



Diabete mellito e steatosi epatica non alcolica (NAFLD)

Alessandro Mantovani, Giovanni Targher

Sezione di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina,
Università ed Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

INTRODUZIONE

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) rappresenta attualmente l'epatopatia cronica di più frequente riscontro nella pratica clinica (1-4). La diagnosi di tale patologia è basata sulla presenza di steatosi epatica, documentata mediante imaging e/o biopsia, in soggetti con anamnesi negativa per eccessivo consumo alcolico (convenzionalmente viene accettato un consumo alcolico giornaliero inferiore a 20 grammi/die per le donne ed inferiore a 30 grammi/die per gli uomini) ed esenti da altre cause note di epatopatia cronica (per esempio, virus, farmaci, autoimmunità, emocromatosi). Dal punto di vista istopatologico, la NAFLD comprende uno spettro di condizioni che includono la steatosi semplice, la steato-epatite non alcolica (NASH, Non-Alcoholic Steatohepatitis), caratterizzata da steatosi e necro-infiammazione, e la cirrosi che può talora evolvere verso l'epatocarcinoma (HCC) (1-4).

La NAFLD si associa frequentemente a sovrappeso/obesità ed aumentata resistenza insulinica, che svolgono un ruolo chiave nella eziopatogenesi della NAFLD (1-4). Sulla base di tali associazioni, non sorprende pertanto il fatto che esista anche uno stretto legame fra NAFLD e diabete. Negli ultimi anni diversi studi hanno documentato come la NAFLD sia molto comune nei pazienti con diabete mellito e rappresenti un importante fattore di rischio di morbilità e mortalità in tali pazienti.

In questa breve rassegna verrà specificatamente discussa l'epidemiologia della NAFLD nei pazienti affetti da diabete mellito ed il possibile ruolo che la NAFLD svolge nello sviluppo e nella progressione delle principali complicanze croniche del diabete (ed in particolar modo

di quelle macro-vascolari). Verranno inoltre esaminate brevemente le principali strategie diagnostiche e terapeutiche della NAFLD che sono attualmente disponibili, con speciale riguardo ai pazienti affetti da diabete.

EPIDEMIOLOGIA DELLA NAFLD NEI PAZIENTI CON DIABETE MELLITO

La reale prevalenza della NAFLD non è del tutto nota sia perché mancano indagini diagnostiche sufficientemente sensibili e specifiche

FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di [formazione a distanza](http://sidfad.accmed.org) accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (<http://sidfad.accmed.org>).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line al quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

Per ulteriori informazioni: <http://sidfad.accmed.org>

da poter essere utilizzate su larga scala sia perché la NAFLD risulta spesso asintomatica e priva di significative alterazioni dei parametri ematochimici, incluso gli enzimi epatici (1-4). Pertanto, le stime di prevalenza della NAFLD vengono dedotte sulla base di criteri diagnostici indiretti, come il moderato rialzo sierico degli enzimi epatici e/o la presenza di steatosi epatica all'ecografia e possono quindi ampiamente variare nei diversi studi epidemiologici a seconda del criterio diagnostico utilizzato (1-4). Pur tuttavia, tutti gli studi disponibili confermano che la NAFLD ha raggiunto proporzioni epidemiche e rappresenta attualmente la principale causa di epatopatia cronica in molte parti del mondo. Tali studi hanno stimato una prevalenza di NAFLD che si aggira fra il 20% ed il 30% nella popolazione generale adulta (1-4). Tuttavia, altri studi che hanno utilizzato la risonanza magnetica in spettroscopia (¹H-MRS), che è l'unica metodica radiologica in grado di misurare direttamente la quantità di trigliceridi presenti nel fegato, hanno documentato che la prevalenza della NAFLD nella popolazione generale è ancora maggiore e si aggira attorno al 35% (5). Va comunque rimarcato il fatto che tali prevalenze sono molto probabilmente destinate a crescere nel prossimo futuro, in considerazione delle stime di un costante e progressivo incremento dell'obesità e della sindrome metabolica nel corso del prossimo ventennio (in tutte le fasce di età, incluso quella pediatrica) nella maggior parte del mondo.

Sulla base di queste considerazioni, diversi studi epidemiologici hanno documentato che la prevalenza della NAFLD nei pazienti con diabete tipo 2 è molto superiore a quella rilevata nella popolazione generale di pari età, variando tra circa il 45% e il 75% (6-10). Per esempio, nell'ambito del Valpolicella Heart Diabetes Study, in cui sono stati arruolati circa 3000 pazienti ambulatoriali con diabete tipo 2, la prevalenza della NAFLD all'ecografia era pari a circa il 70% (6). Williamson et al. hanno rilevato una prevalenza della NAFLD di circa il 45% nella coorte di 900 diabetici tipo 2 anziani dell'Edinburgh type 2 diabetes study (7). In uno studio che coinvolgeva circa 2000 giapponesi adulti la prevalenza della NAFLD (all'ecografia epatica) era del 27% nei soggetti con normale glicemia a digiuno, del 43% nei pazienti con alterata glicemia a digiuno e del 62% in quelli con diabete neo-diagnosticato (9). Nel Dallas Heart Study la prevalenza di steatosi epatica, diagnosticata mediante ¹H-MRS, nei pazienti con alterata glicemia a digiuno e/o diabete (dati combinati) era di oltre il 50% (5). In uno studio molto recente che è stato condotto su un campione di 103 pazienti sovrappeso/obesi con diabete tipo 2 e valori di transaminasi nella norma, Portillo Sanchez et al. hanno dimostrato che la prevalenza di NAFLD, diagnosticata mediante ¹H-MRS, era del 76% (10). Questi Autori hanno inoltre documentato una prevalenza molto elevata di NASH alla biopsia epatica: il 56% dei pazienti con steatosi epatica alla ¹H-MRS avevano un quadro istopatologico compatibile

con NASH (10). Questi dati confermano ulteriormente l'elevata prevalenza di forme progressive di NAFLD nei pazienti con diabete tipo 2. È noto che la presenza di diabete mellito di per sé conferisce una probabilità maggiore di sviluppare NASH, cirrosi ed epatocarcinoma (1-4, 11, 12). È stato stimato che i pazienti con diabete abbiano una prevalenza di fibrosi avanzata e cirrosi che è almeno 3 volte superiore rispetto a quelli senza il diabete e che tale rischio aumenti marcatamente se i pazienti con diabete sono anche obesi (1-4, 11-12). I dati di Portillo Sanchez et al. confermano inoltre che i livelli circolanti delle transaminasi sono dei marcatori poco sensibili di NAFLD/NASH e che gli attuali valori di normalità delle transaminasi, che vengono spesso utilizzati da diversi laboratori, dovrebbero essere rivisti (2-3, 10-12). Ad oggi, vi sono ancora pochi dati in letteratura riguardanti la prevalenza della NAFLD nel diabete tipo 1. Pur tuttavia, l'impatto epidemiologico della NAFLD e della sindrome metabolica sembrano ormai aver coinvolto anche questa popolazione di pazienti, che sono soggetti dove la prevalenza della sindrome metabolica è in progressiva crescita (attestandosi attorno al 30-40% dei pazienti in età adulta), seppur rimanga sensibilmente inferiore rispetto a quanto osservato fra i pazienti con diabete tipo 2. Recenti studi hanno documentato che oltre il 40% dei pazienti adulti affetti da diabete tipo 1 hanno delle alterazioni ecografiche indicative di NAFLD (13-15). Già in precedenza, West et al. studiando 1353 pazienti diabetici (il 38% dei quali era affetto da diabete tipo 1), avevano documentato che valori moderatamente elevati di transaminasi (definiti come ALT >50 U/l e possibilmente indicativi di NAFLD) erano presenti in circa il 10% dei pazienti con diabete tipo 1 e nel 12% di quelli con diabete tipo 2 (16). Leeds et al. hanno confermato tali dati in una coorte di 917 diabetici tipo 1, osservando che valori moderatamente elevati di ALT (definiti come ALT >30 U/l nei maschi e ALT >19 U/l nelle femmine) si riscontravano in quasi il 35% di tali pazienti (17).

NAFLD E CONTROLLO GLICEMICO NEL DIABETE

Recenti dati epidemiologici hanno evidenziato che i pazienti con diabete e NAFLD hanno un peggior controllo glicemico e utilizzano maggiori dosi giornaliere di insulina rispetto ai pazienti senza steatosi epatica. Per esempio, in alcuni studi condotti dal nostro gruppo sia in pazienti con diabete tipo 2 che in quelli con diabete tipo 1 è stato chiaramente documentato che la presenza di NAFLD all'ecografia si associava a valori più elevati di HbA1c e che tale associazione rimaneva significativa anche dopo aggiustamento statistico per età, sesso, BMI e durata di diabete (Fig. 1) (14, 18). Portillo Sanchez et al. hanno recentemente osservato una forte associazione tra valori di HbA1c e contenuto intra-epatico di trigliceridi, misurato mediante ¹H-MRS, indipendentemente da età, sesso e BMI, in pazienti diabetici tipo 2

(10). Sperimentalmente è stato dimostrato che il contenuto di grasso intra-epatico è strettamente correlato con la dose giornaliera di insulina e con la capacità dell'insulina di sopprimere la produzione epatica di glucosio durante un clamp euglicemico in diabetici tipo 2 con controllo glicemico stabile (19). Complessivamente, questi dati suggeriscono pertanto che un'aumentata infiltrazione di grasso intra-epatico rappresenta un'importante causa di resistenza insulinica a livello epatico e condiziona in maniera significativa il dosaggio della terapia antidiabetica ed il possibile raggiungimento di un buon compenso glicemico.

