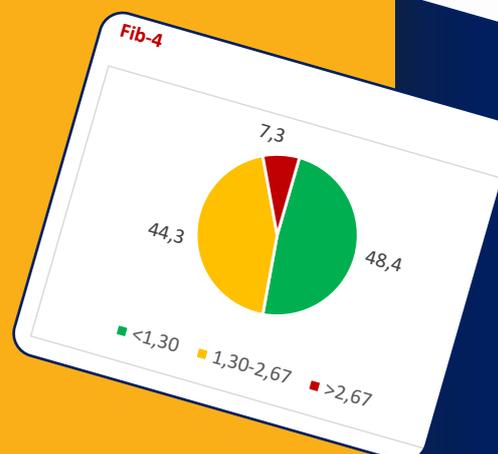
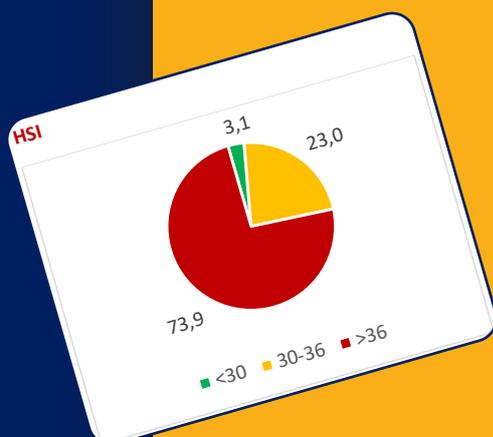


# Le Monografie degli **Annali** AMD 2021

## LA STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA (NAFLD) NEL DIABETE DI TIPO 2 ANALISI STRATIFICATA PER ETÀ, SESSO E BMI



A cura di:

Giuseppina Russo, Alberto Rocca, Valeria Manicardi, Riccardo Candido, Massimiliano Cavallo, Isabella Crisci, Paolo Di Bartolo, Graziano Di Cianni, Carlo Bruno Giorda, Emanuela Lapice, Patrizia Li Volsi, Giuseppe Lucisano, Roberta Manti, Cesare Miranda, Antonio Nicolucci, Paola Pisanu, Maria Chiara Rossi.

LE MONOGRAFIE DEGLI ANNALI AMD 2021



*Le* Monografie  
*degli* **Annali**  
**AMD 2021**

La steatosi epatica non alcolica  
nel Diabete di Tipo 2  
analisi stratificata per età, sesso e BMI

Monografia realizzata con il contributo non condizionante di



**Numero speciale JAMD**

Proprietà della Testata

AMD Associazione Medici Diabetologi

Viale Delle Milizie, 96 – 00192 Roma

Tel. 06.700.05.99 – Fax 06.700.04.99

E-mail: [segreteria@aemmedi.it](mailto:segreteria@aemmedi.it)

<http://www.aemmedi.it>

 AMD Associazione Medici Diabetologi | @AMDAssociazioneMediciDiabetologi |

<https://www.facebook.com/AMDAssociazioneMediciDiabetologi>

 AMD Associazione Medici Diabetologi | @AMD Associazione Medici Diabetologi |

<https://www.linkedin.com/company/amd-associazione-medici-diabetologi>

 AMD Associazione Medici Diabetologi / @Aemmedi / <https://twitter.com/Aemmedi>

© 2022 EDIZIONI IDELSON-GNOCCHI 1908 srl

Sorbona • Athena Medica • Grasso • Morelli • Liviana Medicina • Grafite

Via M. Pietravalle, 85 – 80131 Napoli

Tel. +39-081-5453443 pbx

Fax +39-081-5464991

 39-338-6015319

E-mail: [info@idelsongnocchi.it](mailto:info@idelsongnocchi.it)

segui su  @IdelsonGnocchi

 @IdelsonGnocchi

visita la nostra pagina **Facebook**

 <https://www.facebook.com/edizioniidelsongnocchi>

I diritti di traduzione, di riproduzione, di memorizzazione elettronica e di adattamento totale e parziale con qualsiasi mezzo (compreso microfilm e copie fotostatiche) sono riservati per tutti i paesi.



<http://www.idelsongnocchi.it>

## Comitato Editoriale

**Comitato Editoriale:** Giuseppina Russo (Coordinatore Gruppo Annali), Alberto Rocca (Coordinatore Operativo), Valeria Manicardi (Fondazione AMD), Riccardo Candido, Massimiliano Cavallo, Isabella Crisci, Paolo Di Bartolo, Graziano Di Cianni, Carlo Bruno Giorda, Emanuela Lapice, Patrizia Li Volsi, Giuseppe Lucisano, Roberta Manti, Cesare Miranda, Antonio Nicolucci, Paola Pisanu, Maria Chiara Rossi.



### AMD Associazione Medici Diabetologi

**Consiglio Direttivo AMD:** Graziano Di Cianni (Presidente), Riccardo Candido (Vice Presidente) Marco Gallo, Stefano De Riu, Maurizio Di Mauro, Annalisa Giancaterini, Giacomo Guaita, Elisa Manicardi, Lelio Morviducci, Paola Ponzani, Elisabetta Torlone (Consiglieri), Elisa Forte (Coordinatore della Consulta), Maria Calabrese (Segretario), Fabio Baccetti (Tesoriere).

**Fondazione AMD:** Paolo Di Bartolo (Presidente), Mariano Agrusta, Vera Frison, Valeria Manicardi, Maria Chantal Ponziani (Consiglieri), Basilio Pintaudi (Coordinatore Rete Ricerca)

**Gruppo Annali AMD:** Giuseppina Russo (Coordinatore), Alberto Rocca (Coordinatore Operativo), Valeria Manicardi (Fondazione AMD), Francesco Andreozzi, Massimiliano Cavallo, Elena Cimino, Danilo Conti, Isabella Crisci, Andrea Da Porto, Fabrizio Diacono, Riccardo Fornengo, Antonella Guberti, Emanuela Lapice, Patrizia Li Volsi, Andrea Michelli, Cesare Miranda, Monica Modugno, Luisa Porcu, Giovanna Saraceno, Natalino Simioni, Emanuele Spreafico, Concetta Suraci.

**Referenti CDN:** Riccardo Candido, Elisa Manicardi, Elisabetta Torlone.

**Consulenti:** Gennaro Clemente, Domenico Cucinotta, Alberto De Micheli, Danila Fava, Carlo Bruno Giorda, Roberta Manti, Antonio Nicolucci, Paola Pisanu, Maria Chiara Rossi, Giacomo Vespasiani.



Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology

### Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, Pescara

Antonio Nicolucci (Direttore), Maria Chiara Rossi, Giuseppe Lucisano, Michele Sacco, Giorgia De Berardis, Rosalia Di Lallo, Alessandra Di Lelio, Giusi Graziano, Riccarda Memmo, Giuseppe Prosperini, Cristina Puglielli, Clara Santavenere.

