

a cura di Simona Frontoni

Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina, Dipartimento Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata

La gestione della pandemia di NAFLD: il ruolo del diabetologo

Ilaria Barchetta, Flavia Agata Cimini, Laura Bertocchini, Maria Gisella Cavallo

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università Sapienza, Roma

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2102d>

NOTE EPIDEMIOLOGICHE

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è la causa più comune di malattia epatica cronica in tutto il mondo, con una prevalenza globale stimata attorno al 25-30% nella popolazione generale (1), che raggiunge punte del 70% negli adulti con diabete di tipo 2 (DT2) (2-3). L'aumento costante della prevalenza di NAFLD, che si manifesta in parallelo con l'aumento della diffusione del diabete e delle patologie metaboliche legate all'obesità, non colpisce solo i paesi industrializzati ma anche quelli in via di sviluppo e le economie emergenti (3).

La NAFLD è una condizione spesso asintomatica ed in molti casi non accompagnata da significative alterazioni ematochimiche; inoltre, l'opportunità di implementare misure di screening sulla popolazione generale piuttosto che su specifiche categorie a rischio è tuttora dibattuta, principalmente in relazione alla mancanza a tutt'oggi di una strategia terapeutica validata (3).

A livello epidemiologico, a parità di fattori di rischio metabolici, il sesso femminile appare quello maggiormente colpito. Ad esserne maggiormente affetti sono gli individui di età avanzata e gli anziani, probabilmente per la prevalenza in queste popolazioni dei principali fattori di rischio per NAFLD (sovrappeso/obesità, DT2, dislipidemia, stile di vita sedentario) (1). La diffusione della NAFLD nei soggetti non obesi è influenzata da sesso, presenza di suscettibilità genetica ed etnia; la prevalenza di NAFLD nell'Asia meridionale è molto più alta negli uomini non obesi rispetto alle donne (4) ed è in genere maggiore negli ispanici e nelle popolazioni afro-americane (5).

NAFLD e diabete: una relazione pericolosa

La NAFLD e il DT2 sono condizioni comunemente coesistenti nel paziente con sindrome metabolica. Più in generale, i pazienti con NAFLD sono identificabili tra coloro che presentano le componenti della sindrome metabolica (6-8). Il rischio e la severità di NAFLD e NASH, inoltre, aumentano all'aumentare del numero di componenti della sindrome metabolica (9). In ogni modo, il DT2 rappresenta il più importante fattore di rischio per lo sviluppo di NAFLD e il principale predittore di esiti sfavorevoli e rapida progressione della NAFLD verso stadi di fibrosi avanzata ed epatocarcinoma. La prevalenza di NAFLD tra i pazienti diabetici aumenta linearmente con il BMI (10-13).

Il diabetologo riveste un ruolo cardine nella identificazione dei pazienti con NAFLD, in quanto rappresenta la figura specialistica che, più o meno consapevolmente, viene maggiormente a contatto con individui ad alto rischio di epatopatia metabolica. Diversi studi epidemiologici hanno infatti documentato che la prevalenza della NAFLD nei pazienti con DT2 è molto superiore a quella rilevata nella popolazione generale di pari età, variando tra circa il 45% e il 75% (14-16). D'altro canto, dati da meta-analisi riportano che, tra i pazienti con NAFLD, la prevalenza di T2D è di oltre il 22% (1). Altri studi hanno suggerito che la prevalenza di NAFLD nei pazienti con T2D ed enzimi epatici normali è superiore al 50%, ovvero più di due volte superiore rispetto alla popolazione generale (3, 17).

Nell'ambito del *Valpolicella Heart Diabetes Study*, che ha coinvolto circa 3.000 pazienti con DT2, è stata riscontrata una prevalenza di NAFLD di circa il 70% (14). Williamson e collaboratori hanno rilevato una prevalenza di NAFLD di circa il 45% nella coorte di 900 diabetici anziani dell'*Edinburgh type 2 diabetes study* (15). In uno studio che coinvolgeva circa 2000 giapponesi adulti la prevalenza della NAFLD era del 27% nei soggetti con normale glicemia a digiuno, del 43% nei pazienti con alterata glicemia a digiuno e del 62% in quelli con diabete neo-diagnosticato (18).

In linea con quanto evidenziato negli individui con diabete, anche nella popolazione generale la prevalenza della NAFLD appare estremamente variabile a livello globale, attestandosi in Europa attorno al 25% con picchi massimi in Grecia e Spagna (fino al 40% nella popolazione generale). In genere, grado e prevalenza di fibrosi epatica tendono comunque ad aumentare progressivamente con l'età, essendo espressione di una maggior durata della malattia e una più lunga esposizione ai fattori di danno epatico (19). Diversi studi osservazionali (20-22) e alcune meta-analisi (1, 23) hanno indagato la prevalenza di NAFLD in relazione all'età.

NAFLD: una questione di sesso ed età?