NAFLD E AUMENTATA MORTALITÀ DA COMPLICANZE EPATICHE NEL DIABETE

Molti studi indicano che il diabete tipo 2, l'obesità e la resistenza insulinica sono tra i più importanti fattori di rischio per la progressione della NAFLD verso la fibrosi avanzata e la cirrosi (1-4, 11-12).

Per altro, è noto da tempo che la presenza di epatopatia cronica è in grado di condizionare sfavorevolmente la prognosi del diabete tipo 2. Nel Verona Diabetes Study, infatti, il rischio di morte per cause epatiche (principalmente dovute a cirrosi) era molto più elevato nella coorte di 7148 diabetici tipo 2 rispetto a quello della popolazione generale e superiore perfino al rischio di morte per cause cardiovascolari (il tasso standardizzato di mortalità, SMR, nei diabetici era infatti di 2,5 per le cause di morte epatiche e di 1,3 per quelle cardiovascolari) (20). Tali risultati sono stati successivamente confermati in altre ampie casistiche internazionali (21-22). Un recente studio osservazionale, condotto su circa 2 milioni e mezzo di soggetti canadesi, ha confermato che la presenza di diabete neo-diagnosticato si associa ad un rischio pressoché doppio di sviluppare forme di epatopatia severa (cirrosi, scompenso epatico e necessità di trapianto epatico) rispetto alla popolazione non diabetica (23). Tuttavia, in tutti questi studi non è stato possibile differenziare le diverse cause di epatopatia. Di recente, utilizzando un ampio database amministrativo sulle principali cause di decesso che erano riportate nei certificati di morte di tutti i soggetti residenti nella regione Veneto, è stato dimostrato che i pazienti affetti da diabete avevano un rischio più che doppio di morire per cause epatiche rispetto alla popolazione generale (SMR 2,55); tale rischio coinvolgeva tutte le principali cause di epatopatia: l'abuso alcolico (SMR 2,25), le epatiti virali (SMR 2,17) e le cause non alcoliche e non virali (SMR 2,86), che sono largamente imputabili alla presenza di NAFLD (24). Un altro studio retrospettivo, che ha coinvolto 337 pazienti con diabete tipo 2, seguiti per un follow-up medio di circa 11 anni, ha dimostrato che i pazienti con NAFLD (diagnostica mediante biopsia e/o ecografia) avevano un rischio di mortalità totale che era almeno doppio rispetto a quelli senza NAFLD (25).

I dati attualmente disponibili sulla storia naturale della NAFLD nel paziente con diabete tipo 1 sono pressoché assenti. Tuttavia, in una coorte di pazienti con diabete tipo 1 e tipo 2 che avevano eseguito una biopsia epatica, Harman et al. hanno recentemente dimostrato che il diabete tipo 1 si associava ad un rischio elevato di sviluppare complicanze epatiche severe (quali cirrosi e ipertensione portale) e che tale rischio era addirittura sovrapponibile a quello dei pazienti con diabete tipo 2 quando i due gruppi di pazienti erano confrontati a parità di durata di diabete, obesità ed altri possibili fattori confondenti (26).

Recentemente, ampi studi di coorte hanno inoltre documentato che esiste una forte associazione tra diabete tipo 2, NAFLD/NASH e rischio di sviluppare epatocarcinoma (1-4). È noto che la prevalenza di epatocarcinoma nei pazienti con NAFLD è di circa il 0,5% e che aumenta a circa il 3% nei pazienti con NASH (1-4, 11-12). Diversi studi hanno suggerito che queste prevalenze sono molto più elevate nel paziente con NAFLD e diabete; infatti, la coesistenza del diabete è in grado di aumentare di circa 2-3 volte il rischio di sviluppare epatocarcinoma (1-4, 11). Benché la cirrosi virale e da abuso alcolico siano ancora le cause più importanti di epatocarcinoma, la NAFLD rappresenta attualmente una causa emergente, che avrà un impatto sempre più importante sullo sviluppo di epatocarcinoma nel prossimo futuro.

NAFLD E COMPLICANZE CARDIOVASCOLARI E RENALI NEL DIABETE

Nell'ultimo decennio un numero sempre più crescente di studi epidemiologici hanno documentato che la NAFLD/NASH si associa ad un'aumentata morbilità e mortalità cardiovascolare sia nella popolazione generale che in quella affetta da diabete mellito (1-4, 27-29). In particolare, come riassunto nella tabella 1, se consideriamo i principali studi trasversali e prospettici che sono stati condotti sui pazienti affetti da diabete tipo 1 e tipo 2, è stato chiaramente osservato che esiste una forte associazione tra la NAFLD e (a) aumentata prevalenza di malattia cardiovascolare preclinica (valutata come presenza di disfunzione endoteliale, aumento dello spessore medio-intimale carotideo e delle calcificazioni coronariche); (b) varie anomalie funzionali cardiache (per esempio, disfunzione diastolica, ipertrofia ventricolare sinistra e sclerosi valvolare aortica); (c) disturbi del ritmo cardiaco (fibrillazione atriale ed allungamento dell'intervallo QTc); (d) malattia cardiovascolare clinicamente manifesta.

NAFLD e malattia cardiovascolare preclinica

In un nostro studio di tipo caso-controllo, condotto su 100 diabetici tipo 2 con NAFLD e 100 diabetici tipo 2 senza NAFLD, che erano comparabili per età e sesso e non assumevano alcuna terapia farma-

Tabella 1 ◆ Principali studi epidemiologici trasversali e prospettici (ordinati in base alla data di pubblicazione) che hanno valutato l'associazione tra NAFLD (diagnosticata mediante ecografia e/o biopsia) ed il rischio di malattia cardiovascolare, alterazioni morfo-funzionali cardiache e disturbi del ritmo cardiaco nella popolazione diabetica. Nella tabella sono riportati anche studi (con la loro relativa referenza) che non compaiono nella lista della bibliografia di questo articolo

AUTORI (REFERENZA)	TIPO E POPOLAZIONE DELLO STUDIO	DIAGNOSI DELLA NAFLD	AGGIUSTAMENTI STATISTICI	RISULTATI PRINCIPALI
Targher et al., Diabetes 2005; 54: 3541-3546	Studio prospettico caso-controllo (Valpolicella Heart Diabetes Study): diabetici tipo 2 (248 casi e 496 controlli comparabili per età e sesso) senza CVD e epatopatia al baseline. Follow-up medio 5 anni	Ecografia	Età, sesso, BMI fumo, durata diabete, consumo di alcol, pressione, HbA1c, lipidi, GGT, farmaci	La NAFLD era indipendente associata ad un rischio aumentato di morte ed eventi cardiovascolari
Targher et al. J Endocrinol Invest 2006; 29: 55-60	Studio trasversale: 100 diabetici tipo 2 con NAFLD e 100 diabetici tipo 2 senza NAFLD, comparabili per età e sesso (in trattamento esclusivamente dietetico)	Ecografia	Età, sesso, BMI, durata diabete, HbA1c, albuminuria, sindrome metabolica, resistenza insulinica (HOMA-IR)	I pazienti con NAFLD avevano spessore medio-intimale carotideo più elevato rispetto ai controlli. Tale associazione rimaneva significativa dopo aggiustamento per i principali fattori confondenti, ma si attenuava dopo aggiustamento per HOMA-IR
Targher et al. Diabetes Care 2006; 29: 1325-1330	Studio trasversale: pazienti (diabetici e non) con NAFLD e 160 controlli comparabili per età, sesso e BMI	Biopsia	Età, sesso, BMI, fumo, lipidi, HOMA-IR e componenti della sindrome metabolica	I pazienti con NAFLD avevano spessore medio-intimale carotideo più elevato rispetto ai controlli. Esisteva una forte relazione tra la severità istologica della NAFLD e spessore carotideo
Targher et al. Diabetes Care 2007; 30: 1212-1218	Studio trasversale: diabetici tipo 2; 69,5% con NAFLD	Ecografia	Età, sesso, BMI fumo, durata diabete, consumo di alcol, pressione, HbA1c, lipidi, GGT, farmaci	La NAFLD era indipendentemente associata ad un'aumentata prevalenza di malattia cardiovascolare a livello coronarico, cerebrovascolare e periferico
Targher et al. Diabetes Care 2007; 30: 2119-2121	Studio prospettico (Valpolicella Heart Diabetes Study): 2103 diabetici tipo 2 privi di CVD e cirrosi al baseline. Follow-up medio 6,5 anni	Ecografia	Età, sesso, BMI fumo, durata diabete, consumo di alcol, pressione, HbA1c, lipidi, GGT, farmaci	La NAFLD era indipendentemente associata ad un aumentato rischio di morte e di sviluppare eventi cardiovascolari
Adams et al. Am J Gastroenterol 2010; 105: 1567-1573	Studio prospettico: diabetici, di cui 116 con NAFLD. Follow-up medio 10,9 anni	Ecografia e/o biopsia	Età, sesso, fumo, durata di diabete, obesità, dislipidemia, ipertensione, neoplasia, infarto miocardico, farmaci	Nella coorte dei pazienti con NAFLD, le principali cause di morte erano i tumori, le complicanze epatiche e la malattia cardiovascolare
Targher et al. J Hepatol 2010; 53: 713-718	Studio trasversale: 250 diabetici tipo 1; 44,4% con NAFLD	Ecografia	Età, sesso, fumo, BMI, durata di diabete, pressione, lipidi, HbA1c, albuminuria, farmaci	La NAFLD era indipendentemente associata ad una prevalenza aumentata di malattia coronarica, cerebrovascolare e periferica
Targher et al. J Endocrinol Invest 2012; 35: 535-540	Studio trasversale: 343 diabetici tipo 1; 53% con NAFLD	Ecografia	Età, sesso, fumo, BMI, familiarità per CVD, attività fisica, durata di diabete, pressione, lipidi, HbA1c, e-GFR, albuminuria, farmaci	La NAFLD era indipendentemente associata ad una prevalenza aumentata di malattia coronarica, cerebrovascolare e periferica
Mantovani et al. J Endocrinol Invest 2012; 35: 215-218	Studio trasversale: diabetici tipo 2 anziani con ipertensione senza storia di CVD e malattia epatica; il 53% con NAFLD	Ecografia	Età, sesso, BMI, HbA1c, e-GFR, pressione arteriosa sistolica, durata del diabete	La NAFLD era indipendentemente associata ad una maggiore prevalenza di ipertrofia ventricolare sinistra all'ecocardiogramma

