

Epidemiologia e storia naturale della NAFLD, una malattia sistemica

Salvatore Petta, Grazia Pennisi

Sezione di Gastroenterologia e Epatologia, PROMISE, Università di Palermo

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2102a>

INTRODUZIONE

La steatosi epatica non alcolica, ovvero *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD), è una condizione frequentemente associata alla presenza di patologie metaboliche quali obesità e diabete, e nel cui contesto è possibile discriminare un quadro di semplice steatosi da uno di steatoepatite non alcolica (NASH), quest'ultima caratterizzata da un rischio più elevato di progressione della malattia di fegato verso la cirrosi epatica e le sue complicanze (1) (Fig. 1). In Italia la prevalenza stimata di NAFLD in popolazione generale è di circa il 25%, con tassi superiori al 50% in popolazioni a rischio quali soggetti obesi e/o diabetici, e con una prevalenza stimata di danno epatico significativo di circa il 2%, ma intorno al 13% in popolazione diabetica (2-4). Il rilevante impatto epidemiologico della NAFLD si traduce anche in un estremamente rilevante impatto clinico dovuto all'osservato e crescente incremento sia di complicanze correlate alla malattia di fegato che extraepatiche, con studi di coorte che hanno identificato nella severità della malattia di fegato ed in modo particolare della fibrosi epatica il fattore che più condiziona la prognosi ed il rischio di complicanze di tali pazienti (5).

DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA DELLA NAFLD

La NAFLD è una condizione caratterizzata e definita dall'accumulo di lipidi all'interno degli epatociti in una

quantità che interessi almeno il 5% del fegato (1). La definizione di NAFLD è tuttavia una definizione "negativa" perché per poterne porre diagnosi è necessario escludere altre cause di malattia cronica di fegato quali infezioni da virus dell'epatite B e C, ed escludere anche un consumo significativo ed a rischio di alcolici stimato come superiore a 2 unità alcoliche/die o 14/settimana nelle donne e 3/die o 21/settimana negli uomini.

L'incremento del dibattito sulla NAFLD e di dati della letteratura scientifica in merito a tale condizione è giustificato dal suo più che rilevante *burden* epidemiologico. Una

FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (www.fad.siditalia.it).

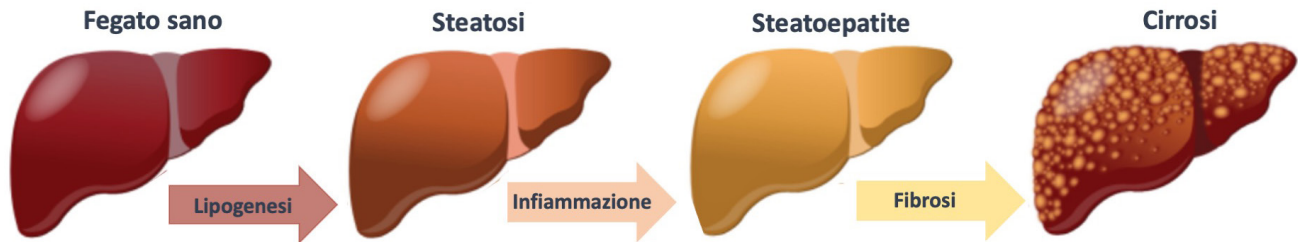
Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile 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: www.fad.siditalia.it

Figura 1 ♦ Evoluzione della NAFLD. L'anomalo accumulo di grasso su fegato sano determina la comparsa di steatosi epatica. I processi di infiammatori innescati dall'alterata lipogenesi determinano la comparsa di steatoepatite e fibrosi epatica, con progressiva evoluzione verso la cirrosi



recente meta-analisi che ha considerato gli studi sulla prevalenza della NAFLD in popolazione generale fino al 2016 ha stimato una prevalenza media di steatosi epatica non alcolica del 24,1%, con picchi intorno al 30% in Sud America e nei paesi del medio oriente (6). In accordo con questi dati, una più recente meta-analisi presentata nel 2020 al meeting europeo delle malattie del fegato e che considerava solo studi su popolazione generale europea ha riportato un tasso di prevalenza del 27,6%, quindi in lieve aumento rispetto a quanto osservato nella precedente meta-analisi (7). I dati di prevalenza in Italia si allineano perfettamente con quanto osservato nel resto del mondo. Lo studio Dionysos è stato condotto nel 2002-2003 nella cittadina di Campogalliano in provincia di Modena, su un campione di 3.345 soggetti su 5.780 di età compresa fra 18 e 75 anni e che hanno accettato di partecipare allo studio (8). Tale studio ha documentato come la prevalenza di NAFLD, valutata mediante esame ultrasonografico, in soggetti con sospetta malattia di fegato - definita sulla base di incremento dei valori di ALT e/o GGT, e/o positività per HBsAg e/o ANTI-HCV - era del 25% ovvero simile al 20% riscontrato in un gruppo di soggetti della stessa corte, paragonabili per sesso ed età, ma senza sospetta malattia di fegato (8). A distanza di quasi 20 anni un altro studio condotto in Italia ha documentato un tasso elevato ed un incremento della prevalenza della NAFLD. Infatti lo studio ABCD, condotto in un grande ipermercato di Palermo, su una popolazione di 890 individui ha riportato una prevalenza di NAFLD del 27% diagnosticata mediante l'utilizzo della *Controlled Attenuation Parameter* (CAP) ovvero di un parametro ottenuto mediante lo strumento non invasivo FibroScan (2). I dati finora riportati suggeriscono quindi come un sog-

getto su 4 o un soggetto su 5 in popolazione generale presenti un quadro di steatosi epatica non alcolica. Tale dato tuttavia rappresenta una media di prevalenze differenti in gruppi a diverso rischio di NAFLD, e pertanto appare estremamente importante individuare le categorie di soggetti a più elevato rischio. Numerosi studi osservazionali documentano infatti come la prevalenza di NAFLD sia particolarmente elevata in presenza di comorbidità metaboliche. Lo studio ABCD prima citato mostra come la prevalenza di NAFLD aumenta progressivamente dal 2,6% in popolazione normopeso, al 24,6% in soggetti sovrappeso, superando ben il 50% (54%) nei soggetti obesi (2). In analogia con questi dati, un altro studio italiano condotto nel 2005 su una popolazione di 187 soggetti obesi non diabetici, di cui ben 145 con BMI >40 kg/m², mostrava come soltanto 4 pazienti non presentavano una diagnosi ecografica di steatosi epatica (9). Dati altrettanto allarmanti sono stati riportati in coorti di pazienti affetti da diabete di tipo 2. Una recente meta-analisi che ha incluso un totale di 49.419 pazienti con diagnosi di diabete mellito di tipo 2 ha ben documentato una prevalenza media di NAFLD del 55,8%, in linea quindi con quanto osservato in popolazione obesa (10). Questi dati sono stati confermati anche su popolazione italiana, in cui la prevalenza osservata di NAFLD - diagnosticata mediante lo score *fatty liver index* - in una popolazione di 38.880 pazienti diabetici provenienti da 160 differenti centri clinici era del 59,6%; tale studio documentava inoltre come ben il 73,6% di questi pazienti con steatosi presentava valori di transaminasi entro i limiti della norma (3). Il significativo impatto delle comorbidità metaboliche sulla prevalenza di steatosi epatica veniva confermato anche in un altro studio italiano che riportava in una coorte di 203 pazienti non

diabetici ma con sindrome metabolica una prevalenza di steatosi epatica ecografica del 78,8% (11).

