



Università degli Studi di Padova

Corso di laurea in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina-DIMED

Direttore: Ch.mo Prof. Roberto Vettor

U.O.C. Clinica Medica 5

Direttore: Ch.mo Prof. Paolo Angeli

TESI DI LAUREA

**LA SINDROME METABOLICA NEL PAZIENTE
CIRROTICO: IMPATTO SU DECORSO ED ESITI CLINICI**

Relatore: Prof. Marco Di Pascoli

Laureando: Michele Esposito

Anno Accademico 2022/2023

INDICE

RIASSUNTO.....	1
ABSTRACT.....	3
INTRODUZIONE.....	5
1.CIRROSI EPATICA.....	5
1.1. Epidemiologia.....	9
1.2. Fisiopatologia.....	11
1.3. Complicanze.....	14
1.3.1. Ascite.....	14
1.3.2. Peritonite batterica spontanea.....	16
1.3.3. Sindrome epatorenale.....	17
1.3.4. Sanguinamento da varici esofagee.....	20
1.3.5. Encefalopatia epatica.....	22
2. SINDROME METABOLICA.....	26
2.1. Definizione ed epidemiologia.....	26
2.2. Fisiopatologia.....	27
2.3. Sindrome metabolica e NAFLD.....	29
2.4. Sindrome metabolica e cirrosi epatica.....	34
SCOPO DELLO STUDIO.....	39
PAZIENTI E METODI.....	41
RISULTATI.....	45
DISCUSSIONE.....	69
CONCLUSIONI.....	73
BIBLIOGRAFIA.....	75

RIASSUNTO

Background: La cirrosi epatica è lo stadio di degenerazione finale comune delle patologie croniche epatiche; il processo patologico origina dall'azione di un agente epatoliesivo, i cui principali sono il virus dell'epatite C, il virus dell'epatite B, l'abuso alcolico e l'evoluzione da NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease). Il quadro istologico finale è caratterizzato dalla presenza di fibrosi, noduli di rigenerazione, con una complessiva alterazione della normale architettura epatica, che rende conto dell'alterata funzionalità epatica e dello sviluppo di ipertensione portale, responsabile dello sviluppo delle principali complicanze legate alla cirrosi, quali l'ascite, il sanguinamento da varici esofagee, l'encefalopatia epatica, la peritonite batterica spontanea e la sindrome epatorenale.

L'eziologia della cirrosi ha visto importanti cambiamenti negli ultimi vent'anni: l'incidenza dell'epatite cronica da HCV è progressivamente diminuita, grazie all'introduzione dei farmaci antivirali, così come l'incidenza dell'infezione da HBV, grazie alla vaccinazione. La condizione con incidenza in costante crescita invece, è l'evoluzione da NAFLD, che si pensa che diventerà la causa maggiore di cirrosi epatica in Italia nel medio-lungo termine. Il singolo fattore di rischio principale per lo sviluppo di NAFLD è la presenza di MetS (Sindrome Metabolica), condizione anch'essa in costante aumento, definita dalla presenza di tre o più tra diabete mellito di tipo 2, obesità/sovrappeso, ipertensione, ipertrigliceridemia e bassi livelli di HDL.

Scopo dello studio: L'obiettivo primario di questo studio è valutare il ruolo prognostico della MetS, e dei suoi singoli fattori (diabete di tipo 2, obesità, ipertensione, ipocolesterolemia HDL e ipertrigliceridemia) in pazienti con cirrosi epatica. Gli outcome considerati sono stati la mortalità, la comparsa di complicanze della cirrosi epatica e cardiovascolari.

Materiali e metodi: Sono state valutate in maniera retrospettiva le cartelle cliniche di pazienti seguiti, dal 1998 al 2022, presso gli ambulatori epatologici del reparto Clinica Medica 5 del Policlinico Universitario di Padova, attraverso un follow-up della durata massima di tre anni. Sono stati confrontati tre gruppi di pazienti: un primo gruppo con cirrosi ad eziologia puramente metabolica (condizione necessaria per la definizione è che fossero soddisfatti i criteri di MetS), un secondo gruppo con eziologia mista (metabolica più altri fattori eziologici), e un terzo gruppo ad eziologia non metabolica (virale, alcolica o di altro tipo), non affetti da MetS. Per

ogni paziente si sono ottenuti i seguenti dati: età, sesso, data di inizio e termine del follow-up, eziologia della cirrosi, precedenti episodi di scompenso epatico, terapia con betabloccanti nella popolazione cirrotica; presenza di MetS ed in particolare la presenza dei criteri sopra indicati; calcolo di score prognostici (*CTP score e Meld-Na Score*); comparsa e tipologia della prima manifestazione clinica di cirrosi scompensata dall'inizio del follow-up, data della comparsa; comparsa della prima complicanza cardiovascolare e data della stessa; trapianto di fegato e data dello stesso; mortalità, data e causa del decesso; mortalità per cause epatiche, mortalità per complicanze cardiovascolari.

Risultati: Sono stati inclusi nello studio 613 pazienti con cirrosi, di cui 46 ad eziologia metabolica (definita dalla presenza di MetS secondo i criteri definiti dal consensus tra American Heart Association, International Diabetes Federation e National Heart Lung and Blood Institute), 100 mista metabolica ed esotossica/virale e 467 ad eziologia non metabolica. I pazienti con eziologia metabolica presentavano, all'inizio del follow-up, una funzione epatica complessivamente più conservata e un'età più avanzata. Nelle due coorti temporali di pazienti seguiti tra il 1998 e il 2010, e tra il 2011 e il 2022, è emersa una differenza di distribuzione statisticamente molto significativa per MetS. Rispetto ai pazienti non affetti, nei pazienti affetti da MetS non sono state riscontrate differenze relativamente al rischio di insorgenza delle complicanze di cirrosi epatica; le complicanze cardiovascolari e i decessi durante il follow-up sono stati invece significativamente più numerosi nei pazienti affetti da MetS. Analizzando le singole componenti caratterizzanti la MetS, relativamente all'insorgenza di una complicanza di cirrosi, è emerso che l'ipertensione arteriosa è risultata associata a un rischio minore di sviluppare complicanze, in particolare di sviluppare ascite ed encefalopatia epatica, mentre l'ipertrigliceridemia ad un rischio aumentato di prima complicanza.

Conclusioni: Nei pazienti con cirrosi ad eziologia metabolica non è stata osservata un'incidenza maggiore di complicanze correlate alla cirrosi rispetto ai pazienti con cirrosi di altra eziologia; il rischio di insorgenza di una prima complicanza della cirrosi è aumentato in caso di ipertrigliceridemia, mentre è ridotto in caso di ipertensione.

Nei pazienti cirrotici, la MetS comporta un rischio maggiore di complicanze cardiovascolari e mortalità.

ABSTRACT

Background: Liver cirrhosis is the common final degenerative stage of chronic liver disease; the pathological process originates from the action of a hepatolytic agent, the main ones of which are hepatitis C virus, hepatitis B virus, alcohol abuse, and evolution from NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease). The final histologic picture is characterized by the presence of fibrosis, regenerating nodules, with an overall alteration of normal liver architecture, accounting for impaired liver function and the development of portal hypertension, which is responsible for the development of the major complications related to cirrhosis, such as ascites, bleeding from esophageal varices, hepatic encephalopathy, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome.

The etiology of cirrhosis has seen major changes in the past two decades: the incidence of chronic HCV hepatitis has gradually decreased, thanks to the introduction of antiviral drugs, as has the incidence of HBV infection, thanks to vaccination. The condition with steadily increasing incidence, however, is the evolution from NAFLD, which is expected to become the major cause of liver cirrhosis in Italy in the medium to long term. The single major risk factor for the development of NAFLD is the presence of MetS (Metabolic Syndrome), a condition that is also steadily increasing, defined by the presence of three or more of type 2 diabetes mellitus, obesity/overweight, hypertension, hypertriglyceridemia, and low HDL levels.

Objective: The primary objective of this study is to evaluate the prognostic role of MetS, and its individual factors (type 2 diabetes, obesity, hypertension, HDL hypocholesterolemia, and hypertriglyceridemia) in patients with liver cirrhosis. The outcomes considered were mortality, occurrence of complications of liver cirrhosis, and cardiovascular.

Methods: The medical records of patients followed, from 1998 to 2022, at the outpatient hepatology clinics of the Medical Clinic Department 5 of the University Polyclinic of Padua were retrospectively evaluated through a follow-up of up to three years' duration. Three groups of patients were compared: a first group with cirrhosis with purely metabolic etiology (a necessary condition for definition is that MetS criteria were met), a second group with mixed etiology (metabolic plus other etiologic factors), and a third group with non-metabolic etiology (viral, alcoholic or other), not affected by MetS. The following data were obtained for each patient:

age, sex, start and end date of follow-up, etiology of cirrhosis, previous episodes of hepatic decompensation, betablocker therapy in the cirrhotic population; presence of MetS and in particular the presence of the above criteria; calculation of prognostic scores (CTP score and Meld-Na Score); occurrence and type of first clinical manifestation of decompensated cirrhosis since the start of follow-up, date of occurrence; occurrence of first cardiovascular complication and date of the same; liver transplantation and date of the same; mortality, date and cause of death; mortality from hepatic causes, mortality from cardiovascular complications.

Results: A total of 613 patients with cirrhosis were included in the study, including 46 with metabolic etiology (defined by the presence of MetS according to the criteria defined by the consensus between the American Heart Association, International Diabetes Federation, and National Heart Lung and Blood Institute), 100 mixed metabolic and exotoxic/viral, and 467 with non-metabolic etiology. Patients with metabolic etiology had more preserved liver function overall and older age at the start of follow-up. In the two time cohorts of patients followed between 1998 and 2010, and between 2011 and 2022, a statistically highly significant difference in distribution by MetS emerged. Compared with unaffected patients, no differences were found in MetS patients regarding the risk of occurrence of liver cirrhosis complications; however, cardiovascular complications and deaths during follow-up were significantly higher in MetS patients. When the individual components characterizing MetS were analyzed with regard to the occurrence of a complication of cirrhosis, it was found that hypertension was associated with a lower risk of developing complications, particularly of developing ascites and hepatic encephalopathy, while hypertriglyceridemia with an increased risk of the first complication.

Conclusions In patients with cirrhosis of metabolic etiology, no higher incidence of cirrhosis-related complications has been observed than in patients with cirrhosis of other etiology; the risk of the onset of a first complication of cirrhosis is increased in the case of hypertriglyceridemia, while it is reduced in the case of hypertension. In cirrhotic patients, MetS carries a higher risk of cardiovascular complications and mortality.

INTRODUZIONE

1. LA CIRROSI EPATICA

La cirrosi epatica è lo stadio di degenerazione finale comune delle patologie croniche epatiche^[1]; il quadro istologico è definito dalla compresenza diffusa di fibrosi e di noduli di rigenerazione, in luogo della normale architettura epatica (Figura 1).^[2]

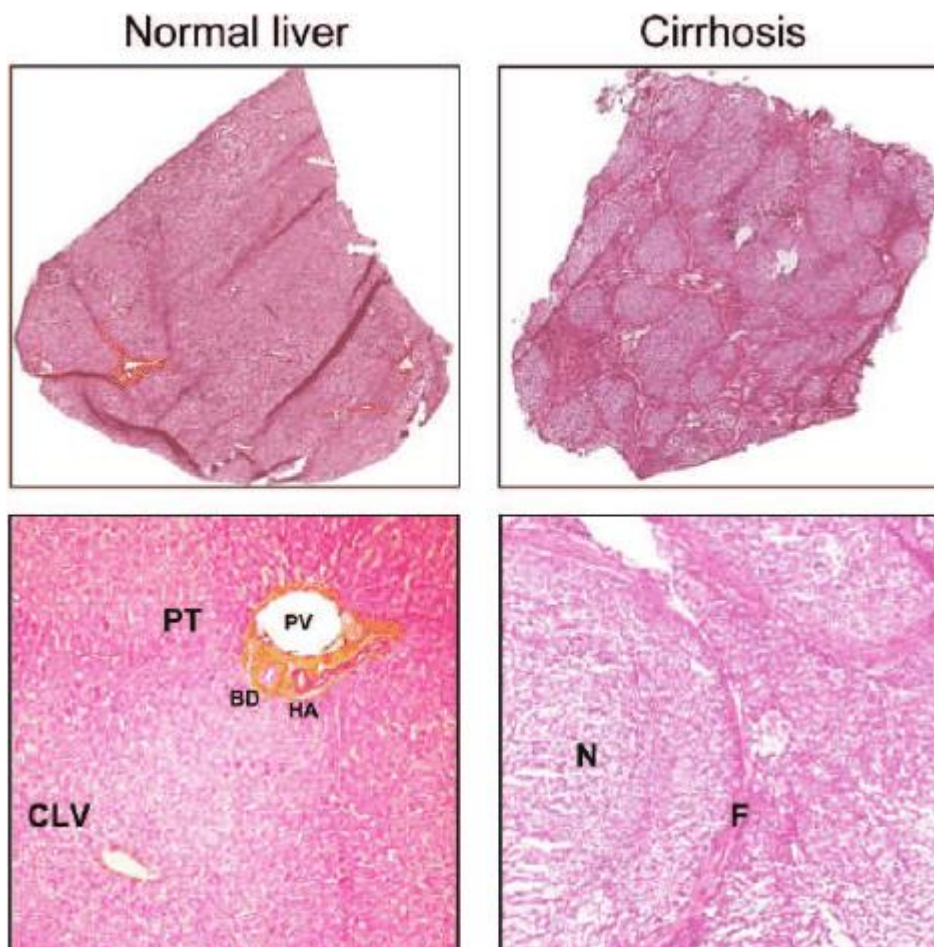


Figura 1: istologia di un fegato normale e uno cirrotico a confronto. Campioni colorati con ematossilina-eosina. PV: -vena portale; HA: -arteria epatica; BD: -dotto biliare; PT: -tratto portale; CLV: -vena centrolobulare; N: -nodulo; F: -fibrosi. ^[3]

La storia naturale della cirrosi ha inizio da un insulto cronico causato da un agente epatolesivo che, per il persistere dei meccanismi di danno, determina una condizione di epatopatia cronica.

A lungo andare, tale condizione evolve in un quadro di fibrosi epatica e successivamente di cirrosi; la cirrosi vede una fase dapprima asintomatica,

compensata, e successivamente scompensata, caratterizzata dall'insorgenza di insufficienza epatica e della complicanze.

Gli agenti epatolesivi principali, pur con rilevanza variabile in base all'area geografica considerata, sono il virus dell'epatite B, dell'epatite C, l'abuso alcolico e la NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease) ^[1,4].

L'origine eziologica può poi essere: autoimmune e colestatica (epatite autoimmune, colangite biliare primitiva, colangite sclerosante primitiva) ^[1,5], da altre patologie metaboliche (emocromatosi primitiva, morbo di Wilson, deficienza di alfa1-antitripsina), iatrogena non alcolica (farmaci), da cause vascolari (sindrome di Budd-Chiari, scompenso cardiaco destro), criptogenetica.

VIRALI

Epatite B/virus delta

Epatite C

IATROGENE

Alcolica

Farmaci (metotrexato, amiodarone)

METABOLICHE

NAFLD

Emocromatosi

Morbo di Wilson

Deficit di alpha1 antitripsina

DA CAUSE VASCOLARI

Sindrome di Budd-Chiari

Malattia veno-occlusiva

Scompenso cardiaco destro

CRIPTOGENETICA

Tabella I: principali cause eziologiche di cirrosi

Il danno innescato da tali agenti determina necrosi epatocitaria e, di conseguenza, la sostituzione del parenchima perso con matrice fibrosa: i principali responsabili

della sintesi e della deposizione di tale matrice, e quindi della progressione di malattia, sono le cellule stellate di Ito. [2,6]

Quando, a causa della fibrosi avanzata, si formano i noduli di rigenerazione epatica, ossia nuclei di epatociti rimasti intrappolati tra i tralci fibrosi, può essere definito il quadro di cirrosi: il risultato finale di questo rimodellamento è una distorsione dell'architettura epatica, causa dell'alterazione della funzionalità epatica e della comparsa di complicanze. [1, 2, 7]

Il quadro clinico dei pazienti cirrotici è estremamente variabile.

Spesso nella fase compensata non si ha alcun sintomo rilevante, oppure sono presenti sintomi aspecifici quali l'astenia. Sintomi invece più specificatamente correlati alla disfunzione epatica possono essere il prurito, l'ittero o il subittero, o segni come spider nevi, ginecomastia, epatosplenomegalia, tipici di epatopatia cronica.

I segni presenti possono poi essere direttamente riconducibili all'eziologia della cirrosi, come l'anello di Kayser-Fleischer in caso di morbo di Wilson o gli xantelasmi in caso di colangite biliare primitiva.

Gli esami ematochimici che risultano alterati in un quadro di cirrosi sono:

1. gli indici di epatocitonecrosi, AST e ALT, che saranno aumentati in una fase iniziale, ma risultano normalizzati in fase avanzata;
2. gli indici di colestasi, GGT e ALP, spesso aumentati anch'essi;
3. l'albumina, la bilirubina e l'assetto coagulativo, espressione dell'alterata capacità di funzione epatica;
4. piastrinopenia e leucopenia da sequestro, indici di ipersplenismo secondario a ipertensione portale.

Spesso, i primi eventi con cui si manifesta un quadro di cirrosi epatica sono le complicanze della malattia, quindi scompenso ascitico, sanguinamento da varici esofagee e gastriche, encefalopatia epatica, trattate nello specifico più avanti.

Tali alterazioni cliniche e bioumorali spesso non sono sufficienti a distinguere con certezza una cirrosi da un'epatopatia cronica non evoluta a cirrosi: per la diagnosi definitiva, il gold standard è l'esecuzione della biopsia epatica, che evidenzia il quadro istologico tipico. Nella pratica clinica il ricorso alla biopsia avviene comunque raramente, e la diagnosi viene posta integrando il quadro clinico, gli esami bioumorali e strumentali.

A tal proposito, metodiche meno invasive che possono essere utilizzate sono l'ecografia, la TC, la RMN e il Fibroscan, esame che consente tramite sonda apposita di valutare la quantità di fibrosi epatica; la loro sensibilità e specificità è tuttavia non sufficiente per permettere di fare diagnosi certa.

La diagnosi di cirrosi può quindi essere sospettata in base alle alterazioni degli esami ematochimici, può avvenire accidentalmente in conseguenza di esami svolti per altri scopi o può essere concomitante ad un primo episodio di scompenso. [2]

I due score prognostici principali utilizzati in questo ambito sono il Child-Turcotte-Pugh (CTP) score e il Model for End stage Liver Disease (MELD) score: avvalendosi di dati laboratoristici e clinici, vengono utilizzati per predire la mortalità a breve o a lungo termine dei pazienti con patologia epatica. [8]

Il calcolo del CTP score prende in considerazione i valori di bilirubina, albumina e INR (International Normalized Ratio) e il grado di ascite ed encefalopatia, a ognuno dei quali viene assegnato un punteggio da uno a tre in base ai cut-off indicati in *Tabella II*.

Parameters	Score		
	1	2	3
Albumin	> 35 g/L	28 – 35 g/L	< 28 g/L
Ascites	Absent	Slight	Moderate
Bilirubin	< 34.2 μ mol/L	34.2 – 51.3 μ mol/L	> 51.3 μ mol/L
Encephalopathy	None	Grade 1 – 2	Grade 3 – 4
PT	Seconds over control	< 4	4 – 6
	INR	< 1.7	1.7 – 2.3
			> 2.3

Tabella II: i parametri del CTP score.

La somma dei punteggi così ottenuti consente di dividere i pazienti in tre classi, cui corrispondono tassi di sopravvivenza diversi a 1 e 2 anni:

1. 5-6: classe A CTP score, con una sopravvivenza del 100% a 1 anno e 85% a 2 anni;
2. 7-9: classe B CTP score, con una sopravvivenza del 81% a 1 anno e 57% a 2 anni;
3. 10-15: classe C CTP score, con una sopravvivenza del 45% a 1 anno e 35% a 2 anni.

Il MELD score invece considera i valori di bilirubina, creatinina, INR; negli ultimi anni è inoltre entrato in utilizzo il MELD-Na score, in cui si aggiunge il valore di sodio plasmatico.

Tramite calcolo con apposita formula si ottiene un punteggio, che correla con la mortalità a tre mesi del paziente (*Tabella III*), quindi una prognosi a più breve termine rispetto al CTP; per questo motivo, il MELD-Na è maggiormente utilizzato per valutare la priorità in lista trapianto. ^[8]

MELD Score	Mortality
40 or more	71.3%
30-39	52.6%
20-29	19.6 %
10-19	6.0 %
<9	1.9 %

Tabella III: mortalità a tre mesi in base al MELD score. ^[9]

Il MELD score ha inoltre il vantaggio di essere più riproducibile rispetto al CTP score, in quanto non prende in considerazione variabili soggettive quali la valutazione del grado di ascite e di encefalopatia. ^[10]

1.1 Epidemiologia

La prevalenza a livello mondiale dell'epatopatia cronica è di un miliardo e mezzo di persone affette; secondo i dati del Global Burden of Disease Study, il tasso di incidenza della cirrosi, standardizzato per età, è di 20.7/100000 nel 2015, in crescita del 13% rispetto al 2000. ^[11]

La cirrosi è causa di più di un milione di morti l'anno, collocandosi all'undicesimo posto tra le cause di mortalità. ^[12]

Il carico di malattia è rilevante sia per l'insufficienza epatica risultante, sia per le complicanze correlate, quali l'ascite, il sanguinamento da varici esofagee, l'encefalopatia epatica, la sindrome epatorenale e la peritonite batterica spontanea, che segnano il passaggio da uno stato di cirrosi compensata ad uno stato scompensato.

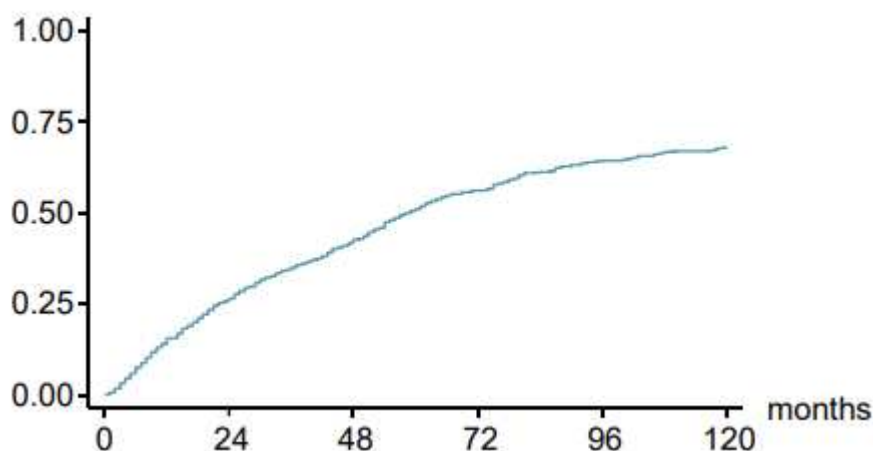


Figura 2. Tasso cumulativo di pazienti che passano da uno stadio compensato a uno scompensato ^[10]

In media, il tasso di transizione da uno stato compensato ad uno scompensato è del 5-7% l'anno (*Figura 2*); questo evento ha un importante risvolto prognostico, in quanto la sopravvivenza media cala drasticamente, da più di 12 anni nei pazienti con cirrosi compensata a due anni nei pazienti con cirrosi scompensata. ^[10]

Da tenere in considerazione è poi l'evoluzione a carcinoma epatocellulare (HCC), che avviene con un tasso di incidenza annuale del 1-4% ^[13]; studi di coorte hanno dimostrato come l'insorgenza di HCC sia la causa primaria di mortalità nei pazienti cirrotici, indipendentemente dall'eziologia. ^[14]

Dall'ultimo studio epidemiologico italiano riguardo l'epatopatia cronica, risalente al 2017, l'infezione cronica HCV-correlata risultava essere il principale agente eziologico di cirrosi, essendo responsabile del 58,6% dei casi.

L'infezione HBV-correlata rappresentava il 17,6% dei casi, mentre l'abuso alcolico rappresentava il 16% dei casi nella popolazione. ^[15]

È da notare come l'eziologia della cirrosi HCV-correlata sia in netta diminuzione rispetto al valore di prevalenza del 72,1% del 1992^[16]; prevedibile è anche un ulteriore calo della prevalenza grazie all'introduzione in terapia dei farmaci antivirali contro HCV, avvenuta nel 2014 ma non ancora estesa a tutti i pazienti affetti, e il miglioramento nelle procedure di sicurezza atte a evitare il contagio.

Al contrario, in forte crescita è l'eziologia metabolica, passando da un 0,2% di prevalenza del 2006 ^[17] ai 7,3% del 2014.

Per quanto riguarda la divisione nelle classi di Child-Pugh; il 74,9% dei soggetti rientrava in classe A, il 25,1% in classe B-C. Nell'ambito delle classi di gravità maggiore, l'eziologia principale è stata riscontrata essere quella alcolica [15].