Come accennato in precedenza, l'invecchiamento si associa ad un aumento della prevalenza e severità di NAFLD; tuttavia, questa associazione è rispettata principalmente nelle fasce d'età tra i 30 e i 65 anni, mentre la prevalenza di NAFLD tende a raggiungere un plateau dopo i 65 anni (24). Anche il rapporto tra prevalenza maschile e femminile può variare in base al gruppo di età, con il rapporto maschi-femmine più basso tra gli individui di età inferiore a 30 anni e più alto tra gli individui di età compresa tra 40 e 49 anni (24). In uno studio osservazionale statunitense condotto su 3227 individui, Golabi e collaboratori hanno documentato che la prevalenza della NAFLD era del 40,3% tra 60 e 74 anni e del 39,2% in chi aveva più di 75 anni, indicando che la NAFLD è comune tra la popolazione anziana, ma che non esiste alcuna differenza sostanziale nella sua prevalenza tra lo specifico sottogruppo di età avanzata (cioè, 60-74 vs >75 anni) (22). Sulla base dei dati del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III, Lazo e collaboratori hanno mostrato che negli uomini il picco di prevalenza della NAFLD era nell'età compresa tra 50 e 60 anni, con il 16% nell'età compresa tra 30 e 40 anni, il 22% tra 41 e 50 anni, il 29% tra 51 e 60 anni e il 28% in quelli di età superiore a 60 anni. Nelle donne, invece, la prevalenza di NAFLD aumentava con l'età soprattutto dopo la menopausa, con il 12% tra i 30 e i 40 anni, il 16% tra i 41 e i 50 anni, il 22% tra i 51 e i 60 anni e il 25% in quelli di età superiore a 60 anni (21).

Risultati diversi sono stati in parte osservati nei pazienti asiatici. In uno studio trasversale che ha coinvolto 6.648 soggetti coreani, la prevalenza di NAFLD aumentava con l'età solo tra le donne, mentre la sua prevalenza negli uomini differiva di poco in tutti i gruppi di età (25). Il risultato di questo studio può essere spiegato dalla prevalenza relativamente alta dell'obesità tra gli uomini di età inferiore ai 50 anni (25). In uno studio trasversale condotto su 2782 partecipanti del Bangladesh, Alam e collaboratori hanno osservato che la prevalenza di NAFLD aumentava con l'età avanzata (26). Questi risultati sono confermati da dati da meta-analisi di 86 studi che hanno reclutato un campione totale di quasi 9.000.000 di individui con e senza DT2 (1): in questo studio, Younossi e collaboratori hanno osservato che la prevalenza di NAFLD era del 27,4% tra i 50-59 anni, 28,9% tra i 60-69 anni e 33,9% tra i 70 e i 79 anni. Recentemente, un'altra meta-analisi di 80 studi con un totale di 49.419 individui con DT2, ha mostrato che la prevalenza di NAFLD era di circa il 56% negli individui di età inferiore a 50 anni, circa il 57% negli individui da 50 a 59 anni, e intorno al 63% in quelli di oltre 60 anni (23).

L'insieme dei numerosi dati epidemiologici disponibili, provenienti da studi di prevalenza ed incidenza condotti in tutto il mondo, dimostrano chiaramente che nell'ultimo decennio la NAFLD è diventata la malattia epatica cronica

più comune al mondo (1) con tassi di incidenza in costante aumento. Dati allarmanti relativi al 2016 mostrano che il totale di pazienti affetti da NAFLD in Francia, Germania, Italia e Regno Unito ammontava a circa 52 milioni di persone, con costi sanitari annuali che sfioravano i 35 miliardi di euro, rendendo pertanto la NAFLD una emergenza socio-economica di primaria rilevanza (1).

DIABETE DI TIPO 2 E NAFLD: CENNI DI FISIOPATOLOGIA

Alla base della notevole sovrapposizione epidemiologica tra presenza di DT2 e NAFLD vi è la condivisione di origini patogenetiche comuni tra queste due entità patologiche. La NAFLD, come il DT2, è infatti conseguenza stretta di un quadro di insulino-resistenza, ed in particolare rispecchia una alterata azione insulinica a livello epatico. Nel 1999 Marchesini e collaboratori dimostravano come la presenza di insulino-resistenza, iperglicemia ed iperinsulinemia si associava al riscontro di steatosi epatica indipendentemente da fattori di rischio noti di potenziale confondimento, non solamente in individui obesi, ma anche in condizioni di normopeso, fino a riscontrare una associazione tra un certo grado di insulino-resistenza subclinica e presenza di NAFLD anche in soggetti magri normoglicemici (27). Studi successivi hanno dimostrato come, in termini clinici, l'associazione tra NAFLD ed insulino-resistenza si manifesti con l'aumento progressivo della quantità di grasso intraepatico in presenza di più componenti della sindrome metabolica (9).

