

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

U.O.S.D. di Diabetologia dell'AULSS 6 Euganea

Direttore: Prof.ssa Annunziata Lapolla

TESI DI LAUREA

***Follow-up della NAFLD in una popolazione affetta da  
diabete di tipo 2 e obesità***

**Relatore:** Prof.ssa Annunziata Lapolla

**Correlatore:** Dott.ssa Maria Grazia Dalfrà

**Laureando**

Matteo Gaiofatto

Matricola 1167882

ANNO ACCADEMICO 2022/2023



# INDICE

<b>ABSTRACT</b> .....	1
<b>RIASSUNTO</b> .....	3
<b>INTRODUZIONE</b> .....	5
<b>1. EPATOPATIA METABOLICA</b> .....	5
<b>1.1 Definizione</b> .....	5
<b>1.2 Epidemiologia</b> .....	8
<b>1.3 Eziologia e Fisiopatologia</b> .....	9
<b>1.4 Istologia</b> .....	17
<b>1.5 Clinica</b> .....	18
<b>1.6 Diagnosi</b> .....	19
<b>1.7 Trattamento</b> .....	24
<b>2. DIABETE MELLITO DI TIPO 2</b> .....	28
<b>2.1 Introduzione e classificazione</b> .....	28
<b>2.2 Epidemiologia</b> .....	29
<b>2.3 Fisiopatologia</b> .....	31
<b>2.4 Diagnosi</b> .....	36
<b>2.5 Complicanze</b> .....	37
<b>2.6 Trattamento</b> .....	43
<b>3. OBESITÀ</b> .....	44
<b>3.1 Definizione</b> .....	44
<b>3.2 Classificazione</b> .....	45
<b>3.3 Epidemiologia</b> .....	45
<b>3.4 Fisiopatologia</b> .....	46
<b>3.5 Complicanze</b> .....	47
<b>4. INTERCONNESSIONE TRA DIABETE, EPATOPATIA E OBESITÀ</b> .....	50
<b>4.1 Diabete in pazienti epatopatici</b> .....	51
<b>4.2 Epatopatia in pazienti diabetici</b> .....	53
<b>SCOPO</b> .....	55
<b>MATERIALI E METODI</b> .....	55
<b>RISULTATI</b> .....	58
<b>DISCUSSIONE</b> .....	67
<b>CONCLUSIONI</b> .....	73



## ABSTRACT

**Background and aims:** The Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) has a worldwide prevalence of approximately 25% and is constantly growing. NAFLD is closely related to insulin resistance, therefore it often correlates with type 2 diabetes mellitus, with whom it shares many complications.

The aim of our study is to evaluate the frequency of NAFLD and its evolution, after at least one year, investigated by Fibroscan, in subjects aged 70 years or less, affected by type 2 diabetes mellitus and obese or with metabolic syndrome.

**Methods:** 228 patients followed by the UOSD of Diabetology of AULSS6 Euganea responding to the parameter "liver disease" have been selected, excluding alcoholic, exotoxic or viral causes. 99 patients underwent Fibroscan evaluation. After 12-18 months, 37 patients repeated Fibroscan, 34 of them were pathological at a first evaluation. We collected patients' data concerning sex, age, duration of diabetic disease, height, weight, abdominal circumference, BMI, blood pressure, the presence/absence of chronic complications: retinopathy, nephropathy (micro and macro albuminuria), peripheral and autonomic neuropathy, diabetic foot, CHD and hypertension, TSA, stroke and peripheral vascular disease. Blood count, blood glucose, HbA1c, lipid profile, transaminases, creatinine, glomerular filtration MDRD, microalbuminuria (ACR) have also been considered. Eventually, data relating diabetic therapy have been collected. FIB-4, FLI, AST/ALT have been calculated to select patient for Fibroscan evaluation. Cut-off to define liver fibrosis was  $\geq 7$  kPa. Data have been collected and sorted on Excel and processed with the SPSS IBM 26. Parametric data have been analyzed with Student's t-test; nonparametric data have been analyzed with the  $\chi^2$  test. A  $p \leq 0,05$  has been considered significant.

**Results:** among 228 patients, 72 were man and 156 were women. BMI was  $32,1 \pm 5,5$  kg/m<sup>2</sup> and waist circumference was  $108,6 \pm 13,8$  cm. These data highlight an obese population. Hb1Ac and glycemia were indicative of T2DM. ACR levels showed microalbuminuria. AST, ALT and GGT had high mean values. FIB-4 probably indicated fibrosis, FLI probably indicated steatosis. 99 patients

underwent a first evaluation with Fibroscan: 23 females and 76 males. The mean values of BMI and waist circumference were higher than the previous group. The indicator of liver steatosis was increased: FLI was  $84,16 \pm 16,33$ . Fibroscan was  $11,9 \pm 10,7$  kPa. Patients were divided into 2 groups based on the result of Fibroscan: normal (FN) or pathological (FP). Statistically significant differences have been observed in BMI (FN:  $30,9 \pm 4,3$  kg/m<sup>2</sup>, FP:  $33,7 \pm 5,2$  kg/m<sup>2</sup>,  $p=0,012$ ), total cholesterol (FN:  $180,6 \pm 35,9$  mg/dl, FP:  $162,7 \pm 33,6$  mg/dl,  $p=0,022$ ), GFR (FN:  $75,90 \pm 13,56$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, FP:  $102,04 \pm 12,61$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>,  $p<0,001$ ), Fibroscan (FN:  $5,3 \pm 1,2$  kPa, FP:  $15,4 \pm 11,8$  kPa,  $p<0,001$ ). Among microvascular complications autonomic neuropathy and microalbuminuria were more frequent in FP, while among macrovascular complications TSA is statistically significantly more frequent in FP than in FN. Regarding drugs, GLP1-ra have been taken by 24,1% FN and 53,7% FP,  $p=0,014$ . 37 patients had a second evaluation with Fibroscan: 3 were FN, which remained so after the control and 34 were FP: 9 of them obtained a normal value at the control, 5 had an improvement in fibrosis, although not reaching a normal value, while the remaining 20 had no significant changes or got worse. Among 9 FN, 5 took GLP1-ra and 8 lost weight. Fibroscan showed a statistically significant improvement ( $p=0,007$ ).

**Conclusions:** NAFLD is very frequent among obese T2DM patients (about 70% of those who underwent Fibroscan). NAFLD exposes patients with diabetes to an increase in micro and macrovascular complications. Diet and weight loss are the first-line therapy for NAFLD, however the use of GLP1-ra has also been shown to lead to improvements in NAFLD. The identification and follow up with Fibroscan of patients with NAFLD allow to reduce the development of advanced liver disease (cirrhosis and HCC) and the onset of chronic complications.

## RIASSUNTO

**Presupposti e scopo:** La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) ha una prevalenza mondiale del 25% circa ed è in costante crescita. Essa è spesso presente nei pazienti con T2DM, con cui condivide molte complicanze.

Lo scopo del nostro studio è valutare la frequenza e l'evoluzione della NAFLD, dopo almeno un anno, indagata da Fibroscan, in soggetti di età pari o inferiore a 70 anni, affetti da diabete mellito di tipo 2 e obesi o con sindrome metabolica.

**Metodi:** sono stati selezionati 228 pazienti seguiti dall'UOSD di Diabetologia dell'AULSS6 Euganea rispondenti al parametro "patologie epatiche", escludendo cause alcoliche, esotossiche o virali. 99 pazienti sono stati sottoposti a valutazione con il Fibroscan. 37 pazienti hanno poi ripetuto il Fibroscan dopo 12-18 mesi, 34 dei quali erano patologici alla prima valutazione. Sono stati raccolti i dati relativi a sesso, età, durata della malattia diabetica, altezza, peso, circonferenza addominale, BMI, pressione arteriosa, presenza/assenza di complicanze croniche: retinopatia, nefropatia (micro e macroalbuminuria), neuropatia autonoma e periferica, piede diabetico, CHD e ipertensione, TSA, ictus e malattia vascolare periferica. Sono stati considerati anche emocromo, glicemia, HbA1c, profilo lipidico, transaminasi, creatinina, filtrazione glomerulare MDRD, microalbuminuria (ACR). Infine, sono stati raccolti i dati relativi alla terapia del diabete. FIB-4, FLI, AST/ALT sono stati calcolati per selezionare i pazienti da sottoporre a valutazione con Fibroscan. Il *cut-off* per definire la fibrosi epatica è stato  $\geq 7$  kPa. I dati sono stati raccolti e ordinati su Excel ed elaborati con SPSS IBM 26; I dati parametrici sono stati analizzati con il test t di Student; i dati non parametrici sono stati analizzati con il test  $\chi^2$ . Una  $p \leq 0,05$  è stata considerata significativa.

**Risultati:** su 228 pazienti, 72 erano maschi e 156 erano femmine. Il BMI è risultato di  $32,1 \pm 5,5$  kg/m<sup>2</sup> e la circonferenza della vita  $108,6 \pm 13,8$  cm. Questi dati hanno evidenziato una popolazione obesa. Hb1Ac e glicemia sono risultati indicativi di T2DM. I livelli di ACR sono risultati indicativi di microalbuminuria. AST, ALT e GGT avevano valori medi elevati. FIB-4 indicava probabile fibrosi, FLI indicava probabile steatosi. 99 pazienti sono stati sottoposti a una prima

valutazione con Fibroscan: 23 femmine e 76 maschi. I valori medi di BMI e circonferenza vita sono risultati più alti rispetto al gruppo precedente. L'indicatore di steatosi epatica era aumentato: il FLI è risultato  $84,16 \pm 16,33$ . Il Fibroscan è risultato  $11,9 \pm 10,7$  kPa. I pazienti sono stati divisi in 2 gruppi in base al risultato del Fibroscan: normale (FN) o patologico (FP). Differenze statisticamente significative sono state osservate in BMI (FN:  $30,9 \pm 4,3$  kg/m<sup>2</sup>, FP:  $33,7 \pm 5,2$  kg/m<sup>2</sup>, p=0,012), colesterolo totale (FN:  $180,6 \pm 35,9$  mg/dl, FP:  $162,7 \pm 33,6$  mg/dl, p=0,022), GFR (FN:  $75,90 \pm 13,56$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, FP:  $102,04 \pm 12,61$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, p<0,001), Fibroscan (FN:  $5,3 \pm 1,2$  kPa, FP:  $15,4 \pm 11,8$  kPa, p<0,001). Tra le complicanze microvascolari la neuropatia autonoma e la microalbuminuria sono state più frequenti in FP, mentre tra le complicanze macrovascolari TSA è stata più frequente in FP che in FN in modo statisticamente significativo. Per quanto riguarda i farmaci, GLP1-ra è stato assunto dal 24,1% di FN e dal 53,7% di FP, p=0,014. 37 pazienti hanno effettuato una seconda valutazione con Fibroscan: 3 erano FN, che sono rimasti tali dopo il controllo e 34 erano FP: 9 di loro hanno ottenuto un valore normale al controllo, 5 hanno avuto un miglioramento della fibrosi, pur non raggiungendo un valore normale, mentre i restanti 20 non hanno avuto cambiamenti significativi o sono peggiorati. Tra i 9 FN, 5 prendono GLP1-ra e 8 hanno perso peso. Il Fibroscan ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo (p=0,007).

**Conclusioni:** la NAFLD è presente in circa il 70% dei pazienti con T2DM e obesi sottoposti a Fibroscan. La NAFLD espone i pazienti con diabete ad un aumento nello sviluppo delle complicanze micro e macrovascolari. La dieta e la perdita di peso sono la terapia di prima linea per la NAFLD; tuttavia, è stato anche dimostrato che l'uso di GLP1-ra porta a miglioramenti nella NAFLD. L'identificazione e il *follow-up* con Fibroscan dei pazienti con NAFLD consentono di ridurre lo sviluppo di epatopatie avanzate (cirrosi e HCC) e l'insorgenza di complicanze croniche.



## INTRODUZIONE

### 1. EPATOPATIA METABOLICA

#### 1.1 Definizione

La steatosi epatica (*Fatty Liver Disease*, FLD) presenta una prevalenza mondiale di circa il 25% ed è in continua crescita [1]. La FLD viene suddivisa in due forme, a seconda della storia di consumo di alcol:

- Malattia epatica alcolica (ALD, *Alcohol-associated Liver Disease*)
- Malattia epatica non alcolica (NAFLD, *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*)

In realtà la distinzione non è così netta, dal momento che nei pazienti può sussistere la compresenza di un consumo moderato di alcol (la cui quantificazione precisa non è semplice da definire) associato ad uno squilibrio metabolico, rendendo complicato classificare in modo univoco il paziente in una delle due categorie precedenti [2].

Il termine NAFLD racchiude uno spettro di alterazioni epatiche, rilevabili mediante analisi istologica o esami di *imaging*, caratterizzate da un eccessivo accumulo di cellule adipose all'interno degli epatociti, in assenza di consumo alcolico significativo (il *cut-off* di alcol per la definizione di NAFLD è di 20 g/die nella donna, 30 g/die nell'uomo, corrispondenti rispettivamente a 2 o 3 drink/die), di altre cause note di epatopatia e di uso cronico di farmaci steatogeni [3] [4].

La definizione di NAFLD prevede la soddisfazione di uno dei criteri seguenti:

- 1) analisi istologica che dimostra un coinvolgimento epatocitario >5%;
- 2) spettroscopia di risonanza magnetica protonica (H-MRS) o la risonanza magnetica quantitativa selettiva grasso/acqua (MRI) che indichi che la densità protonica della frazione di grasso (la quale fornisce una stima approssimativa della frazione volumetrica di grasso nel fegato) sia > 5,6% [5].

La NAFLD può essere suddivisa in due sottogruppi: NAFL (fegato grasso non alcolico) o, semplicemente, steatosi e NASH (steatoepatite non alcolica). La NAFL è definita come la presenza di steatosi epatica senza evidenza di danno epatocellulare sotto forma di rigonfiamento degli epatociti. La NASH è definita come la presenza di steatosi epatica e infiammazione con danno epatocitario

(*ballooning*), ialinosi e infiltrato infiammatorio misto (linfociti e neutrofili) nelle aree perivenulari, con o senza fibrosi. È importante notare che la NAFLD è uno spettro, con NAFL che è la forma più lieve, mentre la NASH e la cirrosi sono le fasi più avanzate. [6].

La suddivisione nelle due sottocategorie di NAFL e NASH rende conto anche di una differente prognosi delle stesse: la steatosi semplice possiede un rischio trascurabile di progressione in cirrosi e l'aspettativa di vita di questi pazienti è assimilabile a quella della popolazione generale; al contrario, la NASH riduce notevolmente la sopravvivenza dei soggetti affetti in quanto ha una possibile evoluzione in fibrosi, cirrosi e relative complicanze, incluso l'epatocarcinoma (HCC) (Fig. 1), e ad essa si associano elevati rischi cardiovascolari. È tuttavia emerso da studi recenti che il predittore di mortalità globale è la fibrosi avanzata (come diagnosticato dal NAS score), non la presenza di NASH. [3] [7]

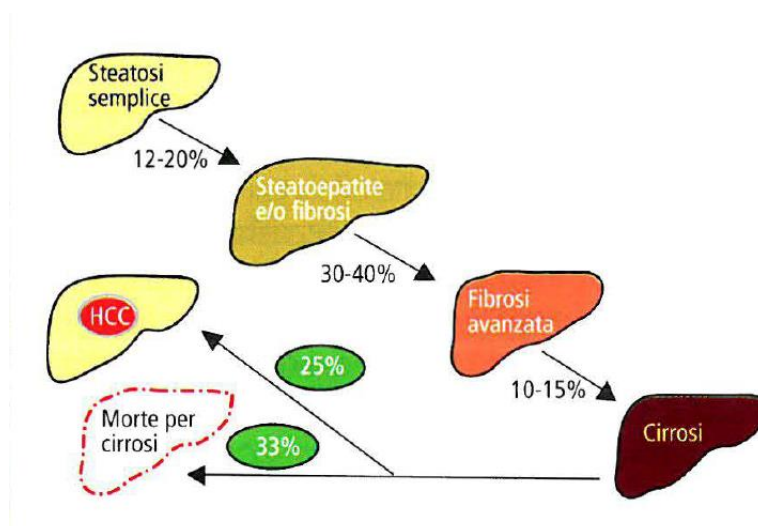


Fig. 1. Storia naturale della NAFLD [3]. Abbreviazioni: HCC, carcinoma epatocellulare.

Storicamente il termine NAFLD è stato coniato nel 1980 da Ludwig e colleghi, e fu da loro utilizzato per descrivere la steatosi epatica che si manifesta in assenza di una significativa assunzione di alcol. Da allora la nomenclatura e i criteri per la diagnosi non sono più stati né rivisti né aggiornati. [8] [9]

Nel corso degli anni, complici i progressi tecnologici e della conoscenze in tale ambito, si è reso necessario aggiornare la terminologia, dal momento che NAFLD è un termine "esclusivo", ovvero pone diagnosi escludendo l'assunzione di alcol e, inoltre, non rende conto adeguatamente del fatto che la patologia in questione

rappresenta la manifestazione epatica di un disordine metabolico sistemico; a tal proposito nel 2020 una *consensus* internazionale, composta da numerosi esperti, si è riunita al fine di elaborare una nuova definizione, ponendo attenzione ai seguenti aspetti:

- 1) elaborare una diagnosi di inclusione, visti i progressi nella conoscenza della fisiopatologia, ma anche perché può coesistere con altre malattie epatiche;
- 2) eliminare il riferimento all'alcol, sia per l'impossibilità nell'individuare un cut-off di sicurezza, sia per la difficoltà nel rilevarne la quantità effettiva assunta dal paziente, nonché per il fatto che la NAFLD è un'entità indipendente dal consumo di alcol;
- 3) prendere in considerazione l'ampia variabilità della patologia e l'importanza della fibrosi come indicatore prognostico. Si dovrebbero stadiare le disfunzioni relative alla steatosi in base al grado di fibrosi, similmente a quanto accade per le altre epatopatie croniche [5];
- 4) considerando la natura multifattoriale della steatosi epatica, si evince che non possa essere studiata e trattata con approccio "one size".

Tenendo conto di tutti questi aspetti è stato elaborato il termine MAFLD (*Metabolic Associated Fatty Liver Disease*) che si accorda più adeguatamente con le alterazioni metaboliche tipiche di tale patologia. Pertanto, i criteri "positivi" per definire la MAFLD (Fig. 2) sono:

Steatosi epatica >5%, in aggiunta a una delle seguenti condizioni:

- 1) Diabete Mellito di Tipo 2;
- 2) Sovrappeso/obesità;
- 3) Sindrome metabolica.

La differenza più significativa tra NAFLD e la diagnosi di MAFLD, tuttavia, non è il riconoscimento formale delle vie metaboliche disregolatorie nello sviluppo della malattia ma, piuttosto, la rimozione dell'esclusione della malattia epatica concomitante per porre la diagnosi [8] [10].

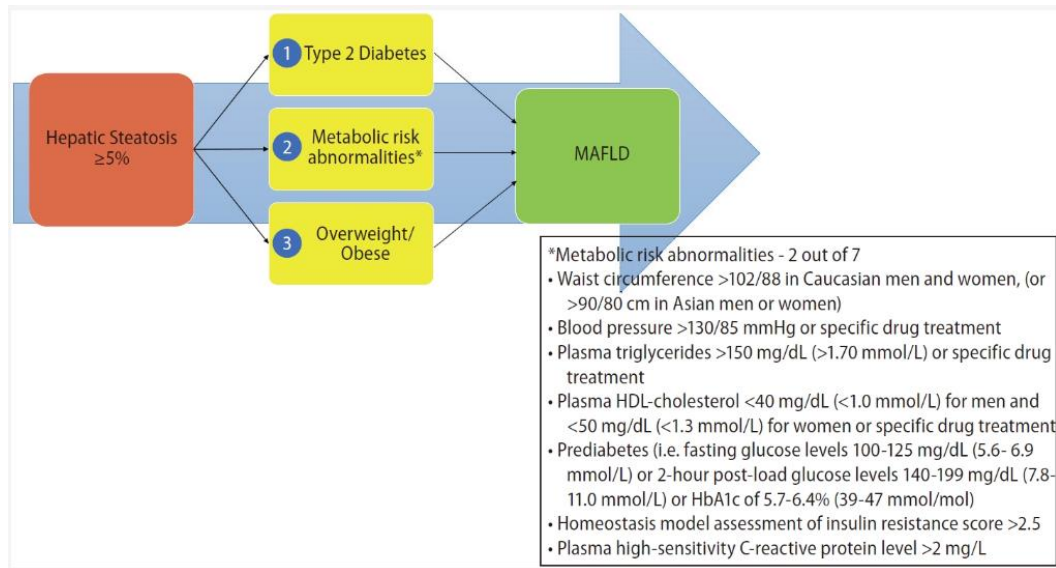


Fig. 2. Criteri diagnostici della MAFLD [10].

## 1.2 Epidemiologia

L'incidenza della steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è in rapido aumento, soprattutto nei paesi occidentali [11].

Un problema per valutare l'epidemiologia della NAFLD è la mancanza di un biomarcatore specifico potente e semplice da applicare sulla popolazione in larga scala [1], per questo l'ecografia è la metodica di *imaging* più comunemente utilizzata per identificare la steatosi epatica [12].

La prevalenza globale della NAFLD è 25,24% con grandi differenze a seconda dell'area geografica considerata. I più alti tassi di prevalenza (per lo più basata su ecografie) si sono riscontrati in Medio Oriente e nel Sud America (circa 30%) [1]. Tuttavia, una recente metanalisi del 2022, stima che la prevalenza complessiva della NAFLD sia 32,4%, con valori significativamente maggiori per gli uomini rispetto alle donne. Se suddivisa per aree geografiche la prevalenza della NAFLD è risultata essere 31,6% in Asia, 32,6% in Europa, 47,8% in Africa. Tali valori sono risultati essere più elevati perché sono stati presi in considerazione studi effettuati solo con metodiche di *imaging*, le quali forniscono dei risultati più elevati in termini di prevalenza, rispetto all'utilizzo dei marcatori sierici [1].

In Asia si sono riscontrati i valori maggiori di “*lean NAFLD*” o “NAFLD non obesa”, circa il 10% dei soggetti con NAFLD; questo indica una certa propensione della popolazione asiatica a sviluppare condizioni cliniche legate alla

sindrome metabolica con parametri antropometrici considerati sub soglia per definire l'obesità. In un *follow-up* italiano di più di 8,6 anni, basato su sudi ecografici, si è riscontrata una prevalenza di 18,5 casi su 1000 persone all'anno [1].

L'incidenza globale della NAFLD è stata stimata essere di 46,9 casi su 1000 persone all'anno (IC 95%: 36,4–57,5) con valori più che doppi per quanto riguarda gli uomini rispetto alle donne. L'aumento della prevalenza più marcato si sta riscontrando nei paesi asiatici in via di sviluppo, in linea con il cambiamento dello stile di vita correlato allo sviluppo [1] [12].

### **1.3 Eziologia e Fisiopatologia**

La NAFLD è una patologia multifattoriale, determinata sia da fattori ambientali che genetici e questi stessi fattori ne determinano anche la progressione [3].

Nel 1998 Day e James proposero un modello patogenetico a due fattori (“*Two hits model*”). Il “primo *hit*” è causato da sedentarietà, dieta con elevato contenuto di grassi, obesità e insulino-resistenza; tutto ciò favorisce l'accumulo di trigliceridi nel citoplasma degli epatociti, nonché una ridotta escrezione di questi, determinando lo sviluppo di steatosi. Tali alterazioni rendono il fegato vulnerabile al “secondo *hit*”, (che comprende anche processi attivati dall'obesità e dall'insulino-resistenza, fattori del “primo *hit*”) il quale attiva la cascata infiammatoria determinando lesioni epatocellulari e NASH [7] [13].

Tuttavia, il “*two hits model*” è considerato troppo semplicistico per descrivere adeguatamente il complesso meccanismo di sviluppo e di progressione di NAFLD. Quindi, una “*multiple-hit hypothesis*” ha sostituito la precedente teoria (Fig. 3) [7].

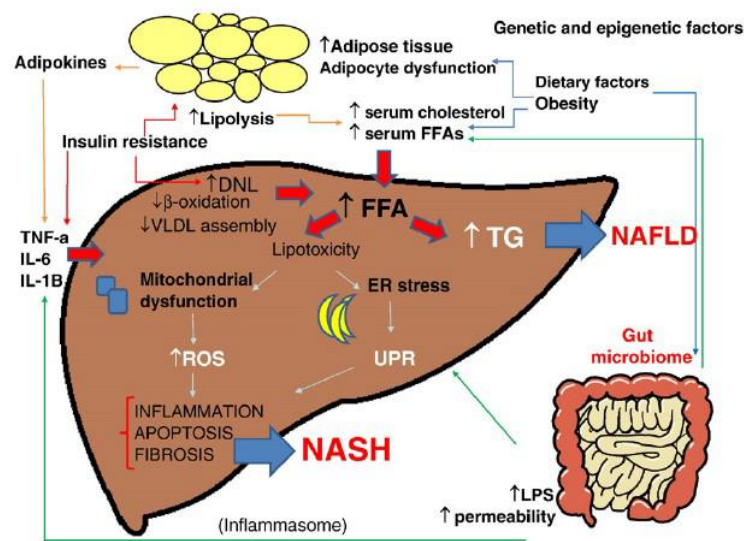


Fig. 3. “Multiple hit hypothesis” per lo sviluppo di NAFLD [7]. Abbreviazioni: FFAs, free fatty acids; DNL, de novo lipogenesis; VLDL, very low density lipoproteins; CH, colesterolo; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor alpha; IL-6, interleukin 6; TG, triglycerides; ROS, reactive oxygen species; ER, endoplasmic reticulum; UPR, unfolded protein response; LPS, lipopolysaccharide; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; NASH, non-alcoholic steatohepatitis.