AUTORI (REFERENZA)	TIPO E POPOLAZIONE DELLO STUDIO	DIAGNOSI DELLA NAFLD	AGGIUSTAMENTI STATISTICI	RISULTATI PRINCIPALI
Bonapace et al. Diabetes Care 2012; 35: 389-395	Studio trasversale: pazienti con diabete tipo 2, di cui il 64% con NAFLD	Ecografia	Età, sesso, trigliceridi, HbA1c, ipertensione arteriosa	La presenza e la severità della NAFLD era indipendentemente associata a disfunzione diastolica ventricolare (valutata mediante alterazione del rapporto dell'onda E/e' al tissue doppler)
Targher et al. Clin Sci 2013; 125: 301-309	Studio trasversale: diabetici tipo 2 ospedalizzati, senza cirrosi ed eccessivo consumo alcolico al baseline; % con NAFLD	Ecografia	Età, sesso, BMI, HbA1c, pressione arteriosa, lipidi, e-GFR, ipertrofia ventricolare sinistra, BPCO, cardiopatia ischemica, malattia valvolare, ipertiroidismo, farmaci	La NAFLD era indipendentemente associata ad un'aumentata prevalenza di fibrillazione atriale persistente e/o permanente
Targher et al. PLoS One 2013; 8: e57183	Studio prospettico: diabetici tipo 2 ambulatoriali esenti da fibrillazione atriale, malattia cardio-valvolare e epatopatia cronica al baseline; % con NAFLD. Follow-up medio 10 anni	Ecografia	Età, sesso, BMI, HbA1c, pressione arteriosa, scompenso cardiaco, ipertrofia ventricolare sx, farmaci, intervallo PR	La NAFLD si associava indipendentemente ad aumentata incidenza di fibrillazione atriale
Targher et al. J Hepatol 2010; 53: 713-718	Studio trasversale: 250 diabetici tipo 1; 44,4% con NAFLD	Ecografia	Età, sesso, fumo, BMI, durata di diabete, pressione, lipidi, HbA1c, albuminuria, farmaci	La NAFLD era indipendentemente associata ad una prevalenza aumentata di malattia coronarica, cerebrovascolare e periferica
Targher et al. J Endocrinol Invest 2012; 35: 535-540	Studio trasversale: 343 diabetici tipo 1; 53% con NAFLD	Ecografia	Età, sesso, fumo, BMI, familiarità per CVD, attività fisica, durata di diabete, pressione, lipidi, HbA1c, e-GFR, albuminuria, farmaci	La NAFLD era indipendentemente associata ad una prevalenza aumentata di malattia coronarica, cerebrovascolare e periferica
Mantovani et al. J Endocrinol Invest 2012; 35: 215-218	Studio trasversale: diabetici tipo 2 anziani con ipertensione senza storia di CVD e malattia epatica; il 53% con NAFLD	Ecografia	Età, sesso, BMI, HbA1c, e-GFR, pressione arteriosa sistolica, durata del diabete	La NAFLD era indipendentemente associata ad una maggiore prevalenza di ipertrofia ventricolare sinistra all'ecocardiogramma
Bonapace et al. Diabetes Care 2012; 35: 389-395	Studio trasversale: pazienti con diabete tipo 2, di cui il 64% con NAFLD	Ecografia	Età, sesso, trigliceridi, HbA1c, ipertensione arteriosa	La presenza e la severità della NAFLD era indipendentemente associata a disfunzione diastolica ventricolare (valutata mediante alterazione del rapporto dell'onda E/e' al tissue doppler)
Targher et al. Clin Sci 2013; 125: 301-309	Studio trasversale: diabetici tipo 2 ospedalizzati, senza cirrosi ed eccessivo consumo alcolico al baseline; % con NAFLD	Ecografia	Età, sesso, BMI, HbA1c, pressione arteriosa, lipidi, e-GFR, ipertrofia ventricolare sinistra, BPCO, cardiopatia ischemica, malattia valvolare, ipertiroidismo, farmaci	La NAFLD era indipendentemente associata ad un'aumentata prevalenza di fibrillazione atriale persistente e/o permanente
Targher et al. PLoS One 2013; 8: e57183	Studio prospettico: diabetici tipo 2 ambulatoriali esenti da fibrillazione atriale, malattia cardio-valvolare e epatopatia cronica al baseline; % con NAFLD. Follow-up medio 10 anni	Ecografia	Età, sesso, BMI, HbA1c, pressione arteriosa, scompenso cardiaco, ipertrofia ventricolare sx, farmaci, intervallo PR	La NAFLD si associava indipendentemente ad aumentata incidenza di fibrillazione atriale

AUTORI (REFERENZA)	TIPO E POPOLAZIONE DELLO STUDIO	DIAGNOSI DELLA NAFLD	AGGIUSTAMENTI STATISTICI	RISULTATI PRINCIPALI
Targher et al. PLoS One 2014; 9: e88371	Studio trasversale: diabetici tipo 2; 66,7% con NAFLD	Ecografia	Età, sesso, BMI, durata diabete, HbA1c, fumo, alcol, ipertensione, dislipidemia, e-GFR, farmaci	La NAFLD era indipendentemente associata ad una maggior prevalenza di sclerosi valvolare aortica all'ecocardiogramma
Targher et al. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2014; 24: 663-669	Studio trasversale: diabetici tipo 2 ambulatoriali esenti da epatopatia nota ed uso di farmaci noti per aumentare il QTc al baseline	Ecografia	Età, sesso, BMI, durata diabete, HbA1c, fumo, alcol, ipertensione, dislipidemia, e-GFR, farmaci	La presenza e la severità della NAFLD era indipendentemente associata ad un intervallo QTc allungato all'ECG

cologica per il diabete, abbiamo osservato che i pazienti con NAFLD avevano uno spessore medio-intimale carotideo significativamente più elevato rispetto ai pazienti senza NAFLD (30). Tale associazione rimaneva significativa dopo aggiustamento per età, sesso, BMI, durata del diabete, HbA1c, albuminuria e presenza di sindrome metabolica, ma si attenuava dopo ulteriore aggiustamento per resistenza insulinica, stimata mediante HOMA-IR (30). In un altro studio, che includeva sia pazienti diabetici tipo 2 che non diabetici, abbiamo osservato una stretta relazione tra la severità istologica della NAFLD e lo spessore medio-intimale carotideo, con valori più elevati nei pazienti con NASH, intermedi in quelli con steatosi semplice e più bassi nei soggetti senza steatosi (31). Questi dati sono stati recentemente corroborati da ampie meta-analisi che hanno dimostrato l'esistenza di una significativa associazione della NAFLD, diagnosticata mediante ecografia e/o biopsia, con l'aumentato spessore medio-intimale carotideo e con altri marcatori di aterosclerosi preclinica (disfunzione endoteliale, rigidità arteriosa, calcificazioni coronariche). Tali associazioni erano indipendenti dalla eventuale coesistenza dei comuni fattori di rischio cardio-metabolici (32-33).

NAFLD e alterazioni cardiache morfo-funzionali

Negli ultimi anni diversi Autori hanno valutato l'associazione tra NAFLD ed alterazioni morfo-funzionali cardiache sia nella popolazione generale (di età adulta e pediatrica) che nei pazienti con diabete tipo 2 (29).

Per esempio, come mostrato in tabella 1, in un nostro recente studio condotto su 116 diabetici tipo 2 ipertesi, abbiamo osservato che i pazienti con NAFLD avevano una prevalenza di circa 4 volte più elevata di ipertrofia ventricolare sinistra all'ecocardiogramma rispetto a quelli

senza steatosi e che l'associazione fra NAFLD ed ipertrofia ventricolare sinistra rimaneva significativa anche dopo aggiustamento statistico per età, sesso, durata del diabete, BMI, HbA1c, filtrato glomerulare renale e pressione arteriosa (34). In un altro studio è stato osservato che i pazienti diabetici con NAFLD avevano una maggiore prevalenza di disfunzione diastolica ventricolare (valutata mediante il rapporto dell'onda E/e' al 'tissue doppler' cardiaco) rispetto a quelli senza steatosi, indipendentemente da età, sesso, BMI, HbA1c, lipidi ed ipertensione (35).

Alcuni recenti studi hanno anche documentato un possibile legame fra NAFLD e sclerosi valvolare aortica, un marker di malattia coronarica che si associa ad aumentata mortalità totale e cardiovascolare sia nella popolazione generale che in quella con diabete tipo 2. In un recente studio abbiamo infatti dimostrato che la prevalenza di sclerosi valvolare aortica (diagnosticata mediante ecocardiogramma) era circa 3 volte superiore nei diabetici tipo 2 con NAFLD rispetto a quella rilevabile nei diabetici senza steatosi, e che tale associazione rimaneva significativa anche dopo aggiustamento statistico per molteplici fattori di rischio cardiovascolari (36).

