

Prevalenza della steatosi epatica non alcolica e valutazione del rischio cardiovascolare in pazienti con iperlipidemia combinata familiare di nuova diagnosi

Prevalence of non-alcoholic liver steatosis and assessment of cardiovascular risk in patients with newly diagnosed family combined hyperlipidemia

Riccardo Scoglio¹, Alessandra Belvedere¹, Umberto Alecci¹, Andrea Alvaro¹, Angelo Crescenti¹, Francesco Crescenti¹, Luciana Di Geronimo¹, Santi Inferrera¹, Sebastiano Marino¹, Giuseppe Mandraffino², Giovanni Squadrito²

¹SIMG Messina, ²Dipartimento di Medicina Interna - Università di Messina



Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article:

Prevalenza della steatosi epatica non alcolica e valutazione del rischio cardiovascolare in pazienti con iperlipidemia combinata familiare di nuova diagnosi
Rivista SIMG 2023;30 (01):18-23.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie.



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

ABSTRACT L'iperlipidemia combinata familiare (FCHL) è un frequente disturbo lipidico ereditario con alto rischio di malattia CV. La prevalenza di steatosi epatica non alcolica è aumentata in questi pazienti, specialmente in quelli con insulinoresistenza o diabete mellito, con una dimostrata correlazione patogenetica con l'aterosclerosi. Questo studio ha indagato la prevalenza di aterosclerosi carotidea, rigidità arteriosa e steatosi epatica in 96 pazienti FCHL (52.2 ± 9.8 anni; 44 M, 52 F) insulino-sensibili, non obesi e non trattati e senza comorbidità ne condizioni interferenti selezionati tra i 16.504 soggetti in carico a 13 MMG. I pazienti arruolati sono stati sottoposti a ecografia carotidea e addominale, valutazione non invasiva della steatosi (US o HSI score) e della fibrosi (elastografia transitoria, TE e FIB-4) epatica. 44 pazienti (45.8%) avevano almeno una placca carotidea, la steatosi epatica era presente in 66 (68.8%), la fibrosi valutata con TE è stata riscontrata in 8 pazienti (8.3%) ed era significativamente associata con BMI ($p < 0.001$) e cIMT ($p < 0.05$). Lo score FIB-4 era significativamente associato a cIMT ($p < 0.05$) e placca aterosclerotica ($p < 0.05$). Il modello di regressione multivariato ha mostrato che il punteggio FIB-4 era in grado di predire in modo indipendente la presenza di placca (OR 6.863, $p < 0.001$). I pazienti FCHL insulino-sensibili hanno un'alta prevalenza di steatosi epatica e un rischio di placca aterosclerotica aumentato in presenza di fibrosi epatica, suggerendo una possibile connessione tra malattia epatica e danno CV indipendente dalla sensibilità all'insulina.

Familial combined hyperlipidemia (FCHL) is a frequent inherited lipid disorder with a high risk of CV disease. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease is increased in these patients, especially in those with insulin resistance or diabetes mellitus, with a demonstrated pathogenic relationship with atherosclerosis. This study investigated the prevalence of carotid atherosclerosis, arterial stiffness, and fatty liver disease in 96 FCHL patients (52.2 ± 9.8 years; 44 M, 52 F) insulin-sensitive, non-obese, untreated and without comorbidities or interfering conditions selected among 16,504 subjects in charge of 13 GPs. The enrolled patients underwent carotid and abdominal ultrasound, non-invasive assessment of liver steatosis (US or HSI score) and fibrosis (transient elastography, TE and FIB-4). 44 patients (45.8%) had at least one carotid plaque, fatty liver was present in 66 (68.8%), fibrosis assessed by TE was found in 8 patients (8.3%) and was significantly associated with BMI ($p < 0.001$) and cIMT ($p < 0.05$). FIB-4 score was significantly associated with cIMT ($p < 0.05$) and atherosclerotic plaque ($p < 0.05$). The multivariate regression model showed that the FIB-4 score independently predicted the presence of plaque (OR 6.863, $p < 0.001$). Insulin-sensitive FCHL patients have a high prevalence of fatty liver disease and increased risk of atherosclerotic plaque if liver fibrosis is present, suggesting a possible connection between liver disease and CV impairment independent of insulin sensitivity.