Grasso intraepatico e NAFLD: una questione di insulino-resistenza

Una ridotta azione dell'insulina a livello di muscolo scheletrico, tessuto adiposo e fegato provoca un aumento stabile delle concentrazioni di acidi grassi liberi (FFA) circolanti. Se in condizioni fisiologiche, un'elevazione dei livelli plasmatici di FFA viene tamponata a livello epatico attraverso (1) l'aumento dell'accumulo di glicogeno, (2) la riduzione della *de novo lipogenesis* (DNL), (3) l'aumento della secrezione epatica di lipoproteine a densità molto bassa (VLDL), e (4) dalla maggiore ossidazione degli FFA, la persistenza di alti livelli circolanti di FFA e l'iperglicemia persistente determinano una serie di cambiamenti nel metabolismo epatico degli FFA che esita nello sviluppo di steatosi epatica. In particolare, gli FFA circolanti vengono trasportati attraverso le membrane degli epatociti ed incorporati in trigliceridi. In condizioni di insulino-resistenza, vi è un aumento della DNL, accompagnato da una riduzione della ossidazione degli FFA e della sintesi e secrezione di apolipoproteina B (ApoB), con conseguente diminuzione del rilascio di VLDL. Conseguenza finale dell'alterato metabolismo lipidico intraepatico, è lo sviluppo di epatosteatosi (28). A partire da queste evidenze, veniva quindi elaborata nei primi anni del 2000, la teoria conosciuta come “*Two hits hypothesis*” in base alla quale, in presenza di un quadro sottostante di insulino-resistenza epatica con accumulo intraepatocitario di lipidi, lo stress ossidativo legato alla saturazione dei sistemi di ossidazione lipidica, è in grado di scatenare una serie di processi che conducono ad infiammazione locale, rilascio di citochine e chemochine, danno epatocellulare, necrosi e fibrosi (28).

Insulino-resistenza, sì, ma non solo...

Successivi studi hanno evidenziato come, sebbene l'insulino-resistenza rappresenti il *primum movens* per lo sviluppo e la successiva progressione di NAFLD e NASH, l'alterazione di altri sistemi ed organi centrali nella regolazione del metabolismo sia un elemento necessario per lo sviluppo di malattia (“*Multiple hits hypothesis*”). Inoltre, dati di lipidomica mostrano come la storia naturale della NAFLD dipende non solo dalla quantità ma anche dal tipo di grassi intraepatici. Mentre, infatti, i trigliceridi eserciterebbero un effetto pressoché neutrale sul fegato (29), altri lipidi come diacilglicerolo e ceramidi svolgerebbero un ruolo cardine nella progressione da steatosi semplice (NAFL) a NASH e fibrosi (30-31).

Il tessuto adiposo

In condizione di eccesso calorico cronico, alterazioni a carico del tessuto adiposo e dell'asse entero-epatico produrrebbero effetti decisivi per lo sviluppo di NAFLD e NASH. Dati sperimentali suggeriscono che il tessuto adiposo, quando esposto ad un eccesso energetico cronico, va incontro a complessi processi reattivi caratterizzati inizialmente da una

fase di plasticità, con ipertrofia adipocitaria funzionale all'immagazzinamento dei lipidi in eccesso. Successivamente, lo stress tissutale reiterato può dare luogo a fenomeni di ipossia per la riduzione della tensione di ossigeno all'interno di adipociti aumentati di volume e insufficiente neoangiogenesi, con produzione e rilascio di fattore indotto dall'ipossia HIF-1, necrosi e piroptosi adipocitaria, alterato metabolismo lipidico e rapporto tra LPL e ANGPTL4 (32), infiammazione locale sostenuta dal rilascio di IL6, TNF- α , WISP1 (33) fibrosi e rimodellamento (34-37). Questi fenomeni morfo-funzionali limitano la capacità del tessuto adiposo di immagazzinare i lipidi e si accompagnano al rilascio di FFA e citochine pro-infiammatorie nel circolo ematico, con esacerbazione dell'insulino-resistenza locale e sistemica e deposito di lipidi in sedi ectopiche, come appunto il parenchima epatico (38-39).

L'intestino

Alterazioni della permeabilità intestinale, squilibri a carico di metaboliti e del microbiota intestinale legati all'obesità e ad una dieta sbilanciata, possono essere associati allo sviluppo di insulino-resistenza, DT2 (40) e progressione di NAFLD e NASH, attraverso meccanismi diretti ed indiretti (41). Oltre a correlarsi con la presenza di endotossinemia, le alterazioni del microbiota intestinale si associano ad uno squilibrio di metaboliti intestinali, ridotta produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA), modulatori positivi della sensibilità insulinica, alterato rapporto tra acidi biliari. Una aberrante secrezione di peptidi intestinali può essere alla base di una aumentata predisposizione allo sviluppo di DT2, ma anche di NAFLD in corso di obesità. Questo è il caso della neurotensina (NT), una molecola secreta dalle cellule neuroendocrine intestinali in risposta all'ingestione di lipidi, di cui facilita l'assorbimento, causando un aumento della trigliceridemia post-prandiale, oltre a fenomeni infiammatori e di proliferazione cellulare (42-43). Aumentati livelli circolanti del peptide stabile pro-NT predicono lo sviluppo di obesità, DT2, cancro e si associano ad aumento della mortalità cardiovascolare e per tutte le cause in ampi studi longitudinali. Studi condotti dal nostro gruppo hanno recentemente dimostrato, inoltre, l'esistenza di una stretta associazione tra pro-NT circolante e presenza e severità di NAFLD e NASH (43), oltre che di disfunzione del tessuto adiposo (44) sia in pazienti obesi che in individui normopeso, indipendentemente dalla presenza di fattori di rischio noti.