Poste queste condizioni, non è ancora chiaro come i pazienti con steatosi sviluppino l'infiammazione, lasciando un interrogativo nella comprensione di come si manifesti esattamente la NASH. Tuttavia, gli scienziati sono riusciti a svelare diversi processi patologici nella NAFLD, che sembrano mostrare sorprendenti somiglianze con i processi patologici descritti nell'aterosclerosi. Inoltre, ci sono sempre più prove che collegano diversi organi metabolici allo sviluppo della NAFLD, sottolineando la presenza di un *crossstalk* metabolico alla base della NAFLD [14].

### 1) Ruolo dei disturbi intraepatici nella NAFLD

Il fegato detiene un ruolo chiave nella regolazione del metabolismo dell'intero organismo, e per effettuare questo, prevede l'interazione tra le diverse cellule epatiche quali epatociti, cellule di Kupffer, cellule stellate e cellule endoteliali sinusoidali del fegato. Nella NAFLD tutte queste cellule sono intaccate da processi patologici determinando un danno epatico globale [14].

### a) Lipotossicità e Glucotossicità

La scarsa attività fisica, unitamente all'aumentato introito di grassi, determina lipotossicità, la quale è definita come eccessiva generazione di lipidi citosolici (principalmente trigliceridi e acidi grassi liberi, FFA) i quali hanno effetti avversi sulle vie metaboliche della cellula. Normalmente i trigliceridi e i FFA sono immagazzinati nel tessuto adiposo e possono essere impiegati come fonte di energia. Nell'obesità, invece, viene superata la capacità di immagazzinamento del tessuto adiposo, e l'eccesso di FFA porta al loro accumulo e danno cellulare in altri organi [14].

Vari studi hanno dimostrato che, oltre a indurre l'apoptosi, l'afflusso di acidi grassi liberi negli epatociti influenza anche la funzione di enzimi chiave e di recettori nucleari. Si hanno i seguenti cambiamenti:

- a) I livelli di acetil-coenzima-A carbossilasi 1 (enzima chiave del metabolismo degli acidi grassi) diminuiscono negli stadi avanzati di NASH rispetto alla steatosi.
- b) Il recettore X del fegato (LXR), coinvolto nella regolazione del metabolismo del colesterolo, acidi grassi e glucosio è correlato con infiammazione intraepatica e fibrosi in pazienti con NAFLD, ma anche con lo sviluppo dell'aterosclerosi.
- c) Riduzione dei livelli di lipoproteine ad alta densità HDL, aumento dei livelli di colesterolo totale plasmatico, lipoproteine a bassa densità LDL e particelle di proteine a densità molto bassa. Nelle malattie associate a obesità, livelli elevati di colesterolo correlano a infiammazione epatica e aterosclerosi [14].

L'aumento di *intake* di zuccheri nella dieta causa la glucotossicità con conseguente iperglicemia, la quale può causare effetti epatotossici, aumentando così la steatosi [15]. Ad esempio, è stato dimostrato che un'elevata assunzione di carboidrati gioca un ruolo nella lipogenesi *de novo* e nella steatosi epatica, e che l'assunzione di un alto contenuto di fruttosio è correlato alla gravità della fibrosi nei pazienti con NAFLD [15] [16]. Inoltre, l'assunzione di carboidrati si associa alla progressione dell'aterosclerosi coronarica. Anche i prodotti glucotossici e lipotossici, inclusi acidi grassi

liberi, colesterolo e ceramidi, tra gli altri, sono coinvolti nell'attivazione delle risposte allo stress cellulare con conseguente rilascio di ROS [17].

Nel complesso, queste evidenze mostrano che i lipidi sono l'elemento centrale dello sviluppo della NAFLD. Inoltre, poiché questi processi mostrano sorprendenti somiglianze con i disturbi presenti nell'aterosclerosi, la lipotossicità è una condizione che collega la NAFLD all'aterosclerosi [14].

#### **b) Stress ossidativo e disfunzione mitocondriale**

La risposta lipotossica comporta la generazione di stress ossidativo, uno stato durante il quale vi è uno squilibrio tra la generazione di ROS (*Reactive Oxygen Species*), da un lato, e l'incapacità dei meccanismi antiossidanti di rendere meno tossici questi intermedi ossigenati [18]. Di conseguenza, vengono generati radicali liberi, perossidi e prodotti correlati che reagiscono con componenti biologici quali proteine, DNA, ma anche lipidi. La NAFLD comporta maggiore quantità di lipidi, ciò determina maggiori quantità di prodotti di perossidazione lipidica nel fegato e questi contribuiscono alla transizione verso stadi più gravi di NAFLD. Inoltre, le lipoproteine a bassa densità ossidate (oxLDL) sono particolarmente coinvolte nelle risposte infiammatorie e fibrotiche nel fegato. I ROS mediano lo stress del reticolo endoplasmatico, causando così la formazione di proteine mal ripiegate, che è un fattore critico nella NAFLD [19] così come nella progressione dell'aterosclerosi [14].

I mitocondri hanno un ruolo chiave nel consumo di ossigeno e nella produzione di ROS. La presenza di sostanze lipotossiche (dovute alla NAFLD) che agiscono sui mitocondri favorisce lo stress tramite l'alterazione di enzimi e recettori mitocondriali [14] [20].

#### **c) Infiammazione epatica e fibrosi**

Un processo fisiopatologico essenziale durante la NAFLD, che unisce anche la risposta lipotossica con la generazione di stress ossidativo, è la presenza di infiammazione epatica, la quale può progredire in fibrosi epatica [14]. Contrariamente all'assorbimento di LDL non modificate, si è visto che l'assorbimento di oxLDL contribuisce alla formazione di cellule schiumose, indotte dal colesterolo, e all'infiammazione metabolica nella NASH, ma anche



nel contesto dell'aterosclerosi [21] [22]. Inoltre, l'accumulo di lipidi ossidati nel compartimento lisosomiale dei macrofagi attiva cascate infiammatorie tra cui complessi di inflammasoma e apoptosi [14]. Recenti studi mostrano che l'inibizione specifica di NLRP3 inverte l'infiammazione epatica e la fibrosi, ma riduce anche lo sviluppo di lesioni aterosclerotiche [23] [24]. Inoltre, l'attivazione degli inflammasomi mediata dal colesterolo riduce l'efflusso di questo ai macrofagi epatici, alterando così la regolazione del metabolismo degli acidi biliari. Oltre al colesterolo, anche altri lipidi come i fosfolipidi e gli acidi grassi, possono innescare l'infiammazione attraverso un'ampia varietà di processi sottostanti [22]. Mentre i macrofagi svolgono un ruolo chiave nella risposta infiammatoria, le cellule stellate epatiche sono i principali driver della risposta fibrotica. Dopo un danno, le cellule stellate vengono attivate, secernendo così collageni e proteine della matrice che portano alla generazione di tessuto cicatriziale o fibrosi [25]. La presenza di elevati livelli di acidi grassi induce un aumento della proteina CCL20 che attiva le cellule stellate le quali, a loro volta, producono la chemochina CCL5 che favorisce lo sviluppo di steatosi e risposte pro-infiammatorie in epatociti precedentemente sani, oltre che il rimodellamento in senso pro-aterogenico [14] [26].

## **2) Crosstalk metabolico nella NAFLD**

Come accennato in precedenza, il tessuto adiposo ha la capacità di immagazzinare lipidi, tuttavia, esso è noto anche come un organo "secretorio", il quale rilascia FFA, adipochine e adipocitochine che influenzano altri organi [14].

I lipidi possono indurre il rilascio di adipocitochine tra cui  $TNF\alpha$ , IL-6, IL-18 e ANGPTL dal tessuto adiposo, le quali portano a risposte infiammatorie in organi metabolici come il fegato e in cellule immunitarie circolanti, contribuendo a uno stato di infiammazione cronica [27] e allo sviluppo di aterosclerosi [28].

Oltre a modulare l'infiammazione, l'aumento del rilascio di acidi grassi liberi ostacola anche il ruolo anti-lipolitico dell'insulina, aggravando la resistenza all'insulina [29].

Un altro organo extraepatico che è stato collegato allo sviluppo della NAFLD è la tiroide. Essendo un organo endocrino, la tiroide secreta ormoni che hanno un

ruolo nella regolazione dell'omeostasi energetica, compreso il metabolismo del colesterolo e degli acidi grassi. Nello specifico, l'ipotiroidismo è caratterizzato da un aumento dei livelli sierici di LDL e HDL e da una riduzione dei livelli di trigliceridi. Oltre a influenzare indirettamente il metabolismo lipidico epatico, modulando i livelli lipidici circolanti, gli ormoni tiroidei influenzano anche direttamente il metabolismo lipidico epatico, principalmente attraverso la presenza di recettori epatici dell'ormone tiroideo (THR). Sono in corso studi sull'utilizzo di analoghi di ormoni tiroidei per il trattamento della NAFLD [14] [30].

Un altro organo che subisce alterazioni a causa della NAFLD è il cervello. Esso subisce danni del microcircolo e conseguente deterioramento cognitivo a causa dell'infiammazione correlata alla NAFLD che altera la microglia nel cervello, a cui si aggiungono la disfunzione endoteliale e lo stato procoagulante associato alla NAFLD [14] [31].

Oltre al legame con le suddette malattie cerebrovascolari, sono state stabilite altre correlazioni tra cervello e NAFLD. Recenti studi hanno dimostrato che lo stress del reticolo endoplasmatico nell'organo subfornicale del cervello media direttamente la steatosi epatica e che il nucleo arcuato dell'ipotalamo rileva lo stato metabolico e l'assunzione di cibo tramite la leptina, stabilendo il legame tra obesità e NAFLD [14]. Infine Weinstein *et al* hanno collegato la NAFLD ad un volume cerebrale inferiore [32].

Più *reports* hanno indicato che anche il tratto gastrointestinale ricopre un ruolo importante nello sviluppo della NAFLD. In condizioni fisiologiche, il rivestimento intestinale funge da barriera fisica che separa l'ospite dal contenuto nell'intestino. La rottura di questa barriera porta alla permeabilità intestinale, consentendo la fuoriuscita di batteri intestinali e altri prodotti nella circolazione. Infatti, la fuoriuscita di lipopolisaccaride (LPS) derivato dai batteri intestinali nella circolazione sanguigna può attivare le KC (Cellule di Kupffer) nel fegato, determinando così direttamente lo sviluppo di NASH. È rilevante che l'LPS sierico di origine intestinale sia stato associato in modo simile allo sviluppo dell'aterosclerosi, confermando lo stretto legame tra NASH e aterosclerosi. Sebbene il numero di studi che attribuiscono un ruolo causale del microbioma intestinale nella patogenesi della NAFLD sia limitato, l'attuale quantità di prove suggerisce che il microbiota intestinale sia comunque coinvolto nello sviluppo

della NAFLD. Altri fattori ben noti che collegano l'intestino alla NAFLD (ma anche all'aterosclerosi) sono il metabolismo degli acidi biliari, gli acidi grassi a catena corta di origine batterica [33] e i composti tossici dimetilammina e trimetilammina che sono stati convertiti dai batteri, a partire dalla colina [14] [34]. Sulla base di queste evidenze, è chiaro che lo sviluppo della NAFLD è legato a processi fisiopatologici che insorgono in altri organi (metabolici) e che può essere considerata una malattia sistemica complessa (Fig. 4). È quindi probabile che la futura gestione della NAFLD richieda un approccio sistemico, piuttosto che specifico per il fegato [14].

### 3) Predisposizione Genetica alla NAFLD

La NAFLD è considerata una malattia poligenica, che implica il coinvolgimento di una varietà di fattori genetici che predispongono gli individui all'insorgenza della malattia [14]. I principali geni e proteine associati alla NAFLD e NASH sono elencati nella Tab. I.

Tab. I. Geni più frequentemente associati allo sviluppo della NAFLD [7] [8] [14] [35].

GENE	PROTEINA	FUNZIONE
<b>Patatin-like phospholipase 3 (PNLPA3)</b>	adiponutrina	Azione lipolitica sui trigliceridi
<b>Transmembrane 6 Superfamily member 2 (TM6SF2)</b>	TM6SF2	Secrezione di VLDL
<b>Glucokinase Regulator (GCKR)</b>	glucokinase regulatory protein (GKRP)	Lega e sposta la glucokinasi (GK), enzima chiave nel metabolismo del glucosio
<b>Membrane Bound O-Acyltransferase Domain Containing 7 (MBOAT7)</b>	lysophospholipid acyltransferase 7	Riacetilazione dei fosfolipidi

Le alterazioni epigenetiche rappresentano un ponte tra geni e ambiente e queste sono state riscontrate anche nello sviluppo della NAFLD e NASH [7] [8] [14]:

- numerosi microRNA (miRNA) sono associati allo sviluppo della NAFLD;
- la metilazione del DNA è uno tra i principali favorenti del processo di progressione da steatosi semplice a NASH;
- l'acetilazione degli istoni comporta modificazioni che portano all'insorgenza della NAFLD.

Tali alterazioni epigenetiche possono essere trasmesse alla prole dai genitori: i meccanismi epigenetici materni e paterni hanno un ruolo emblematico nella programmazione metabolica fetale della steatosi epatica, tanto che vi sono sempre più studi che confermano che i presupposti per lo sviluppo di NAFLD si sviluppino già in utero [14] [36] [37].

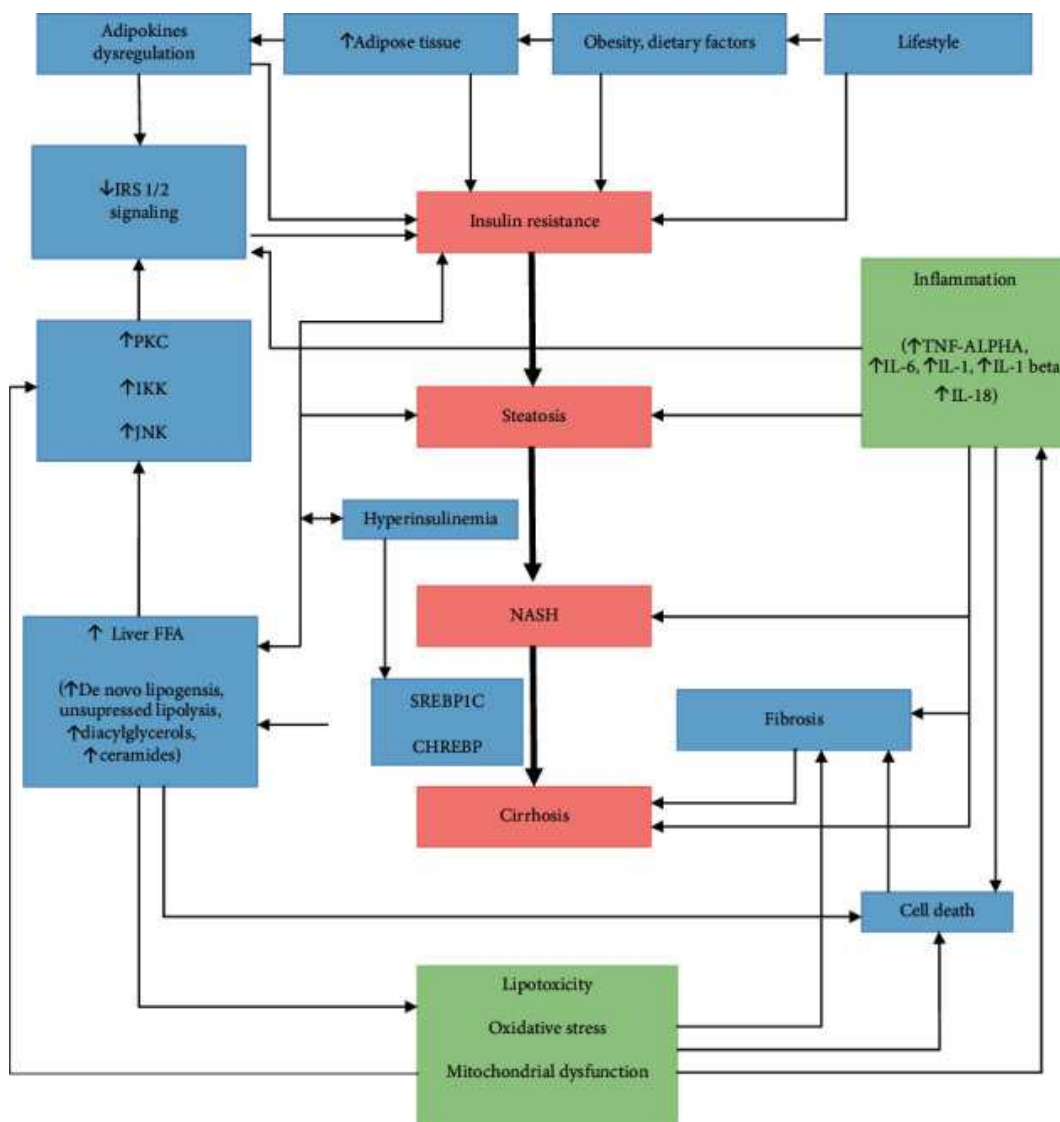


Fig. 4. Fisiopatologia della NAFLD [38]. Abbreviazioni: IRS 1/2, Insulin receptor substrate 1/2; PKC, Protein kinase C; IKK, I $\kappa$ B kinase; JNK, c-Jun N-terminal kinases; SREBP1C, Sterol Regulatory Element Binding Protein 1c; CHREBP, Carbohydrate response element-binding protein; TNF ALPHA, Tumor necrosis factor-alpha; IL-6/1/1-beta/18, Interleukin-6/1/1-beta/18.

#### 1.4 Istologia

Funzionalmente, il fegato si suddivide in tre zone; la classificazione viene effettuata in base all'apporto di ossigeno. La zona 1 ha la massima ossigenazione (sangue ossigenato dalle arterie epatiche) e circonda i tratti portal, mentre la zona 3 circonda le vene centrali dove l'ossigenazione è scarsa.

**NAFLD.** La steatosi epatica non alcolica si caratterizza per oltre il 10% degli epatociti con goccioline di grasso, principalmente nella zona pericentrale (centrolobulare), alla biopsia epatica. Si avrà la presenza di steatosi macrovescicolare con le cellule del fegato contenenti diverse grandi goccioline di grasso che spostano il nucleo (Fig. 5, Fig. 6). A volte i depositi lipidici possono essere rilasciati a causa della rottura delle cellule epatiche molto dilatate e produrre lipogranulomi, che sono composti principalmente da macrofagi e linfociti occasionali [6] [13].

**NASH.** L'*American Association for the Study of Liver Disease* (AASLD) ha definito le anomalie istopatologiche richieste per la diagnosi, che includono la steatosi (macro più che micro), l'infiammazione lobulare e il rigonfiamento epatocellulare, il quale è apparentemente più presente nelle cellule epatiche steatosiche della zona 3. La fibrosi, sebbene non necessaria per la diagnosi, è solitamente presente. Alcuni altri reperti osservati sono i corpi di Mallory-Denk (MDB, inclusioni eosinofile intracitoplasmatiche), megamitocondri, nuclei glicogenati e deposizione di ferro. La fibrosi inizia nella zona acinare 3 e ha l'aspetto di una rete metallica con deposizione di collagene e altre matrici extracellulari lungo i sinusoidi. La cirrosi correlata alla NASH è macronodulare o mista. Quando si sviluppa la cirrosi, le altre caratteristiche istologiche possono non essere evidenti [6] [13].

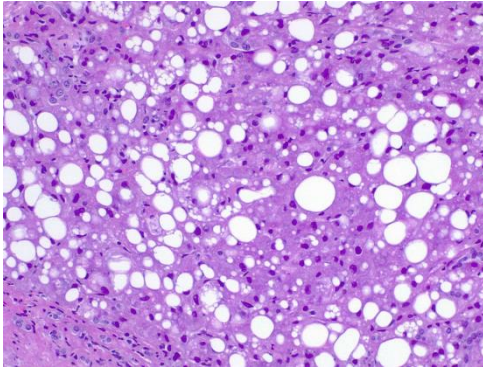


Fig. 5: Steatosi vista istologicamente come goccioline lipidiche (microvescicolari) o un grande vacuolo intracitoplasmatico (macrovescicolare). La steatosi è quantificata come percentuale di epatociti alterati in tutti i campi. Contributo di Fabiola Farci, MD [6].

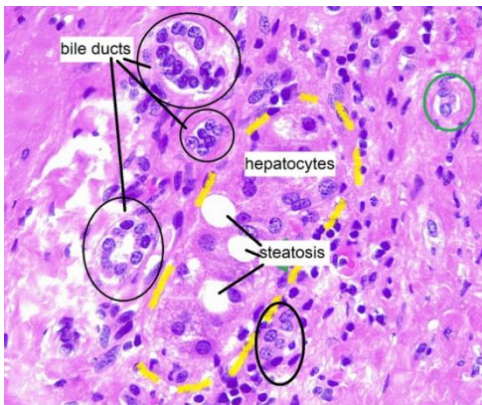


Fig. 6: Biopsia epatica, steatosi epatica. In questo campo un gruppo di epatociti (trattini gialli) è intrappolato in un tratto portale alterato, a causa di un'epatite di vecchia data. I dotti biliari sono frammentati e multipli. La maggior parte delle piccole cellule che circondano il tratto portale sono linfociti. Contributo di Fabiola Farci, MD [6].

## 1.5 Clinica

I pazienti con NAFLD sono generalmente asintomatici e il "fegato grasso" è solitamente un reperto accidentale all'*imaging* eseguito per altri scopi. Nel caso in cui i pazienti presentassero sintomi, di solito sono disturbi aspecifici [6].

La fatica è uno dei sintomi di presentazione più comuni. Altri sintomi sono dolore addominale al quadrante superiore destro, di tipo acuto o sordo, sete, gonfiore e disturbi del sonno [13].

La NAFLD, pertanto, è raramente percepita come un problema medico dai pazienti, ma una diagnosi precoce di NASH è particolarmente importante perché la malattia può avere un decorso asintomatico verso un'epatopatia severa [3].

I pazienti che sviluppano cirrosi associata a NASH, malattia epatica allo stadio terminale o carcinoma epatocellulare (HCC) presentano sintomi come nausea, vomito, ittero, prurito, ascite, compromissione della memoria, sanguinamenti spontanei, perdita di appetito.

Il segno clinico più comune è l'epatomegalia da lieve a moderata. Gli stadi avanzati dello spettro possono mostrare segni di malattia epatica allo stadio terminale come ittero, angiomi a ragno, eritema palmare, *caput medusae*, ginecomastia, contrattura di Dupuytren, ascite, petecchie [13].

## 1.6 Diagnosi

Negli ultimi anni la diagnosi di NAFLD non è più effettuata tramite l'esclusione di altre epatopatie e di cause secondarie di steatosi epatica (diagnosi "in negativo") (Tab. II) ma viene effettuata "in positivo", ovvero mediante l'identificazione dei fattori di rischio metabolici [3].

Tab. II. Cause secondarie di steatosi [3]. Abbreviazioni: HAART, Highly Active Anti-Retroviral Therapy.

EPATOPATIE	FARMACI	CAUSE NUTRIZIONALI	PATOLOGIE SISTEMICHE	PATOLOGIE GENETICHE
-Epatite virale (HCV, HBV) -Epatite alcolica -Epatite autoimmune -Malattia di Wilson -Emocromatosi -Deficit di alfa1 antitripsina	-Tamoxifene -Amiodarone -Estrogeni sintetici -Glucocorticoidi -Metotrexate -Acido valproico -HAART (HIV) -Calcio antagonisti -FANS	-Cachessia -Nutrizione parenterale totale -Resezione intestinale estesa - <i>By-pass</i> digiuno-ileale	-Malattia infiammatoria intestinale (IBD) -Malattia celiaca -Sindrome nefrosica -Tireopatie -Sindrome dell'ovaio policistico -Sindrome delle apnee notturne -Ipogonadismo -Ipopituitarismo	-Ipobetalipoproteinemia -Lipodistrofie familiari e acquisite -Sindrome di Turner -Fibrosi cistica

La distinzione tra NAFLD e NASH è resa difficoltosa dall'assenza di un marcatore sierologico in grado di distinguerle e dalla scarsa attendibilità delle transaminasi, che sono normali nell'80% dei pazienti, pur in presenza di un danno istologico significativo [3]. L'iter diagnostico (Fig. 7), tuttavia, indica di iniziare la valutazione mediante pannello epatico completo, pannello lipidico e ferro [13].

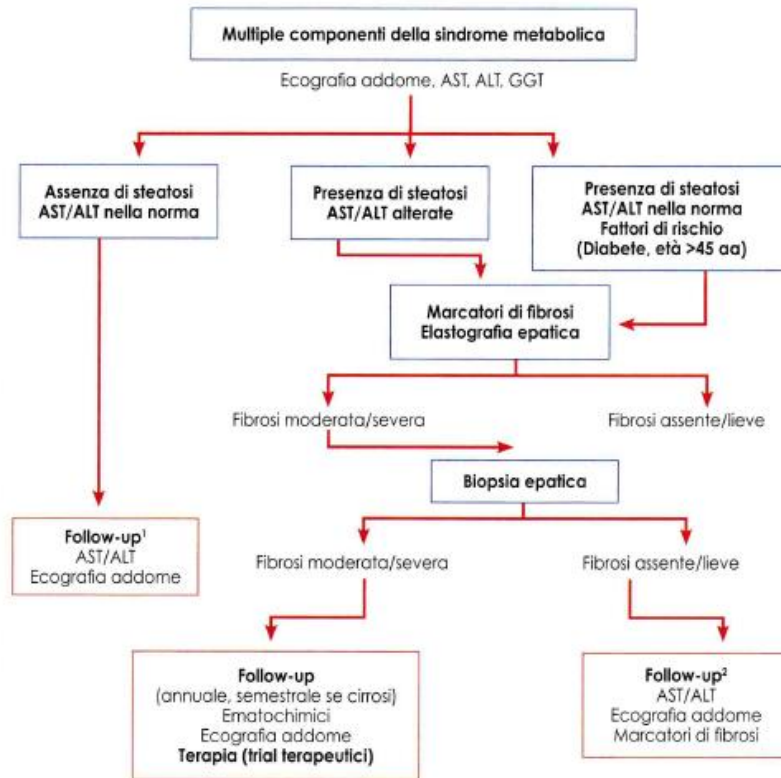


Fig. 7. Flow-chart della gestione clinica del paziente con NAFLD.<sup>1</sup> no fibrosi/lieve fibrosi; <sup>2</sup> fibrosi moderata-severa o cirrosi; <sup>1,2</sup> le tempistiche di monitoraggio dei soggetti a basso rischio di progressione di malattia non sono standardizzate [3].

