίτιδα, κίρρωση) απαιτούν τη βιοψία του ήπατος^{10,11}. Η βιοψία του ήπατος πλεονεκτεί έναντι των απεικονιστικών μεθόδων, καθώς διαθέτει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, με μοναδικό μειονέκτημα ότι είναι επεμβατική μέθοδος^{12,13}.

Η NAFLD αποτελεί την πιο συχνή αιτία χρόνιας ηπατοπάθειας στις ΗΠΑ, με δεύτερη τη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C¹⁴⁻¹⁵. Στον γενικό πληθυσμό η συχνότητα της NAFLD είναι της τάξης του 15-25%, ενώ στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και στα παχύσαρκα άτομα προσεγγίζει το 70-90%^{10,11}. Στα άτομα με δυσλιπιδαιμία η συχνότητα της NAFLD κυμαίνεται από 20 έως 92%^{16,17}. Η NAFLD αποτελεί την κυριότερη αιτία ηπατικής διαταραχής στα παιδιά, γεγονός που συμβαδίζει με την παρατηρούμενη αύξηση της συχνότητας της παχυσαρκίας σε αυτόν τον παιδιατρικό πληθυσμό¹⁸.

Από το σύνολο των ασθενών με NAFLD, περίπου 3-5% έχει NASH από τους οποίους σε ποσοστό 10-20% θα αναπτυχθεί κίρρωση του ήπατος. Κατά τη στιγμή της βιοψίας του ήπατος, έως και το ένα τρίτο των ασθενών με NASH έχει προχωρημένη ηπατική ίνωση και ποσοστό 10-15% κίρρωση. NAFLD κατά κανόνα παρουσιάζουν τα άτομα που βρίσκονται μεταξύ της τέταρτης και της έκτης δεκαετίας της ζωής τους με τις γυναίκες, στις περισσότερες δυτικές μελέτες, να επηρεάζονται περισσότερο από τους άνδρες, αν και οι άνδρες συχνά παρουσιάζουν πιο προχωρημένη νόσο³.

Από παλαιά έχει αναγνωριστεί ότι η παχυσαρκία, και κυρίως η κεντρικού τύπου, αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση NAFLD και NASH^{18,19}. Μελέτες έδειξαν ότι ο επιπολασμός της NAFLD σχετίζεται θετικά με τον δείκτη μάζας σώματος (>25 kg/m²) και την περιμέτρο της μέσης^{18,19}. Ο επιπολασμός της NAFLD στα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο είναι σχεδόν τετραπλάσιος

συγκριτικά με τα άτομα χωρίς μεταβολικό σύνδρομο ενώ, αντίστροφα, ποσοστό της τάξης του 30% των ατόμων με NAFLD έχει και μεταβολικό σύνδρομο¹. Παρά το γεγονός ότι το μεταβολικό σύνδρομο συσχετίζεται με αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα²⁰, υπάρχουν ενδείξεις που συνδέουν την παρουσία NAFLD με αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα ανεξάρτητα από την παρουσία μεταβολικού συνδρόμου, αποδεικνύοντας ότι η NAFLD *per se* συμβάλλει στην επιτάχυνση της αθηροσκλήρωσης²¹. Τέλος, νεότερες μελέτες έχουν συνδέσει το μεταβολικό σύνδρομο, τον σακχαρώδη διαβήτη, τα καρδιαγγειακά συμβάματα και τη NAFLD με το είδος της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου είτε ανεξάρτητα είτε σε συσχέτιση μεταξύ τους²²⁻²⁴. Ωστόσο, η οντότητα του μεταβολικού συνδρόμου έχει αμφισβητηθεί τα τελευταία χρόνια από τη διαβητολογική κοινότητα²⁵⁻²⁸.

Καρδιαγγειακή νόσος και NAFLD

Τα υπάρχοντα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ καρδιαγγειακής νόσου και NAFLD³. Αρκετές μελέτες έδειξαν μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων της γGT, η οποία αποτελεί έμμεσο δείκτη παρουσίας NAFLD, και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας ακόμη και μετά από προσαρμογή για τους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και τον δείκτη μάζας σώματος²⁹⁻³¹. Η παραπάνω συσχέτιση επιβεβαιώθηκε από τα αποτελέσματα μίας μετα-ανάλυσης 10 μελετών που επιβεβαίωσαν την ύπαρξη ανεξάρτητης συσχέτισης μεταξύ των αυξημένων επιπέδων της γGT και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας³². Επίσης, τα επίπεδα της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (alanine aminotransferase, ALT), που αποτελεί δείκτη ηπατοκυτταρικής βλάβης, έχουν συσχετιστεί με αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα μετά από προσαρμογή για τους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου³³⁻³⁵.