Parole chiave/Key words: NAFLD, FCHL, aterosclerosi carotidea, fibrosi epatica

INTRODUZIONE

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) rappresenta la causa più frequente di epatopatia cronica nella pratica clinica ambulatoriale.¹ Questa comprende uno spettro di manifestazioni cliniche accomunate dalla presenza di accumulo di trigliceridi nel fegato. La NAFLD non presenta marcatori biochimici specifici né segni clinici peculiari. La diagnosi si avvale generalmente di tecniche di imaging e/o dell'esame istologico dopo esclusione di cause secondarie di steatosi, ed è rafforzata dalla presenza di fattori di

rischio (desunti dal quadro clinico-laboratoristico ed anamnestico).²

Alcuni score diagnostici, risultanti dall'elaborazione di algoritmi basati su parametri clinici e bioumorali, possono essere di aiuto nel selezionare i pazienti affetti o comunque da ritenere a rischio evolutivo perché portatori di fibrosi epatica moderata-severa, il principale fattore che condiziona la prognosi.³ La steatosi epatica è stata classicamente considerata come una condizione benigna. In realtà essa comprende uno spettro di possibili caratteristiche istologiche: l'aumentato contenuto epatico di trigli-

ceridi in assenza o con solo modesti segni di infiammazione identificano la NAFL (*non-alcoholic fatty liver*), mentre la presenza di maggiori segni di infiammazione e di rigonfiamento cellulare (ballooning) contraddistinguono la NASH (*non-alcoholic stheatohepatitis*); infine la fibrosi può essere presente in entrambi gli stadi di malattia.^{1,4}

I pazienti con NAFLD hanno un'aspettativa di vita peggiore rispetto alla popolazione generale di uguale età e sesso. L'aumento di mortalità è in parte legato alla malattia di fegato, dal momento che questa rappresenta la terza causa di morte nei pazienti con NAFLD essendo quella cardiovascolare la prima causa di morte.⁵ È ormai noto, infatti, che la NAFLD rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare indipendente.⁶ Esistono numerosi indizi a favore di una correlazione patogenetica tra NAFLD e aterosclerosi anche se manca una dimostrazione rigorosa, basata su studi prospettici condotti sulla popolazione generale. L'associazione tra NAFLD e vasculopatia è risultata indipendente dai classici fattori di rischio, dal controllo glicemico, dall'uso dei farmaci e dalla presenza di sindrome metabolica. L'iperlipidemia combinata familiare (FCHL) è il disturbo lipidico ereditario più comune, poiché la sua prevalenza stimata è dello 0.5-4%.⁷ È noto come questa sia caratterizzata da un rischio più elevato di sviluppare malattie cardiovascolari e più specificamente malattie aterosclerotiche (ASCVD) e di complicanze metaboliche, tra cui insulino-resistenza (IR) e diabete mellito (T2DM).⁸

La prevalenza di NAFLD è riconosciuta essere significativamente aumentata nei pazienti con FCHL, specialmente nei pazienti con IR/T2DM. Tuttavia, non è noto quanto precocemente compaiano le complicanze metaboliche e vascolari nei pazienti con FCHL. Non sono disponibili dati sufficienti sulla prevalenza e sul significato clinico della NAFLD nei pazienti con nuova diagnosi di FCHL.

Scopo di questo studio trasversale è stato quello di valutare la prevalenza di aterosclerosi carotidea, rigidità arteriosa e steatosi epatica in una popolazione di pazienti FCHL insulino-sensibili, non obesi e non trattati.

MATERIALI E METODI

Pazienti inclusi nello studio

Coerentemente con il disegno dello studio, alle prime due fasi di selezione dei

pazienti hanno partecipato 13 medici di medicina generale (MMG) dell'area di Messina con in carico 16.504 soggetti. Nel periodo compreso tra novembre 2018 e novembre 2020 sono stati selezionati i pazienti di età compresa tra 18 e 70 anni con nuova diagnosi di FCHL definita da apolipoproteina B (APOB) >120 mg/dl, storia familiare di dislipidemia e/o malattia aterosclerotica coronarica e una delle seguenti caratteristiche aggiuntive: colesterolo totale >6.4 mmol/L, trigliceridi >1.5 mmol/L, colesterolo lipoproteico ad

alta densità (HDL-C) <1 mmol/l (maschi) o <1.3 mmol/L (femmine). Sono stati esclusi i soggetti già in trattamento con qualsiasi farmaco ipolipemizzante, diabete mellito, indice di massa corporea (IMC) >30 Kg/m²; assunzione attuale o pregressa di alcol > 2 UA/die e diagnosi accertata di altra malattia cronica (es. ipertensione arteriosa, distiroidismo, disfunzione renale, malattia infiammatoria cronica). I 144 pazienti individuati in base ai suddetti criteri sono stati sottoposti a rivalutazione di profilo lipidico, glicemia