I test di funzione epatica evidenziano un moderato incremento (2-5 volte vn) delle transaminasi (AST, ALT) e della gamma-glutamyl-transpeptidasi (GGT), ma gli indici di necroinfiammazione possono essere normali anche in presenza di danno epatico severo. Il rapporto ALT/AST è generalmente  $> 1$ ; un rapporto invertito si osserva nella steatoepatite alcolica (ASH) o in presenza di fibrosi di grado elevato. I livelli di GGT non sono discriminanti per ASH, in quanto sono di comune riscontro nei disordini metabolici e indicano una predisposizione al diabete di tipo 2. La gamma-glutamyltransferasi (GGT), se elevata nella steatosi epatica non alcolica (NAFLD), può essere un marker di aumento della mortalità. Con la progressione della malattia si presentano ipoalbuminemia, iperbilirubinemia, trombocitopenia e tempo di protrombina prolungato a causa della disfunzione sintetica epatica. Si devono effettuare dei test di laboratorio per escludere epatiti virali ed emocromatosi [3] [13].

Il profilo lipidico tipicamente mostra elevati valori di trigliceridi e bassi valori di colesterolo HDL, ma in presenza di valori di trigliceridi e colesterolo inferiori



alla norma è utile dosare l'apolipoproteina B, in quanto l'ipobetalipoproteinemia è una causa rara, ma possibile, di NAFLD. La ferritina è frequentemente aumentata, ma un sovraccarico marziale reale si riscontra solo nel 5-10% dei pazienti [3].

Se il paziente ha enzimi epatici cronicamente elevati o ha una storia familiare di cirrosi, dovrebbero essere presi in considerazione test aggiuntivi come anticorpi antinucleari, anticorpi del muscolo liscio,  $\alpha$ 1-antitripsina, ceruloplasmina e livelli di ormone stimolante la tiroide [13].

Occorre infine indagare il metabolismo glucidico con dosaggio basale di glucosio e, in soggetti non diabetici, valutare la sensibilità all'insulina mediante indici surrogati (HOMA-IR, *Homeostatic Model of Insulin Resistance*, derivato da glicemia e insulinemia a digiuno,  $vn < 3,99$  e *The Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*); in casi selezionati, dato l'elevato rischio di sviluppo di diabete di tipo 2 associato alla NAFLD, può apparire utile stimare la tolleranza glucidica mediante test da carico orale di glucosio [3] [13].

Glucose in mass units (mg/dL)	Glucose in molar units (mmol/L)
$HOMA - IR = \frac{Glucose \times Insulin}{405}$	$HOMA - IR = \frac{Glucose \times Insulin}{22.5}$

I pazienti con malattia epatica alcolica possono avere o meno livelli sierici di aminotransferasi elevati. Il livello assoluto di aumento degli enzimi epatici non è correlato alla gravità della malattia epatica alcolica, ma il pattern di aumento degli enzimi epatici è utile per formulare una diagnosi di malattia epatica alcolica [6].

Gli studi di *imaging* ricoprono un ruolo chiave nella diagnosi di NAFLD. L'ecografia viene sempre utilizzata come indagine di primo livello perché non è invasivo ed è poco costoso; identifica la steatosi come "fegato iperriflettente", con o senza attenuazione posteriore del fascio di ultrasuoni o aree di risparmio (*skip areas*), specie in sede pericolecistica. La sensibilità dell'ecografia per rilevare la NAFLD è compresa tra il 60% e il 90% con una specificità intorno al 90%, tuttavia, ha una scarsa sensibilità nell'identificazione di forme lievi (<20-30% di infiltrazione adiposa). Anche la TC addominale senza mezzo di contrasto e la risonanza magnetica possono essere utilizzate, ma sono più costose e non sono significativamente superiori all'ecografia [3] [6] [39].

La classificazione della steatosi epatica è solitamente ottenuta utilizzando alcune caratteristiche ecografiche che includono luminosità del fegato, differenza di contrasto tra fegato e rene, aspetto ecografico dei vasi intraepatici, del parenchima epatico e del diaframma.

Una metodica interessante di quantificazione del grasso epatico, derivata dall'indagine ecografica, è il CAP (*Controlled Attenuation Parameter*, disponibile mediante tecnologia Fibroscan), che consiste in una misurazione quantitativa del grasso epatico, proporzionale all'attenuazione che il fascio di ultrasuoni subisce attraversando il parenchima epatico.

Il Fibroscan è inoltre usato per quantificare la fibrosi epatica (elastografia epatica) e il risultato è fornito in kPa: valori più elevati sono correlati a gradi maggiori di fibrosi epatica [3] [40].

La biopsia epatica è considerata il *gold standard* per la diagnosi di NAFLD. È stato sviluppato un sistema di punteggio clinico non invasivo chiamato “punteggio NAFLD nella sindrome metabolica (SM)” per prevedere lo sviluppo di NAFLD. I predittori clinici inclusi sono BMI maggiore o uguale a 25, AST/ALT maggiore o uguale a 1, diabete mellito di tipo 2 e obesità [41].

Alcuni degli altri sistemi di punteggio sono il punteggio della fibrosi NAFLD (NFS), l'indice FIB-4 (fibrosi-4), il test ELF originale (fibrosi epatica potenziata), l'indice del rapporto tra AST e piastrine (APRI), AAR, fibrometro, NAFLD-Punteggio MS [13].

La diagnosi di NASH richiede una biopsia epatica che, tuttavia, non viene effettuata in tutti i pazienti. La decisione di procedere con l'esame istologico dipende dai fattori di rischio, dagli esami di laboratorio e dalla gravità della malattia. Secondo le linee guida del 2012 dell'*American Association for the Study of Liver Disease* (AASLD), la biopsia epatica dovrebbe essere riservata solo ai soggetti che "trarranno beneficio", per effettuare diagnosi differenziale e ai bambini con una diagnosi poco chiara. La biopsia epatica presenta un rischio moderato di complicanze ed è invasiva, soggetta a errori di campionamento ed è costosa [6].

Per interpretare la biopsia epatica lo score più utilizzato è il METAVIR per la fibrosi epatica (Tab. III) [42].

Tab. III. Scala METAVIR per la fibrosi epatica [43].

Stadio	Grado della fibrosi
<b>METAVIR</b>	
<b>F0</b>	Nessuna fibrosi rilevata
<b>F1</b>	Presenza di fibrosi portale
<b>F2</b>	Presenza di fibrosi portale e occasionalmente fibrosi a ponte
<b>F3</b>	Presenza di fibrosi portale, fibrosi a ponte con coinvolgimento dei setti
<b>F4</b>	Presenza di cirrosi

Non esistono ancora marcatori non invasivi per la diagnosi di NASH, tuttavia vi sono degli score predittivi di fibrosi epatica [3], soprattutto in stadio avanzato ( $\geq$  F3). Tali *scores* sono utilizzati in pazienti con steatosi per identificare il grado di fibrosi al fine di monitorare il rischio clinico di progressione a cirrosi, gli *outcomes* a lungo termine e la mortalità fegato-correlata [8] [35]. I principali sono: NAFLD Fibrosis score, (NFS), FIB-4, BARD, Fibrotest, FibroMeter, Enhanced Liver Fibrosis test (ELF), APRI [3]. I test non invasivi per la fibrosi si dividono in tre categorie (Tab. IV); i test usati per la stadiazione della fibrosi sono elencati in Tab. V.

Tab. IV. Test non invasivi per la fibrosi [42].

CATEGORIE		MISURAZIONE	ESEMPI
<b>MARKER INDIRETTI (classe II)</b>	<b>SIERICI</b>	Test biochimici routinari	Transaminasi, conta piastrinica, albumina, solitamente combinati con altri parametri
<b>MARKER DIRETTI (classe I)</b>	<b>SIERICI</b>	Fibrogenesi e <i>turnover</i> della matrice extracellulare	Acido ialuronico, collagenasi e i loro inibitori (TIMP), citochine profibrotiche (TGF- $\beta$ )
<b>IMAGING</b>		Elasticità e/o <i>stiffness</i> del tessuto epatico	Elastografia eparica transitoria, ARFI, SSI; <i>Magnetic Resonance Elastography</i> (MRE)

Tab. V. Test non invasivi per la stadiazione della fibrosi epatica [42] [44].

TEST	PARAMETRI	USI
<b>Rapporto AST/ALT</b>	AST, ALT	Individua la cirrosi con accuratezza ragionevole Esclude il consumo di alcol se < 2.
<b>APRI (Aspartate aminotransferase to Platelet Ratio Index)</b>	AST, conta piastrinica	Esclude una fibrosi significativa. Usato per la stadiazione della fibrosi in molte malattie epatiche croniche (HCV).
<b>BARD score</b>	età, iperglicemia, BMI, conta piastrinica, albumina e AST/ALT	Utilizzato per il <i>triage</i> dei pazienti nelle cure primarie.
<b>FIB-4</b>	età, AST, ALT, conta piastrinica	Individua una fibrosi significativa nei soggetti coinfectati da HIV e HCV. Miglior accuratezza nella diagnosi della fibrosi avanzata. Utilizzato nelle cure primarie.
<b>Imaging</b>	TC, MRI	Identificano la cirrosi avanzata con i segni di ipertensione portale. Non identificano la fibrosi
	US	Disponibile, economica. Inadeguata se la steatosi è meno del 33% [45].
	FIBROSCAN	Tecnica basata sull'elastoscopia apprezzata per la valutazione della fibrosi nella NAFLD: accurata e riproducibile, distingue i diversi gradi di fibrosi. È raccomandata dalla AASLD ( <i>American Association for the Study of Liver Disease</i> ) e da EASL ( <i>European Association for the Study of the Liver</i> ) per valutare la fibrosi epatica nei pazienti con NAFLD [5].

## 1.7 Trattamento

Il coinvolgimento di diversi meccanismi nella patogenesi della NAFLD comporta delle difficoltà nella ricerca di opzioni terapeutiche appropriate per migliorare i diversi aspetti della NAFLD. Mentre le terapie per ridurre la steatosi epatica sono note, un grosso problema è regredire la componente infiammatoria nel fegato. Sono in atto degli studi volti alla ricerca di trattamenti con l'obiettivo di ridurre l'infiammazione e la fibrosi; tuttavia, al momento, non esistono approcci terapeutici efficaci per ridurre l'infiammazione epatica [14].

### a) Stile di vita, dieta e chirurgia bariatrica

I cambiamenti nella dieta e gli interventi sullo stile di vita con conseguente riduzione del peso sono attualmente la terapia di prima linea per i pazienti con NAFLD [46]. Infatti, la restrizione dietetica è il modo più efficace per ridurre il grasso del fegato. Inoltre, è stato suggerito che il contenuto di trigliceridi epatici si normalizzi dopo poche settimane con una dieta strettamente ipocalorica, cioè a basso contenuto di grassi e carboidrati, dieta che è stata proposta come ottimale per i pazienti con NAFLD [14].

Una dieta sana comporta quindi la riduzione dell'introito calorico e di alimenti ad alto indice glicemico (GI) e un aumento del consumo di acidi grassi monoinsaturi, omega-3, fibre e fonti proteiche specifiche quali pesce e pollame e tale dieta contribuisce a ridurre il grasso del fegato.

Anche altri componenti dietetici possono essere utili nel trattamento della NAFLD come l'assunzione della vitamina E, di caffeina, e polifenoli viste le loro proprietà antiossidanti che riducono lo stress ossidativo e l'infiammazione del fegato [47].

Oltre ai cambiamenti nella dieta, la modifica dello stile di vita, mediante la pratica di attività fisica, è un altro aspetto importante per perdere peso. Tuttavia, rispetto alla restrizione dietetica, l'attività fisica è meno efficace nel perdere peso a causa del ridotto consumo calorico. Sebbene i cambiamenti nella dieta e gli interventi sullo stile di vita siano in grado di ridurre il peso corporeo, molti pazienti non possono aderire a questi interventi. Pertanto, per questi pazienti, è necessario procedere con la chirurgia bariatrica, più recentemente chiamata "chirurgia metabolica", la quale determina tipicamente una massiccia perdita di peso e comporta dei miglioramenti attestati anche dall'istologia. Infatti, Mummadi *et al.* hanno riferito che i tassi di risoluzione di steatosi, steatoepatite e fibrosi erano rispettivamente del 91,6%, 81,3% e 65,5% in 15 studi che utilizzavano biopsie epatiche accoppiate dopo chirurgia bariatrica [48]. Recentemente, uno studio di *follow-up* di 1 anno condotto da Nickel *et al.* ha anche indicato la chirurgia bariatrica come trattamento efficace per la NAFLD [49]. Tuttavia, poiché non tutti i pazienti con NAFLD sono idonei per la chirurgia bariatrica, sono necessari altri interventi per combattere la NAFLD e i sintomi correlati [14].

### **b) Terapie mirate a ridurre la lipotossicità**

Poiché l'accumulo di lipidi all'interno del fegato costituisce una componente essenziale nello sviluppo della NAFLD, molteplici approcci terapeutici sono mirati a ridurre i lipidi epatici con l'obiettivo di ridurre contemporaneamente l'infiammazione epatica e la fibrosi. A questo proposito sono in atto studi su:

- Statine: farmaci volti a inibire la 3-idrossi-3-metilglutarilcoenzimaA (HMG-CoA) reduttasi, enzima che limita la velocità della via di biosintesi del colesterolo.
- Agonisti del PPAR (proteine del recettore nucleare che esercitano funzioni regolatorie chiave come fattori di trascrizione e del metabolismo) che sembrano essere utili per favorire la regressione della NASH. I tiazolidinedioni (agonisti di PPAR $\gamma$ ) ed elafibranor (agonista di PPAR $\alpha$  e PPAR $\delta$ ) sembrano essere utili per ridurre l'infiammazione epatica e la fibrosi, inoltre elafibranor sembra portare benefici anche nel contesto dell'aterosclerosi [14].

### **Nuovi modulatori del metabolismo lipidico**

Sono in atto studi su nuovi modulatori del metabolismo lipidico, in vista di un possibile trattamento di NAFLD e NASH, tra cui: ACC inibitori (inibitori dell'acetil CoA carbossilasi), SCD1 inibitori (inibitori della stearyl CoA reduttasi), inibitori della diacilglicerolo aciltransferasi 2, THR $\beta$  agonisti (agonisti del recettore  $\beta$  della tiroide) [50].

La dieta ipocalorica rimane il metodo più utile per ridurre i lipidi, tuttavia ci sono studi che indicano che l'assunzione di alimenti funzionali (esteri di steroli e stanoli vegetali) possa essere utile per ridurre il colesterolo sierico totale e LDL portando miglioramenti nell'aterosclerosi e nella NAFLD [14].

### **c) Terapie mirate al metabolismo del glucosio/insulina**

Poiché il diabete è stato associato a diversi stadi della NAFLD, i ricercatori hanno studiato l'impatto del miglioramento del metabolismo dell'insulina e del glucosio al fine di migliorare gli aspetti della NAFLD.

A questo proposito ci sono studi promettenti per il trattamento della NAFLD sugli analoghi del GLP1 (GLP1-ra), che imitano la funzione delle incretine. Dulaglutide, lixisenatide, liraglutide e, recentemente, semaglutide hanno dimostrato risultati promettenti nel ridurre il grasso epatico, danno, infiammazione e fibrosi [14].

Altri studi effettuati sugli inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP4i) hanno dimostrato effetti benefici minori o nulli sulla NAFLD e sulla NASH [14].

Risultati incoraggianti in termini di miglioramento di steatosi, fibrosi e aterosclerosi derivano da studi su canagliflozin, ipragliflozin e luseogliflozin, che sono inibitori della proteina di trasporto sodio-glucosio 2 (SGLT2i) [51].

Pertanto, la combinazione di diversi trattamenti volti a migliorare il metabolismo dell'insulina o del glucosio hanno effetti positivi su diversi aspetti della NAFLD, confermando il ruolo del metabolismo dell'insulina e del glucosio nella progressione della NAFLD [14].

#### **d) Terapie mirate all'infiammazione epatica e alla fibrosi**

Un altro approccio terapeutico per migliorare la NAFLD consiste nel prendere di mira direttamente le componenti del processo infiammatorio e/o fibrotico, poiché queste alterazioni sono la causa principale dei sintomi epatici nei pazienti con NAFLD e sono anche responsabili dello sviluppo di malattie epatiche avanzate [14].

Ci sono studi volti a valutare l'effetto dell'inibitore della caspasi, emricasan, e di farmaci che bloccano l'attivazione degli inflammasomi (inibitori del recettore P2X7) sulla NAFLD e NASH [14] [52].

Un altro modo per ridurre l'infiammazione e la fibrosi è bloccare l'effetto delle citochine e delle chemochine che propagano la reazione infiammatoria. Sono infatti in corso studi su cenicriviroc (inibitore del recettore delle chemochine CCR2/CCR5), inibitori della galectina 3 (proteina della famiglia delle lectine e precedentemente collegata alla gravità della NAFLD) e selonsertib (inibitore della chinasi 1, ASK1, che regola il segnale dell'apoptosi) per valutare il loro impatto su NAFLD/NASH ma anche sull'aterosclerosi [14].

### **e) Terapie mirate al metabolismo degli acidi biliari**

Gli acidi biliari sono ampiamente collegati a diversi aspetti della NAFLD: essi hanno funzioni regolatrici sul metabolismo dei lipidi e del glucosio, influenzano la composizione del microbiota intestinale e influenzano l'infiammazione e il danno epatico [53], e questo spiega perché la modulazione del metabolismo degli acidi biliari è un interessante bersaglio terapeutico per la NAFLD [14].

Ci sono in atto *trial* volti a valutare i potenziali effetti benefici per la NAFLD sull'utilizzo di acido urodesossicolico (UDCA), agonisti di FXR (recettore nucleare collegato alla NAFLD) e acido obeticolico (OCA), oltre che sui più recenti analoghi di FGF19 e FGF21 (gli FGF sono dei fattori di crescita dei fibroblasti) [14] [50].

## **2. DIABETE MELLITO DI TIPO 2**

### **2.1 Introduzione e classificazione**

Il diabete mellito (DM) è una malattia metabolica eterogenea complessa caratterizzata da un'elevata concentrazione di glucosio nel sangue secondaria alla resistenza dei tessuti all'azione dell'insulina, alla secrezione insufficiente di insulina o ad entrambe. A seconda del meccanismo causale ci sono varie tipologie di diabete, viste nella Tab. VI. Inoltre, la carenza di insulina e/o la resistenza all'insulina sono anche associate ad anomalie nel metabolismo lipidico, proteico e a disturbi minerali ed elettrolitici [54] [55].



Tab. VI. Classificazione del diabete [54] [55]. Abbreviazioni: DM1, diabete mellito di tipo 1; DM2, diabete mellito di tipo 2.

TIPO DIABETE	DM1	DM2	DIABETE GESTAZIONALE	ALTRI TIPI SPECIFICI/FORME SECONDARIE
<b>Frequenza</b>	5%	90-95%	3-9% delle gestanti	Variabile a seconda del sottotipo
<b>Fisiopatologia</b>	Distruzione cellule $\beta$ del pancreas -idiopatica oppure -autoimmune	Spettro variabile: -prevalenza di insulino-resistenza e carenza relativa di insulina -prevalente difetto di secrezione insulinica con insulino-resistenza	Insufficiente secrezione di insulina per compensare il marcato aumento dell'insulino-resistenza che si verifica con la gravidanza. Diagnosticato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza in assenza di diabete manifesto prima della gestazione	1. Difetti genetici della funzione delle cellule $\beta$ (es. diabete neonatale o MODY, Maturity Onset Diabetes of Youth) 2. Difetti genetici nell'azione dell'insulina 3. Malattie del pancreas esocrino 4. Endocrinopatie (es. acromegalia, sdr. Cushing, glucagonoma) 5. Farmaci o sostanze chimiche 6. Infezioni Altre cause meno comuni tra cui sdr. genetiche associate a diabete
<b>Carenza insulina</b>	Assoluta	Relativa		
<b>Esordio</b>	Infanzia/giovani, LADA (diabete autoimmune latente dell'età adulta)	Età adulta/senile		
<b>Peso corporeo</b>	Normale	Spesso associato a obesità		

## 2.2 Epidemiologia

Come descritto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, le diagnosi di diabete sono cresciute in modo esponenziale negli ultimi decenni in tutto il globo e

continuano a crescere, specialmente la diagnosi di diabete di tipo 2 [56]. La prevalenza di DM è aumentata da 108 milioni (4,7%) nel 1980, a 425 milioni (8,5%) nel 2017, a 537 milioni nel 2021 e si stima raggiungere i 784 milioni entro il 2045 [57] (Fig. 8).

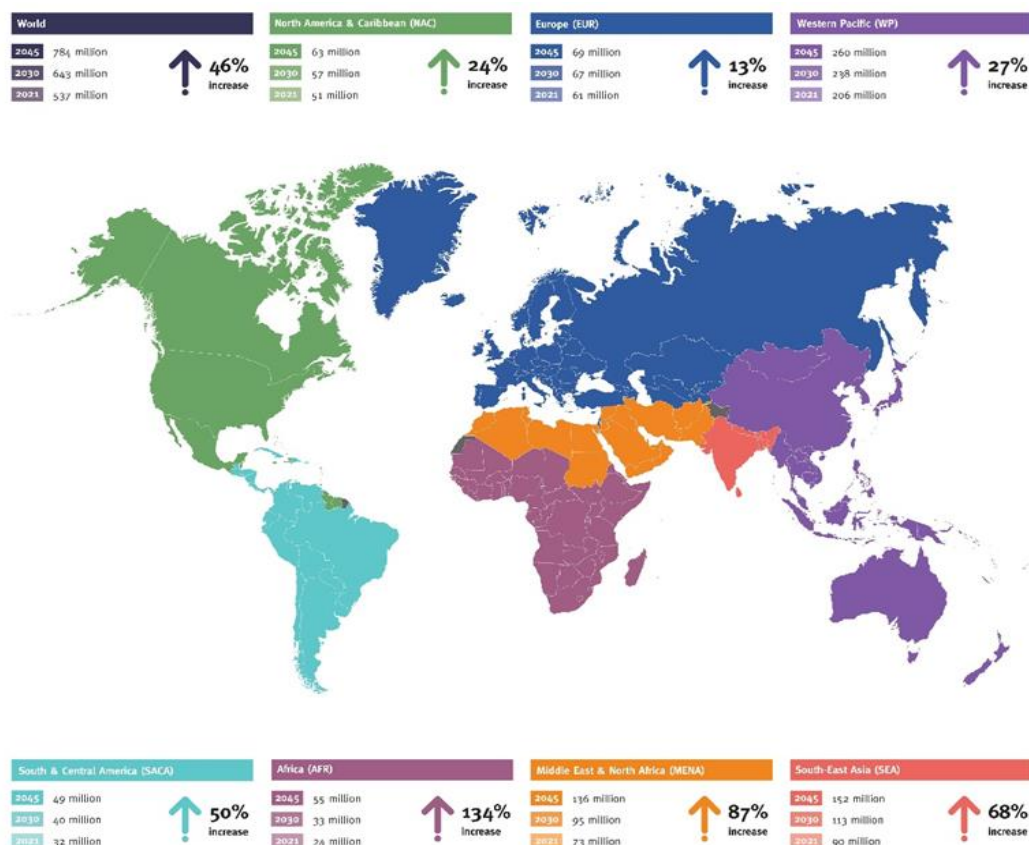


Fig. 8: Prevalenza del diabete suddivisa per regione nel 2021 con previsioni al 2030 e 2045 [57].

In parallelo all'epidemia mondiale, secondo NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) 2011-2014, solo negli Stati Uniti ci sono circa 23,4 milioni di adulti con DM diagnosticato e altri 7,6 milioni non diagnosticati. Nonostante questa allarmante prevalenza di diabete, c'è ancora una quota di popolazione mondiale priva di diagnosi a causa di una serie di fattori quali il difficile accesso all'assistenza sanitaria e lo sviluppo silente con sintomi e segni minimi, che riguarda circa 193 milioni di persone a livello globale. La proporzione maggiore di pazienti senza diagnosi, oltre 120 milioni, si trova nel sud-est asiatico e nelle zone del Pacifico occidentale. Cina, India e Stati Uniti sono invece in cima alle classifiche con 110, 69 e 23 milioni di persone con DM nel 2015, rispettivamente. Sempre nel 2015 si sono rilevati 16 milioni di persone

con DM in Africa, 58 milioni in Europa, 39 milioni (10,8%) in Medio Oriente e Nord Africa, 46 milioni (11%) in Nord America e Caraibi, 26 milioni (9,6%) nel Sud e Centro America, 82 milioni (19,3% del totale nel mondo) sud-est asiatico, e 159 milioni (37,4% del totale nel mondo) nel Pacifico occidentale [56].

I soggetti che hanno uno stato preclinico di diabete, con alterata regolazione di glucosio, sono 318 milioni. Per evitare o ritardare lo sviluppo di diabete conclamato in questi soggetti è utile intervenire mediante modifica intensiva dello stile di vita, terapia farmacologica o entrambe [58].

Il diabete mellito di tipo 2 (T2DM) è aumentato notevolmente tra i giovani nell'ultimo decennio. Secondo i dati del *National Studio SEARCH for Diabetes in Youth* (SEARCH), l'incidenza del diabete di tipo 2 tra i 10 e i 19 anni è aumentata a 12,5 casi su 100000 tra il 2011 e il 2012 rispetto a 9,0 casi su 100000 tra il 2002 e il 2003; è stato evidenziato un incremento annuo del 7,1% e si è notato un aumento maggiore nelle minoranze etniche. Secondo i dati più recenti del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), si stima che il 18% degli adolescenti ha il prediabete. Infine, secondo i *Centers for Disease Control and Prevention*, 1 bambino su 3 nato nel 2000 negli Stati Uniti si prevede che svilupperà il diabete durante la vita [59].

