

a cura di Giuseppe Defeudis

Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma

Steatosi epatica non alcolica: non sempre una condizione benigna

Stefano Ciardullo^{1,2}, Gianluca Perseghin^{1,2}¹Dipartimento di Medicina e Riabilitazione, Policlinico di Monza²Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano BicoccaDOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2102g>

Nel maggio 2017 giunge in visita diabetologica presso il nostro centro una donna di 47 anni inviata dal medico di medicina generale con il quesito diagnostico di “diabete scompensato ed ipotiroidismo”.

Anamnesi familiare. La paziente nega familiarità per diabete mellito sia nella linea materna che paterna. Padre affetto da cardiopatia ischemica con recente procedura di rivascolarizzazione coronarica e posizionamento di stent medicati all'età di 76 anni. Madre e una sorella affette da ipotiroidismo.

Anamnesi fisiologica. Menarca a 13 anni, cicli sempre regolari in assenza di terapia estroprogestinica, una gravidanza all'età di 27 anni complicata da diabete gestazionale gestito con terapia insulinica, parto cesareo non complicato. Nega fumo di sigaretta e consumo di bevande alcoliche. Alvo e diuresi nella norma, non allergie stagionali né a farmaci o alimenti.

Anamnesi patologica remota. Ipotiroidismo primario a genesi autoimmune noto dal 1998, in terapia con levotiroxina. Asportazione di cisti ovarica nel 2008. Non altri interventi chirurgici, non precedenti cardiovascolari. Dislipidemia mista in terapia con statina.

Anamnesi diabetologica. Diagnosi di diabete mellito di tipo 2 (DMT2) dal 2011, seguita presso altro centro diabetologico. Riferisce in passato tentativi terapeutici con exenatide LAR sospesa per comparsa di nausea e vomito e saxagliptin sospeso per mancato raggiungimento del target glicemico. Riferisce precedente screening complicanze micro e macro-vascolari negativo.

Terapia domiciliare. Metformina 850 mg 1 cp x 3/die, glimepiride/pioglitazone 4/30 mg 1 cp/die, atorvastatina 20 mg 1 cp/die, levotiroxina 75 mg 1 cp/die per 5 giorni/settimana e 100 mg 1 cp/die per 2 giorni/settimana.

Esame obiettivo. Obesità di classe III (altezza 160 cm, peso 115 kg, BMI 44.9 kg/m², circonferenza vita 134 cm), pressione arteriosa ambulatoriale 140/85 mmHg, frequenza cardiaca 80 bpm ritmica. Esame obiettivo cardio-polmonare nei limiti; fegato debordante circa 2-3 cm dall'arcata costale, tiroide non palpabile.

Esami ematochimici. Glicemia basale 154 mg/dl, HbA1c 9.4% (reca in visione ematochimici precedenti dell'ottobre 2016 con HbA1c 6.4%). Creatinina 0.66 mg/dl, eGFR (CKD-EPI) 105.7 ml/min/1.73m², UACR 13.4 mg/g. AST 55 U/L, ALT 50 U/L. Colesterolo totale 164 mg/dl, HDL 49 mg/dl, trigliceridi 156 mg/dl, LDL (Friedewald) 84 mg/dl. TSH 1.76 mU/L.

Esami strumentali:

Fundus oculi: non segni di retinopatia diabetica.

Elettrocardiogramma: ritmo sinusale, frequenza 91 bpm, alterazioni aspecifiche della ripolarizzazione.

Eco addome superiore: fegato di dimensioni lievemente aumentate, margini regolari, ecotessitura parenchimale omogenea; ecogenicità notevolmente aumentata per steatosi di grado severo. Non splenomegalia. Restanti reperti nei limiti.

Ecodoppler TSA: non ispessimenti miointimali, né placche aterosclerotiche individuabili.

Tabella 1 ♦ Andamento temporale dei principali dati clinici e laboratoristici della paziente

TERAPIA	DATA	BMI (KG/M ²)	HBA1C (%)	TSH (MU/L)	PA (MMHG)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	GGT (IU/L)	LDL (MG/DL)
Metformina 2550, Glargine 40	08/17	43.9	8.5	-	170/95	-	-	-	120
Met/Dapa 2000/10, Glargine 28	12/17	41.4	7.3	1.05	128/89	26	37	82	97
Met/Dapa 2000/10, Glargine 30	06/18	39.9	-	-	130/70	37	37	68	-
Met/Dapa 2000/10, Glargine 30	07/18	40.3	7.1	-	124/94	-	-	-	-
Met/Dapa 2000/10, Glargine 28	02/19	40.3	7.1	-	122/88	-	-	-	-
Met/Dapa 2000/10, Glargine 30	08/19	37.5	6.7	2.13	145/101	-	-	-	86
Met/Dapa 2000/10, Glargine 18	02/20	31.2	6.4	0.05	119/82	24	23	37	129
Met/Dapa 2000/10, Glargine 14	09/20	31.0	6.6	1.68	121/81	-	-	-	94