NAFLD e disturbi del ritmo e della conduzione cardiaca

Sinner et al. hanno recentemente documentato che un incremento lieve-moderato delle transaminasi (che sono considerate un marker di NAFLD) si associava ad un'aumentata incidenza di fibrillazione atriale nella coorte di soggetti del Framingham Heart Study durante un follow-up di circa 10 anni, indipendentemente dai fattori di rischio cardiovascolare concomitanti (37). Risultati analoghi sono stati riportati in un altro ampio studio di popolazione che ha coinvolto più di 9000 soggetti adulti che erano seguiti per circa 12 anni (38).

Per quanto riguarda la possibile associazione della NAFLD con la fibrillazione atriale nel diabete (Tab. 1), in un nostro recente studio condotto su una coorte di 702 pazienti ospedalizzati con diabete tipo 2 (73% dei quali aveva la NAFLD all'ecografia), abbiamo osservato che i pazienti con NAFLD avevano un rischio di oltre 3 volte più elevato di avere fibrillazione atriale permanente/persistente rispetto a quelli senza steatosi epatica (39). Inoltre, tale associazione rimaneva significativa anche dopo aggiustamento per numerosi fattori di rischio di fibrillazione atriale (39). In un altro studio, condotto su 400 pazienti ambulatoriali con diabete tipo 2, è stato dimostrato che la NAFLD si associava indipendentemente ad un'umentata incidenza di fibrillazione atriale durante un follow-up di circa 10 anni (40).

Più recentemente, in riferimento ad eventuali altri disturbi del ritmo cardiaco che possono essere associati alla NAFLD, è stato dimostrato che nei pazienti con diabete tipo 2 la presenza e la severità della NAFLD all'ecografia si associava indipendentemente ad un intervallo QTc allungato sull'elettrocardiogramma (tale alterazione è considerata un importante predittore di tachiaritmia ventricolare e morte cardiaca improvvisa) (41).

NAFLD ed aumentata prevalenza ed incidenza di malattia cardiovascolare

Molti studi hanno documentato una forte associazione fra NAFLD (diagnosticata mediante enzimi epatici e/o imaging) ed aumentata prevalenza ed incidenza di malattia cardiovascolare nella popolazione generale (27-29). Inoltre alcuni studi retrospettivi condotti su piccole casistiche di pazienti con NAFLD, in cui la diagnosi era confermata mediante biopsia epatica (e che erano seguiti per periodi molto lunghi di follow-up), hanno documentato che i pazienti con NAFLD hanno una mortalità più elevata rispetto alla popolazione generale e che la mortalità per cause cardiovascolari è la principale causa di decesso fra questi pazienti e specialmente fra quelli affetti da NASH (3-4, 11, 25, 42-43).

In tabella 1 sono riportati i principali studi sulla prevalenza ed incidenza della malattia cardiovascolare fra i pazienti diabetici con NAFLD (diagnosticata mediante imaging). In un ampio campione di circa 3000 pazienti ambulatoriali affetti da diabete tipo 2 è stata dimostrata una forte associazione tra NAFLD ed aumentata prevalenza di malattia cardiovascolare a livello coronarico, cerebrovascolare e periferico; tale associazione era indipendente da molteplici fattori di rischio cardiovascolare, incluso età, sesso, BMI, durata di diabete, HbA1c ed trattamento farmacologico concomitante (44). Un'analogha osservazione è stata riportata anche in studi condotti su pazienti adulti affetti da diabete tipo 1 (45-46).

Un dato ancora più rilevante è quello emerso dall'analisi dei dati prospettici del Valpolicella Heart Diabetes Study. Infatti, in una co-

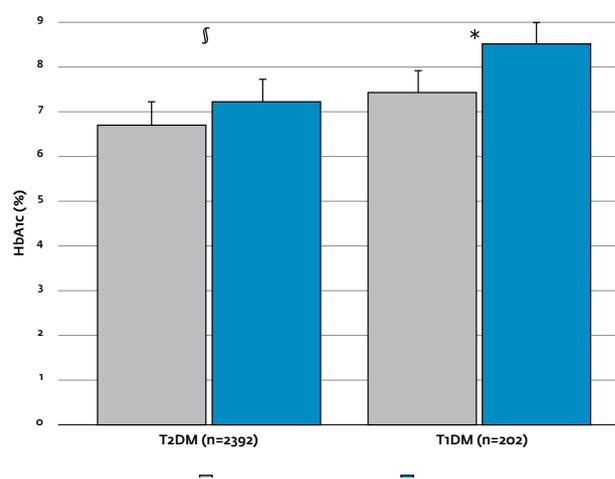
orte di oltre 2000 diabetici tipo 2 ambulatoriali, che erano esenti da malattia cardiovascolare ed epatopatia virale al baseline, è stato documentato che la NAFLD si associava ad un'umentata incidenza di eventi cardiovascolari fatali e non fatali durante un periodo di osservazione di circa 6 anni, indipendentemente dai fattori di rischio cardiovascolare tradizionali (47).

NAFLD ed aumentata prevalenza ed incidenza di malattia renale cronica

Un numero sempre più crescente di dati epidemiologici suggerisce che la NAFLD si associa ad un'umentata prevalenza ed incidenza di malattia renale cronica (CKD) sia nella popolazione generale che in quella affetta da diabete mellito (48).

Prendendo in esame gli studi di prevalenza condotti sulla popolazione diabetica, come mostrato nella tabella 2, Hwang et al. hanno osservato un'umentata prevalenza di microalbuminuria nei pazienti con NAFLD rispetto a quelli senza steatosi epatica in una coorte di quasi 1300 soggetti con ridotta tolleranza ai carboidrati e/o diabete neo-diagnosticato alla curva da carico orale di glucosio (49). Nel Valpolicella Heart Diabetes Study è stata osservata una prevalenza di CKD (definita come e-GFR <60 ml/min/1,73 m² e/o macroalbuminuria) che era circa doppia nei pazienti con diabete tipo 2 e NAFLD rispetto a quelli senza steatosi (15% vs. 9%; p<0,001), indipendentemente dai fattori di rischio cardio-renale concomitanti (50). In questo stesso studio è stato anche osservato che la NAFLD era signifi-

Figura 1 ♦ Valori medi (±SD) di HbA1c nei diabetici tipo 1 (T1DM) e diabetici tipo 2 (T2DM) con e senza NAFLD, diagnosticata con ecografia



I dati sono stati aggiustati per età, sesso, BMI e durata del diabete (§p<0,001 e *p<0,05 per differenze fra NAFLD vs. non-NAFLD). Da Targher et al. (44-45)

cattivamente associata ad un'aumentata prevalenza di retinopatia proliferante e/o già laser-trattata (50). Risultati analoghi sono stati osservati in pazienti adulti con diabete tipo 1 (51-52). Per esempio, in uno studio condotto su 343 pazienti ambulatoriali affetti da diabete tipo 1, abbiamo evidenziato che la NAFLD si associava ad aumentata prevalenza di CKD, indipendentemente da età, sesso, durata del diabete, pressione arteriosa, HbA1c ed altri fattori confondenti (52). Attualmente ci sono pochi studi in letteratura che hanno valutato l'associazione esistente tra NAFLD ed incidenza di CKD nel diabete. Nella coorte del Valpolicella Heart Diabetes Study, la NAFLD (documentata mediante ecografia epatica) si associava indipendentemente ad un'aumentata incidenza di CKD (definita come e-GFR <60 ml/min/1,73 m² e/o macroalbuminuria) durante un follow-up medio di circa 6 anni (53). Più recentemente, tale associazione è stata documentata anche nel diabete tipo 1. Infatti, studiando un gruppo di diabetici tipo 1 adulti con funzionalità renale conservata e privi di macroalbuminuria al baseline, abbiamo documentato che la NAFLD era indipendentemente associata ad un'aumentata incidenza di CKD (hazard ratio 2,03, 95% CI 1,10-3,77; p<0,01) durante un follow-up medio di 5 anni (15). In questo studio, inoltre, l'aggiunta della NAFLD ai fattori di rischio cardio-renale tradizionali migliorava in maniera significativa la predizione del rischio di sviluppare CKD (15). Tuttavia, ulteriori ampi studi prospettici sono necessari per confermare l'associazione fra NAFLD ed aumentato rischio di sviluppare CKD nel diabete e per valutare i possibili meccanismi patogenetici alla base di tale relazione.

Possibili meccanismi fisiopatologici che legano la NAFLD con il rischio di complicanze cardiovascolari e renali

Le intricate e strette interconnessioni biologiche che esistono tra NAFLD, resistenza insulinica ed obesità addominale rendono estremamente difficile distinguere con precisione i possibili meccanismi fisiopatologici che legano la NAFLD con lo sviluppo e la progressione delle complicanze vascolari e renali (3, 27-29, 48).

La figura 2 riassume i possibili meccanismi fisiopatologici con cui la NAFLD potrebbe contribuire allo sviluppo e progressione del danno cardiovascolare e renale nel diabete.

Esiste certamente uno stretto "cross-talk" fra fegato ed obesità viscerale; in tale situazione il fegato subisce le conseguenze avverse di un'espansione del grasso viscerale a livello addominale; tale deposito ectopico di grasso causa un aumentato rilascio sistemico di acidi grassi liberi e molteplici adipochine infiammatorie, che favoriscono l'infiltrazione di trigliceridi a livello epatico, determinando così steatosi epatica (3, 27-29, 48, 54-55). Molti dati suggeriscono che la NAFLD, specie nella sua forma necro-infiammatoria (NASH), possa contribuire direttamente allo sviluppo e alla progressione delle complicanze renali e vascolari attraverso: (a) il rilascio di molteplici media-

tori pro-infiammatori, pro-coagulanti, pro-ossidanti e pro-aterogeni; (b) il peggioramento delle resistenza insulinica sia a livello epatico che sistemico; (c) l'induzione di dislipidemia aterogena (1-3, 27-29, 48, 54-57).