Risalendo tuttavia tale valutazione al 2017 e date le rapide tendenze di variazione dell'eziologia di cirrosi, per definire con precisione il quadro epidemiologico attuale della cirrosi in Italia sarebbero necessari studi più recenti.

Valutando invece la mortalità per cirrosi, in base alla causa, a livello europeo (da uno studio del 2019), l'abuso alcolico è la condizione a prognosi più infausta, essendo responsabile del 44% dei decessi per cirrosi, considerando entrambi i sessi. L'epatite B è invece responsabile del 21% dei decessi per cirrosi, l'epatite C del 20% dei decessi, l'evoluzione da NAFLD/NASH dell'8% dei casi.[18]

1.2. Fisiopatologia

Lo sviluppo di ipertensione portale è l'evento sottostante l'insorgenza delle principali complicanze legate alla cirrosi. [19,20]

L'ipertensione portale secondaria a cirrosi viene rilevata dalla presenza di un gradiente di pressione tra la vena porta e le vene sovraepatiche (HVPG, Hepatic Venous Pressure Gradient) di almeno 5 mmHg; quando questo valore supera i 10mmHg si parla di gradiente clinicamente significativo, ossia oltre il quale si ha la comparsa delle complicanze.

Il gradiente pressorio, in ambito emodinamico, è dato dal prodotto tra la resistenza R e il flusso Q (legge di Ohm): l'aumento della pressione portale, nello specifico, risulta da un aumento sia delle resistenze intraepatiche che del flusso splancnico. [20]

Alla base dell'incremento delle resistenze intraepatiche ci sono sia fattori strutturali che vasoattivi.

Il rimodellamento strutturale proprio della cirrosi, ossia la deposizione fibrotica e di collagene e la formazione di noduli, contribuisce per un 70% all'aumento delle resistenze intraepatiche. [21] Un ulteriore ruolo è ricoperto dalla contrazione delle cellule stellate attivate e delle cellule muscolari lisce: tale azione contribuisce per il 30% rimanente all'incremento delle resistenze.

L'attivazione di tali sottotipi cellulari e la loro conseguente azione è modulata da diversi vasocostrittori. Il principale tra questi è l'angiotensina II: da studi clinici si è evidenziato che i suoi livelli nei fegati cirrotici sono aumentati, così come l'espressione del recettore AT1R; ciò esita in un aumento della proliferazione delle cellule stellate e della vasocostrizione sinusoidale [21,22].

Un altro potente vasocostrittore è l'endotelina-1 (ET-1), prodotta dalle cellule stellate: queste sono il bersaglio autocrino dell'ET-1, che innesca vie metaboliche per l'ulteriore proliferazione e contrazione delle cellule stellate, aumentando il tono e la resistenza epatica. [21,23]

Un ruolo nel meccanismo patogenetico lo ha anche la ridotta disponibilità di vasodilatatori, primo fra tutti l'ossido nitrico (NO): alla base della sua carenza c'è soprattutto una riduzione dell'attività a livello intraepatico dell'enzima ossido nitrico sintetasi costitutivo (eNOS). [21,24]

Come si vedrà in seguito, questo mediatore è coinvolto anche nello sviluppo della sindrome circolatoria iperdinamica, svolgendo quindi un ruolo opposto in due distretti diversi.

L'aumento delle resistenze intraepatiche sicuramente rappresenta il fattore principale nello sviluppo dell'ipertensione portale, ma un ruolo rilevante lo ha l'aumento del flusso splancnico.

Nei pazienti cirrotici un meccanismo di compenso dell'incremento delle resistenze intraepatiche è l'apertura di circoli collaterali normalmente oblitterati o di rilievo inferiore: questi collegamenti anomali da una parte determinano la riduzione delle resistenze periferiche, dall'altra portano all'immissione in circolo di sostanze vasoattive che supportano ulteriormente la vasodilatazione splancnica (configurandosi come shunt portosistemici); sono inoltre la base fisiopatologica dello sviluppo delle varici esofagee e gastriche.

Altra componente fondamentale dell'incremento del flusso splancnico è la vasodilatazione delle arterie mesenteriche, splenica e loro collaterali. I mediatori alla base di ciò sono ancor in fase di studio; tuttavia, ne sono stati riconosciuti alcuni con un ruolo fondamentale. [25] Il sistema dell'ossido nitrico NO è considerato il principale vasodilatatore a livello dei vasi splancnici: un'incrementata attività della eNOS è stata dimostrata a livello dell'arteria mesenterica superiore e dell'aorta toracica in ratti con ipertensione portale. [25,26]

Nella cirrosi scompensata c'è anche un'aumentata attività della forma inducibile della ossido nitrico sintetasi (iNOS), sebbene il suo ruolo effettivo nell'upregolazione della quantità di NO non sia stato ancora effettivamente valutato. [25,27]

È stato poi dimostrata, a livello dell'arteria mesenterica e splenica di ratti cirrotici, un'aumentata produzione di vasodilatatori quali la prostaglandina I₂ (PGI₂) e il monossido di carbonio (CO) [28,29]; d'altro canto lo squilibrio tra questo sistema e quello dell'ossido nitrico è causa della vasocostrizione a livello intraepatico.

Come già accennato in precedenza quindi, l'evidenza suggerisce che, perlomeno in parte, gli stessi mediatori siano coinvolti, con effetti diversi, nella vasocostrizione intraepatica e nella vasodilatazione splancnica.

Il risultato finale è la "sindrome circolatoria iperdinamica", caratterizzata da alterazioni emodinamiche a livello sistemico, quali l'aumento della gittata e della frequenza cardiaca, la riduzione delle resistenze vascolari periferiche e l'abbassamento della pressione sanguigna. La condizione così creata è la base fisiopatologica diretta di complicanze nella cirrosi quali la sindrome epatorenale, lo sviluppo di ascite e le emorragie digestive. [25]

In *Figura 3* è riassunto il rapporto tra ipertensione portale e lo sviluppo della sindrome circolatoria iperdinamica, oltre che il loro ruolo patogenetico determinante nello sviluppo delle complicanze.

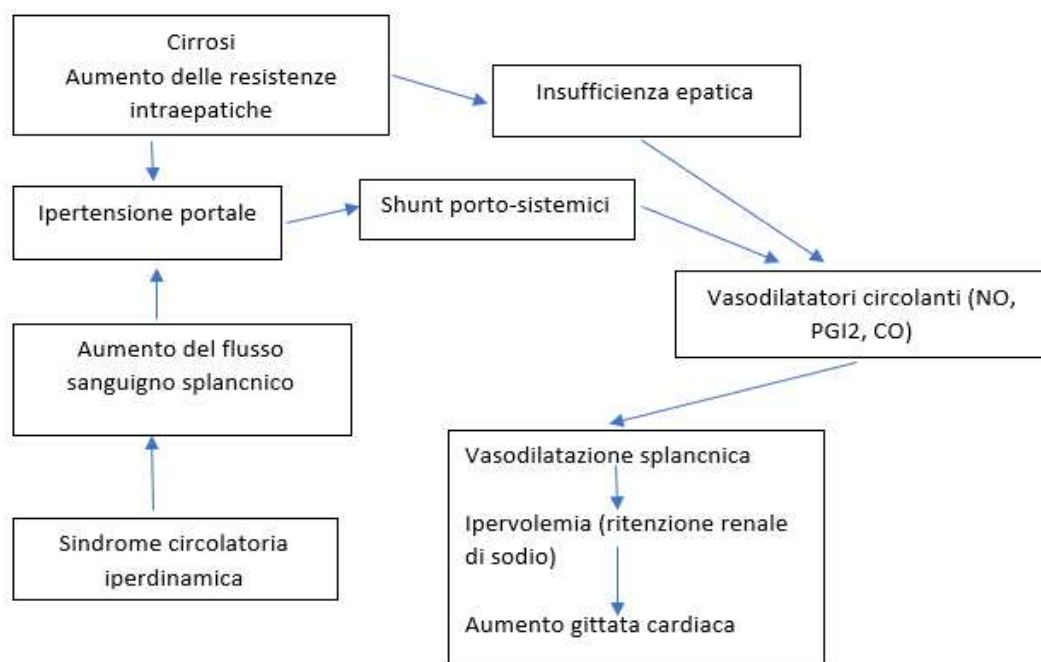


Figura 3. La relazione tra sindrome circolatoria iperdinamica e ipertensione portale.

1.3 Complicanze della cirrosi epatica

1.3.1 Ascite

L'ascite è definita come l'accumulo di liquido in cavità addominale ed è tra le più frequenti complicanze della cirrosi epatica, presentando un tasso di incidenza del 60% nei 10 anni successivi alla diagnosi.^[30]

La sua comparsa si associa ad una riduzione sia della qualità di vita che della sopravvivenza, che si attesta all'85% a 1 anno e al 57% a 5 anni.^[31]

Tra le cause di ascite, la cirrosi rappresenta la più frequente essendo responsabile dell'80% dei casi; altre cause possono essere lo scompenso epatico, la carcinosi peritoneale, la pancreatite, la peritonite tubercolare.

Ormai da anni sembra che alla base della formazione di ascite ci sia la vasodilatazione delle arterie splancniche (peripheral arterial vasodilation hypothesis).^[32]

I meccanismi che causano la vasodilatazione splancnica sono già stati esaminati; il quadro finale è quello di una riduzione del volume effettivo circolante, con l'attivazione di meccanismi di compenso quali il sistema nervoso simpatico, il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) e la secrezione di vasopressina.^[30]

L'attivazione costitutiva di tali meccanismi porta allo sviluppo, oltre che di ascite, delle complicanze a carico del rene proprie del paziente cirrotico.

La ritenzione di sodio causata dall'aldosterone e la riduzione della clearance dell'acqua libera indotta dalla vasopressina hanno come conseguenza la ritenzione di fluidi, che è alla base della formazione di liquido ascitico e edemi (*Figura 4*).^[30,33]

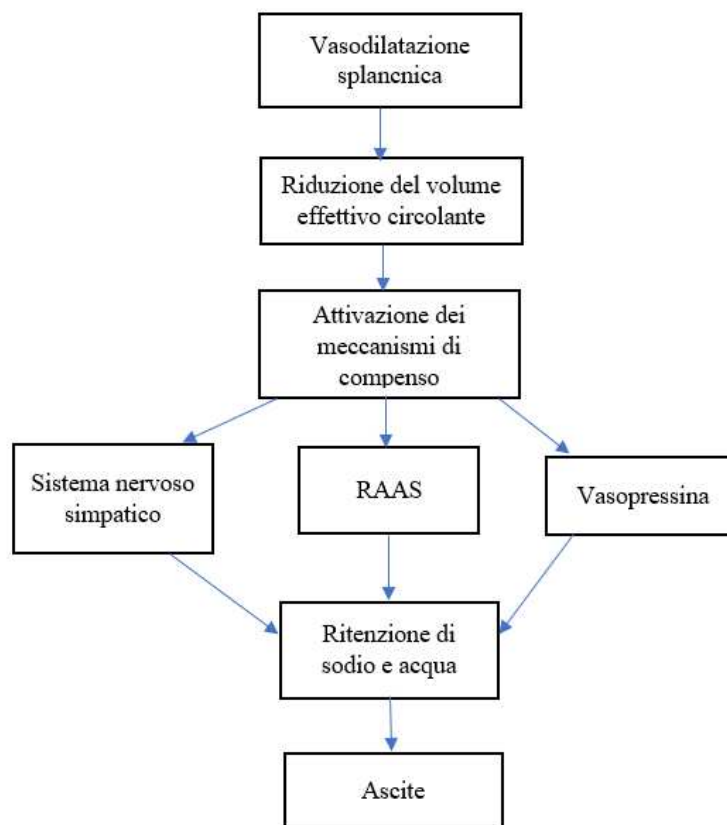


Figura 4. La patogenesi dell'ascite

Oltre a ciò, l'iperattivazione del SNS induce l'aumento del riassorbimento di sodio e acqua a livello del nefrone prossimale. [30, 34]

Inoltre, la ritenzione di acqua libera aumenta il rischio di sviluppare una condizione di iponatriemia da diluizione, mentre la vasocostrizione renale mediata dal sistema RAAS è responsabile dello sviluppo di sindrome epatorenale, argomento che si approfondirà in seguito.

L'ascite può essere classificata in non complicata e complicata: si definisce complicata quando ad essa si sovrappone lo sviluppo di iponatriemia, danno renale acuto (AKI), peritonite batterica spontanea o quando diventa refrattaria alla terapia medica. [35]

Un'ulteriore classificazione divide in base all'entità del versamento:

1. grado 1: versamento riscontrabile solo all'ecografia;
2. grado 2: versamento moderato con distensione simmetrica dell'addome;

3. grado 3: ascite refrattaria.

Il trattamento varia in base al grado di ascite; il suo razionale sta nell'indurre un bilancio idrosalino negativo, da una parte riducendo l'intake del sodio, dall'altra aumentando la sua escrezione.

Nell'ascite di grado I non è indicato alcun trattamento.

Nell'ascite di grado II è indicata una dieta con restrizione dell'introito di sodio associata a terapia diuretica con antagonisti dell'aldosterone, eventualmente associati a diuretici dell'ansa. [36]

Nell'ascite di grado III è necessaria l'esecuzione di paracentesi evacuative associate alla somministrazione di albumina, al fine di prevenire lo sviluppo della post-paracentesis circulatory dysfunction (PPCD), complicanza della paracentesi caratterizzata da compromissione emodinamica sistemica e da rischio aumentato di ulteriore sviluppo di sindrome epatorenale e iponatriemia. [37]

1.3.2 Peritonite batterica spontanea (PBS)

La PBS è la contaminazione batterica del liquido ascitico, senza che vi sia una fonte di infezione identificabile a livello intraddominale, diagnosticata con un riscontro di un numero di PMN > 250/mm³ tramite paracentesi esplorativa. [30, 38]

L'incidenza stimata è del 3,5% per anno in pazienti non ospedalizzati con cirrosi scompensata, mentre tra quelli ospedalizzati raggiunge una percentuale variabile tra il 7 e il 30%. [39]

Oltre all'incidenza, è da considerare il suo impatto prognostico sul decorso della cirrosi: dopo un primo episodio di PBS, la sopravvivenza è stimata essere del 40% ad un anno [39,40]; si ha poi un incremento dell'incidenza di episodi di insufficienza renale acuta e insufficienza epatica acuta su cronica. Nel caso poi non sia instaurata una terapia profilattica, l'incidenza di un ulteriore episodio di PBS è del 70%. [39,41]

L'infezione del liquido ascitico è da attribuirsi ad una serie di alterazioni che coinvolgono il microbiota intestinale, la permeabilità intestinale e il sistema immunitario del paziente.

La traslocazione batterica, infatti, avviene perlopiù a partenza intestinale: le modifiche del microbiota hanno una carattere sia qualitativo (disbiosi), sia

quantitativo (overgrowth della flora batterica) [39,42]; queste alterazioni, unite all'aumento della permeabilità intestinale del paziente, causano il passaggio dei patogeni nel circolo splancnico e portale e da qui, in ultima analisi, al liquido ascitico.

D'altro canto, lo stato di immunosoppressione presente nel soggetto cirrotico impedisce un contrasto efficace della colonizzazione batterica. [30,43]

I principali fattori di rischio associati all'insorgenza di PBS sono: episodi di sanguinamento gastrointestinale, una concentrazione di proteine nel liquido ascitico inferiore ai 1,5 g/dL e una storia di pregressi episodi di PBS. [39] Se presenti tali condizioni cliniche, c'è indicazione a profilassi primaria con ceftriaxone o norfloxacina. [44, 45]

Lo stesso tipo di terapia è indicato anche in prevenzione secondaria nei pazienti con un primo episodio di PBS: il beneficio è un calo dell'incidenza di recidiva del 20% (in assenza di questa il tasso di recidive si attesti al 70%). [46]

Il trattamento della PBS si basa innanzitutto sulla terapia antibiotica empirica [38], utilizzando cefalosporine di terza generazione, piperacillina-tazobactam, o carbapenemici (in monoterapia o in associazione a daptomicina per le PBS in soggetti ospedalizzati. [47] In generale, un trattamento di 5-7 giorni è sufficiente per ottenere una risposta nel 90% dei pazienti [48].

Vi è anche indicazione terapeutica all'utilizzo di albumina endovenosa dopo un episodio di PBS, il che riduce drasticamente i tassi di incidenza di insufficienza renale acuta, sindrome epatorenale e mortalità. [49]

1.3.3 Sindrome epatorenale (HRS)

La sindrome epatorenale è un'alterazione della funzionalità renale nel contesto di una patologia epatica in stadio avanzato, quale la cirrosi scompensata; si configura come un'insufficienza funzionale causata dall'alterata circolazione all'interno dell'organo. [50]

Circa il 20% dei soggetti con cirrosi avanzata vedranno lo sviluppo di sindrome epatorenale nel primo anno dalla diagnosi, ed è una condizione che si sviluppa nel 50% dei soggetti che vanno incontro a decesso. [51,52]

La sindrome epatorenale rappresenta il 15-30% dei casi di insufficienza renale acuta nei pazienti cirrotici, mentre le altre cause principali sono la necrosi tubulare acuta e l'insufficienza renale pre-renale; tuttavia, tra queste, è la condizione a più alta mortalità. [53]

Tradizionalmente sono stati descritti due tipi di HRS.

L'HRS tipo 1 è definita da un rapido aumento del valore di creatinina, che raggiunge un valore superiore a 2,5 mg/dl in meno di due settimane, che sottende un rapido deterioramento della funzionalità renale: il fenotipo clinico associato è quindi quello di un'insufficienza renale acuta.

L'HRS tipo 2 vede invece un valore di creatinina raggiunto inferiore, di 1,5 mg/dl, in un tempo maggiore: il fenotipo clinico associato è quello di un'ascite refrattaria. [54]

Anche in questo caso la base fisiopatologica è da ricercare nelle alterazioni circolatorie dovute alla cirrosi, in particolare nella vasodilatazione splancnica e della riduzione conseguente del volume efficace. (*Figura 5*)

I meccanismi di compenso attivati, con il fine ultimo di mantenere il volume effettivo circolante e la pressione arteriosa, sono il sistema nervoso simpatico e il sistema RAAS.

Inducendo una vasocostrizione arteriolare renale prolungata, questo sistema causa la riduzione progressiva del flusso sanguigno renale e del filtrato glomerulare: tali alterazioni della circolazione intrarenale sono alla base dello sviluppo di AKI-HRS. [51]

Un ruolo nello sviluppo di HRS è attribuito anche allo stato infiammatorio sistemico. I batteri della flora intestinale che traslocano nel circolo sistemico, infatti, innescano una risposta infiammatoria con rilascio di citochine proinfiammatorie e sostanze vasodilatatrici, che alterano la funzione cardiaca e vasodilatatoria periferica. [55]

Le alterazioni a livello cardiaco, che nell'insieme prendono il nome di cardiomiopatia cirrotica, consistono in una disfunzione sia sistolica che diastolica, provocano una riduzione dell'input cardiaco e contribuiscono alla riduzione della perfusione renale. [56]

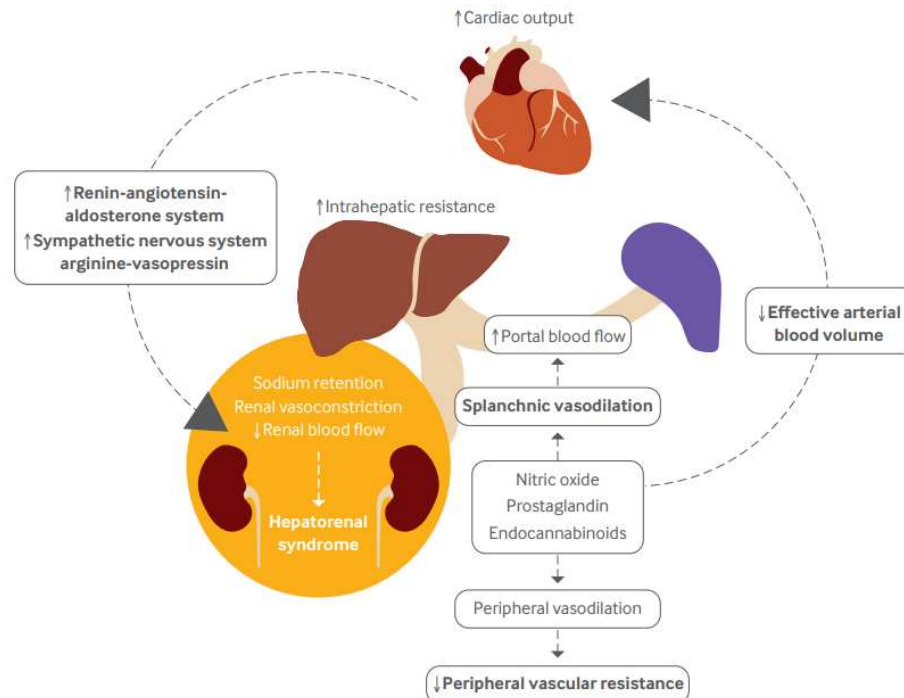


Figura 5. Fisiopatologia dell'HRS. [10]

La diagnosi di HRS si basa sui seguenti criteri [55]:

1. Presenza di cirrosi e ascite;
2. Diagnosi di acute kidney injury (AKI) secondo i criteri ICA-AKI;
3. Assenza di shock;
4. Mancata risposta alla sospensione dei diuretici e all'infusione di albumina;
5. Non uso recente di farmaci nefrotossici;
6. Non segni macroscopici di danno renale acuto (assenza di proteinuria >500mg/dl, assenza di microematuria marcata, assenza di alterazioni all'ultrasonografia renale).

L'AKI è definito come un aumento della creatinina sierica superiore a 0,3 mg/dl nelle 48h precedenti, o un aumento del 50% del valore basale di creatinina sierica, o più, nei 7 giorni precedenti. [57]

Il trattamento dovrebbe essere iniziato immediatamente al momento della diagnosi.

I farmaci utilizzati in prima linea sono i vasocostrittori, in particolare la terlipressina, un analogo della vasopressina, che favoriscono la perfusione sanguigna renale. [58]

Ai farmaci vasocostrittori viene sempre associata l'albumina, in quanto espansore di volume, ma anche per le proprietà antiinfiammatorie e antiossidanti. [59]

1.3.4 Sanguinamento da varici esofagee

Le varici esofagee sono dei circoli sanguigni, presenti a livello esofageo, gastrico e intestinale, normalmente assenti o minoritari, che vedono una dilatazione in seguito allo sviluppo di cirrosi epatica: il loro sanguinamento è una delle complicanze correlate più frequenti.

La comparsa di varici esofagee ha un'incidenza cumulativa del 5-9% a 1 anno dalla diagnosi, del 14-17% a 2 anni e del 21-28% a 3 anni.

Il tasso di sanguinamento di suddette varici invece è mediamente del 12% a 1 anno: il rischio legato alle varici di piccole dimensioni è chiaramente inferiore (5%) di quelle di grandi dimensioni (15%). [60]

Significativa da un punto di vista epidemiologico è anche la mortalità, del 12-22%, e il tasso di risanguinamento, che aumenta con il progredire degli anni e arriva al 30-50%, chiaramente maggiore in assenza di adeguata terapia profilattica. [60,61, 62, 63]

A causa dell'aumento di pressione intraepatica, il sangue defluisce nei circoli collaterali invece che a livello intraepatico, per bypassare la zona a maggiore resistenza.

Questi circoli vanno incontro ad una dilatazione, diventano emodinamicamente più significativi, e vengono a questo stadio denominati varici. Hanno anche la caratteristica di collegare il sistema portale con il circolo sistemico, per cui si configurano come anastomosi portosistemiche. [64]

I principali fattori di rischio per sanguinamento sono: la dimensione della varice, la presenza di segni rossi, il colore blu, un valore di HVPG > 16 mmHg, la severità della patologia epatica sottostante. [65]

Risulta quindi fondamentale instaurare dei provvedimenti atti a ridurre l'incidenza e la mortalità di tale complicanza: gli interventi possono essere di profilassi primaria, per prevenire il primo episodio di sanguinamento, o secondaria, per prevenire le recidive. [64]

Il trattamento farmacologico si basa sull'utilizzo di farmaci beta-bloccanti non selettivi, quali propranololo, nadololo, carvedilolo: essi agiscono riducendo il flusso sanguigno portale e attraverso le collaterali. [64]

La loro azione si estrinseca attraverso il legame sia ai recettori beta1 a livello cardiaco, riducendo l'output, [66] sia a livello dei beta2 causando vasocostrizione dei vasi splancnici. [67]

Altra opzione terapeutica per la prevenzione del sanguinamento da varici sono le tecniche endoscopiche, utilizzate in associazione con i beta bloccanti non selettivi nella profilassi secondaria: le due principali sono la legatura elastica delle varici e, meno frequentemente, la scleroterapia. [64]

Nel caso la terapia profilattica primaria non sia efficace e il paziente vada incontro ad un episodio di emorragia, gli obiettivi primari della cura devono essere la stabilizzazione emodinamica, la protezione delle vie aeree, il mantenimento di livelli di emoglobina tra i 7 g/dl e i 9 g/dl, eventualmente mediante trasfusioni.