Monografia realizzata con il supporto tecnico-informatico di  METEDA



## Indice

<b>Introduzione</b>	9
<i>a cura di Giuseppina Russo, Coordinatore Gruppo Annali AMD</i>	
<b>Obiettivi</b>	11
<b>Materiali e metodi</b>	11
Selezione dei centri	
Selezione della popolazione	
Dati raccolti	
Valutazione della steatosi epatica non alcolica e della fibrosi mediante indici validati	
Analisi dei dati	
<b>Risultati</b>	14
Prevalenza di NAFLD e Fibrosi epatica, valutata con indici validati, e fattori associati nella coorte di pazienti con diabete di tipo 2 partecipanti agli Annali AMD	
<i>a cura di Massimiliano Cavallo e Paola Pisanu</i>	19
Differenze di genere nella prevalenza di NAFLD e Fibrosi epatica, valutata con indici validati, e fattori associati nella coorte di pazienti con diabete di tipo 2 partecipanti agli Annali AMD	
<i>a cura di Isabella Crisci, Patrizia Li Volsi e Valeria Manicardi</i>	28
Differenze nella prevalenza di NAFLD e Fibrosi epatica, valutata con indici validati, e fattori associati nella coorte di pazienti con diabete di tipo 2 partecipanti agli Annali AMD stratificata in base al BMI	
<i>a cura di Emanuela Lapice e Cesare Miranda</i>	38
Differenze nella prevalenza della NAFLD e della Fibrosi, valutata con indici validati nella coorte di pazienti con diabete di tipo 2 partecipanti agli Annali AMD stratificata in base all'età	
<i>a cura di Riccardo Candido e Alberto Rocca</i>	49
Fattori associati alla NAFLD ed alla Fibrosi, valutata con indici validati nella coorte di pazienti con diabete di tipo 2 partecipanti agli Annali AMD - analisi multivariata	
<i>a cura di Roberta Manti e Carlo Bruno Giorda</i>	59
<b>Conclusioni</b>	61
<i>a cura di Graziano Di Cianni, Presidente AMD, Paolo Di Bartolo, Presidente Fondazione AMD</i>	
<b>Bibliografia</b>	64



## Introduzione

Il termine steatosi epatica non alcolica (NAFLD) identifica un ampio spettro di condizioni cliniche che vanno dalla steatosi epatica alla steatoepatite non alcolica (NASH). La sua prevalenza nella popolazione generale è di circa il 25% e negli ultimi decenni è diventata una delle principali cause di malattia epatica allo stadio terminale, di epatocarcinoma (HCC) e trapianto di fegato.

La NAFLD è frequentemente associata a manifestazioni cliniche extra-epatiche e il suo legame con disordini metabolici come l'obesità e il diabete di tipo 2 (DM2) è così stretto che è stato recentemente introdotto il termine di MAFLD (Metabolic Associated Fatty Liver Disease).

La NAFLD può riguardare fino al 70-80% dei pazienti con DM2, con conseguenze deleterie nella storia clinica del diabete stesso, delle malattie cardiovascolari ed epatiche associate, rendendo necessaria la tempestiva identificazione di questa condizione nella gestione clinica di routine di questi pazienti.

Nel DM2, la presentazione, il decorso clinico e gli esiti della NAFLD sono molto eterogenei, ma la presenza di NAFLD è comunque associata ad un aumentato rischio di esiti peggiori per entrambe le patologie.

Da un lato, infatti, la presenza di DM2 aumenta il rischio di progressione della NAFLD verso forme di fibrosi e cirrosi più avanzate, così come il rischio di incidenza di epatocarcinoma (HCC) e di ricoveri ospedalieri e decessi correlati alla patologia epatica, con un aumento complessivo del tasso di mortalità. Nei pazienti con DM2, inoltre, la fibrosi, soprattutto negli stadi più avanzati, è il principale fattore predittivo di mortalità sia per malattie cardiovascolari che per danno epatico, con un rischio di HCC 10 volte superiore rispetto alla popolazione generale.

D'altra parte, la diagnosi NAFLD comporta anche peggiori esiti legati al diabete, essendo associata a un controllo glicemico più scarso, danni macrovascolari e aumento del rischio cardiovascolare e renale, in particolare in presenza di NASH-fibrosi.

Nonostante queste evidenze, la ricerca sistematica della NAFLD nei pazienti con DM2 è tuttora inadeguata nella nostra pratica clinica, anche a causa dell'inapplicabilità della biopsia epatica, che ancora oggi rappresenta il *gold standard* per la diagnosi e la stadiazione di questa grave condizione.

Per superare questa difficoltà, le attuali Linee Guida raccomandano l'uso di metodi non invasivi sia strumentali, come ecografia epatica, il fibroscan con il CAP (Controlled Attenuation Parameter) e la risonanza magnetica, sia metodi basati su scores validati che consentono la precoce identificazione dei pazienti con NAFLD e, soprattutto, di quelli con fibrosi, a maggior rischio di evoluzione.

Precedenti studi hanno infatti suggerito che gli indici di steatosi epatica HSI, *hepatic steatosis index* e FLI, *fatty liver index*, possono essere utilizzati come predittori della NAFLD in pazienti con DM2; inoltre, nei pazienti con NAFLD, punteggi semplici non invasivi come il FIB-4 (Fibrosis-4 score) hanno dimostrato una accuratezza accettabile per identificare i casi di NAFLD a basso rischio di fibrosi avanzata, divenendo degli strumenti utili quantomeno per escludere la progressione della fibrosi.

I dati degli Annali AMD offrono l'opportunità di indagare questi aspetti su una ampia popolazione di pazienti con DM2 seguiti quotidianamente dai nostri ambulatori di diabetologia. In particolare, mediante l'applicazione di questi score è possibile analizzare la prevalenza ed il profilo clinico dei pazienti con NAFLD e l'impatto di variabili demografiche e cliniche come il sesso, l'età avanzata ed il BMI, che potenzialmente possono giocare un ruolo, così come suggerito dai dati della letteratura.

Questa monografia ha quindi lo scopo di valutare, mediante l'uso di score non invasivi, la prevalenza di NAFLD e del rischio di fibrosi nell'ampia coorte di pazienti con DM2 partecipanti agli Annali AMD, di valutarne il profilo clinico ed i fattori di rischio associati e di definire eventuali differenze legate al sesso, all'età ed al BMI, in modo da consentire la precoce individuazione dei pazienti a più alto rischio da indirizzare verso percorsi clinico-assistenziali specialistici più appropriati.

*a cura di Giuseppina Russo, Coordinatore Gruppo Annali AMD*

## Obiettivi

Gli Obiettivi di questa monografia degli Annali AMD sono:

- ✓ quantificare la prevalenza di steatosi epatica non alcolica (NAFLD) e di fibrosi, valutate in base ad indici validati, nella popolazione con DM2 (totale e stratificata per sesso, livelli di BMI e classi di età) seguita presso i servizi di diabetologia italiani;
- ✓ valutare le caratteristiche cliniche dei pazienti con DM2 in base ai livelli dei principali indici di NAFLD e fibrosi;
- ✓ identificare i fattori indipendentemente associati al rischio di NAFLD e fibrosi.

Tali risultati rappresentano una solida base epidemiologica per “quantificare il problema” e per delineare i percorsi assistenziali più appropriati per questi pazienti, anche alla luce delle innovazioni terapeutiche disponibili.

## Materiali e metodi

### Selezione dei centri

Per poter partecipare all’iniziativa, i centri dovevano essere dotati di sistemi informativi (cartella clinica informatizzata) in grado di garantire, oltre alla normale gestione dei pazienti in carico, l’estrazione standardizzata delle informazioni necessarie alla costituzione del File Dati AMD. Quest’ultimo rappresenta lo strumento conoscitivo di base, poiché fornisce tutte le informazioni necessarie per l’esecuzione dell’analisi.

