

**Stéatose Hépatique Non-Alcoolique et Risque Cardiovasculaire chez le Diabétique Type 2 : Analyse d'une série de Patients d'un centre hospitalier universitaire.**

**Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus: Analysis of case series from an academic center.**

Date de réception : 03/03/2022 ; Date d'acceptation : 02/10/2022

**Résumé**

**Objectif.** Évaluer le risque de maladies cardiovasculaire(MCV) chez les diabétiques type2 (DT2) atteints de stéatose hépatique non alcoolique. Patients et Méthodes. Etude rétrospective de 89 DT2 avec stéatose hépatique échographique. Le RCV évalué selon les directives de l'ESC 2021. Le risque de fibrose est évalué par le NAFLD fibrosis score(NFS). La sévérité de la fibrose est évaluée par le score Fibrosis-4 (fib4).

**Résultats.** NAFLD retrouvée chez 23% des patients sans NASH, âgés de 52±8 ans, diabétique depuis 13.55±7 ans, sexe ratio F:H 1,5. Le RCV très élevé chez 80%, modéré chez 20% des patients. Nous relevons 55% de patients obèses, 70% de patients dyslipidémiques et 20% de cas de cytolysse hépatique. Le NFS indique une fibrose chez 25% et reste indéterminé dans 30% des cas.

**Discussion.** La NAFLD est souvent associée à une insulino-résistance et au DT2, avec un risque plus élevé de MCV, ce qui est cohérent avec nos résultats. Un suivi étroit des diabétiques avec NAFLD est recommandé pour prévenir les événements vasculaires majeurs. Il est nécessaire d'établir des scores de stratification du risque qui tiennent compte à la fois du risque de maladie hépatique avancée et de MCV.

**Mots clés:** Stéatose hépatique non alcoolique, Risque cardiovasculaire, Diabète Type 2, NAFLD fibrosis score, Fibrosis-4 score.

**K BOUDAUD 1,2,3\***

**I CHEBEL 2**

**N NOURI 1,2**

1 Faculté de Médecine, Université Constantine 3, Algérie.

2 Service d'Endocrinologie Diabétologie, CHU Benbadis Constantine, Algérie.

3 Laboratoire de Biologie et de Génétique Moléculaire, Université Constantine 3, Algérie

**Abstract**

**AIM=** Cardiovascular risk assessment(CVR) in type 2 diabetic (MDT2) patients with Non-alcoholic fatty liver disease(NAFLD)

**Patients and methods** Retrospective study of 89 T2DM with ultrasound hepatic steatosis. The CVR assessed according to the ESC 2021 guidelines. The risk of fibrosis is assessed by the NAFLD fibrosis score (NFS). Fibrosis was assessed using the fibrosis-4 score(Fib-4).

**Results.** NAFLD found in 23% of patients without NASH, aged 52±8 years, diabetic for 13.55±7 years, sex ratio F:H 1.5. The CVR is very high in 80%, moderate in 20% of patients. We note 55% of obese patients, 70% of dyslipidemic patients and 20% of cases of hepatic cytolysis. NFS indicates fibrosis in 25% and remains indeterminate in 30% of cases.

**Discuss.** NAFLD is often associated with insulin resistance and strongly associated with DMT2 and a higher risk of CVD. In addition to being at risk of advanced fibrosis and cirrhosis, NAFLD patients are also at higher risk of cardiovascular disease which is consistent with our results. Close monitoring of diabetics with NAFLD is recommended to prevent major vascular events. Risk stratification scores are needed that address both the risk for advanced liver disease and CVD.

**Keywords:** Non-alcoholic fatty liver disease, Cardiovascular risk, Type 2 diabetes, NAFLD fibrosis score, Fibrosis-4 score

\* Corresponding author, e-mail:

**ملخص**

موضوعي. تقييم مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية لدى مرضى السكري من النوع 2 المصابين بمرض الكبد الدهني غير الكحولي.

مرضى وطرق. دراسة بأثر رجعي لـ 89 حالة من مرض السكري من النوع 2 مع تنكس دهني كبدي على الموجات فوق الصوتية. تم تقييم مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية وفقاً لإرشادات ESC 2021. وتم تقييم خطر الإصابة بالتليف من خلال درجة تليف الكبد (NFS) NAFLD. يتم تقييم شدة التليف من خلال درجة Fibrosis-4 (fib4).