La terapia di prima linea si basa sull'associazione tra terapia endoscopica (nella fattispecie l'EVL) e terlipressina (analogo dell'ormone vasopressina) o l'octreotide (analogo della somatostatina) [68,69,70]: entrambe le classi di farmaci determinano, tramite vasocostrizione splancnica e riduzione del flusso a livello portale, un decremento dell'HVPG.

Un'ultima opzione per il trattamento in acuto del sanguinamento da varici è il posizionamento di TIPS, utile in pazienti che non rispondono a terapia endoscopica. [71, 72]

Fondamentale per una corretta gestione clinica è poi l'implementazione di una terapia di profilassi secondaria: anche in questo caso, la terapia si basa sull'utilizzo di beta bloccanti non selettivi, essendo l'obiettivo analogo al loro utilizzo in prevenzione primaria (la riduzione dell'HVPG), in questo caso in associazione alla terapia endoscopica. [73, 74]

1.3.5 Encefalopatia epatica (EE)

L'EE è una complicanza della patologia epatica acuta o cronica, caratterizzata da alterazioni delle funzioni neurologiche, motorie e sintomi psichiatrici. [75]

In generale si distinguono tre tipologie di encefalopatia epatica, in base alla causa sottostante [76]:

1. Tipo A, causata dall'insufficienza epatica acuta;
2. Tipo B, causata dalla presenza di shunt portosistemici in assenza di disfunzione epatica;
3. Tipo C, causata dalla cirrosi epatica e dalla presenza di anastomosi portosistemiche.

L'EE di tipo C ha una prevalenza al momento della diagnosi di cirrosi è del 10-14%, variabile tra il 10% e il 50% in caso di presenza di TIPS e un'incidenza del 40% a 5 anni dalla diagnosi. [77]

Il rischio di sviluppare encefalopatia overt, ossia clinicamente evidente è influenzato da una serie di fattori di rischio: infezioni, stipsi, sanguinamento gastrointestinale, disidratazione, eccesso di diuretici. [75,77]

La classificazione più utilizzata per valutare la gravità dell'encefalopatia è quella di West Haven:

1. Grado 1: il paziente mostra carenza di attenzione e lieve variazione di personalità;
2. Grado 2: letargia e grave apatia, disorientamento nel tempo, comportamenti inappropriati;
3. Grado 3: sonnolenza o semistupor ma con responsività agli stimoli verbali, confusione mentale, comportamenti bizzarri;
4. Grado 4: coma.

Si deve anche considerare la presenza di una condizione preclinica, encefalopatia epatica minima (mHE), in pazienti che non hanno alterazioni evidenti ma mostrano un discostamento dal normale nei test neurologici e neuropsichiatrici. [75]

Complessivamente, l'hME e il grado 1 sono considerati encefalopatia "covert", ossia una condizione clinicamente subdola, mentre i gradi 2-4 sono encefalopatia "overt", con un quadro evidente di alterazione neuropsichica. [78]

Alla base dello sviluppo di EE ci sono una serie di mediatori che alterano la struttura e la funzione delle cellule del SNC: tra questi, quello avente il ruolo maggiormente riconosciuto è l'ammonio. (*Figura 6*)

L'ammonio è prodotto principalmente nel piccolo intestino, per azione della glutaminasi enterocitica, e nel colon, per azione del microbiota intestinale. [79] In condizioni fisiologiche, viene rimosso a livello degli acini epatici da sistemi enzimatici appositi, mediante vie metaboliche che hanno come ultimo prodotto di sintesi urea o glutammina: il quadro di iperammoniemia che si viene ad instaurare nel cirrotico è dovuto alla perdita di questa funzione detossificante. Oltre ad esserci dei livelli aumentati del mediatore, è anche favorito il suo arrivo a livello della barriera ematoencefalica, a causa degli shunt portosistemici che si sviluppano nella cirrosi.

Le cellule principalmente alterate a livello cerebrale sono gli astrociti, normalmente responsabili della detossificazione dell'ammonio, attraverso la formazione di glutammina (previa coniugazione con il glutammato). [80]

La glutammina in eccesso, depositandosi a livello intraastrocitario, innesca lo sviluppo di un edema di grado lieve e il rilascio, da parte degli astrociti, di fattori osmotici, come il mioinositolo. [81]

Seppur l'edema sia di entità minima, causa una deplezione di questi agenti, fondamentali per bilanciare le variazioni di osmolarità che si verificano nella cellula: riducendosi questa capacità, si aggrava l'edema e viene indotto un quadro di stress ossidativo nella cellula. [79]

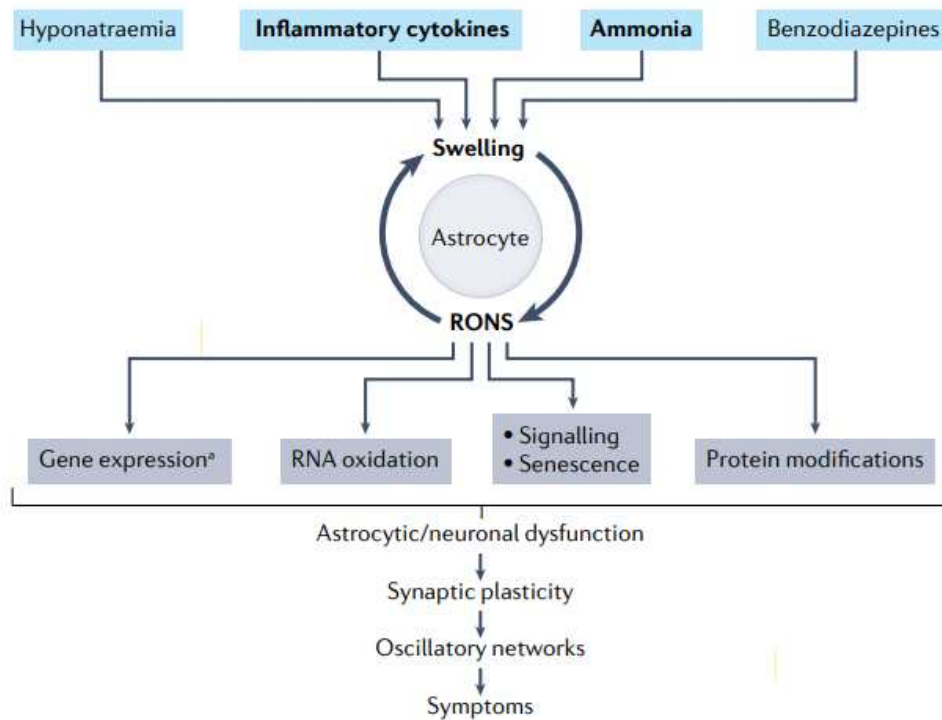


Figura 6. Patogenesi dell'HE. [79]

Il consumo di glutammato per la formazione di glutammina, inoltre, va a ridurre la biodisponibilità di questa molecola, fondamentale per la trasmissione sinaptica: da qui, le alterazioni neuropsichiatriche proprie dell'HE.

Complessivamente quindi, si riconoscono delle condizioni che precipitano lo sviluppo di HE: l'eccessivo introito di proteine, il sanguinamento, le infezioni, l'acidosi metabolica, l'insufficienza renale, l'iponatriemia. La via finale su cui convergono queste condizioni sono lo stress osmotico e la formazione di specie reattive dell'ossigeno. [82]

La compresenza di questi due causa una serie di modificazioni geniche, responsabili poi della disfunzione degli astrociti, dell'alterazione della plasticità sinaptica e della comparsa in ultima analisi dei sintomi.

La diagnosi di EE, specie se covert, può essere difficoltosa e spesso è di esclusione. [83]

La valutazione primaria, in sospetto di HE, non può prescindere dalla misurazione dei livelli di ammonio: in pazienti con sospetto di HE overt, livelli normali di

ammonio sono un importante fattore predittivo negativo (81%)^[84] che possono portare a escludere con ragionevole certezza HE.

In seconda fase, è indicato escludere altre cause di alterazioni neuropsichiche: astinenza da alcolici, abuso di droghe, patologie psichiatriche, squilibri idroelettrolitici.

Il trattamento specifico si basa sulla riduzione dei livelli di ammoniaca, inducendo una riduzione della sua produzione e un aumento dell'escrezione.

La terapia di prima linea consiste nell'utilizzo di lassativi osmotici, quale il lattulosio: questo non ha un particolare impatto sul microbiota intestinale, ma aumenta il transito intestinale e acidifica l'ambiente intestinale.^[85]

Così facendo, la produzione di ammonio è ridotta, è aumentata la sua escrezione, e ridotto il suo riassorbimento.

Altra indicazione è quella all'utilizzo dell'agente antimicrobico rifaximina, che agisce contro i batteri intestinali G-, G+, aerobi e anaerobi.

Gli stessi farmaci usati in acuto possono essere usati anche in prevenzione secondaria: in particolare, il lattulosio si è dimostrato efficace nel ridurre le recidive di HE^[86] e l'aggiunta di rifaximina efficace, rispetto alla monoterapia, nel ridurre l'incidenza di HE, l'ospedalizzazione per HE e per tutte le altre cause, senza un incremento negli effetti avversi.^[87]

Recentemente è stato poi dimostrato come la somministrazione a lungo termine di albumina nei pazienti con cirrosi scompensata sia associata ad una minore incidenza di complicanze (inclusa l'HE) e una riduzione della mortalità.^[88]

2. LA SINDROME METABOLICA (MetS)

2.1. Definizione ed epidemiologia

La sindrome metabolica è una condizione patologica multifattoriale, le cui componenti principali sono l'aumento della pressione arteriosa, l'alterato metabolismo del glucosio, l'obesità centrale e la dislipidemia; la sua prevalenza è in crescita costante, e si associa ad importanti comorbidità, dato l'aumentato rischio cardiovascolare ad essa associato. [89]

I dati riguardanti la diffusione della sindrome metabolica parlano di una situazione in rapida crescita: la prevalenza stimata nella popolazione europea è del 41% tra gli uomini e del 38% tra le donne. [90,91]

I dati più recenti riguardo la situazione italiana attuale derivano dallo studio ORSA, uno studio osservazionale non interventistico multicentrico atto a valutare la prevalenza della sindrome metabolica e dei fattori di rischio cardiovascolare associati. Lo studio ha preso in considerazione oltre quattromila persone, equamente distribuite tra Lazio, Umbria e Piemonte, seguite ambulatorialmente per cause di vario tipo: la prevalenza osservata è del 33%, e la componente di MetS più frequente l'ipertensione arteriosa (94% del campione).

Per quanto riguarda le altre componenti: l'obesità addominale era comune all'84% dei pazienti considerati, l'ipertrigliceridemia al 70%, alterazioni del metabolismo del glucosio al 56% e bassi livelli di HDL al 50%. [92]

Sono stati elaborati diversi criteri nel corso del tempo per la definizione di sindrome metabolica.

Nel 2009 si è raggiunto un consensus tra American Heart Association, International Diabetes Federation e National Heart Lung and Blood Institute, per cui la diagnosi di sindrome metabolica è definita dalla presenza di tre dei seguenti criteri:

1. Incremento della circonferenza della vita $\geq 102\text{cm}$ per gli uomini, $\geq 88\text{cm}$ per le donne (definizione specifica in base alla popolazione e alla nazione);
2. Glicemia a digiuno $\geq 100\text{mg/dL}$ ($\geq 5,6\text{ mmol/L}$) o terapia antidiabetica in atto;
3. Pressione arteriosa $\geq 130/85\text{ mmHg}$ o trattamento antiipertensivo in atto;
4. Trigliceridi a digiuno $\geq 150\text{ mg/dL}$ ($\geq 1,7\text{ mmol/L}$) o trattamento ipotrigliceridemizzante in atto;

5. Colesterolo HDL < 40 mg/dL (< 1,04 mmol/L) per gli uomini, < 50 mg/dL (< 1,29 mmol/L) per le donne, o trattamento ipocolesterolemizzante in atto. [93]

Nonostante risultati contrastanti nel corso del tempo, lo studio INTERHEART, il primo studio internazionale multietnico su larga scala, ha dimostrato che la presenza di MetS è associata ad un rischio aumentato di più di 2.5 volte di sviluppare infarto miocardico rispetto alla popolazione generale [89,94]. Inoltre, il rischio di infarto miocardico aumentava all'aumentare delle componenti di MetS presenti: il rischio totale, in particolare, era maggiore della semplice somma dei rischi associati ai singoli fattori.

2.2. Fisiopatologia

I meccanismi sottostanti lo sviluppo di MetS sono numerosi e non ancora compresi totalmente (*Figura 7*).

Una serie di fattori di rischio è stata associata alla comparsa di sindrome metabolica: storia familiare, fumo di sigaretta, età avanzata, basso livello socioeconomico, menopausa, inattività fisica, eccessivo consumo di alcol, uso di antiretrovirali, uso di antipsicotici. [90]

Un ruolo fondamentale di base è sicuramente attribuito all'obesità viscerale, il cui sviluppo è legato a sua volta a fattori genetici, ad un eccessivo intake calorico, scarsa attività fisica; derivanti dalla condizione di obesità viscerale sono poi le due condizioni di insulinoresistenza e di infiammazione cronica, che rivestono un ruolo chiave nella progressione di malattia. [95]

Una prima conseguenza diretta dell'obesità è la disregolazione della lipolisi degli adipociti viscerali, con eccessivo rilascio in circolo di acidi grassi. [90]

Questi acidi grassi vanno a interferire con la normale pathway dell'insulina a livello dei suoi due principali organi target, il muscolo scheletrico e il fegato; l'accumulo di acidi grassi liberi a livello del muscolo scheletrico va a ridurre l'uptake di glucosio insulinodipendente e la sintesi di glicogeno, mentre a livello epatico gli alti livelli di acidi grassi contribuiscono alla produzione di glucosio, trigliceridi e lipoproteine altamente aterogeniche.

Si crea in tal modo una condizione di insulinoresistenza: le cellule beta del pancreas saranno responsabili di un iniziale tentativo di compenso, che va presto incontro a fallimento.

L'insulina, fisiologicamente, ha poi un ruolo di inibizione della lipolisi; all'instaurarsi della condizione di insulinoresistenza, questa inibizione chiaramente viene meno. Si avrà così un maggior rilascio di acidi grassi, un conseguente peggioramento dell'insulinoresistenza, configurando una situazione di circolo vizioso. [96,97]

L'obesità viscerale vede un ruolo centrale nella patogenesi della MetS anche per lo stato proinfiammatorio costante che essa causa. È ormai infatti riconosciuto come il tessuto adiposo sia un organo endocrino autocrino/paracrino. [98]

In caso di apporto nutrizionale eccessivo, gli adipociti vanno incontro ad un processo di ipertrofia e iperplasia: se questa crescita eccede la capacità di nutrimento tramite apporto sanguigno, la cellula andrà in necrosi, con conseguente infiltrazione di macrofagi e produzione delle adipocitochine IL6, TNFalpha e PAI-1. [98,99]

IL6 è una citochina infiammatoria presente ad alti livelli nel tessuto adiposo in pazienti con DMT2, obesità viscerale e MetS, e tali alti livelli sono stati osservati essere associati a ipertensione, eventi cardiovascolari e aterosclerosi. [100]

TNFalpha è anch'essa una citochina proinfiammatoria implicata nella patogenesi di aterosclerosi, patologie cardiovascolari, che si è vista agire in modo paracrino per ridurre l'insulinoresistenza negli adipociti. [100]

PAI-1 agisce inibendo l'attivatore tissutale del plasminogeno, e i suoi livelli sono incrementati in pazienti con MetS, DMT2, e si è osservata una correlazione tra la gravità della MetS e i livelli di PAI-1 circolanti. [101]

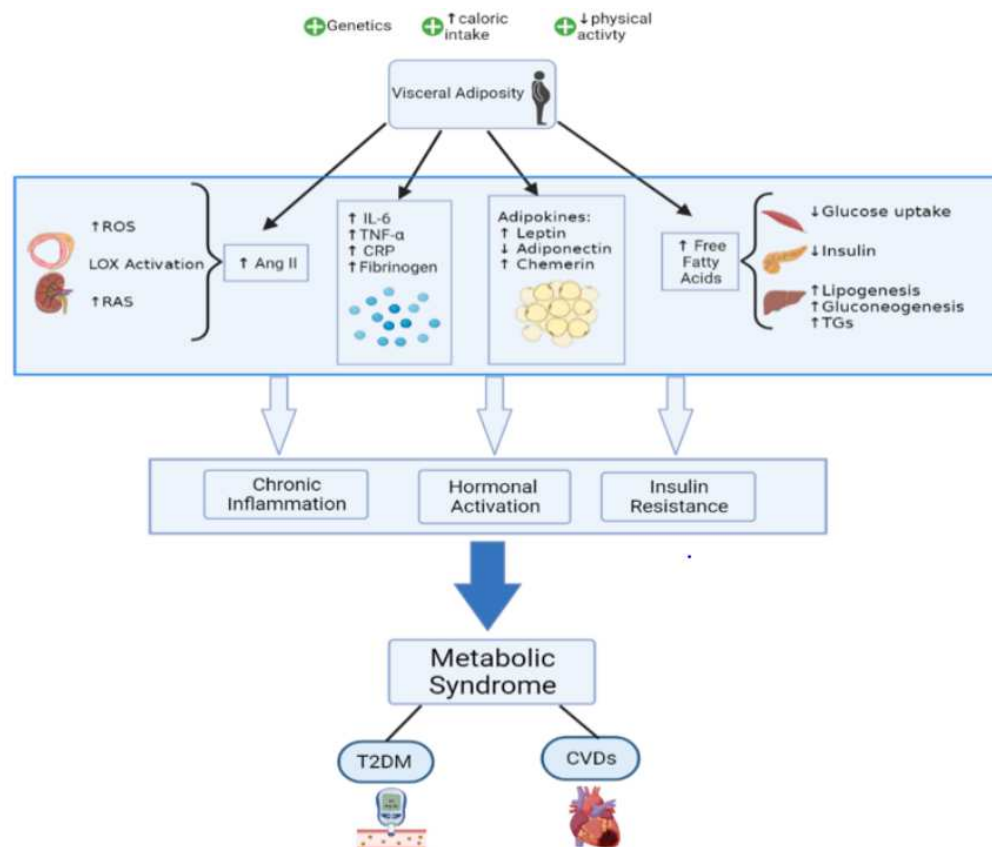


Figura 7. Fisiopatologia della MetS. ^[112]

2.3. Sindrome metabolica e NAFLD

La presenza di MetS è il singolo fattore di rischio individuale principale per lo sviluppo di NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease). ^[102]

Il quadro di NAFLD si pensa interessi fino al 25% della popolazione mondiale ^[103], con una prevalenza che appare in crescita di circa 3,6 milioni di casi l'anno. ^[104]

Vi sono differenze geografiche e di genere nella prevalenza di NAFLD: complessivamente il genere maschile è più colpito, così come aree quali l'America meridionale e centrale (in cui la prevalenza supera il 30%). ^[104]

La condizione di NAFLD sottende uno spettro di condizioni ad outcome variabile, dalla NAFL (Non Alcoholic Fatty Liver), steatosi epatica caratterizzata dall'accumulo di lipidi a livello epatico, alla NASH (Non-Alcoholic SteatoEpatitis), condizione caratterizzata dalla presenza di infiammazione, danno epatocitario, grado di fibrosi variabile e la cui diagnosi definitiva è prettamente istologica (seppure un forte sospetto possa essere posto in base al quadro clinico). ^[102]

La valutazione della prevalenza di NASH è resa difficoltosa dal fatto che l'unico esame che consente di fare una diagnosi certa è la biopsia epatica, che non viene performata di routine (*Figura 8*).

Basandosi su una serie di valutazioni indirette, quali il campionamento bioptico in case series o in volontari partecipanti a studi, circa il 20% dei pazienti con NAFLD hanno un aspetto di NASH, che è così proprio di un 3-6% della popolazione. ^[105]

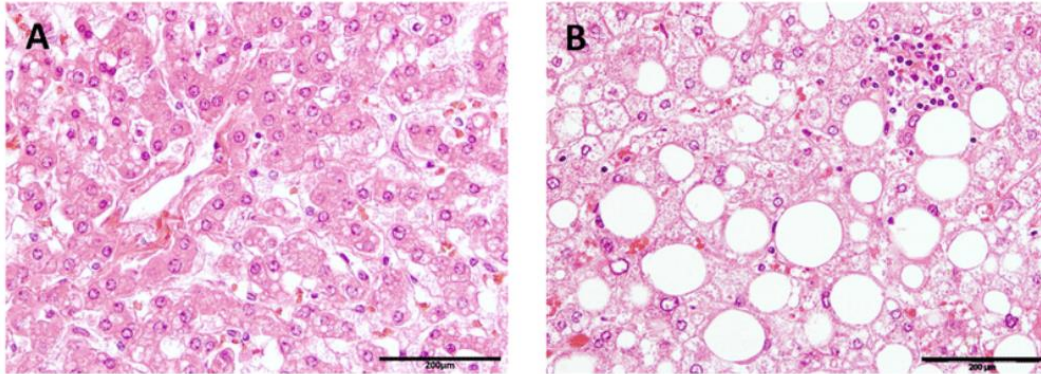


Figura 8. Aspetto istologico NASH (destra) confrontato con un controllo sano (sinistra). Campione colorato in ematossilina-eosina. ^[106]

In discussione è il cambio di definizione di tale condizione da NAFLD a MAFLD (Metabolic-dysfunction Associated Fatty Liver Disease).

La differenza sta nel fatto che la diagnosi di NAFLD è una diagnosi di esclusione: in assenza di cause di epatopatia quali l'abuso alcolico e il danno da virus epatotropi se sono presenti steatosi epatica e alterazioni metaboliche (quali il sovrappeso o il diabete mellito), viene posta diagnosi di NAFLD. La diagnosi di MAFLD è invece una diagnosi positiva, che si fa quando il paziente, oltre ad avere un quadro di steatosi epatica, è sovrappeso, diabetico o affetto da MetS. Tale diagnosi può essere fatta, con i suddetti criteri, indipendentemente dalla presenza di altre eventuali cause di danno epatico: sono quindi compresi nella definizione di MAFLD sia quadri di epatopatia metabolica pura (una minoranza) che quadri di epatopatia mista metabolica e virale o metabolica e alcolica.

Un inciso va fatto riguardo la fibrosi epatica in presenza di NASH, la quale viene classificata basandosi sul riscontro istologico tramite la biopsia epatica:

- F0: nessuna fibrosi rilevata;
- F1: presenza di fibrosi con espansione della zona portale;

-F2: presenza di fibrosi con espansione di gran parte della zona portale e occasionalmente fibrosi a ponte;

-F3: presenza di fibrosi con espansione di gran parte della zona portale, fibrosi a ponte con coinvolgimento dei setti;

-F4: presenza di cirrosi.

Per stimare il grado di fibrosi viene anche utilizzata l'elastografia epatica (Fibroscan):

-kPa<7: F0-F1;

-kPa 7-9,5: F2;

-kPa 9,5-12,5: F3;

-kPa>12,5: F4, cirrosi.

La condizione di NAFLD ha una prevalenza in costante aumento e un importante impatto prognostico. Se da un lato i pazienti con NAFL isolata vedono un basso rischio di eventi avversi correlati, i pazienti con NASH sono soggetti ad un'incidenza maggiore di evoluzione a cirrosi, insufficienza epatica e HCC. [102,107]

La condizione di NAFLD vede un'evoluzione estremamente variabile tra i vari pazienti: in media, i pazienti con NASH hanno una progressione dello stadio di fibrosi in media ogni sette anni, mentre i pazienti con NAFL nel doppio del tempo. [108]

La steatoepatite è la principale responsabile dello sviluppo di fibrosi; la presenza di fibrosi e il suo stadio sono i principali fattori istologici predittivi dell'outcome dei pazienti con NASH. [102]

L'attenzione rivolta alla NASH è dovuta alla sua costante crescita come causa di insufficienza epatica, epatocarcinoma e trapianto. (Figura 9)

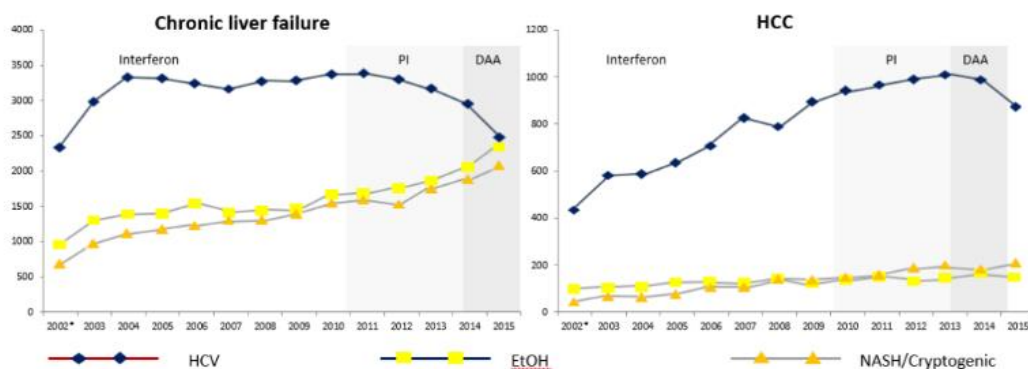


Figura 9. I trend di prevalenza nella popolazione mondiale di HCV, abuso alcolico e NASH come cause di insufficienza epatica e HCC. ^[104]

I risultati di un recente studio del centro trapianti di Padova sono emblematici di questa tendenza.