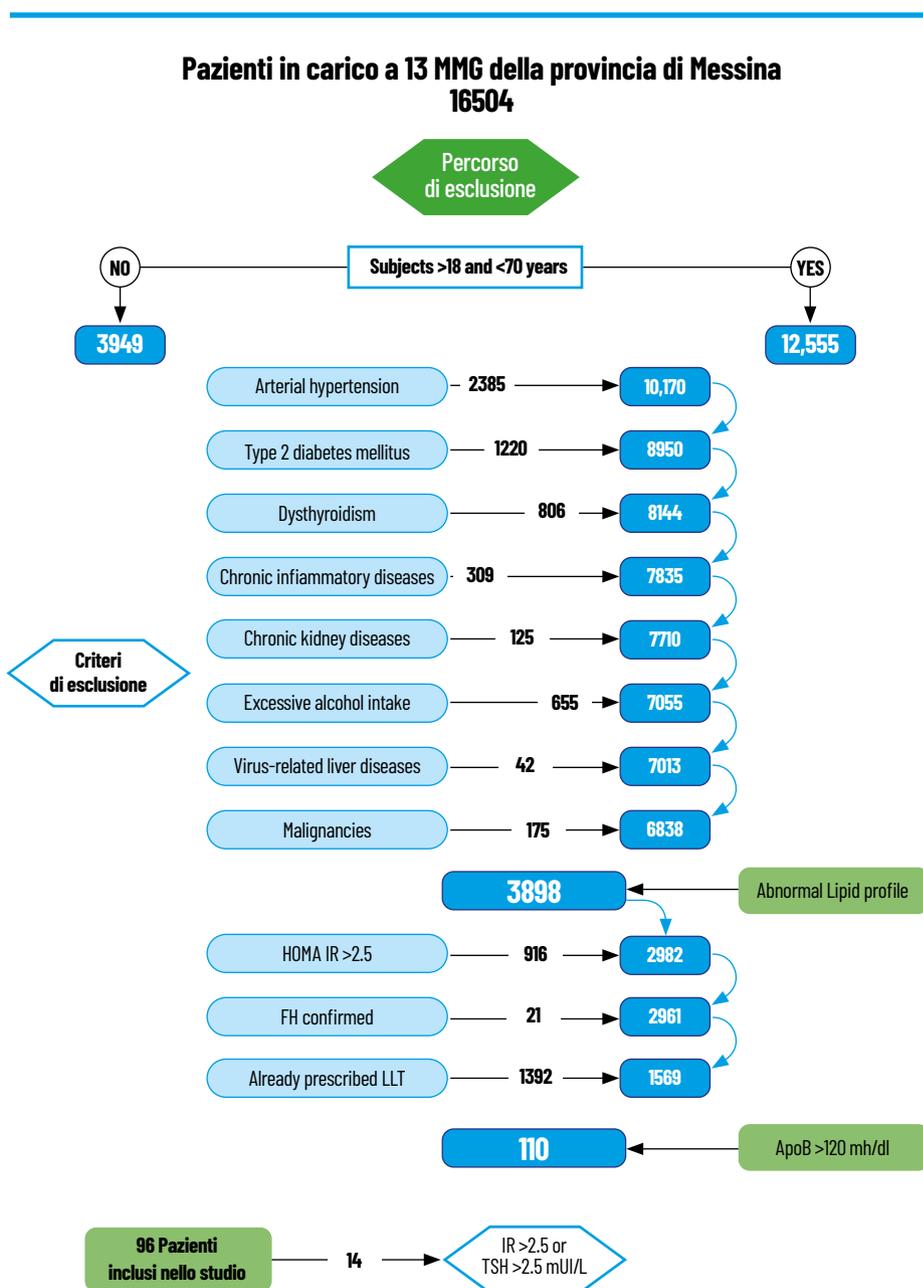


Figura 1 - Diagramma di flusso per il percorso di inclusione/esclusione

a digiuno e insulina per valutare insulino-sensibilità (mediante HOMA-IR), funzione tiroidea (determinata dai livelli plasmatici di TSH) e chimica clinica di routine. Sono stati pertanto esclusi dalla terza fase di selezione i pazienti con HOMA-IR >2.5 o TSH >2.5 mUI/L. 26 pazienti non hanno accettato di proseguire le indagini diagnostiche.