نتائج. تم العثور على التنكس الدهني الكبدي غير الكحولي في 23 ٪ من المرضى غير المصابين بالتهاب الكبد الدهني غير الكحولي، الذين تتراوح أعمارهم بين 52 ± 8 سنوات، ومرضى بالسكري لمدة 13.55 ± 7 سنوات، ونسبة الجنس اناث: الذكور 1.5. خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية مرتفع للغاية (80٪)، ومعتدل لدى 20٪ من المرضى. يعاني 50٪ من المرضى من السمنة المفرطة، و70٪ يعانون من خلل في شحميات الدم، و20٪ من الحالات يعانون من انحلال خلوي كبدي. يشير (NFS) إلى التليف في 25٪ ويبقى غير محدد في 30٪ من الحالات.

مناقشة. غالبًا ما يرتبط مرض الكبد الدهني غير الكحولي بمقاومة الأنسولين ومرض السكري من النوع 2 ، مع ارتفاع مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية ، وهو ما يتوافق مع نتائجنا. يوصى بالمراقبة الدقيقة لمرضى السكر المصابين بمرض الكبد الدهني غير الكحولي للوقاية من الأحداث الوعائية الرئيسية. هناك حاجة إلى تحديد درجات تصنيف المخاطر التي تأخذ في الاعتبار كل من مخاطر الإصابة بأمراض الكبد المتقدمة وأمراض القلب والأوعية الدموية.

**الكلمات المفتاحية :** الكبد الدهني غير الكحولي، مخاطر القلب والأوعية الدموية، داء السكري من النوع 2، درجة التليف، درجة التليف 4 .

## I- Introduction :

La stéatose hépatique est définie par l'accumulation excessive de lipides dans le parenchyme hépatique, l'insulinorésistance est un élément physiopathologique clé. La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD pour Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) est un spectre de pathologies métaboliques du foie allant de la stéatose à la stéatohépatite (NASH) avec ou sans fibrose [1] (Figure 1). Une relation bidirectionnelle entre NAFLD et diabète sucré a été démontré [3]

Dans le Diabète type 2 (DT2) particulièrement obèse insulinorésistant, les acides gras libres sont libérés de façon excessive par le tissu adipeux et vont s'accumuler dans les hépatocytes. Ce processus est favorisé par la lipogenèse de novo et par la réduction de la sécrétion des VLDL hépatiques avec pour conséquence un stress oxydatif mitochondrial augmenté sous l'influence des adipokines. Les radicaux libres induits par le stress oxydatif entraînent une inflammation et une nécrose cellulaire. L'inflammation tissulaire stimule les cellules stellaires du foie à produire du collagène, favorisant la fibrose [4].

La mortalité cardiovasculaire est la principale cause de décès chez les patients atteints de NAFLD, par des mécanismes mal-élucidés. L'objectif de notre travail est d'évaluer le risque cardiovasculaire (RCV) chez les DT2 atteints de NAFLD.