Lo studio aveva come obiettivo la valutazione del cambio di prevalenza negli ultimi anni di trapianto da NASH rispetto alle altre cause.

Se nel 2006 la NASH era responsabile del 3,5% degli inserimenti in lista trapianti, nel 2020 era il 23%, risultando nel suddetto lasso di tempo la causa eziologica di patologia epatica cronica a maggior crescita.

Contestualmente, la prevalenza in lista trapianto di soggetti con cirrosi di origine virale è scesa dal 75% del 2006 al 55% del 2020. ^[109]

Questi risultati sono coerenti con quelli di altri centri: uno studio americano pubblicato nel 2018 ha valutato le principali cause di inserimento in lista trapianto di fegato negli Stati Uniti dal 2004 al 2016, basandosi sui dati dello United Network for Organ Sharing (UNOS).

I risultati hanno evidenziato come la cirrosi HCV-correlata, precedentemente causa principale, ha visto un rapido declino dal 2014 in poi, da quando si sono resi disponibili farmaci antivirali efficaci. Al contrario, la prevalenza di NASH è aumentata in maniera importante.

Il quadro attuale vede l'eziologia alcolica come prima causa di inserimento in lista trapianti negli uomini, seguita al secondo posto dalla NASH e al terzo dall'epatocarcinoma HCV-correlato. Per quanto riguarda le donne, la causa metabolica è già al primo posto per inserimento in lista trapianto, e si prevede che una situazione simile possa presentarsi nei prossimi anni anche per gli uomini. ^[110]

Il rischio di sviluppare epatocarcinoma è nettamente superiore negli individui con NASH rispetto alla popolazione generale, con un'incidenza di 5.77 casi su 1000 persone l'anno. ^[111]

La relazione tra MetS e NAFLD è bidirezionale: non solo la prima aumenta il rischio di patologia epatica, ma anche la NAFLD può aggravare le comorbidità legate alla MetS.

Tra le componenti della MetS, il DMT2 è quello maggiormente implicato nello sviluppo di NAFLD, tanto che fino al 75% dei pazienti con diabete mellito presenta

NAFLD; rispetto a pazienti con NAFLD non diabetici, inoltre, il rischio di evoluzione a NASH nei diabetici con NAFLD è molto maggiore. ^[112]

Il 50% dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa vede anche una NAFLD concomitante, e viceversa la NAFLD è stata associata ad un peggioramento della rigidità delle arterie, rimodellamento cardiaco, scompenso cardiaco e insufficienza renale; nell'ambito dei pazienti con NAFLD, gli ipertesi hanno anche un rischio di evoluzione fibrotica maggiore. ^[113]

È stato anche dimostrato che l'utilizzo di farmaci antiipertensivi agenti sul sistema renina-angiotensina-aldosterone può avere un effetto positivo sulla NASH e sulla fibrosi epatica. ^[114]

Alla base dello sviluppo di NAFLD c'è l'accumulo eccessivo di lipidi a livello epatico e la capacità degli epatociti di metabolizzarli alterata.

La fonte primaria di acidi grassi che si depositano a livello epatico proviene dalla lipolisi del tessuto adiposo, processo regolato dall'azione dell'insulina sugli adipociti: nei pazienti con NASH un'alterato signaling dell'insulina causa una lipolisi disregolata con deposito eccessivo di acidi grassi a livello epatico. ^[115]

Un'altra fonte di acidi grassi è la lipolisi de novo a partire da glucosio e fruttosio. Gli acidi grassi a livello epatico sono metabolizzati tramite beta ossidazione mitocondriale o tramite esterificazione per formare trigliceridi: in alcuni pazienti con NASH sono stati riscontrati deficit mitocondriali o alterazioni della beta ossidazione.

I lipidi in eccesso fungono poi da substrati per la formazione di specie lipotossiche, che inducono a loro volta stress ossidativo, danno e necrosi epatocellulare, fibrogenesi.

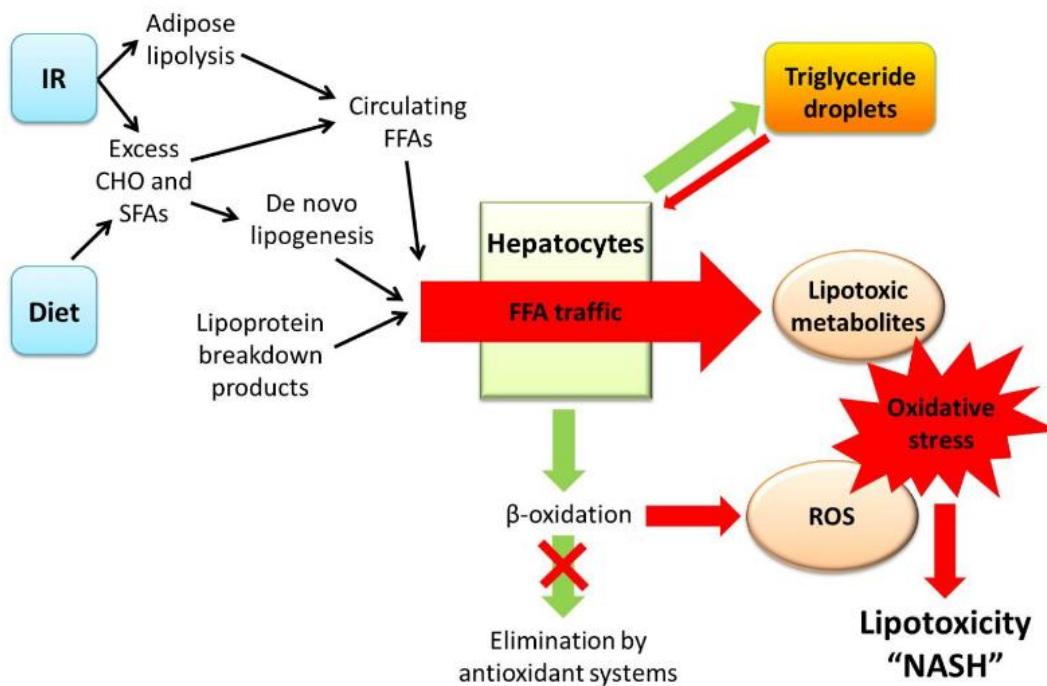


Figura 10. Patogenesi della NASH. ^[111]

L'obiettivo del trattamento è ridurre l'accumulo di acidi grassi al fegato: grazie all'attività fisica e al calo ponderale indotto dalla dieta, è possibile ottenere una riduzione dei substrati che vadano a depositarsi a livello epatico, migliorando tutte le caratteristiche della fibrosi epatica. ^[116]

2.4. Sindrome metabolica e cirrosi epatica

Importante è, infine, valutare l'impatto che la sindrome metabolica e le sue singole componenti possano avere sul decorso dei pazienti con cirrosi in termini di complicanze e di outcome clinici.

In uno studio del 2014 di Elkrief et al., si è valutato il ruolo prognostico del DMT2 su tasso di scompenso epatico, trapianto di fegato e mortalità in pazienti cirrotici da eziologia HCV-correlata. Sul campione considerato (348 pazienti cirrotici), il 40% era affetto da diabete all'inizio del follow-up; in questi pazienti, tale condizione si è dimostrata essere un fattore prognostico indipendente per la presenza di ascite, infezioni batteriche ed encefalopatia al momento dell'inclusione nello studio, e per lo sviluppo di ascite, disfunzione renale, infezioni batteriche ed epatocarcinoma durante il follow-up. ^[117]

È stata poi valutata nello specifico l'associazione tra DMT2 e insorgenza di HE in pazienti con cirrosi di qualsiasi eziologia. Nei pazienti diabetici il transito intestinale può essere rallentato sia a causa della disfunzione del sistema nervoso autonomo che dell'iperglicemia stessa, che altera la secrezione gastrica e del piccolo intestino: è così favorita la traslocazione batterica dall'intestino al circolo tramite gli shunt portosistemici. ^[118] Il DMT2 è associato, inoltre, ad alterazioni nel microbiota intestinale. ^[119]

Infine, nel paziente diabetico i livelli di ammonio sono superiori rispetto ai valori fisiologici, a causa dell'induzione della glutammina K del piccolo intestino e del catabolismo muscolare aumentato. ^[118]

Nonostante la fisiopatologia possa essere indicativa di una potenziale relazione, non sono ancora stati svolti studi che abbiano dimostrato con certezza l'associazione tra il controllo glicemico e lo sviluppo di HE nei pazienti cirrotici. Negli studi svolti, infatti, i risultati sono stati inficiati da una serie di limiti: essere effettuati su corti ristrette, essere monocentrici, differire per quanto riguarda la definizione di HE. In tal senso, sono necessari ulteriori studi di approfondimento nel campo.

Un altro scenario clinico è lo sviluppo di intolleranza glucidica o diabete franco nei pazienti cirrotici: non si valuta in tal caso il ruolo prognostico del DMT2 nei pazienti cirrotici, ma si considera la sua insorgenza come indice di un avanzato deterioramento della funzionalità epatica. La condizione che si delinea è definita "diabete epatogeno".

La due alterazioni che spiegherebbero tale fenomeno sono la resistenza del muscolo all'insulina e l'alterata risposta delle cellule beta pancreatiche nel secernere ulteriore insulina a seguito della risposta deficitaria alla stessa. ^[120]

Un'altra componente della MetS di cui è stato valutato l'impatto prognostico in pazienti cirrotici è l'obesità. In uno studio multicentrico comprendente sia pazienti europei che americani, è stato dimostrato come questo sia un forte fattore predittore di scompenso epatico, indipendentemente dall'eziologia della cirrosi: nei pazienti con alterato BMI il tasso di complicanze si è dimostrato essere significativamente superiore rispetto ai pazienti normopeso, e progressivamente maggiore all'aumentare del BMI.

I meccanismi alla base non sono ben definiti: nello studio sopra citato, il trattamento con beta bloccanti si è dimostrato non efficace nel ridurre l'HVPG nei pazienti

obesi, evidenziando così un possibile ruolo dell'obesità nell'incremento della pressione intraepatica. Un ruolo possibile è poi da attribuire allo stato proinfiammatorio e profibrotico indotto dal tessuto adiposo, con un peggioramento della fibrosi e dell'infiammazione intraepatica e quindi dell'ipertensione portale. Nonostante tali meccanismi di danno non siano completamente chiariti, è evidente come misure atte ad ottenere un calo ponderale debbano essere considerate un priorità nella gestione dei pazienti cirrotici e obesi. ^[121]

Nei pazienti epatopatici sono stati osservati livelli inferiori al limite di lipoproteine HDL, che, tramite il legame e la conseguente eliminazione del lipopolisaccaride batterico, hanno un ruolo positivo nel rallentare la progressione dell'epatopatia cronica. ^[122,123] Date tali evidenze di base, si è valutato il ruolo prognostico di bassi livelli di HDL in pazienti con cirrosi compensata e scompensata: bassi livelli di HDL si sono dimostrati fortemente predittivi di scompenso epatico nei pazienti stabili, indipendentemente dal MELD score, e di mortalità a 90 giorni in pazienti con insufficienza epatica acuta su cronica (ACLF). ^[124]

Sulla base dello studio sopra citato, è stato elaborato un modello che integrasse i livelli di HDL e il MELD score: utilizzato in una popolazione di pazienti asiatici, tale modello si è dimostrato superiore rispetto al MELD score nel predire la mortalità a 30 giorni in pazienti cirrotici (*Figura 11*). ^[125]

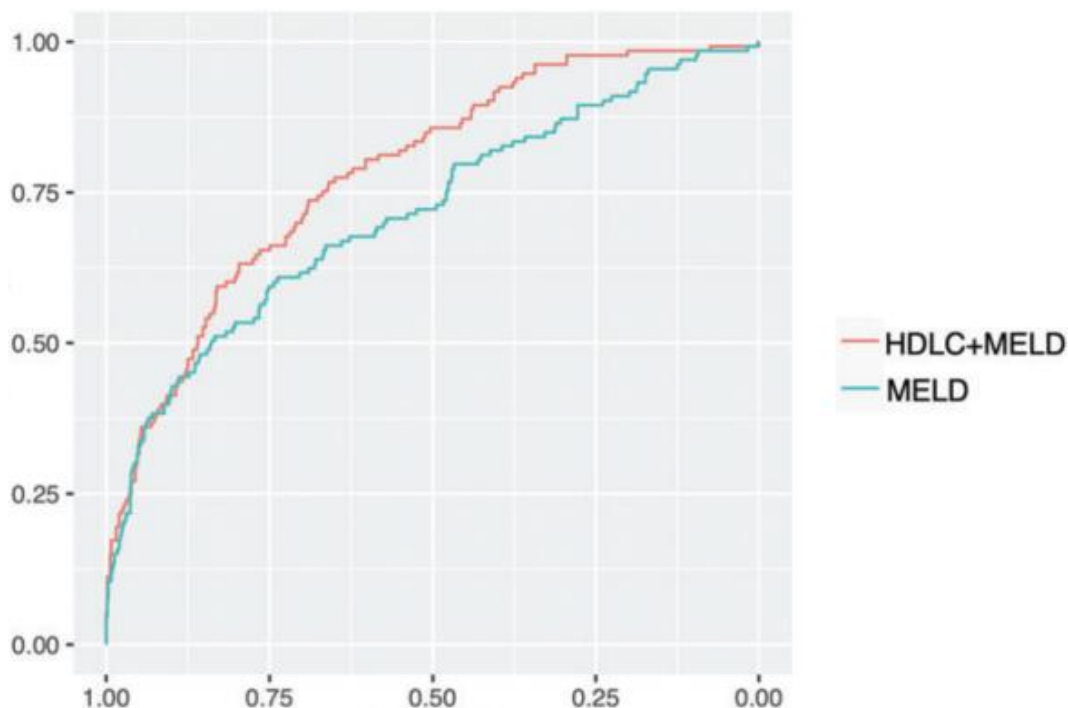


Figura 11. Curve ROC del MELD score e del MELD+HDL a confronto. ^[125]

La prevalenza di ipertensione arteriosa nei pazienti cirrotici è piuttosto ridotta: in tali pazienti, dato il quadro di sindrome circolatoria iperdinamica innescata dall'ipertensione portale, si ha una vasodilatazione periferica, specialmente a livello splancnico, che controbilancia un'eventuale ipertensione arteriosa preesistente. I soggetti ipertesi in genere vedono una normalizzazione dei valori pressori al progredire della patologia epatica. ^[126]

SCOPO DELLO STUDIO

L'obiettivo primario di questo studio è valutare il ruolo prognostico della MetS, e dei suoi singoli fattori (diabete di tipo 2, obesità, ipertensione, ipocolosterolemia HDL e ipertrigliceridemia) in pazienti con cirrosi epatica.

Gli *outcomes* che saranno valutati sono:

- 1) Mortalità globale;
- 2) Comparsa di una manifestazione clinica di scompenso epatico, ovvero:
 - Ascite;
 - Sanguinamento da varici esofagee o gastriche;
 - Encefalopatia epatica;
 - Peritonite batterica spontanea;
 - Sindrome epato-renale;
- 3) Comparsa di complicanze cardiovascolari maggiori, quali infarto del miocardio, ictus cerebrale ischemico non cardioembolico, ischemia intestinale e periferica degli arti.

Questi outcomes saranno valutati nella coorte generale di pazienti, e una sottoanalisi vedrà poi la loro valutazione in base alla classe di Child-Pugh nella quale si trovavano all'inizio del follow-up, con l'obiettivo di stratificare gli esiti in base alla classe prognostica iniziale.

È stata considerata anche l'incidenza di trapianto di fegato in tali pazienti, in quanto rappresenta un rischio competitivo rispetto agli outcome considerati.

Vista la datazione delle schede di dimissione, risalenti fino al 1998, sarà valutata l'andamento della prevalenza della sindrome metabolica e delle sue componenti nei pazienti seguiti ambulatorialmente tra il 1998 e il 2010, e quelli seguiti tra il 2010 e il 2022; si valuterà contestualmente se la tendenza è coerente con quelle riscontrate in altri centri sia italiani che mondiali.

PAZIENTI E METODI

Criteri di inclusione ed esclusione

I criteri di inclusione sono:

- 1) Età >18 anni;
- 2) Diagnosi di cirrosi epatica.

I criteri di esclusione sono:

- 1) Diagnosi di epatocarcinoma;
- 2) Trapianto di fegato precedente all'inizio del follow-up;
- 3) Diagnosi di patologia neoplastica extraepatica;
- 4) Diagnosi di patologie croniche extraepatiche terminali (es. insufficienza cardiaca grave, NYHA classe IV, IRC stadio IV-V);
- 5) Assenza di dati di interesse per lo studio.

Disegno dello studio

Sono state valutate in maniera retrospettiva le cartelle cliniche di pazienti seguiti, dal 1998 al 2022, presso gli ambulatori epatologici del reparto Clinica Medica 5 del Policlinico Universitario di Padova, che soddisfino i criteri di inclusione ed esclusione.

Le schede di dimissioni dei pazienti inclusi nello studio sono state valutate per un follow-up della durata massima di tre anni.

La data di inizio del follow-up è quella della presa in carico presso l'ambulatorio o, nel caso non sia ancora presente al momento della prima visita ambulatoriale, del momento della diagnosi di cirrosi.

Il follow-up si è interrotto prima dei tre anni previsti in caso di decesso, nel caso in cui il paziente sia sottoposto a trapianto di fegato, oppure nel caso il paziente esca dal follow-up ambulatoriale.

Di ciascun paziente si sono ottenuti i seguenti dati:

- Età
- Sesso
- Eziologia della cirrosi;
- Precedenti episodi di scompenso epatico;

- Terapia con betabloccanti nella popolazione cirrotica;
- Presenza di MetS ed in particolare la presenza dei criteri sottoindicati;
- Calcolo di score prognostici (*CTP Score e MELD-Na Score*), e contestualmente valori di bilirubina, albumina, INR, creatinina e Na alla data di inizio del follow-up;
- Data di inizio e termine del follow-up, data di eventuale decesso o trapianto di fegato;
- Mortalità, data e causa del decesso; mortalità per cause epatiche, mortalità per complicanze cardiovascolari; comparsa della prima manifestazione clinica di cirrosi scompensata dall'inizio del follow-up (ascite, sanguinamento da varici esofagee o gastriche, encefalopatia epatica, peritonite batterica spontanea, sindrome epato-renale) e data della comparsa; comparsa della prima complicanza cardiovascolare e data della stessa, trapianto di fegato e data dello stesso.

Per la diagnosi di MetS è stata considerata la presenza di almeno tre criteri su cinque dei seguenti:

1. Circonferenza della vita $\geq 102\text{cm}$ per gli uomini
 $\geq 88\text{cm}$ per le donne
 o sovrappeso ($\text{BMI} > 25$), o storia di obesità;
2. Multipli (>3) riscontri di glicemia a digiuno $\geq 100\text{mg/dL}$ ($\geq 5,6\text{ mmol/L}$)
 o terapia ipoglicemizzante in atto o storia di diabete;
3. Multipli (>3) riscontri di pressione arteriosa $\geq 130/85\text{ mmHg}$
 o terapia con antipertensivi o storia di ipertensione arteriosa;
4. Trigliceridi, a digiuno $\geq 150\text{ mg/dL}$ ($\geq 1,7\text{ mmol/L}$)
 o terapia con ipotrigliceridemizzante;
5. Colesterolo HDL $< 40\text{ mg/dL}$ ($< 1,04\text{ mmol/L}$) per gli uomini
 $< 50\text{ mg/dL}$ ($< 1,29\text{ mmol/L}$) per le donne
 o terapia con ipocolesterolemizzante.

Sono stati confrontati tre gruppi di pazienti: un primo gruppo con cirrosi ad eziologia puramente metabolica (condizione necessaria per la definizione è che fossero soddisfatti i criteri di MetS o che vi fosse una diagnosi istologica di quadro evolutivo da NASH), un secondo gruppo con eziologia mista (metabolica più altri

fattori eziologici), e un terzo gruppo ad eziologia non metabolica (virale, alcolica o di altro tipo), non affetti da MetS.

Determinate variabili sono invece state confrontate tra pazienti affetti da sindrome metabolica e non affetti.

Analisi statistica

Le analisi descrittive sono state effettuate per mezzo di tabelle, riportando le frequenze assolute relative delle modalità nel caso di variabili categoriali, mentre in caso di variabili numeriche si è riportato il valore mediano con il primo e terzo quartile, data la distribuzione asimmetrica delle variabili considerate.

Le stesse tabelle sono state stratificate per eziologia (metabolica, metabolica+altro, altro) e classe del CTP score (A, B, e C). Le differenze delle variabili considerate vs gli strati sono state valutate per mezzo di test di Fisher nel caso di variabili categoriali e per mezzo di test non parametrici di Mann-Whitney e Kruskal Wallis nel caso di variabili continue, a seconda se gli strati sono due o più di due, rispettivamente.

Dal punto di vista grafico il tempo intercorso tra inizio del follow-up ed evento di interesse (prima complicanza, ascite, sanguinamento varici esofagee, encefalopatia epatica, peritonite batterica spontanea, decesso) è stato valutato attraverso delle curve di Kaplan-Meier, testando le eventuali differenze tra gruppo eziologico a seconda dell'appartenenza o meno alla categoria di Child Pugh A, oppure B+C, attraverso un Log-rank test.

Una serie di modelli di Cox ha permesso di valutare il rischio degli eventi di interessi considerati nelle curve di Kaplan-Meier, ma aggiustando per una serie di potenziali confondenti come età, sesso, CTP score e periodo temporale di riferimento di inizio follow-up (1998-2010,2011-2022). I risultati dei modelli di Cox sono riportati in termini di Hazard Ratio esponenziando i relativi coefficienti e riportando i relativi intervalli di confidenza.

Il valore di p-value considerato statisticamente significativo è <0.05 .

Le analisi sono state effettuate con software statistico R e package survival e survminer.

RISULTATI

Analisi descrittiva della popolazione

Nello studio sono stati inclusi 613 pazienti; quelli non considerati, in quanto presentavano criteri di esclusione, sono stati 429.

Dei pazienti con cirrosi, 46 avevano una eziologia puramente metabolica, 100 mista metabolica ed esotossica/virale e 467 altra eziologia; a quest'ultimo gruppo appartenevano pazienti con eziologia esotossica (n=206), virale (n=183), mista esotossica virale (n=47), autoimmune (n=19), criptogenetica (n=7), secondaria a emocromatosi (n=4) e secondaria a morbo di Wilson (n=1).

Si è osservata una distribuzione non omogenea ($p < 0.001$) di età tra i pazienti con cirrosi di diversa eziologia: i pazienti con eziologia metabolica presentavano una mediana di età di 67 anni, quelli ad eziologia mista 61 e quelli senza una componente metabolica 56.

I pazienti in terapia con b-bloccanti all'inizio del follow-up erano 277: il farmaco utilizzato in 169 di essi era il Propranololo, con un dosaggio medio di 40mg/die.

Un farmaco più sporadicamente utilizzato era il Carvedilolo, con un dosaggio medio di 12,5mg/die.

Non sono state riscontrate differenze in merito all'occorrenza di episodi di scompenso epatico precedenti all'inizio del follow-up tra i tre gruppi.