96 pazienti (età media 52.2 ± 9.8 anni, 44 maschi/52 femmine) sono stati inclusi nello studio e indirizzati dai MMG presso l'Unità di Medicina Interna dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Messina per essere sottoposti a ulteriori valutazioni cliniche e strumentali: ecografia carotidea e addominale, valutazione non invasiva della steatosi epatica e della fibrosi (Figura 1).

Il consenso informato scritto è stato ottenuto da tutti i soggetti in conformità con la dichiarazione di Helsinki. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Università degli Studi di Messina

Valutazione dell'arteria carotide

Tutti i pazienti arruolati sono stati sottoposti a ecografia carotidea integrata con la valutazione della velocità dell'onda del polso (PWV). La placca carotidea è stata definita come un ispessimento focale della parete arteriosa superiore a 1.5 mm o superiore del 50% allo spessore medio-intimo carotideo adiacente (cIMT), con ingombro del lume e almeno 0.5 mm di lunghezza.⁹ Inoltre, un ispessimento carotideo è stato definito come un cIMT ≥ 0.9 mm.

Valutazione non invasiva della steatosi epatica e della fibrosi

La steatosi è stata diagnosticata sia dall'ecografia dell'addome che dall'HSI (*Hepatic Steatosis Index*). La steatosi è stata valutata e quantificata come assente, lieve, moderata o grave mediante ecografia addominale in base ai seguenti parametri: luminosità parenchimale, contrasto fegato-rene, attenuazione del raggio profondo, pareti dei vasi e definizione delle pareti della cistifellea. L'HSI è stato calcolato con la formula $HSI = 8 * ALT/AST + BMI$ (+2 se T2DM, +2 se femmina). Un valore di HSI superiore a 36 era diagnostico per la steatosi epatica, se inferiore a 30 escludeva la steatosi.¹⁰

La fibrosi epatica è stata valutata sia dal punteggio Fibrosis-4 (FIB-4) che mediante Transient Elastography (TE). Il punteggio FIB-4 è stato calcolato con la se-

Tabella 1 - Caratteristiche demografiche, cliniche e di laboratorio dei 96 pazienti FCHL insulino-sensibili inclusi nello studio

Sesso Maschile, n [%]	44 (45.8)
Età, anni	53 (12)
BMI, Kg/m ²	25.5 (4.9)
Colesterolo totale, mg/dL	246.5 (26)
HDL-C, mg/dL	50.5 (21)
Trigliceridi, mg/dL	119 (85)
LDL-C, mg/dL	169 (21)
Glicemia, mg/dL	89 (11)
HbA1c, %	5.4 (0.6)
Insulina, mIU/L	7.1 (3.6)
HOMA-IR	1.6 (0.8)
AST, IU/L	20 (10)
ALT, IU/L	20 (15)
GGT, IU/L	24 (26)
PLT 10 ³ /mmc	240 (85)
Apolipoproteina A, mg/dL	154.5 (49)
Apolipoproteina B, mg/dL	131 (26)

I dati sono mostrati come mediana e IQR o come numero e percentuale (%).

Abbreviazioni: BMI, indice di massa corporea; HDLC, colesterolo lipoproteico ad alta densità; LDL-C, colesterolo lipoproteico a bassa densità; HbA1c, emoglobina glicata; HOMA, valutazione insulino-resistenza; AST, aspartato aminotransferasi; ALT, alanina aminotransferasi; GGT, gamma-glutamyl-transpeptidasi; PLT, piastrine

guente formula: età (anni) × AST (U/L)/ (piastrine 10⁹/L × √ALT (U/L)). Un cut-off inferiore a 1,30 escludeva la fibrosi significativa (F2) e un cut-off superiore a 2.67 prediceva la fibrosi avanzata.¹¹ La TE epatica è stata eseguita da un operatore esperto con il dispositivo medico FibroScan®. Un cut-off inferiore a 7.9 KPa esclude la fibrosi significativa (F2) e un cut-off superiore a 9.9 KPa conferma la fibrosi avanzata (F3).¹²

Analisi statistica

Per verificare la distribuzione delle variabili, è stato utilizzato il test di Kolmogorov-Smirnov. I dati numerici sono stati espressi come mediana e scarto interquartile, e le variabili categoriali come numero e percentuale.