### **2.3 Fisiopatologia**

L'eziopatogenesi del T2DM è multifattoriale, infatti vede il coinvolgimento di fattori genetici che esercitano il loro effetto a seguito dell'esposizione ad un ambiente obesogenico, caratterizzato da uno stile di vita sedentario e da un eccessivo consumo di grassi e zuccheri [58] (Fig. 9).

La patologia si caratterizza per uno stato di insulino-resistenza a cui si associa un deficit relativo di secrezione di insulina delle cellule beta del pancreas.

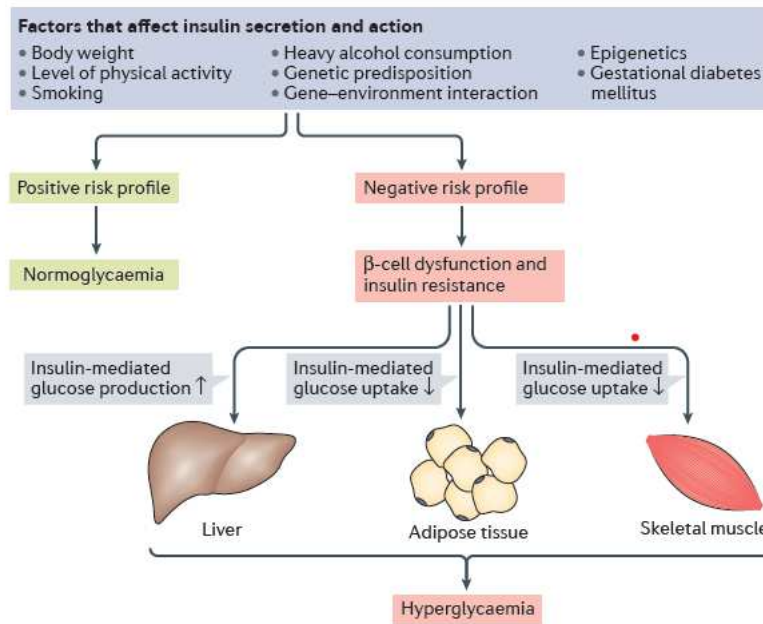


Fig. 9. La secrezione di insulina dalle cellule beta del pancreas normalmente riduce il rilascio di glucosio dal fegato e ne aumenta l'uptake dal muscolo scheletrico e dal tessuto adiposo. Una volta instauratasi la disfunzione delle cellule beta del pancreas e/o la resistenza all'insulina del fegato, del muscolo scheletrico o del tessuto adiposo, si sviluppa l'iperglicemia. I fattori elencati nel riquadro nella parte alta dell'immagine influenzano la secrezione e l'azione dell'insulina [60].

Gli organi coinvolti nello sviluppo del T2DM sono principalmente 3:

- 1) **Fegato:** in condizioni basali, il fegato rappresenta un importante sito di resistenza all'insulina, e questo si riflette nella sovrapproduzione di glucosio nonostante la presenza sia di iperinsulinemia a digiuno che di iperglicemia. Questo tasso accelerato di produzione di glucosio epatico è il principale determinante dell'elevata concentrazione di glucosio plasmatico a digiuno nel T2DM [61].
- 2) **Tessuto muscolare:** Sebbene l'*uptake* del glucosio nei tessuti (muscolari) nello stato post-assorbimento post-prandiale sia aumentato, se visto in termini assoluti, l'efficienza con cui il glucosio viene assorbito (cioè la *clearance* del glucosio) è diminuita [61].

L'insulino-resistenza che coinvolge sia i muscoli che il fegato è un aspetto caratteristico dell'intolleranza al glucosio negli individui con T2DM. Dopo l'infusione o l'ingestione di glucosio (cioè nello stato stimolato dall'insulina) sia la

diminuzione dell'assorbimento muscolare del glucosio che la ridotta soppressione dell'HGP (*Hepatic Glucose Production*) contribuiscono all'insulino-resistenza. A seguito dell'ingestione di glucosio, i difetti nell'assorbimento del glucosio insulino-mediato da parte del muscolo e la soppressione della produzione di glucosio da parte dell'insulina contribuiscono approssimativamente allo stesso modo al disturbo dell'omeostasi del glucosio nel T2DM. Tuttavia, in condizioni iperinsulinemiche euglicemiche, l'EGP (*Endogen Glucose Production*) è ampiamente soppresso e l'assorbimento di glucosio muscolare alterato è il principale responsabile dell'insulino-resistenza [61].

- 3) **Pancreas:** nei soggetti obesi non diabetici, la sensibilità dei tessuti all'insulina è marcatamente ridotta, ma la tolleranza al glucosio rimane perfettamente normale perché le cellule beta sono in grado di aumentare la loro capacità secretoria di insulina in modo appropriato per compensare il difetto nell'azione dell'insulina. Man mano che l'individuo obeso sviluppa ridotta tolleranza al glucosio vi è un'ulteriore riduzione dell'utilizzo del glucosio mediato dall'insulina, che è dovuto principalmente a una diminuzione della sintesi del glicogeno. Tuttavia, c'è solo una piccola compromissione aggiuntiva nella tolleranza al glucosio, perché le cellule beta sono in grado di aumentare ancora la loro secrezione di insulina per contrastare l'ulteriore riduzione della sensibilità all'insulina. La progressione della persona obesa e intollerante al glucosio verso il diabete conclamato è preannunciata da un calo della secrezione di insulina senza alcun peggioramento della resistenza all'insulina. Anche se la risposta insulinica plasmatica è aumentata rispetto ai soggetti di controllo non diabetici, non è elevata in modo appropriato per il grado di insulino-resistenza e vi sono prove che vi sia circa l'80% della perdita funzionale delle cellule beta al momento della diagnosi nei soggetti diabetici [61].

### **“Ottetto onnipotente”**

Con “ottetto onnipotente” si indicano le otto principali cause note che portano all'iperglicemia attraverso la patogenesi del T2DM e che coinvolgono altrettanti organi e apparati [61] (fig. 10).

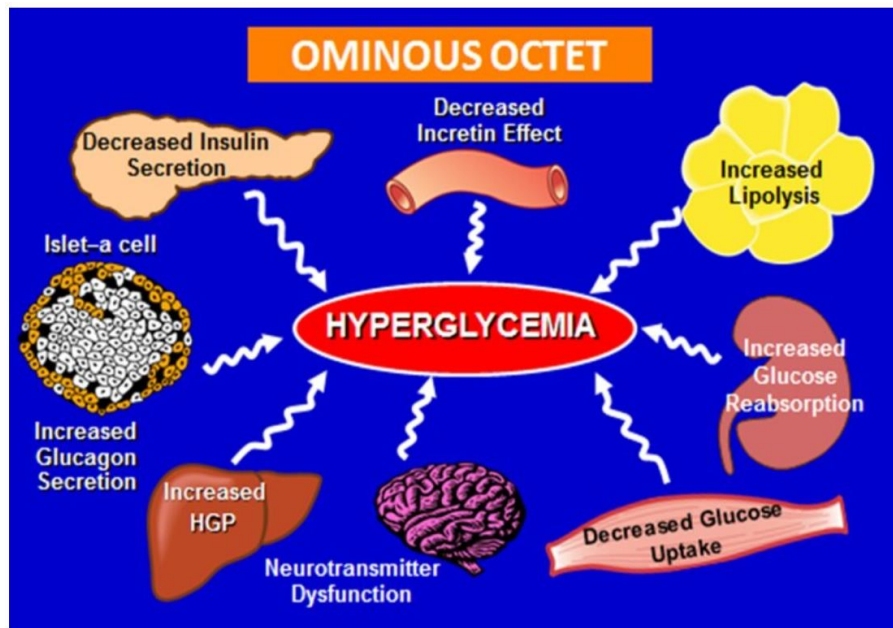


Fig. 10. Schema degli otto principali meccanismi che contribuiscono all'iperglicemia nei pazienti con diabete di tipo 2 [61].

**Fegato e muscolo:** si è già visto che la diminuzione dell'assorbimento periferico di glucosio, combinata all'aumento della produzione endogena epatica di glucosio, sono caratteristiche dell'insulino-resistenza [61].

**Tessuto adiposo:** Gli acidi grassi liberi (FFA) sono immagazzinati come trigliceridi negli adipociti e l'insulina è un potente inibitore della lipolisi che frena il rilascio di FFA dall'adipocita. Nei pazienti con T2DM la capacità dell'insulina di inibire la lipolisi e di ridurre la concentrazione plasmatica di FFA è marcatamente ridotta. È ormai riconosciuto che concentrazioni plasmatiche cronicamente elevate di FFA possono portare a insulino-resistenza nei muscoli e nel fegato, compromettere la secrezione di insulina e favorire il deposito di trigliceridi in muscoli e fegato (correlato all'insulino-resistenza). I trigliceridi nel fegato e nei muscoli sono in uno stato di ricambio costante ed è stato dimostrato che i metaboliti (cioè gli acil-CoA grassi) degli FFA intracellulari compromettono l'azione dell'insulina sia nel fegato che nei muscoli. Tale sequenza di eventi è stata chiamata "lipotossicità" e questa è riconosciuta come un'importante causa di disfunzione delle cellule beta. L'aumento della lipolisi, con accumulo di metaboliti lipidici intermedi, contribuisce ad aumentare ulteriormente la produzione di glucosio, riducendo l'utilizzo periferico [61].

**Pancreas:** la secrezione compensativa di insulina, da parte delle cellule beta pancreatiche, raggiunge un picco massimo e poi si riduce progressivamente. In concomitanza alla riduzione di secrezione insulinica, c'è un "rilascio inappropriato di glucagone" dalle cellule alfa pancreatiche, in particolare nel periodo postprandiale; in realtà la secrezione di glucagone potrebbe non aumentare in termini assoluti, tuttavia appare eccessiva rispetto all'insulina che, come si è visto, è ridotta [61].

**Apparato gastrointestinale:** si è notato che sia l'alterata secrezione di insulina che l'eccessiva secrezione di glucagone nel T2DM siano facilitate dal "difetto incretinico", definito principalmente come risposta inadeguata degli ormoni "incretinici" gastrointestinali all'ingestione di cibo, in aggiunta alla resistenza delle cellule insulari all'azione di potenziamento di secrezione di insulina da parte di questi peptidi gastrointestinali [61]. Inoltre, anche cambiamenti del colon e del microbioma, dal momento che causano disregolazione immune e infiammazione, sono importanti fattori fisiopatologici [58].

**SNC:** l'insulino-resistenza ipotalamica supportata da un elevato tono del sistema simpatico, tipicamente osservata nei pazienti con T2DM, compromette la capacità dell'insulina circolante di sopprimere la produzione di glucosio [61].

**Reni:** la capacità di riassorbimento del glucosio tubulare renale è potenziata nei pazienti diabetici (iperpressione di SGLT-2, sodium-glucose co-transporter-2) e contribuisce allo sviluppo e al mantenimento dell'iperglicemia cronica [58] [61].

**Sistema immunitario:** recenti studi hanno osservato che un'infiammazione cronica di basso grado con attivazione del sistema immunitario è coinvolta nella patogenesi dell'insulino-resistenza correlata all'obesità e al T2DM. Il tessuto adiposo, il fegato, il muscolo e il pancreas sono essi stessi siti di infiammazione in presenza di obesità. L'infiltrazione di macrofagi e altre cellule immunitarie, così come la presenza di citochine pro-infiammatorie in questi tessuti, è stata associata all'insulino-resistenza e alla compromissione delle cellule beta. È stata anche ipotizzata la possibilità che la disfunzione endoteliale, l'ipercoagulabilità, l'aumentata reattività delle piastrine e i cambiamenti nella permeabilità capillare vascolare influenzino l'azione periferica dell'insulina [58]. Infine, si ipotizza che

gli elevati livelli di glucosio intracellulare aumentino la produzione di specie reattive dell'ossigeno, alterando una serie di pathway critiche [58] [61].

Pertanto, tutti questi meccanismi patogenetici devono essere presi in considerazione quando si decide per il trattamento dell'iperglicemia nei pazienti con T2DM [61].

## 2.4 Diagnosi

La diagnosi di diabete viene posta quando si verifica uno dei seguenti criteri:

- 1) In presenza di sintomi tipici della malattia (poliuria, polidipsia, calo ponderale), la diagnosi di diabete è posta con il riscontro, anche in una sola occasione, di glicemia casuale  $\geq 200$  mg/dl (indipendentemente dall'assunzione di cibo).

In assenza di sintomi tipici della malattia la diagnosi di diabete deve essere posta con il riscontro, confermato in almeno due occasioni, di:

- 2) glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dl (per digiuno si intende almeno 8h di astensione dal cibo); oppure
- 3) glicemia  $\geq 200$  mg/dl 2h dopo carico orale di glucosio (eseguito con 75g); oppure
- 4) HbA1c  $\geq 48$  mmol/mol (6,5%), a condizione che il dosaggio di Hb1Ac sia standardizzato, allineato IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*) e che si tenga conto dei fattori che possano interferire con il dosaggio.

Oltre al diabete possono essere presenti altri stati di disglycemia, un tempo identificati con il termine "pre-diabete". I seguenti valori dei principali parametri glicemici devono essere presi in considerazione perché identificano soggetti a rischio di sviluppare diabete conclamato e malattie cardiovascolari:

- a) Glicemia a digiuno 100-125 mg/dl - condizione definita "alterata glicemia a digiuno" o IFG: *Impaired Fasting Glucose*.



- b) Glicemia a 2h dopo carico orale di glucosio 140-199 mg/dl – condizione definita “ridotta tolleranza al glucosio” o IGT: *Impaired Glucose Tolerance*.
- c) Hb1Ac 42-48 mmol/mol (6,00-6,49%), solo con dosaggio allineato IFCC.

I soggetti asintomatici che presentino fattori di rischio per lo sviluppo di disglucemie o diabete dovrebbero essere sottoposti a test di screening i cui criteri per l’effettuazione di tali test sono indicati nella tab. VII [62].

Tab. VII. Criteri per testare il diabete o il prediabete in adulti asintomatici e in età evolutiva [62].

<p><b>Criteri per lo screening del diabete mellito tipo 2 nell’adulto</b></p> <p>BMI <math>\geq 25</math> kg/m<sup>2</sup> (<math>\geq 23</math> kg/m<sup>2</sup> negli asiatici americani) e una o più tra le seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inattività fisica;</li> <li>• familiarità di primo grado per diabete tipo 2 (genitori, fratelli);</li> <li>• appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio;</li> <li>• ipertensione arteriosa (<math>\geq 140/90</math> mmHg) o terapia antipertensiva in atto;</li> <li>• bassi livelli di colesterolo HDL (<math>&lt; 35</math> mg/dl) e/o elevati valori di trigliceridi (<math>&gt; 250</math> mg/dl);</li> <li>• steatosi epatica non alcolica (NAFLD)</li> <li>• nella donna: parto di un neonato di peso <math>&gt; 4</math> kg o pregresso diabete gestazionale;</li> <li>• sindrome dell’ovaio policistico o altre condizioni di insulino-resistenza come l’<i>acanthosis nigricans</i>;</li> <li>• evidenza clinica di malattie cardiovascolari;</li> <li>• HbA<sub>1c</sub> <math>\geq 39</math> mmol/mol (5,7%), IGT o IFG in un precedente test di screening;</li> </ul>
<p><b>Criteri per lo screening del diabete mellito di tipo 2 nell’età evolutiva</b></p> <p>Sovrappeso (BMI <math>&gt; 85^{\circ}</math> percentile per età e sesso, peso per altezza <math>&gt; 85^{\circ}</math> percentile, o peso <math>&gt; 120\%</math> del peso ideale per l’altezza) più almeno due dei seguenti fattori di rischio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Storia familiare di diabete tipo 2 in parenti di primo e secondo grado;</li> <li>• appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio;</li> <li>• segni di insulino-resistenza o condizioni associate a insulino-resistenza (<i>acanthosis nigricans</i>, ipertensione, dislipidemia, sindrome dell’ovaio policistico, peso alla nascita basso per l’età gestazionale);</li> <li>• storia materna di diabete o diabete gestazionale durante la gestazione.</li> <li>• Età di inizio: 10 anni o all’esordio della pubertà se la pubertà comincia più precocemente</li> <li>• Frequenza :ogni 2 anni</li> <li>• Test:glicemia a digiuno, OGTT, HbA1c</li> </ul>

## 2.5 Complicanze

Le malattie cardiovascolari (CVD) rappresentano la principale causa di morbilità e mortalità nei soggetti con T2DM (Fig. 11). La morte intercorre circa 15 anni prima rispetto alle persone senza diabete ed è più comune nelle donne, che mostrano un tasso di mortalità per CVD più alto rispetto agli uomini se comparati con la controparte senza diabete (2-5 volte vs 1-3 volte).

È importante gestire adeguatamente il diabete come fattore di rischio CVD, infatti le complicanze vascolari possono essere già presenti prima della diagnosi o negli stadi pre-diabetici [63].

## Diabetes cardiovascular risk

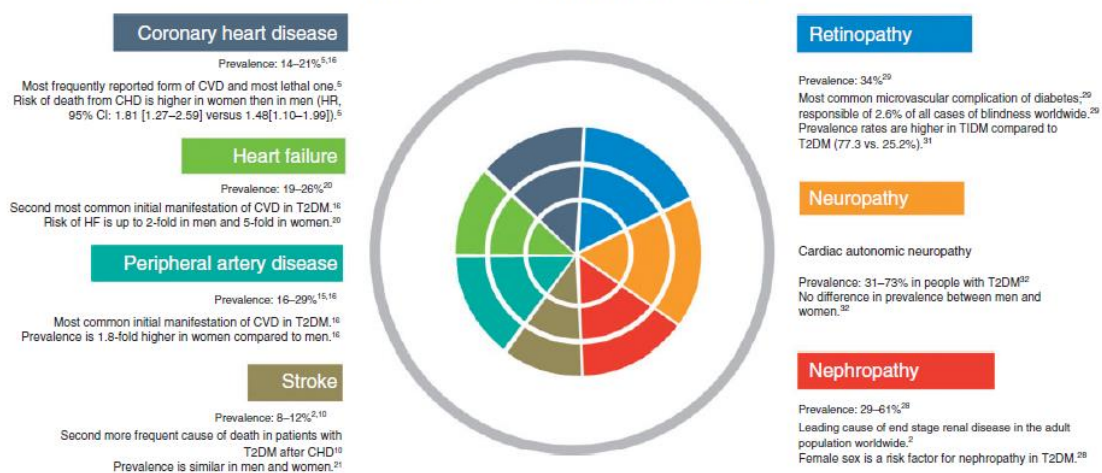


Fig. 11. Panoramica delle complicanze cardiovascolari del diabete e relative prevalenze [63].  
Abbreviazioni: CVD, Cardiovascular disease; CHD, Coronary heart disease; T1DM, Type 1 Diabetes Mellitus; T2DM, Type 2 Diabetes Mellitus.

La glicemia a digiuno (*Fasting Plasma Glucose*, FPG) è correlata linearmente e significativamente al rischio di CVD; concentrazioni glicemiche anche al di sotto della soglia per il diabete (7 mmol/l=126 mg/dl) e aumento della glicemia influenzano negativamente la prognosi a partire da concentrazioni di FPG di 5,6 mmol/l (=101 mg/dl). Secondo i dati dello studio prospettico internazionale (studio di coorte) EpiDREAM il rischio di CVD aumenta progressivamente a partire dai normoglicemici, persone con alterata glicemia a digiuno (IFG) o ridotta tolleranza al glucosio (IGT) e soggetti con diagnosi di diabete: un aumento di 1 mmol/l di FPG è stato associato ad un aumento del 17% del rischio di futuri eventi cardiovascolari o morte. Inoltre, la disglicemia è un forte fattore di rischio, soprattutto in alcuni gruppi di soggetti a basso rischio assoluto di CVD come i giovani e i non fumatori. Quindi, considerare la disglicemia come fattore di rischio continuo, come si fa con il colesterolo nel sangue e la pressione arteriosa (BP), potrebbe rappresentare una strategia preventiva più efficace per la valutazione e la prevenzione del rischio cardiovascolare, piuttosto che concentrarsi su valori-limite specifici [63].

Ci sono diversi meccanismi fisiopatologici che mettono in relazione diabete e malattie cardiovascolari. Molti dati epidemiologici supportano il ruolo dell'iperglicemia come fattore che esercita un effetto diretto sulla funzione

endoteliale e nell'induzione dell'aterosclerosi. Tuttavia, sono coinvolti altri fattori fisiopatologici:

- 1) l'iperinsulinemia attiva molte vie di segnale per l'attivazione infiammatoria che promuovono la progressione dell'aterosclerosi;
- 2) la dislipidemia provoca disfunzione mitocondriale e conseguente morte cellulare; il legame dei FFA ai TLR (*Toll-Like Receptor*) determina (anche negli obesi): diminuita espressione di GLUT4, responsabile del trasporto insulino-mediato del glucosio negli adipociti e cellule muscolari; inattivazione di eNOS (*endothelial Nitric Oxide Synthase*) e conseguente riduzione di NO; attivazione di NF-kB, che determina trascrizione di mediatori infiammatori;
- 3) l'insulino-resistenza, unitamente anche ai 2 fattori precedenti, aumenta la produzione di ROS e l'infiammazione, inoltre determina uno stato protrombotico;
- 4) l'iperglicemia aumenta la produzione di ROS i quali a loro volta inattivano NO [64].

Questi meccanismi sono responsabili dei danni del cuore e del sistema vascolare e rappresentano percorsi comuni per lo sviluppo di complicanze sia macro che microvascolari [63].

### **Complicanze macrovascolari**

#### **1) Malattia coronarica (*Coronary Heart Disease, CHD*)**

Nei soggetti con T2DM le malattie coronariche sono la forma di CVD più frequente, con una prevalenza del 21,2%. Le manifestazioni di CHD sono:

- a) morte cardiaca improvvisa (27% delle morti da cause cardiovascolari);
- b) infarto miocardico acuto (IMA), rappresenta la seconda complicanza più letale (21%) (insieme a ictus);
- c) insufficienza cardiaca congestizia;
- d) cardiomiopatia.

Diversi studi di *follow-up* sono giunti alla conclusione che T2DM è un "equivalente" di CHD: soggetti con T2DM senza precedenti eventi

cardiovascolari hanno un rischio simile o più elevato di CHD rispetto a chi ha già avuto un precedente evento cardiovascolare, specialmente nelle donne [63] [65].

Inoltre, nei diabetici, CHD è spesso rilevato nelle fasi più avanzate della malattia rispetto alla popolazione generale perché essi potrebbero sperimentare un'ischemia "silente". È stato dimostrato anche che tra le persone con diabete senza CHD clinicamente diagnosticato, quasi il 75% aveva aterosclerosi coronarica di alto grado, evidenziando che nelle persone con diabete il processo arteriosclerotico si sviluppa più velocemente, più precocemente ed è più diffuso.

Nonostante i miglioramenti nelle cure per i problemi cardiaci, il diabete raddoppia ancora il rischio di mortalità per infarto del miocardio, in particolare nelle donne [63].

## **2) Ictus (Stroke)**

L'ictus correlato al diabete è la conseguenza dell'arteriopatia carotidea nei tratti extracranici e delle vasculopatie di piccoli e grandi vasi indotti dal diabete. Le manifestazioni cliniche sono (in ordine di gravità crescente):

- a) Occlusione carotidea asintomatica/malattia dei piccoli vasi cerebrali.
- b) TIA, *Transitory Ischemic Attack*.
- c) Ictus emorragico/ischemico.

Il diabete è un fattore di rischio indipendente per l'ictus e ha un'incidenza maggiore di 2,5-3,5 volte rispetto agli individui senza diabete; lo stroke è la causa più frequente di morte in pazienti con T2DM dopo CHD [66]. Inoltre, il ricovero per ictus è più lungo e le sequele neurologiche sono più gravi nella popolazione diabetica rispetto alla popolazione senza diabete. Un controllo inadeguato della glicemia aumenta il rischio di morte per ictus: ogni 1% di incremento di HbA1c aumenta il rischio di morte correlata all'ictus di 1,37 volte. Anche la gestione dell'ipertensione si è dimostrata utile nel ridurre l'incidenza di ictus nei diabetici, come evidenziato da alcuni studi randomizzati [63].

## **3) Arteriopatia periferica (PAD, *Peripheral Artery Disease*)**

L'arteriopatia periferica è l'aterosclerosi occlusiva che riguarda le arterie degli arti inferiori ed è associata con l'aterosclerosi in altri distretti, tra cui il sistema

cardiovascolare e quello cerebrovascolare. La PAD nel diabetico coinvolge più spesso i segmenti distali della regione cruro-podolica, se confrontati con la popolazione senza diabete, e può essere accompagnata dalla sclerosi calcifica di Mönckeberg. L'arteriopatia periferica si manifesta frequentemente con la “*claudicatio intermittens*”, per poi diventare sempre più serrata e culminare nell'evenienza più grave, ovvero l'amputazione dell'arto inferiore [63].

## **Complicanze microvascolari**

### **1) Nefropatia**

La nefropatia è definita da elevata escrezione urinaria di albumina e malattia renale cronica (CKD) a causa della ridotta velocità di filtrazione glomerulare (GFR) e si verifica a seguito di un periodo prolungato di controllo glicemico inadeguato. Clinicamente la nefropatia renale varia dalla microalbuminuria all'insufficienza renale cronica e il rischio di progressione verso stadi più gravi di malattia dipende dalla concomitante presenza di ipertensione non ben controllata, dislipidemia, iperglicemia, fumo e predisposizione genetica [67]. L'insorgenza di nefropatia contribuisce ad aumentare il rischio cardiovascolare, infatti livelli bassi di GFR e l'albuminuria sono associati a CVD e a tutte le cause di mortalità [63].