Lo scenario appena descritto rende conto quindi a livello mondiale ed anche in Italia di un significativo ed allarmante impatto epidemiologico della steatosi epatica non alcolica. Le previsioni per il futuro non sono tuttavia incoraggianti; un recente modello che simula l'andamento nel tempo della steatosi epatica e delle sue complicanze a livello globale ed in singoli stati inclusa l'Italia, facendo degli assunti che ovviamente possono limitare la forza del modello stesso, stima come dal 2016 al 2030 si osserverà un ulteriore incremento di circa il 10% nella prevalenza della NAFLD (12). Tale dato allarmante può trovare spiegazione nell'andamento nel tempo dei due più importanti fattori di rischio per steatosi epatica quali l'obesità ed il diabete. È infatti ben noto da dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità che in Europa ed in nord America nel 2016 il tasso di obesità è rispettivamente del 23,3% e 28,3% e come tali tassi dal 1975 siano aumentati di circa 2-2,5 volte (13). In analogia all'obesità, i dati dell'IDF Atlas riportano una prevalenza di diabete nel 2019 in Europa ed in nord America del rispettivamente 6,3% e 11,3%, destinati ad aumentare nel 2040 al rispettivamente 7,8% e 13% (14). Tali dati rendono quindi conto di come l'epidemia di NAFLD progredisca in parallelo con la pandemia di diabete ed obesità.

Lo stretto rapporto fra NAFLD e comorbidità metaboliche ha quindi portato avanti un movimento scientifico-culturale che, per quanto non ancora del tutto recepito, suggerisce di cambiare la definizione "negativa" di NAFLD in una definizione positiva ovvero *Metabolic-Associated Fatty Liver Disease* (MAFLD) la cui diagnosi prevede la presenza di steatosi epatica associata a sovrappeso/obesità e/o diabete, ed in pazienti non diabetici e normopeso associata alla presenza di almeno altre due alterazioni metaboliche, il tutto indipendentemente dalla coesistenza di altre cause di danno epatico (15). Tale nuova definizione cambia quindi il paradigma: non più NAFLD come diagnosi di esclusione, bensì malattia metabolica del fegato come unica o coesistente causa di danno epatico.

STORIA NATURALE DELLA NAFLD

Il rilevante impatto epidemiologico della NAFLD solleva l'ovvia questione se l'accumulo di grasso nel fegato esponga ad un più elevato rischio di complicanze sia epatiche

che extra-epatiche, interferendo quindi negativamente con la prognosi di tali soggetti.

NAFLD e complicanze epatiche

Riguardo il rischio di complicanze epatiche nei soggetti con NAFLD, dati del *Global Burden of Disease* aggiornati al 2017 riportano come a livello mondiale dal 2012 al 2017 è stato osservato un incremento del 21% dei casi incidenti di tumore epatico e del 7,18% dei casi di cirrosi; tale quadro si confermava anche nella macroarea dell'Europa occidentale con un incremento stimato di incidenza di cancro epatico del 8,7% e di cirrosi epatica del 1,2% (16). Tali evidenze tuttavia considerano insieme le varie cause di malattie croniche di fegato e quindi quesito interrogativo chiave è se la NAFLD può spiegare questi dati. Per rispondere in modo corretto ed esaustivo a tale domanda è necessario valutare l'impatto della NAFLD sul rischio di sviluppare fibrosi epatica avanzata - maggiore fattore di rischio per complicanze epatiche -, sul rischio di insorgenza di epatocarcinoma e scompenso epatico, e quindi sul rischio di morire per cause correlate alla malattia di fegato.

In merito al rapporto fra NAFLD e probabilità di sviluppare una malattia cronica di fegato con fibrosi epatica severa, numerosi studi di popolazione mostrano come a fronte di una prevalenza media di NAFLD in popolazione generale di circa il 25%, il tasso di prevalenza di fibrosi epatica riportato in letteratura nel medesimo contesto clinico varia dallo 0,9% a circa il 26% (17). Tuttavia, soffermandoci su quegli studi che si sono focalizzati sulla valutazione non invasiva della presenza di fibrosi epatica severa si stima che in popolazione generale l'1%-2% presenti un quadro di fibrosi epatica severa secondaria a NAFLD (17). In accordo con questi dati lo studio ABCD2 su popolazione generale italiana riporta come il 2% dei soggetti valutati presentava un quadro di sospetta fibrosi epatica severa secondaria a NAFLD, valutata mediante FibroScan (2). Tali dati nel loro insieme suggeriscono quindi come in numero assoluto esiste un vasto bacino di pazienti con malattia cronica di fegato secondaria a NAFLD ed a rischio di sviluppare complicanze epatiche. Tale scenario appare ancora più allarmante quando consideriamo popolazioni ad elevato rischio metabolico quali i soggetti con diabete di tipo 2. Uno studio condotto in US documenta infatti come in tale categoria di pazienti la prevalenza di fibrosi epatica avanzata valutata mediante

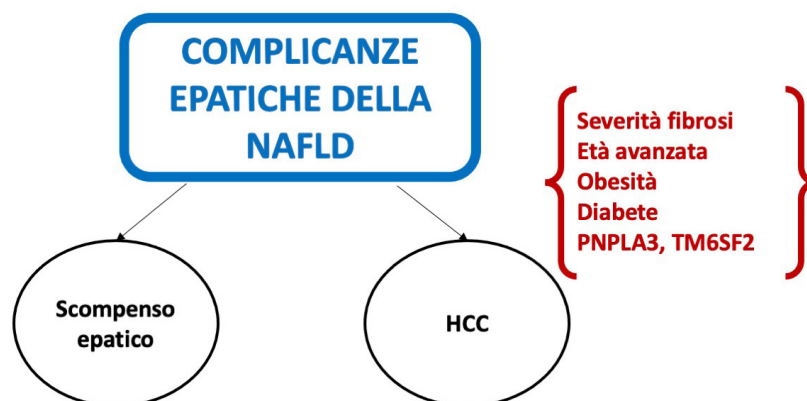
elastoRM incrementi progressivamente dal 3% in soggetti con meno di 58 anni, al 5,7% in soggetti fra 58 e 65 anni, fino al 13,3% in quelli con più di 65 anni (18). In analogia con questi dati uno studio italiano su 1527 pazienti diabetici e con steatosi epatica diagnosticata mediante lo score *fatty liver index* riportava un tasso di fibrosi epatica avanzata del 13,1%, valutata mediante lo score non invasivo FIB-4 (3). Tali dati suggeriscono quindi come, specie in gruppi a più elevato rischio quali le popolazioni con comorbidità metaboliche, vadano messi in opera programmi di screening basati su metodiche non invasive, poco costose e disponibili che consentano un agile *referral* all'epatologo del paziente con NAFLD e sospetto danno epatico (19).