Variabile	Totale (n=613)	Eziologia			p-value
		Altro (n=467)	Metabolica (n=46)	Metabolica + Altro (n=100)	
Sesso					0.056
M	420 (69%)	314 (67%)	28 (61%)	78 (78%)	
F	193 (31%)	153 (33%)	18 (39%)	22 (22%)	
Età	58 (50, 66)	56 (48, 64)	67 (58, 73)	61 (54, 68)	<0.001
Scompenso epatico pregresso					0.33
No	197 (32%)	143 (31%)	16 (35%)	38 (38%)	
Si	416 (68%)	324 (69%)	30 (65%)	62 (62%)	
Ascite precedente					0.21
No	279 (45%)	204 (43%)	22 (48%)	53 (53%)	
Si	334 (55%)	263 (57%)	24 (52%)	47 (47%)	
Sanguinamento varici esofagee precedente					0.64
No	505 (82%)	381 (82%)	39 (85%)	85 (85%)	
Si	108 (18%)	86 (18%)	7 (15%)	15 (15%)	

Encefalopatia epatica precedente					0.32
No	499 (81%)	382 (82%)	40 (87%)	77 (77%)	
Si	114 (19%)	85 (18%)	6 (13%)	23 (23%)	
Peritonite batterica spontanea precedente					0.61
No	582 (95%)	441 (94%)	44 (96%)	97 (97%)	
Si	31 (5.1%)	26 (5.6%)	2 (4.3%)	3 (3.0%)	
Terapia beta bloccanti					0.61
No	336 (55%)	259 (55%)	22 (48%)	55 (55%)	
Si	277 (45%)	208 (45%)	24 (52%)	45 (45%)	
Decesso					0.20
No	573 (93%)	441 (94%)	42 (91%)	90 (90%)	
Si	40 (6.5%)	26 (5.6%)	4 (8.7%)	10 (10%)	
Trapianto					0.20
No	545 (89%)	411 (88%)	40 (87%)	94 (94%)	
Si	68 (11%)	56 (12%)	6 (13%)	6 (6.0%)	

Tabella IV. Caratteristiche basali nelle popolazioni a diversa eziologia.

Si è osservata una distribuzione non omogenea ($p < 0.001$) di età tra i pazienti affetti (mediana di età=61) e non affetti (mediana di età=56) da MetS.

Vi era inoltre una differenza significativa ($p = 0.041$) per quanto riguarda i decessi, più frequenti nei pazienti con MetS (10%) che nei non affetti (5,4%).

Variabile	Totale (n=613)	Sindrome Metabolica		p- value2
		No (n=478)	Si (n=135)	
Sesso				0.17
M	420 (69%)	321 (67%)	99 (73%)	
F	193 (31%)	157 (33%)	36 (27%)	
Età	58 (50, 66)	56 (48, 64)	61 (56, 70)	<0.001
Scompenso epatico progressivo				0.17
No	197 (32%)	147 (31%)	50 (37%)	
Si	416 (68%)	331 (69%)	85 (63%)	
Ascite precedente				0.085
No	279 (45%)	209 (43%)	70 (52%)	
Si	334 (55%)	269 (57%)	65 (48%)	
Sanguinamento varici esofagee precedente				0.47
No	505 (82%)	391 (82%)	114 (84%)	
Si	108 (18%)	87 (18%)	21 (16%)	
Encefalopatia epatica precedente				0.82
No	499 (81%)	390 (82%)	109 (81%)	
Si	114 (19%)	88 (18%)	26 (19%)	
Peritonite batterica spontanea precedente				0.21
No	582 (95%)	451 (94%)	131 (97%)	
Si	31 (5.1%)	27 (5.6%)	4 (3.0%)	
Terapia beta bloccanti				0.43
No	336 (55%)	266 (56%)	70 (52%)	

Si	277 (45%)	212 (44%)	65 (48%)	
Decesso				0.041
No	573 (93%)	452 (95%)	121 (90%)	
Si	40 (6.5%)	26 (5.4%)	14 (10%)	
Trapianto				0.12
No	545 (89%)	420 (88%)	125 (93%)	
Si	68 (11%)	58 (12%)	10 (7.4%)	

Tabella V. Caratteristiche basali negli affetti e non da MetS.

I pazienti con eziologia metabolica presentavano, all'inizio del follow-up, una funzione epatica complessivamente più conservata (CTP-A nel 59% dei casi) rispetto ai pazienti con eziologia mista metabolica+altro (CTP-A nel 49% dei casi) ed eziologia non metabolica (CTP-A nel 39%), con una differenza di distribuzione statisticamente significativa ($p=0.026$). Anche dal confronto della funzionalità epatica tra i pazienti affetti e non da MetS, i primi presentavano una funzionalità epatica maggiormente conservata.

Variabile	Totale (n=613)	Eziologia			p-value
		Altro (n=467)	Metabolica (n=46)	Metabolica + Altro (n=100)	
CTP score					0.026
A	255 (42%)	179 (38%)	27 (59%)	49 (49%)	
B	246 (40%)	194 (42%)	15 (33%)	37 (37%)	
C	112 (18%)	94 (20%)	4 (8.7%)	14 (14%)	
MELD score	11 (8, 14)	11 (8.5, 15)	9 (8, 12.8)	10 (8, 13.3)	0.002
MELDNa	12 (9, 16)	12 (9, 17)	11.5 (8, 14)	11 (8, 15)	0.040
Billirubina	24 (15, 45)	28 (16, 48)	16 (12, 34)	18 (11, 35)	<0.001
Albumina	35.5 (31.0, 39.4)	35 (31, 39)	38 (33, 41.1)	36 (30, 41)	0.046
INR	1.26 (1.15, 1.39)	1.3 (1.2, 1.4)	1.20 (1.1, 1.3)	1.20 (1.12, 1.37)	<0.001
Creatinina	76 (63, 92)	76 (63, 91)	76 (64, 89)	76 (61, 99)	0.96
Na sierico	140 (136, 140)	140 (136, 140)	140 (136, 140)	140 (137, 140)	0.61

Tabella VI. Funzionalità epatica a seconda dell'eziologia.

Variabile	Totale (n=613)	Sindrome Metabolica		p-value2
		No (n=478)	Si (n=135)	
CTP score				0.007
A	255 (42%)	183 (38%)	72 (53%)	
B	246 (40%)	201 (42%)	45 (33%)	
C	112 (18%)	94 (20%)	18 (13%)	
MELD score	11.0 (8.0, 14.0)	11.0 (8.0, 15.0)	10.0 (8.0, 13.0)	0.001
MELDNa	12.0 (9.0, 16.0)	12.0 (9.0, 17.0)	11.0 (8.0, 15.0)	0.014
Billirubina	24 (15, 45)	28 (16, 48)	17 (11, 34)	<0.001
Albumina	35.5 (31.0, 39.4)	35.0 (31.0, 39.0)	36.0 (31.0, 41.0)	0.13
INR	1.26 (1.15, 1.39)	1.28 (1.15, 1.41)	1.19 (1.12, 1.34)	<0.001

Creatinina	76 (63, 92)	76 (63, 91)	76 (61, 96)	>0.99
Na sierico	140.0 (136.0, 140.0)	140.0 (136.0, 140.0)	140 (137, 140)	0.32

Tabella VII. Funzionalità epatica negli affetti e non da MetS.

Nelle due coorti temporali di pazienti seguiti tra il 1998 e il 2010, e tra il 2011 e il 2022, è emersa una differenza di distribuzione statisticamente molto significativa per la sindrome metabolica e tutte le singole componenti, ad eccezione dei livelli di HDL.

Variabile	1998-2010 (n=237)	2011-2022 (n=376)	p-value
MetS			<0.001
Si	24 (11%)	111 (30%)	
No	213 (89%)	265 (70%)	
DMT2			0.002
Si	73 (31%)	162 (43%)	
No	164 (69%)	214 (57%)	
BMI>25			<0.001
Si	75 (32%)	200 (53%)	
No	162 (68%)	176 (47%)	
Ipertensione arteriosa			<0.001
Si	96 (41%)	213 (57%)	
No	141 (59%)	163 (43%)	
Ipertrigliceridemia			<0.001
Si	2 (1%)	25 (7%)	
No	235 (99%)	351 (93%)	
Bassi livelli di HDL			0.264
Si	6 (3%)	16 (4%)	
No	231 (97%)	360 (96%)	

Tabella VIII. Prevalenza di MetS e suoi elementi nelle due corti di pazienti 1998-2010 e 2011-2022.

I fattori più frequenti nei soggetti affetti da MetS sono risultati essere il diabete mellito, il BMI>25 e l'ipertensione arteriosa, aventi una prevalenza rispettivamente del 93%, 93% e 89%; le altre due componenti, l'ipertrigliceridemia e i bassi livelli di HDL, erano presenti in percentuale minore, rispettivamente del 16% e del 15%. I fattori più frequenti nei soggetti non affetti da MetS sono risultati essere l'ipertensione arteriosa (40%), il BMI>25 (31%) e il diabete mellito (23%); rari erano l'ipertrigliceridemia (1%) e i bassi livelli di HDL (0.4%).

Variabile	Totale (n=613)	Sindrome Metabolica		p-value
		No (n=478)	Si (n=135)	
Diabete mellito				<0.001
No	378 (62%)	367 (77%)	11 (7.5%)	
Si	235 (38%)	111 (23%)	124 (93%)	
BMI>25				<0.001
No	338 (55%)	329 (69%)	9 (6.7%)	
Si	275 (45%)	149 (31%)	126 (93%)	
Iperensione				<0.001
No	304 (50%)	289 (60%)	15 (11%)	
Si	309 (50%)	189 (40%)	120 (89%)	
Ipertrigliceridemia				<0.001
No	586 (96%)	473 (99%)	113 (84%)	
Si	27 (4.4%)	5 (1.0%)	22 (16%)	
Bassi livelli HDL				<0.001
No	591 (96%)	476 (100%)	115 (85%)	
Si	22 (3.6%)	2 (0.4%)	20 (15%)	

Tabella IX. Componenti della MetS nella popolazione totale, in pazienti affetti e non affetti da MetS.

La prevalenza delle componenti della MetS è stata valutata anche nei sottogruppi costituiti in base all'eziologia della cirrosi, riportando risultati sovrapponibili ai precedenti: il diabete mellito, l'obesità e l'ipertensione arteriosa hanno una prevalenza nettamente superiore rispetto alle altre componenti, anche considerando questa diversa ripartizione.

Variabile	Totale (n=613)	Eziologia			p-value
		Altro (n=467)	Metabolica (n=46)	Metabolica + Altro (n=100)	
Diabete mellito					<0.001
No	378 (62%)	359 (77%)	11 (24%)	8 (7.1%)	
Si	235 (38%)	108 (23%)	35 (76%)	92 (93%)	
BMI>25					<0.001
No	338 (55%)	326 (70%)	6 (13%)	6 (6.0%)	
Si	275 (45%)	141 (30%)	40 (87%)	94 (94%)	
Iperensione					<0.001
No	304 (50%)	283 (61%)	14 (30%)	7 (7.0%)	
Si	309 (50%)	184 (39%)	32 (70%)	93 (93%)	
Ipertrigliceridemia					<0.001
No	586 (96%)	463 (99%)	34 (74%)	89 (89%)	
Si	27 (4.4%)	4 (0.9%)	12 (26%)	11 (11%)	
Bassi livelli HDL					<0.001
No	591 (96%)	465 (100%)	37 (80%)	89 (89%)	
Si	22 (3.6%)	2 (0.4%)	9 (20%)	11 (11%)	

Tabella X. Componenti della MetS nella popolazione in studio, nei sottogruppi configurati in base all'eziologia della cirrosi.

La valutazione della prevalenza di componenti di MetS, scorporata per classi di CTP score, ha mostrato come l'ipertensione arteriosa, in particolare, abbia una prevalenza decrescente al peggioramento della classe di CTP score (61% in CTP-A, 45% in CTP-B, 39% in CTP-C, $p < 0.001$), così come, sorprendentemente, il diabete mellito (43% in CTP-A, 37% in CTP-B, 29% in CTP-C, $p = 0.039$).

Variabile	Totale (n=613)	Eziologia			p-value
		Altro (n=467)	Metabolica (n=46)	Metabolica + Altro (n=100)	
CTP score					0.026
A	255 (42%)	179 (38%)	27 (59%)	49 (49%)	
B	246 (40%)	194 (42%)	15 (33%)	37 (37%)	
C	112 (18%)	94 (20%)	4 (8.7%)	14 (14%)	
MELD score	11 (8, 14)	11 (8.5, 15)	9 (8, 12.8)	10 (8, 13.3)	0.002
MELDNa	12 (9, 16)	12 (9, 17)	11.5 (8, 14)	11 (8, 15)	0.040
Billirubina	24 (15, 45)	28 (16, 48)	16 (12, 34)	18 (11, 35)	<0.001
Albumina	35.5 (31.0, 39.4)	35 (31, 39)	38 (33, 41.1)	36 (30, 41)	0.046
INR	1.26 (1.15, 1.39)	1.3 (1.2, 1.4)	1.20 (1.1, 1.3)	1.20 (1.12, 1.37)	<0.001
Creatinina	76 (63, 92)	76 (63, 91)	76 (64, 89)	76 (61, 99)	0.96
Na sierico	140 (136, 140)	140 (136, 140)	140 (136, 140)	140 (137, 140)	0.61

Tabella XI. Funzionalità epatica a seconda dell'eziologia.

Non sono state riscontrate differenze significative nella distribuzione delle complicanze di cirrosi tra i gruppi a diversa eziologia; anche considerando in una sottoanalisi una popolazione a maggior rischio di sviluppo di complicanze, ovvero i pazienti con CTP score B-C, i risultati si sono dimostrati coerenti.

L'unica differenza statisticamente significativa ($p = 0.046$) riguarda le complicanze cardiovascolari, con una prevalenza nettamente maggiore nei gruppi a eziologia metabolica pura (4,3%) e metabolica mista (5%), rispetto al gruppo ad eziologia non metabolica (1,3%).

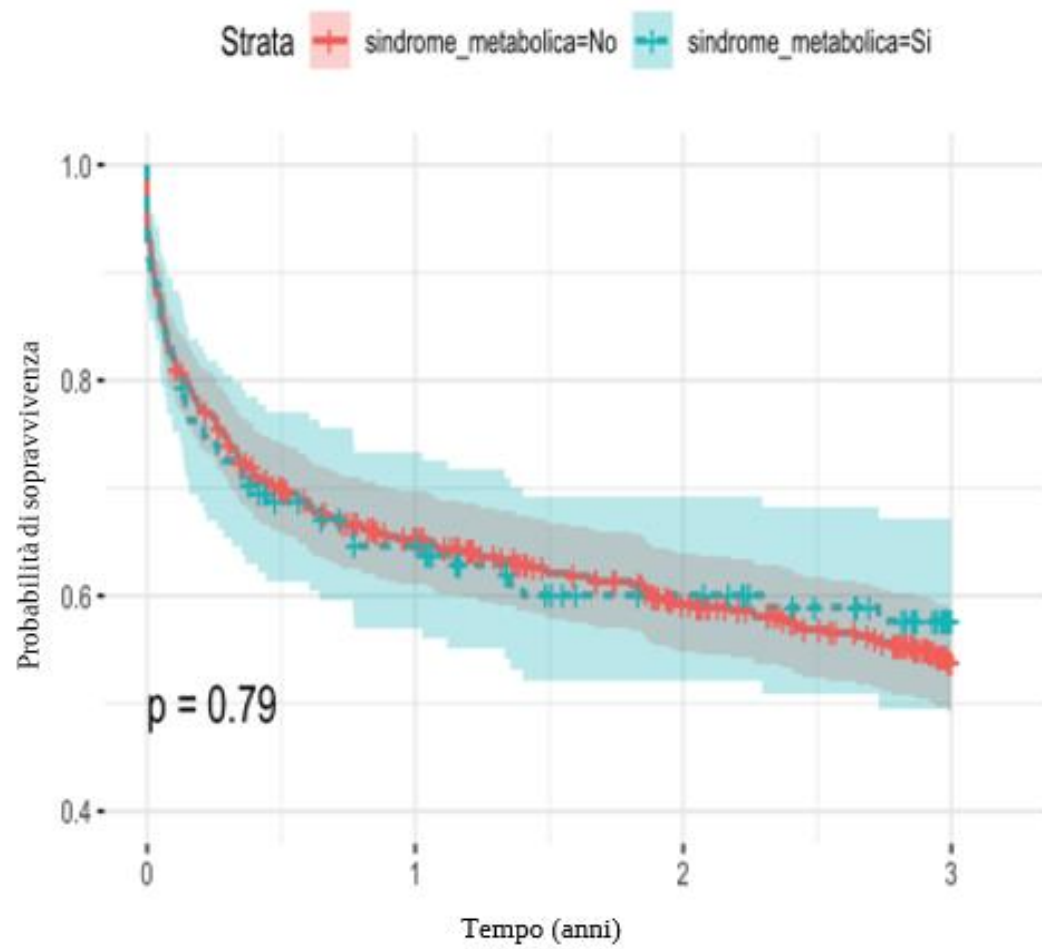
Variabile	Totale (n=613)	Eziologia			p-value
		Altro (n=467)	Metabolica (n=46)	Metabolica + Altro (n=100)	
Comparsa prima complicanza cirrosi					0.87
No	354 (58%)	270 (58%)	25 (54%)	59 (59%)	

Si	259 (42%)	197 (42%)	21 (46%)	41 (41%)	
Ascite					0.76
No	423 (69%)	320 (68%)	31 (67%)	72 (72%)	
Si	190 (31%)	147 (32%)	15 (33%)	28 (28%)	
Sanguinamento varici esofagee					0.35
No	576 (94%)	442 (95%)	42 (91%)	92 (92%)	
Si	37 (6.0%)	25 (5.4%)	4 (8.7%)	8 (8.0%)	
Encefalopatia					0.51
No	495 (81%)	376 (80%)	40 (87%)	79 (79%)	
Si	118 (19%)	91 (20%)	6 (13%)	21 (21%)	
PBS					0.81
No	571 (93%)	435 (93%)	42 (91%)	94 (94%)	
Si	42 (6.9%)	32 (6.9%)	4 (8.7%)	6 (6.0%)	
HRS					0.26
No	582 (95%)	442 (95%)	46 (100%)	94 (94%)	
Si	31 (5.1%)	25 (5.4%)	0 (0%)	6 (6.0%)	
Complicanza cardiovascolare					0.046
No	599 (98%)	460 (99%)	44 (96%)	95 (95%)	
Si	14 (2.3%)	7 (1.5%)	2 (4.3%)	5 (5.0%)	

Tabella XII. Complicanze della cirrosi e cardiovascolari in relazione all'eziologia.

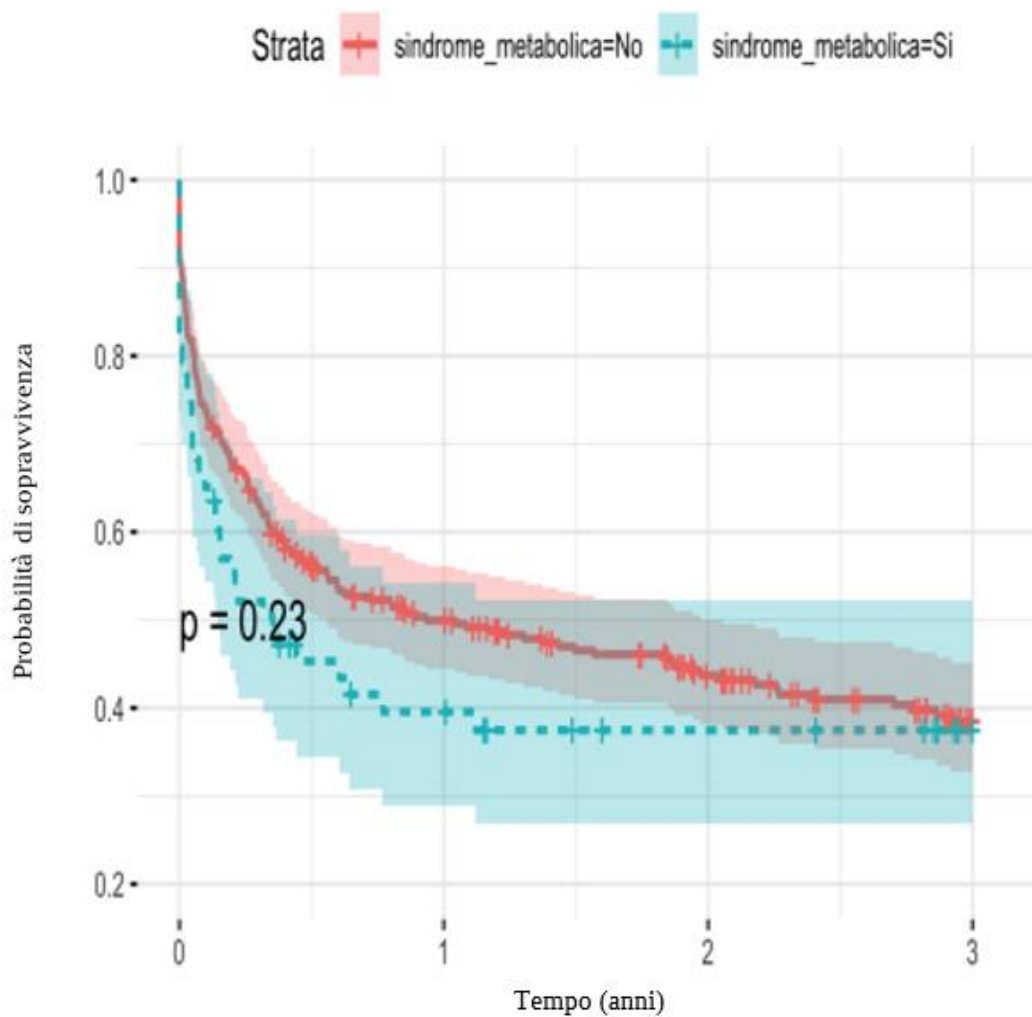
Analisi di sopravvivenza

Tra i gruppi di pazienti affetti e non affetti da MetS non sono state riscontrate differenze relativamente al rischio di prima complicanza. Sembra evidenziarsi una piccola differenza, seppur non significativa, valutando l'insorgenza della prima complicanza solo nei pazienti con CTP score B e C, maggiormente a rischio.



Pazienti a rischio: n (%)				
	T0	T1	T2	T3
MetS No (n=478)	478 (100%)	281 (59%)	216 (45%)	128 (27%)
MetS Si (n=135)	135 (100%)	77 (57%)	58 (43%)	29 (21%)

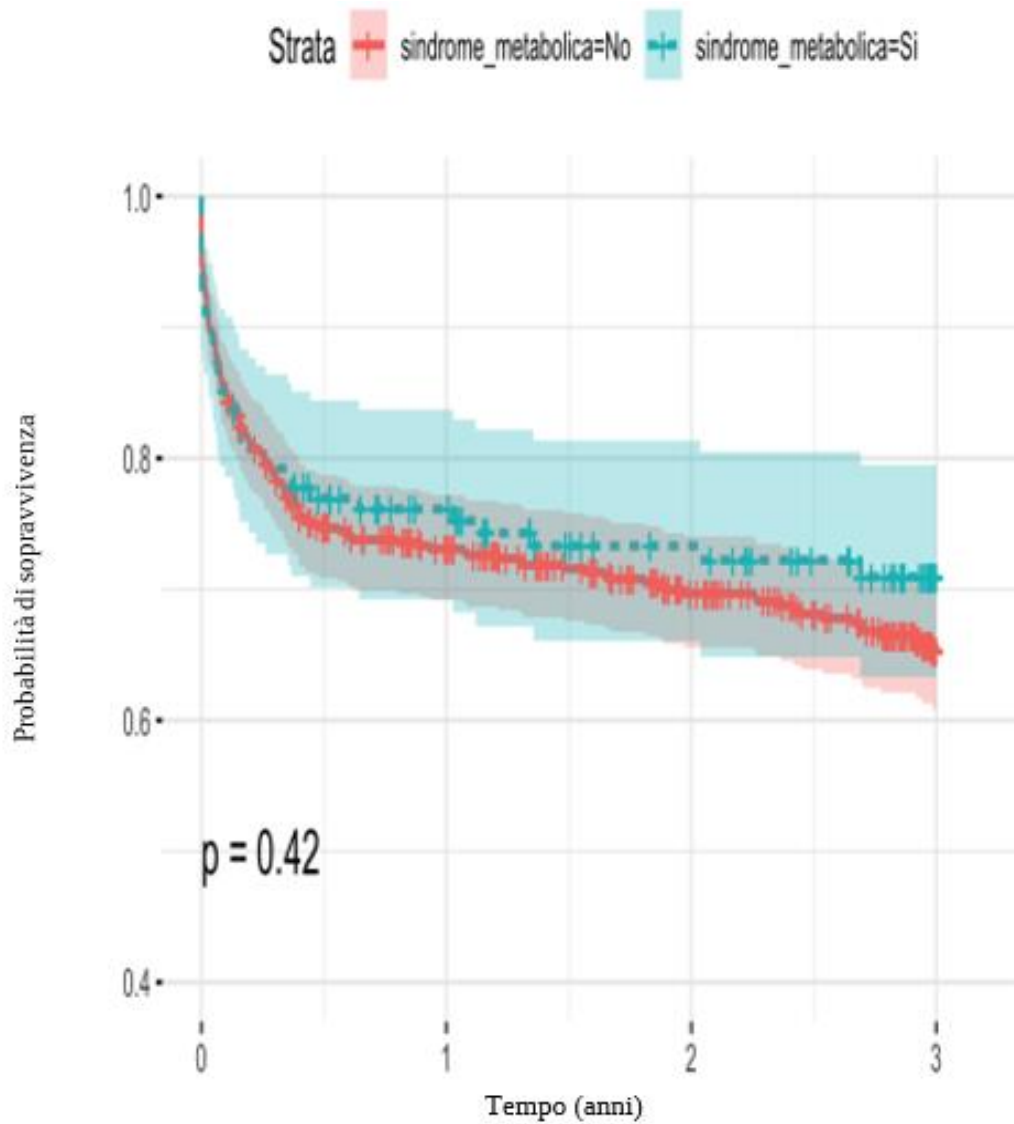
Figura 12. Insorgenza della prima complicanza di cirrosi e MetS.