Pertanto, appare evidente come alla base dello sviluppo di DT2 e NAFLD vi sia non soltanto un comune substrato di insulino-resistenza, ma anche l'alterazione della omeostasi di organi ed apparati, come il tessuto adiposo e l'intestino, che giocano un ruolo essenziale nella regolazione metabolica e che possono incidere in maniera preponderante nella manifestazione clinica e nella progressione di queste due entità patologiche. Pertanto, la conoscenza dei meccanismi alla base delle alterazioni metaboliche di questi sistemi biologici rappresenta un punto di partenza irrinunciabile per lo sviluppo di strategie terapeutiche integrate volte a contrastare lo sviluppo e l'evoluzione della NAFLD.

SCREENING E DIAGNOSI DI NAFLD: DALLE LINEE GUIDA AI NUOVI ALGORITMI DIAGNOSTICI

Numerosi studi trasversali e longitudinali hanno dimostrato che i pazienti con diabete e coesistente NAFLD presentano un maggior rischio di sviluppare malattia cardiovascolare (45), malattia renale cronica (46) ed eventi cardiovascolari maggiori (14), indipendentemente da altri fattori di rischio. A sua volta, la presenza di diabete di per sé si associa ad una maggior progressione della NAFLD verso forme istologicamente più severe (NASH, cirrosi e epatocarcinoma) ed è stato stimato che i soggetti con diabete hanno una prevalenza di fibrosi avanzata e cirrosi che è almeno tre volte superiore rispetto a quanto riscontrato negli individui senza diabete (47-48). A tal proposito è importante ricordare che la presenza e severità della fibrosi, indipendentemente da qualsiasi altra caratteristica istologica, predice la mortalità dei soggetti affetti da NAFLD e rappresenta il più importante predittore di esito a lungo termine (49).

Pertanto, è di grande importanza per lo specialista diabetologo poter identificare mediante screening mirato la presenza di NAFLD nei pazienti con sindrome metabolica e/o DT2, in modo da giungere ad una diagnosi precoce di NASH e identificarla prima che evolva in stadi avanzati. A questo proposito, esiste ampio consenso a livello internazionale sulla necessità di eseguire uno screening accurato per NAFLD/NASH nei soggetti con diabete (50-53).

Metodiche diagnostiche di NAFLD/NASH

Secondo le linee guida nazionali ed internazionali dell'AISF, EASL ed AASLD, l'esame *gold standard* per la diagnosi e stadiazione di NASH è la biopsia epatica (51-53), in quanto rappresenta l'unica metodica in grado di fornire informazioni accurate in merito al grado di steatosi, necro-infiammazione e fibrosi. La biopsia epatica è però un metodo diagnostico invasivo non utilizzabile come strumento di screening su ampie popolazioni a causa dei costi elevati e di una serie di questioni etiche legate al rischio non trascurabile di complicanze, seppur di incidenza limitata (globale 0.75%; ospedalizzazione 0.51%; sanguinamento 0.35%) (54), e potenziali errori di campionamento dovuti all'accessibilità del tessuto. Nella pratica clinica, metodiche non invasive, soprattutto se utilizzate in modo combinato, consentono di identificare con buona sensibilità soggetti affetti da NASH, e di individuare coloro a maggior rischio di progressione della malattia (55).

In questo ambito vengono presi in considerazione due approcci complementari, uno basato sulla valutazione di biomarcatori ematici, l'altro su metodiche radiologiche che stimano la rigidità del parenchima epatico ("stiffness") tramite tecniche elastografiche in corso di ecografia o di risonanza magnetica (56).

In merito alle tecniche di *imaging*, l'ecografia epatica ha un'ottima accuratezza diagnostica per definire la presenza di steatosi di grado moderato, è un'indagine poco costosa e può aiutare ad escludere altre patologie epatiche e ad identificare eventuali segni precoci di cirrosi ed ipertensione portale. Presenta però dei limiti, in quanto è operatore-dipendente e non è in grado di differenziare la steatosi semplice dalla NASH e ha una bassa sensibilità per gradi di steatosi con interessamento inferiore al 20% del parenchima epatico. Maggior sensibilità ed accuratezza sono garantite invece da metodiche di *imaging* superiori, come l'elastografia, in quanto essa permette di misurare la rigidità epatica, mediante *Fibroscan* o mediante ecografia con metodica *Acoustic Radiation Force Impulse* (ARFI) (57-58) e di ottenere una significativa stima del grado di steatosi e di fibrosi, con un buon livello di correlazione con il dato istologico (59), a discapito di costi più elevati e minor fruibilità della metodica.