L'elevato numero di soggetti con NAFLD e di conseguenza con fibrosi epatica avanzata secondaria a NAFLD può agevolmente spiegare l'aumento osservato negli ultimi anni di complicanze epatiche in tale categoria di soggetti. Dati raccolti dal registro US della *HealthCore* fra il 2006 ed il 2014 su 1.853 pazienti con cirrosi epatica ed epatocarcinoma, di cui il 10,1% con NAFLD, hanno documentato come la NAFLD rappresentava in proporzione la causa più emergente di epatocarcinoma, rendendo conto nel 2006 circa il 5% dei casi e nel 2014 di ben quasi il 20% (20). In analogia con quanto appena riportato, dati US tratti del *Scientific Registry of Transplant Recipients* su 168.441 pazienti in lista d'attesa per trapianto di fegato, e di cui il 16,5% per epatocarcinoma, confermavano come fra i pazienti in lista con epatocarcinoma la proporzione di quelli con NAFLD fosse la più emergente passando da meno del 5% nel 2002 a più del 20% nel 2018 (21). Lo scenario si presenta abbastanza simile in Italia ed in Europa. La coorte italiana ITALICA di 5.192 pazienti con epatocarcinoma rivela come la proporzione di epatocarcinomi su malattia cronica di fegato secondaria a NAFLD dal 2000 al 2014 era incrementata dal 1,1% al 12,6 (22). Inoltre dati dell'*European Liver Transplant Registry* su 60.527 pazienti sottoposti a trapianto epatico, cui il 28,3% per epatocarcinoma, riportavano come in quest'ultimo gruppo il tasso di trapianti per epatocarcinoma secondario a NAFLD fosse aumentato di circa 3 volte ovvero dallo 0,3% del 2007 al 1,1% del 2017 (23). Analogamente a quanto osservato per l'epatocarcinoma, i pazienti con NAFLD hanno anche un rischio più elevato di sviluppare scompenso epatico ed *end-stage liver disease*. Uno studio US su 9.261 pazienti con nuova diagnosi di cirrosi epatica ha documentato come in tre differenti periodi, ovvero 2004-2006, 2007-2011 e 2012-2014, il tasso di

incidenza di scompenso epatico per 100 persone per anno in pazienti con cirrosi secondaria a NAFLD era raddoppiato da 7,5 a 15 casi; appare inoltre interessante sottolineare come tale *trend* veniva osservato per tutte le manifestazioni di scompenso epatico ovvero incidenza di ascite (da 5,6 a 11,7), di encefalopatia porto-sistemica (da 3,6 a 5,4) e di sanguinamento da rottura di varici esofagee o gastriche (da 1,6 a 2,3) (24). L'impatto clinico rilevante di tali evidenze trova conferma nello studio prima citato che analizza dati del *Scientific Registry of Transplant Recipients* su 168.441 pazienti in lista d'attesa per trapianto di fegato che mostrava come fra i pazienti in lista con *end-stage liver disease* la proporzione di quelli con NAFLD fosse la più emergente passando da circa il 5% nel 2002 a quasi il 30% nel 2018 (21). Risultati simili erano anche osservati nell'*European Liver Transplant Registry* su 60.527 pazienti sottoposti a trapianto epatico, ed in cui ben si documentava come il tasso di trapianti per *end-stage liver disease* secondario a NAFLD fosse aumentato dal 1,2% del 2007 al 3,1% del 2017 (23).

L'incremento dell'incidenza di epatocarcinoma e scompenso epatico in pazienti con NAFLD giustifica infine quanto osservato in US dal *National Vital Statistics System*, ovvero un aumento costante, e più elevato rispetto ad altre eziologie, del tasso di mortalità standardizzato per età per epatocarcinoma e cirrosi in pazienti con NAFLD dal 2009 al 2018 (25).

I dati finora riportati dimostrano in modo inequivocabile come i soggetti con NAFLD abbiano un rischio clinicamente rilevante di sviluppare complicanze correlate alla malattia di fegato (Fig. 2). Tuttavia differenti fattori consentono di stratificare il rischio di tali eventi nella popolazione con NAFLD. L'età avanzata e la presenza di comorbidità metaboliche ed in modo particolare di obesità e diabete sono state associate sia in studi trasversali che longitudinali ad un più elevato rischio di epatocarcinoma e di scompenso epatico (26). Insieme a tali fattori di rischio "tradizionali" evidenze preliminari suggeriscono come varianti comuni di geni implicati nella regolazione dell'omeostasi metabolica e già dimostrati essere associati alla presenza ed alla severità della NAFLD, quali PNPLA3, TM6SF2, HSD17B13, ecc., conferiscano un rischio più elevato di sviluppare eventi epatici e, considerati insieme in *polygenic risk score*, possano essere di aiuto nella stratificazione del rischio (26-27). Tuttavia appare importante sottolineare come la variabile più im-

Figura 1 ♦ Complicanze epatiche della NAFLD: scompenso epatico e HCC. HCC: epatocarcinoma

portante in grado di discriminare il rischio di insorgenza di eventi epatici in soggetti con NAFLD sia rappresentata dalla severità del danno epatico. A tale proposito bisogna ricordare come nel contesto dei pazienti con NAFLD il 20% circa presenta un quadro di steatoepatite non alcolica (NASH), che a differenza della semplice steatosi si caratterizza per la presenza a livello epatico non solo di gocce lipidiche ma anche di infiammazione e danno epatocellulare (1). Tale distinzione è clinicamente rilevante perché, come dimostrato in una recente meta-analisi, i pazienti con NASH rispetto a quelli con semplice steatosi hanno un tasso di progressione della fibrosi di circa 2 volte superiore, il che giustifica il loro rischio più elevato di sviluppare la cirrosi epatica e le sue complicanze (28). Come conseguenza di quanto appena riportato, se quindi la NASH può essere considerata il “motore” della progressione della fibrosi epatica, quest’ultima può essere riconosciuta come il *driver* finale che modula il rischio di incidenza di complicanze epatiche. Studi di storia naturale a lungo termine di pazienti con diagnosi istologica di NAFLD hanno ben mostrato come il rischio di sviluppare eventi correlate alla malattia di fegato è estremamente più elevato in pazienti con fibrosi epatica avanzata e cirrosi epatica rispetto a quelli con assente, minima o moderata fibrosi epatica (29-30). In linea con questi dati, una recente meta-analisi che ha cumulato gli studi di coorte disponibili su popolazione con diagnosi istologica di NAFLD ha riportato come il rischio di sviluppare eventi epatici sia minimo in pazienti con NAFLD e fibrosi epatica assente o minima, e 2,6; 5,2 e ben 12,7 superiore ri-