Conclusioni. Paziente affetta da DMT2 in attuale fase di scompenso glicometabolico. Si consegna schema dietetico da seguire con attenzione e si raccomanda regolare esecuzione di esercizio fisico aerobico. Si consiglia sospensione di glimepiride/pioglitazone, prosecuzione di metformina ed introduzione di insulina glargine 16 UI con istruzione della paziente ad auto-titolazione della stessa. Al prossimo controllo valutazione di introduzione di GLP1-RA o SGLT2-i.

Successive rivalutazioni. L'andamento del compenso glicemico e di parametri clinici e laboratoristici selezionati è mostrato in tabella 1. Al controllo a tre mesi la paziente mostra un miglioramento del compenso glicemico, con titolazione dell'analogo lento fino a 40 UI, che non rimane comunque soddisfacente. Viene introdotto dapagliflozin in associazione precostituita con metformina. In relazione ai valori pressori non controllati viene anche introdotta terapia antipertensiva con associazione precostituita di bloccante del recettore dell'angiotensina e diuretico tiazidico. Ai successivi controlli (12/2017-08/2019) si riscontra progressivo miglioramento del controllo glicemico e buon calo ponderale, unitamente a riduzione delle transaminasi, mentre permane elevato il livello di γ -GT. La paziente riferisce maggiore attenzione alla dieta ed attività fisica. In relazione alla giovane età della paziente ed al grado di obesità, che permane elevato nonostante l'importante calo ponderale, si propone intervento di chirurgia bariatrica (Laparoscopic Sleeve Gastrectomy, LSG). Il ricorso ad interventi di chirurgia bariatrica viene infatti raccomandato dagli standard di cura AMD-SID in pazienti di età 18-65 anni in caso di BMI ≥ 40 kg/m² indipendentemente dal compenso glicemico o in caso di BMI ≥ 35 kg/m² e scompenso glicemico. Esso può comunque essere preso in considerazione in pazienti con BMI compreso tra 35 e 40 kg/m² e buon compenso glicemico (1). La paziente si dimostra ben disposta all'intervento ed inizia quindi il percorso presso il

nostro centro. Esegue visita chirurgica, stadiazione endocrino-metabolica senza riscontro di controindicazioni e calorimetria indiretta in cui viene riscontrata modica contrazione del dispendio energetico (rapporto tra misurato e predetto mediante equazione di Harris-Benedict pari al 79%), condizione che abbiamo riscontrato di frequente in pazienti ipotiroidei, nonostante adeguata supplementazione con levotiroxina documentata da TSH a target (2). Dal colloquio di consultazione psicologica non emergono disturbi del comportamento alimentare e problematiche psicopatologiche in generale. La paziente è motivata all'intervento al fine di migliorare la qualità della propria vita ed ha aspettative realistiche rispetto all'efficacia dello stesso. Per questi motivi non si riscontrano controindicazioni psicologiche assolute all'intervento.

L'intervento viene programmato nel febbraio 2019; tuttavia, durante la valutazione laparoscopica si evidenzia fegato megalico con cirrosi micronodulare bilobare misconosciuta ed imponente ernia jatale con risalita dello stomaco in torace. In considerazione di quest'ultima si decide di non proseguire con l'intervento bariatrico programmato. Si procede con riduzione dell'ernia in addome e jatoplastica. Il decorso post-operatorio risulta comunque non complicato. La paziente viene quindi inviata a visita epatologica. Vengono escluse epatopatie virali, alcol-mediate, auto-immuni, legate a farmaci o ad emocromatosi e malattia di Wilson, ponendo diagnosi di cirrosi epatica compensata (Child-Pugh A5) correlata a steatosi epatica non alcolica (NAFLD, Nonalcoholic Fatty Liver Disease). Viene effettuata inoltre presso il nostro centro elastografia epatica mediante 2-dimensional shear-wave elastography (2D-SWE), che conferma il quadro di cirrosi (liver stiffness (LSM) pari a 18.3 kPa, IQR/med 18%), al fine di poter seguire l'andamento temporale della fibrosi epatica in modo non invasivo mediante sua ripetizione. Viene inoltre eseguita esofagogastroduodenoscopia che non evidenzia la presenza di varici esofagee.