Per un approfondimento della eziopatogenesi della NAFLD nel diabete mellito e dei possibili meccanismi fisiopatologici che legano la NAFLD con lo sviluppo delle complicanze vascolari e renali rimandiamo alla lettura di diverse rassegne, che sono state recentemente pubblicate dal nostro gruppo e da diversi altri Autori (1-3, 27-29, 48, 54-57).

NAFLD E AUMENTATO RISCHIO DI SVILUPPARE IL DIABETE

In letteratura si è consolidato il concetto che esiste una relazione di tipo direzionale fra NAFLD e diabete tipo 2. Infatti, in questi anni molti studi epidemiologici hanno evidenziato che la NAFLD (diagnosticata mediante l'alterazione degli enzimi epatici e/o imaging) si associa significativamente ad un'aumentata incidenza di diabete tipo 2 (1, 3, 56). Per esempio, gli studi epidemiologici che hanno utilizzato l'ecografia epatica per la diagnosi di NAFLD hanno chiaramente evidenziato che i pazienti con NAFLD hanno un rischio che è circa 2-5 volte più elevato di sviluppare diabete tipo 2 rispetto a quelli senza NAFLD, indipendentemente dai principali fattori di rischio per diabete (1, 3, 56-57). Un recente studio condotto su un'ampia coorte di soggetti asiatici ha inoltre documentato come il rischio di sviluppare il diabete vari in maniera consensuale alla comparsa e/o alla regressione della steatosi epatica all'ecografia durante il periodo di follow-up, suggerendo così un possibile ruolo causale della NAFLD nell'insorgenza del diabete (58). È verosimile che la NAFLD/NASH possa contribuire all'eziopatogenesi del diabete tipo 2 attraverso un suo ruolo diretto nell'induzione di resistenza insulinica a livello epatica (principalmente attraverso l'attivazione della protein-chinasi C epatica da parte del diacilglicerolo) ed il rilascio di diversi mediatori pro-infiammatori e citochine pro-diabetogene (tra cui fetuin-A, retinol binding protein-4 e fibroblast growth factor-21) (1, 3, 54-57).

DIAGNOSI, GESTIONE E TERAPIA DELLA NAFLD NEL PAZIENTE AFFETTO DA DIABETE MELLITO

I recenti "Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014", elaborati dalla SID e AMD, raccomandano l'esecuzione dei tests di funzionalità epatica nei diabetici con sospetta steatosi e/o epatopatia cronica da altre cause (59).

Da quanto discusso in precedenza, in considerazione dell'elevata prevalenza della NAFLD nel diabete e delle sue importanti complicanze epatiche ed extra-epatiche in questa popolazione di pazienti,

riteniamo che la NAFLD dovrebbe essere sempre esclusa in tutti i pazienti con diabete tipo 2 e nei pazienti con diabete tipo 1, specie in quelli con le caratteristiche della sindrome metabolica.

Gli enzimi epatici (AST, ALT e GGT) sono indicatori non specifici e poco sensibili di NAFLD e pertanto non dovrebbero essere usati come esclusivo strumento di screening per la NAFLD. La maggior parte dei pazienti con NAFLD hanno infatti livelli di enzimi epatici

Tabella 2 ◆ Principali studi epidemiologici trasversali e prospettici (ordinati in base alla data di pubblicazione) che hanno valutato l'associazione tra NAFLD (diagnosticata mediante ecografia) ed il rischio di malattia renale cronica (CKD) nella popolazione diabetica. Nella tabella sono riportati anche studi (con la loro relativa referenza) che non compaiono nella lista della bibliografia di questo articolo

AUTORI (REFERENZA)	TIPO E POPOLAZIONE DELLO STUDIO	DIAGNOSI DELLA NAFLD	AGGIUSTAMENTI STATISTICI	RISULTATI PRINCIPALI
Targher et al. Diabetologia 2008; 51: 444-450	Studio trasversale: diabetici tipo 2 con e-GFR >60 ml/min senza CVD ed epatopatia al baseline; 67% con NAFLD	Ecografia	Età, sesso, BMI, circonferenza vita, fumo, durata diabete, HbA1c lipidi, e-GFR, microalbuminuria, farmaci	La NAFLD era indipendentemente associata ad un'aumentata prevalenza di CKD (definita come e-GFRMDRD <60 ml/min/1,73 m ² e/o macroalbuminuria)
Targher et al. J Am Soc Nephrol 2008; 19: 1564-1570	Studio trasversale: diabetici tipo 2 con e-GFR >60 ml/min senza storia di CVD e epatopatia al baseline. Follow-up medio 6,5 anni	Ecografia	Età, sesso, BMI, circonferenza vita, fumo, durata diabete, HbA1c lipidi, e-GFR, microalbuminuria, farmaci	La NAFLD era indipendentemente associata ad un'aumentata incidenza di CKD (definita come e-GFRMDRD <60 ml/min/1,73 m ² e/o macroalbuminuria)
Hwang et al. Intern Med J 2010; 40: 437-442	Studio trasversale: pazienti con IGT e/o diabete neo-diagnosi (dopo OGTT) senza storia di CKD, CVD e epatopatia al baseline	Ecografia	Età, sesso, fumo, BMI, circonferenza vita, pressione arteriosa, HbA1c, lipidi, enzimi epatici, sindrome metabolica, resistenza insulinica (HOMA-IR)	La NAFLD era indipendentemente associata ad una maggiore prevalenza di alterata albuminuria (albumina/creatinina urinaria ≥ 30 mg/g) nei pazienti con IGT e in quelli con diabete di neo-diagnosi
Targher et al. Diabetologia 2010; 53: 1341-1348	Studio trasversale: pazienti con diabete tipo 1; 54,9% con NAFLD	Ecografia	Età, sesso, BMI, durata diabete, HbA1c, sindrome metabolica, farmaci	La NAFLD era indipendentemente associata ad un'aumentata prevalenza di CKD (definita come e-GFRMDRD <60 ml/min/1,73 m ² e/o alterata albuminuria)
Targher et al. Diabet Med 2012; 29: 220-226	Studio trasversale: pazienti con diabete tipo 1; 53% con NAFLD	Ecografia	Età, sesso, BMI, fumo, attività fisica, durata diabete, HbA1c, lipidi, pressione arteriosa, farmaci	La NAFLD era indipendentemente associata ad un'aumentata prevalenza di CKD (definita come e-GFRMDRD <60 ml/min/1,73 m ² e/o alterata albuminuria)
Jenks SJ et al. Diabet Med 2014; 31: 1039-1046	Studio prospettico: diabetici tipo 2 anziani (età 64-70 anni) con e senza CKD al baseline. 41,6% con NAFLD. Follow-up medio 4 anni	Ecografia	Età, sesso, BMI, durata diabete, HbA1c, pressione arteriosa, e-GFR, albuminuria	La NAFLD non si associava significativamente con il declino di e-GFR durante il follow-up
Targher et al. Diabetes Care 2014; 37: 1729-1736	Studio prospettico: diabetici tipo 1 con e-GFR >60 ml/min senza macroalbuminuria al baseline; 50,2% con NAFLD. Follow-up medio 5 anni	Ecografia	Età, sesso, BMI, durata diabete, HbA1c, pressione arteriosa, e-GFR, albuminuria	La NAFLD era indipendentemente associata ad un'aumentata incidenza di CKD (definita come e-GFRMDRD <60 ml/min/1,73 m ² e/o macroalbuminuria)