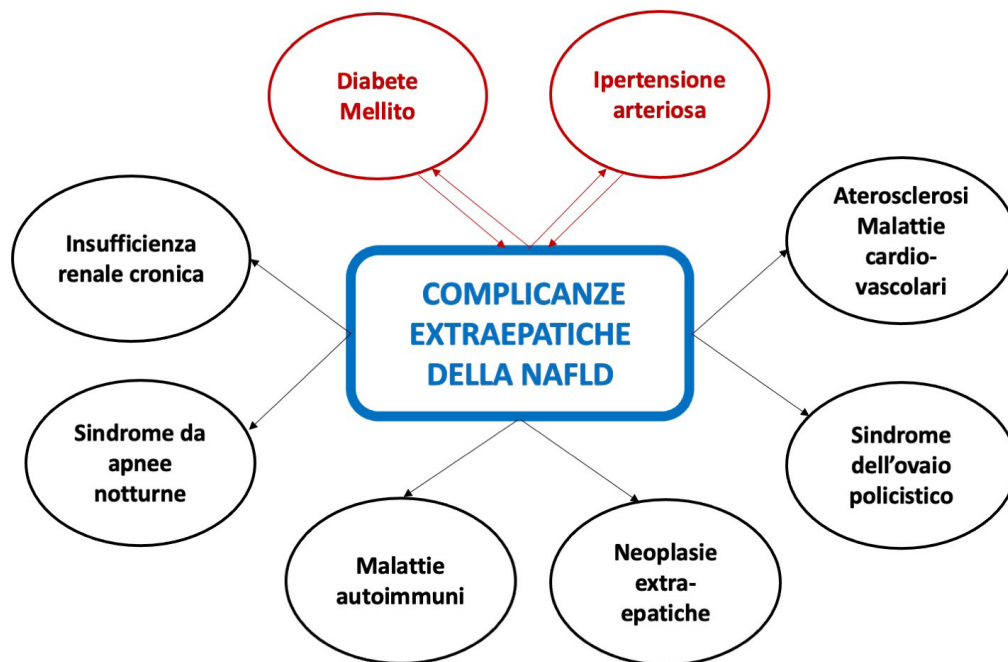
spettivamente nei pazienti con fibrosi epatica F2, F3 ed F4 rispetto a quelli senza fibrosi (5). Tali dati quindi identificano nella fibrosi epatica avanzata/cirrosi epatica il gruppo di pazienti con NAFLD a rischio clinicamente rilevante di sviluppare eventi epatici e quindi da sottoporre a programmi di screening in ambito specialistico. A tale assunto fa parzialmente eccezione il rischio di sviluppare epatocarcinoma che, seppur molto basso, esiste anche in pazienti con NAFLD senza fibrosi epatica avanzata (31). A tale proposito ulteriori studi sono necessari per identificare sottogruppi a rischio in base a caratteristiche metaboliche e genetiche e meritevoli di strategie di screening.

NAFLD e complicanze extraepatiche

La NAFLD si caratterizza per una peculiarità clinicamente estremamente rilevante ovvero predisporre non soltanto alla comparsa di eventi correlati alla malattia di fegato, ma anche di eventi extraepatici.

Studi pionieristici di storia naturale con lungo follow-up di pazienti con diagnosi istologica di NAFLD hanno documentato come sebbene in termini di rischio relativo la prima causa di mortalità sia rappresentata da eventi correlati alla malattia di fegato, in termini di rischio assoluto le prime due cause di decesso, più elevate rispetto a popolazione di controllo senza steatosi, sono rappresentate da eventi cardiovascolari e neoplasia extraepatiche seguite da eventi epatici (29-30).

Negli ultimi anni numerosi studi hanno riportato un’associazione fra NAFLD e numerose patologie extraepatiche (Fig. 3). I dati più solidi mostrano che i pazienti con NAFLD hanno una prevalenza maggiore ed un rischio

Figura 3 ♦ **Complicanze epatiche della NAFLD: scompenso epatico e HCC. HCC: epatocarcinoma**

più elevato di sviluppare diabete, ipertensione, danno renale, malattie cardiovascolari e neoplasia extraepatiche rispetto a popolazioni senza steatosi epatica. Vi sono tuttavia anche evidenze che la NAFLD sia più frequente in soggetti con altre patologie quali sindrome da apnea notturna (32) e sindrome dell'ovaio policistico (33), e malattie immuno-mediate come la psoriasi (34) e le malattie infiammatorie croniche intestinali (35).

Riguardo l'associazione fra NAFLD e diabete una recente meta-analisi su coorti di soggetti senza diabete al momento dell'arruolamento e stratificati per presenza/assenza di steatosi epatica, mostra come i pazienti con fegato grasso hanno nel tempo un rischio di circa 2 volte superiore di sviluppare diabete; il dato veniva confermato sia in studi con un follow-up superiore che inferiore a 5 anni (36). Insulino-resistenza secondaria all'accumulo di grassi negli epatociti ed infiammazione sistemica correlata al danno epatico sono i *trigger* considerati come elementi patogenetici in grado di spiegare tale l'associazione fra NAFLD ed aumentato rischio di diabete.

La NAFLD è stata anche associata alla presenza ed allo sviluppo di danno renale. In uno studio italiano su una popolazione di più di 2.000 soggetti la NAFLD è stato osservato essere indipendentemente associata ad una prevalenza più elevata di danno renale cronico (37). In

linea con questo dato sempre il gruppo di Verona ha riportato come i soggetti con fegato grasso, anche dopo correzione per numerosi fattori associati a malattia renale, avevano un rischio di 1,5 volte superiore di sviluppare insufficienza renale cronica (38). Tali dati sono stati ampiamente confermati in una meta-analisi che ha incluso dieci studi longitudinali in cui i pazienti erano stratificati in base alla presenza/assenza di steatosi epatica diagnosticata sulla base di incremento dei valori di transaminasi o del fatty liver index oppure mediante ecografia, ed in cui i pazienti con fegato grasso avevano un rischio di circa 1,45 volte superiore di sviluppare danno renale cronico (39).

Numerose evidenze suggeriscono un forte legame fra NAFLD ed aumentato rischio cardiovascolare. Lo studio ABCD mostra come i soggetti con steatosi epatica, rispetto a quelli senza e dopo correzione per obesità, presentino valori più elevati di ASCVD score (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD), espressione di un rischio più elevato a 10 anni di eventi di malattia cardiovascolare aterosclerotica (40). Altri dati ottenuti da studi trasversali riportano come la steatosi epatica rappresenti un fattore di rischio indipendente sia per un aumentato spessore medio-intimale carotideo (41) che per la presenza di segni

ecocardiografici di disfunzione cardiaca diastolica (42). In linea con questi dati lo studio di Valpolicella condotto su una coorte di più di 2.000 pazienti con diabete di tipo 2 ha documentato come la presenza di steatosi epatica, dopo correzione per i tradizionali fattori di rischio cardiometabolici, sia associata ad una più elevata prevalenza di malattia vascolare coronarica, cerebrale e periferica (43). Dati ancora più solidi in merito all'associazione fra NAFLD e rischio cardiovascolare derivano da lavori su coorti longitudinali. Uno studio francese su 1.872 individui con due valutazioni ecografiche relative alla presenza di placche carotidee a distanza di almeno due anni ha ben documentato come la presenza di fegato grasso al momento della valutazione basale sia un fattore di rischio indipendente per la comparsa di placche aterosclerotiche carotidee (44). Una recente meta-analisi ha anche mostrato come i pazienti con NAFLD abbiano un rischio di circa 1,3 volte superiore di sviluppare fibrillazione atriale rispetto alla popolazione senza fegato grasso (45). Altro dato molto interessante deriva sempre dallo studio prima citato di Valpolicella dove in un contesto ad alto rischio cardiovascolare quale la popolazione diabetica, la NAFLD, dopo correzione per i classici fattori di rischio cardiometabolici emergeva quale fattore di rischio indipendente per l'incidenza di eventi cardio-cerebrovascolari (46). In accordo con quanto finora riportato una meta-analisi pubblicata nel 2016 ha mostrato come i pazienti con NAFLD rispetto alla controparte senza steatosi hanno un rischio di circa 1,6 volte superiore di sviluppare eventi cardiovascolari, riportando ulteriormente come tale rischio sia più elevato per eventi non fatali (47).