### **2) Retinopatia diabetica (DR)**

La retinopatia diabetica (DR) è una delle principali cause di perdita della vista nella popolazione in età lavorativa. La diagnosi di DR è posta da manifestazioni cliniche di anomalie vascolari nella retina. Clinicamente, la DR è divisa in due fasi: retinopatia diabetica non proliferativa (NPDR) e retinopatia diabetica proliferativa (PDR):

- a) NPDR rappresenta la fase iniziale della DR, in cui l'aumento della permeabilità vascolare e dell'occlusione capillare sono i due fattori principali che alterano la vascolarizzazione retinica. Durante questa fase, le patologie retiniche tra cui microaneurismi, emorragie ed essudati solidi possono essere rilevate dalla fotografia del fondo oculare, sebbene i pazienti possano essere asintomatici.

b) PDR è lo stadio successivo della DR ed è caratterizzato da neovascolarizzazione. Durante questa fase, i pazienti possono manifestare una grave compromissione della vista quando i nuovi vasi anomali sanguinano nel vitreo (emorragia vitreale) o quando è presente un distacco di retina da trazione. La causa più comune di perdita della vista nei pazienti con DR è l'edema maculare diabetico (DME). Il DME è caratterizzato da gonfiore o ispessimento della macula dovuto all'accumulo sub- e intra-retinico di liquido all'interno di essa, innescato dalla rottura della barriera emato-retinica (BRB). Il DME può verificarsi in qualsiasi fase della DR e causare la distorsione delle immagini visive e una diminuzione dell'acuità visiva [68].

### 3) Neuropatia diabetica

Le sindromi cliniche causate da danni focali o diffusi al sistema nervoso periferico e autonomo sono tra le complicanze più frequenti del diabete, tanto che colpiscono più della metà dei pazienti diabetici. Le neuropatie si suddividono in periferiche e autonome.

- a) **Periferiche**: la forma più comune di neuropatia diabetica è la polineuropatia simmetrica distale. Essa si manifesta con distribuzione “a guanto e a calzino”, visto che le mani e la parte distale degli arti inferiori sono spesso affetti. Le neuropatie focali, sebbene meno comuni, comprendono la disfunzione dei singoli nervi periferici che portano a mononeuropatie isolate o, meno comunemente, a danni a radici nervose che portano a radicolopatia o poliradicolopatia [69].
- b) **Autonomiche**: comprendono un gruppo di disturbi causati dalla compromissione del sistema nervoso simpatico e parasimpatico. La neuropatia autonoma cardiaca (CAN) può presentarsi come astenia generalizzata, stordimento o sincope franca accompagnata da tachicardia ortostatica o bradicardia e intolleranza all'esercizio. I sintomi della disfunzione autonoma gastrointestinale (nota anche come gastroparesi) includono nausea, gonfiore, sazietà precoce con scarso senso dell'appetito, vomito postprandiale e diabete “fragile” (cioè diabete difficile da

controllare). La disfunzione esofagea può verificarsi anche con disfagia per i cibi solidi e bruciore di stomaco secondario al reflusso acido. La neuropatia autonoma urogenitale si presenta come disfunzione della vescica (nota anche come cistopatia diabetica) che può variare dalla ritenzione urinaria, con esitazione minzionale, all'incontinenza urinaria con urgenza. La disfunzione sessuale è un'altra manifestazione comune della neuropatia autonoma urogenitale. Negli uomini, la disfunzione sessuale si manifesta come impotenza, diminuzione della libido ed eiaculazione anomala, mentre nelle donne si presenta come dolore durante il rapporto, scarsa lubrificazione e riduzione della libido. Infine, la disfunzione autonoma colpisce anche le ghiandole sudoripare e si presenta con pelle secca (anidrosi) [69].

## 2.6 Trattamento

Tab. VIII. Trattamenti esistenti e futuri per il diabete e le relative complicanze [58].

Pathophysiological defect		Glucose-lowering therapy	
		Existing	Future (phase 1-3 clinical trials)
Pancreatic $\beta$ cell	Loss of cell mass and function; impaired insulin secretion	Sulfonylureas; meglitinides	Imeglimin
Pancreatic $\alpha$ cell	Dysregulated glucagon secretion; increased glucagon concentration	GLP-1 receptor agonist	Glucagon-receptor antagonists
Incretin	Diminished incretin response	GLP-1 receptor agonist; DPP-IV inhibitors	Oral GLP-1 receptor agonist; once-weekly DPP-IV inhibitors
Inflammation	Immune dysregulation	GLP-1 receptor agonist; DPP-IV inhibitors	Immune modulators; anti-inflammatory agents
Liver	Increased hepatic glucose output	Metformin; pioglitazone	Glucagon-receptor antagonists
Muscle	Reduced peripheral glucose uptake; insulin resistance	Metformin; pioglitazone	Selective PPAR modulators
Adipose tissue	Reduced peripheral glucose uptake; insulin resistance	Metformin; pioglitazone	Selective PPAR modulators; FGF21 analogues; fatty acid receptor agonists
Kidney	Increased glucose reabsorption caused by upregulation of SGLT-2 receptors	SGLT-2 inhibitors	Combined SGLT-1/-2 inhibitors
Brain	Increased appetite; lack of satiety	GLP-1 receptor agonist	GLP-1-glucagon-gastric inhibitory peptide dual or triple agonists
Stomach or intestine	Increased rate of glucose absorption	GLP-1 receptor agonist; DPP-IV inhibitors; alpha-glucosidase inhibitors; pramlintide	SGLT-1 inhibitors
Colon (microbiome)	Abnormal gut microbiota	Metformin; GLP-1 receptor agonist; DPP-IV inhibitors	Probiotics

GLP-1=glucagon-like peptide-1; DPP-IV inhibitors=dipeptidyl peptidase-IV inhibitors; GIP=gastric inhibitory peptide; SGLT-1/SGLT-2 inhibitors=sodium glucose co-transporter-1/ sodium glucose co-transporter-2 inhibitors; PPAR=peroxisome proliferator-activated receptor. FGF21=fibroblast growth factor 21.

### 3. OBESITÀ

#### 3.1 Definizione

Si definisce obesità l'accumulo eccessivo o anormale di grasso o tessuto adiposo nel corpo che compromette lo stato di salute, data la sua associazione al rischio di sviluppare diabete mellito, malattie cardiovascolari, ipertensione e iperlipidemia [70].

L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce le condizioni di obesità e sovrappeso in base al BMI (*Body Mass Index* = peso [kg]/altezza<sup>2</sup> [m<sup>2</sup>]):

- Obeso:  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$
- Sovrappeso:  $25 \text{ kg/m}^2 < BMI < 30 \text{ kg/m}^2$

Il BMI fornisce la misura più utile per definire il livello di sovrappeso e obesità poiché si applica agli adulti di entrambi i sessi e di tutte le età. Tuttavia, dovrebbe essere considerata una misura approssimativa perché potrebbe non corrispondere allo stesso grado di grasso in individui diversi [71]. La circonferenza della vita, invece, è il miglior indicatore antropometrico per stimare il grasso viscerale e un migliore predittore di disturbi metabolici come diabete, ipertensione e dislipidemia. Le persone con un indice di massa corporea normale ma con una circonferenza vita ampia sono a più alto rischio. Inoltre, la circonferenza dell'anca è inversamente correlata alla sindrome metabolica. Un'ampia circonferenza dell'anca è correlata a minor rischio di diabete e malattie coronariche ed è probabilmente dovuto alla presenza di una grande massa muscolare in questa regione. Rispetto all'Indice di Massa Corporea (BMI), l'Indice di Adiposità Viscerale (VAI) è uno strumento di esame più specifico e sensibile. Il VAI è, quindi, un indicatore affidabile dell'aumento del rischio del paziente per lo sviluppo di malattie cardiometaboliche [72].



### 3.2 Classificazione

Tab. IX: Classificazione obesità secondo WHO [73].

	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Obesity Class	Disease Risk* (Relative to Normal Weight and Waist Circumference)	
			Men ≤40 inches (≤ 102 cm) Women ≤ 35 inches (≤ 88 cm)	> 40 in (> 102 cm) > 35 in (> 88 cm)
Underweight	< 18.5		-	-
Normal†	18.5–24.9		-	-
Overweight	25.0–29.9		Increased	High
Obesity	30.0–34.9	I	High	Very High
	35.0–39.9	II	Very High	Very High
Extreme Obesity	≥ 40	III	Extremely High	Extremely High

### 3.3 Epidemiologia

Recenti dati statistici indicano che il sovrappeso e l'obesità stanno crescendo inesorabilmente in tutto il mondo; il numero di persone con peso corporeo in eccesso raggiunge i 2 miliardi, circa il 30% della popolazione mondiale (Fig. 12).

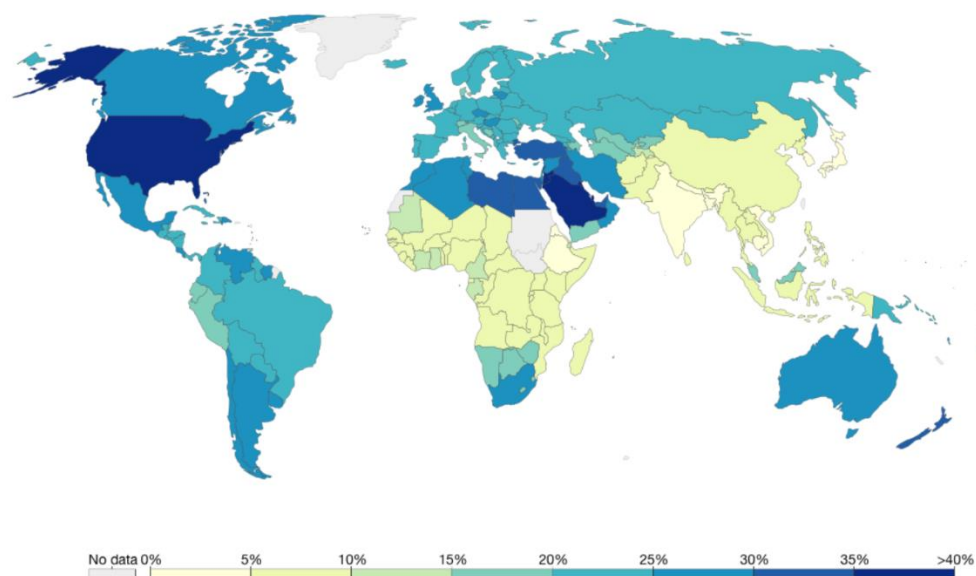


Fig. 12. Percentuali di adulti (maggiori di 18 anni) definiti obesi in base al BMI al 2016 [77].

Il *Global Burden of Disease Group* ha riferito nel 2017 che "dal 1980, la prevalenza dell'obesità è raddoppiata in più di 70 paesi ed è costantemente aumentata nella maggior parte degli altri paesi". Per quanto riguarda i bambini, nel 2017 l'UNICEF ha concluso che "non ci sono stati progressi per arginare il tasso di sovrappeso in più di 15 anni" [74].

Nel 2016, il tasso di obesità negli adulti negli Stati Uniti ha raggiunto il 36,2%, e il 67,9% della popolazione è in sovrappeso, mentre nel 1975 l'obesità non superava l'11,9%. Drammaticamente, nella popolazione pediatrica e adolescenziale, il tasso di prevalenza dell'obesità ha raggiunto il 21,4% [75]. Nel 2016, i dati dall'Italia hanno mostrato una prevalenza dell'obesità del 19,4%, con il 58,5% degli individui pre-obesi. Costa de Miranda *et al.* [76] hanno osservato che in una delle regioni più colpite d'Italia (Calabria), la prevalenza di bambini in sovrappeso è simile a quella degli Stati Uniti [75].

Gli esperti non sono ottimisti sulle prospettive di ridurre l'epidemia di obesità: l'obiettivo prefissato di dimezzare il tasso di obesità entro il 2025 non verrà raggiunto vista la condizione attuale [74].

### **3.4 Fisiopatologia**

L'obesità è il risultato di uno squilibrio tra l'apporto energetico giornaliero e il dispendio energetico, con conseguente eccessivo aumento di peso. L'obesità è una malattia multifattoriale, causata da una miriade di fattori genetici, culturali e sociali (Tab. X). Vari studi genetici hanno evidenziato che l'obesità è ereditabile, con numerosi geni associati all'aumento di peso, tra cui il gene FTO. Altre cause di obesità includono ridotta attività fisica, insonnia, disturbi endocrini, farmaci, eccesso di consumo di carboidrati e diminuzione del metabolismo energetico [70].

Tab. X. Fattori che possono contribuire all'epidemia di obesità [70] [78] [79].

<b>Storia di obesità infantile</b>
<b>Inattività fisica</b>
<b>Associazione con malattie cardiovascolari, della tiroide, diabete, depressione</b>
<b>Riduzione del sonno</b>
<b>Interferenti endocrini (sostanze chimiche nei conservanti dei cibi)</b>
<b>Aumento del tempo in ambienti climatizzati</b>
<b>Cessazione del fumo</b>
<b>Abuso di alcol</b>
<b>Variazioni del microbioma intestinale</b>
<b>Farmaci che provocano aumento di peso</b>
<b>Età più avanzata dei genitori alla nascita del figlio</b>
<b>Effetti intrauterini e intergenerazionali</b>

L'obesità si associa a resistenza cellulare alla leptina. La leptina è un ormone adipocitario che riduce l'assunzione di cibo e il peso corporeo. Il tessuto adiposo secerne adipochine e acidi grassi liberi, causando un'inflammatione sistemica che determina insulino-resistenza e aumento dei livelli di trigliceridi; tutto questo contribuisce all'obesità.

Gli adipociti, i pre-adipociti e i macrofagi che invadono il tessuto adiposo producono adiponectine, citochine che causano un'inflammatione cronica di basso grado, la quale comporta alterazioni del metabolismo del glucosio e dei lipidi e contribuisce al rischio cardiometabolico nell'obesità viscerale [70].

### **3.5 Complicanze**

L'obesità è associata a un'elevata prevalenza di soggetti con ridotta tolleranza al glucosio (IGT o prediabete) ed è un fattore di rischio indipendente per il diabete di tipo 2 (T2DM). La patogenesi del diabete e dell'obesità è simile: esse condividono percorsi comuni di resistenza all'insulina, stress ossidativo (Ox-S) e modelli pro-trombotici e pro-infiammatori. L'ambiente obesogenico, stimolando

l'ipernutrizione, porta alla disregolazione dell'equilibrio metabolico e a questo consegue un accumulo di grasso ectopico in organi non specializzati nello stoccaggio di lipidi, tra cui l'endotelio, il fegato e il muscolo scheletrico, inducendo disturbi metabolici e numerose complicanze (Fig. 13) [80].

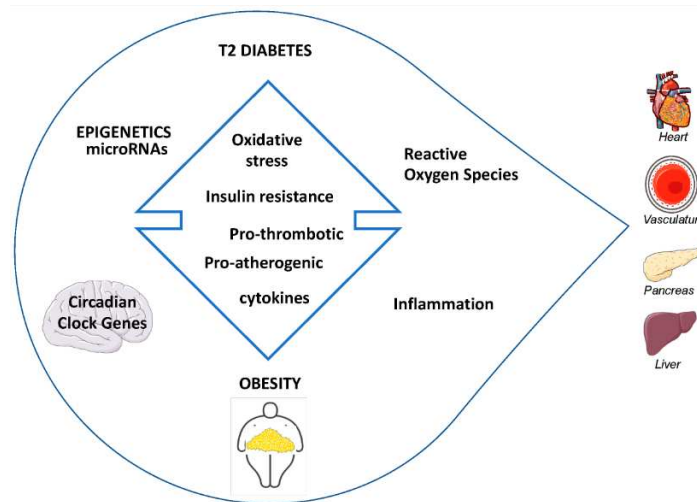


Fig. 13. Principali contribuenti di T2D/obesità che portano alla disregolazione dei tessuti bersaglio [80].

Le complicanze coinvolgono vari apparati e organi e le principali sono:

1. **Neuropsicologiche:** neuroinfiammazione; riduzione del volume cerebrale; depressione; alterazioni dell'umore; modifica dei processi di gratificazione/ricompensa, fino allo sviluppo della dipendenza da cibo; neuropatia; sviluppo di disturbi alimentari [75].
2. **Pneumologiche:** alterazioni della spirometria, con riduzione della capacità vitale e degli indici di espirazione; ipercapnia, tendenza all'alterazione del quoziente respiratorio (RQ: proporzione tra il rilascio di anidride carbonica e il consumo di ossigeno); sindromi da ipoventilazione (ad esempio, sindrome di Pickwick); asma e infezioni respiratorie croniche; anomalie orofaringee; sindrome da apnea ostruttiva del sonno [75].
3. **Digestive e gastrointestinali:** alterazione del cavo orale con malattia cariogena e parodontite per disbiosi orale; malattie da reflusso gastroesofageo; ernia esofagea; discinesie; litiasi biliare; steatosi epatica non alcolica; steatoepatite non alcolica; colite da disbiosi; proliferazione

batterica dell'intestino tenue con *leaky gut syndrome*; malattie infiammatorie intestinali; fissurazioni; emorroidi [75].

4. **Metaboliche:** resistenza all'insulina; iperinsulinemia; iperglicemia; ipertrigliceridemia; ipercolesterolemia; ipoalfalipoproteinemia; iperuricemia; gotta; ipercortisolemia e sindrome metabolica [75].
5. **Alterazioni della fertilità:** menarca precoce, irregolarità mestruali, femminilizzazione per alterazione metabolica; subfertilità/infertilità maschile e femminile; abortività; ipogonadismo secondario dell'obesità maschile; sindrome dell'ovaio policistico; disfunzione erettile [75].
6. **Problemi in gravidanza:** malformazioni, aggravamento dell'ipertensione latente; preeclampsia; Diabete Gestazionale; aumento della mortalità materna [75].
7. **Dermatologiche:** aumentata suscettibilità alle infezioni cutanee; depigmentazione; distrofie; micosi delle unghie; psoriasi inversa [75].
8. **Reumatologiche e immunologiche:** infiammazione cronica con tassi di infiammazione aumentati; artrosi; artropatia meccanica; maggiore suscettibilità al virus; riduzione della resilienza del sistema immunitario [75] [81].
9. **Oncologiche:** aumento del rischio generale di tumori maligni, in particolare tumori del colon-retto e del fegato; tumori della mammella e dell'endometrio nelle donne [75] [82].
10. **Cardiologiche e vascolari:** ipertensione arteriosa; malattia aterosclerotica; malattia cardiovascolare; ictus; insufficienza venosa e arteriopatie; insufficienza cardiaca con congestione polmonare; aumento del rischio tromboembolico [75].
11. **Nefrologiche:** insufficienza renale cronica; microalbuminuria e sindrome nefrosica [75].
12. **Muscolo-scheletriche:** artrosi, riduzione della riserva aerobica e fitness; problemi ortopedici cronici; maggiore suscettibilità agli insulti; osteoporosi/osteopenia; miosteatosi; miopenia; sarcopenia; aumento del rischio di lesioni; deambulazione ridotta [75] [83].
13. **Chirurgiche:** aumento della morbilità e della mortalità perioperatoria [75] [84].

#### 4. INTERCONNESSIONE TRA DIABETE, EPATOPATIA E OBESITÀ

La NAFLD è strettamente correlata alla sindrome metabolica e all'obesità; il diabete mellito di tipo 2 (T2DM) e la dislipidemia sono considerati importanti fattori di rischio per la NAFLD [47]. Inoltre, vi sono prove che evidenziano che esiste una relazione bidirezionale tra NAFLD e T2DM. La progressione della NAFLD, ad esempio, è strettamente associata all'insulino-resistenza e al T2DM [85].

Pertanto, NAFLD e T2DM sono due condizioni patologiche che spesso coesistono e agiscono sinergicamente aumentando il rischio di esiti avversi epatici ed extraepatici [50].

La relazione tra NAFLD e sindrome metabolica è suffragata da una o più delle componenti di quest'ultima: ipertensione arteriosa, obesità centrale, dislipidemia, insulino-resistenza (IR) e T2DM. Più componenti sono presenti, maggiori sono le probabilità di sviluppare NAFLD e fibrosi eventualmente avanzata. Una volta considerata la manifestazione epatica della sindrome metabolica, la NAFLD, in termini moderni, rappresenta il *continuum* dall'obesità alla sindrome metabolica e al T2DM in quanto esiste un numero crescente di dati che suggeriscono che possa precedere queste condizioni [38].

Recentemente, è stata suggerita una nuova definizione per la NAFLD, vale a dire “steatosi epatica associata a disfunzioni metaboliche (MAFLD)” [44] per descrivere più accuratamente i pazienti che hanno una malattia del fegato coincidente con la disfunzione metabolica [85]. La prevalenza di MAFLD tra gli adulti obesi in tutto il mondo è del 50,7% (95% CI 46,9-54,4), relativamente più alta negli uomini (59,0%, 95% CI 52,0-65,6) rispetto alle donne (47,5%, 95% CI 40,7-54,5) [44]. Sebbene non sia ancora universalmente accettata e utilizzata, questa nuova terminologia cerca di includere una popolazione di pazienti più ampia rispetto al termine NAFLD, visto che probabilmente include molte comorbidity sottostanti e non diagnosticate, al fine di favorire la collaborazione multidisciplinare per promuovere la comprensione e il trattamento di questa popolazione di pazienti. A causa dell'interazione tra NAFLD, NASH e T2DM, è probabile che l'utilizzo di trattamenti mirati alla sensibilità all'insulina e all'iperglicemia, quindi l'adozione di un atteggiamento olistico nei confronti del

trattamento della malattia metabolica nei pazienti con NAFLD, possa rivelarsi vantaggioso [85].

Esistono numerose prove che la NAFLD si associa anche alle malattie cardiovascolari e alla malattia renale cronica (CKD) [38].

Le malattie cardiovascolari (CVD) sono la principale causa di mortalità nei pazienti con T2DM, rappresentando fino a 2/3 di tutti i decessi, e l'aumento dei livelli di HbA1c è fortemente correlato ad un aumento del rischio di malattie cardiache e di mortalità complessiva. Una meta-analisi pubblicata nel 2020 ha dimostrato che diverse strategie di riduzione della glicemia, in particolare mediante perdita di peso corporeo, diminuiscono il rischio di eventi cardiovascolari avversi maggiori, ma riducono anche lo sviluppo della NASH.

Oltre alle complicanze macrovascolari correlate alla CVD, i pazienti con NAFLD sono a maggior rischio di sviluppare malattie microvascolari, in particolare malattie renali croniche, che sono anche altamente associate a CVD e T2DM. Stadi istologici più gravi di NAFLD correlano con una funzione renale progressivamente più bassa, in modo indipendente da altre comorbidità, tra cui T2DM, ipertensione, dislipidemia e adiposità. I pazienti con NASH che hanno avuto miglioramenti della fibrosi e/o una risoluzione della NASH grazie a interventi sullo stile di vita, hanno avuto anche un aumento statisticamente significativo della funzione renale [85].

#### **4.1 Diabete in pazienti epatopatici**

L'aumento dei livelli circolanti delle transaminasi (un marker surrogato di danno epatico e di possibile NAFLD) non spiegati da altre diagnosi è correlato a un aumento del rischio futuro di sviluppare T2DM e i pazienti con NAFLD hanno un rischio che va da 2 a 5 volte di sviluppare T2DM [38] [85] .

Sung *et al.* hanno valutato l'effetto di sovrappeso o dell'obesità, insulino-resistenza e NAFLD (diagnosticata con ecografia) rispetto al rischio di sviluppare T2DM in uno studio di coorte: ciascuno di questi tre fattori è risultato essere associato a circa un rischio doppio di sviluppare T2DM. Quando tutti e tre i fattori di rischio erano presenti contemporaneamente, è stato riportato un aumento di

circa 14 volte del rischio di sviluppare T2DM dopo aggiustamento per potenziali fattori confondenti.

Inoltre, durante l'ultimo decennio, diversi studi di coorte hanno dimostrato che la NAFLD è predittiva di T2DM. Molti di questi studi sono stati inclusi anche in una meta-analisi aggiornata che ha analizzato un totale di 33 studi osservazionali con 501022 individui (62,1% uomini; età media 47 anni) dall'Asia (Corea del Sud, Cina, Taiwan, Giappone e Sri Lanka), Europa (Svezia e Spagna) e Stati Uniti (~30% con NAFLD) e ha registrato quasi 28000 casi di T2DM in un *follow-up* mediano di 5 anni. Questa meta-analisi fornisce una chiara evidenza che la NAFLD (diagnosticata mediante tecniche di *imaging* o biopsia) è associata ad un raddoppio del rischio di sviluppare T2DM (*random effects* HR 2,19, IC 95% 1,93-2,48). Quando il confronto è stato stratificato per paese di studio, l'associazione tra rischio di NAFLD e diabete è risultato significativo in tutti i paesi. In particolare, il rischio di T2DM è rimasto significativo in quegli studi in cui l'analisi statistica è stata aggiustata per età, sesso, parametri di adiposità, storia familiare di T2DM, glicemia a digiuno (o stato prediabete), dislipidemia, ipertensione, fumo e attività fisica (n = 10 studi; *random-effects* HR 1,85, IC 95% 1,47-2,22).

Inoltre, e soprattutto, il rischio di T2DM sembrava aumentare ulteriormente con l'aumento della gravità dell'ecografia della steatosi epatica (n = 4 studi; *random-effects* HR 2,40, 95% CI 2,08-2,77) e la gravità della fibrosi epatica (n = 5 studi; *random-effects* HR 3.42, 95% CI 2.29–5.11).

Combinando le prove disponibili in una meta-analisi e in una *bias-analysis* (che è una metodologia statistica utilizzata per quantificare la probabilità di causalità), Morrison *et al.* hanno confermato che gli individui con NAFLD avevano un rischio più elevato di T2DM rispetto alle controparti senza NAFLD e ha anche corroborato il nesso causale tra NAFLD e T2DM (Fig. 14) [50].