Sono stati identificati due gruppi in base alla presenza o assenza di steatosi, e le variabili tra gruppi sono state confrontate tramite il test di Mann-Whitney. Per verificare le interrelazioni tra variabili

categoriali, è stato utilizzato il test del Chi-Quadrato, mentre le relazioni tra le variabili sono state valutate mediante il test di Spearman. In base alla presenza di steatosi, è stato stimato l'Odds Ratio (OR) per valutare il rischio di placca carotidea. Infine, un modello di analisi logistica graduale condizionale è stato progettato per valutare il rischio di sviluppo della malattia aterosclerotica carotidea. L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il software SPSS versione 26.

RISULTATI

Le caratteristiche demografiche, biochimiche e cliniche dei 96 pazienti con FCHL di nuova diagnosi sono riportate nella **Tabella 1**. La valutazione ecografica carotidea ha rilevato almeno una placca aterosclerotica in 44 pazienti su 96 (45.8%), un cIMT anomalo è stato riportato in 65 pazienti (67.7%).

La steatosi epatica è stata diagnosticata con ecografia addominale in 64/96 pa-

zienti (66.7%) della coorte di studio. Nel dettaglio, 39 pazienti (40.6%) presentavano steatosi lieve, 20 moderata (20.8%) e 5 grave (5.2%). Considerando i 64 pazienti con segni ecografici di steatosi, il punteggio HSI ha confermato la diagnosi in 39 casi (60.9%); tre pazienti (4.7%) hanno mostrato un HSI negativo per la diagnosi di steatosi e 22 (34.4%) un punteggio dubbio.

Complessivamente, i soggetti con steatosi diagnosticata da ultrasuoni e/o HSI erano 66 (68.8%), mentre il gruppo senza steatosi (sia US che HSI) comprendeva 30 (31.3%) casi. La steatosi epatica aveva una correlazione statisticamente significativa con insulina a digiuno ($p < 0.05$), BMI ($p < 0.05$) e una correlazione inversa con il co-

Tabella 3 - Potenziale associazione tra qualsiasi grado di fibrosi epatica (valutata da FIB-4 o TE) e rischio di presentarsi con placca aterosclerotica o c-IMT anormale

	Placca Aterosclerotica			cIMT Patologico		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Fibrosi mediante FIB-4	6.667	2.213-20.087	<0.001	1.689	0.553-5.161	0.358
Fibrosi mediante TE	4.778	0.954-23.938	0.057	3.696	0.443-30.865	0.227

lesterolo HDL ($p < 0.05$). La fibrosi epatica, valutata da LSM > 7.9 KPa, è stata riscontrata in 8 pazienti (8.3%) e uno di questi aveva una misurazione della rigidità epatica indicativa di fibrosi avanzata (LSM > 9.9 KPa). I restanti 88 pazienti (91.7%)

avevano un LSM $< 7,9$ KPa, mostrando fibrosi assente o non significativa. Secondo l'indice FIB-4, 71 pazienti (73.9%) non presentavano fibrosi, mentre 25 (26.1%) riportavano risultati indeterminati. Nessun paziente ha raggiunto un punteggio > 2.67 (Tabella 2). La fibrosi epatica valutata da TE era significativamente associata con BMI ($p < 0.001$) e cIMT ($p < 0.05$). La fibrosi epatica valutata dall'indice FIB-4 aveva una correlazione statisticamente significativa con sesso ($p < 0.05$), cIMT ($p < 0.05$) e placca aterosclerotica ($p < 0.05$).

Quando è stata testata la potenziale associazione tra qualsiasi grado di fibrosi epatica valutata dall'indice FIB-4 e il rischio di presentare una placca aterosclerotica, è stata riscontrata una significatività statistica (OR 6.667, $p < 0.001$). Quando la fibrosi epatica è stata identificata da TE, è stato riscontrato un aumento del rischio di oltre 4 volte di presentare placca aterosclerotica, sebbene il dato non abbia raggiunto la significatività statistica (OR 4.778, $p = 0.057$) (Tabella 3).