La NAFLD è stata anche associata allo sviluppo di neoplasie extraepatiche. Uno studio di coorte longitudinale asiatico su 25.947 soggetti seguiti per un periodo mediano di 7,5 anni ha riportato un tasso superiore di incidenza di neoplasie in pazienti con rispetto a quelli senza steatosi (782,9 vs 592,8 per 100.000 persone-anno) (48). Appare importante sottolineare che i pazienti con NAFLD avevano un più elevato tasso di incidenza non solo, come atteso, per epatocarcinoma, ma anche un rischio di circa 2 volte superiore di tumore della mammella nelle donne e del colon-retto negli uomini (48). Tale ultimo dato è suffragato da una meta-analisi che riporta un rischio di 1,4 volte superiore di sviluppare adenomi/tumori del colon-retto in pazienti con NAFLD rispetto a quelli senza (49). Ulteriori evidenze in merito al nesso fra NAFLD e neoplasia extra-

epatiche sono emerse da un recente studio svedese su una coorte di 8.892 pazienti con diagnosi istologica di NAFLD confrontata con 39.907 soggetti senza steatosi (50). Tale studio, oltre a confermare una attesa più elevata incidenza di epatocarcinoma, ha anche riportato una associazione indipendente fra NAFLD e modesto ma significativo incremento di incidenza di neoplasia pancreatiche, tumori della vescica/rene e melanoma (50). Infine una recente meta-analisi che ha incluso 10 studi di coorte per un totale di 182.202 individui di cui circa un quarto con NAFLD, ha riportato come la presenza di steatosi epatica sia associata in modo significativo con un rischio da 1,5 a 2 volte superiore di incidenza di neoplasia gastrointestinali (esofago, stomaco, pancreas e colon-retto), e di circa 1,2-1,5 superiore di sviluppo di tumori a carico di polmone, mammella, ginecologici o del sistema urinario (51). In accordo con quanto finora riportato, dati US raccolti dal *National Vital Statistics System*, riportano come dal 2007 al 2017 in pazienti con NAFLD sia stato osservato un progressivo e significativo incremento del tasso annuale standardizzato per età di mortalità correlate al diabete, a malattie cardiovascolari ed a neoplasia extraepatiche (52).

I dati finora riportati suggeriscono come esista una associazione indipendente fra NAFLD e patologie extraepatiche, tuttavia, in considerazione dell'elevata prevalenza della NAFLD e dell'elevata probabilità che questa possa coesistere con altre patologie, servono elementi per provare un nesso di causa-effetto. A tale proposito, focalizzandosi ad esempio sul rapporto fra NAFLD ed eventi cardio-cerebrovascolari, un primo aspetto banale ma fondamentale su cui basarsi è il nesso fra NAFLD e fattori di rischio cardiovascolari quali ad esempio diabete ed ipertensione che è ben noto hanno una elevata prevalenza in popolazione con steatosi epatica. Uno studio su 1051 soggetti della coorte del *Framingham Heart Study* e seguiti per un periodo mediano di circa 6 anni ha documentato come vi sia un rapporto bidirezionale fra NAFLD e comorbidità metaboliche/fattori di rischio cardiovascolari (53). Tale studio ha infatti documentato come la presenza al basale di NAFLD prediceva in modo indipendente l'incidenza di diabete di tipo 2 e di ipertensione arteriosa che, a loro volta, insieme all'ipertrigliceridemia, nei soggetti senza steatosi al basale aumentavano il rischio nel tempo di svilupparla (53). Un altro aspetto importante su cui soffermarsi è il ruolo potenziale della severità della NA-

FLD sul rischio di incidenza di complicanze extraepatiche. Uno studio di coorte coreano su una popolazione di quasi 40.000 individui seguito nel tempo ha dimostrato come il rischio di sviluppare diabete aumenta progressivamente da soggetti senza steatosi a quelli con steatosi epatica ed a basso rischio di fibrosi valutata in modo non invasivo con il *NAFLD Fibrosis Score* (NFS), documentando quindi il rischio più elevato in soggetti con fegato grasso ed a rischio intermedio-alto di fibrosi epatica severa (54). Tali dati sono stati quindi confermati recentemente da uno studio spagnolo su 178 pazienti con diagnosi istologica di NAFLD in cui il rischio di sviluppare sia diabete di tipo 2 che ipertensione arteriosa durante il follow-up era significativamente più elevato nei pazienti con fibrosi epatica F2-F4 rispetto a quelli con stadi più lievi di fibrosi (3,5% a 5 anni vs 14,3% per il diabete; 4,2% a 5 anni vs 17,2% per l'ipertensione arteriosa) (55). Translando quanto appena riportato sul diabete e sull'ipertensione al danno cardiovascolare in letteratura sono presenti numerose evidenze. Uno studio pionieristico italiano su una coorte di pazienti con diagnosi istologica di NAFLD ben documentava come lo spessore medio-intimale carotideo aumentava in modo significativo e progressivo in funzione della severità dello stadio di fibrosi epatica (56). In analogia con questi dati, il nostro gruppo ha riportato come la severità della fibrosi epatica valutata mediante biopsia sia associata, dopo correzione per i tradizionali fattori di rischio cardiovascolari, con alterazioni a carico di indici di disfunzione cardiaca sia sistolica che diastolica (57). Quindi sempre il nostro gruppo ha messo in evidenza come, rispetto ad una popolazione di controllo senza fegato grasso, i soggetti con NAFLD e fibrosi epatica, non l'intera popolazione NAFLD, avessero una prevalenza più elevata di alterazioni vascolari della sostanza bianca cerebrale (58). Evidenze ancora più forti che suggeriscono un legame fra severità della fibrosi epatica e complicanze extraepatiche derivano da studi longitudinali. Uno studio condotto su 4731 adulti senza storia di malattia cardiovascolare e sottoposti a TC seriate per valutare l'eventuale progressione del *Coronary Artery Calcium* (CAC) score ha mostrato come dopo correzione per fattori di rischio cardiovascolari il rischio di progressione del CAC aumentava progressivamente da soggetti senza evidenza ecografica di steatosi a quelli con steatosi ma a basso rischio di fibrosi epatica valutata con il NFS, ed era più elevato in individui con steatosi epatica ed a rischio intermedio-elevato di

fibrosi avanzata (59). Tali dati trovano ulteriore conferma in una meta-analisi che documenta come la presenza di "NAFLD severa" si associ ad un rischio di circa 2,5 volte più elevato di sviluppare eventi cardiovascolari fatale e non fatali (47).

A supporto del più elevato rischio di sviluppare eventi extra-epatici in funzione della severità del danno epatico in NAFLD una meta-analisi ha ben documentato come il rischio mortalità per tutte le cause, incluse quindi quelle non correlate alla malattia di fegato, è di circa rispettivamente 1,5; 2,1 e 3,4 volte più alto in pazienti con fibrosi epatica F2, F3 ed F4 rispetto a quelli senza fibrosi (5).

Quanto finora esposto in merito al rapporto fra la severità del danno epatico in NAFLD ed il rischio di sviluppare eventi extraepatici suggerisce come la severità della malattia di fegato possa determinare uno stato proinfiammatorio, profibrogenico e proaterogenico sistemico che possa contribuire in modo indipendente allo sviluppo di complicanze extraepatiche. A tale proposito numerosi studi hanno infatti documentato una correlazione fra severità del danno epatico in NAFLD ed incremento dei livelli circolanti di citochine proinfiammatorie (60-61).