Differentemente, il dosaggio sierico degli enzimi epatici, molto utilizzato nella pratica clinica, non fornisce indicazioni specifiche sul coinvolgimento del fegato in corso di malattia metabolica ed è poco sensibile per l'identificazione della NASH (17, 60-1). Visto lo scarso potere predittivo di presenza e severità di NAFLD e della incapacità di predire la presenza di fibrosi epatica, il dosaggio sierico delle transaminasi non dovrebbe essere utilizzato come esclusivo strumento di screening e di monitoraggio, ma piuttosto inserito in un contesto di indagini strumentali e score validati. Nello specifico, alcuni score clinici risultanti dall'elaborazione di parametri clinici e biochimici valutati di routine nella pratica ambulatoriale, permettono di escludere la presenza di fibrosi epatica avanzata con buona accuratezza diagnostica (62).

Uno degli indici più in uso in quanto maggiormente predittivo di fibrosi è il Fibrosis-4 Index (FIB-4), un indice basato su età, piastrine, aspartato aminotransferasi (AST) e alanina aminotransferasi (ALT) (63) validato inizialmente in pazienti con infezione da virus dell'epatite C (63-64) e successivamente in ampie coorti di soggetti con NASH (65-67). Simile al FIB-4 per caratteristiche ed accuratezza diagnostica, è il NAFLD Fibrosis Score (NFS), che prende in considerazione non solo l'età, le piastrine e il rapporto AST/ALT, ma anche i livelli di albumina, l'indice di massa corporea e la presenza di diabete (68). Il NFS è stato estensivamente valutato per l'esclusione di fibrosi epatica avanzata nei pazienti con NAFLD e si è dimostrato in grado di predire eventi clinici a lungo termine a livello epatico, oltre che mortalità totale (68) in ampi studi epidemiologici, sebbene per le sue caratteristiche non mostri una accuratezza ottimale nelle popolazioni con diabete (69).

Indicatori più semplici, come il rapporto AST/ALT e l'AST/platelet ratio index (APRI), mostrano una accuratezza diagnostica discreta e comunque migliore della semplice misurazione delle transaminasi nell'identificazione di NAFLD (70). Sono stati inoltre validati una serie di indicatori che prevedono l'impiego di biomarcatori più specifici per fibrosi e quindi scarsamente utilizzati nella pratica clinica, tra questi possiamo citare l'*Enhanced Liver Fibrosis* (ELF) (71), l'*Hepa-score* (72) e il *FibroTest* (73).

In accordo con gli Standard di Cura Italiani SID-AMD, le linee guida europee redatte da EASD/EASO/EASL e il recente update degli Standard di Cura dell'American Diabetes Association (51-53), il diabetologo dovrebbe sottoporre a screening per la presenza di NAFLD i pazienti con DT2 ogni due anni, attraverso dosaggio delle transaminasi sieriche ed ecografia epatica.

Nei pazienti diabetici con NAFLD deve essere esclusa periodicamente la progressione in fibrosi mediante l'uso di score non invasivi, in particolare il FIB-4, per il cui calcolo sono spesso disponibili tutti i dati necessari in cartella diabetologica.

Nelle situazioni in cui i risultati delle metodiche non invasive siano suggestive di evoluzione fibrotica, il paziente potrà essere inviato allo specialista epatologo che valuterà l'opportunità di approfondire l'iter diagnostico mediante elastografia ed eventualmente porre indicazione all'esecuzione di biopsia epatica.

IL DIABETOLOGO, TRA IDENTIFICAZIONE, MONITORAGGIO E TRATTAMENTO DELL'EPIDEMIA DI NAFLD

Alla luce di quanto emerge dai dati epidemiologici e in relazione agli esiti clinici sfavorevoli cui il paziente con diabete è esposto in presenza di NAFLD/NASH, appare evidente come la patologia epatica in corso di malattia metabolica debba essere considerata a tutti gli effetti una complicanza vera e propria del diabete, oltre che un fattore di rischio per l'insorgenza di DT2 e delle sue complicanze sia micro- sia macrovascolari.

La sovrapposizione epidemiologica, il forte nesso patogenetico e pertanto anche la parziale condivisione di potenziali strategie terapeutiche permettono di inquadrare sempre più la NAFLD come una patologia correlata alla disfunzione metabolica. Questa consapevolezza, che si rafforza costantemente grazie alla sempre più vasta produzione di dati scientifici in questa direzione, ha indotto negli ultimi tempi gruppi di esperti internazionali a proporre un cambiamento di nomenclatura della patologia stessa, sostituendo la definizione "per esclusione" di NAFLD, con la dicitura ben più specifica di MAFLD, *Metabolic (Dysfunction) Associated Fatty Liver Disease* (74-75).