Secondo la stima della fibrosi epatica, un modello di regressione logistica multivariabile è stato progettato per valutare il rischio di sviluppare malattia aterosclerotica. Coerentemente con la fisiopatologia, abbiamo testato la dipendenza della variabile "presenza di placca" dall'indice FIB-4, corretto per ipertensione arteriosa, abitudine al fumo e sesso. Il modello di regressione ha mostrato che il punteggio FIB-4 era in grado di predire in modo indipendente la presenza di placca (OR 6.863, $p < 0.001$).

DISCUSSIONE

La stretta interconnessione tra i principali contributori alla malattia cardiometabolica nei pazienti con FCHL è stata ad oggi ampiamente studiata.^{13,14} La NAFLD è già stata suggerita come una caratteristica integrante della FCHL, a causa dell'ampia sovrapposizione tra la steatosi e il fenoti-

Tabella 2 - Caratteristiche non invasive ed ecografiche dei 96 pazienti FCHL insulino-sensibili inclusi nello studio

FIB-4	0.9 (0.7)
HSI	34.9 (6.4)
LSM, KPa	5.1 (2.2)
cIMT, mm	1 (0.30)
PWV, m/s	9.7 (4.3)
Steatosi in base a US, n [%]	
Absent	32 (33.3)
Mild	39 (40.6)
Moderate	20 (20.8)
Severe	5 (5.2)
Steatosi in base a score HSI, n [%]	
HSI < 30	11 (11.5)
$30 < \text{HSI} < 36$	44 (45.8)
HSI > 36	41 (42.7)
Fibrosi Epatica in base a LSM by TE, n [%]	
LSM < 7.9 KPa	88 (91.7)
$7.9 \text{ KPa} > \text{LSM} < 9.9 \text{ KPa}$	7 (7.3)
LSM > 9.9 KPa	1 (1)
Fibrosi Epatica in base a FIB4, n [%]	
FIB4 < 1.30	71 (74)
$1.45 < \text{FIB4} < 2.67$	25 (26)
FIB4 > 2.67	0 (0)

I dati sono mostrati come mediana e IQR o come numero e percentuale (%).
 Abbreviazioni: FIB-4, punteggio fibrosi-4; HSI, indice di steatosi epatica;
 LSM, misurazione della rigidità del fegato; TE, elastografia transitoria.

po iperlipemico combinato. Il legame tra NAFLD e dislipidemia è ampiamente conosciuto, così come l'elevato rischio cardiovascolare del paziente FCHL. È noto, infatti, che i pazienti con FCHL sviluppano prematuramente lesioni aterosclerotiche, manifestano precocemente malattia cardiovascolare e il rischio aumenta nel tempo con l'avanzare dell'età. Tuttavia, il rischio cardiovascolare nei pazienti con FCHL è spesso attribuito ai potenziatori del rischio che comunemente complicano questo contesto: IR, T2DM, sovrappeso, aumento della circonferenza vita e ipertensione arteriosa sono infatti molto frequentemente considerati fattori di peggioramento arterioso e metabolico nei pazienti con FCHL.

All'interno della nostra coorte di pazienti FCHL insulino-sensibili, non obesi, normotesi e non trattati, abbiamo individuato un gran numero di soggetti già affetti da steatosi epatica, come identificato dall'ecografia addominale o dall'HSI (69%). La prevalenza della fibrosi nella nostra popolazione era dell'8% e del 26%, rispettivamente secondo TE e FIB-4 e solo uno presentava fibrosi avanzata secondo TE. Questo dato può essere in parte motivato dall'età relativamente giovane della popolazione studiata (età media: 52 anni) composta da soggetti alla prima diagnosi di dislipidemia, escludendo così il possibile fattore confondente dei farmaci ipolipemizzanti nel valutare sia la prevalenza della steatosi che la sua gravità. Nel nostro studio, lo score FIB-4 ha predetto la presenza di placca aterosclerotica già alla diagnosi di FCHL. FIB-4 ha mantenuto la sua significatività statistica dopo la correzione per ipertensione arteriosa, sesso e fumo, potendo così prevedere la malattia aterosclerotica in modo indipendente nei pazienti con FCHL.