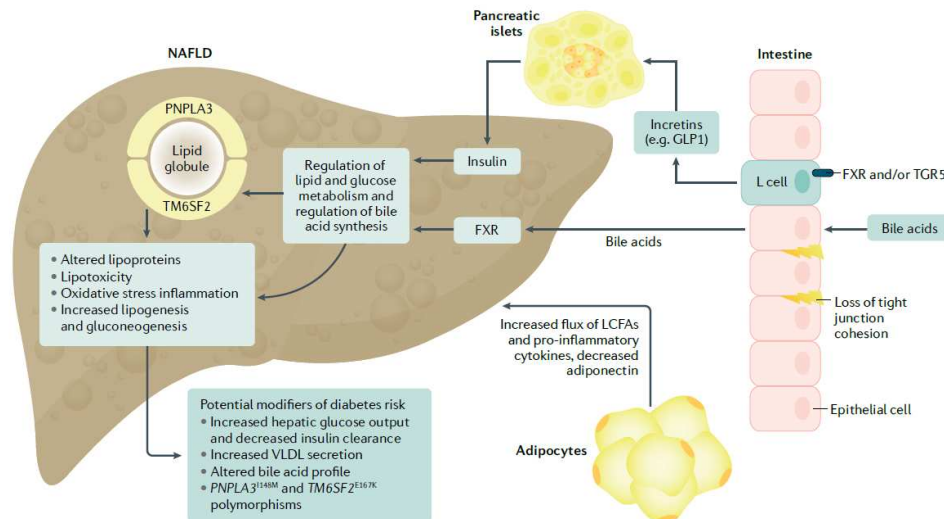


Fig. 14. Potenziali mediatori epatici del rischio di diabete nella NAFLD: metabolismo degli acidi biliari, attività dei recettori FXR e TGR5 e funzione adiposa [50]. Abbreviazioni: LCFA, low chain fatty acids.

#### 4.2 Epatopatia in pazienti diabetici

Sia il T2DM che l'obesità sono stati associati in modo indipendente a un aumentato rischio di sviluppare NAFLD (Fig. 15) e miglioramenti nella sensibilità all'insulina sono stati positivamente associati a miglioramenti istologici nella NASH e nella regressione della fibrosi. Una pregressa diagnosi di T2DM era il più forte fattore di rischio indipendente per i pazienti con NASH che sviluppavano cirrosi e HCC ed era positivamente associata alla mortalità complessiva e agli esiti correlati al fegato nei pazienti con NAFLD [85].

La prevalenza globale della NAFLD nei pazienti con T2DM, secondo una meta-analisi che ha incluso quasi 50 mila pazienti provenienti da 80 studi, è risultata pari al 55,5%, con NASH che potrebbe insorgere nel 37% dei pazienti con T2DM [85]. Altre ricerche hanno mostrato una prevalenza di NAFLD nel T2DM fino al 59,67% e persino al 77,87% nei pazienti obesi con T2DM [38]

Inoltre, il T2DM è anche un fattore di rischio accertato per una progressione più rapida della NAFLD a steatoepatite non alcolica (NASH), cirrosi o carcinoma epatocellulare (HCC) [50].

A causa di questa complessa interrelazione, è stato suggerito di considerare NAFLD e NASH nel trattamento del T2DM e uno studio pubblicato nel 2020 ha

evidenziato che lo screening non invasivo per NAFLD è conveniente nei pazienti con T2DM negli USA [85].

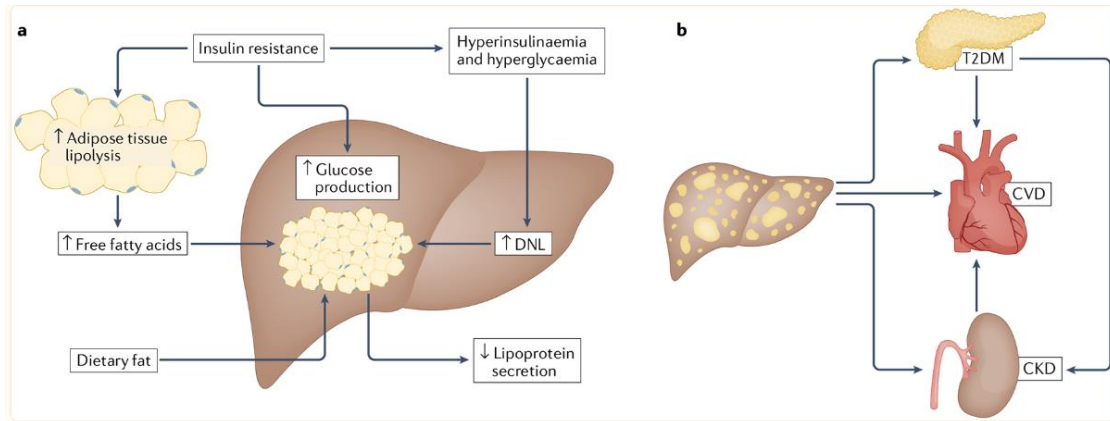


Fig. 15 Didascalia: a. Ruolo dell'insulino-resistenza nella NAFLD; b. comorbidità associate alla NAFLD [85]. Abbreviazioni: DNL, De novo lipogenesis; T2DM, Type 2 diabetes mellitus, CVD, cardiovascular disease; CKD, Chronic kidney disease.

## SCOPO

Lo scopo di questo studio pilota è quello di valutare la frequenza della NAFLD e la sua evoluzione, dopo almeno un anno, indagata mediante il Fibroscan, in soggetti di età uguale o inferiore a 70 anni, affetti da diabete mellito di tipo 2 e obesi o con sindrome metabolica.

## MATERIALI E METODI

I pazienti reclutati sono stati selezionati dalle cartelle cliniche digitali dell'UOSD di Diabetologia dell'AULSS6 Euganea. Sono stati individuati 228 pazienti rispondenti al parametro "patologie del fegato" e sono stati rimossi tutti i pazienti che avessero delle epatopatie non metaboliche come ad esempio quelle da alcol, esotossiche o da virus. 99 pazienti sono stati sottoposti a valutazione con il Fibroscan fra il 01/01/2019 e il 31/05/2022. I pazienti sono stati poi inviati a *follow-up* epatologico (in particolare quelli che avevano il Fibroscan patologico) ed hanno eseguito un controllo circa 12-18 mesi dopo la prima valutazione.

Sono stati raccolti i dati relativi al sesso, età, durata di malattia diabetica, altezza, peso, circonferenza addominale, BMI, pressione arteriosa, la presenza/assenza di complicanze croniche: retinopatia (di qualsiasi grado), nefropatia (definita dal rapporto albuminuria/creatinuria  $ACR \geq 30$  mg/g in un campione di urine del mattino), cardiopatie (scompenso cardiaco o cardiopatia ischemica) e ipertensione arteriosa, vasculopatia dei TSA (tronchi sovraortici) e periferica (valutata con ecocolordoppler), neuropatia periferica e autonoma (definite da test cardiovascolari). Per quanto concerne i dati ematochimici sono stati considerati emocromo, glicemia, HbA1c, profilo lipidico, transaminasi, creatinina, filtrato glomerulare MDRD, microalbuminuria (ACR); infine sono stati considerati i dati relativi alla terapia antidiabetica in atto [86].

Sono stati calcolati gli indici FIB-4, FLI e il rapporto AST/ALT come screening di epatopatia metabolica, oltre alla presenza di obesità e di sindrome metabolica.

**Metodi:**

- BMI, calcolato dividendo il peso in kg per il quadrato dell'altezza in m (BMI = peso [kg]/altezza [m<sup>2</sup>]).
- HbA1c, misurata con metodo HPLC (High-Performance Liquid Chromatography) [87].
- Fibroscan eseguito a digiuno da 6 ore. Strumento basato sull'elastosonografia: viene generata una vibrazione a bassa frequenza da un trasduttore che si propaga nel tessuto epatico come onda; lo stesso trasduttore, analizzando la velocità di ritorno degli impulsi ultrasonografici, permette di stimare l'entità della fibrosi epatica. La velocità dell'onda è convertita in misura della *stiffness* epatica (LSM, *Liver Stiffness Measurement*), espressa in kPa o in m/s [3] [42]. Valori di LSM < 7 kPa, non sono considerati patologici e si associano ai gradi F0 ed F1 della scala METAVIR, mentre risultati ≥ 7 kPa sono considerati patologici, con valori corrispondenti alle categorie F2, F3, F4 della scala METAVIR (Tab. XI). Il Fibroscan è stato eseguito con una sonda M probe, e il risultato finale è stato ottenuto usando procedure standardizzate [86].

Tab. XI. Relazione tra valore del Fibroscan in kPa, grado di fibrosi secondo la scala METAVIR e rischio di fibrosi avanzata.

Fibroscan (kPa)	METAVIR	Rischio di fibrosi avanzata
<5	F0	Basso
<7	F1	
7-9,9	F2	Moderato
10-13	F3	Intermedio
>13	F4	Elevato

- FIB-4 (indicatore di fibrosi), calcolato secondo la formula:

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age (years)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}}$$

Valori fra 1,45 e 3,35 sono indicativi di rischio e selezionano una popolazione da valutare con il Fibroscan. Valori > 3,25 sono indicativi di fibrosi. Nel caso specifico della NAFLD identifica fibrosi per valori > 2,67 [88].

- Rapporto AST/ALT: un rapporto < 2 permette di escludere un'epatopatia alcolica.
- FLI (indicatore di steatosi), calcolato secondo la formula:

$$\begin{aligned} \text{FLI} = & (e^{0.953 * \log_e(\text{triglycerides})} + 0.139 * \text{BMI} + 0.718 \\ & * \log_e(\text{ggt}) + 0.053 * \text{waist circumference} - 15.745) / (1 \\ & + e^{0.953 * \log_e(\text{triglycerides})} + 0.139 * \text{BMI} + 0.718 \\ & * \log_e(\text{ggt}) + 0.053 * \text{waist circumference} - 15.745) * 100 \end{aligned}$$

Data la complessità della formula, per il calcolo si è ricorsi a <https://www.mdcalc.com/fatty-liver-index>. Un valore < 30 esclude il rischio di steatosi epatica, mentre un valore >60 indica un alto rischio di steatosi [89].

#### **Analisi statistica:**

I dati sono stati raccolti e ordinati su un foglio di calcolo Excel ed elaborati con programma statistico SPSS IBM 26; i dati parametrici sono poi stati espressi come media  $\pm$  deviazione standard ( $M \pm SD$ ), i non parametrici come percentuale (%). I dati parametrici sono stati analizzati con il test t di Student, per campioni indipendenti e per dati accoppiati, per valutare le modifiche clinico-metaboliche fra prima e seconda valutazione con il Fibroscan; i dati non parametrici sono stati analizzati con il test  $\chi^2$ . È stata considerata significativa un  $p \leq 0,05$ .

## RISULTATI

Sono stati selezionati 228 pazienti con presenza di epatopatie, di cui 72 femmine e 156 maschi. Le caratteristiche cliniche della popolazione sono elencate in Tab. XII.

Tab. XII. Caratteristiche clinico-metaboliche della popolazione esaminata. I valori sono espressi come valore medio  $\pm$  deviazione standard.

POPOLAZIONE=228	VALORI
Femmine % (n)	31,6% (72)
Maschi % (n)	68,4% (156)
Età (anni)	55,7 $\pm$ 8,3
Durata di malattia (anni)	7,1 $\pm$ 7,1
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	32,1 $\pm$ 5,5
Circonf. addomin. (cm)	108,6 $\pm$ 13,8
PAS (mmHg)	138,6 $\pm$ 18,7
PAD (mmHg)	82,3 $\pm$ 9,9
Hb1Ac (mmol/mol)	56,6 $\pm$ 18,2
Glucosio (mg/dl)	151,5 $\pm$ 54,6
Colesterolo tot (mg/dl)	178,8 $\pm$ 46,9
HDL (mg/dl)	45,6 $\pm$ 10,9
LDL (mg/dl)	108,7 $\pm$ 28,3
TG (mg/dl)	165,8 $\pm$ 104,3
Creatinina (mg/dl)	0,86 $\pm$ 0,26
GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	90,18 $\pm$ 20,16
ACR (mg/g)	102,33 $\pm$ 376,44
TSH (mIU/L)	2,25 $\pm$ 1,32
AST (U/L)	30,9 $\pm$ 15,9
ALT (U/L)	40,2 $\pm$ 27,0
GGT (U/L)	89,3 $\pm$ 251,7
FLI	79,8 $\pm$ 19,7
FIB-4	1,68 $\pm$ 3,86

Abbreviazioni: BMI, Body Mass Index; PAS, pressione arteriosa sistolica; PAD, pressione arteriosa diastolica; Hb1Ac, emoglobina glicata; HDL, High Density Lipoprotein; LDL, Low Density Lipoprotein; TG, Trigliceridi; GFR, velocità di filtrazione glomerulare; ACR, rapporto albuminuria/creatininuria; TSH, Thyroid Stimulating Hormone; AST, aspartate aminotransferase; ALT alanine aminotranferase; GGT gamma glutamyltransferase; FLI, Fatty Liver Index.

Il BMI della popolazione esaminata è risultato  $32,1 \pm 5,5$  kg/m<sup>2</sup>, la circonferenza addominale media è risultata  $108,6 \pm 13,8$  cm, i trigliceridi sono  $165,8 \pm 104,3$  mg/dl, la pressione arteriosa sistolica media è  $138,6 \pm 18,7$  mmHg; questi dati suggeriscono la presenza di una popolazione diabetica obesa e con sindrome

metabolica. L'emoglobina glicata è risultata  $56,6 \pm 18,2$  mmol/mol, ed è indicativa di un non adeguato controllo metabolico (target  $<53$  mmol/mol); i valori di ACR depongono per una microalbuminuria.

I parametri epatici evidenziano valori medi elevati delle transaminasi con un maggiore rialzo di ALT rispetto ad AST e aumento delle GGT.

L'indicatore di possibile fibrosi epatica FIB-4 e l'indicatore di possibile steatosi FLI suggeriscono la necessità di valutazione con il Fibroscan.

I pazienti che sono stati sottoposti ad elastometria epatica (Fibroscan) sono 99, di questi 23 sono femmine e 76 maschi. Le caratteristiche cliniche della popolazione sono presentate in Tab. XIII.

Tab. XIII. Caratteristiche clinico-metaboliche della popolazione che ha eseguito il Fibroscan. I valori sono espressi come valore medio  $\pm$  deviazione standard.

POPOLAZIONE=99	VALORE
Femmine % (n)	23,2% (23)
Maschi % (n)	76,8% (76)
Età (anni)	$56,1 \pm 7,0$
Durata di malattia (anni)	$9,0 \pm 7,6$
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	$32,9 \pm 5,1$
Circonf. addomin. (cm)	$112,3 \pm 13,3$
PAS (mmHg)	$141,1 \pm 17,7$
PAD (mmHg)	$83,1 \pm 9,6$
Hb1Ac (mmol/mol)	$55,6 \pm 16,6$
Glucosio (mg/dl)	$150,2 \pm 49,7$
Colesterolo tot (mg/dl)	$167,3 \pm 35,6$
HDL (mg/dl)	$44,3 \pm 11,2$
LDL (mg/dl)	$100,6 \pm 23,5$
TG (mg/dl)	$159,4 \pm 91,4$
Creatinina (mg/dl)	$0,86 \pm 0,20$
GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	$93,62 \pm 17,31$
ACR (mg/g)	$49,41 \pm 104,68$
TSH (mIU/l)	$2,09 \pm 1,01$
AST (U/L)	$32,3 \pm 17,7$
ALT (U/L)	$40,2 \pm 25,1$
GGT (U/L)	$62,4 \pm 83,2$
FLI	$84,16 \pm 16,33$
FIB-4	$1,43 \pm 1,04$
FibroScan (kPa)	$11,9 \pm 10,7$

La popolazione si caratterizza per un'età media di  $56,1 \pm 7,0$  anni e i maschi esaminati sono stati più di 3/4 rispetto alle femmine. La popolazione è affetta da

obesità e sindrome metabolica, in quanto il valore medio di BMI è  $32,9 \pm 5,1$  kg/m<sup>2</sup>, la circonferenza addominale media è risultata  $112,3 \pm 13,3$  cm, i trigliceridi  $159,4 \pm 91,4$  mg/dl e la pressione arteriosa sistolica  $141,1 \pm 17,7$  mmHg.

Il controllo diabetologico è espresso da Hb1Ac  $55,6 \pm 16,6$  mmol/mol e dalla glicemia  $150,2 \pm 49,7$  mg/dl, indicativi di un non ottimale compenso glicemico.

Per quanto riguarda le transaminasi, i parametri presentano un'elevazione maggiore delle ALT rispetto le AST; le GGT sono aumentate. Il valore medio del Fibroscan  $11,9 \pm 10,7$  kPa indica un grado di fibrosi F3, FLI  $84,16 \pm 16,33$ , è indicativo di elevato rischio di steatosi.

In base al referto del Fibroscan i pazienti sono stati suddivisi in due gruppi: Fibroscan normale (FN, <7 kPa), che comprende le classi F0 e F1, e Fibroscan patologico (FP, ≥7 kPa), che comprende le classi F2, F3, F4. Le caratteristiche clinico-metaboliche sono espresse nella Tab. XIV.

Tab. XIV. Caratteristiche clinico-metaboliche dei pazienti che hanno eseguito il Fibroscan, suddivisi in FN e FP. I valori sono espressi come valore medio ± deviazione standard.

	FN (29)	FP (70)	p
Età (anni)	55,1 ± 7,6	56,6 ± 6,3	0,316
Durata di malattia (anni)	7,5 ± 6,3	9,8 ± 8,2	0,183
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30,9 ± 4,3	33,7 ± 5,2	<b>0,012</b>
Circonf. addom. (cm)	105,5 ± 13,8	114,8 ± 12,1	<b>0,002</b>
PAS (mmHg)	141,3 ± 20,8	141,4 ± 16,7	0,977
PAD (mmHg)	83,0 ± 10,7	83,2 ± 9,2	0,922
Glucosio (mg/dl)	142,6 ± 30,6	154,8 ± 56,4	0,274
Hb1Ac (mmol/mol)	54,8 ± 14,8	56,2 ± 17,4	0,718
Colesterolo tot. (mg/dl)	180,6 ± 35,9	162,7 ± 33,6	<b>0,022</b>
HDL (mg/dl)	47,1 ± 14,5	43,2 ± 9,5	0,132
LDL (mg/dl)	102,9 ± 30,3	89,8 ± 31,0	0,077
TG (mg/dl)	172,3 ± 129,0	152,5 ± 70,8	0,343
Creatinina (mg/dl)	0,88 ± 0,19	0,85 ± 0,20	0,512
ACR (mg/g)	54,6 ± 136,42	47,29 ± 91,80	0,805
GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	75,90 ± 13,56	102,04 ± 12,61	<b>&lt;0,001</b>
TSH (mIU/L)	2,16 ± 1,01	2,12 ± 1,03	0,911
AST (U/L)	27,7 ± 12,8	33,8 ± 19,2	0,160
ALT (U/L)	36,2 ± 19,6	41,7 ± 27,5	0,364
GGT (U/L)	49,6 ± 38,3	67,3 ± 97,3	0,447
FLI	75,3 ± 23,8	87,1 ± 11,8	<b>0,013</b>
FIB-4	1,11 ± 0,47	1,57 ± 1,18	0,080
FibroScan (kPa)	5,3 ± 1,2	15,4 ± 11,8	<b>&lt;0,001</b>
AST/ALT	0,86 ± 0,32	0,89 ± 0,33	0,660



Dal confronto tra i 2 gruppi si nota una differenza statisticamente significativa tra FN e FP per il BMI e la circonferenza addominale: i soggetti con fibrosi epatica hanno un grado maggiore di obesità rispetto a chi ha FN. Il colesterolo totale rilevato in FN è  $180,6 \pm 35,9$  mg/dl mentre in FP è  $162,7 \pm 33,6$  mg/dl; la velocità di filtrazione glomerulare è risultata  $75,90 \pm 13,56$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> in FN e  $102,04 \pm 12,61$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> in FP; questi valori risultano peggiori nei pz con FN (anche se ancora ai limiti della normalità).

Per quanto riguarda l'indicatore di steatosi FLI e i valori di Fibroscan, questi sono più elevati nei pazienti con FP, in modo statisticamente significativo.

Le complicanze microvascolari della popolazione che ha eseguito la valutazione con il Fibroscan sono rappresentate in Fig. 16.

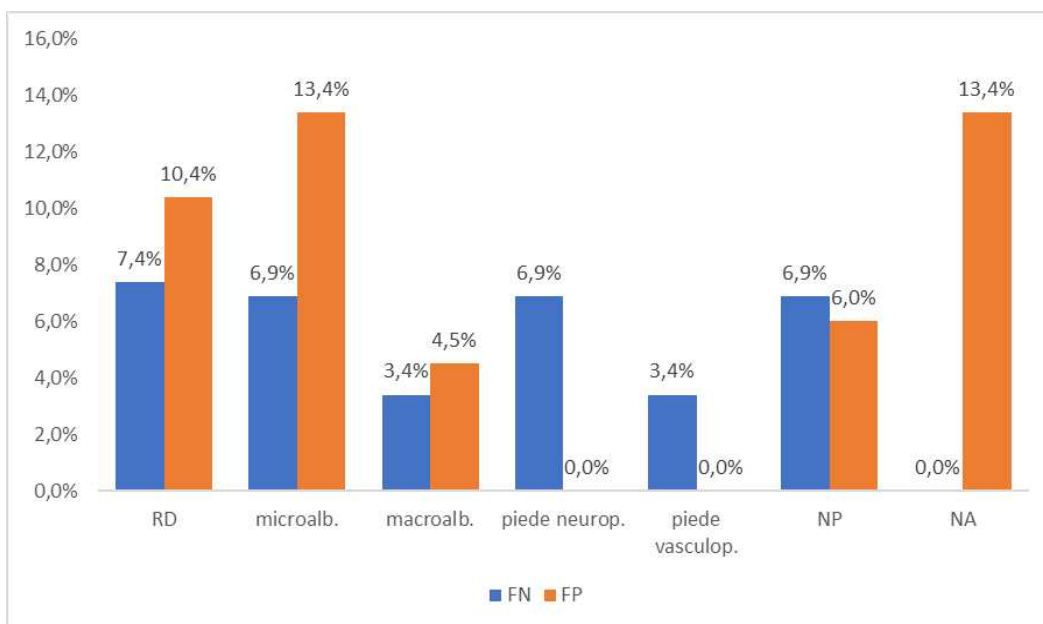


Fig. 16. Rappresentazione grafica della frequenza delle complicanze microvascolari nella popolazione FN-FP; Abbreviazioni: RD, retinopatia diabetica; NP, neuropatia periferica; NA, neuropatia autonoma.

Tra le complicanze microvascolari si rileva che RD, micro e macroalbuminuria sono più frequenti nel gruppo FP, mentre il piede neuropatico e vasculopatico risultano più frequenti nel gruppo FN. La neuropatia autonoma è stata evidenziata solo nei soggetti FP.

Le complicanze macrovascolari della popolazione che ha eseguito la valutazione con il Fibroscan sono rappresentate in Fig. 17.

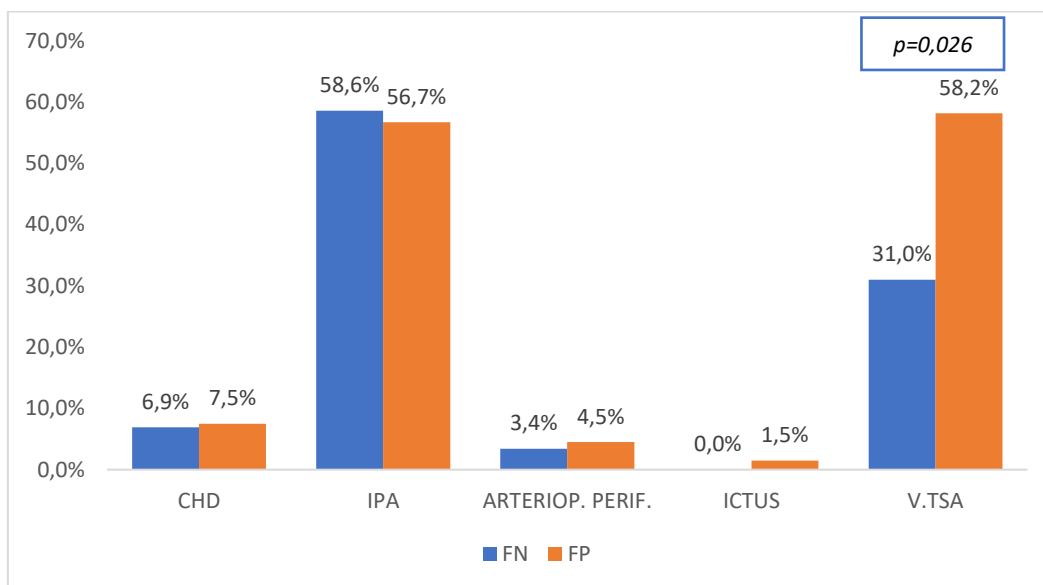


Fig. 17. Rappresentazione grafica della frequenza delle complicanze macrovascolari nella popolazione FN-FP. Abbreviazioni: CHD, cardiopatia ischemica; IPA, ipertensione arteriosa; V.TSA, vasculopatia dei tronchi sovraortici; ARTERIOP. PERIF. Arteriopatia periferica.

Le complicanze macrovascolari sono più frequenti nel gruppo FP eccetto l'ipertensione arteriosa, la quale risulta essere lievemente più frequente nei soggetti FN. La vasculopatia dei tronchi sovraortici è più frequente in FP (58,2%) rispetto a FN (31,0%) e la differenza è statisticamente significativa ( $p=0,026$ ).

Sono state analizzate le terapie dei pazienti sottoposti a valutazione con il Fibroscan (Fig. 18).