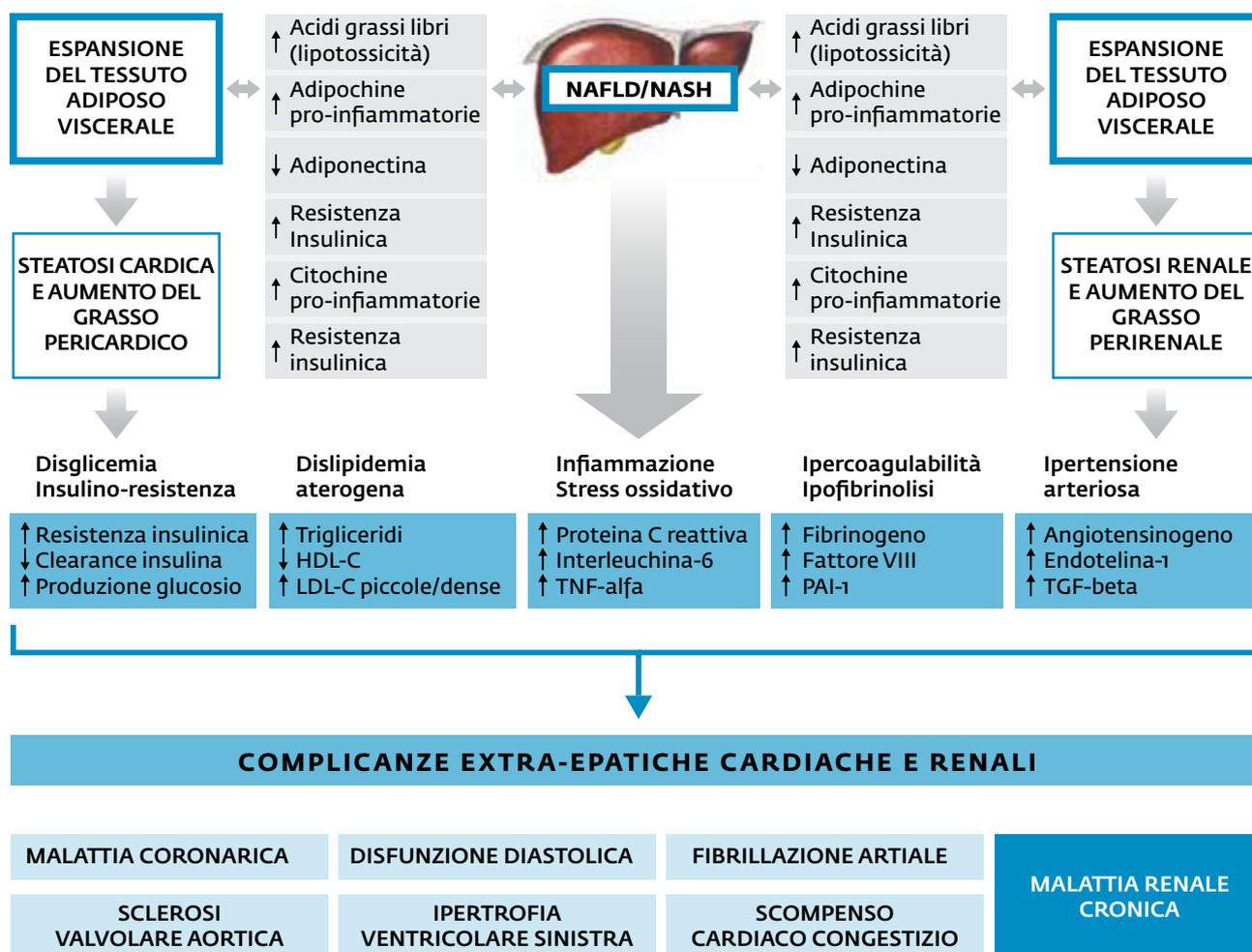
che sono nella norma o solo lievemente alterati (considerato che valori di AST e ALT <50 U/l rappresentano ad oggi i valori di normalità per molti laboratori). Per tale motivo, diversi Autori hanno proposto di ridurre i valori di normalità delle transaminasi (suggerendo, per esempio, valori di ALT <19 U/l nelle donne e <30 U/l negli uomini) per aumentare la probabilità di escludere la presenza NAFLD in un dato paziente (2-3, 10-12, 28, 56).

L'ecografia epatica ha una buona accuratezza diagnostica per definire la presenza di steatosi di grado lieve-moderato (avendo dimostrato una sensibilità e specificità rispettivamente dell'85% e 95% quando l'infiltrazione di grasso epatico alla biopsia è superiore al 30%), è un'indagine relativamente poco costosa e può aiutare i clinici ad escludere anche altre patologie epatiche e ad identificare eventuali segni precoci di cirrosi ed ipertensione portale. Pertanto, a parere

di molti Autori, l'ecografia epatica rappresenta l'indagine di primo livello più utile per lo screening e la diagnosi della NAFLD, specialmente nei pazienti diabetici (2-3, 11-12, 56-57, 60-61). A tale riguardo, è importante ricordare che i pazienti che hanno un rischio maggiore di sviluppare quadri di epatopatia più severa (fibrosi avanzata e/o cirrosi) sono proprio i pazienti affetti da diabete e/o obesità, quelli con età >50 anni e quelli con un rapporto AST/ALT >1 (2-3, 11-12, 56-57, 60-61).

Benché la biopsia epatica rappresenti il "gold standard" per la diagnosi e la stratificazione prognostica della NAFLD e ne venga attualmente consigliata la sua esecuzione proprio nei pazienti che hanno steatosi epatica all'imaging radiologico, rialzo cronico delle transaminasi e/o che sono ad elevato rischio di sviluppare forme progressive di NAFLD (tra cui, principalmente, i pazienti con diabete

Figura 2 ♦ Possibili meccanismi eziopatogenetici che legano la NAFLD/NASH con il rischio di sviluppo e progressione delle complicanze cardiache, cardiovascolari e renali nel diabete



Abbreviazioni: PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1, TGF: tumour growth factor, TNF: tumour necrosis factor

ed obesità) (11-12, 60-61), tale procedura dovrebbe essere riservata a casi specifici poiché è una procedura invasiva e gravata, seppur raramente, da severe complicanze acute (tra cui sanguinamenti e morte nel 0,1-0,3% dei casi). Per tale motivo, nell'ambito della ricerca vi è il sempre più crescente tentativo di validare l'uso di diversi scores clinici non invasivi per la predizione di fibrosi epatica al fine di poter meglio selezionare i pazienti da sottoporre a successiva biopsia epatica. Tra questi vanno menzionati l'uso della elastografia per misurare la rigidità ("stiffness") epatica (mediante Fibroscan o mediante ecografia con metodica Acoustic Radiation Force Impulse, ARFI) e di diversi scores non invasivi (tra cui il NAFLD fibrosis score, FIB4 score, Fibrotest ed altri), che permettono di predire la severità della fibrosi epatica (2-3, 11-12, 56, 60).

Nella figura 3 è proposto un possibile algoritmo per la diagnosi e la gestione della NAFLD nel paziente affetto da diabete mellito (3). Va tuttavia rimarcato il fatto che su questo aspetto vi è un intenso dibattito in letteratura e che non esiste a tutt'oggi un algoritmo diagnostico e gestionale della NAFLD (nel paziente con e senza diabete), che sia completamente condiviso e validato.

L'approccio terapeutico ai pazienti diabetici con NAFLD è in genere multi-fattoriale (2-3, 11-12, 56, 60). La terapia di primo livello consiste nel trattamento del sovrappeso/obesità (specie attraverso adeguate modifiche dello stile di vita e/o attraverso interventi di chirurgia bariatrica in caso di obesità severa), l'ottimizzazione del compenso glicemico ed il trattamento di tutti gli altri fattori di rischio concomitanti, tra cui principalmente la dislipidemia aterogena. L'obiettivo è quello di migliorare la sensibilità insulinica, di ridurre l'infiltrazione di grasso intraepatica e di evitare la progressione della NAFLD/NASH verso le sue forme istologiche più severe (cirrosi ed epatocarcinoma). Tutti i pazienti con NAFLD devono evitare inoltre il consumo alcolico, anche moderato, e l'uso cronico di farmaci potenzialmente epatotossici. Raccomandazioni analoghe devono essere date per l'abitudine al fumo, al fine di evitare di peggiorare ulteriormente il rischio cardiovascolare, già elevato in questi pazienti (2-3, 11-12, 27, 29, 60).

È importante sottolineare il fatto che, ad oggi, non esiste una terapia farmacologica specifica per la NAFLD che sia stata validata in ampi trials clinici (2-3, 11-12, 29, 48, 60). Pur tuttavia, le maggiori evidenze disponibili riguardano l'uso del pioglitazone nei pazienti con NASH, confermata su biopsia. Diversi dati hanno documentato che tale farmaco è in grado di migliorare la steatosi, la necro-infiammazione, ma non la fibrosi epatica, e che la sua sospensione comporta la ricomparsa del danno epatico (2-3, 11, 29, 60). Gli studi che hanno utilizzato la metformina hanno prodotto risultati molto contrastanti; globalmente questi studi suggeriscono che il trattamento con metformina sia in grado di ridurre significativamente i livelli circolanti delle transaminasi ma non di migliorare le caratteristiche istologiche della NASH. Re-

centi studi clinici e sperimentali hanno suggerito che il trattamento con metformina nel diabetico tipo 2 sia in grado di ridurre il rischio di comparsa dell'epatocarcinoma (62-63). Le incretine/inibitori del DPP-4 sono farmaci efficaci nel trattamento del diabete tipo 2 e sono, tra l'altro, in grado di determinare calo ponderale, di ridurre l'appetito e di migliorare la sensibilità insulinica. Benché tali farmaci abbiano mostrato dei promettenti risultati nel miglioramento della steatosi, degli enzimi epatici e di altri marcatori di danno epatico, non ci sono attualmente trials clinici randomizzati e controllati che ne abbiano specificatamente validato il loro uso per il trattamento della NAFLD/NASH nel diabete. Oltre ai farmaci antidiabetici, sono state studiate numerose altre molecole con azioni potenzialmente epato-protettive, tra cui la vitamina E, la vitamina D, la silimarina, la pentossifillina, l'acido ursodesossicolico, gli acidi grassi omega-3, gli inibitori del sistema renina-angiotensina e i fibrati. Al momento attuale, tuttavia, non esistono ancora evidenze sufficienti per raccomandare e/o sconsigliare l'impiego di tali farmaci per il trattamento della NAFLD/NASH nel diabete (2-3, 11-12, 29, 60).

Un breve cenno merita infine il rapporto fra l'uso cronico di statine, che è assai comune nei pazienti con diabete, e il possibile rischio di epatotossicità. I principali trials clinici di intervento che hanno valutato l'efficacia delle statine sulla prevenzione cardiovascolare hanno chiaramente dimostrato che l'elevazione delle transaminasi è un evento che si presenta assai raramente (0,5-2% dei casi ed è in stretta relazione con dose giornaliera del farmaco) nei pazienti trattati con statine (64); varie società scientifiche internazionali raccomandano un periodico controllo delle transaminasi durante il trattamento con statine (ed in caso di variazione della posologia) e la sospensione della terapia esclusivamente per incrementi confermati delle transaminasi oltre 3 volte i valori di normalità (64). Per altro, è utile sottolineare che in analisi post-hoc di alcuni trials clinici di intervento con statine è emerso che i pazienti coronaropatici, che avevano livelli moderatamente elevati di transaminasi al baseline (verosimilmente attribuibili a NAFLD), erano quelli che traevano i maggiori benefici dal trattamento con statine sugli eventi cardiovascolari rispetto a quelli con transaminasi normali (65-66). Infine, recenti meta-analisi hanno suggerito che le statine potrebbero esercitare anche dei possibili effetti chemio-preventivi a livello epatico. Infatti, l'uso cronico di statine è stato dimostrato essere associato ad un minor rischio (OR 0,63; 95% CI 0,52-0,76) di sviluppare epatocarcinoma (67).