### Selezione della popolazione

Questa analisi riguarda i pazienti con DM2 assistiti negli ambulatori di diabetologia nel corso del 2019. La popolazione analizzata è rappresentata dai pazienti “attivi”, vale a dire tutti i soggetti per i quali era presente una prescrizione farmacologica ed una rilevazione del peso o della pressione arteriosa nel corso dell’anno indice. In aggiunta, per essere eleggibili per questa analisi, i pazienti dovevano avere i dati necessari per il calcolo dell’hepatic steatosis index (HSI): ALT, AST, BMI e sesso, registrati nel corso dell’anno indice.

### Dati raccolti

Sono state analizzate le principali caratteristiche socio-demografiche e cliniche ed i dati di laboratorio dei pazienti inclusi nella monografia.

In particolare sono stati analizzati: età, sesso, BMI, durata diabete, pressione arteriosa (PA) sistolica e diastolica, la presenza di complicanze micro- e macroangiopatiche del diabete ed i seguenti dati di laboratorio: HbA1c, colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL, trigliceridi, filtrato glomerulare stimato (eGFR), micro/macroalbuminuria, GOT, GPT, GGT e conta piastrinica.

Se non riportati sulla cartella clinica, i valori di LDL sono stati calcolati utilizzando la formula di Friedwald. Il colesterolo LDL è stato calcolato solo se nella cartella erano presenti i valori di colesterolo totale, HDL e trigliceridi determinati nella stessa data e se i valori di trigliceridi non eccedevano i 400 mg/dl.

Il filtrato glomerulare (GFR) è stato calcolato con la formula CKD-EPI.

I trattamenti farmacologici sono desunti dai codici ATC delle prescrizioni registrate in cartella, mentre le complicanze dai codici ICD9-CM.

In caso uno stesso paziente abbia eseguito più visite nel corso dell'anno indice, sono state valutate le rilevazioni più recenti.

## Valutazione della steatosi epatica non alcolica e della fibrosi mediante indici validati

Gli indici non invasivi hepatic steatosis index (HSI) e fatty liver index (FLI) sono dei predittori validati di NAFLD, e l'indice FIB-4 (fibrosis 4 score) è un indicatore del rischio di fibrosi. Come mostrato nella tabella sotto, tali indici sono calcolati a partire da misure facilmente disponibili nella cartella ambulatoriale diabetologica e, se aumentati, indicano un maggior rischio, mentre per valori bassi di fatto escludono la possibile presenza di steatosi/fibrosi.

La tabella che segue riepiloga le modalità di calcolo e di lettura degli indici impiegati.

**Tabella 1:** Indici di steatosi e fibrosi epatica

Indice	Formula	Significato
<b>Hepatic steatosis index (HSI)</b>	$HSI = 8 \times (ALT/AST \text{ ratio}) + BMI (+2 \text{ se donna; } +2 \text{ se diabetico})$	HSI <30 esclude steatosi  HSI >36 indica steatosi
<b>Fatty Liver Index (FLI)</b>	$FLI = 100 \times \exp[0.953 \times \ln(\text{triglycerides}) + 0.139 \times BMI + 0.718 \times \ln(GGT) + 0.053 \times [\text{waist circumference}] - 15.745] / (1 + \exp[0.953 \times \ln(\text{triglycerides}) + 0.139 \times BMI + 0.718 \times \ln(GGT) + 0.053 \times [\text{waist circumference}] - 15.745])$	FLI <30 esclude steatosi  FLI $\geq$ 60 indica steatosi
<b>Fibrosis-4 Index (FIB-4)</b>	$FIB-4 = \text{age}[\text{years}] * AST[\text{IU/L}] / ((PLT[109/\text{L}] * (ALT[\text{IU/L}])^{1/2})$	FIB-4 score <1,30 indica bassa probabilità di fibrosi epatica  FIB-4 >2.67 indica elevata probabilità di fibrosi epatica

## Analisi dei dati

Nell'analisi sono stati valutati:

- la distribuzione per classi di HSI;
- i livelli di FLI per classi di HSI;
- i livelli di FIB-4 nei soggetti con steatosi epatica non alcolica (HSI>36);
- le caratteristiche socio-demografiche e cliniche per classi di HSI nella popolazione totale;

- le caratteristiche socio-demografiche e cliniche per classi di HSI nella popolazione stratificata per sesso, classi di età e classi di BMI.

I risultati sono riportati come media e deviazione standard, mediana e range interquartile o percentuale. Data la natura descrittiva dell'analisi non sono stati eseguiti test statistici di confronto.

Inoltre, per identificare i fattori indipendenti associati ad una maggiore probabilità di presentare steatosi epatica non alcolica (HSI >36) è stata eseguita una regressione logistica multivariata con selezione backward delle variabili. Le covariate testate nel modello comprendevano: età, durata del diabete, HbA1c, colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL, trigliceridi, pressione sistolica e diastolica, eGFR, albuminuria, pregresso evento cardiovascolare maggiore, complicanze agli arti inferiori, retinopatia, terapia per il diabete, trattamento antiipertensivo, ipolipemizzante e antiaggregante.

Anche per identificare i fattori indipendenti associati ad una maggiore probabilità di presentare fibrosi (FIB-4 >2,67) tra i soggetti con steatosi epatica non alcolica (HSI >36) è stata eseguita un'analisi multivariata. Le covariate incluse nel modello includevano: età, sesso, durata del diabete, HbA1c, BMI, colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL, trigliceridi, pressione sistolica e diastolica, eGFR, albuminuria, pregresso evento cardiovascolare maggiore, complicanze agli arti inferiori, retinopatia, terapia per il diabete, trattamento antiipertensivo, ipolipemizzante e antiaggregante.

I risultati delle regressioni logistiche sono espressi come Odds Ratio con gli intervalli di confidenza al 95%.

*a cura di Antonio Nicolucci e Maria Chiara Rossi*

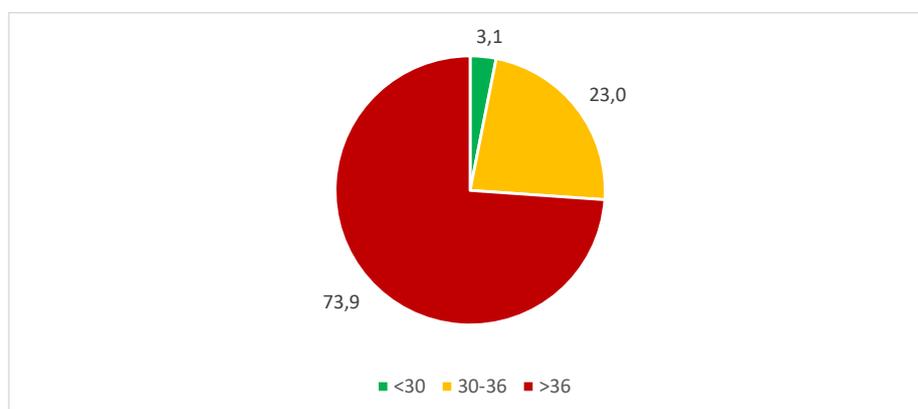
## Risultati

### Prevalenza di NAFLD e Fibrosi epatica, valutata con indici validati, e fattori associati nella coorte di pazienti con diabete di tipo 2 partecipanti agli Annali AMD

Complessivamente, nell'anno 2019 i soggetti con DM2 attivi e con HSI valutabile sono risultati 250.181.