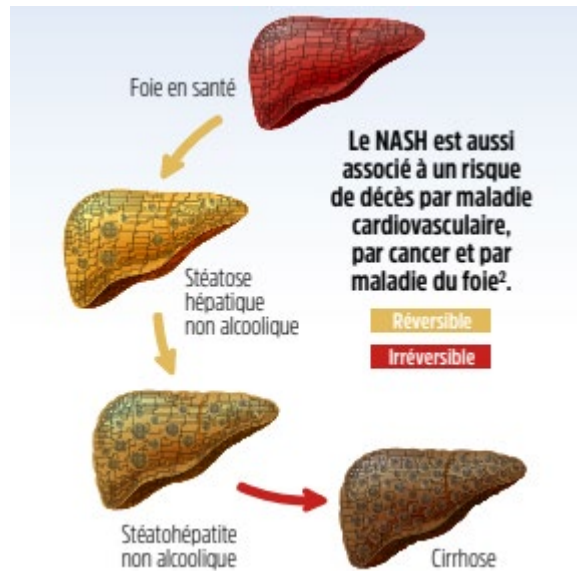
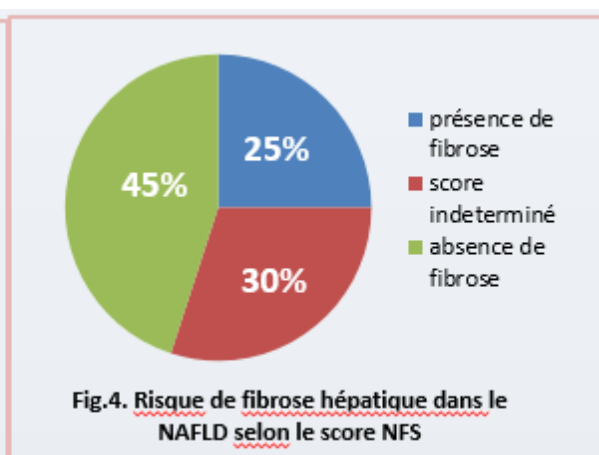
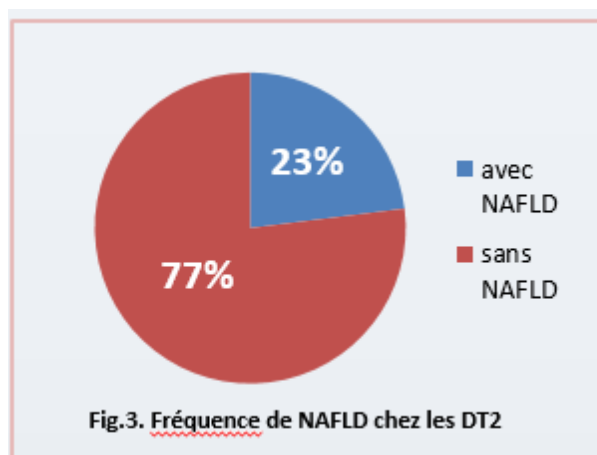
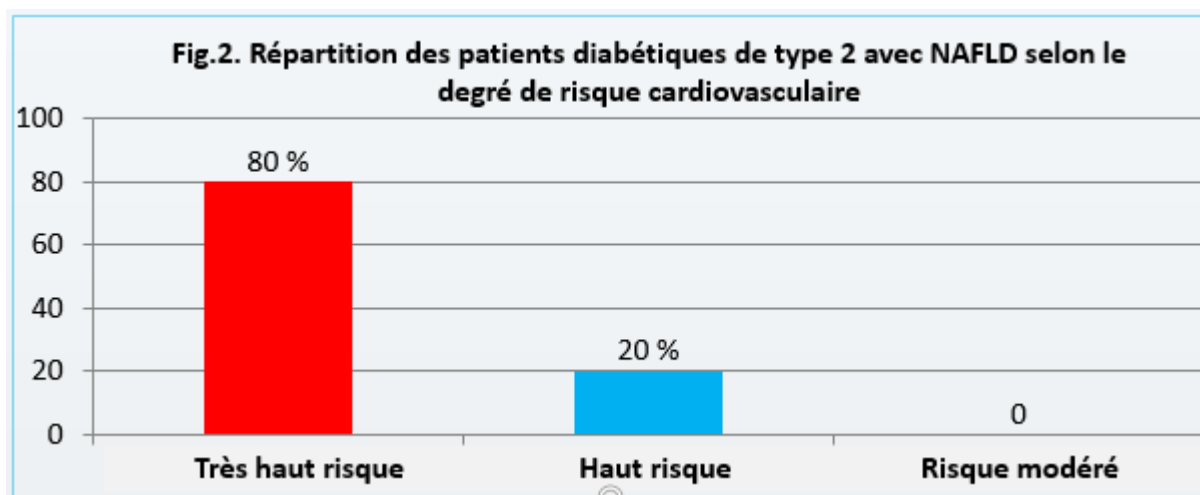


Fig. 1. Histoire naturelle de NAFLD [2]

## PATIENTS ET METHODES

Etude rétrospective de 89 cas de DT2 avec stéatose hépatique échographique hospitalisés de janvier 2018 à juin 2019. Nous avons exclu de l'étude les patients présentant un alcoolisme, une sérologie virale hépatique positive, des maladies hépatiques chroniques ou prenant des médicaments stéatogènes. Nous avons étudié pour chaque patient les paramètres anthropométriques, la numération plaquettaire, les transaminases et l'albumine. La stratification du RCV a été faite selon les directives de l'ESC 2021 [5] basée sur les facteurs de risque majeurs (âge, Hypertension artérielle, Dyslipidémie, Obésité, Tabac) ainsi que sur l'atteinte des organes cibles particulièrement rénale (Albuminurie ou eGFR < 45 ml/min). Le risque de fibrose est évalué par le NAFLD fibrosis score (NFS), un NFS > 0.675 signe une fibrose. La sévérité de la fibrose est évaluée par le score Fibrosis 4 (Fib4), un Fib4 > 4 signe une fibrose sévère.