Un altro fattore potenzialmente in grado di modulare il rischio di eventi extraepatici in pazienti con NAFLD è rappresentato dal *background* genetico. A tale proposito, come prima citato, uno dei geni una cui comune variante è stata implicata nel modulare il rischio di NAFLD è il gene TM6SF2 che codifica per una proteina implicata nell'*export* dei lipidi, sotto forma di VLDL, dal fegato. La variante comune rs58542926 è associata ad un ridotto export dei lipidi dal fegato: tale condizione da una parte determina un accumulo epatico di trigliceridi e quindi steatosi epatica, dall'altro però determina una riduzione circolante dei livelli di colesterolo LDL nel sangue con conseguente ridotto rischio di aterosclerosi carotidea e di eventi cardiovascolari (62).

In conclusione, quanto finora riportato suggerisce come i pazienti con NAFLD siano esposti non solo ad un aumentato rischio di eventi correlati alla malattia di fegato ma anche ad un più elevato rischio di complicanze extraepatiche, e come tale rischio sembra essere modulato da più fattori fra cui i più rilevanti sono la capacità della NAFLD di interferire con fattori di rischio cardiometabolici, l'effetto proinfiammatorio e profibrogenico sistemico alimentato dalla severità del danno epatico, e la presenza di comuni polimorfismi in geni implicati nella regolazione

dell'omeostasi metabolica e che possono anche influire sul rischio di danno epatico e sistemico.

È inoltre importante considerare che il ruolo di NAFLD come malattia multiorgano appare ancora più rilevante se consideriamo che numerosi farmaci ad oggi nelle fasi 2 e 3 di sperimentazione per il trattamento della NASH sono in grado di modulare anche noti fattori di rischio metabolici quali peso corporeo, assetto glicemico e lipidi, il che rende mandatoria una valutazione di tali farmaci non solo sul danno epatico ma anche sul rischio di complicanze extraepatiche.

NAFLD e qualità di vita

Un altro aspetto importante di cui tenere conto nel valutare l'impatto clinico di una malattia in generale e della NAFLD nello specifico riguarda l'effetto della malattia stessa sulla qualità di vita – *patient reported outcomes* – misurata mediante questionari standardizzati.

Uno studio trasversale condotto in 5 paesi europei su 184 pazienti con NAFLD, 386 pazienti diabetici e 736 individui come controllo selezionati da popolazione generale, ed a cui era stato somministrato un questionario standardizzato, ha dimostrato come i pazienti con NAFLD rispetto a quelli diabetici presentano un peggioramento significativo nella qualità di vita, e rispetto alla popolazione di controllo un deterioramento sia nelle componenti dello score che valutano una compromissione mentale che in quelle che studiano le funzioni fisiche (63). In modo particolare i pazienti con NAFLD riportavano più frequentemente ansia, depressione e difficoltà del sonno, il che in ultima analisi aveva anche un rilevante impatto sull'attività lavorativa in termini di un più elevato tasso di assenteismo e di perdita di attività produttiva e di lavoro (63). L'impatto negativo della NAFLD sulla qualità di vita è stato ulteriormente confermato in una popolazione di 1.667 pazienti con NASH e fibrosi epatica F3-F4 arruolati nello studio clinico Stellar (64). In tale lavoro gli autori confermano gli score dei *patient reported outcomes* indicavano una compromissione della qualità di vita nei pazienti con NASH rispetto alla popolazione di controllo, ma lo studio documentava inoltre come il peggioramento era proporzionale alla severità della fibrosi epatica, ovvero vi era una maggiore compromissione nei pazienti con fibrosi epatica F3 rispetto a quelli con fibrosi F4 (64).

Nel loro insieme quindi i dati appena riportati mostrano come la NAFLD possa essere considerata una malat-

tia sintomatica che, in modo crescente in funzione della severità del danno epatico, interferisce con la qualità di vita sia nelle sue sfere mentali che fisiche.

CONCLUSIONI

I dati finora riportati, nel complesso dimostrano chiaramente come la NAFLD rappresenti un problema emergente dal punto di vista epidemiologico, clinico e di impatto sulla qualità di vita e che ha come conseguenza un emergente incremento dei costi del sistema sanitario sia a livello globale che nazionale. La dimensione del problema è inoltre ancora più rilevante se consideriamo che abbiamo a che fare con una condizione in costante e continua crescita, fortemente correlata alla pandemia di "diabesità", e che deve essere considerata come una malattia multiorgano in grado di incrementare non soltanto il rischio di complicanze epatiche ma anche di quelle non correlate alla malattia di fegato ed in modo particolare cardiovascolari e neoplastiche.

Tuttavia, a fronte di un tale *burden*, problema estremamente rilevante che ostacola un corretto approccio alla malattia è la scarsa consapevolezza della stessa e dei suoi rischi non solo fra i pazienti ma anche fra il personale sanitario, le istituzioni ed i decisori. A tale proposito, una *survey* recentemente condotta dall'EASL (*European Association for the Study of the Liver*) in 29 differenti paesi ha mostrato come soltanto in una minoranza di essi sono stati attivati studi epidemiologici ufficiali, programmi strutturati di informazione, di formazione e di modifiche dello stile di vita, nonché algoritmi standardizzati che consentano lo screening in *setting* ad elevato rischio e mirato ad individuare fra i tanti soggetti con NAFLD quelli con danno epatico meritevoli di *referral* allo specialista epatologo (65). Appare quindi necessario uno sforzo comune mirato a una corretta informazione sulla NAFLD ed a una sua corretta gestione clinica multidisciplinare.

BIBLIOGRAFIA

1. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO) EASL-EASD-EASO. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 64(6): 1388-1402, 2016.
2. Petta S, Di Marco V, Pipitone RM, Grimaudo S, Buscemi C, Craxì A, Buscemi S. Prevalence and severity of nonal-