In questi soggetti l'indice HSI si distribuiva come riportato in figura 1.

**Figura 1:** Distribuzione della popolazione con DM2 per classi di HSI (popolazione totale)



L'analisi mostra che la prevalenza di NAFLD, valutata mediante l'indice HSI, è molto elevata nella popolazione con DM2, essendo presente nel 73,9% della popolazione analizzata. Il 23,0% ha un valore borderline, mentre solo il 3,1% mostra valori di HSI <30, che escludono il rischio di NAFLD.

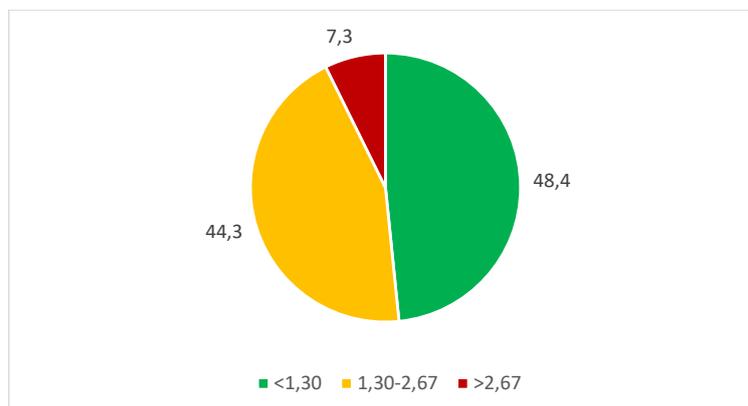
**Tabella 2:** Distribuzione del Fatty Liver Index (FLI) nei pazienti categorizzati per classi di HSI

HSI	<30	30-36	>36
<b>N</b>	7.771	57.511	184.899
<b>FLI medio</b>	18,2±15,4	36,2±20,3	71,0±21,9
<b>&lt;30</b>	83,7	44,6	5,5
<b>30-59</b>	13,6	41,0	23,7
<b>≥60</b>	2,7	14,5	70,8

Come mostrato nella tabella 2, la prevalenza di NAFLD è stata valutata anche mediante un altro indice, l'indice FLI, che tiene in considerazione altri parametri quali circonferenza vita e GGT. In generale, il valore di FLI medio aumenta all'aumentare dei valori di HSI ed in particolare, tra i pazienti senza rischio di NAFLD (HSI <30), l'83,7% presentava anche bassi valori di FLI, mentre il 70,8% dei pazienti con HSI alto avevano anche FLI elevato.

Tra i soggetti con steatosi epatica (HSI >36), la fibrosi (FIB-4 >2,67) è presente nel 7,3%, mentre nel 44,3% il dato è borderline. Livelli inferiori a 1,30 si trovano in poco meno di un paziente su due (figura 2).

**Figura 2:** Prevalenza di fibrosi (FIB-4 >2,67) tra i soggetti con steatosi epatica (HSI >36) (popolazione totale)



Le caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei pazienti in base ai livelli di HSI sono riportate in tabella 3.

**Tabella 3:** Caratteristiche della popolazione in base ai livelli di HSI

HSI	<30	30-36	>36
<b>N</b>	7.771	57.511	184.899
<b>Età media (anni)</b>	74,9±10,6	72,5±10,5	67,9±11,0
<b>Età in classi (%):</b>			
<65	16,1	21,8	37,0
65-74	27,8	32,7	35,4
≥75	56,1	45,5	27,6
<b>Maschi (%)</b>	65,5	65,3	54,8
<b>Durata diabete (anni)</b>	15,2±10,7	14,0±10,1	11,6±9,2
<b>Durata diabete in classi (%):</b>			
≤2	11,4	12,5	17,0
3-5	8,5	9,6	12,7
6-10	17,6	19,4	21,9
>10	62,6	58,5	48,4
<b>HbA1c medio (%)</b>	7,0±1,2	7,1±1,1	7,3±1,2
<b>HbA1c in classi (%):</b>			
<7,0	53,6	53,4	46,7
7,0-8,0	32,0	32,2	33,4
8,1-9,0	9,4	9,6	12,1

segue:

HSI	<30	30-36	>36
>9,0	4,9	4,8	7,8
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	20,6±1,9	24,4±2,1	31,2±5,0
BMI in classi (%):			
<27	100	89,6	17,9
27-29	0	10,1	28,7
30-34	0	0,3	34,5
≥35	0	0	19,0
Colesterolo totale (mg/dl)	164,5±36,5	163,9±37,0	168,3±38,6
Colesterolo LDL (mg/dl)	89,2±30,5	89,3±31,1	91,6±32,5
Colesterolo LDL in classi (%):			
<70	27,8	28,9	27,1
70-99	39,4	38,5	36,9
100-129	23,1	22,4	23,6
130-159	7,6	7,8	9,1
≥160	2,1	2,5	3,3
Colesterolo HDL (mg/dl)	54,3±15,4	51,1±13,8	47,7±12,4
Trigliceridi (mg/dl)	101,6±50,1	115,6±62,9	146,4±85,2
Pressione sistolica (mmHg)	131,7±19,4	133,6±18,6	135,2±18,2
Pressione diastolica (mmHg)	73,1±9,7	74,6±9,4	77,2±9,8
PA ≥140/90 mmHg	39,4	42,2	47,3
eGFR in 4 classi (%):			
<30	8,8	7,1	6,3
30-59	23,4	23,6	21,4
60-89	47,1	47,1	43,2
≥90	20,7	22,1	29,1
Micro/macroalbuminuria (%):			
Normo	71,0	74,1	74,0
Micro	19,9	18,7	18,6
Macro	9,1	7,2	7,4
GOT medio (U/L):	26,2±44,5	22,1±18,4	22,7±15,5
M	26,8±43,7	22,5±18,5	23,7±15,1
F	25,0±46,0	21,4±18,1	21,6±15,9
GOT normale (%)			
(M: 5-55 U/L, F: 5-45 U/L):	95,5	97,8	97,1
M	95,5	98,0	96,6
F	95,4	97,4	97,5
GPT medio (U/L):	14,8±15,8	17,7±13,2	26,3±23,5

segue:

HSI	<30	30-36	>36
<b>M</b>	15,1±13,5	18,5±13,2	29,0±24,6
<b>F</b>	14,2±19,4	16,3±13,0	23,1±21,5
<b>GPT normale (%)</b>			
<b>(M: 5-45 U/L, F: 5-40 U/L):</b>	96,3	97,7	89,8
<b>M</b>	96,2	97,8	88,3
<b>F</b>	96,4	97,4	91,7
<b>GGT medio (U/L):</b>	38,7±77,6	35,2±58,8	42,6±59,2
<b>M</b>	41,9±80,8	38,5±62,4	35,0±49,1
<b>F</b>	32,6±70,5	29,0±50,7	48,8±65,7
<b>GGT normale (%)</b>			
<b>(M: 5-55 U/L, F: 5-35 U/L):</b>	85,0	86,4	77,5
<b>M</b>	85,7	87,1	78,8
<b>F</b>	83,6	85,1	75,8
<b>Piastrine (migliaia/mmc)</b>	232,2±88,9	229,4±76,6	235,4±72,8
<b>Retinopatia (%)</b>	20,5	19,9	18,9
<b>Complicanze arti inferiori (%)**</b>	2,2	1,7	1,4
<b>Evento CV pregresso (%)*</b>	18,2	17,9	14,5

\* Almeno una tra le seguenti complicanze: infarto, ictus, rivascolarizzazione coronarica o periferica, by pass coronarico o periferico

\*\* Almeno una tra le seguenti complicanze: ulcera, gangrena, osteomielite, amputazione minore o maggiore.