L'associazione tra FIB-4 e placca aterosclerotica potrebbe suggerire ulteriori meccanismi che collegano l'accumulo ectopico di grasso sia nel fegato che nella parete arteriosa. Uno dei principali punti di forza di questo studio potrebbe essere rappresentato dai criteri restrittivi di inclusione/esclusione: abbiamo selezionato una popolazione di studio il più possibile omogenea, evitando il potenziale effetto di sovrappeso conclamato, insulino-resistenza, diabete mellito, malattie della tiroide. La capacità di FIB-4 di prevedere la presenza di placca in questo particolare contesto di popolazione FCHL appare estremamente interessante.



Sebbene manchi un solido significato statistico, anche a causa delle dimensioni relativamente piccole del campione analizzato, FIB-4 può essere suggerito non solo come un semplice strumento di screening per valutare la fibrosi epatica, ma anche come strumento aggiuntivo nella pratica clinica per stratificare meglio pazienti dislipidemici/NAFLD a rischio di progressione di malattie cardiovascolari ed epatiche. Lo studio suggerisce pertanto di sottoporre a screening per NAFLD tutti i pazienti con dislipidemia primaria combinata "pura" (o isolata), vale a dire tutti i soggetti con un profilo lipidico sospetto per FCHL ma senza comorbidità né altri fattori di rischio metabolici. I nostri dati rilevano infatti un'elevata prevalenza di steatosi epatica in questi pazienti selezionati, con un aumento del rischio di malattia aterosclerotica tra quelli con fibrosi epatica. In questo contesto, l'HSI potrebbe essere efficacemente utilizzato come metodo di primo screening (per la sua non invasività come strumento e per il punteggio facilmente calcolabile) anche dai medici delle cure primarie che possono così decidere i migliori pazienti candidati a ulteriori controlli presso centri specialistici di secondo livello. Questi dati sono di particolare interesse perché sottolineano ulteriormente il forte

legame tra il metabolismo lipidico alterato e le malattie del fegato. Chiariscono inoltre che i pazienti con sospetto di FCHL dovrebbero essere studiati per l'aterosclerosi e la malattia epatica già alla diagnosi, al fine di individuare tempestivamente i pazienti a più alto rischio di progressione di malattie cardiovascolari o epatiche.

Il presente articolo rappresenta un estratto del lavoro originale Mandraffino G et al. Fatty Liver as Potential Biomarker of Atherosclerotic Damage in Familial Combined Hyperlipidemia *Biomedicine* 2022;10:1770

Bibliografia

1. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia* 2016;59:1121-1140.
2. Steatosi epatica non alcolica (NAFLD): Raccomandazioni per un modello di gestione condivisa tra medico di medicina generale e specialista epatologo AISF-SIMG (https://www.webaisf.org/wp-content/uploads/2019/02/naflid_1_aprile_2016-1.pdf)
3. Jung TY, et al. Comparative Assessment and External Validation of Hepatic Steatosis Formulae in a Community-Based Setting. *J Clin Med* 2020;9:2851.

4. Chalasani N, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-357.
5. Haflidadottir S, et al. Long-term follow-up and liver-related death rate in patients with non-alcoholic and alcoholic related fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2014;14:166.
6. Ekstedt M, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865-873.
7. Trinder M, et al. Polygenic architecture and cardiovascular risk of familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2021;340:35-43.
8. Brouwers M, et al. Incidence of type 2 diabetes in familial combined hyperlipidemia. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8:e001107.
9. Grant EG, et al. Carotid Artery Stenosis: Grayscale and Doppler Ultrasound Diagnosis—Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Ultrasound Q* 2003;19:190-198.
10. Lee J-H, et al. Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2010;42:503-508.
11. Castera L, et al. Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:666-675.
12. Tapper EB, et al. The Performance of Vibration Controlled Transient Elastography in a US Cohort of Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol* 2016;111:677-684.
13. Iqbal U, et al. The Epidemiology, Risk Profiling and Diagnostic Challenges of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Medicines* 2019;6:41.
14. Speliotes EK, et al. Fatty liver is associated with dyslipidemia and dysglycemia independent of visceral fat: The Framingham heart study. *Hepatology* 2010;51:1979-1987.