Pazienti a rischio: n (%)				
	T0	T1	T2	T3
MetS No (n=295)	295 (100%)	127 (43%)	87 (29%)	48 (16%)
MetS Si (n=63)	63 (100%)	20 (32%)	14 (22%)	8 (13%)

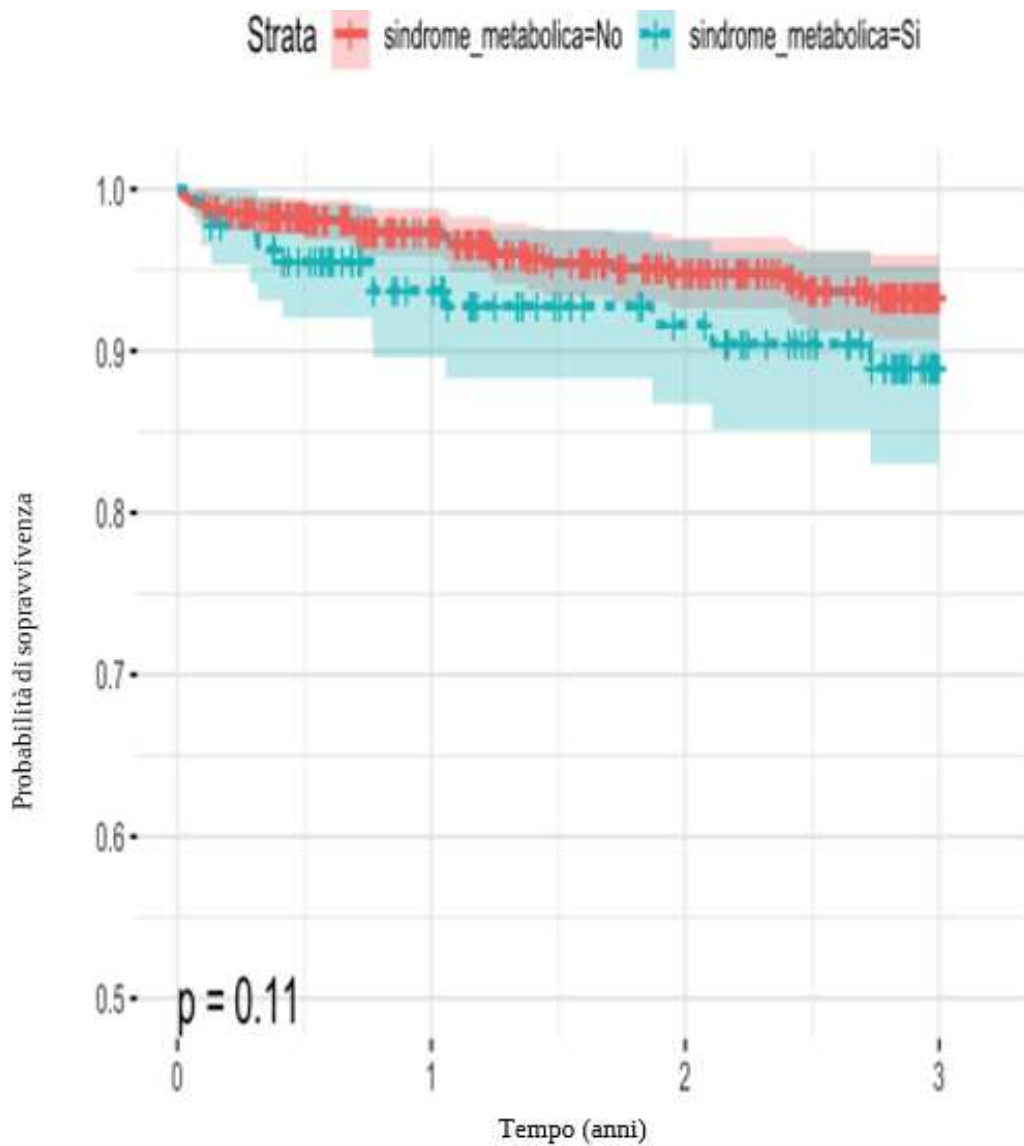
Figura 13. Prima complicanza di cirrosi in pazienti con CTP score B/C e MetS.

Valutando l'insorgenza nel tempo delle singole complicanze della cirrosi, in pazienti affetti da MetS e non affetti, non si è riscontrata una differenza tra i gruppi significativa. Anche limitando l'analisi ai pazienti maggiormente a rischio di sviluppare complicanze (aventi un CTP score B-C) i risultati sono stati analoghi.



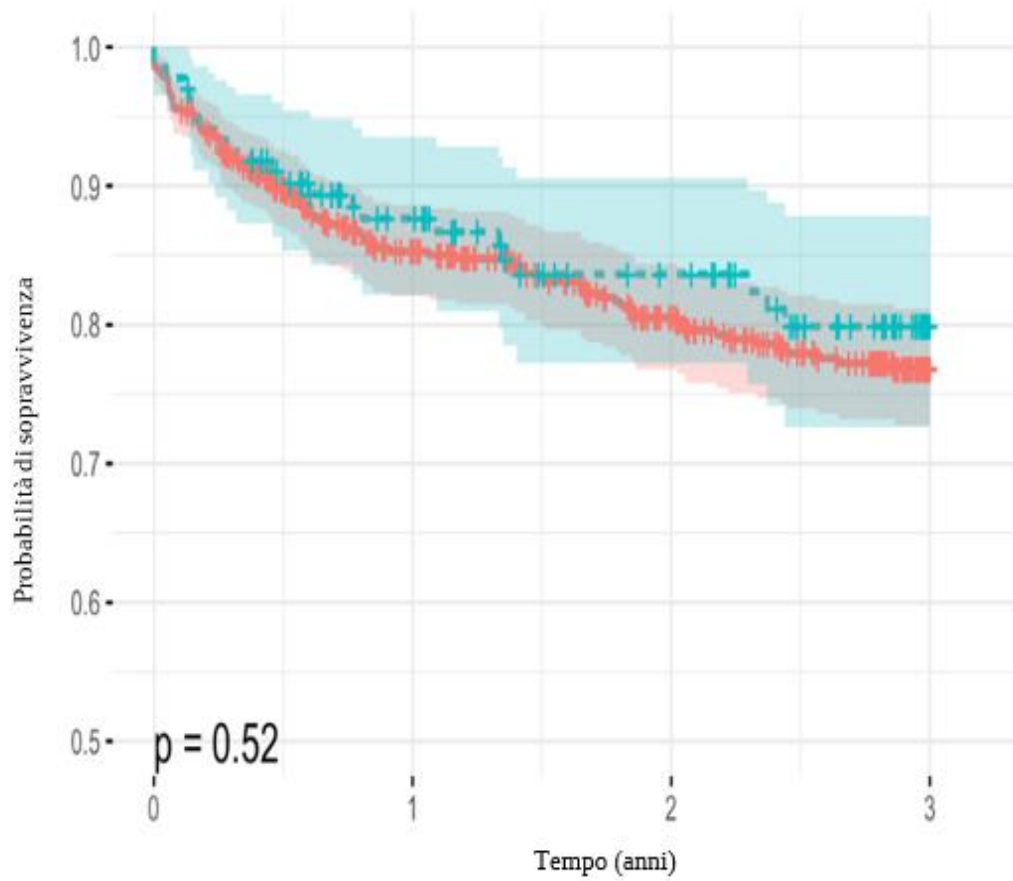
Pazienti a rischio: n (%)				
	T0	T1	T2	T3
MetS No (n=478)	478 (100%)	306 (64%)	243 (51%)	143 (30%)
MetS Si (n=135)	135 (100%)	86 (64%)	68 (50%)	34 (25%)

Figura 14. Insorgenza di ascite e MetS.



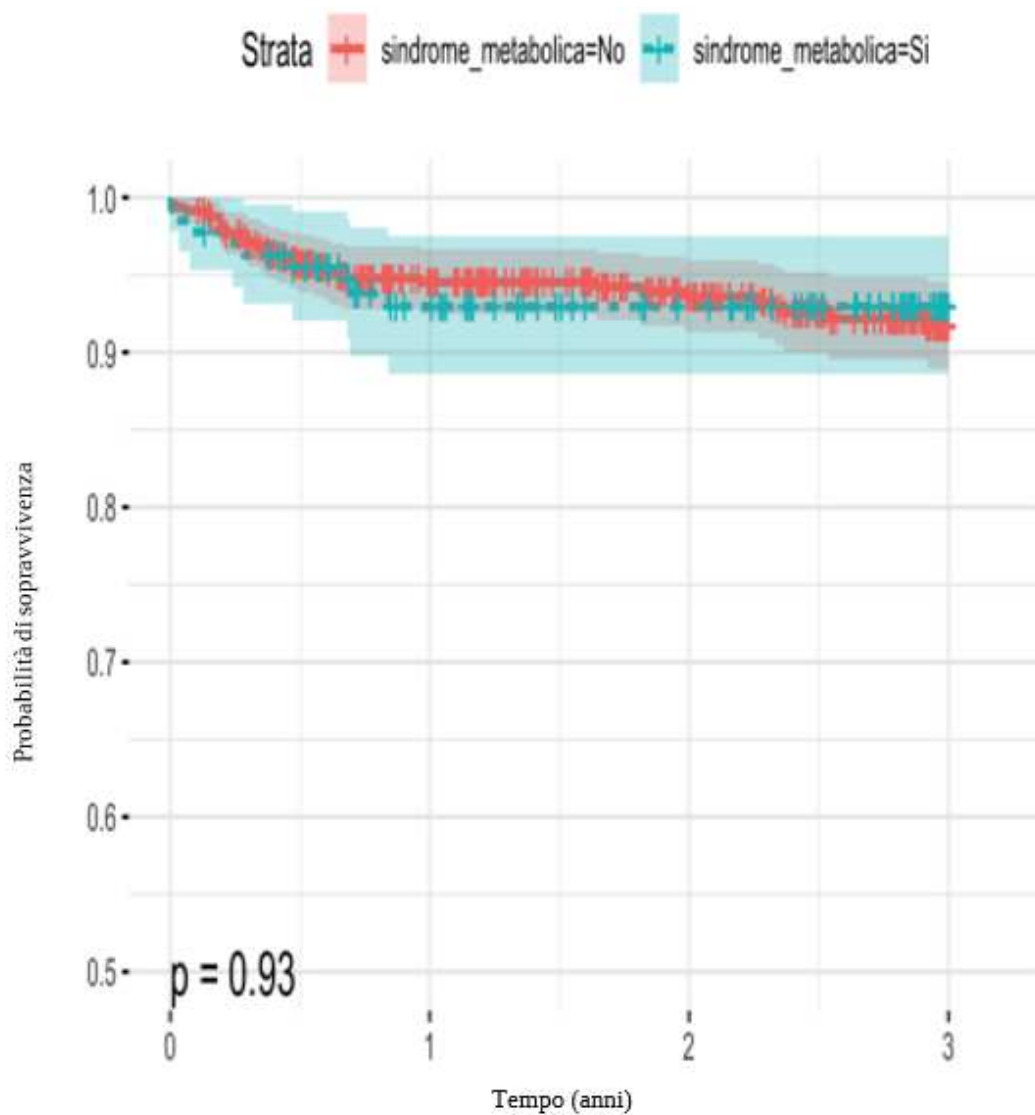
Pazienti a rischio: n (%)				
	T0	T1	T2	T3
MetS No (n=478)	478 (100%)	377 (79%)	291 (61%)	172 (36%)
MetS Si (n=135)	135 (100%)	102 (76%)	79 (59%)	36 (%)

Figura 15. Insorgenza di sanguinamento da varici esofagee e MetS.



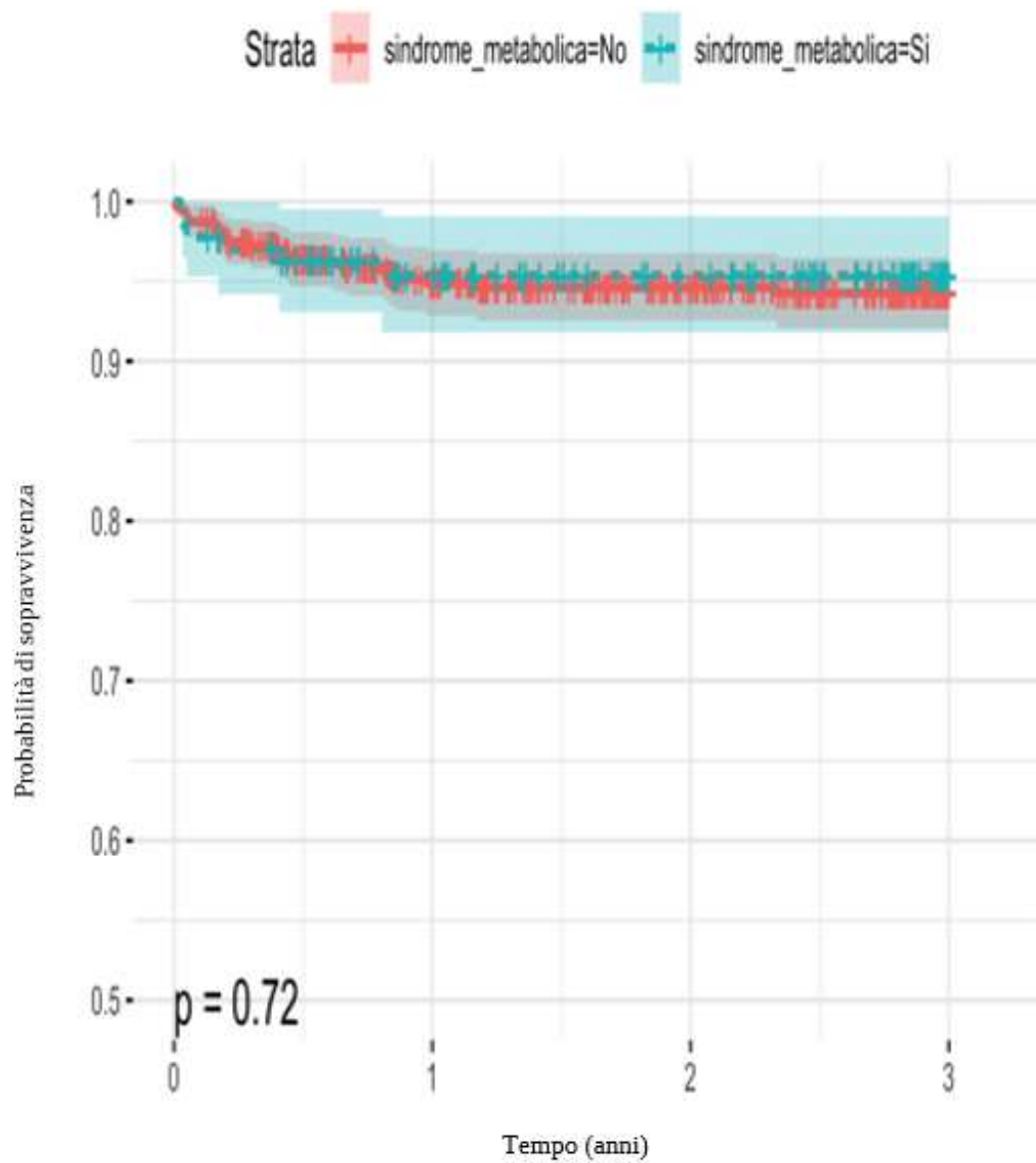
Pazienti a rischio: n (%)				
	T0	T1	T2	T3
MetS No (n=478)	478 (100%)	339 (71%)	265 (56%)	156 (33%)
MetS Si (n=135)	135 (100%)	97 (72%)	73 (54%)	34 (25%)

Figura 16. Insorgenza di HE e MetS.



Pazienti a rischio: n (%)				
	T0	T1	T2	T3
MetS No (n=478)	478 (100%)	371 (78%)	290 (61%)	170 (36%)
MetS Si (n=135)	135 (100%)	103 (76%)	82 (61%)	39 (29%)

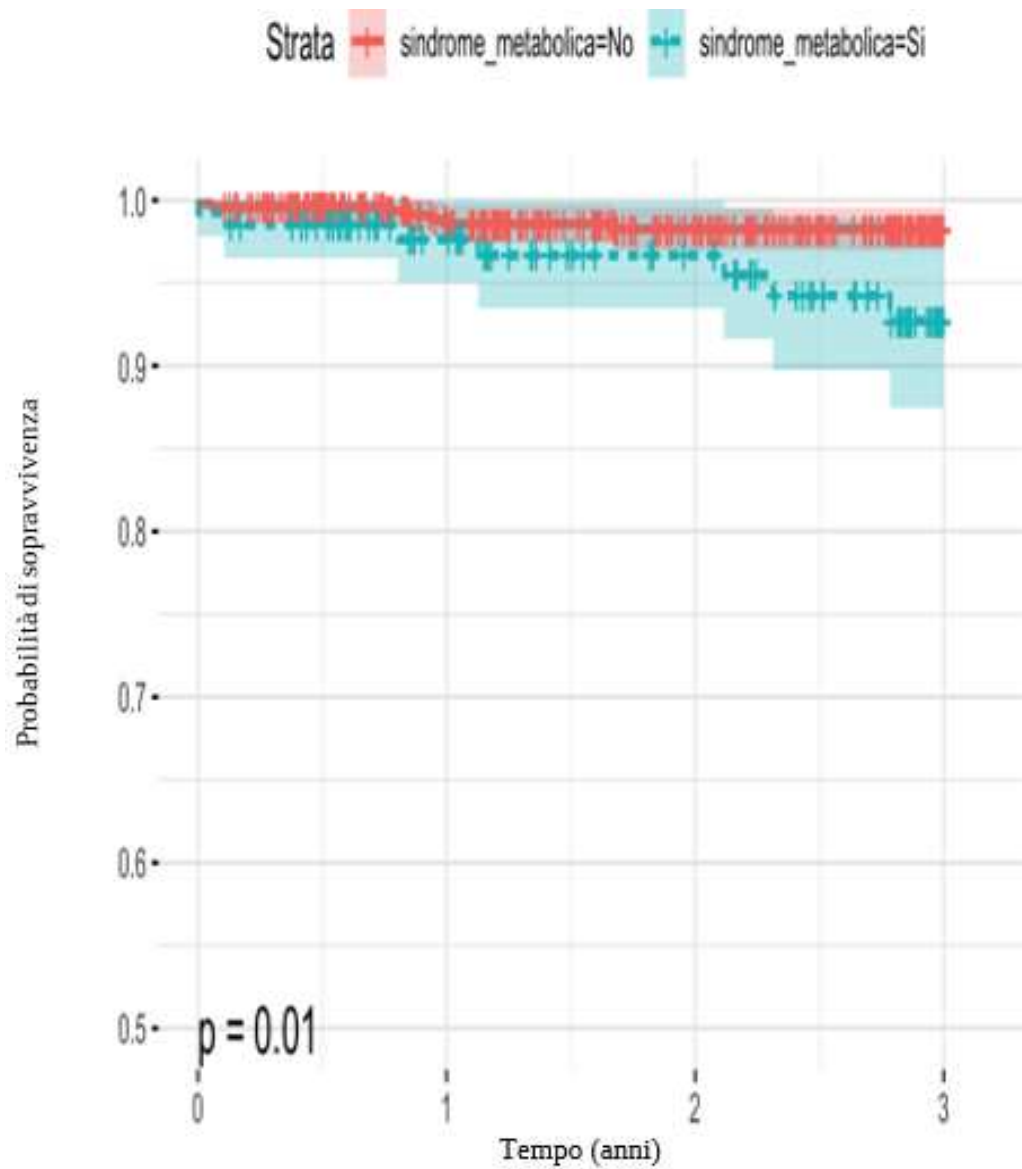
Figura 17. Insorgenza di PBS e MetS.



Pazienti a rischio: n (%)				
	T0	T1	T2	T3
MetS No (n=478)	478 (100%)	370 (77%)	291 (61%)	171 (36%)
MetS Si (n=135)	135 (100%)	104 (77%)	83 (61%)	40 (30%)

Figura 18. Insorgenza di HRS e MetS.

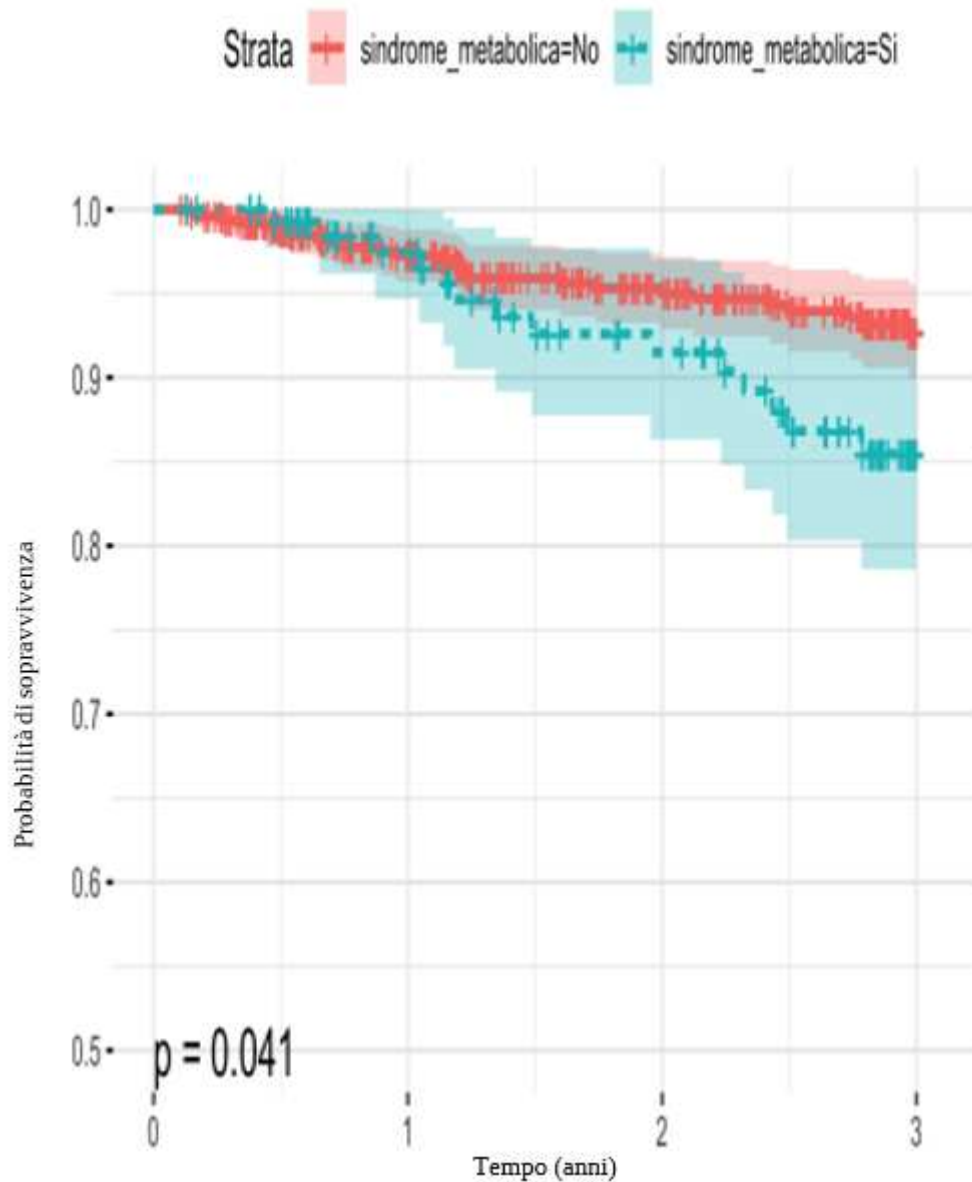
L'insorgenza di complicanze cardiovascolari durante il follow-up è stata significativamente ($p=0.01$) maggiore nei pazienti affetti da MetS rispetto ai non affetti.



Pazienti a rischio: n (%)				
	T0	T1	T2	T3
MetS No (n=478)	478 (100%)	378 (79%)	298 (62%)	177 (37%)
MetS Si (n=135)	135 (100%)	106 (79%)	83 (61%)	39 (29%)

Figura 19. Insorgenza di complicanze cardiovascolari e MetS.

È stata osservata inoltre una differenza significativa ($p=0.041$) per quanto riguarda i decessi durante il follow-up tra i pazienti affetti da MetS e i non affetti.



Pazienti a rischio: n (%)				
	T0	T1	T2	T3
MetS No (n=478)	478 (100%)	384 (80%)	301 (63%)	178 (37%)
MetS Si (n=135)	135 (100%)	107 (79%)	84 (62%)	41 (30%)

Figura 20. Decessi durante il follow-up e MetS.