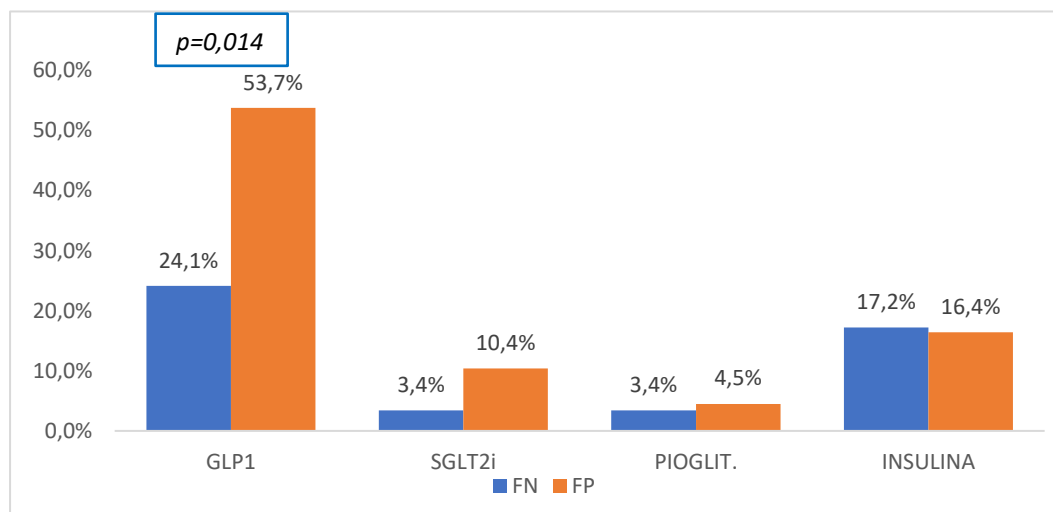


Fig. 18. Terapie antidiabetiche assunte dalla popolazione suddivisa in FN e FP. Abbreviazioni: GLP1, Glucagon like peptide-1 receptor agonist; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; PIOGLIT., pioglitazone.

Per quanto concerne la terapia antidiabetica dei pazienti FP il 53,7% assume GLP1-ra, il 16,4% assume insulina, il 10,4% SGLT2i, il 4,5% pioglitazone. Tra i pazienti con FN il 24,1% assume GLP1-ra, il 17,2% insulina, il 3,4% pioglitazone e SGLT2i. Vi è una differenza statisticamente significativa ( $p=0,014$ ) tra chi assume GLP1-ra in FN (24,1%) e in FP (53,7%).

37 pazienti hanno poi eseguito una rivalutazione con il Fibroscan dopo 12-18 mesi. Di questi, 3 avevano il Fibroscan normale, che è rimasto tale dopo il controllo e 34 pazienti lo avevano patologico: 9 di essi hanno ottenuto un valore normale al controllo, 5 hanno avuto un miglioramento della fibrosi, pur non raggiungendo un valore normale, mentre i restanti 20 non hanno avuto significanti variazioni o sono peggiorati (Fig.19).



Fig. 19. a: Percentuali dei pazienti con Fibroscan normale (FN) e patologico (FP) prima della seconda valutazione. b: Percentuali dei pazienti con Fibroscan normale (FN), patologico (FP) o che hanno ottenuto un miglioramento, pur rimanendo con un valore patologico (FM), dopo seconda valutazione.

Dei 9 pazienti che hanno ottenuto una normalizzazione del Fibroscan, 5 erano trattati con GLP1-ra e metformina, uno con GLP1-ra, pioglitazone e metformina, uno con solamente metformina, uno con combinazione di metformina e insulina e uno non assume terapia (solo dieta). Di questi 9 pazienti, 8 hanno avuto una perdita di peso, in alcuni soggetti particolarmente rilevante.

Dei 5 pazienti che hanno avuto un miglioramento della fibrosi, seppur non ottenendo un valore di Fibroscan non patologico, 3 sono in trattamento con GLP1-rra e metformina, uno con SGLT2i, metformina e insulina e uno non assume terapia (solo dieta).

Tab. XV. Caratteristiche clinico-metaboliche dei pazienti con il Fibroscan di controllo (seconda valutazione). I valori sono espressi come valore medio  $\pm$  deviazione standard. C FN: controlli con il Fibroscan normale, C FP: controlli con il Fibroscan patologico.

	C FN (12)	C FP (25)	p
Età (anni)	56,8 $\pm$ 8,1	56, $\pm$ 6,4	0,252
Durata di malattia (anni)	8,4 $\pm$ 5,7	11,6 $\pm$ 8,3	0,057
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30,9 $\pm$ 4,6	33,1 $\pm$ 4,4	<b>0,036</b>
Circonf. addom. (cm)	106,4 $\pm$ 15,0	115,2 $\pm$ 11,9	<b>0,015</b>
PAS (mmHg)	134,5 $\pm$ 15,9	141,7 $\pm$ 16,0	0,064
PAD (mmHg)	81,7 $\pm$ 8,5	82,9 $\pm$ 10,8	0,632
Glucosio (mg/dl)	137,4 $\pm$ 29,0	144, $\pm$ 50,6	0,537
Hb1Ac (mmol/mol)	53,0 $\pm$ 13,6	52,2 $\pm$ 14,8	0,813
Colesterolo tot. (mg/dl)	169,2 $\pm$ 35,0	204,3 $\pm$ 279,0	0,519
HDL (mg/dl)	46,8 $\pm$ 15,7	46,0 $\pm$ 12,2	0,797
LDL (mg/dl)	99,5 $\pm$ 26,5	93,9 $\pm$ 24,6	0,364
TG (mg/dl)	130,2 $\pm$ 50,9	152,9 $\pm$ 118,5	0,361
Creatinina (mg/dl)	0,91 $\pm$ 0,21	0,87 $\pm$ 0,17	0,385
ACR (mg/g)	44,60 $\pm$ 90,49	35,63 $\pm$ 68,57	0,656
GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	85,56 $\pm$ 16,37	88,26 $\pm$ 14,46	0,459
TSH (mIU/L)	2,78 $\pm$ 1,20	2,69 $\pm$ 1,52	0,910
AST (U/L)	25,9 $\pm$ 11,5	29,6 $\pm$ 10,1	0,409
ALT (U/L)	30,9 $\pm$ 11,1	38,1 $\pm$ 19,7	0,211
GGT (U/L)	58,6 $\pm$ 39,7	47,1 $\pm$ 41,8	0,493
FLI	71,0 $\pm$ 26,6	88,3 $\pm$ 10,2	<b>0,019</b>
FIB-4	1,11 $\pm$ 0,58	1,47 $\pm$ 0,50	0,110
FibroScan (kPa)	5,6 $\pm$ 0,5	11,8 $\pm$ 9,2	0,255
AST/ALT	0,80 $\pm$ 0,50	0,93 $\pm$ 0,30	0,402

Mettendo a confronto le due popolazioni, dopo il controllo si nota che i pazienti con FP hanno dei valori medi di BMI 33,1  $\pm$  4,4 kg/m<sup>2</sup> e di circonferenza addominale 115,2  $\pm$  11,9 cm maggiori in modo statisticamente significativo rispetto a quelli di FN, i quali hanno BMI 30,9  $\pm$  4,6 kg/m<sup>2</sup> e circonferenza addominale 106,4  $\pm$  15,0 cm. Questo conferma il fatto che la fibrosi epatica è correlata a livelli maggiori di obesità. Tra i parametri metabolici si nota che i valori medi di glucosio (ma non emoglobina glicata), colesterolo totale e trigliceridi sono più elevati in chi ha fibrosi epatica.

L'indice FLI risulta essere più elevato in FP ( $88,3 \pm 10,2$ ) rispetto a FN ( $71,0 \pm 26,6$ ) in modo statisticamente significativo.

Si sono inoltre valutate le modifiche clinico-metaboliche fra i pazienti con valutazione Fibroscan iniziale (BASALI) e dopo il controllo (CONTROLLI) e i dati sono rappresentati in Tab. XVI.

Tab. XVI. Caratteristiche clinico-metaboliche della popolazione alla prima e alla seconda valutazione con Fibroscan. I risultati sono espressi come media  $\pm$  deviazione standard.

	BASALI	CONTROLLI	DIFF. MEDIA $\pm$ DS	p
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	32,9 $\pm$ 4,9	32,6 $\pm$ 4,6	0,31 $\pm$ 2,14	0,184
<b>Circonf. addom. (cm)</b>	113,3 $\pm$ 12,8	112,9 $\pm$ 13,5	0,42 $\pm$ 5,09	0,509
<b>PAS (mmHg)</b>	141,2 $\pm$ 18,1	140,0 $\pm$ 15,9	1,15 $\pm$ 19,46	0,597
<b>PAD (mmHg)</b>	83,3 $\pm$ 9,7	82,8 $\pm$ 10,0	0,53 $\pm$ 10,32	0,648
<b>Glucosio (mg/dl)</b>	153,2 $\pm$ 53,0	141,6 $\pm$ 44,9	11,61 $\pm$ 48,25	<b>0,032</b>
<b>Hb1Ac (mmol/mol)</b>	55,3 $\pm$ 17,0	52,6 $\pm$ 14,3	2,71 $\pm$ 13,98	0,078
<b>Colesterolo tot. (mg/dl)</b>	167,6 $\pm$ 35,8	192,1 $\pm$ 232,0	-24,49 $\pm$ 229,43	0,325
<b>HDL (mg/dl)</b>	44,5 $\pm$ 11,6	45,6 $\pm$ 13,1	-1,14 $\pm$ 7,69	0,190
<b>LDL (mg/dl)</b>	93,8 $\pm$ 30,7	95,4 $\pm$ 24,8	-1,55 $\pm$ 29,46	0,651
<b>TG (mg/dl)</b>	151,4 $\pm$ 78,8	145,9 $\pm$ 104,3	5,48 $\pm$ 98,32	0,617
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	0,86 $\pm$ 0,19	0,89 $\pm$ 0,18	-0,03 $\pm$ 0,12	<b>0,047</b>
<b>ACR (mg/g)</b>	45,78 $\pm$ 101,45	41,6 $\pm$ 83,6	4,14 $\pm$ 48,56	0,549
<b>AST (U/L)</b>	30,5 $\pm$ 18,2	28,0 $\pm$ 10,5	2,52 $\pm$ 14,9	0,388
<b>ALT (U/L)</b>	38,9 $\pm$ 24,9	34,5 $\pm$ 18,1	4,34 $\pm$ 16,34	0,097
<b>GGT (U/L)</b>	51,6 $\pm$ 44,9	51,5 $\pm$ 43,3	0,16 $\pm$ 15,65	0,960
<b>FLI</b>	86,2 $\pm$ 13,6	88,4 $\pm$ 12,2	-2,21 $\pm$ 5,79	0,112
<b>FIB-4 Score</b>	1,35 $\pm$ 0,55	1,42 $\pm$ 0,51	-0,08 $\pm$ 0,44	0,139
<b>FibroScan (kPa)</b>	14,1 $\pm$ 9,2	11,3 $\pm$ 8,9	2,75 $\pm$ 5,73	<b>0,007</b>

Non vi sono differenze statisticamente significative dal punto di vista di BMI e circonferenza addominale. Per quanto concerne la glicemia, vi è un miglioramento statisticamente significativo da  $153,2 \pm 53,0$  mg/dl (prima valutazione) a  $141,6 \pm 44,9$  mg/dl (seconda valutazione), con una differenza di  $11,61 \pm 48,25$  mg/dl. I valori di Hb1Ac migliorano, anche se il dato non è statisticamente significativo. I valori di creatinina aumentano lievemente nei controlli, pur rimanendo in *range* non patologico.

Il Fibroscan ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo: da un valore medio iniziale di  $14,1 \pm 9,2$  kPa al valore medio di  $11,3 \pm 8,9$  kPa, con una differenza di  $2,75 \pm 5,73$  kPa.



## DISCUSSIONE

La NAFLD interessa circa il 70% dei pazienti diabetici; in particolare, in letteratura, si riscontra una prevalenza che oscilla tra il 59,67% e il 77,87%; la prevalenza maggiore si riscontra quando i pazienti, oltre a essere diabetici, sono anche obesi [38]; altre fonti dichiarano che la prevalenza mondiale della NAFLD tra i pazienti diabetici sia 55,5%, mentre studi europei riportano una prevalenza del 68% [90]. I risultati del nostro studio confermano quanto riportato dalla letteratura, infatti, dei 99 pazienti che hanno eseguito il Fibroscan, 29 sono risultati normali (29,2%) mentre 70 sono risultati patologici (70,8%).

Per quanto riguarda i valori di AST, ALT e GGT essi risultano essere più elevati nei pazienti con FP (AST  $33,8 \pm 12,8$  U/L, ALT  $41,7 \pm 27,5$  U/L, GGT  $67,3 \pm 97,3$  U/L) rispetto ai FN (AST  $27,7 \pm 12,8$  U/L; ALT  $36,2 \pm 19,6$  U/L; GGT  $49,6 \pm 38,3$  U/L), tuttavia i valori non si discostano molto dai valori normali e questo trova conferma anche in letteratura [91], da cui emerge che le transaminasi, nello specifico, sono scarsamente attendibili nell'identificare un danno epatico, dal momento che possono essere normali fino all'80% dei pazienti aventi un danno istologico significativo [3].

Nel nostro studio FLI risulta essere più elevato nei FP ( $87,1 \pm 11,8$ ) rispetto ai FN ( $75,3 \pm 23,8$ ) e ciò è in accordo con la letteratura; in particolare, uno studio di Bedogni *et al.* conferma che valori  $>60$  correlano con steatosi epatica indagata mediante il Fibroscan [89].

Nel nostro studio le complicanze microvascolari, alla valutazione basale, sono risultate più frequenti nei soggetti FP rispetto a FN. In particolare, RD, microalbuminuria, macroalbuminuria e neuropatia autonoma sono risultate le più frequenti.

Un recente studio di Ebert *et al.* [92] ha dimostrato che l'incidenza delle complicanze microvascolari è risultata essere due volte maggiore nei pazienti affetti da NAFLD rispetto ai pazienti non affetti. Nello studio di Ebert *et al.*, anche quando l'analisi è stata ulteriormente aggiustata per la presenza di cirrosi epatica, nonché per T2DM, ipertensione e iperlipidemia, i risultati sono rimasti statisticamente significativi. NAFLD, T2DM e ipertensione sono fattori di rischio

indipendenti per lo sviluppo di malattie microvascolari. Inoltre, la complicità che è insorta più frequentemente è stata la retinopatia, seguita dalla nefropatia, mentre la neuropatia è insorta molto raramente. Nel nostro studio, invece, tra i pazienti FP la nefropatia (microalbuminuria e macroalbuminuria) è la complicità più frequente, seguita dalla neuropatia (autonomica e periferica), mentre la retinopatia è risultata la meno frequente. Questi dati si discostano dallo studio di Ebert *et al.* molto probabilmente per la bassa numerosità di pazienti del nostro studio.

Per quanto riguarda le complicanze macrovascolari, il presente studio ha rilevato un quadro piuttosto eterogeneo: nei pazienti FP sono più frequenti CHD, arteriopatia periferica, ictus e vasculopatia dei tronchi sovraortici, mentre nei pazienti FN è più frequente l'ipertensione arteriosa. Di questi risultati l'unico statisticamente significativo è quello sulla vasculopatia dei tronchi sovraortici, in cui la differenza di frequenza di presentazione è maggiore del 27,2% nei pazienti con Fibroscan patologico.

La complicità in assoluto più frequente tra i pazienti FP è la vasculopatia dei tronchi sovraortici con più della metà dei pazienti analizzati positivi. Con una percentuale leggermente minore (56,7%) anche l'ipertensione risulta una complicità piuttosto frequente in questi pazienti.

Nei pazienti FN l'ipertensione è la complicità largamente più frequente interessando più di un paziente su due.

Confrontando le complicanze micro e macrovascolari si osserva come siano di gran lunga prevalenti quest'ultime. In modo particolare l'ipertensione e la vasculopatia dei tronchi sovraortici sono 4 volte più frequenti rispetto alle complicanze microvascolari di nefropatie e neuropatia autonoma.

Considerazione interessante è il confronto tra i nostri dati e quelli della popolazione T2DM generale, per quanto riguarda le complicanze: nella popolazione con solo T2DM, pur essendo più frequenti le complicanze macrovascolari, non vi è una così netta prevalenza di queste rispetto alle complicanze microvascolari [63].

Questa differenza può essere spiegata considerando gli studi che hanno dimostrato una correlazione tra NAFLD e aumentato rischio aterosclerotico e cardiovascolare



in popolazioni non diabetiche, definendo la NAFLD come fattore di rischio per complicanze macrovascolari indipendente dalla patologia diabetica [93] [94].

In questi studi i soggetti con NAFLD hanno manifestato un'associazione significativa ed indipendente per aterosclerosi e per mortalità cardiovascolare rispetto ai soggetti non-NAFLD. Tali evidenze sono state confermate anche in studi con verifica tramite biopsia della severità della fibrosi epatica [95].

Definita l'associazione tra NAFLD e rischio cardiovascolare, altri lavori hanno indagato il rischio cardiovascolare aggiuntivo che la NAFLD può avere nei pazienti T2DM. Diversi studi effettuati su pazienti diabetici hanno riscontrato un rischio cardiovascolare maggiore nei pazienti con NAFLD e T2DM rispetto ai pazienti diabetici ma senza NAFLD. In una recente meta-analisi questo rischio è risultato doppio nei pazienti con NAFLD rispetto a quelli non-NAFLD [95].

Tutti questi studi suggeriscono un aumento sinergico del rischio cardiovascolare nei pazienti T2DM con NAFLD che possono spiegare le differenze nella prevalenza nelle complicanze macrovascolari sopra riportate.

Nel voler sottolineare l'impatto della NAFLD sugli eventi cardiovascolari e i potenziali sviluppi in campo clinico si sottolinea, infine, come recenti studi trasversali stiano dimostrando che un aumento della *stiffness* epatica, valutata mediante risonanza magnetica elastografica (MRE), si associa ad un aumento di marcatori surrogati di CVD nei pazienti diabetici [96].

Il nostro studio si concentra anche sull'approccio terapeutico del paziente T2DM con NAFLD.

Dei 9 pazienti che hanno avuto una normalizzazione del Fibroscan, 8 sono diminuiti di peso e 2 di questi hanno effettuato un intervento di chirurgia bariatrica.

Questi risultati confermano quanto riportato in letteratura, in cui viene indicata la perdita di peso come prima e più efficace strategia terapeutica della NAFLD [46], mentre gli studi di Mummadi *et al.* sulla chirurgia bariatrica, confermano una riduzione di steatosi e fibrosi epatica dopo l'esecuzione di questo tipo di interventi [48].

Si è rilevato che l'uso dei nuovi farmaci ipoglicemizzanti (GLP1-ra e SGLT2i) è molto più frequente nei pazienti con FP rispetto a quelli con FN (sia nei 99

pazienti iniziali che nei 37 con *follow-up*). Inoltre, la maggior parte dei pazienti che hanno avuto una normalizzazione del Fibroscan o un miglioramento, sono in trattamento con GLP1-ra. Questo risultato è in linea con i dati presenti in letteratura: il trattamento di pazienti T2DM con exenatide, liraglutide o semaglutide ha dimostrato efficacia nel ridurre il contenuto epatico di lipidi, come anche i livelli degli enzimi epatici e dei marcatori di infiammazione [85].

Nello studio Dutour *et al.* si è dimostrato come l'utilizzo di exenatide induca una significativa riduzione del contenuto epatico di trigliceridi rispetto ai pazienti in terapia standard [97]. In una metanalisi sugli effetti della liraglutide nei pazienti T2DM si è rilevata una significativa riduzione dei livelli di ALT [98], e un risultato del tutto simile si è rilevato con l'utilizzo della semaglutide [99]. Una cosa importante da sottolineare è che molti degli aspetti benefici dei GLP1-ra sugli *endpoint* di NAFLD sono strettamente associati alla perdita di peso. Il recettore di GLP1, infatti, è scarsamente espresso nel fegato e, quindi, gli effetti dei suddetti farmaci sono per lo più dovuti a miglioramenti sistemici sul metabolismo [85]. Questo aspetto emerge anche dai dati del nostro studio: dalla Tab. XIV si evince che i pazienti FP sono tipicamente più obesi rispetto ai pazienti FN, giustificando il maggior uso di GLP1-ra nei primi rispetto ai secondi. Risultati simili a quelli dei GLP1-ra emergono anche per gli SGLT2i canaglifozin, dapaglifozin e empaglifozin, con miglioramenti del contenuto lipidico epatico, degli enzimi epatici e della *stiffness* [85]. Nel nostro studio solo un paziente che ha avuto un miglioramento del valore del Fibroscan, pur non raggiungendo un valore normale, era in trattamento con SGLT2i e questo non permette di trarre delle conclusioni sicure riguardo l'efficacia del farmaco in tale ambito.

Differentemente dai GLP1-ra si è dimostrato però che i benefici degli SGLT2i sono indipendenti dalla perdita di peso del paziente e dalla riduzione dei livelli di HbA1c. Un numeroso studio retrospettivo ha infatti comparato canaglifozin e dapaglifozin con liraglutide, dimostrando che solo i primi due farmaci riducevano i livelli degli enzimi epatici (ALT) in modo indipendente dalla perdita di peso e dal controllo glicemico [100]. Questi dati ci danno indicazioni importanti in merito al valore di tale classe di farmaci. Ulteriori studi devono essere fatti, ma con i dati a nostra disposizione gli SGLT2i si presentano come un'alternativa o

come una possibile associazione terapeutica con GLP1-ra, da considerare per i pazienti diabetici con NAFLD.

Oltre ai GLP1-ra e agli SGLUT2i, l'uso di pioglitazone nei pazienti T2DM affetti da NAFLD è stato indicato come efficace sull'epatopatia metabolica. È emerso che, sebbene sia meno usato rispetto ad altri farmaci, è comunque più usato nei pazienti FP rispetto agli FN (Fig. 17). I dati raccolti in letteratura avvalorano l'utilizzo di questo farmaco nei pazienti con fibrosi epatica, rilevando una riduzione statisticamente significativa della fibrosi nei pazienti in trattamento con pioglitazone rispetto a quelli in trattamento con placebo [101].

Un problema che si presenta è che quasi tutti gli studi sul pioglitazone si concentrano su popolazioni affette da NASH e obesità e non coinvolgono anche pazienti T2DM. È perciò auspicabile che venga approfondito il ruolo di questo medicinale anche nei pazienti diabetici per permetterne un utilizzo più consapevole.

Queste evidenze riguardanti le terapie sono state ricavate da pazienti il cui piano terapeutico si basa su una combinazione di più farmaci; questo deve essere sottolineato per capire perché non sia così semplice definire una correlazione tra l'uso del singolo farmaco e il risultato a livello epatico. Sebbene, infatti, si sia indagato specificatamente l'uso di GLP1-ra, SGLT2i, pioglitazone e insulina, va detto che la maggior parte dei pazienti considerati era contemporaneamente in terapia con metformina, variabile che non è stata considerata. D'altro canto gli studi sull'azione della metformina e la NAFLD sono contrastanti: pare che il suo utilizzo riduca i livelli di transaminasi senza però indurre un cambiamento nelle caratteristiche istologiche epatiche [102].

### **Limiti dello studio**

Il nostro studio presenta alcuni limiti: la bassa numerosità campionaria, specialmente per quanto riguarda i pazienti che hanno effettuato valutazione con il Fibroscan, che rende difficile ottenere dei dati statisticamente significativi; inoltre, l'aderenza al *follow-up* non è stata elevata, probabilmente per le difficoltà organizzative causate dalla concomitante pandemia di Covid-19. La valutazione

del trattamento farmacologico è stata difficoltosa per l'ampia variabilità delle associazioni terapeutiche utilizzate nella popolazione studiata. Infine, la mancata effettuazione di biopsie epatiche non permette di correlare il dato del Fibroscan con un riscontro oggettivo.

## CONCLUSIONI

La NAFLD è una patologia molto frequente tra i pazienti con diabete di tipo 2 e obesi o con sindrome metabolica, configurandosi come una vera e propria complicanza; nel nostro studio è risultata essere presente in circa il 70% dei pazienti sottoposti ad indagine con il Fibroscan. I valori delle transaminasi non sono risultati utili nell'identificazione del danno epatico; il valore di FIB-4 è risultato un esame di screening utile per selezionare i pazienti da sottoporre a esame con il Fibroscan.

La NAFLD espone i pazienti diabetici ad un aumentato rischio di sviluppare complicanze micro e macrovascolari; in particolare, nel nostro studio è emerso che i pazienti con NAFLD sono molto più a rischio di sviluppare complicanze macrovascolari rispetto a quelle microvascolari e, dal confronto con la letteratura, questo può essere attribuibile al fatto che la NAFLD comporta un aumentato rischio aterosclerotico e cardiovascolare, configurandosi come un rischio aggiuntivo indipendente.

Per quanto riguarda il versante terapeutico, la perdita di peso è risultata essere il trattamento più efficace, inoltre è emerso che la maggior parte dei pazienti che hanno ottenuto una normalizzazione o un miglioramento del valore del Fibroscan erano in trattamento con i GLP1-ra. È importante evidenziare che i benefici di questi farmaci sugli *endpoint* della NAFLD sono ascrivibili alla perdita di peso, poiché questo comporta dei miglioramenti sistemici sul metabolismo. I dati relativi all'utilizzo di SGLT2i e pioglitazone derivanti dal nostro studio sono molto limitati e non consentono di trarre conclusioni significative, pur tuttavia in letteratura vi è riscontro dell'utilità nell'impiego di questi farmaci nell'ambito della NAFLD.

Pertanto, con il presente studio si avvalorava l'importanza di una precoce identificazione dei pazienti con steatosi o fibrosi e di un corretto *follow-up* diabetologico ed epatologico, che preveda dei controlli mediante il Fibroscan, per consentire di impostare un'adeguata terapia nei pazienti affetti da NAFLD e T2DM. Quest'approccio ha lo scopo di ridurre il rischio di epatopatia cronica avanzata (cirrosi ed epatocarcinoma) e limitare i fattori di rischio per lo sviluppo di complicanze croniche.