- coholic fatty liver disease by transient elastography: Genetic and metabolic risk factors in a general population. *Liver Int* 38(11): 2060-2068, 2018.
3. Forlani G, Giorda C, Manti R, Mazzella N, De Cosmo S, Rossi MC, Nicolucci A, Di Bartolo P, Ceriello A, Guida P. AMD-Annals Study Group. The Burden of NAFLD and Its Characteristics in a Nationwide Population with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res* 2016: 2931985, 2016.
 4. Giorda CB, Forlani G, Manti R, Mazzotti A, De Cosmo S, Rossi MC, Nicolucci A, Di Bartolo P, Ceriello A, Guida P, Tartaglino B, Russo G. AMD-Annals Study Group. Trend over time in hepatic fibrosis score in a cohort of type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* 135: 65-72, 2018.
 5. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM, Ishigami M, Toyoda H, Wai-Sun Wong V, Peleg N, Shlomai A, Sebastiani G, Seko Y, Bhala N, Younossi ZM, Anstee QM, McPherson S, Newsome PN. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 158(6): 1611-1625.e12, 2020.
 6. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 64(1): 73-84, 2016.
 7. Petta S, Hagström H, Geier A, Ratziu V, Caballeria L, Expósito C, Hernández R, Blokzijl H, de Knecht RJ, Ferrinho D, Ntalla I, Smith A, Ramroth H, Newsome PN. Europe's largest meta-analysis on the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis (F3-F4). *Digital ILC 2021, THU-053*, 2020.
 8. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 42(1): 44-52, 2005.
 9. Colicchio P, Tarantino G, del Genio F, Sorrentino P, Saldamachia G, Finelli C, Conca P, Contaldo F, Pisanisi F. Non-alcoholic fatty liver disease in young adult severely obese non-diabetic patients in South Italy. *Ann Nutr Metab* 49(5): 289-295, 2005.
 10. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, Qiu Y, Burns L, Afendy A, Nader F. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 71(4): 793-801, 2019.
 11. Soresi M, Noto D, Cefalù AB, Martini S, Vigna GB, Fonda M, Manzato E, Cattin L, Fellin R, Averna MR, Notarbartolo A. Metabolic Syndrome Study Group. Nonalcoholic fatty liver and metabolic syndrome in Italy: results from a multicentric study of the Italian Arteriosclerosis society. *Acta Diabetol* 50(2): 241-249, 2013.
 12. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, Colombo M, Craxi A, Crespo J, Day CP, Eguchi Y, Geier A, Kondili LA, Kroy DC, Lazarus JV, Loomba R, Manns MP, Marchesini G, Nakajima A, Negro F, Petta S, Ratziu V, Romero-Gomez M, Sanyal A, Schattenberg JM, Tacke F, Tanaka J, Trautwein C, Wei L, Zeuzem S, Razavi H. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol* 69(4): 896-904, 2018.
 13. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
 14. <https://www.diabetesatlas.org/en/>.
 15. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, Zelber-Sagi S, Wai-Sun Wong V, Dufour JF, Schattenberg JM, Kawaguchi T, Arrese M, Valenti L, Shiha G, Tiribelli C, Yki-Järvinen H, Fan JG, Grønbaek H, Yilmaz Y, Cortez-Pinto H, Oliveira CP, Bedossa P, Adams LA, Zheng MH, Fouad Y, Chan WK, Mendez-Sanchez N, Ahn SH, Castera L, Bugianesi E, Ratziu V, George J. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 73(1): 202-209, 2020.
 16. Paik JM, Golabi P, Younossi Y, Mishra A, Younossi ZM. Changes in the Global Burden of Chronic Liver Diseases From 2012 to 2017: The Growing Impact of NAFLD. *Hepatology* 72(5): 1605-1616, 2020.
 17. Harris R, Harman DJ, Card TR, Aithal GP, Guha IN. Prevalence of clinically significant liver disease within the general population, as defined by non-invasive markers of liver fibrosis: a systematic review. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2(4): 288-297, 2017.
 18. Doycheva I, Cui J, Nguyen P, Costa EA, Hooker J, HOFFlich H, Bettencourt R, Brouha S, Sirlin CB, Loomba R. Non-invasive screening of diabetics in primary care for NAFLD and advanced fibrosis by MRI and MRE. *Aliment Pharmacol Ther* 43(1): 83-95, 2016.
 19. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic

- Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 156(5): 1264-1281.e4, 2019.
20. Goldberg D, Ditah IC, Saeian K, Lalehzari M, Aronsohn A, Gorospe EC, Charlton M. Changes in the Prevalence of Hepatitis C Virus Infection, Nonalcoholic Steatohepatitis, and Alcoholic Liver Disease Among Patients With Cirrhosis or Liver Failure on the Waitlist for Liver Transplantation. *Gastroenterology* 152(5): 1090-1099.e1, 2017.
 21. Younossi ZM, Stepanova M, Ong J, Trimble G, AlQahtani S, Younossi I, Ahmed A, Racila A, Henry L. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Most Rapidly Increasing Indication for Liver Transplantation in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 19(3): 580-589.e5, 2021.
 22. Bucci L, Garuti F, Lenzi B, Pecorelli A, Farinati F, Giannini EG, Granito A, Ciccarese F, Rapaccini GL, Di Marco M, Caturelli E, Zoli M, Borzio F, Sacco R, Cammà C, Virdone R, Marra F, Felder M, Morisco F, Benvegnù L, Gasbarrini A, Svegliati-Baroni G, Foschi FG, Missale G, Masotto A, Nardone G, Colecchia A, Bernardi M, Trevisani F. Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA) group. The evolutionary scenario of hepatocellular carcinoma in Italy: an update. *Liver Int* 37(2): 259-270, 2017.
 23. Belli LS, Perricone G, Adam R, Cortesi PA, Strazzabosco M, Facchetti R, Karam V, Salizzoni M, Andujar RL, Fonddevila C, De Simone P, Morelli C, Fabregat-Prous J, Samuel D, Agarwaal K, Moreno Gonzales E, Charco R, Zieniewicz K, De Carlis L, Duvoux C. All the contributing centers (www.eltr.org) and the European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). Impact of DAAs on liver transplantation: Major effects on the evolution of indications and results. An ELITA study based on the ELTR registry. *J Hepatol* 69(4): 810-817, 2018.
 24. Orman ES, Roberts A, Ghabril M, Nephew L, Desai AP, Patidar K, Chalasani N. Trends in Characteristics, Mortality, and Other Outcomes of Patients With Newly Diagnosed Cirrhosis. *JAMA Netw Open* 2(6): e196412, 2019.
 25. Kim D, Konyon P, Cholanteril G, Wong RJ, Younossi ZM, Ahmed A. Hepatocellular Carcinoma Research Committee for Chronic Liver Disease Foundation. Decline in Annual Mortality of Hepatitis C Virus-Related Hepatocellular Carcinoma in the United States, From 2009 to 2018. *Gastroenterology* 159(4): 1558-1560.e2, 2020.
 26. Grimaudo S, Pipitone RM, Pennisi G, Celsa C, Cammà C, Di Marco V, Barcellona MR, Boemi R, Enea M, Giannetti A, Spatola F, Marchesini G, Craxì A, Petta S. Association Between PNPLA3 rs738409 C>G Variant and Liver-Related Outcomes in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 18(4): 935-944.e3, 2020.
 27. Bianco C, Jamialahmadi O, Pelusi S, Baselli G, Doniovanni P, Zannoni I, Santoro L, Maier S, Liguori A, Meroni M, Borroni V, D'Ambrosio R, Spagnuolo R, Alisi A, Federico A, Bugianesi E, Petta S, Miele L, Vespasiani-Gentilucci U, Anstee QM, Stickel F, Hampe J, Fischer J, Berg T, Fracanzani AL, Soardo G, Reeves H, Prati D, Romeo S, Valenti L. Non-invasive stratification of hepatocellular carcinoma risk in non-alcoholic fatty liver using polygenic risk scores. *J Hepatol* 74(4): 775-782, 2021.
 28. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 13(4): 643-54.e1-9; quiz e39-40, 2015.
 29. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, Mills PR, Keach JC, Lafferty HD, Stahler A, Haflidadottir S, Bendtsen F. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 149(2): 389-97.e10, 2015.
 30. 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* 61(5): 1547-1554, 2015.
 31. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, Pecorelli A, Marinelli S, Tiribelli C, Bellentani S. HCC-NAFLD Italian Study Group. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology* 63(3): 827-838, 2016.
 32. Petta S, Marrone O, Torres D, Buttacavoli M, Cammà C, Di Marco V, Licata A, Lo Bue A, Parrinello G, Pinto A, Salvaggio A, Tuttolomondo A, Craxì A, Bonsignore MR. Obstructive Sleep Apnea Is Associated with Liver Damage and Atherosclerosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS One* 10(12): e0142210, 2015.
 33. Wu J, Yao XY, Shi RX, Liu SF, Wang XY. A potential link between polycystic ovary syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: an update meta-analysis. *Reprod Health* 15(1): 77, 2018.
 34. Phan K, Onggo J, Charlton O, Smith SD. Relationship between psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease -

- Updated systematic review and adjusted meta-analysis. *Australas J Dermatol* 60(4): e352-e355, 2019.
35. Zou ZY, Shen B, Fan JG. Systematic Review With Meta-analysis: Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 25(11): 1764-1772, 2019.
 36. Mantovani A, Byrne CD, Bonora E, Targher G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care* 41(2): 372-382, 2018.
 37. 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(3): 444-450, 2008.
 38. 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(8): 1564-1570, 2008.
 39. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Csermely A, Lonardo A, Schattenberg JM, Tilg H, Byrne CD, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident chronic kidney disease: an updated meta-analysis. *Gut* gutjnl-2020-323082, 2020.
 40. Pennisi G, Di Marco V, Buscemi C, Mazzola G, Randazzo C, Spatola F, Craxi A, Buscemi S, Petta S. Interplay between non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk in an asymptomatic general population. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, in press.
 41. Fracanzani AL, Burdick L, Raselli S, Pedotti P, Grigore L, Santorelli G, Valenti L, Maraschi A, Catapano A, Fargion S. Carotid artery intima-media thickness in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Med* 121(1): 72-78, 2008.
 42. 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(2): 389-395, 2012.
 43. 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(5): 1212-1218, 2007.
 44. Pais R, Giral P, Khan JF, Rosenbaum D, Housset C, Poynard T, Ratziu V LIDO Study Group. Fatty liver is an independent predictor of early carotid atherosclerosis. *J Hepatol* 65(1): 95-102, 2016.
 45. Mantovani A, Dauriz M, Sandri D, Bonapace S, Zoppini G, Tilg H, Byrne CD, Targher G. Association between non-alcoholic fatty liver disease and risk of atrial fibrillation in adult individuals: An updated meta-analysis. *Liver Int* 39(4): 758-769, 2019.
 46. 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(8): 2119-2121, 2007.
 47. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol* 65(3): 589-600, 2016.
 48. Kim GA, Lee HC, Choe J, Kim MJ, Lee MJ, Chang HS, Bae IY, Kim HK, An J, Shim JH, Kim KM, Lim YS. Association between non-alcoholic fatty liver disease and cancer incidence rate. *J Hepatol* S0168-8278(17)32294-8, 2017.
 49. Mantovani A, Dauriz M, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Bonora E, Targher G. Association between nonalcoholic fatty liver disease and colorectal tumours in asymptomatic adults undergoing screening colonoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 87: 1-12, 2018.
 50. Simon TG, Roelstraete B, Sharma R, Khalili H, Hagström H, Ludvigsson JF. Cancer Risk in Patients With Biopsy-Confirmed Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Cohort Study. *Hepatology*. doi: 10.1002/hep.31845, 2021.
 51. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Csermely A, Tilg H, Byrne CD, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of incident extrahepatic cancers: a meta-analysis of observational cohort studies. *Gut*. gutjnl-2021-324191, 2021.
 52. Kim D, Li AA, Perumpail BJ, Gadiparthi C, Kim W, Cholkankil G, Glenn JS, Harrison SA, Younossi ZM, Ahmed A. Changing Trends in Etiology-Based and Ethnicity-Based Annual Mortality Rates of Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma in the United States. *Hepatology* 69(3): 1064-1074, 2019.
 53. Ma J, Hwang SJ, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Chung RT, Benjamin EJ, Levy D, Fox CS, Long MT. Bi-di-

- rectional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *J Hepatol* 66(2): 390-397, 2017.
54. Chang Y, Jung HS, Yun KE, Cho J, Cho YK, Ryu S. Cohort study of non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD fibrosis score, and the risk of incident diabetes in a Korean population. *Am J Gastroenterol* 108(12): 1861-1868, 2013.
 55. Ampuero J, Aller R, Gallego-Durán R, Crespo J, Calleja JL, García-Monzón C, Gómez-Camarero J, Caballería J, Lo Iacono O, Ibañez L, García-Samaniego J, Albillos A, Francés R, Fernández-Rodríguez C, Diago M, Soriano G, Andrade RJ, Latorre R, Jorquera F, Morillas RM, Escudero D, Estévez P, Guerra MH, Agustín S, Banales JM, Aspichueta P, Benlloch S, Rosales JM, Salmerón J, Turnes J, Romero Gómez M. HEPAmet Registry. Significant fibrosis predicts new-onset diabetes mellitus and arterial hypertension in patients with NASH. *J Hepatol* 73(1): 17-25, 2020.
 56. 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(6): 1325-1330, 2006.
 57. Petta S, Argano C, Colomba D, Cammà C, Di Marco V, Cabibi D, Tuttolomondo A, Marchesini G, Pinto A, Licata G, Craxi A. Epicardial fat, cardiac geometry and cardiac function in patients with non-alcoholic fatty liver disease: association with the severity of liver disease. *J Hepatol* 62(4): 928-933, 2015.
 58. Petta S, Tuttolomondo A, Gagliardo C, Zafonte R, Brancatelli G, Cabibi D, Cammà C, Di Marco V, Galvano L, La Tona G, Licata A, Magliozzo F, Maida C, Marchesini G, Merlino G, Midiri M, Parrinello G, Torres D, Pinto A, Craxi A. The Presence of White Matter Lesions Is Associated With the Fibrosis Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Medicine (Baltimore)* 95(16): e3446, 2016.
 59. Sinn DH, Kang D, Chang Y, Ryu S, Gu S, Kim H, Seong D, Cho SJ, Yi BK, Park HD, Paik SW, Song YB, Lazo M, Lima JA, Guallar E, Cho J, Gwak GY. Non-alcoholic fatty liver disease and progression of coronary artery calcium score: a retrospective cohort study. *Gut* 66(2): 323-329, 2017.
 60. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 363(14): 1341-1350, 2010.
 61. Tripodi A, Fracanzani AL, Primignani M, Chantarangkul V, Clerici M, Mannucci PM, Peyvandi F, Bertelli C, Valenti L, Fargion S. Procoagulant imbalance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 61(1): 148-154, 2014.
 62. Dongiovanni P, Petta S, Maglio C, Fracanzani AL, Pipitone R, Mozzi E, Motta BM, Kaminska D, Rametta R, Grimaudo S, Pelusi S, Montalcini T, Alisi A, Maggioni M, Kärjä V, Borén J, Käkälä P, Di Marco V, Xing C, Nobili V, Dallapiccola B, Craxi A, Pihlajamäki J, Fargion S, Sjöström L, Carlsson LM, Romeo S, Valenti L. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology* 61(2): 506-514, 2015.
 63. Balp MM, Krieger N, Przybysz R, Way N, Cai J, Zappe D, McKenna SJ, Wall G, Janssens N, Tapper E. The burden of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) among patients from Europe: A real-world patient-reported outcomes study. *JHEP Rep* 1(3): 154-161, 2019.
 64. Younossi ZM, Stepanova M, Anstee QM, Lawitz EJ, Wai-Sun Wong V, Romero-Gomez M, Kersey K, Li G, Subramanian GM, Myers RP, Djedjos CS, Okanoue T, Trauner M, Goodman Z, Harrison SA. Reduced Patient-Reported Outcome Scores Associate With Level of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 17(12): 2552-2560.e10, 2019.
 65. Lazarus JV, Ekstedt M, Marchesini G, Mullen J, Novak K, Pericàs JM, Roel E, Romero-Gómez M, Ratzliff V, Tacke F, Cortez-Pinto H, Anstee QM. EASL International Liver Foundation NAFLD Policy Review Collaborators. A cross-sectional study of the public health response to non-alcoholic fatty liver disease in Europe. *J Hepatol* 72(1): 14-24, 2020.