1° QUESITO

Qual è la prevalenza di NAFLD e fibrosi avanzata in pazienti affetti da diabete tipo 2 e/o obesità? È indicato lo screening di questa condizione?

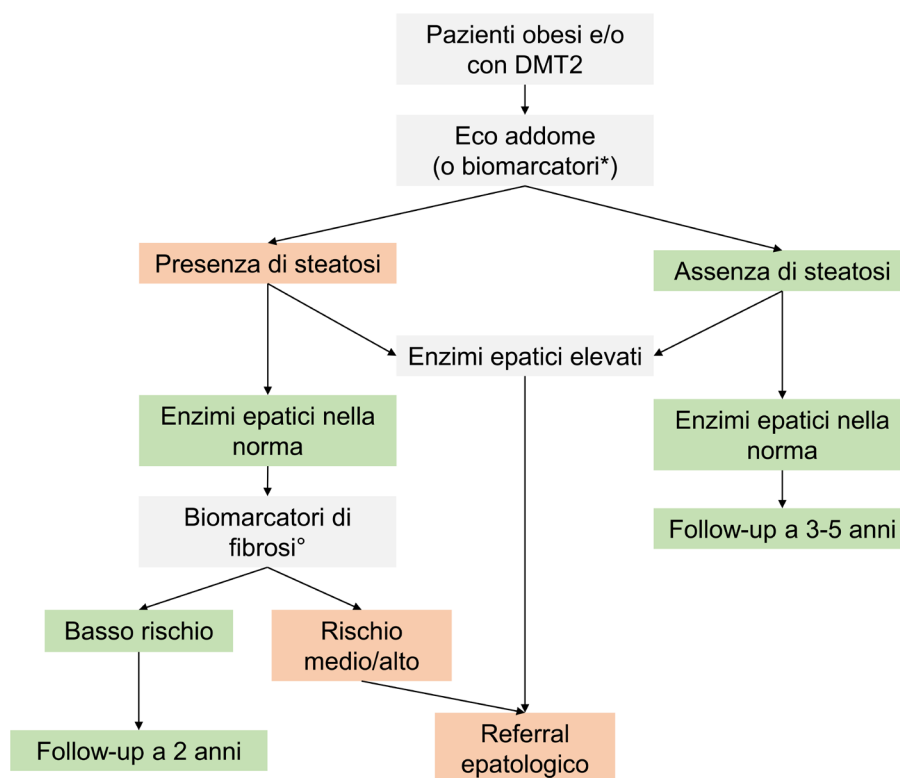
Le stime di prevalenza di NAFLD in pazienti affetti da DMT2 variano in base all'etnia ed alla metodica utilizzata per la sua identificazione (ecografia dell'addome, marker sierici, risonanza magnetica, metodi elastografici, biopsia). Una recente metanalisi ha riscontrato una prevalenza media a livello globale del 55%, includendo soprattutto studi basati sull'ecografia (3), mentre studi basati su una metodica con maggiore sensibilità come la risonanza magnetica mostrano una prevalenza intorno al 65-70% (4). L'impatto del DMT2 risulta negativo sulla prognosi della NAFLD e la prevalenza di forme di steatoepatite (NASH, *nonalcoholic steatohepatitis*) e di fibrosi epatica avanzata (che risulta il principale predittore di eventi clinici epato-relati (5)) si attestano intorno al 35% e 17%, rispettivamente (6,7). Allo stesso modo, casistiche di pazienti inviati a chirurgia bariatrica con biopsia epatica intra-operatoria hanno mostrato tassi di prevalenza variabili soprattutto in base alla proporzione di donne, all'età media ed alle comorbidità metaboliche dei soggetti arruolati. Una metanalisi di studi biotici ha identificato la presenza di steatosi, NASH e fibrosi avanzata nel 91%, 37% e 10%, rispettivamente (8).

Nonostante questi elevati tassi di prevalenza, non vi è accordo tra le principali società scientifiche internazionali circa la necessità di eseguire uno screening sistematico di questa condizione, soprattutto per l'assenza di dati sulla costo-efficacia e la mancanza di terapie farmacologiche approvate. Mentre le linee guida congiunte delle società europee per lo studio del fegato (EASL), del diabete (EASD) e dell'obesità (EASO) suggeriscono lo screening sistematico mediante ecografia epatica seguita dall'utilizzo di biomarcatori non invasivi di fibrosi (quali il FIB-4, il NAFLD fibrosis score e il AST to platelet ratio index, Fig. 1) (9), l'*American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) non consiglia uno screening sistematico, ma soltanto vigilanza attiva (10).