CONCLUSIONI

La percezione che la NAFLD sia una patologia dalla prognosi sempre benigna sta progressivamente cambiando nell'ultimo decennio. Da quanto sopra esposto, vi è attualmente una notevole quantità di evidenze che suggeriscono che la NAFLD sia molto comune nel diabete

e rappresenti un'importante causa di mortalità e morbidità in questa specifica popolazione di pazienti.

Come suggerito anche dai recenti Standard italiani per la cura del diabete, i diabetologi dovrebbero sempre escludere la presenza di NAFLD nei loro pazienti attraverso un monitoraggio periodico degli enzimi epatici (mediante il dosaggio annuale di transaminasi e GGT), dell'ecografia epatica e degli scores clinici per la predizione non invasiva di fibrosi epatica (al pari di quanto viene normalmente fatto per la stadiazione ed il monitoraggio delle principali complicanze micro e macrovascolari del diabete). Il 'milieu' diabetico, infatti, favorisce la progressione della NAFLD aumentando di circa 3 volte il rischio di sviluppare cirrosi ed epatocarcinoma. Inoltre, nei pazienti con diabete la presenza della NAFLD si associa ad un peggior compenso glicemico e ad un maggiore rischio di mortalità e di sviluppare CKD ed eventi cardiovascolari fatali e non fatali, indipendentemente dalla coesistenza di altri fattori di rischio cardiovascolare.

In considerazione della complessità clinica di tale problematica, è importante ribadire che è sempre indispensabile un approccio multidisciplinare ai pazienti con diabete e NAFLD, basato sulla valutazione attenta dei fattori di rischio cardio-metabolici presenti e sul monitoraggio periodico delle complicanze cardiovascolari, renali ed epatiche.

MESSAGGI CHIAVE

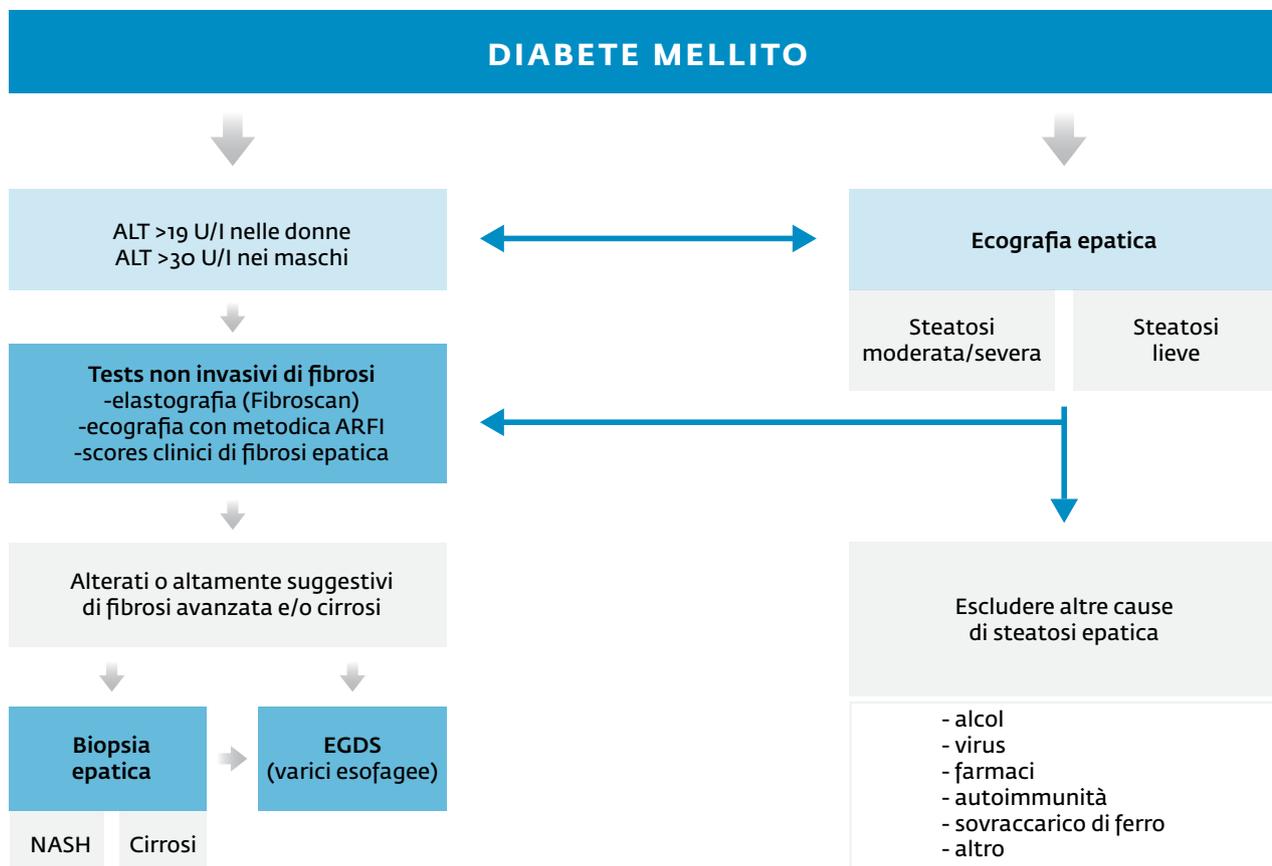
- La NAFLD rappresenta l'epatopatia cronica di più frequente riscontro nei pazienti con diabete (essendo presente nel 50-75% dei pazienti con diabete tipo 2 e in oltre il 30-40% dei pazienti con diabete tipo 1).
- Nei pazienti con diabete la NAFLD si associa ad un peggior compenso glicemico e ad un maggior rischio di mortalità e di sviluppare eventi cardiovascolari e malattia renale cronica.
- Il diabete si associa ad una maggior progressione della NAFLD verso le sue forme istologicamente più severe (NASH, cirrosi ed epatocarcinoma). Il diabete aumenta di circa 3 volte il rischio di sviluppare cirrosi ed epatocarcinoma.
- I Diabetologi dovrebbero pertanto sempre escludere la presenza di NAFLD nei loro pazienti attraverso un monitoraggio periodico (annuale) degli enzimi epatici, dell'ecografia addominale e l'utilizzo degli scores clinici non invasivi per la predizione di fibrosi epatica.
- È indispensabile un approccio multidisciplinare al paziente diabetico con NAFLD, basato sulla valutazione attenta dei fattori di rischio cardio-metabolici e sul monitoraggio delle complicanze cardiovascolari, renali ed epatiche.

1. Williams KH, Shackel NA, Gorrel MD, McLennan SV, Twigg SM. Diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a pathogenic duo. *Endocr Rev* 34: 84-129, 2013.
2. Smith BW, Adams LA. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 7: 456-465, 2011.
3. Targher G, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease: a novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 483-495, 2013.
4. Bhala N, Jouness RI, Bugianesi E. Epidemiology and natural history of patients with NAFLD. *Curr Pharm Des* 19: 5169-516, 2013.
5. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 40: 1387-1395, 2004.
6. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Day C, Arcaro G. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 30: 1212-1218, 2007.
7. Williamson RM, Price JF, Glancy S, Perry E, Nee LD, Hayes PC, Frier BM, Van Look LA, Johnston GI, Reynolds RM, Strachan MW; Edinburgh Type 2 Diabetes Study Investigators. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care* 34: 1139-1144, 2011.
8. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, Landt CL, Harrison SA. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 140: 124-131, 2011.
9. Jimba S, Nakagami T, Takahashi M, Wakamatsu T, Hirota Y, Iwamoto Y, Wasada T. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. *Diabet Med* 22: 1141-1145, 2005.
10. Portillo Sanchez PP, Bril F, Maximov M, Lomonaco R, Biernacki D, Orsak B, Subbarayan S, Webb, Hecht J, Cusi K. High prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. *J Clin Endocrinol Metab* Oct 10, jc20142739, 2014 [Epub ahead of print].
11. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 53: 372-384, 2010.
12. Anstee QM, McPherson S, Day CP. How big a problem is nonalcoholic fatty liver disease? *BMJ* 343: d3897, 2011.