Questa dicitura pone l'accento sulla necessità della compresenza di sovrappeso/obesità o DT2 per porre diagnosi di MAFLD in presenza di riscontro ecografico di steatosi epatica, o richiede la presenza di almeno due alterazioni metaboliche, anche subcliniche, nei soggetti normopeso che non presentino una diagnosi di diabete.

È quindi evidente come il paradigma della gestione e del trattamento della NAFLD ponga sempre di più il diabetologo in un ruolo centrale. Ruolo che è rafforzato, inoltre, dalla presenza di evidenze promettenti su una efficacia dei nuovi trattamenti antidiabetici nel miglioramento della steatosi, infiammazione e fibrosi nei pazienti con DT2 e NAFLD/NASH. Sebbene infatti non sia stata ancora identificata una terapia validata per la NAFLD, e dieta e cambiamento dello stile di vita rappresentino gli unici interventi ad oggi in grado di indurre regressione della NASH nell'ambito di studi clinici controllati, agenti come tiazolidinedioni, agonisti recettoriali del GLP-1 e gliflozine hanno mostrato iniziali dati di efficacia e sicurezza nella terapia della NAFLD/NASH, mediante meccanismi diretti ed indiretti.

In conclusione, i dati a disposizione sulla fisiopatologia e diffusione della NAFLD, insieme alle evidenze sulle sue conseguenze epatiche e cardio-metaboliche, evidenziano come il diabetologo possa rappresentare una figura centrale nella identificazione e nella gestione multidisciplinare del paziente ad alto rischio di NAFLD, quella che ora siamo chiamati a riconoscere, e non solo a definire, come patologia epatica associata alla malattia metabolica.

BIBLIOGRAFIA

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 64: 73-84, 2016.
2. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, Qiu Y, Burns L, Afendy A, Nader F. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J. Hepatol* 71, 793-801, 2019.
3. Mantovani A, Scorletti E, Mosca A, Alisi A, Byrne CD, Targher G. Complications, morbidity and mortality of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 111, 154170, 2020.

4. Petersen KE, Dufour S, Feng J, Befroy D, Dziura J, Dalla Man C, Cobelli C, Shulman GI. Increased prevalence of insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in Asian-Indian men. *Proc Natl Acad Sci USA* 103, 18273-18277, 2006.
5. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* 114, 147-152, 2004.
6. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 62: S47-64, 2015.
7. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 40: 1387-1395, 2004.
8. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 15: 11-20, 2018.
9. Angelico F, Del Ben M, Conti R, Francioso S, Feole K, Fiorello S, Cavallo MG, Zalunardo B, Lirussi F, Alessandri C, Violi F. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 90(3): 1578-1582, 2005.
10. Younossi ZM, Gramlich T, Matteoni CA, Boparai N, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2: 262-5, 2004.
11. Hossain N, Afendy A, Stepanova M, Nader F, Srishord M, Rafiq N, et al. Independent predictors of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 7: 1224-1229, 1229.e1-2, 2009.
12. Stepanova M, Rafiq N, Makhlouf H, Agrawal R, Kaur I, Younoszai Z, et al. Predictors of all-cause mortality and liver-related mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Dis Sci* 58: 3017-3023, 2013.
13. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology* 48: 792-798, 2008.
14. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Day C, Arcaro G. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 30: 1212-1218, 2007.
15. Williamson RM, Price JF, Glancy S, Perry E, Nee LD, Hayes PC, Frier BM, Van Look LA, Johnston GI, Reynolds RM, Strachan MW; Edinburgh Type 2 Diabetes Study Investigators. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care* 34: 1139-1144, 2011.
16. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, Landt CL, Harrison SA. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 140: 124-131, 2011.
17. Portillo-Sanchez P, Bril F, Maximos M, Lomonaco R, Biernacki D, Orsak B, et al. High Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Normal Plasma Aminotransferase Levels. *J Clin Endocrinol Metab* 100: 2231-2238, 2015.
18. Jimba S, Nakagami T, Takahashi M, Wakamatsu T, Hirota Y, Iwamoto Y, Wasada T. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. *Diabet Med* 22: 1141-1145, 2005.
19. Lonardo A, Nascimbeni F, Maurantonio M, et al. *Non-alcoholic fatty liver disease: evolving paradigms*. *World J Gastroenterol* 23: 6571-6592, 2017.
20. Noureddin M, Yates KP, Vaughn IA, et al. NASH CRN. Clinical and histological determinants of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in elderly patients. *Hepatology* 58: 1644-1654, 2013.
21. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol* 178: 38-45, 2013.
22. Golabi P, Paik J, Reddy R, et al. Prevalence and long-term outcomes of nonalcoholic fatty liver disease among elderly individuals from the United States. *BMC Gastroenterol* 19: 56, 2019.
23. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 71: 793-801, 2019.
24. Estes C, Razavi H, Loomba R, et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 67: 123-133, 2018.