Τη σχέση μεταξύ NAFLD και καρδιαγγειακής θνησιμότητας επιβεβαίωσαν τα αποτελέσματα μεγάλων προοπτικών μελετών, στις οποίες η διάγνωση της NAFLD έγινε με τη χρήση υπερήχων^{3,5}. Αξίζει να σημειωθούν τα αποτελέσματα προοπτικής μελέτης, σε 1.637 υγιή άτομα που υποβλήθηκαν σε ετήσιο προοιμιατικό έλεγχο, που έδειξε ότι ο επιπολασμός της NAFLD (η διάγνωση στηρίχθηκε στη χρήση υπερήχων) ήταν της τάξης του 19%. Μετά από 5 έτη παρακολούθησης, ποσοστό 5,2% των ατόμων με NAFLD παρουσίασε κάποιο καρ-

διαγγειακό σύμβαμα, έναντι ποσοστού 1% στην ομάδα των ατόμων χωρίς NAFLD ($P=0,001$), γεγονός που παρέχει ενδείξεις για την ύπαρξη συσχέτισης NAFLD και καρδιαγγειακής νόσου⁵. Παρομοίως, προοπτικές μελέτες, με μέση διάρκεια παρακολούθησης τα 24 έτη, σε μικρό ωστόσο δείγμα ασθενών, στους οποίους η διάγνωση της NAFLD έγινε με βιοψία ήπατος, έδειξαν σημαντικά υψηλότερη θνησιμότητα στα άτομα αυτά σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό⁶.

Νόσος των στεφανιαίων αρτηριών, καρδιακή λειτουργία και NAFLD

Είναι γνωστό ότι η ασβέστωση των στεφανιαίων αρτηριών (Coronary artery calcium, CAC) αποτελεί ευαίσθητη μέθοδο εκτίμησης της παρουσίας, καθώς και της έκτασης της αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων αρτηριών και ταυτόχρονα αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασυμπτωματικά άτομα³⁶. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι η ασβέστωση των στεφανιαίων αρτηριών συσχετίζεται σημαντικά με την παρουσία NAFLD³⁷⁻⁴⁰. Το παραπάνω εύρημα είναι σύμφωνο με δεδομένα που δείχνουν ότι οι ασθενείς με NAFLD έχουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα δεικτών οξειδωτικής καταπόνησης και φλεγμονής στο πλάσμα, τα οποία κυρίως προέρχονται από το ήπαρ και με τη σειρά τους συμβάλλουν στην πρόκληση συστηματικής φλεγμονής και προάγουσας τη θρόμβωση κατάσταση^{41,42}. Επιπλέον, στη μελέτη Study of Inherited Risk of Coronary Atherosclerosis (SIRCA), στην οποία συμμετείχαν 860 ασυμπτωματικά, μη διαβητικά άτομα, διαπιστώθηκε ότι η παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη (η οποία ενέχεται στην παθογένεια της NAFLD) αποτελούσε ισχυρό και ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα του CAC σκορ ακόμα και μετά από προσαρμογή για τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου, την παρουσία μεταβολικού συνδρόμου και των επιπέδων της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης⁴³.

Είναι γνωστό ότι τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο παρουσιάζουν αυξημένη μάζα αριστερής κοιλίας και διαστολική δυσλειτουργία ως αποτέλεσμα της επίδρασης της αντίστασης στην ινσουλίνη (που αποτελεί κοινή παθογενετική διαταραχή με τη NAFLD), της παχυσαρκίας και της αρτηριακής υπέρτασης στην καρδιακή δομή και λειτουργία^{44,45}. Παρομοίως, και οι έρευνες που ασχολήθηκαν με την επίδραση της NAFLD στην καρδιακή δομή, αν και είναι λίγες, έχουν δείξει παρόμοια

αποτελέσματα⁴⁶⁻⁴⁸. Μια μελέτη έδειξε την ύπαρξη ισχυρής θετικής συσχέτισης μεταξύ του βαθμού της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας και του ποσοστού λιπώδους διήθησης του ήπατος, με τη διαστολική δυσλειτουργία και την αντίσταση στην ινσουλίνη να αποτελούν τους μόνους ανεξάρτητους παράγοντες που σχετίζονται με την παρουσία NAFLD⁴⁷.