Modelli di regressione di Cox

Sono state incluse nel modello le seguenti variabili: il sesso femminile, l'età, il periodo di inizio follow-up, la classe di CTP score, le diverse componenti della MetS, l'eziologia della cirrosi, i pregressi episodi di scompenso epatico; in particolare, la data di inizio follow-up è stata considerata per escludere che l'incidenza di complicanze potesse dipendere da un peggiore standard di trattamento nei primi anni di inclusione dei pazienti, rispetto al periodo più recente.

Le variabili correlate in modo statisticamente significativo all'insorgenza di una prima complicanza di cirrosi sono, come atteso, l'età avanzata (età 51-60aa HR=1.54, p=0.011; età 61-70aa HR=1.87, p=0.001; età>70aa HR=2.95, p<0.001) e le classi di CTP score B (HR=3.55, p<0.001) e C (HR=8.22, p<0.001).

L'ipertensione arteriosa è risultata avere un ruolo protettivo sull'insorgenza di una prima complicanza, (HR=0.62, IC 95%, p<0.001).

L'ipertrigliceridemia è associata ad un rischio aumentato di insorgenza di prima complicanza di cirrosi in modo statisticamente significativo (HR=1.75, p=0.046), mentre si avvicina alla significatività statistica la correlazione tra bassi livelli di HDL e insorgenza di prima complicanza (HR=1.77, p=0.054).

Non è stata rilevata una correlazione statisticamente significativa tra diverse eziologie di cirrosi e la comparsa di prima complicanza.

Predittori	Hazard Ratio	CI	p
Sesso [F]	0.70	0.53 – 0.93	0.013
Età 51-60aa	1.54	1.10 – 2.15	0.011
Età 61-70aa	1.87	1.28 – 2.72	0.001
Età >71	2.95	1.89 – 4.61	<0.001
Inizio followup 2011-2022	1.26	0.96 – 1.65	0.092
Child-Turcotte-Pugh B	3.55	2.55 – 4.95	<0.001
Child-Turcotte-Pugh C	8.22	5.66 – 11.95	<0.001
Diabete mellito [Si]	1.05	0.79 – 1.38	0.754
BMI>25 [Si]	0.94	0.72 – 1.24	0.680
Ipertensione [Si]	0.62	0.47 – 0.81	<0.001
Ipertrigliceridemia [Si]	1.75	1.01 – 3.02	0.046
Bassi livelli HDL [Si]	1.77	0.99 – 3.16	0.054

Tabella XIII. Rischio di prima complicanza di cirrosi ed elementi di MetS.

Predittori	Hazard Ratio	CI	p
Sesso [F]	0.70	0.53 – 0.93	0.014
Età 51-60aa	1.40	1.01 – 1.94	0.046
Età 61-70aa	1.57	1.10 – 2.25	0.013
Età >71	2.32	1.49 – 3.62	<0.001
Inizio followup 2011-2022	1.27	0.97 – 1.65	0.080
Child-Turcotte-Pugh B	3.84	2.76 – 5.34	<0.001
Child-Turcotte-Pugh C	8.76	6.03 – 12.72	<0.001
Eziologia metabolica	1.36	0.85 – 2.18	0.205
Eziologia metabolica+altro	0.95	0.67 – 1.36	0.786

Tabella XIV. Rischio di prima complicanza di cirrosi nelle diverse eziologie.

Il rischio di scompenso ascitico aumenta in modo statisticamente significativo nelle classi di età crescente (età 51-60aa HR=1.58, p=0.023; età 61-70aa HR=1.90, p=0.004; età>71aa HR=2.98, p<0.001), nelle classi di CTP score B (HR=2.72, p<0.001) e C (HR=5.80, p<0.001), e in caso di precedente episodio di scompenso ascitico (HR=3.87, <0.001).

Il rischio è invece ridotto in caso di presenza di ipertensione arteriosa (HR=0.67, p=0.010).

Predittori	Hazard Ratio	CI	p
Sesso [F]	0.77	0.56 – 1.07	0.122
Età 51-60aa	1.58	1.07 – 2.35	0.023
Età 61-70aa	1.90	1.23 – 2.93	0.004
Età >71aa	2.98	1.74 – 5.09	<0.001
Inizio follow-up 2011-2022	1.25	0.91 – 1.72	0.173
Child-Turcotte-Pugh B	2.72	1.74 – 4.25	<0.001
Child-Turcotte-Pugh C	5.80	3.55 – 9.49	<0.001
Diabete mellito [Si]	0.91	0.66 – 1.26	0.561
BMI>25 [Si]	0.89	0.65 – 1.22	0.464
Ipertensione [Si]	0.67	0.49 – 0.91	0.010
Ipertrigliceridemia [Si]	1.52	0.78 – 2.96	0.217
Bassi livelli HDL [Si]	1.58	0.79 – 3.17	0.200
Ascite precedente [Si]	3.87	2.53 – 5.93	<0.001

Tabella XV. Rischio di scompenso ascitico ed elementi di MetS.

Il rischio di scompenso ascitico non è invece aumentato nei sottogruppi a diversa eziologia

Predittori	Hazard Ratio	CI	p
Sesso [F]	0.80	0.58 – 1.12	0.193
Età 51-60aa	1.40	0.95 – 2.07	0.090
Età 61-70aa	1.57	1.03 – 2.38	0.035
Età >71aa	2.43	1.42 – 4.17	0.001
Inizio follow-up 2011-2022	1.18	0.86 – 1.63	0.295
Child-Turcotte-Pugh B	2.91	1.86 – 4.56	<0.001
Child-Turcotte-Pugh C	6.24	3.81 – 10.21	<0.001
Eziologia metabolica	1.34	0.76 – 2.38	0.310
Eziologia metabolica+altro	1.01	0.66 – 1.55	0.949
Ascite precedente [Si]	4.02	2.63 – 6.16	<0.001

Tabella XVI. Rischio di scompenso ascitico nelle diverse eziologie.

Il rischio di sanguinamento da varici esofagee, invece, aumentava nelle fasce di età crescente, ma solo in caso di classe di CTP score C (HR=2.47, p=0.035) e di un precedente evento di scompenso analogo (HR=6.16, p<0.001).

Predittori	Hazard Ratio	CI	p
Sesso [F]	0.68	0.31 – 1.49	0.332
Età 51-60aa	1.13	0.46 – 2.76	0.785
Età 61-70aa	0.88	0.30 – 2.59	0.812
Età >71aa	2.68	0.90 – 7.98	0.076
Inizio follow-up 2011-2022	1.18	0.55 – 2.50	0.670
Child-Turcotte-Pugh B	0.54	0.23 – 1.26	0.155
Child-Turcotte-Pugh C	2.47	1.06 – 5.73	0.035
Diabete mellito [Si]	1.43	0.67 – 3.07	0.352
BMI>25 [Si]	0.81	0.38 – 1.72	0.590
Iperensione [Si]	1.23	0.59 – 2.54	0.580
Ipertrigliceridemia [Si]	2.60	0.83 – 8.19	0.102
Bassi livelli HDL [Si]	1.15	0.26 – 5.14	0.859
Sanguinamento varici esofagee precedente [Si]	6.16	3.05 – 12.45	<0.001

Tabella XVII. Rischio di sanguinamento da varici esofagee ed elementi di MetS.

Anche valutando il rischio di sanguinamento da varici esofagee nei sottogruppi a diversa eziologia, l'unica correlazione significativa è quella con un precedente episodio; l'età>71 anni e il CTP score classe C si avvicinano alla significatività statistica.

Predittori	Hazard Ratio	CI	p
Sesso [F]	0.65	0.30 – 1.42	0.280
Età 51-60aa	1.28	0.54 – 3.04	0.582

Età 61-70aa	0.98	0.35 – 2.74	0.973
Età >71aa	2.73	0.95 – 7.88	0.063
Inizio follow-up 2011-2022	1.33	0.65 – 2.75	0.437
Child-Turcotte-Pugh B	0.52	0.23 – 1.20	0.126
Child-Turcotte-Pugh C	2.20	0.98 – 4.96	0.056
Eziologia metabolica	1.44	0.48 – 4.33	0.511
Eziologia metabolica+altro	1.32	0.57 – 3.02	0.517
Sanguinamento varici esofagee precedente	6.24	3.13 – 12.45	<0.001

Tabella XVIII. Rischio di sanguinamento da varici esofagee nelle diverse eziologie.

Il rischio di insorgenza di HE è aumentato già per la classe di età 51-60 anni (HR=1.90, p=0.017), e rimane tale anche per classi di età superiore.

Il rischio aumenta anche nelle classi di CTP score B e C (quest'ultima in particolare, HR=4.43, p<0.001) e in caso di pregresso episodio di HE (HR=3.10, p<0.001).

Anche per l'insorgenza di encefalopatia epatica l'ipertensione si è dimostrata essere un fattore protettivo (HR=0.65, p=0.033).

Predittori	Hazard Ratio	CI	p
Sesso [F]	1.08	0.72 – 1.62	0.722
Età 51-60aa	1.90	1.12 – 3.24	0.017
Età 61-70aa	2.26	1.28 – 3.99	0.005
Età >71aa	2.28	1.11 – 4.70	0.026
Inizio follow-up 2011-2022	1.17	0.79 – 1.73	0.428
Child-Turcotte-Pugh B	3.13	1.87 – 5.27	<0.001
Child-Turcotte-Pugh C	4.43	2.46 – 7.96	<0.001
Diabete mellito [Si]	1.18	0.78 – 1.80	0.439
BMI>25 [Si]	1.05	0.70 – 1.57	0.819
Iperensione [Si]	0.65	0.44 – 0.97	0.033
Ipertrigliceridemia [Si]	1.04	0.44 – 2.45	0.932
Bassi livelli HDL [Si]	1.82	0.82 – 4.03	0.142
Encefalopatia epatica precedente	3.10	2.10 – 4.57	<0.001

Tabella XIX. Rischio di HE ed elementi di MetS.

Il rischio di HE non è invece significativamente differente nelle diverse eziologie.

Predittori	Hazard Ratio	CI	p
Sesso [F]	1.06	0.71 – 1.58	0.788
Età 51-60aa	1.79	1.06 – 3.01	0.029
Età 61-70aa	2.10	1.21 – 3.64	0.008
Età >71aa	2.09	1.02 – 4.30	0.044
Inizio follow-up 2011-2022	1.17	0.80 – 1.72	0.421
Child-Turcotte-Pugh B	3.28	1.96 – 5.50	<0.001

Child-Turcotte-Pugh C	4.66	2.60 – 8.35	<0.001
Eziologia metabolica	0.74	0.32 – 1.72	0.478
Eziologia metabolica+altro	1.02	0.62 – 1.68	0.932
Encefalopatia epatica precedente	3.11	2.11 – 4.57	<0.001

Tabella XX. Rischio di HE nelle diverse eziologie.

Il rischio di comparsa di PBS, in relazione sia a elementi di MetS sia all'eziologia della cirrosi, è aumentato in modo significativo solo se i pazienti rientravano nelle classi di CTP score B e C.

Predittori	Hazard Ratio	CI	p
Sesso [F]	1.06	0.54 – 2.10	0.866
Età 51-60aa	0.95	0.45 – 2.04	0.903
Età 61-70aa	0.76	0.30 – 1.90	0.556
Età >71aa	0.94	0.28 – 3.20	0.924
Inizio follow-up 2011-2022	1.30	0.67 – 2.51	0.439
Child-Turcotte-Pugh B	3.65	1.43 – 9.29	0.007
Child-Turcotte-Pugh C	8.99	3.36 – 24.04	<0.001
Diabete mellito [Si]	1.43	0.71 – 2.87	0.318
BMI>25 [Si]	1.45	0.75 – 2.80	0.274
Iperensione [Si]	0.69	0.35 – 1.34	0.272
Ipertrigliceridemia [Si]	0.42	0.05 – 3.20	0.400
Bassi livelli HDL [Si]	1.02	0.23 – 4.46	0.978
PBS precedente	1.66	0.57 – 4.82	0.354

Tabella XXI. Rischio di PBS ed elementi di MetS.

Predittori	Hazard Ratio	CI	p
Sesso [F]	1.08	0.55 – 2.11	0.832
Età 51-60aa	0.91	0.43 – 1.91	0.794
Età 61-70aa	0.75	0.31 – 1.80	0.523
Età >71aa	0.79	0.24 – 2.63	0.700
Inizio follow-up 2011-2022	1.28	0.67 – 2.47	0.457
Child-Turcotte-Pugh B	3.89	1.53 – 9.89	0.004
Child-Turcotte-Pugh C	9.35	3.53 – 24.76	<0.001
Eziologia metabolica	1.86	0.62 – 5.52	0.266
Eziologia metabolica+altro	1.10	0.44 – 2.75	0.832
PBS precedente	1.56	0.54 – 4.49	0.408

Tabella XXII. Rischio di PBS nelle diverse eziologie.

L'incidenza di HRS è stata valutata in correlazione solo con la presenza di MetS, non con le singole componenti, data la scarsa numerosità campionaria: il rischio è

aumentato in modo significativo solo nelle classi di CTP score B e C (con quest'ultima in particolare, HR=10.84, $p<0.001$).

Predittori	Hazard Ratio	CI	p
Sesso [F]	1.28	0.60 – 2.72	0.520
Età	0.99	0.96 – 1.03	0.684
Inizio follow-up 2011-2022	1.56	0.72 – 3.35	0.256
Child-Turcotte-Pugh B	3.77	1.22 – 11.65	0.021
Child-Turcotte-Pugh C	10.84	3.51 – 33.51	<0.001
Sindrome metabolica [Si]	1.05	0.41 – 2.66	0.920

Tabella XXIII. Rischio di HRS e MetS.

L'incidenza di complicanze cardiovascolari è stata valutata solo in relazione alla presenza di MetS per scarsa numerosità dei dati; il rischio in presenza di tale variabile è aumentato, con una relazione che si avvicina alla significatività statistica (HR=2.90, $p=0.052$). Si può ipotizzare tuttavia che tale dato sia sottostimato: solo in 13 dei 40 pazienti deceduti è stato possibile risalire alla causa di morte, ed è verosimile che la causa di decesso in una quota di soggetti con causa misconosciuta sia ascrivibile ad evento cardiovascolare.

Il rischio di complicanze CV è aumentato anche in relazione all'età (HR=1.07, $p=0.013$) e alla classe C di CTP score (HR=5.93, $p=0.017$).

Predittori	Hazard Ratio	CI	p
Sesso [F]	0.32	0.07 – 1.45	0.139
Età	1.07	1.01 – 1.14	0.013
Child-Turcotte-Pugh B	2.71	0.75 – 9.82	0.129
Child-Turcotte-Pugh C	5.93	1.37 – 25.69	0.017
Sindrome metabolica [Si]	2.90	0.99 – 8.45	0.052

Tabella XXIV. Rischio di complicanze CV e MetS.

Non è stata riscontrata alcuna relazione significativa tra il decesso e le componenti di MetS e tra decesso ed eziologia; il rischio di decesso, come prevedibile, è significativamente aumentato in caso di classi di CTP score B e C (HR=6.28 e 11.62 rispettivamente, $p<0.001$).

Predittori	Hazard Ratio	CI	p
------------	--------------	----	---

Sesso [F]	0.78	0.38 – 1.60	0.500
Età 51-60aa	0.94	0.35 – 2.55	0.908
Età 61-70aa	2.37	0.91 – 6.20	0.078
Età >71aa	2.61	0.82 – 8.26	0.104
Child-Turcotte-Pugh B	6.28	2.51 – 15.68	<0.001
Child-Turcotte-Pugh C	11.62	4.15 – 32.57	<0.001
Diabete mellito [Si]	1.68	0.84 – 3.38	0.144
BMI>25 [Si]	1.35	0.68 – 2.70	0.387
Iperensione [Si]	1.52	0.76 – 3.04	0.235
Ipertrigliceridemia [Si]	1.22	0.28 – 5.38	0.792
Bassi livelli di HDL	0.43	0.06 – 3.29	0.418

Tabella XXV. Rischio di decesso ed elementi di MetS

Predittori	Hazard Ratio	CI	p
Sesso [F]	0.81	0.40 – 1.63	0.551
Età 51-60aa	1.14	0.43 – 3.01	0.793
Età 61-70aa	2.88	1.15 – 7.17	0.023
Età >71aa	3.19	1.03 – 9.88	0.044
Child-Turcotte-Pugh B	5.88	2.35 – 14.71	<0.001
Child-Turcotte-Pugh C	10.07	3.64 – 27.87	<0.001
Eziologia metabolica	1.76	0.59 – 5.26	0.311
Eziologia metabolica+altro	1.66	0.77 – 3.58	0.194

Tabella XXVI. Rischio di decesso nelle diverse eziologie.

DISCUSSIONE

La MetS è una condizione a prevalenza costantemente in crescita negli ultimi decenni ^[90, 91]; i dati del nostro studio suggeriscono che questa tendenza si sta verificando anche nei pazienti con cirrosi epatica, dal momento che è emersa una prevalenza significativamente maggiore di MetS nel gruppo di pazienti inclusi nello studio dopo il 2010 (*Tabella V*): solo l'11% pazienti dei seguiti in follow up dal 1998 al 2010 era affetto da MetS, contro il 30% di pazienti affetti nel periodo dal 2010 al 2022. Va segnalato che la prevalenza di MetS nei pazienti inclusi in questo studio è comunque inferiore rispetto al dato riportato in letteratura, che si attesta al 40% nella popolazione italiana. ^[92] Sovrapponibile ai dati di letteratura è invece la prevalenza delle diverse componenti nei pazienti affetti da MetS: il diabete mellito di tipo 2, il BMI>25 e l'ipertensione arteriosa sono i fattori maggiormente presenti (rispettivamente nel 93%, 93% e 89% in questo studio). ^[92]

È stato inoltre ampiamente dimostrato il nesso causale tra disfunzione metabolica, NAFLD ed evoluzione a cirrosi epatica: la presenza di MetS è infatti il singolo fattore di rischio individuale principale per lo sviluppo di NAFLD ^[102]. I pazienti con NAFLD, in particolare nella sua declinazione di NASH, sono soggetti ad un'incidenza maggiore di evoluzione a cirrosi, insufficienza epatica e HCC. ^[102, 107] Un elemento critico è il fatto che le varie componenti della MetS siano spesso presenti anche in pazienti con cirrosi di altra eziologia; è un tema molto complesso e ancora poco esplorato quanto queste contribuiscano all'evoluzione della storia naturale della cirrosi epatica in tali pazienti.

Date tali premesse, è evidente come sia di interesse estremamente attuale una valutazione del ruolo prognostico della MetS e delle sue diverse componenti nei pazienti con cirrosi epatica, sul decorso e sull'incidenza di eventi clinici rilevanti (quali il decesso e l'insorgenza di complicanze legate alla cirrosi e cardiovascolari). Dal confronto tra le caratteristiche basali di popolazione, è emerso che i pazienti con cirrosi di origine metabolica hanno un'età superiore (mediana=67 anni nell'eziologia metabolica pura, 61 nell'eziologia metabolica con componente virale o alcolica) rispetto ai pazienti con cirrosi non metabolica (mediana=56 anni). Tale riscontro è coerente con il fatto che nella NAFLD sia lungo il processo che porta a una progressione da semplice steatosi a cirrosi.

Va rilevato come una percentuale elevata di pazienti senza i criteri per poter definire la presenza di MetS fossero affetti, comunque, da ipertensione arteriosa (39%). Col

progredire della cirrosi epatica ad una fase di scompenso, a causa della sindrome circolatoria iperdinamica e della vasodilatazione periferica i valori pressori tendono ad abbassarsi ^[126]. Coerentemente, in questo studio il riscontro di ipertensione arteriosa è più comune nei pazienti con CTP score A, con funzione epatica quindi ancora conservata, mentre la frequenza progressivamente si riduce nelle classi CTP score B e C.

I pazienti con cirrosi ad eziologia metabolica pura o mista avevano una funzione epatica in media più conservata rispetto a pazienti con eziologia non metabolica.

Ciò potrebbe essere spiegato dal fatto che nei pazienti affetti da MetS, data la presenza delle comorbidità che verosimilmente comportano un ricorso a più valutazioni cliniche nel tempo, una epatopatia venga rilevata in una fase più precoce di malattia, rispetto ai pazienti con una cirrosi di eziologia esotossica o virale, nei quali spesso il fattore eziologico viene identificato al riscontro stesso di cirrosi epatica, talvolta già scompensata. D'altra parte, all'inizio del follow-up, la proporzione di pazienti con precedente scompenso epatico era simile nei diversi gruppi.

Per quanto riguarda l'insorgenza di complicanze della cirrosi, durante il follow-up non c'è stata una differenza significativa tra pazienti affetti e non affetti da MetS: selezionando solo i pazienti maggiormente a rischio di sviluppare complicanze (aventi CTP score B o C), i risultati non differivano.

Similmente, suddividendo i pazienti tra coloro con cirrosi ad eziologia metabolica pura, mista o non metabolica, non sono emerse differenze significative in merito al rischio di insorgenza di prima complicanza di cirrosi. Questi dati suggeriscono che una volta instaurata la condizione di cirrosi epatica, la presenza di sindrome metabolica non modifica il decorso della malattia epatica in termini di comparsa di complicanze.

Analizzando separatamente le varie componenti della sindrome metabolica, è emerso però che l'ipertrigliceridemia è associata ad un rischio 1.75 volte superiore di una prima complicanza rispetto a pazienti con normali valori di trigliceridi, e i bassi livelli di HDL ad un rischio 1.77 volte superiore rispetto ai pazienti con valori normali (seppur questo dato non raggiunga la significatività statistica, ma vi si avvicini); è interessante notare quindi come i due fattori di MetS con prevalenza minore sono quelli più significativamente associati alla comparsa di una prima complicanza, e potrebbero quindi meritare una attenzione maggiore proprio

nell'ottica di prevenire la progressione della cirrosi e la comparsa delle complicanze. Al contrario, l'ipertensione arteriosa si è dimostrata un fattore protettivo per quanto riguarda l'insorgenza di una prima complicanza di cirrosi, e in particolare di ascite ed HE: tale evidenza avvalorata l'ipotesi che nei pazienti con ipertensione arteriosa non si sia ancora sviluppato in maniera manifesta il quadro di circolazione iperdinamica, che contribuisce all'insorgenza delle complicanze cliniche tipiche della cirrosi epatica e della conseguente ipertensione portale.

Risultati ampiamente attesi e confermati dai dati di questo studio sono l'aumento di insorgenza di tutte le complicanze di cirrosi al peggiorare della classe di CTP score, in caso di precedente episodio analogo di scompenso, e all'aumentare dell'età dei pazienti.

L'incidenza di complicanze cardiovascolari durante i tre anni di follow-up è stata significativamente superiore nei pazienti con cirrosi ad eziologia metabolica pura o mista rispetto a quelli ad eziologia non metabolica; in particolare, a 3 anni il 4.3% dei pazienti con cirrosi ad eziologia metabolica pura ha sviluppato una complicanza CV, il 5% di quelli ad eziologia metabolica mista, e l'1.5% dei pazienti senza MetS. I pazienti con MetS avevano un rischio 2.9 volte superiore rispetto ai non affetti di insorgenza di una complicanza CV (dato che si avvicina alla significatività statistica, $p=0.052$). Tale dato è coerente con precedenti studi che hanno dimostrato come il rischio di sviluppo di complicanze CV nei pazienti affetti da MetS sia tra 1.5 e 3 volte superiore rispetto ai non affetti ^[89].

Il rischio di complicanze CV aumentava anche nei pazienti con una classe di CTP C: essendo pazienti con una compromissione epatica importante, hanno una fragilità maggiore e sono quindi probabilmente più esposti a complicanze extraepatiche.

Va sottolineato, comunque, che probabilmente il numero di eventi CV sia sottostimato. Infatti, dei 40 pazienti deceduti durante il follow-up, solo per 13 si è riuscito a risalire alla causa di morte; si può ipotizzare che parte dei pazienti con causa di morte misconosciuta abbia avuto un evento cardiovascolare fatale. Dei 13 pazienti la cui causa di morte era riportata, infatti, in 5 era secondaria ad un evento CV.

Dal momento che i pazienti con MetS non hanno presentato un maggior rischio di complicanze di cirrosi, riteniamo che il fatto che abbiano avuto una mortalità

maggiore sia imputabile non tanto ad un decorso più severo dell'epatopatia, ma proprio alla maggior incidenza di complicanze CV fatali. D'altra parte, la maggiore incidenza di decessi può essere in parte attribuita anche al fatto che, in questo studio, la popolazione affetta da MetS ha un'età in media più alta rispetto ai non affetti: sono quindi pazienti più anziani e verosimilmente più fragili.

CONCLUSIONI

La MetS è una causa eziologica di cirrosi in costante crescita, come sottolineato anche dai dati dello studio, e si prevede che possa diventarne la causa principale.