**BIBLIOGRAFIA**

- [1] S. Mitra, A. De, e A. Chowdhury, «Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases», *Transl Gastroenterol Hepatol*, vol. 5, p. 16, apr. 2020, doi: 10.21037/tgh.2019.09.08.
- [2] S. Lin *et al.*, «Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world», *Liver Int*, vol. 40, fasc. 9, pp. 2082–2089, set. 2020, doi: 10.1111/liv.14548.
- [3] Coordinamento Nazionale Docenti Universitari di Gastroenterologia, (2019), «Malattie dell'apparato digerente 2019-2022», *Editrice Gastroenterologica Italiana*, 233-240.
- [4] D. Akshintala, R. Chugh, F. Amer, e K. Cusi, «Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Overlooked Complication of Type 2 Diabetes», in *Endotext*, K. R. Feingold, B. Anawalt, M. R. Blackman, A. Boyce, G. Chrousos, E. Corpas, W. W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, N. Kapoor, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrère, M. Levy, E. A. McGee, R. McLachlan, M. New, J. Purnell, R. Sahay, A. S. Shah, F. Singer, M. A. Sperling, C. A. Stratakis, D. L. Trencce, e D. P. Wilson, A c. di, South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544043/>
- [5] «EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease», *Journal of Hepatology*, vol. 64, fasc. 6, pp. 1388–1402, giu. 2016, doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
- [6] C. Antunes, M. Azadfard, G. J. Hoilat, e M. Gupta, «Fatty Liver», in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441992/>
- [7] E. Buzzetti, M. Pinzani, e E. A. Tsochatzis, «The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)», *Metabolism*, vol. 65, fasc. 8, pp. 1038–1048, ago. 2016, doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.012.
- [8] M. Eslam, A. J. Sanyal, J. George, e International Consensus Panel, «MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease», *Gastroenterology*, vol. 158, fasc. 7, pp. 1999-2014.e1, mag. 2020, doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.
- [9] H. Tilg e M. Effenberger, «From NAFLD to MAFLD: when pathophysiology succeeds», *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, vol. 17, fasc. 7, pp. 387–388, lug. 2020, doi: 10.1038/s41575-020-0316-6.
- [10] C. Gofton, Y. Upendran, M.-H. Zheng, e J. George, «MAFLD: How is it different from NAFLD?», *Clin Mol Hepatol*, vol. 29, fasc. Suppl, pp. S17–S31, nov. 2022, doi: 10.3350/cmh.2022.0367.

- [11] S. Bellentani, F. Scaglioni, M. Marino, e G. Bedogni, «Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease», *Dig Dis*, vol. 28, fasc. 1, pp. 155–161, 2010, doi: 10.1159/000282080.
- [12] K. Riazi *et al.*, «The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis», *Lancet Gastroenterol Hepatol*, vol. 7, fasc. 9, pp. 851–861, set. 2022, doi: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0.
- [13] P. Kudaravalli e S. John, «Nonalcoholic Fatty Liver», in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541033/>
- [14] L. Ding, Y. Oligschlaeger, R. Shiri-Sverdlov, e T. Houben, «Nonalcoholic Fatty Liver Disease», in *Prevention and Treatment of Atherosclerosis: Improving State-of-the-Art Management and Search for Novel Targets*, A. von Eckardstein e C. J. Binder, A c. di, Cham (CH): Springer, 2022. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK584310/>
- [15] M. Mota, B. A. Banini, S. C. Cazanave, e A. J. Sanyal, «Molecular mechanisms of lipotoxicity and glucotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease», *Metabolism*, vol. 65, fasc. 8, pp. 1049–1061, ago. 2016, doi: 10.1016/j.metabol.2016.02.014.
- [16] M. Basaranoglu, G. Basaranoglu, e E. Bugianesi, «Carbohydrate intake and nonalcoholic fatty liver disease: fructose as a weapon of mass destruction», *Hepatobiliary Surg Nutr*, vol. 4, fasc. 2, pp. 109–116, apr. 2015, doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.11.05.
- [17] W. N. Nowak, J. Deng, X. Z. Ruan, e Q. Xu, «Reactive Oxygen Species Generation and Atherosclerosis», *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, vol. 37, fasc. 5, pp. e41–e52, mag. 2017, doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309228.
- [18] M. Masarone *et al.*, «Role of Oxidative Stress in Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease», *Oxid Med Cell Longev*, vol. 2018, p. 9547613, 2018, doi: 10.1155/2018/9547613.
- [19] N. U. Ashraf e T. A. Sheikh, «Endoplasmic reticulum stress and Oxidative stress in the pathogenesis of Non-alcoholic fatty liver disease», *Free Radic Res*, vol. 49, fasc. 12, pp. 1405–1418, 2015, doi: 10.3109/10715762.2015.1078461.
- [20] M. Domínguez-Pérez *et al.*, «Cholesterol burden in the liver induces mitochondrial dynamic changes and resistance to apoptosis», *J Cell Physiol*, vol. 234, fasc. 5, pp. 7213–7223, mag. 2019, doi: 10.1002/jcp.27474.
- [21] O. J. Lara-Guzmán *et al.*, «Oxidized LDL triggers changes in oxidative stress and inflammatory biomarkers in human macrophages», *Redox Biol*, vol. 15, pp. 1–11, mag. 2018, doi: 10.1016/j.redox.2017.11.017.
- [22] T. Houben, E. Brandsma, S. M. A. Walenbergh, M. H. Hofker, e R. Shiri-Sverdlov, «Oxidized LDL at the crossroads of immunity in non-alcoholic

- steatohepatitis», *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, vol. 1862, fasc. 4, pp. 416–429, apr. 2017, doi: 10.1016/j.bbalip.2016.07.008.
- [23] A. R. Mridha *et al.*, «NLRP3 inflammasome blockade reduces liver inflammation and fibrosis in experimental NASH in mice», *J Hepatol*, vol. 66, fasc. 5, pp. 1037–1046, mag. 2017, doi: 10.1016/j.jhep.2017.01.022.
- [24] J. Pan *et al.*, «Fatty acid activates NLRP3 inflammasomes in mouse Kupffer cells through mitochondrial DNA release», *Cell Immunol*, vol. 332, pp. 111–120, ott. 2018, doi: 10.1016/j.cellimm.2018.08.006.
- [25] K. M. Peters, R. B. Wilson, e N. M. Borradaile, «Non-parenchymal hepatic cell lipotoxicity and the coordinated progression of non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis», *Curr Opin Lipidol*, vol. 29, fasc. 5, pp. 417–422, ott. 2018, doi: 10.1097/MOL.0000000000000535.
- [26] M. R. Ostovaneh *et al.*, «Association of Liver Fibrosis With Cardiovascular Diseases in the General Population: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)», *Circ Cardiovasc Imaging*, vol. 11, fasc. 3, p. e007241, mar. 2018, doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.007241.
- [27] M. Bijnen *et al.*, «Adipose tissue macrophages induce hepatic neutrophil recruitment and macrophage accumulation in mice», *Gut*, vol. 67, fasc. 7, pp. 1317–1327, lug. 2018, doi: 10.1136/gutjnl-2016-313654.
- [28] K. Tanaka e M. Sata, «Roles of Perivascular Adipose Tissue in the Pathogenesis of Atherosclerosis», *Front Physiol*, vol. 9, p. 3, 2018, doi: 10.3389/fphys.2018.00003.
- [29] A. B. Engin, «What Is Lipotoxicity?», *Adv Exp Med Biol*, vol. 960, pp. 197–220, 2017, doi: 10.1007/978-3-319-48382-5\_8.
- [30] R. A. Sinha, B. K. Singh, e P. M. Yen, «Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism», *Nat Rev Endocrinol*, vol. 14, fasc. 5, pp. 259–269, mag. 2018, doi: 10.1038/nrendo.2018.10.
- [31] R. Lombardi, S. Fargion, e A. L. Fracanzani, «Brain involvement in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review», *Dig Liver Dis*, vol. 51, fasc. 9, pp. 1214–1222, set. 2019, doi: 10.1016/j.dld.2019.05.015.
- [32] G. Weinstein *et al.*, «Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Lower Brain Volume in Healthy Middle-aged Adults in the Framingham Study», *JAMA Neurol*, vol. 75, fasc. 1, pp. 97–104, gen. 2018, doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3229.
- [33] E. E. Canfora, R. C. R. Meex, K. Venema, e E. E. Blaak, «Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM», *Nat Rev Endocrinol*, vol. 15, fasc. 5, pp. 261–273, mag. 2019, doi: 10.1038/s41574-019-0156-z.
- [34] E. S. Chambers, T. Preston, G. Frost, e D. J. Morrison, «Role of Gut Microbiota-Generated Short-Chain Fatty Acids in Metabolic and



- Cardiovascular Health», *Curr Nutr Rep*, vol. 7, fasc. 4, pp. 198–206, dic. 2018, doi: 10.1007/s13668-018-0248-8.
- [35] C. Estes, H. Razavi, R. Loomba, Z. Younossi, e A. J. Sanyal, «Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease», *Hepatology*, vol. 67, fasc. 1, pp. 123–133, gen. 2018, doi: 10.1002/hep.29466.
- [36] E. Suomela *et al.*, «Childhood predictors of adult fatty liver. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study», *J Hepatol*, vol. 65, fasc. 4, pp. 784–790, ott. 2016, doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.020.
- [37] L. Valenti e S. Romeo, «Destined to develop NAFLD? The predictors of fatty liver from birth to adulthood», *J Hepatol*, vol. 65, fasc. 4, pp. 668–670, ott. 2016, doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.010.
- [38] M. Marušić, M. Paić, M. Knobloch, e A.-M. Liberati Pršo, «NAFLD, Insulin Resistance, and Diabetes Mellitus Type 2», *Can J Gastroenterol Hepatol*, vol. 2021, p. 6613827, feb. 2021, doi: 10.1155/2021/6613827.
- [39] S. Leoni, F. Tovoli, L. Napoli, I. Serio, S. Ferri, e L. Bolondi, «Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis», *World J Gastroenterol*, vol. 24, fasc. 30, pp. 3361–3373, ago. 2018, doi: 10.3748/wjg.v24.i30.3361.
- [40] G. Ferraioli e L. B. Soares Monteiro, «Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis», *World J Gastroenterol*, vol. 25, fasc. 40, pp. 6053–6062, ott. 2019, doi: 10.3748/wjg.v25.i40.6053.
- [41] S. Saokaew *et al.*, «Clinical risk scoring for predicting non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome patients (NAFLD-MS score)», *Liver Int*, vol. 37, fasc. 10, pp. 1535–1543, ott. 2017, doi: 10.1111/liv.13413.
- [42] E. Buzzetti, R. Lombardi, L. De Luca, e E. A. Tsochatzis, «Noninvasive Assessment of Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease», *International Journal of Endocrinology*, vol. 2015, pp. 1–9, 2015, doi: 10.1155/2015/343828.
- [43] N. Alemán-García, C. Sánchez-Pérez, A. Pérez-García, M. A. Durán-Padilla, D. Kershenobich, e J. Hernández-Ruíz, «Correlation of hepatic fibrosis assessed by Metavir score and digital morphometry in a murine model», *HGMX*, vol. 83, fasc. 1, p. 3498, mar. 2020, doi: 10.24875/HGMX.M20000034.
- [44] C. Zhang e M. Yang, «Current Options and Future Directions for NAFLD and NASH Treatment», *Int J Mol Sci*, vol. 22, fasc. 14, p. 7571, lug. 2021, doi: 10.3390/ijms22147571.
- [45] T. T. K. Tuong, D. K. Tran, P. Q. T. Phu, T. N. D. Hong, T. Chu Dinh, e D. T. Chu, «Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes: Evaluation of Hepatic Fibrosis and Steatosis Using Fibroscan»,

- Diagnostics*, vol. 10, fasc. 3, Art. fasc. 3, mar. 2020, doi: 10.3390/diagnostics10030159.
- [46] Y. Sumida e M. Yoneda, «Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH», *J Gastroenterol*, vol. 53, fasc. 3, pp. 362–376, mar. 2018, doi: 10.1007/s00535-017-1415-1.
- [47] S. Pouwels *et al.*, «Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss», *BMC Endocr Disord*, vol. 22, fasc. 1, p. 63, mar. 2022, doi: 10.1186/s12902-022-00980-1.
- [48] R. R. Mummadi, K. S. Kasturi, S. Chennareddygari, e G. K. Sood, «Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis», *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 6, fasc. 12, pp. 1396–1402, dic. 2008, doi: 10.1016/j.cgh.2008.08.012.
- [49] F. Nickel *et al.*, «Bariatric Surgery as an Efficient Treatment for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in a Prospective Study with 1-Year Follow-up: BariScan Study», *Obes Surg*, vol. 28, fasc. 5, pp. 1342–1350, mag. 2018, doi: 10.1007/s11695-017-3012-z.
- [50] G. Targher, K. E. Corey, C. D. Byrne, e M. Roden, «The complex link between NAFLD and type 2 diabetes mellitus — mechanisms and treatments», *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, vol. 18, fasc. 9, Art. fasc. 9, set. 2021, doi: 10.1038/s41575-021-00448-y.
- [51] S. L. Kabil e N. M. Mahmoud, «Canagliflozin protects against non-alcoholic steatohepatitis in type-2 diabetic rats through zinc alpha-2 glycoprotein up-regulation», *Eur J Pharmacol*, vol. 828, pp. 135–145, giu. 2018, doi: 10.1016/j.ejphar.2018.03.043.
- [52] M. Shiffman *et al.*, «Randomised clinical trial: emricasan versus placebo significantly decreases ALT and caspase 3/7 activation in subjects with non-alcoholic fatty liver disease», *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 49, fasc. 1, pp. 64–73, gen. 2019, doi: 10.1111/apt.15030.
- [53] S. Schuster, D. Cabrera, M. Arrese, e A. E. Feldstein, «Triggering and resolution of inflammation in NASH», *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, vol. 15, fasc. 6, pp. 349–364, giu. 2018, doi: 10.1038/s41575-018-0009-6.
- [54] C. Solis-Herrera, C. Triplitt, C. Reasner, R. A. DeFronzo, e E. Cersosimo, «Classification of Diabetes Mellitus», in *Endotext*, K. R. Feingold, B. Anawalt, M. R. Blackman, A. Boyce, G. Chrousos, E. Corpas, W. W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, N. Kapoor, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrère, M. Levy, E. A. McGee, R. McLachlan, M. New, J. Purnell, R. Sahay, A. S. Shah, F. Singer, M. A. Sperling, C. A. Stratakis, D. L. Trencce, e D. P. Wilson, A. c. di, South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279119/>

- [55] S. M. Genuth, J. P. Palmer, e D. M. Nathan, «Classification and Diagnosis of Diabetes», in *Diabetes in America*, C. C. Cowie, S. S. Casagrande, A. Menke, M. A. Cissell, M. S. Eberhardt, J. B. Meigs, E. W. Gregg, W. C. Knowler, E. Barrett-Connor, D. J. Becker, F. L. Brancati, E. J. Boyko, W. H. Herman, B. V. Howard, K. M. V. Narayan, M. Rewers, e J. E. Fradkin, A c. di, 3rd ed. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US), 2018. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568014/>
- [56] D. Glovaci, W. Fan, e N. D. Wong, «Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease», *Curr Cardiol Rep*, vol. 21, fasc. 4, p. 21, mar. 2019, doi: 10.1007/s11886-019-1107-y.
- [57] N. H. Cho *et al.*, «IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045», *Diabetes Res Clin Pract*, vol. 138, pp. 271–281, apr. 2018, doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.023.
- [58] S. Chatterjee, K. Khunti, e M. J. Davies, «Type 2 diabetes», *Lancet*, vol. 389, fasc. 10085, pp. 2239–2251, giu. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)30058-2.
- [59] A. Rughani, J. E. Friedman, e J. B. Tryggestad, «Type 2 Diabetes in Youth: the Role of Early Life Exposures», *Curr Diab Rep*, vol. 20, fasc. 9, p. 45, ago. 2020, doi: 10.1007/s11892-020-01328-6.
- [60] Y. Zheng, S. H. Ley, e F. B. Hu, «Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications», *Nat Rev Endocrinol*, vol. 14, fasc. 2, pp. 88–98, feb. 2018, doi: 10.1038/nrendo.2017.151.
- [61] C. Solis-Herrera, C. Triplitt, E. Cersosimo, e R. A. DeFronzo, «Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus», in *Endotext*, K. R. Feingold, B. Anawalt, M. R. Blackman, A. Boyce, G. Chrousos, E. Corpas, W. W. de Herder, K. Dhatriya, K. Dungan, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, N. Kapoor, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrère, M. Levy, E. A. McGee, R. McLachlan, M. New, J. Purnell, R. Sahay, A. S. Shah, F. Singer, M. A. Sperling, C. A. Stratakis, D. L. Trencce, e D. P. Wilson, A c. di, South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279115/>
- [62] AMD-SID, «Standard italiani per la cura del diabete mellito (2018)». *Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID)*, 2018. [Online]. Disponibile su: <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2018/06/AMD-Standard-unico-protetto.pdf>
- [63] E. Dal Canto *et al.*, «Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications», *Eur J Prev Cardiol*, vol. 26, fasc. 2\_suppl, pp. 25–32, dic. 2019, doi: 10.1177/2047487319878371.

- [64] J. B. Cole e J. C. Florez, «Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications», *Nat Rev Nephrol*, vol. 16, fasc. 7, pp. 377–390, lug. 2020, doi: 10.1038/s41581-020-0278-5.
- [65] A. Juutilainen, S. Lehto, T. Rönnemaa, K. Pyörälä, e M. Laakso, «Type 2 diabetes as a “coronary heart disease equivalent”: an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects», *Diabetes Care*, vol. 28, fasc. 12, pp. 2901–2907, dic. 2005, doi: 10.2337/diacare.28.12.2901.
- [66] T. R. Einarson, A. Acs, C. Ludwig, e U. H. Panton, «Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017», *Cardiovasc Diabetol*, vol. 17, fasc. 1, p. 83, giu. 2018, doi: 10.1186/s12933-018-0728-6.
- [67] S. van Dieren, J. W. J. Beulens, Y. T. van der Schouw, D. E. Grobbee, e B. Neal, «The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic», *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, vol. 17 Suppl 1, pp. S3-8, mag. 2010, doi: 10.1097/01.hjr.0000368191.86614.5a.
- [68] W. Wang e A. C. Y. Lo, «Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments», *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 19, fasc. 6, Art. fasc. 6, giu. 2018, doi: 10.3390/ijms19061816.
- [69] E. L. Feldman *et al.*, «Diabetic neuropathy», *Nat Rev Dis Primers*, vol. 5, fasc. 1, Art. fasc. 1, giu. 2019, doi: 10.1038/s41572-019-0092-1.
- [70] K. K. Panuganti, M. Nguyen, e R. K. Kshirsagar, «Obesity», in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459357/>
- [71] WHO Consultation on Obesity & World Health Organization, *Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. World Health Organization*. 2000. [Online]. Disponibile su: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>
- [72] D. Khanna, B. S. Welch, e A. Rehman, «Pathophysiology of Obesity», in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572076/>
- [73] J. Q. Purnell, «Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity», in *Endotext*, K. R. Feingold, B. Anawalt, M. R. Blackman, A. Boyce, G. Chrousos, E. Corpas, W. W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, N. Kapoor, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrère, M. Levy, E. A. McGee, R. McLachlan, M. New, J. Purnell, R. Sahay, A. S. Shah, F. Singer, M. A. Sperling, C. A. Stratakis, D. L. Trencce, e D. P. Wilson, A c. di, South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279167/>
- [74] B. Caballero, «Humans against Obesity: Who Will Win?», *Advances in Nutrition*, vol. 10, pp. S4–S9, gen. 2019, doi: 10.1093/advances/nmy055.

- [75] A. De Lorenzo, L. Romano, L. Di Renzo, N. Di Lorenzo, G. Cennamo, e P. Gualtieri, «Obesity: A preventable, treatable, but relapsing disease», *Nutrition*, vol. 71, p. 110615, mar. 2020, doi: 10.1016/j.nut.2019.110615.
- [76] R. Costa de Miranda *et al.*, «Secular trend of childhood nutritional status in Calabria (Italy) and the United States: the spread of obesity», *Nutrition Research*, vol. 62, pp. 23–31, feb. 2019, doi: 10.1016/j.nutres.2018.10.008.
- [77] WHO, Global Health Observatory, «Share of adults with obesity (2016)». *WHO & Our World in Data*, 2016. [Online]. Disponibile su: <https://ourworldindata.org/obesity>
- [78] Bray, G. A., Frühbeck, G., Ryan, D. H., & Wilding, J. P. H. (2016). *Management of obesity. The Lancet*, 387(10031), 1947–1956. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00271-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00271-3).
- [79] L. Abenavoli *et al.*, «Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics», *Nutrients*, vol. 11, fasc. 11, Art. fasc. 11, nov. 2019, doi: 10.3390/nu11112690.
- [80] L. La Sala e A. E. Pontiroli, «Prevention of Diabetes and Cardiovascular Disease in Obesity», *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 21, fasc. 21, Art. fasc. 21, gen. 2020, doi: 10.3390/ijms21218178.
- [81] M. D. George e J. F. Baker, «The Obesity Epidemic and Consequences for Rheumatoid Arthritis Care», *Curr Rheumatol Rep*, vol. 18, fasc. 1, p. 6, gen. 2016, doi: 10.1007/s11926-015-0550-z.
- [82] S. E. Ackerman, O. A. Blackburn, F. Marchildon, e P. Cohen, «Insights into the Link Between Obesity and Cancer», *Curr Obes Rep*, vol. 6, fasc. 2, pp. 195–203, giu. 2017, doi: 10.1007/s13679-017-0263-x.
- [83] T. Urano e S. Inoue, «Recent genetic discoveries in osteoporosis, sarcopenia and obesity», *Endocrine Journal*, vol. 62, fasc. 6, pp. 475–484, 2015, doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0154.
- [84] S. M. Stevens, B. P. O’Connell, e T. A. Meyer, «Obesity related complications in surgery», *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, vol. 23, fasc. 5, pp. 341–347, 2015, doi: 10.1097/MOO.0000000000000194.
- [85] D. Ferguson e B. N. Finck, «Emerging therapeutic approaches for the treatment of NAFLD and type 2 diabetes mellitus», *Nat Rev Endocrinol*, vol. 17, fasc. 8, pp. 484–495, ago. 2021, doi: 10.1038/s41574-021-00507-z.
- [86] R. Lombardi *et al.*, «Liver fibrosis by FibroScan® independently of established cardiovascular risk parameters associates with macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes», *Liver Int*, vol. 40, fasc. 2, pp. 347–354, feb. 2020, doi: 10.1111/liv.14274.

- [87] Mosca, A., & Paleari, R. (2003). «Standardizzazione dell'emoglobina glicata nell'ambito dello studio DAI [Standardization of glycosylated hemoglobin in the context of the DAI study]». *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, 39(2), 145–151.
- [88] X. Xu *et al.*, «The role of fibrosis index FIB-4 in predicting liver fibrosis stage and clinical prognosis: A diagnostic or screening tool?», *Journal of the Formosan Medical Association*, vol. 121, fasc. 2, pp. 454–466, feb. 2022, doi: 10.1016/j.jfma.2021.07.013.
- [89] G. Bedogni *et al.*, «The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population», *BMC Gastroenterol*, vol. 6, p. 33, nov. 2006, doi: 10.1186/1471-230X-6-33.
- [90] Z. M. Younossi *et al.*, «The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis», *Journal of Hepatology*, vol. 71, fasc. 4, pp. 793–801, ott. 2019, doi: 10.1016/j.jhep.2019.06.021.
- [91] J. Boursier *et al.*, «Non-invasive diagnosis and follow-up of non-alcoholic fatty liver disease», *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, vol. 46, fasc. 1, p. 101769, gen. 2022, doi: 10.1016/j.clinre.2021.101769.
- [92] T. Ebert, L. Widman, P. Stenvinkel, e H. Hagström, «Increased risk for microvascular outcomes in NAFLD—A nationwide, population-based cohort study», *Journal of Internal Medicine*, vol. n/a, fasc. n/a, doi: 10.1111/joim.13673.
- [93] Y.-Y. Zhou *et al.*, «Nonalcoholic fatty liver disease contributes to subclinical atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis», *Hepatol Commun*, vol. 2, fasc. 4, pp. 376–392, apr. 2018, doi: 10.1002/hep4.1155.
- [94] G. Targher, C. D. Byrne, A. Lonardo, G. Zoppini, e C. Barbui, «Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis», *J Hepatol*, vol. 65, fasc. 3, pp. 589–600, set. 2016, doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.013.
- [95] C. Caussy, A. Aubin, e R. Loomba, «The Relationship Between Type 2 Diabetes, NAFLD, and Cardiovascular Risk», *Curr Diab Rep*, vol. 21, fasc. 5, p. 15, mar. 2021, doi: 10.1007/s11892-021-01383-7.
- [96] N. Mangla *et al.*, «Liver Stiffness Severity is Associated With Increased Cardiovascular Risk in Patients With Type 2 Diabetes», *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 18, fasc. 3, pp. 744-746.e1, mar. 2020, doi: 10.1016/j.cgh.2019.05.003.
- [97] A. Dutour *et al.*, «Exenatide decreases liver fat content and epicardial adipose tissue in patients with obesity and type 2 diabetes: a prospective randomized clinical trial using magnetic resonance imaging and spectroscopy», *Diabetes Obes Metab*, vol. 18, fasc. 9, pp. 882–891, set. 2016, doi: 10.1111/dom.12680.

- [98] M. J. Armstrong *et al.*, «Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: individual patient data meta-analysis of the LEAD program», *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 37, fasc. 2, pp. 234–242, gen. 2013, doi: 10.1111/apt.12149.
- [99] P. Newsome *et al.*, «Effect of semaglutide on liver enzymes and markers of inflammation in subjects with type 2 diabetes and/or obesity», *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 50, fasc. 2, pp. 193–203, lug. 2019, doi: 10.1111/apt.15316.
- [100] H. S. Bajaj, R. E. Brown, L. Bhullar, N. Sohi, S. Kalra, e R. Aronson, «SGLT2 inhibitors and incretin agents: Associations with alanine aminotransferase activity in type 2 diabetes», *Diabetes Metab*, vol. 44, fasc. 6, pp. 493–499, dic. 2018, doi: 10.1016/j.diabet.2018.08.001.
- [101] E. Boettcher, G. Csako, F. Pucino, R. Wesley, e R. Loomba, «Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis», *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 35, fasc. 1, pp. 66–75, gen. 2012, doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04912.x.
- [102] M. E. Rinella *et al.*, «Controversies in the Diagnosis and Management of NAFLD and NASH», *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, vol. 10, fasc. 4, pp. 219–227, apr. 2014.

## SITOGRAFIA

1. <https://www.mdcalc.com/fatty-liver-index>