Come mostrato nella tabella, elevati valori di HSI, indicativi di elevato rischio di avere NAFLD, erano associati ad una età più giovane, ed una minore differenza di prevalenza tra uomini/donne, minore durata del diabete, peggior compenso glicemico valutato mediante HbA1c media ed in classi, maggiore prevalenza di obesità. Il profilo lipidico di questi pazienti era caratterizzato da più elevati livelli di trigliceridi e più bassi livelli di colesterolo HDL. Anche i valori di PA sistolica e diastolica erano più elevati nei pazienti con HSI >36, che presentavano inoltre valore di GOT più basso e valori più elevati di GPT e GGT, con qualche differenza tra maschi e femmine.

Al contrario, le complicanze sia micro- che macroangiopatiche erano più rappresentate nel gruppo di pazienti con valori bassi di HSI; anche micro- e macroalbuminuria e valori bassi di filtrato glomerulare stimato erano più frequenti tra i pazienti con HSI basso (a basso rischio di NAFLD).

La tabella 4 mostra la distribuzione del trattamento con farmaci ipoglicemizzanti nei tre gruppi di HSI.

**Tabella 4:** Terapia anti-iperglicemizzante e cardioprotettiva in base ai livelli di HSI

HSI	<30	30-36	>36
<b>Classi di trattamento (%)</b>			
Solo dieta	6,9	5,8	4,5
Schemi con GLP1-RA	2,2	4,5	13,7
Monoterapia orale	29,0	29,2	26,9
Duplica terapia orale	22,0	23,1	21,0
≥3 iporali	6,4	6,9	5,5
Insulina+Iporali	13,9	15,4	16,7
Solo insulina	19,7	15,1	11,8
<b>Uso dei farmaci ipoglicemizzanti:</b>			
Metformina	56,3	65,1	72,5
Sulfanilurea	12,9	13,2	12,6
Glinide	3,6	3,0	2,2
Glitazone	4,2	4,6	4,4
Acarbose	2,6	2,2	1,8
DPPIVi	31,9	28,8	19,8
GLP1-RA	2,2	4,5	13,7
SGLT2i	4,6	8,1	13,7
Insulina	34,4	32,4	33,6
Insulina basale	28,5	28,1	28,9
Insulina rapida	21,3	19,0	19,9
<b>Uso dei farmaci cardioprotettivi:</b>			
Anti-ipertensivi	63,0	67,7	72,5
Statine	53,4	61,8	63,5
Antiaggreganti	43,1	44,0	39,7

La tabella mostra che dieta e monoterapia orale sono più frequenti nel gruppo con HSI <30, mentre l'uso di GLP1RA e SGLT2i (entrambi 13,7%) è più frequente in quello con HSI >36, senza evidenti differenze per gli altri schemi terapeutici né per l'uso di insulina.

Per gli altri farmaci cardioprotettivi, i pazienti con HSI elevato (NAFLD) mostravano un maggior uso di anti-ipertensivi e statine ma non di antiaggreganti.

## Commento

Il DM2 è una patologia che si associa in maniera molto forte alla NAFLD. Ne sono testimonianze anche i dati degli Annali AMD che evidenziano come di 250.181 individui con DM2 esaminati, una percentuale elevata di pazienti pari al 74,9% presenti un HSI >36, indice di elevato rischio di steatosi, e solamente il 3,1 % un indice HSI che esclude la presenza di steatosi.

Dai dati analizzati emerge inoltre un'elevata concordanza fra FLI e HSI: solo il 5,5% dei soggetti con HSI>36, altamente suggestivo per steatosi, presentava un valore di FLI<30, mentre solo il 2,7% dei soggetti con HSI<30, indicativo di assenza di NAFLD, presentava un valore di FLI≥60.

Nei soggetti con HSI>36 è stato anche calcolato l'indice FIB-4 che esprime il rischio di fibrosi epatica: il 7,3% dei pazienti con steatosi presenta già un forte sospetto di fibrosi (FIB-4>2,67) ed il 44,3 % ha un dato borderline, potendo includere pazienti ad elevato rischio di evoluzione verso la fibrosi.

I soggetti con NAFLD (HSI>36) sono mediamente più giovani dei pazienti degli altri sottogruppi di HSI: solo il 27 % fra questi ha più di 75 anni. Oltre ad essere più giovani, i pazienti con NAFLD hanno anche una minore durata di malattia: il 51% ha una durata di malattia <10 anni, mentre i pazienti con HSI <30 hanno nel 62% dei casi una durata di malattia >10 anni. Il grado di compenso medio è leggermente peggiore nei soggetti con NAFLD e in questo sottogruppo i pazienti con HbA1c >8 % sono il 20%.

I soggetti con NAFLD sono prevalentemente di sesso maschile, ma la quota di donne aumenta progressivamente all'aumentare dei livelli di HSI, con il 54,8% di uomini con HSI >30 rispetto al 65,5% di uomini con HSI<30.

Il peso è una variabile determinante, essendo incluso nel calcolo dell'indice HSI: infatti il BMI medio nei pazienti con NAFLD è  $31,2 \pm 5,0$  Kg/m<sup>2</sup> mentre è  $20,6 \pm 1,9$  nei soggetti con HSI <30, e il 100% dei soggetti senza steatosi ha BMI <27 Kg/m<sup>2</sup>.

Riguardo al profilo lipidico, i pazienti con NAFLD hanno colesterolemia totale più elevata, LDL colesterolo non dissimile da quello dei soggetti degli altri sottogruppi ma hanno un profilo più aterogeno con livelli di HDL più bassi e di trigliceridi più elevati; hanno inoltre PA più elevata.

Mentre, come atteso, i pazienti con HSI >36 hanno valori di transaminasi (GOT e GPT) ed indici di colestasi più elevati di quelli inclusi nelle altre due classi di HSI, essi presentano una migliore funzione renale sia in termini di eGFR che di escrezione urinaria di albumina, ed hanno un minor carico di complicanze (retinopatia diabetica, arteriopatia obliterante arti inferiori ed evento cardiovascolare progressivo).

Nella stratificazione per classi di trattamento è meno frequente trovare tra i pazienti con HSI >36 persone trattate con sola dieta, in monoterapia orale o con la sola terapia insulinica, mentre questi pazienti sono molto più frequentemente trattati con schemi che comprendono la classe dei GLP1-RA.

Le classi di farmaci per il diabete più prescritte nei soggetti con NAFLD sono i GLP1-RA e gli SGLT2i. Colpisce lo scarso uso del pioglitazone, indifferente nelle tre classi di HSI, che pure presenta in letteratura evidenze a supporto in questa tipologia di pazienti. Tuttavia, la mancanza attuale di farmaci approvati per il trattamento della NAFLD sembra spingere al momento, in pazienti con DM2, all'utilizzo di farmaci di comprovata efficacia metabolica e con elettivo effetto nella riduzione del peso corporeo.