Ωστόσο, η μελέτη US Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III: 1988-94) έδειξε ότι η NAFLD δεν σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα από κάθε αιτία, καρδιαγγειακή νόσο, καρκίνο ή νόσο του ήπατος⁴⁸. Όμως, είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι η ίδια μελέτη έδειξε ότι η NAFLD σχετιζόταν ανεξάρτητα με την παρουσία καρδιαγγειακής νόσου, μετά από προσαρμογή για δημογραφικούς και καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου (σχετικός κίνδυνος: 1,23, 95% όρια αξιοπιστίας: 1,04-1,44) με μέση διάρκεια παρακολούθησης τα 14 έτη⁴⁹.

Σε διαβητικά άτομα η NAFLD σχετίζεται ισχυρά με την παρουσία καρδιαγγειακής νόσου. Σε μια μελέτη, σε 2.839 διαβητικά άτομα, βρέθηκε ότι ο επιπολασμός της NAFLD ήταν 69,5%. Στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι τα άτομα με NAFLD παρουσίαζαν συχνότερα νόσο των στεφανιαίων αρτηριών (26,6 έναντι 18,3%), αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (20,0 έναντι 13,3%) και περιφερική αγγειακή νόσο (15,4 έναντι 10,0%) σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς NAFLD⁵⁰. Όμοια, η μελέτη Valpolicella Heart Diabetes Study, σε σύνολο 2.103 ατόμων με διαβήτη τύπου 2 και διάρκεια παρακολούθησης τα 5 έτη, έδειξε ότι η NAFLD σχετιζόταν με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (σχετικός κίνδυνος: 1,4, 95% όρια αξιοπιστίας: 1,4-2,1) μετά από προσαρμογή για παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου⁵¹.

Νόσος των καρωτίδων, ενδοθήλιο και NAFLD

Η μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας (carotid intima-media thickness, CIMT) αποτελεί προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακής νόσου σε ασυμπτωματικούς ασθενείς⁵². Οι υπάρχουσες μελέτες έχουν συσχετίσει τη NAFLD με την παρουσία καρωτιδικής νόσου, αν και ορισμένοι συγγραφείς έδειξαν ασθενέστερη συσχέτιση μετά από προσαρμογή για την παρουσία μεταβολικού συνδρόμου⁵³⁻⁵⁵. Μάλιστα, η σοβαρότητα των ιστολογικών αλλοιώσεων της NAFLD φαίνεται να συσχετίζεται ανεξάρτητα με το

CIMT⁵⁵. Μια μετα-ανάλυση επτά μελετών (σε σύνολο 3.497 ατόμων) έδειξε μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ της NAFLD και του CIMT, δείχνοντας αύξηση του CIMT της τάξης του 13% στα άτομα με NAFLD σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου⁵⁶. Ωστόσο, δύο μεταγενέστερες μελέτες, οι οποίες δεν περιλαμβάνονταν στη μετα-ανάλυση, δεν έδειξαν κάποια συσχέτιση μεταξύ NAFLD και αυξημένου CIMT^{57,58}. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι στις μελέτες αυτές συμμετείχαν διαβητικά άτομα και, ως γνωστόν, καθώς ο διαβήτης θεωρείται ισοδύναμο της νόσου των στεφανιαίων αρτηριών, ενδέχεται να έχει καλύψει τη σχέση μεταξύ NAFLD και καρωτιδικής νόσου.

Η διαταραχή της λειτουργίας του ενδοθηλίου αποτελεί πρώιμο δείκτη της ανάπτυξης και εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης. Μελέτες, τόσο σε διαβητικά όσο και σε μη διαβητικά άτομα, έδειξαν την ύπαρξη μιας αρνητικής συσχέτισης μεταξύ της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής (endothelium-dependent flow-mediated dilation, FMD) και της NAFLD⁵⁹. Επιπλέον, χαμηλότερες τιμές FMD παρατηρήθηκαν σε άτομα με NASH σε σύγκριση με άτομα με απλή στεάτωση, επιβεβαιώνοντας τη διαβάθμιση του καρδιαγγειακού κινδύνου ανάλογα με τη σοβαρότητα της NAFLD⁵⁹.

Εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου στα άτομα με NAFLD

Καθώς οι κλασικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου είναι συχνά παρόντες στα άτομα με NAFLD, έγινε προσπάθεια εφαρμογής των μοντέλων πρόβλεψης του καρδιαγγειακού κινδύνου στα άτομα με NAFLD. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών έδειξαν ότι η παρουσία της NAFLD συσχετίζεται με αυξημένη βαθμονόμηση καρδιαγγειακού κινδύνου⁵⁹⁻⁶¹. Σε μελέτη στην οποία υπολογίστηκε ο δεκαετής κίνδυνος καρδιαγγειακού επεισοδίου σε 52 ασθενείς με NAFLD, με τη χρήση του Framingham risk score (FRS), βρέθηκε ότι αυτός ήταν υψηλότερος σε σύγκριση με τον αντίστοιχο κίνδυνο στην ομάδα ελέγχου, την οποία αποτελούσαν 28 άτομα χωρίς μεταβολική νόσο. Η ίδια μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς με NAFLD παρουσίαζαν διαταραχή της FMD στη βραχιόνια αρτηρία, επιβεβαιώνοντας την παρουσία διαταραχής της λειτουργίας του ενδοθηλίου στους ασθενείς με NAFLD⁵⁹. Σε άλλη μελέτη βρέθηκε ότι ασθενείς με υψηλά επίπεδα ALT, απουσία ιογενούς ηπατίτιδας ή κατάχρησης αλκοόλ, παρου-

σίαζαν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο με βάση το FRS σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογικές τιμές ALT. Μάλιστα οι γυναίκες παρουσίαζαν υψηλότερο κίνδυνο (σχετικός κίνδυνος: 2,14, 95% όρια αξιοπιστίας: 1,5-3,0) σε σύγκριση με τους άνδρες (σχετικός κίνδυνος: 1,28, 95% όρια αξιοπιστίας: 1,07-1,5)⁶⁰.

Σχετικά πρόσφατα, βρέθηκε μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της σοβαρότητας της ιστολογικής βλάβης της NAFLD και της εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου με τη χρήση τόσο του QRISK2 όσο και του FRS, ανεξάρτητα από την παρουσία άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως είναι οι διαταραχές των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος και της παχυσαρκίας⁶². Ωστόσο, ορισμένα χαρακτηριστικά της NAFLD, όπως είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη, η παχυσαρκία και τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων πλάσματος, τα οποία σχετίζονται επίσης με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, δεν συμπεριλαμβάνονται στα μοντέλα εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου. Πράγματι, το FRS έχει βρεθεί ότι υποεκτιμά τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου στα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο⁶³, στα οποία η παρουσία NAFLD είναι ιδιαίτερα συχνή όπως αναφέρθηκε παραπάνω.

Γίνεται, λοιπόν, κατανοητό ότι οι υπάρχουσες μελέτες αν και δείχνουν ότι η προσθήκη της NAFLD στις κλίμακες βαθμονόμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου ενδέχεται να αυξάνει την προβλεπτική τους ικανότητα, ωστόσο δεν επαρκούν για να τεκμηριώσουν την εκδοχή αυτή. Απαιτούνται ευρείας κλίμακας προοπτικές κλινικές μελέτες, σε μεγάλο πληθυσμό ασθενών, προκειμένου να αποδειχθεί η πιθανότητα ενίσχυσης της προγνωστικής ικανότητας των κλιμάκων βαθμονόμησης με την προσθήκη της NAFLD.