25. Park SH, Jeon WK, Kim SH, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults. *J Gastroenterol Hepatol* 21: 138-143, 2006.
26. Alam S, Fahim SM, Chowdhury MAB, et al. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in Bangladesh. *JGH Open* 2: 39-46, 2018.
27. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, Forlani G, Melchionda N. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 107(5): 450-455, 1999.
28. Gastaldelli A, Cusi K, Pettiti M, Hardies J, Miyazaki Y, Berria R, Buzzigoli E, Sironi AM, Cersosimo E, Ferrannini E, De-fronzo RA. Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Gastroenterology* 133(2): 496-506, 2007.
29. Liao W, Hui TY, Young SG, Davis RA. Blocking microsomal triglyceride transfer protein interferes with apoB secretion without causing retention or stress in the ER. *J Lipid Res* 44, 978-985, 2003.
30. Yamaguchi K. et al. Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 45, 1366-1374, 2007.
31. Roden M, Shulman GI, The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature* 576, 51-60, 2019.
32. Barchetta I, Chiappetta C, Ceccarelli V, Cimini FA, Bertocchini L, Gaggini M, Cristofano CD, Silecchia G, Lenzi A, Leonetti F, Baroni MG, Gastaldelli A, Cavallo MG. Angiopoietin-Like Protein 4 Overexpression in Visceral Adipose Tissue from Obese Subjects with Impaired Glucose Metabolism and Relationship with Lipoprotein Lipase. *Int J Mol Sci* 21(19): 7197, 2020.
33. Barchetta I, Cimini FA, Capoccia D, De Gioannis R, Porzia A, Mainiero F, Di Martino M, Bertocchini L, De Bernardinis M, Leonetti F, Baroni MG, Lenzi A, Cavallo MG. WISP1 Is a Marker of Systemic and Adipose Tissue Inflammation in Dysmetabolic Subjects With or Without Type 2 Diabetes. *J Endocr Soc* 1(6): 660-670, 2017.
34. Spalding KL, Bernard S, Näslund E, Salehpour M, Possnert G, Appelsved L, Fu KY, Alkass K, Druid H, Thorell A, Rydén M, Arner P. Impact of fat mass and distribution on lipid turnover in human adipose tissue. *Nat Commun.* 8, 15253, 2017.
35. Skurk T, Mack I, Kempf K, Kolb H, Hauner H, Herder C. Expression and secretion of RANTES (CCL5) in human adipocytes in response to immunological stimuli and hypoxia. *Horm Metab Res* 2009 Mar;41(3): 183-189.
36. Giordano A, Murano I, Mondini E, Perugini J, Smorlesi A, Severi I, Barazzoni R, Scherer PE, Cinti S. Obese adipocytes show ultrastructural features of stressed cells and die of pyroptosis. *J Lipid Res* 54(9): 2423-2436, 2013.
37. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, Furukawa S, Tochino Y, Komuro R, Matsuda M, Shimomura I. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes* 56(4): 901-911, 2007.
38. du Plessis J, van Pelt J, Korf H, Mathieu C, van der Schueren B, Lannoo M, Oyen T, Topal B, Fetter G, Nayler S, van der Merwe T, Windmolders P, Van Gaal L, Verrijken A, Hubens G, Gericke M, Cassiman D, Francque S, Nevens F, van der Merwe S. Association of Adipose Tissue Inflammation With Histologic Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 149(3): 635-48.e14, 2015.
39. Cimini FA, Barchetta I, Ciccarelli G, Leonetti F, Silecchia G, Chiappetta C, Di Cristofano C, Capoccia D, Bertocchini L, Ceccarelli V, Carletti R, Fraioli A, Baroni MG, Morini S, Cavallo MG. Adipose tissue remodelling in obese subjects is a determinant of presence and severity of fatty liver disease. *Diabetes Metab Res Rev* 37(1):e3358, 2021.
40. Salamone D, Rivellese AA, Vetrani C. The relationship between gut microbiota, short-chain fatty acids and type 2 diabetes mellitus: the possible role of dietary fibre. *Acta Diabetol* 2021.
41. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 52(5): 1836-1846, 2010.
42. Fawad A, Fernandez C, Bergmann A, Struck J, Nilsson PM, Bennet L, Orho-Melander M, Melander O. Magnitude of rise in proneurotensin is related to amount of triglyceride appearance in blood after standardized oral intake of both saturated and unsaturated fat. *Lipids Health Dis* 19(1): 191, 2020.