2° QUESITO

La cirrosi rappresenta una controindicazione ad interventi di chirurgia bariatrica?

Questo quesito è stato oggetto di una recente consensus di esperti dell'*American Gastroenterology Association* (11). Viene innanzitutto riconosciuta l'obesità come un fattore prognostico negativo sulla storia naturale delle epatopatie croniche di diversa eziologia e si sottolinea come la perdita di peso mediante modifica dello stile di vita (idealmente >10%) determini miglioramento del quadro epatico. Ciononostante, una simile perdita di peso viene raggiunta da pochi pazienti, limitandone l'utilità clinica per i pazienti con cirrosi. L'opzione della chirurgia bariatrica deve essere considerata in casi selezionati in pazienti con cirrosi epatica compensata al fine di ridurre il rischio di epatocarcinoma e complicanze quali ascite, sindrome epatorenale, sanguinamento da varici ed encefalopatia epatica. Questi pazienti dovrebbero essere operati in centri ad alto volume di interventi bariatrici da un team di chirurghi ed anestesisti esperti nella gestione dei pazienti con epatopatia cronica ed è fondamentale la valutazione pre-operatoria della presenza di ipertensione portale clinicamente significativa attraverso esecuzione di esofagogastroduodenoscopia ed eventuale misurazione del gradiente pressorio porto-cavale. Poiché infine è stato descritto un incremento del consumo di alcolici dopo interventi di chirurgia bariatrica, risulta fondamentale approfondire questo aspetto prima dell'intervento e durante il successivo follow-up. La tipologia di intervento da prediligere in questi pazienti è la LSG, in quanto permette di preservare un accesso endoscopico all'albero biliare, determina una perdita di peso graduale nel tempo ed è meno gravata da rischio di malassorbimento rispetto ad altri interventi. Infine si sottolinea come la chirurgia bariatrica sia indicata in pazienti con cirrosi scompensata esclusivamente contemporaneamente o successivamente ad intervento di trapianto epatico. Sono infatti state descritte casistiche di pazienti che hanno eseguito simultaneamente trapianto di fegato ed LSG con buoni risultati (12).

Figura 1 ♦ Flowchart per lo screening della steatosi epatica nei pazienti obesi o affetti da diabete mellito di tipo 2

* Esempi di biomarcatori di steatosi sono il Fatty Liver Index (FLI), l'Hepatic Steatosis Index (HSI) ed il NAFLD Liver Fat Score (NLFS)

° Esempi di biomarcatori di fibrosi sono il Fibrosis-4 (FIB-4) ed il NAFLD Fibrosis Score (NFS).

Adattata da (9)

3° QUESITO

Qual è l'effetto della chirurgia bariatrica sulla severità istologica della NAFLD e sugli eventi epatici?

Non esistono ad oggi trial clinici che abbiano randomizzato pazienti a chirurgia bariatrica e gruppo di controllo e valutato endpoint epatici istologici o clinici. L'evidenza disponibile giunge quindi da studi osservazionali. Una metanalisi ha incluso 32 studi di coorte con biopsia epatica al basale e dopo intervento per un totale di 3093 pezzi biopistici. La chirurgia bariatrica ha determinato risoluzione della steatosi epatica nel 66% dei pazienti, dell'infiammazione nel 50%, della degenerazione balloniforme nel 76% e della fibrosi del 40%, mentre un peggioramento del quadro di fibrosi si è verificato nel 12% dei pazienti (13). In un successivo ampio studio prospettico monocentrico sono stati arruolati 180 pazienti con NASH ed è stata eseguita una biopsia epatica durante l'intervento chirur-

gico, poi ripetuta ad 1 ed a 5 anni di distanza. A 5 anni dall'intervento vi era stata una risoluzione della NASH senza peggioramento della fibrosi nell'85% dei pazienti, il grado di fibrosi si era ridotto nel 70% ed il 56% dei pazienti con fibrosi epatica avanzata (F3) al baseline era privo di qualsiasi grado di fibrosi.

I dati sugli eventi epatici in seguito a chirurgia bariatrica sono invece più scarsi. In una recente analisi dello studio svedese SOS gli autori non hanno identificato una significativa differenza nell'incidenza di ricoveri e morti per eventi epatici tra pazienti trattati con chirurgia bariatrica ed un gruppo di controllo matchato per diversi fattori confondenti. Nonostante la potenza statistica fosse probabilmente inadeguata visto il basso numero di eventi verificatisi, è stato possibile individuare un trend di riduzione degli eventi correlati a NAFLD ed un incremento dei casi di cirrosi associati ad eccessivo consumo di alcol (14).