Παθογένεια της καρδιαγγειακής νόσου στη NAFLD

Η αντίσταση στην ινσουλίνη φαίνεται πως κατέχει κυρίαρχο ρόλο στην παθογένεια της καρδιαγγειακής νόσου στη NAFLD⁶⁴, κυρίως μέσω των δυσμενών μεταβολικών επιδράσεων στα επίπεδα της γλυκόζης και των λιπαρών οξέων πλάσματος, καθώς και τον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών. Η χρόνια φλεγμονή, με τη σειρά της, επηρεάζει τη λειτουργία του ήπατος, όπως φαίνεται από την αύξηση των φλεγμονωδών κυτταροκινών [C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, IL-6, παράγοντας

νέκρωσης των όγκων (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)]. Οι παράγοντες αυτοί δεν επιταχύνουν απλά τη διαταραχή της λειτουργίας του ήπατος, αλλά επιδρούν και στους παράγοντες πήξης και τον ινωδολυτικό μηχανισμό, με τελικό αποτέλεσμα την προαγωγή της διαδικασίας της αθηροσκλήρωσης^{65,66}. Η υπόθεση του παραπάνω μηχανισμού για την παθογένεια της καρδιαγγειακής νόσου στη NAFLD στηρίζεται στη συσχέτιση των επιπέδων των φλεγμονωδών κυτταροκινών (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, IL-6, TNF- α) και παραγόντων πήξης με τη σοβαρότητα των διαταραχών της NAFLD (Σχ. 1).

Ως γνωστόν, η υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, η οποία παράγεται κυρίως στο ήπαρ και είναι ένας δείκτης φλεγμονής, αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακών συμβάντων⁶⁷. Ομοίως, το ινωδογόνο και ο αναστολέας του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) παράγονται στο ήπαρ, είναι ενεργοποιητές του συστήματος της πήξης και προάγουν την αθηροσκλήρωση. Μελέτη στην οποία πραγματοποιήθηκαν βιοψίες ήπατος, έδειξε σημαντικά υψηλότερα επίπεδα της υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, του ινωδογόνου και του PAI-1 σε ασθενείς με NASH σε σύγκριση με τους μάρτυρες και μάλιστα η αύξηση των επιπέδων τους ακολουθούσε τη βαρύτητα της NASH⁶⁸. Παρόμοια συσχέτιση βρέθηκε για τα επίπεδα της IL-6 και του TNF- α σε ασθενείς με NASH⁶⁹. Φαίνεται, λοιπόν, ότι παράγοντες που εκκρίνονται από το ήπαρ στα πλαίσια της NASH κατέχουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της συστηματικής φλεγμονής και της αθηροσκλήρωσης.

Τέλος, η NAFLD χαρακτηρίζεται από ένα αθηρωματογόνο προφίλ λιπιδίων, που αποτελείται από υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων πλάσματος, χαμηλά επίπεδα λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας



Σχήμα 1. Παθογένεια της καρδιαγγειακής νόσου στη NAFLD.

σε χοληστερόλη [high-density lipoprotein (HDL) cholesterol], υψηλά επίπεδα των μικρών, πυκνών μορίων λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας σε χοληστερόλη [low-density lipoprotein (LDL) cholesterol], υψηλά επίπεδα της λιποπρωτεΐνης πολύ χαμηλής πυκνότητας σε χοληστερόλη [very low-density lipoprotein (VLDL) cholesterol] και υψηλά επίπεδα της απολιποπρωτεΐνης Β100. Όπως είναι γνωστό, το προφίλ αυτό της αθηρογόνου δυσλιπιδαιμίας συνδέεται έντονα με δυσμενείς καρδιαγγειακές εκβάσεις⁷⁰.

Συμπεράσματα

Τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα τεκμηριώνουν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ NAFLD και αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου με κύριους παθογενετικούς μηχανισμούς την αντίσταση στην ινσουλίνη και την υποκλινική φλεγμονή. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι η παρουσία NAFLD θα μπορούσε να συμβάλει στην καλύτερη εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου με τη χρήση των υπαρχόντων συστημάτων βαθμονόμησης. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να τεκμηριώσουν την ύπαρξη της σχέσης αυτής.

Abstract

Papazafiroπούλου ΑΚ, Αγγελίδι Α, Μελιδονίς Α. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease. *Hellenic Diabetol Chron* 2014; 2: 90-97.

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) affects up to a third of the population worldwide and may confer increased cardiometabolic risk with consequent adverse cardiovascular outcomes independent of traditional cardiovascular risk factors. It is characterized by insulin resistance and is strongly associated with type 2 diabetes and obesity. Non-alcoholic fatty liver disease is a marker of pathological ectopic fat accumulation combined with a low-grade chronic inflammatory state. This results in abnormal glucose, fatty acid and lipoprotein metabolism, increased oxidative stress, hypercoagulability, endothelial dysfunction, all leading to the progression of atherosclerosis. This results to a dysfunctional cardiometabolic phenotype leading to excess cardiovascular mortality in subjects with NAFLD.