Nei pazienti con HSI >36 c'è anche una quota maggiore di trattati con antiipertensivi e con statine, ma non con farmaci antiaggreganti piastrinici.

In conclusione, possiamo affermare che i dati degli Annali, mostrando una così elevata prevalenza di NAFLD, indicano in modo sempre più cogente la necessità di prendersi cura di questa patologia. La precoce identificazione di tutti i fattori associati alla NAFLD, che emergono dall'analisi dei nostri dati, potrà consentire una presa in carico più tempestiva ed olistica del paziente con DM2 sin dall'esordio di malattia e consentire di mitigare il carico di morbilità, disabilità e mortalità che la malattia metabolica del fegato porta con sé. La disponibilità di farmaci attivi tanto sul DM2 quanto nel trattamento della NAFLD costituirà una ulteriore, avvincente, sfida per la diabetologia moderna.

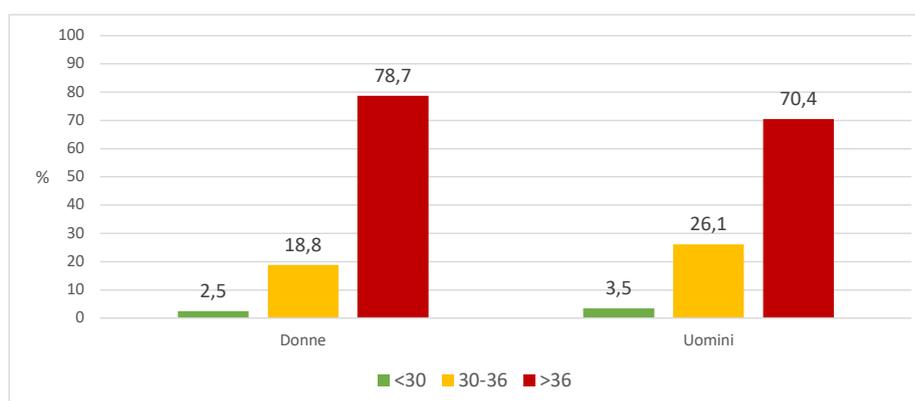
*a cura di Massimiliano Cavallo e Paola Pisanu*

## Differenze di genere nella prevalenza di NAFLD e Fibrosi epatica, valutata con indici validati, e fattori associati nella coorte di pazienti con diabete di tipo 2 partecipanti agli Annali AMD

La prevalenza di NAFLD e di fibrosi è stata quindi valutata in base al sesso, alle classi di età e di BMI.

Per quanto riguarda le differenze tra uomini e donne, la distribuzione delle classi di HSI è riportata in figura 3.

**Figura 3:** Distribuzione della popolazione con DM2 per classi di HSI (popolazione stratificata per genere)



La figura 3 mostra una elevata prevalenza di NAFLD sia negli uomini che nelle donne con DM2, con una prevalenza di soggetti con HSI >36 più elevata nelle donne (78,7%) che negli uomini (70,4%).

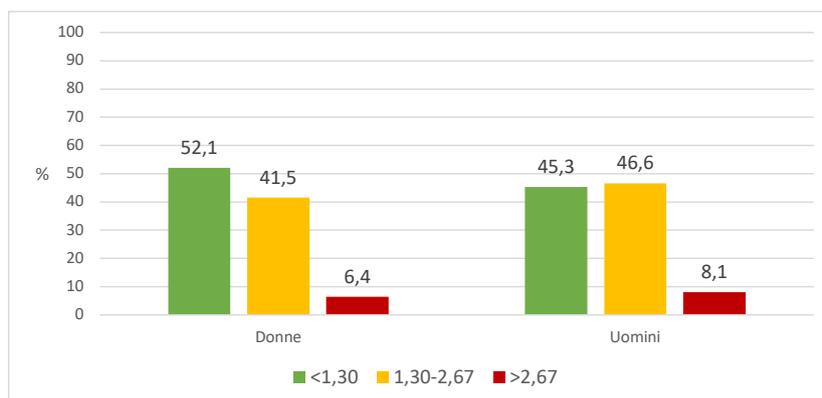
La tabella 5 mostra come si comporta l'indice FLI in base alle categorie di HSI negli uomini e nelle donne con DM2 separatamente.

**Tabella 5:** Distribuzione del Fatty Liver Index (FLI) nei pazienti categorizzati per classi di HSI e genere

HSI		<30	30-36	>36
<b>Donne</b>	N	2.680	19.966	83.484
	FLI medio	12,5±12,0	28,0±17,8	68,2±23,3
	<30	92,7	62,9	7,8
	30-59	6,2	30,5	26,9
	≥60	1,1	6,6	65,4
<b>Uomini</b>	N	5,091	37,545	101,415
	FLI medio	21,1±16,1	40,3±20,3	73,3±20,4
	<30	79,1	35,5	3,7
	30-59	17,4	46,2	21,2
	≥60	3,5	18,4	75,1

I valori di FLI sono in generale più elevati negli uomini che nelle donne ed aumentano in entrambi i sessi all'aumentare delle classi di HSI. In particolare, tra le donne con NAFLD (HSI >36), il 65,4% presentava anche concordanti livelli di FLI  $\geq 60$ . Tra gli uomini, tale percentuale era del 75,1%.

**Figura 4:** Prevalenza di fibrosi (FIB-4 >2,67) tra i soggetti con steatosi epatica (HSI >36) (popolazione stratificata per genere)\*



Al contrario, valutando la forma più avanzata di malattia epatica, valori di FIB-4 elevati erano più frequenti negli uomini che nelle donne (8,1% vs 6,4%) con HSI >36, seppur ancora rappresentando una minoranza di casi.

Le caratteristiche della popolazione stratificata per genere in base ai livelli di HSI sono riportate nelle tabelle 6 e 7.

**Tabella 6:** Caratteristiche della popolazione in base ai livelli di HSI nei soggetti di sesso maschile

HSI	<30	30-36	>36
N	5.091	37.545	101.415
Età media (anni)	74,2±10,4	71,5±10,3	66,7±10,7
Età in classi (%):			
<65	17,2	24,1	41,3
65-74	29,6	34,9	35,7
≥75	53,2	41,0	23,0
Durata diabete (anni)	15,4±10,8	13,8±10,0	11,2±8,8
Durata diabete in classi (%):			
≤2	11,1	12,7	17,6
3-5	8,2	9,6	13,2
6-10	17,4	19,5	22,6
>10	63,3	58,2	46,7
HbA1c medio (%)	7,0±1,2	7,0±1,1	7,2±1,3
HbA1c in classi (%):			

segue:

HSI	<30	30-36	>36
<7,0	55,1	54,6	47,7
7,0-8,0	31,0	31,7	32,8
8,1-9,0	8,9	9,2	11,7
>9,0	5,0	4,5	7,8
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	21,3±1,8	24,8±2,0	30,9±4,5
BMI in classi (%):			
<27	99,9	86,0	17,0
27-29	0,1	13,6	31,4
30-34	0	0,5	36,0
≥35	0	0	15,7
Colesterolo totale (mg/dl)	159,2±34,7	158,3±35,6	162,2±37,7
Colesterolo LDL (mg/dl)	86,8±29,6	86,5±30,4	88,1±31,8
Colesterolo LDL in classi (%):			
<70	30,7	32,5	31,2
70-99	39,2	37,9	36,6
100-129	21,7	20,8	21,9
130-159	7,0	7,0	7,9
≥160	1,4	1,9	2,5
Colesterolo HDL (mg/dl)	51,5±14,2	48,4±12,7	44,5±11,2
Trigliceridi (mg/dl)	100,7±51,3	114,8±64,6	149,1±93,0
Pressione sistolica (mmHg)	131,6±19,1	133,6±18,4	135,4±17,9
Pressione diastolica (mmHg)	73,2±9,5	74,9±9,4	77,8±9,8
PA ≥140/90 mmHg	39,0	42,4	48,0
eGFR in 4 classi (%):			
<30	8,6	7,0	5,8
30-59	22,7	22,4	19,5
60-89	46,8	47,1	43,5
≥90	21,9	23,4	31,2
Albuminuria (%)			
Normo	68,4	71,1	69,5
Micro	21,2	20,6	21,2
Macro	10,4	8,3	9,3
GOT medio (U/L)	26,8±43,7	22,5±18,5	23,7±15,1
GOT normale (%)			
(M: 5-55 U/L)	95,5	98,0	97,5
GPT medio (U/L)	15,1±13,5	18,5±13,2	29,0±24,6
GPT normale (%)			

segue:

HSI	<30	30-36	>36
(M: 5-45 U/L, F: 5-40 U/L)	96,2	97,8	88,3
GGT medio (U/L)	41,9±80,8	38,5±62,4	48,8±65,7
GGT normale (%)			
(M: 5-55 U/L, F: 5-35 U/L)	85,7	87,1	78,8
Piastrine (migliaia/mmc)	222,1±87,6	218,3±72,6	220,0±67,8
Evento CV pregresso (%)	22,0	22,2	19,5
Retinopatia (%)	21,7	21,1	19,3
Complicanze arti inferiori (%)	2,6	1,9	1,7

La tabella 6 conferma che anche negli uomini con DM2, elevati valori di HSI, indicativi di elevato rischio di NAFLD, erano associati ad una età più giovane, minore durata del diabete, peggior compenso glicemico valutato mediante HbA1c media ed in classi, maggiore prevalenza di obesità, più elevati livelli di trigliceridi e più bassi livelli di colesterolo HDL, valori più elevati di PA sistolica e diastolica. I pazienti con HSI >36 presentavano inoltre valori di GOT più bassi e valori più elevati di GPT e GGT. Le complicanze del diabete erano più frequenti nei pazienti senza NAFLD.

**Tabella 7:** Terapia anti-iperlipemizzante e cardioprotettiva in base ai livelli di HSI nei soggetti di sesso maschile

HSI	<30	30-36	>36
<b>Classi di trattamento (%):</b>			
Solo dieta	6,6	5,7	4,5
GLP1-RA+altro	2,5	5,1	14,4
Monoterapia orale	29,0	28,5	26,3
Duplicata terapia orale	21,8	23,4	21,8
>=3 iporali	6,6	7,0	5,6
Insulina+Iporali	13,8	15,4	16,4
Insulina	19,8	14,9	11,0
<b>Uso dei farmaci:</b>			
Metformina	57,2	65,8	73,6
Sulfanilurea	12	12,7	12,0
Glinide	3,4	2,9	2,1
Glitazone	4,5	5,1	5,1
Acarbose	2,6	2,1	1,7
DPPIVi	31,3	27,9	19,2
GLP1-RA	2,5	5,1	14,3
SGLT2i	5,8	9,6	15,9
Insulina	34,5	32,5	32,6
Insulina basale	28,9	28,2	28,0

segue:

HSI	<30	30-36	>36
Insulina rapida	21,5	18,7	18,7
Anti-ipertensivi	61,6	66,8	71,4
Statine	53,4	61,7	64,1
Antiaggreganti	45,7	46,1	42,5

La tabella 7 mostra la distribuzione del trattamento con farmaci anti-iperglicemizzanti nei tre gruppi di HSI: dieta e monoterapia orale erano più frequenti nel gruppo con HSI <30, mentre GLP1-RA e SGLT2i erano più utilizzati in quello con HSI >36, senza evidenti differenze per gli altri schemi terapeutici né per l'uso di insulina.

Per gli altri farmaci cardioprotettivi, i pazienti con HSI elevato mostravano un maggior uso di anti-ipertensivi e statine ed un minor uso di farmaci antiaggreganti.

**Tabella 8:** Caratteristiche della popolazione in base ai livelli di HSI nei soggetti di sesso femminile

HSI	<30	30-36	>36
N	2.680	19.966	83.484
Età media (anni)	76,2±11,0	74,3±10,7	69,3±11,1
Età in classi (%):			
<65	14,1	17,5	31,8
65-74	24,3	28,6	35,0
≥75	61,6	53,9	33,2
Durata diabete (anni)	14,9±10,7	14,2±10,2	12,2±9,5
Durata diabete in classi (%):			
≤2	12,0	12,0	16,2
3-5	9,0	9,8	12,1
6-10	17,8	19,2	21,2
>10	61,2	59,0	50,5
HbA1c medio (%)	7,1±1,1	7,1±1,1	7,3±1,2
HbA1c in classi (%):			
<7,0	50,7	51,2	45,5
7,0-8,0	33,9	33,2	34,1
8,1-9,0	10,6	10,2	12,6
>9,0	4,7	5,4	7,9
BMI (Kg/m2)	19,5±1,7	23,4±2,1	31,6±5,5
BMI in classi (%):			
<27	100	96,5	18,9
27-29	0	3,4	25,4
30-34	0	0,1	32,7
≥35	0	0	23

segue:

HSI	<30	30-36	>36
Colesterolo totale (mg/dl)	174,6±37,7	174,4±37,1	175,8±38,4
Colesterolo LDL (mg/dl)	93,9±31,6	94,6±31,7	95,8±32,8
Colesterolo LDL in classi (%):			
<70	22,4	22,0	22,2
70-99	39,7	39,6	37,3
100-129	25,8	25,3	25,7
130-159	8,7	9,5	10,7
≥160	3,4	3,7	4,2
Colesterolo HDL (mg/dl)	59,6±16,2	56,3±14,5	51,6±12,6
Trigliceridi (mg/dl)	103,5±47,8	117,2±59,6	143,1±74,5
Pressione sistolica (mmHg)	131,8±19,9	133,5±19,0	135,0±18,5
Pressione diastolica (mmHg)	72,8±10,1	74,0±9,4	76,6±9,6
PA ≥140/90 mmHg	40,3	41,9	46,3
eGFR in 4 classi (%):			
<30	9,0	7,3	6,9
30-59	24,9	25,9	23,7
60-89	47,7	47,1	42,8
≥90	18,4	19,7	26,6
Albuminuria (%)			
Normo	76,0	79,8	79,7
Micro	17,4	15,1	15,4
Macro	6,6	5,1	4,9
GOT medio (U/L)	25,0±46,0	21,4±18,1	21,6±15,9
GOT normale (%)			
(M: 5-55 U/L)	95,4	97,4	96,6
GPT medio (U/L)	14,2±19,4	16,3±13,0	23,1±21,5
GPT normale (%)			
(M: 5-45 U/L, F: 5-40 U/L)	96,4	97,4	91,7
GGT medio (U/L)	32,6±70,5	29,0±50,7	48,8±65,7
GGT normale (%)			
(M: 5-55 U/L, F: 5-35 U/L)	83,6	85,1	75,8
Piastrine (migliaia/mmc)	250,6±88,5	249,5±79,4	253,7±74,3
Evento CV pregresso (%)	11,0	9,8	8,5
Retinopatia (%)	18,0	17,1	18,2
Complicanze arti inferiori (%)	1,5	1,3	1,0

In generale, le donne con DM2 stratificate per livelli di HSI presentavano lo stesso trend di distribuzione delle caratteristiche cliniche e di laboratorio osservate negli uomini. Tuttavia, para-

gonando la categoria di donne con NAFLD (HSI>36) con quella analoga nel sesso maschile, come riportato in tabella, le donne presentavano età più avanzata, maggiore durata di diabete, HbA1c lievemente maggiore, BMI più alto. La prevalenza di complicanze era in generale maggiore negli uomini, soprattutto gli eventi CV, a prescindere dalla categoria HSI analizzata.