DECORSO CLINICO DELLA PAZIENTE

Una volta escluse complicanze della cirrosi e presenza di ipertensione portale, la paziente è stata sottoposta ad intervento di LSG nell'ottobre 2019 con decorso post-operatorio non complicato. Il calo ponderale nei successivi mesi è stato soddisfacente, anche se inferiore alla media dei pazienti trattati mediante questa procedura nel nostro centro (Tab. 1). Ad esso si è associata maggiore facilità a mantenere un buon compenso glicemico con dosi all'incirca dimezzate dell'analogo insulinico lento, con mantenimento della terapia con metformina ed SGLT-2 inibitore ben tollerati. In relazione al rischio di ipoglicemia sarà da valutare eventuale nuovo tentativo di sostituzione di insulina basale con GLP1-RA, il cui profilo di effetti collaterali in pazienti operati di chirurgia bariatrica è risultato simile alle esperienze nella popolazione diabetica generale (15). È possibile per la nostra paziente che la correzione della voluminosa ernia jatale faciliti la tollerabilità del farmaco, sebbene non vi siano evidenze in tal senso. Inoltre, in prevenzione cardiovascolare, visti gli effetti modesti della LSG sul colesterolo LDL già documentati in letteratura (16) e confermati nella nostra paziente, si procederà ad incrementare la posologia della terapia ipolipemizzante.

Dal versante epatologico abbiamo assistito ad una riduzione sia degli enzimi epatici sia della stiffness epatica valutata nel febbraio 2021 (LSM 10.4 kPa, IQR/Med 22%). Sebbene questa rapida riduzione di stiffness non indichi necessariamente una regressione della cirrosi, è stato dimostrato che l'andamento temporale della stessa incrementi il valore predittivo di futuri eventi epatici rispetto ad una singola valutazione (17). È inoltre indicata l'esecuzione di ecografia addome superiore semestrale come procedura di screening per l'epatocarcinoma (18).

BIBLIOGRAFIA

1. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018.
2. Muraca E, Ciardullo S, Oltolini A, et al. Resting energy expenditure in obese women with primary hypothyroidism and appropriate levothyroxine replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 105(4):E1741-E48, 2020.
3. 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(4): 793-801, 2019.
4. Doycheva I, Cui J, Nguyen P, et al. Non invasive screening of diabetics in primary care for NAFLD and advanced fibrosis by MRI and MRE. *Aliment Pharmacol Ther* 43(1): 83-95, 2016.
5. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2020.
6. Ciardullo S, Monti T, Perseghin G. High Prevalence of Advanced Liver Fibrosis Assessed by Transient Elastography Among U.S. Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 44(2): 519-525, 2021.
7. Lomonaco R, Leiva EG, Bril F, et al. Advanced Liver Fibrosis Is Common in Patients With Type 2 Diabetes Followed in the Outpatient Setting: The Need for Systematic Screening. *Diabetes Care* 44(2): 399-406, 2021.
8. Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol* 45(4): 600-606, 2006.
9. Marchesini G, Day CP, Dufour J-F, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 64(6): 1388-1402, 2016.
10. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 67(1): 328-57, 2018.
11. Patton H, Heimbach J, McCullough A. AGA Clinical Practice Update on Bariatric Surgery in Cirrhosis: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020.
12. Zamora Valdes D, Watt KD, Kellogg TA, et al. Long term outcomes of patients undergoing simultaneous liver transplantation and sleeve gastrectomy. *Hepatology* 68(2): 485-495, 2018.
13. Lee Y, Doumouras AG, Yu J, et al. Complete Resolution of Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 17(6): 1040-60.e11, 2019.
14. Hagström H, Ekstedt M, Olbers T, et al. Bariatric surgery versus standard obesity treatment and the risk of severe liver disease: Data from the Swedish Obese Subjects study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020.
15. Miras AD, Pérez-Pevida B, Aldhwayan M, et al. Adjunctive liraglutide treatment in patients with persistent

- or recurrent type 2 diabetes after metabolic surgery (GRAVITAS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 7(7): 549-559, 2019.
16. Heffron SP, Parikh A, Volodarskiy A, et al. Changes in lipid profile of obese patients following contemporary bariatric surgery: a meta-analysis. *The American journal of medicine* 129(9): 952-959, 2016.
 17. Petta S, Sebastiani G, Viganò M, et al. Monitoring occurrence of liver-related events and survival by transient elastography in patients with nonalcoholic fatty liver disease and compensated advanced chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020.
 18. Loomba R, Lim JK, Patton H, et al. AGA clinical practice update on screening and surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic fatty liver disease: expert review. *Gastroenterology* 158(6): 1822-1830, 2020.