Βιβλιογραφία

1. *Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al.* Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40: 1387-95.

2. *Byrne CD, Olufadi R, Bruce KD, et al.* Metabolic disturbances in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci (Lond)* 2009; 116: 539-64.
3. *Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al.* Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30: 2119-21.
4. *Review Team, LaBrecque DR, Abbas Z, et al.* World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 467-73.
5. *Haring R, Wallaschofski H, Nauck M, et al.* Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase levels. *Hepatology* 2009; 50: 1403-11.
6. *Soderberg C, Stal 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.
7. *Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH.* Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-19.
8. *Tiniakos DG, Vos MB, Brunt EM.* Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis. *Annu Rev Pathol* 2010; 5: 145-71.
9. *Targher G, Arcaro G.* Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2007; 191: 235-40.
10. *McCullough AJ.* The clinical features, diagnosis and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 521-33.
11. *Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM, et al.* NASH Clinical Research Network. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52: 913-24.
12. *Alba LM, Lindor K.* Non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 977-86.
13. *Angulo P, Keach J, Batts K, Lindor K.* Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-62.
14. *Clark JM, Brancati F, Diehl A.* The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 960-7.
15. *Clark JM, Brancati F, Diehl A.* Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 1649-57.
16. *Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al.* Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120: 1183-92.
17. *Dixon JB, Bhathal P, O'Brien P.* Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121: 91-100.
18. *Lavine JE, Schwimmer JB.* Non-alcoholic fatty liver disease in the pediatric population. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 549-58.
19. *Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al.* Non-alcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37: 917-23.

20. *Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al.* The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1113-32.
21. *Targher G, Marra F, Marchesini G.* Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia* 2008; 51: 1947-53.
22. *Tziomalos K, Giampatzis V, Bouziana SD, et al.* Association between nonalcoholic fatty liver disease and acute ischemic stroke severity and outcome. *World J Hepatol* 2013; 5: 621-6.
23. *Bouzianas DG, Bouziana SD, Hatzitolios AI.* Potential treatment of human nonalcoholic fatty liver disease with long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Nutr Rev* 2013; 71: 753-71.
24. *Hatzitolios A, Savopoulos C, Lazaraki G, et al.* Efficacy of omega-3 fatty acids, atorvastatin and orlistat in non-alcoholic fatty liver disease with dyslipidemia. *Indian J Gastroenterol* 2004; 23: 131-4.
25. *Καραμύτσος Δ.* Υπερινοσουλιναιμία και σύνδρομο X. Μύθος ή πραγματικότητα; *Ελλ Διαβ Χρον* 1993; 6: 99-103.
26. *Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M.* The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289-304.
27. *Gale EA.* The myth of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005; 48: 1679-83.
28. *Karamitsos D.* The metabolic syndrome is a really artificial concept. *Ελλ Διαβ Χρον* 2006; 19: 171-5.
29. *Ruttmann E, Brant LJ, Concin H, et al.* Gamma-glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163,944 Austrian adults. *Circulation* 2005; 112: 2130-7.
30. *Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG.* Gamma-glutamyltransferase: determinants and association with mortality from ischemic heart disease and all causes. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 699-708.
31. *Lee DH, Silventoinen K, Hu G, et al.* Serum gamma-glutamyltransferase predicts non-fatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease among 28,838 middle-aged men and women. *Eur Heart J* 2006; 27: 2170-6.
32. *Fraser A, Harris R, Sattar N, et al.* Gamma-glutamyltransferase is associated with incident vascular events independently of alcohol intake: analysis of the British Women's Heart and Health Study and Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 2729-35.
33. *Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G, et al.* Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Atherosclerosis* 2007; 191: 391-6.
34. *Dunn W, Xu R, Wingard DL, et al.* Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2263-71.
35. *Yun KE, Shin CY, Yoon YS, Park HS.* Elevated alanine aminotransferase levels predict mortality from cardiovascular disease and diabetes in Koreans. *Atherosclerosis* 2009; 205: 533-7.
36. *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: 1761-91.
37. *Chen CH, Nien CK, Yang CC, Yeh YH.* Association between nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery calcification. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1752-60.
38. *Akabame S, Hamaguchi M, Tomiyasu K, et al.* Evaluation of vulnerable coronary plaques and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) by 64-detector multislice computed tomography (MSCT). *Circ J* 2008; 72: 618-25.
39. *Assy N, Djibre A, Farah R, et al.* Presence of coronary plaques in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Radiology* 2010; 254: 393-400.
40. *Moon JH, Park SH, Son HJ, et al.* The evaluation of association between nonalcoholic fatty liver disease and subclinical cardiovascular disease by using the coronary artery calcium score. *J Hepatol* 2009; 50: S372.
41. *Chalasanani N, Deeg MA, Crabb DW.* Systemic levels of lipid peroxidation and its metabolic and dietary correlates in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1497-502.
42. *Targher G, Chonchol M, Miele L, et al.* Nonalcoholic fatty liver disease as a contributor to hypercoagulation and thrombophilia in the metabolic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35: 277-87.
43. *Qasim A, Mehta NN, Tadesse MG, et al.* Adipokines, insulin resistance, and coronary artery calcification. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 231-6.
44. *Chinali M, Devereux RB, Howard BV, et al.* Comparison of cardiac structure and function in American Indians with and without the metabolic syndrome (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol* 2004; 93: 40-4.
45. *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.
46. *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.
47. *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: 646-53.
48. *Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, et al.* Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ* 2011; 343: d6891.
49. *Stepanova M, Younossi ZM.* Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 646-50.
50. *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: 1212-8.