In questo studio emerge che i pazienti con cirrosi ad eziologia metabolica non hanno un rischio maggiore di insorgenza di complicanze correlate all'epatopatia rispetto a pazienti non affetti da MetS. Valutando l'impatto prognostico delle singole componenti di MetS, il rischio di insorgenza di prima complicanza è aumentato in caso di ipertrigliceridemia, mentre è ridotto in caso di ipertensione arteriosa.

Rispetto ai pazienti con cirrosi senza MetS, in quelli con MetS sono aumentate sia le complicanze cardiovascolari sia la mortalità, suggerendone un nesso causale.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014 Jun 21;20(23):7312-24. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7312. PMID: 24966602; PMCID: PMC4064077.
- [2] Williams EJ, Iredale JP. Liver cirrhosis. *Postgrad Med J*. 1998 Apr;74(870):193-202. doi: 10.1136/pgmj.74.870.193. PMID: 9683971; PMCID: PMC2360862.
- [3] LeNaour-AnalChem-proof - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: <https://www.researchgate.net/figure/Histological-features-of-normal-liver-and-cirrhosis-Tissue-sections-of-4-m-m-thi>
- [4] Naveau S, Perlemuter G, Balian A. [Epidemiology and natural history of cirrhosis]. *Rev Prat* 2005; 55: 1527-1532 [PMID: 16255293]
- [5] Deutsch M, Emmanuel T, Koskinas J. Autoimmune Hepatitis or Wilson's Disease, a Clinical Dilemma. *Hepat Mon* 2013
- [6] Friedman SL. The cellular basis of hepatic fibrosis: mechanisms and treatment strategies. *NEnglJ_Med* 1993;328:1828-35.
- [7] Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol* 1978; 31: 395-414 [PMID: 649765]
- [8] Ruf A, Dirchwolf M, Freeman RB. From Child-Pugh to MELD score and beyond: Taking a walk down memory lane. *Ann Hepatol*. 2022 Jan-Feb;27(1):100535. doi: 10.1016/j.aohep.2021.100535. Epub 2021 Sep 22. PMID: 34560316.
- [9] Various Medical Aspects of Liver Transplantation and its Survival Prediction using Machine Learning Techniques - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/3-month-mortality-based-on-MELD-score_tbl2_317110143
- [10] D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006 Jan;44(1):217-31. doi: 10.1016/j.jhep.2005.10.013. Epub 2005 Nov 9. PMID: 16298014.
- [11] Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Nov;18(12):2650-2666. doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.060. Epub 2019 Aug 8. PMID: 31401364; PMCID: PMC7007353.
- [12] Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*. 2019 Jan;70(1):151-171. doi: 10.1016/j.jhep.2018.09.014. Epub 2018 Sep 26. PMID: 30266282.

- [13] El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999;340:745–50
- [14] Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S35-50. doi: 10.1053/j.gastro.2004.09.014. PMID: 15508101.
- [15] Stroffolini T, Sagnelli E, Gaeta GB, Sagnelli C, Andriulli A, Brancaccio G, Pirisi M, Colloredo G, Morisco F, Furlan C, Almasio PL; EPACRON study group. Characteristics of liver cirrhosis in Italy: Evidence for a decreasing role of HCV aetiology. *Eur J Intern Med*. 2017 Mar;38:68-72. doi: 10.1016/j.ejim.2016.10.012. Epub 2016 Nov 9. PMID: 27836249.
- [16] De Bac C, Stroffolini T, Gaeta GB, Taliani G, Giusti G. Pathogenic factors in cirrhosis with and without hepatocellular carcinoma: a multicenter Italian study. *Hepatology* 1994;20:1225–30.
- [17] Stroffolini T, Sagnelli E, Almasio P, Ferrigno L, Craxì A, Mele A, et al. Characteristics of liver cirrhosis in Italy: results from a multicenter national study. *Dig Liver Dis* 2004; 36:56–60.
- [18] GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar;5(3):245-266. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31981519; PMCID: PMC7026710.
- [19] Berzigotti A. Advances and challenges in cirrhosis and portal hypertension. *BMC Med*. 2017 Nov 10;15(1):200. doi: 10.1186/s12916-017-0966-6. PMID: 29121925; PMCID: PMC5680752.
- [20] Engelmann C, Clària J, Szabo G, Bosch J, Bernardi M. Pathophysiology of decompensated cirrhosis: Portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction. *J Hepatol*. 2021 Jul;75 Suppl 1(Suppl 1):S49-S66. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.002. PMID: 34039492; PMCID: PMC9272511.
- [21] Gunarathne LS, Rajapaksha H, Shackel N, Angus PW, Herath CB. Cirrhotic portal hypertension: From pathophysiology to novel therapeutics. *World J Gastroenterol*. 2020 Oct 28;26(40):6111-6140. doi: 10.3748/wjg.v26.i40.6111. PMID: 33177789; PMCID: PMC7596642.
- [22] Herath CB, Warner FJ, Lubel JS, Dean RG, Jia Z, Lew RA, Smith AI, Burrell LM, Angus PW. Upregulation of hepatic angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and angiotensin-(1-7) levels in experimental biliary fibrosis. *J Hepatol* 2007; 47: 387-395 [PMID: 17532087 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.03.008]
- [23] Kowalczyk A, Kleniewska P, Kolodziejczyk M, Skibska B, Goraca A. The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in inflammatory response and sepsis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2015; 63: 41-52 [PMID: 25288367 DOI: 10.1007/s00005-014-0310-1]

- [24] Iwakiri Y. Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int* 2012; 32: 199-213 [PMID: 21745318 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02579.x]
- [25] Bolognesi M, Di Pascoli M, Verardo A, Gatta A. Splanchnic vasodilation and hyperdynamic circulatory syndrome in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014 Mar 14;20(10):2555-63. doi: 10.3748/wjg.v20.i10.2555. PMID: 24627591; PMCID: PMC3949264.
- [26] Cahill PA, Redmond EM, Hodges R, Zhang S, Sitzmann JV. Increased endothelial nitric oxide synthase activity in the hyperemic vessels of portal hypertensive rats. *J Hepatol* 1996; 25: 370-378 [PMID: 8895017 DOI: 10.1016/S0168/8278(96)80124-3]
- [27] Angeli P, Fernández-Varo G, Dalla Libera V, Fasolato S, Galioto A, Arroyo V, Sticca A, Guarda S, Gatta A, Jiménez W. The role of nitric oxide in the pathogenesis of systemic and splanchnic vasodilation in cirrhotic rats before and after the onset of ascites. *Liver Int* 2005; 25: 429-437 [PMID: 15780069 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2005.01092.x]
- [28] Hamilton G, Phing RC, Hutton RA, Dandona P, Hobbs KE. The relationship between prostacyclin activity and pressure in the portal vein. *Hepatology* 1982; 2: 236-242 [PMID: 7040200 DOI: 10.1002/hep.1840020208]
- [29] Chen YC, Ginès P, Yang J, Summer SN, Falk S, Russell NS, Schrier RW. Increased vascular heme oxygenase-1 expression contributes to arterial vasodilation in experimental cirrhosis in rats. *Hepatology* 2004; 39: 1075-1087 [PMID: 15057912 DOI: 10.1002/hep.20151]
- [30] Piano S, Tonon M, Angeli P. Management of ascites and hepatorenal syndrome. *Hepatol Int*. 2018 Feb;12(Suppl 1):122-134. doi: 10.1007/s12072-017-9815-0. Epub 2017 Aug 23. PMID: 28836115.
- [31] Planas R, Montoliu S, Balleste´ B, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1385–1394
- [32] Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*. 1988 Sep-Oct;8(5):1151-7. doi: 10.1002/hep.1840080532. PMID: 2971015.
- [33] Arroyo V, Terra C, Gine`s P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2007;46:935–946
- [34] Angeli P, Gatta A, Caregaro L et al. Tubular site of renal sodium retention in ascitic liver cirrhosis evaluated by lithium clearance. *Eur J Clin Invest* 1990;20:111–117

- [35] Gine's P, Angeli P, Lenz K, et al. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397–417
- [36] Bernardi M, Servadei D, Trevisani F, et al. Importance of plasma aldosterone concentration on natriuretic effect of spironolactone in patients with liver cirrhosis and ascites. *Digestion* 1985;31:189–193
- [37] Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, et al. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology* 2012; 55:1172–1181
- [38] Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000;32:142–153
- [39] Marciano S, Díaz JM, Dirchwolf M, Gadano A. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence, outcomes, and treatment strategies. *Hepat Med.* 2019 Jan 14;11:13-22. doi: 10.2147/HMER.S164250. PMID: 30666172; PMCID: PMC6336019.
- [40] D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44(1):217–231
- [41] Sreenivasulu V, Bheemasenachari M. Study of prevalence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis of liver with ascites. *J Evol Med Dent Sci.* 2016;5(44):2720–2724
- [42] Bauer TM, Steinbrückner B, Brinkmann FE, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(10):2962–2967.
- [43] Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2014;60:197–209
- [44] Hou MC, Lin HC, Liu TT, et al. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology.* 2004;39(3):746–753
- [45] Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey WD. Practice Guidelines Committee of American Association for Study of Liver Diseases, Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(9):2086–2102
- [46] Ginés P, Rimola A, Planas R, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology.* 1990;12(4 Pt 1):716–724.

- [47] European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406–460
- [48] Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, Akriviadis EA, Montano AA. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology*. 1991;100(6):1737–1742
- [49] Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*. 1999;341
- [50] Simonetto DA, Gines P, Kamath PS. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *BMJ*. 2020 Sep 14;370:m2687. doi: 10.1136/bmj.m2687. PMID: 32928750.
- [51] Ojeda-Yuren AS, Cerda-Reyes E, Herrero-Maceda MR, Castro-Narro G, Piano S. An Integrated Review of the Hepatorenal Syndrome. *Ann Hepatol*. 2021 May-Jun;22:100236. doi: 10.1016/j.aohp.2020.07.008. Epub 2020 Aug 23. PMID: 32846202.
- [52] Regner KR. Kidney injury in liver disease acute kidney injury cirrhosis liver transplant hepatorenal syndrome. *Crit Care Clin* 2016;32:343–55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2016.03.005>.
- [53] Martin-Llahi M, Guevara M, Torre A, Fagundes C, Restuccia T, Gilabert R, et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2011;140, 488–496; e4. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.07.043>.
- [54] Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:164–76. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.510230122>.
- [55] Busk TM, Bendtsen F, Møller S. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: diagnostic, pathophysiological, and therapeutic aspects. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;10(10):1153–61. Available from: <https://doi.org/10.1080/17474124.2016.1196132>.
- [56] Ruiz del Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Gines P, Moreira V, et al. Circulatory function and hepato-renal syndrome. *Hepatology* 2005;42:439–47. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.20766>.
- [57] Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int Suppl* (2011) 2012;2:8-12. doi:10.1038/kisup.2012.7
- [58] Gifford FJ, Morling JR, Fallowfield JA. Systematic review with meta-analysis: vasoactive drugs for the treatment of hepatorenal syndrome type 1. *Aliment*

Pharmacol Ther 2017;45(January):593–603. Available from: <https://doi.org/10.1111/apt.13912>.

[59] Solé C, Pose E, Solà E, Ginès P. Hepatorenal syndrome in the era of acute kidney injury. *Liver Int* 2018;38(11):1891–901. Available from: <https://doi.org/10.1111/liv.13893>.

[60] Seo YS. Prevention and management of gastroesophageal varices. *Clin Mol Hepatol*. 2018 Mar;24(1):20-42. doi: 10.3350/cmh.2017.0064. Epub 2017 Dec 18. PMID: 29249128; PMCID: PMC5875194.

[61] Bosch J, García-Pagán JC. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 2003;361:952-954

[62] Dennis M Jensen TOK, Disaya Chavalitdhamrong. Variceal Bleeding: Surgery and Radiology. In: Joseph J. Y. Sung EJK, Alan N. Barkun, editor. *Variceal Bleeding: Surgery and Radiology*. 2012.

[63] D'Amico G, Luca A. Natural history. Clinical-haemodynamic correlations. Prediction of the risk of bleeding. *Bailliere's Clin Gastroenterol*. 1997;11(2):243–56. [https://doi.org/10.1016/s0950-3528\(97\)90038-5](https://doi.org/10.1016/s0950-3528(97)90038-5).

[64] Alqahtani SA, Jang S. Pathophysiology and Management of Variceal Bleeding. *Drugs*. 2021 Apr;81(6):647-667. doi: 10.1007/s40265-021-01493-2. Epub 2021 Mar 12. PMID: 33710585.

[65] D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology*. 2006 Nov;131(5):1611-24. doi: 10.1053/j.gastro.2006.09.013. PMID: 17101332.

[66] Lund-Johansen P. The influence of vasodilating beta-blockers on cardiac function and vascular resistance in essential hypertension. *Clin Nephrol*. 1992;38(Suppl 1):S78-86

[67] Price HL, Cooperman LH, Warden JC. Control of the splanchnic circulation in man. Role of beta-adrenergic receptors. *Circ Res*. 1967;21(3):333–40. <https://doi.org/10.1161/01.res.21.3.333>.

[68] Armonis A, Patch D, Burroughs A. Hepatic venous pressure measurement: an old test as a new prognostic cirrhosis? *Hepatology (Baltimore, MD)*. 1997;25(1):245–8. <https://doi.org/10.1053/jhep.1997.v25.ajhep0250245>

[69] Goulis J, Burroughs AK. Role of vasoactive drugs in the treatment of bleeding oesophageal varices. *Digestion*. 1999;60(Suppl 3):25–34. <https://doi.org/10.1159/000051486>.

[70] Bañares R, Albillos A, Rincón D, Alonso S, González M, Ruizdel-Arbol L, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology (Baltimore, MD)*. 2002;35(3):609–15. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.31354>.

[71] Parvinian A, Gaba RC. Outcomes of TIPS for treatment of gastroesophageal variceal hemorrhage. *Semin Interv Radiol.* 2014;31(3):252–7. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1382793>

[72] Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, Travis S, Armstrong MJ, Tsochatzis EA, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in the management of portal hypertension. *Gut.* 2020. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320221>

[73] D’Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis.* 1999;19(4):475–505. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1007133>.

[74] Gonzalez R, Zamora J, Gomez-Camarero J, Molinero LM, Banares R, Albillos A. Meta-analysis: combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis. *Ann Intern Med.* 2008;149(2):109–22. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-149-2-200807150-00007>

[75] Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs.* 2019 Feb;79(Suppl 1):5-9. doi: 10.1007/s40265-018-1018-z. PMID: 30706420; PMCID: PMC6416238.

[76] Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology.* 2014;60:715–35

[77] Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, Dhiman RK, Montagnese S, Taylor-Robinson SD, Vilstrup H, Jalan R. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol.* 2020 Dec;73(6):1526-1547. doi: 10.1016/j.jhep.2020.07.013. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33097308.

[78] Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Rückert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2001;34(5):768–73.

[79] Häussinger D, Dhiman RK, Felipo V, Görg B, Jalan R, Kircheis G, Merli M, Montagnese S, Romero-Gomez M, Schnitzler A, Taylor-Robinson SD, Vilstrup H. Hepatic encephalopathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2022 Jun 23;8(1):43. doi: 10.1038/s41572-022-00366-6. PMID: 35739133.

[80] Norenberg, M. D. The role of astrocytes in hepatic encephalopathy. *Neurochem. Pathol.* 6, 13–33 (1987)

[81] Häussinger, D. et al. Proton magnetic resonance spectroscopy studies on human brain Myo-inositol in hypo-osmolarity and hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 107, 1475–1480 (1994)

[82] Häussinger, D. & Schliess, F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut* 57, 1156–1165 (2008)

[83] Romero-Gómez M, Montagnese S, Jalan R. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2015;62:437–447.

[84] Drolz A, Jäger B, Wewalka M, Saxa R, Horvatits T, Roedl K, et al. Clinical impact of arterial ammonia levels in ICU patients with different liver diseases. *Intensive Care Med* 2013;39:1227–1237

[85] Bajaj JS, Gillevet PM, Patel NR, Ahluwalia V, Ridlon JM, Kettenmann B, et al. A longitudinal systems biology analysis of lactulose withdrawal in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2012;27:205–215.

[86] Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1043–1050.

[87] Mullen KD, Sanyal AJ, Bass NM, Poordad FF, Sheikh MY, Frederick RT, et al. Rifaximin is safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1390–1397.e2.

[88] Caraceni P, Riggio O, Angeli P, Alessandria C, Neri S, Foschi FG, et al. Longterm albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet* 2018;391:2417–2429.

[89] Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med.* 2011 May 5;9:48. doi: 10.1186/1741-7015-9-48. PMID: 21542944; PMCID: PMC3115896.

[90] McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018 Jan-Feb;36(1):14-20. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.004. Epub 2017 Sep 8. PMID: 29241747.

[91] Beltrán-Sánchez H, Harhay MO, Harhay MM, et al. Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult U.S. population, 1999-2010. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:697-703.

[92] Tocci G, Ferrucci A, Bruno G, Mannarino E, Nati G, Trimarco B, Volpe M. Prevalence of metabolic syndrome in the clinical practice of general medicine in Italy. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2015 Aug;5(4):271-9. doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2015.07.03. PMID: 26331111; PMCID: PMC4536471.

[93] Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120:1640-1645

[94] Mentz A, Yusuf S, Islam S, McQueen MJ, Tanomsup S, Onen CL, Rangarajan S, Gerstein HC, Anand SS, INTERHEART Investigators: Metabolic syndrome and

risk of acute myocardial infarction a case-control study of 26,903 subjects from 52 countries. *J Am Coll Cardiol* 2010, 55:2390-2398

[95] Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y, Assi HI. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 12;23(2):786. doi: 10.3390/ijms23020786. PMID: 35054972; PMCID: PMC8775991.

[96] Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365:1415-1428.

[97] Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic syndrome and insulin resistance: Underlying causes and modification by exercise training. *Compr Physiol.* 2013;3:1-58.

[98] Lau DC, Dhillon B, Yan H, et al. Adipokines: Molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;288: H2031-2041.

[99] Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res.* 2005;46:2347-2355.

[100] Bao P, Liu G, Wei Y. Association between IL-6 and related risk factors of metabolic syndrome and cardiovascular disease in young rats. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:13491-13499.

[101] Alessi MC, Juhan-Vague I. PAI-1 and the metabolic syndrome: links, causes, and consequences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:2200-2207

[102] Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med.* 2018 Jul;24(7):908-922. doi: 10.1038/s41591-018-0104-9. Epub 2018 Jul 2. PMID: 29967350; PMCID: PMC6553468.

[103] 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.* 2016;64(1):73-84. doi:10.1002/hep.28431

[104] Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA.* 2020 Mar 24;323(12):1175-1183. doi: 10.1001/jama.2020.2298. Erratum in: *JAMA.* 2020 Apr 28;323(16):1619. PMID: 32207804.

[105] Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology.* 2018;67(1):123-133.

[106] Liang, Wen & Menke, Aswin & Driessen, Ann & Koek, Ger & Lindeman, Jan & Stoop, Reinout & Havekes, Louis & Kleemann, Robert & van den Hoek, Anita. (2014). Establishment of a General NAFLD Scoring System for Rodent

Models and Comparison to Human Liver Pathology. *PloS one*. 9. e115922. 10.1371/journal.pone.0115922.

[107] Lindenmeyer CC & McCullough AJ The natural history of nonalcoholic fatty liver disease—an evolving view. *Clin. Liver Dis* 22, 11–21 (2018).

[108] Singh S et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin. Gastroenterol. Hepatol* 13, 643–654.e1–9 (2015).

[109] Ferrarese A, Battistella S, Germani G, Russo FP, Senzolo M, Gambato M, Vitale A, Cillo U, Burra P. Nash Up, Virus Down: How the Waiting List Is Changing for Liver Transplantation: A Single Center Experience from Italy. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Feb 14;58(2):290. doi: 10.3390/medicina58020290. PMID: 35208613; PMCID: PMC8874675.

[110] Nouredin M, Vipani A, Bresee C, Todo T, Kim IK, Alkhouri N, Setiawan VW, Tran T, Ayoub WS, Lu SC, Klein AS, Sundaram V, Nissen NN. NASH Leading Cause of Liver Transplant in Women: Updated Analysis of Indications For Liver Transplant and Ethnic and Gender Variances. *Am J Gastroenterol*. 2018 Nov;113(11):1649-1659. doi: 10.1038/s41395-018-0088-6. Epub 2018 Jun 8. PMID: 29880964; PMCID: PMC9083888

[111] Peverill, W.; Powell, L.W.; Skoien, R. Evolving Concepts in the Pathogenesis of NASH: Beyond Steatosis and Inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* **2014**, *15*, 8591-8638. <https://doi.org/10.3390/ijms15058591>

[112] Bazick J et al. Clinical model for NASH and advanced fibrosis in adult patients with diabetes and NAFLD: guidelines for referral in NAFLD. *Diabetes Care* 38, 1347–1355 (2015).

[113] Sorrentino P et al. Predicting fibrosis worsening in obese patients with NASH through parenchymal fibronectin, HOMA-IR, and hypertension. *Am. J. Gastroenterol* 105, 336–344 (2010)

[114] Pelusi S et al. Renin–angiotensin system inhibitors, type 2 diabetes and fibrosis progression: an observational study in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 11, e0163069 (2016).

[115] Lomonaco R et al. Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 55, 1389–1397 (2012)

[116] Vilar-Gomez E et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 149, 367–378.e5 (2015).

[117] Elkrief L, Chouinard P, Bendersky N, Hajage D, Larroque B, Babany G, Kutala B, Francoz C, Boyer N, Moreau R, Durand F, Marcellin P, Rautou PE, Valla D. Diabetes mellitus is an independent prognostic factor for major liver-related

outcomes in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2014 Sep;60(3):823-31. doi: 10.1002/hep.27228. Epub 2014 Jul 29. PMID: 24841704.

[118] Gairing SJ, Schleicher EM, Labenz C. Diabetes mellitus - risk factor and potential future target for hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis? *Metab Brain Dis*. 2023 Jun;38(5):1691-1700. doi: 10.1007/s11011-022-01068-4. Epub 2022 Aug 24. PMID: 36001211; PMCID: PMC10185646.

[119] Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, Liang S, Zhang W, Guan Y, Shen D, Peng Y, Zhang D, Jie Z, Wu W, Qin Y, Xue W, Li J, Han L, Lu D, Wu P, Dai Y, Sun X, Li Z, Tang A, Zhong S, Li X, Chen W, Xu R, Wang M, Feng Q, Gong M, Yu J, Zhang Y, Zhang M, Hansen T, Sanchez G, Raes J, Falony G, Okuda S, Almeida M, LeChatelier E, Renault P, Pons N, Batto J-M, Zhang Z, Chen H, Yang R, Zheng W, Li S, Yang H, Wang J, Ehrlich SD, Nielsen R, Pedersen O, Kristiansen K, Wang J (2012) A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 490:55–60

[120] Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Gonzalez-Gonzalez JA, Maldonado-Garza H. Liver cirrhosis and diabetes: risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J Gastroenterol*. 2009 Jan 21;15(3):280-8. doi: 10.3748/wjg.15.280. PMID: 19140227; PMCID: PMC2653324.

[121] Berzigotti A, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Morillas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS, Groszmann RJ; Portal Hypertension Collaborative Group. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2011 Aug;54(2):555-61. doi: 10.1002/hep.24418. Epub 2011 Jun 26. PMID: 21567436; PMCID: PMC3144991.

[122] Etogo-Asse FE, Vincent RP, Hughes SA, et al. High density lipoprotein in patients with liver failure; relation to sepsis, adrenal function and outcome of illness. *Liver Int*2012; 32: 128–136.

[123] Pirillo A, Catapano AL and Norata GD. HDL in infectious diseases and sepsis. *Handb Exp Pharmacol* 2015; 224: 483–508. 2014/12/20

[124] Trieb M, Rainer F, Stadlbauer V, Douschan P, Horvath A, Binder L, Trakaki A, Knuplez E, Scharnagl H, Stojakovic T, Heinemann Á, Mandorfer M, Paternostro R, Reiberger T, Pitarch C, Amorós A, Gerbes A, Caraceni P, Alessandria C, Moreau R, Clària J, Marsche G, Stauber RE. HDL-related biomarkers are robust predictors of survival in patients with chronic liver failure. *J Hepatol*. 2020 Jul;73(1):113-120. doi: 10.1016/j.jhep.2020.01.026. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32061870.

[125] Wang Y, Shen W, Huang F, Yu C, Xi L, Gao J, Yin M, Liu X, Lin J, Liu L, Zhang H, Zhu J, Hong Y. HDL-C levels added to the MELD score improves 30-day mortality prediction in Asian patients with cirrhosis. *J Int Med Res*. 2022 Jul;50(7):3000605221109385. doi: 10.1177/03000605221109385. PMID: 35836382; PMCID: PMC9290124.

[126] Henriksen JH, Moller S. Liver cirrhosis and arterial hypertension. *World J Gastroenterol.* 2006 Feb 7;12(5):678-85. doi: 10.3748/wjg.v12.i5.678. PMID: 16521178; PMCID: PMC4066115.