43. Barchetta I, Cimini FA, Leonetti F, Capoccia D, Di Cristofano C, Silecchia G, Orho-Melander M, Melander O, Cavallo MG. Increased Plasma Proneurotensin Levels Identify NAFLD in Adults With and Without Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 103(6): 2253-2260, 2018.
44. Barchetta I, Cimini FA, Capoccia D, Bertocchini L, Ceccarelli V, Chiappetta C, Leonetti F, Di Cristofano C, Silecchia G, Orho-Melander M, Melander O, Cavallo MG. Neurotensin Is a Lipid-Induced Gastrointestinal Peptide Associated with Visceral Adipose Tissue Inflammation in Obesity. *Nutrients* 10(4): 526, 2018.
45. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Day C, Arcaro G. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 30: 1212-1218, 2007.
46. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Lippi G, Day C, Muggeo M. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 51: 444-450, 2008.
47. Zoppini G, Fedeli U, Gennaro N, Saugo M, Targher G, Bonora E. Mortality from chronic liver diseases in diabetes. *Am J Gastroenterol* 109: 1020-1025, 2014.
48. Adams LA, Harmsen S, St Sauver JL, Charatcharoenwitthaya P, Enders FB, Therneau T, Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of death among patients with diabetes: a community-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 105: 1567-1573, 2010.
49. Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 65: 1557-1565, 2017.
50. Younossi ZM, Corey KE, Alkhoury N, et al. Clinical assessment for high-risk patients with non-alcoholic fatty liver disease in primary care and diabetology practices. *Aliment Pharmacol Ther* 52: 513-526, 2020.
51. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2021 American Diabetes Association *Diabetes Care* 44 (Supplement 1): S40-S52. <https://doi.org/10.2337/dc21-S004>, 2021.
52. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 64: 1388-1402, 2016.
53. Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2018 <https://www.siditalia.it/clinica/standard-di-cura-amd-sid>.
54. Myers RP, Fong A, Shaheen AA. Utilization rates, complications and costs of percutaneous liver biopsy: A population-based study including 4275 biopsies. *Liver Int* 28: 705-712, 2008.
55. Younossi ZM, Nouredin M, Bernstein D, Kwo P, Russo M, Shiffman ML, Younes Z, Abdelmalek M. Role of Noninvasive Tests in Clinical Gastroenterology Practices to Identify Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis at High Risk of Adverse Outcomes: Expert Panel Recommendations. *Am J Gastroenterol*. 1; 116 (2): 254-262, 2021.
56. Xiao G, Zhu S, Xiao X, et al. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology* 66: 1486-1501, 2017.
57. Hsu C, Caussy C, Imajo K, et al. Magnetic resonance vs transient elastography analysis of patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and pooled analysis of individual participants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 17: 630-637, 2019.
58. Petzold G, Bremer SCB, Knoop RF, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis in a real-world cohort of patients with known or suspected chronic liver disease using 2D-shear wave elastography. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 32: 1559-1565, 2020.
59. Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: A prospective derivation and global validation study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 5: 362-373, 2020.
60. Verma S, Jensen D, Hart J, et al. Predictive value of ALT levels for non- alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Liver Int* 33: 1398-1405, 2013.
61. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 37: 1286-1292, 2003.

62. Boursier J, Guillaume M, Leroy V, et al. New sequential combinations of non-invasive fibrosis tests provide an accurate diagnosis of advanced fibrosis in NAFLD. *J Hepatol* 71: 389-396, 2019.
63. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/ HCV coinfection. *Hepatology* 43: 1317-1325, 2006.
64. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al. FIB-4: An inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 46: 32-36, 2007.
65. Shah AG, Lydecker A, Murray K, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 7: 1104-1112, 2009.
66. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol* 68: 305-315, 2018.
67. Anstee QM, Lawitz EJ, Alkhouri N, et al. Noninvasive tests accurately identify advanced fibrosis due to NASH: Baseline data from the STELLAR trials. *Hepatology* 70: 1521-1530, 2019.
68. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 45: 846-854, 2007.
69. Patel P, Hossain F, Horsfall LU, et al. A pragmatic approach identifies a high rate of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis in diabetes clinics and at-risk populations in primary care. *Hepatol Commun* 2: 893-905, 2018.
70. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 38: 518-526, 2003.
71. Stauber RE, Staufer K, Stift J, et al. Enhanced liver fibrosis (ELF) score accurately detects advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Hepatol* 68 (Suppl 1): S563, 2018.
72. Adams LA, Bulsara M, Rossi E. et al. Hepascore: An accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem* 51: 1867-1873, 2005.
73. Poynard T, Morra R, Halfon P, et al. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol* 7: 40, 2007.
74. Tilg H, Effenberger M. From NAFLD to MAFLD: when pathophysiology succeeds. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 17(7): 387-388, 2020.
75. Eslam M, George J. MAFLD: A holistic view to redefining fatty liver disease. *J Hepatol* 74(4): 983-985. doi: 10.1016/j.jhep.2020.12.027. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33453330, 2021.