51. *Targher G, Bertolini L, Poli F, et al.* Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2005; 54: 3541-6.
52. *O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al.* Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 14-22.
53. *Volzke H, Robinson DM, Kleine V, et al.* Hepatic steatosis is associated with an increased risk of carotid atherosclerosis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1848-53.
54. *Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al.* Increased prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med* 2006; 23: 403-9.
55. *Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al.* Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 2006; 29: 1325-30.
56. *Sookoian S, Pirola CJ.* Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J Hepatol* 2008; 49: 600-7.
57. *McKimmie RL, Daniel KR, Carr JJ, et al.* Hepatic steatosis and subclinical cardiovascular disease in a cohort enriched for type 2 diabetes: the Diabetes Heart Study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 3029-35.
58. *Petit JM, Guüu B, Terriat B, et al.* Nonalcoholic fatty liver is not associated with carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4103-6.
59. *Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S, et al.* Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 473-0.
60. *Ioannou GN, Weiss NS, Boyko EJ, et al.* Elevated serum alanine aminotransferase activity and calculated risk of coronary heart disease in the United States. *Hepatology* 2006; 43: 1145-51.
61. *Sung KC, Ryan MC, Wilson AM.* The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased cardiovascular risk in a large cohort of non-obese Asian subjects. *Atherosclerosis* 2009; 203: 581-6.
62. *Hudson S, Bhatia L, McCormick KG, et al.* Non-alcoholic fatty liver disease severity is related to increased cardiovascular risk independently of hyperglycaemia and obesity. *Diabetologia* 2011; 54: S110.
63. *Dekker JM, Girman C, Rhodes T, et al.* Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005; 112: 666-673.
64. *Korenblat KM, Fabbrini E, Mohammed BS, Klein S.* Liver, muscle, and adipose tissue insulin action is directly related to intrahepatic triglyceride content in obese subjects. *Gastroenterology* 2008; 134: 1369-75.
65. *Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al.* Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-65.
66. *Cesari M, Penninx BW, Newman AB, et al.* Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation* 2003; 108: 2317-22.
67. *Lavie CJ, Milani RV, Verma A, O'Keefe JH.* C-reactive protein and cardiovascular diseases – is it ready for primetime? *Am J Med Sci* 2009; 338: 486-92.
68. *Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al.* NASH predicts plasma inflammatory biomarkers independently of visceral fat in men. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 1394-9.
69. *Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN.* Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM* 2010; 103: 71-83.
70. *Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, et al.* Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 2520-5.

Λέξεις-κλειδιά:

Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος
Παράγοντας κινδύνου
Καρδιαγγειακή νόσος
Αντίσταση στην ινσουλίνη

Key-words:

Non-alcoholic fatty liver disease
Risk factor
Cardiovascular disease
Insulin resistance