BIBLIOGRAFIA

13. Targher G, Pichiri I, Zoppini G, Trombetta M, Bonora E. Increased prevalence of chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes and non-alcoholic fatty liver. *Diabet Med* 29: 220-226, 2012.
14. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Zoppini G, Pichiri I, Sorigato C, Zenari L, Bonora E. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *J Hepatol* 53: 713-718, 2010.
15. Targher G, Mantovani A, Pichiri I, Mingolla L, Cavalieri V, Mantovani W, Pancheri S, Trombetta M, Zoppini G, Chonchol M, Byrne CD, Bonora E. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with

Figura 3 ♦ Possibile algoritmo per la diagnosi e la gestione della NAFLD nel paziente affetto da diabete mellito



Principali trattamenti della NAFLD/NASH del diabete:

- calo ponderale tramite modificazione dello stile di vita (necessario un calo del 4-5% per ridurre la steatosi e di circa 10% per ridurre l'infiammazione epatica)
- se BMI >35 kg/m² considerare la chirurgia bariatrica
- buon controllo glicemico (HbA_{1c} <7% se non controindicazioni); la metformina è il farmaco di prima scelta per la maggior parte dei pazienti. Considerare il pioglitazone se è presente NASH e non ci sono controindicazioni; considerare incretine se non controindicazioni
- se ipertensione arteriosa avviare adeguata terapia farmacologica (inibitori sistema renina-angiotensina sono farmaci di prima scelta)
- se dislipidemia e/o LDL-C non *a target* avviare trattamento con statina (se necessario in combinazione con ezetimibe e/o fenofibrato)
- sospensione di fumo e consumo alcolico
- monitoraggio periodico per comparsa complicanze epatiche, incluso epatocarcinoma

Si sottolinea che questo algoritmo diagnostico e terapeutico, adattato da una recente rassegna pubblicata da Targher et al. (3), è stato sviluppato principalmente sulla base delle linee guida attualmente disponibili in letteratura e, in caso di mancanza di tali evidenze, sulle opinioni personali degli autori

- an increased incidence of chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 37: 1729-1736, 2014.
16. West J, Brousil J, Gazis A, Jackson L, Mansell P, Bennett A, Aithal GP. Elevated serum alanine transaminase in patients with type 1 or type 2 diabetes. *QJM* 99: 871-876, 2006.
 17. Leeds JS, Forman EM, Morley S, Scott AR, Tesfaye S, Sanders DS. Abnormal liver function tests in patients with type 1 diabetes mellitus: prevalence, clinical correlations and underlying pathologies. *Diabet Med* 26: 1235-1241, 2009.
 18. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Day C, Arcaro G. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 30: 1212-1218, 2007.
 19. Ryysy L, Häkkinen AM, Goto T, Vehkavaara S, Westerbacka J, Halavaara J, Yki-Järvinen H. Hepatic fat content and insulin action on free fatty acids and glucose metabolism rather than insulin absorption are associated with insulin requirements during insulin therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 49: 749-758, 2000.
 20. de Marco R, Locatelli F, Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 22: 756-761, 1999.
 21. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, Whincup PH, Mukamal KJ, Gillum RF, Holme I, Njølstad I, Fletcher A, Nilsson P, Lewington S, Collins R, Gudnason V, Thompson SG, Sattar N, Selvin E, Hu FB, Danesh J, Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 364: 829-841, 2011.
 22. Campbell PT, Newton CC, Patel AV, Jacobs EJ, Gapstur SM. Diabetes and cause-specific mortality in a prospective cohort of one million US adults. *Diabetes Care* 35: 1835-1844, 2012.
 23. Porepa L, Ray JG, Sanchez-Romeu P, Booth GL. Newly diagnosed diabetes mellitus as a risk factor for serious liver disease. *CMAJ* 182: E526-E531, 2010.
 24. Zoppini G, Fedeli U, Gennaro N, Saugo M, Targher G, Bonora E. Mortality from chronic liver diseases in diabetes. *Am J Gastroenterol* 109: 1020-1025, 2014.
 25. Adams LA, Harmsen S, St Sauver JL, Charatcharoenwittaya P, Enders FB, Therneau T, Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of death among patients with diabetes: a community-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 105: 1567-1573, 2010.
 26. Harman DJ, Kaye PV, Harris R, Suzuki A, Gazis A, Aithal GP. Prevalence and natural history of histologically proven chronic liver disease in a longitudinal cohort of patients with type 1 diabetes. *Hepatology* 60: 158-168, 2014.
 27. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 363: 1341-1350, 2010.
 28. Bonora E, Targher G. Increased risk of cardiovascular disease and chronic kidney disease in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 9: 372-381, 2012.
 29. Ballestri S, Lonardo A, Bonapace S, Byrne CD, Loria P, Targher G. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 20: 1724-1745, 2014.
 30. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Poli F, Scala L, Zenari L, Zoppini G, Falezza G. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with carotid artery wall thickness in diet-controlled type 2 diabetic patients. *J Endocrinol Invest* 29: 55-60, 2006.
 31. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Zoppini G, Zenari L, Cigolini M, Falezza G, Arcaro G. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 29: 1325-1330, 2006.
 32. Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J Hepatol* 49: 600-607, 2008.
 33. Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, Fialkow J, Cury R, Sposito A, Erbel R, Blankstein R, Feldman T, Al-Mallah MH, Santos RD, Budoff MJ, Nasir K. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis* 230: 258-267, 2013.
 34. Mantovani A, Zoppini G, Targher G, Golia G, Bonora E. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with left ventricular hypertrophy in hypertensive type 2 diabetic individuals. *J Endocrinol Invest* 35: 215-218, 2012.
 35. Bonapace S, Perseghin G, Molon G, Canali G, Bertolini L, Zoppini G, Barbieri E, Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 35: 389-395, 2012.
 36. Bonapace S, Valbusa F, Bertolini I, Pichiri I, Mantovani A, Rossi A, Zenari L, Barbieri E, Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with aortic valve sclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Plos One* 9: e88371, 2014.
 37. Sinner MF, Wang N, Fox CS, Fontes JD, Rienstra M, Magnani JW, Vasan RS, Calderwood AH, Pencina M, Sullivan LM, Ellinor PT, Benjamin EJ. Relation of circulating liver transaminase concentrations to risk of new-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 111: 219-224, 2013.
 38. Alonso A, Misialek JR, Amiin MA, Hoogeveen RC, Chen LY, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, Selvin E. Circulating levels of liver enzymes and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities cohort. *Heart* 100: 1511-1516, 2014.

39. Targher G, Mantovani A, Pichiri I, Rigolon R, Dauriz M, Zoppini G, Morani G, Vassanelli C and Bonora E. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)* 125: 301-309, 2013.
40. Targher G, Valbusa F, Bonapace S, Bertolini L, Zenari L, Rodella S, Zoppini G, Mantovani W, Barbieri E, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. *PLoS One* 8: e57183, 2013.
41. Targher G, Valbusa F, Bonapace S, Bertolini L, Zenari L, Pichiri I, Mantovani A, Zoppini G, Bonora E, Barbieri E, Byrne CD. Association of nonalcoholic fatty liver disease with QTc interval in patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 24: 663-669, 2014.
42. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, Hultcrantz R. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2014 Aug 14. doi: 10.1002/hep.27368 (Epub ahead of print).
43. Söderberg C, Stål P, Askling 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* 51: 595-602, 2010.
44. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Day C, Arcaro G. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 30: 1212-1218, 2007.
45. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Zoppini G, Pichiri I, Sorigato C, Zenari L, Bonora E. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *J Hepatol* 53: 713-718, 2010.
46. Targher G, Pichiri I, Zoppini G, Trombetta M, Bonora E. Increased prevalence of cardiovascular disease in type 1 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Endocrinol Invest* 35: 535-540, 2012.
47. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Lippi G, Arcaro G. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 30: 2119-2121, 2007.
48. Targher G, Chonchol MB, Byrne CD. CKD and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Kidney Dis*; 64: 638-652, 2014.
49. Hwang ST, Cho YK, Yun JW, Park JH, Kim HJ, Park DI, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Rhee EJ, Oh KW, Lee WY, Jin W. Impact of NAFLD on microalbuminuria in patients with prediabetes and diabetes. *Intern Med* 40: 437-442, 2010.
50. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Lippi G, Day C, Muggeo M. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 51: 444-450, 2008.
51. Targher G, Bertolini L, Chonchol M, Rodella S, Zoppini G, Lippi G, Zenari L, Bonora E. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and retinopathy in type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 53: 1341-1348, 2010.
52. Targher G, Pichiri I, Zoppini G, Trombetta M, Bonora E. Increased prevalence of chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes and non-alcoholic fatty liver. *Diabet Med* 29: 220-226, 2012.
53. Targher G, Chonchol M, Bertolini L, Rodella S, Zenari L, Lippi G, Franchini M, Zoppini G, Muggeo M. Increased risk of CKD among type 2 diabetics with nonalcoholic fatty liver disease. *J Am Soc Nephrol* 19: 1564-1570, 2008.
54. Birkenfeld AL, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology* 59: 713-723, 2014.
55. Shulman GI. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med* 371: 1131-1141, 2014.
56. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 10: 330-344, 2013.
57. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 59: 1174-1197, 2014.
58. Sung KC, Wild SH, Byrne CD. Resolution of fatty liver and risk of incident diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 3637-3643, 2013.
59. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014. <http://www.standarditaliani.it>.
60. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ; American Gastroenterological Association; American Association for the Study of Liver Diseases; American College of Gastroenterology. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 142: 1592-1609, 2012.
61. Rinella ME, Loomba R, Caldwell SH, Kowdley K, Charlton M, Tetri B, Harrison SA. Controversies in the diagnosis and management of NAFLD and NASH. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 10: 219-227, 2014.
62. Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 108: 881-891, 2013.
63. Chen HP, Shieh JJ, Chang CC, Chen TT, Lin JT, Wu MS, Lin JH, Wu CY. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies. *Gut* 62: 606-615, 2013.

64. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman M, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D; European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 217: 3-46, 2011.
65. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, Pagourelis ED, Theocharidou E, Karagiannis A, Mikhailidis DP; GREACE Study Collaborative Group. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 376: 1916-1922, 2010.
66. Tikkanen MJ, Fayyad R, Faergeman O, Olsson AG, Wun CC, Laskey R, Kastelein JJ, Holme I, Pedersen TR; IDEAL Investigators. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on cardiovascular outcomes in coronary heart disease patients with mild-to-moderate baseline elevations in alanine aminotransferase levels. *Int J Cardiol.* 168: 3846-3852, 2013.
67. Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 14: 323-332, 2013.