## RESULTATS

La NAFLD est retrouvée chez 23% des patients sans NASH, âgés de  $52 \pm 8$  ans, sexe ratio F/H 1,5. La durée du diabète est de  $13.6 \pm 7$  ans, la moyenne du BMI est de  $29.87 \pm 4.28$  Kg/m<sup>2</sup> avec 55% de cas d'obésité, le RCV est très élevé chez 80% et modéré chez 20% des patients (Figure 2). Nous relevons 70% de cas de dyslipidémie (Hypertriglycéridémie dans 50%, LDLc > 1g/l dans 50% et HDLc < 0.4 g/l dans 100% des cas), la cytolyse hépatique est retrouvée chez 20% des patients. Le NFS indique une fibrose dans 25% et reste indéterminé dans 30% des cas (Figures 3 & 4).

## DISCUSSION

La NAFLD est fréquente chez le DT2 sa prévalence est de 65-70% selon les études et de 25-30% des cas de NASH [6]. Les patients atteints de NAFLD courent un risque accru de progression vers des stades plus graves de maladie hépatique, notamment la NASH, la fibrose hépatique et la cirrhose. D'autres facteurs de risques émergents sont associés à la NAFLD, tels que l'apnée obstructive du sommeil, les cancers colorectaux, les endocrinopathies, les hypothyroïdies et le syndrome des ovaires polykystiques [6].

Les patients NAFLD diabétiques sont à risque plus élevé de maladie cardiovasculaire (MCV), ce qui est cohérent avec nos résultats. Bien que toutes les données plaident en faveur du lien étroit entre NAFLD et MCV, il semble que la NAFLD ne soit pas un facteur indépendant de risque de MCV, le diabète et l'âge sont probablement les principaux médiateurs à cet égard [7].

Tous nos patients ont un foie stéatosique mais sans NASH biologique, aucune biopsie n'a été effectuée chez nos patients. Les anomalies biologiques hépatiques ne sont pas

des marqueurs fiables pour déterminer le niveau de fibrose chez les NAFLD, des taux normaux de transaminases peuvent coexister avec cas sévères de NAFLD de diabétiques [8] ce qui concorde avec nos résultats (20 % de cytolysse).

La biopsie hépatique est le seul examen qui permet la confirmation de la NASH et de la fibrose mais elle reste invasive. Il existe deux types de tests non invasifs qui permettent de sélectionner les patients à biopsier, il s'agit de tests sanguins et l'élastométrie hépatique par Fibroscan [9].

Les tests sériques simples validés par les experts pour le diagnostic de la fibrose sont le NFS et FIB4, selon l'European Association for the Study of the Liver (EASL), ces examens permettent d'exclure de manière fiable une fibrose importante mais leurs performances diagnostiques pour prédire la fibrose intermédiaire est faible, estimé à 30% des cas [10].

Un suivi étroit des diabétiques avec NAFLD est recommandé pour prévenir les événements vasculaires majeurs. Il est nécessaire d'établir des scores de stratification du risque qui tiennent compte à la fois du risque de maladie hépatique avancée et de MCV.

## REFERENCES

1. SM. Francque, G Marchesini, A Kautz et al. Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. *JHEP Rep.* 2021 Oct; 3(5): 100322. Disponible sur <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34693236/>
2. La maladie du foie gras non-alcoolique (NAFLD), Disponible sur [https://www.chudequebec.ca/getmedia/219e90f1-827c-4295-8409-6e8d8e5bad5f/823\\_14\\_063\\_NAFLD\\_NASH.aspx](https://www.chudequebec.ca/getmedia/219e90f1-827c-4295-8409-6e8d8e5bad5f/823_14_063_NAFLD_NASH.aspx)
3. Muzica CM, Sfarti C, Trifan A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional relationship. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2020; 2020: 6638306. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7781697/>
4. AP Delli Bovi, F Marciano, C Mandato et al. Oxidative Stress in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. An Updated Mini Review. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 595371. Disponible sur <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.595371/full>
5. FLJ Visseren, F Mach, YM Smulders et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. Disponible sur <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34458905/>
6. The NASH education program. Disponible sur [www.the-nash-education-program.com](http://www.the-nash-education-program.com)
7. N Motamed, H Ajdarkosh, MI Ahmadi et al. Non-alcoholic fatty liver disease is not independent risk factor for cardiovascular disease event: A cohort study. *World J Hepatol.* 2020 Jun 27; 12(6): 323-331. Disponible sur <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32742574/>
8. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, et al. Risk of severe liver disease in non-alcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology* 2008;48:792-8. Disponible sur <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18752331/>
9. EASL. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64(6):1388-402. Disponible sur <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27062661/>
10. Xiao H, Shi M, Xie Y, et al. Comparison of diagnostic accuracy of magnetic resonance elastography and Fibroscan for detecting liver fibrosis in chronic hepatitis B patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017 Nov 6;12(11):e0186660. Disponible sur <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29107943/>