**Tabella 9:** Terapia anti-iperlicemizzante e cardioprotettiva in base ai livelli di HSI nei soggetti di sesso femminile

HSI	<30	30-36	>36
<b>Classi di trattamento (%):</b>			
Solo dieta	7,6	6,0	4,5
GLP1-RA+altro	1,8	3,4	12,8
Monoterapia orale	29,0	30,5	27,6
Duplica terapia orale	22,3	22,5	19,9
>=3 iporali	5,9	6,7	5,3
Insulina+Iporali	14,0	15,5	17,1
Insulina	19,5	15,4	12,7
<b>Uso dei farmaci:</b>			
Metformina	54,6	63,8	71,1
Sulfanilurea	14,5	14,2	13,3
Glinide	3,8	3,3	2,3
Glitazone	3,5	3,7	3,6
Acarbose	2,8	2,4	1,9
DPPiVi	33,1	30,4	20,6
GLP1-RA	1,8	3,4	12,8
SGLT2i	2,4	5,2	11,0
Insulina	34,1	32,4	34,8
Insulina basale	27,7	28,0	29,9
Insulina rapida	20,9	19,5	21,3
Anti-ipertensivi	65,6	69,4	73,8
Statine	53,4	61,9	62,9
Antiaggreganti	38,2	40,2	36,4

Le donne con HSI <30 avevano una percentuale maggiore di pazienti trattati con sola dieta (7,6%), insulina (19,5%) e DPP4i (33,1%), mentre le donne con NAFLD (HSI >36) erano più frequentemente in trattamento con GLP1-RA da soli o in associazione, insulina in associazione con ipo-orali e SGLT2i. Statine ed anti-ipertensivi erano anche più utilizzati nel gruppo con NAFLD.

## Commento

I dati degli Annali AMD sulla NAFLD – analizzati in ottica di genere – dimostrano che la prevalenza di NAFLD (valutata come HSI >36) è prevalente nel sesso femminile (78,7% nelle F vs. 70,4% nei M). Le donne con HSI >36 sono in media più anziane degli uomini, sono più obese (55% ha BMI >30, ed oltre l'80% è in sovrappeso o obesa) ed hanno valori di GPT più elevati.

Fatta eccezione per l'età più avanzata, le caratteristiche delle donne con HSI >36 sono simili a quelle degli uomini: i DM2 che hanno HSI >36 sono più giovani, hanno durata di malattia più breve, BMI più elevato ed una prevalenza di obesità che supera il 50% in entrambi i generi, più bassi valori di HDL-colesterolo, e più elevati valori di trigliceridi, di GPT e di pressione arteriosa.

L'indice FLI ha un andamento concorde con l'HSI, più alto nei pazienti con HSI >36: ben il 65,4% delle donne e il 75,1% dei maschi con HSI >36 hanno un FLI >60. Quindi mentre l'HSI >36 prevale nelle donne, il FLI >60 prevale negli uomini.

I parametri inclusi nell'algoritmo FLI (come BMI, GGT e trigliceridi) aumentano passando dai DM2 con HSI <30 a quelli con HSI >36; inoltre i valori di FLI sono in generale più elevati negli uomini rispetto alle donne ed aumentano in entrambi i sessi all'aumentare delle classi di HSI. Non abbiamo elementi nei dati degli Annali per valutare il "peso" relativo della obesità viscerale (che tende a prevalere nei maschi), rispetto ad elevati livelli di BMI, che caratterizzano le donne.

I valori medi di GPT e GOT salgono con l'aumentare delle categorie di HSI, a dimostrazione di un progressivo deterioramento della funzionalità epatica e risultano più elevati negli uomini.

I DM2 con HSI più elevato (>36) hanno un peggior controllo metabolico del diabete, in termini di HbA1c, senza sostanziali differenze di genere, ma poco meno del 50% sia dei maschi che delle femmine, anche nella classe di HSI >36, è a target con i valori di HbA1c <7%, e all'aumentare dei valori di HbA1c la quota di pazienti con HSI >36 è sempre più bassa.

La funzionalità renale e la presenza di micro/macroalbuminuria nei DM2 non correlano con gli indici di NAFLD.

Quanto all'assetto lipidico, al contrario, il colesterolo HDL è significativamente ridotto con l'aumentare dell'HSI negli uomini rispetto alle donne, mentre differenze meno significative sono state osservate nel colesterolo LDL nei due generi, mediate anche verosimilmente dalla terapia farmacologica. Infatti, le terapie ipolipemizzanti sono utilizzate in entrambi i generi in oltre il 60% dei pazienti con HSI >36.

Il terzo indice considerato – il FIB-4 - che caratterizza i pazienti ad alto rischio di forme severe di epatopatia, non sembra correlare con HSI e FLI: valori elevati di FIB-4 (>2,67) sono presenti in una minoranza di pazienti, e precisamente nell'8,1 % degli uomini rispetto al 6,4% delle donne con HSI >36. La mancata concordanza tra FIB-4 e HSI / FLI è di difficile interpretazione, ma è verosimile che altri fattori intervengano nella progressione da NAFLD/NASH a forme più severe di epatopatia, che potrebbero essere meglio esplorate da una analisi longitudinale di questi dati.

Per quanto attiene all'uso dei farmaci, elevato è l'uso della metformina, ma anche di GLP1-RA ed SGLT2i nei pazienti con HSI >36, anche se meno nelle donne (GLP1-RA: 12,8%; SGLT2i: 11%), rispetto agli uomini (GLP1 RA: 14,3%; SGLT2i: 15,9%), nonostante le donne abbiano un BMI più elevato ed una maggiore prevalenza di obesità. Al contrario in queste ultime vi è una maggiore prescrizione di terapia insulinica.

Mentre la NAFLD di per sé ed il diabete aumentano il rischio di eventi cardiovascolari e la progressione delle complicanze macro- e microvascolari, i nostri dati mostrano come negli uomini, in-

dipendentemente dal rischio di NAFLD, è maggiore la prevalenza di pregressi eventi cardiovascolari rispetto alle donne, così come di retinopatia diabetica. Non vi sono differenze di genere per quanto riguarda la presenza di complicanze a carico degli arti inferiori nei soggetti con basso rischio rispetto a quelli con HSI >36. Ma questa è una istantanea trasversale, mentre per un approfondimento maggiore di questa relazione occorrerebbe una ricostruzione longitudinale della storia dei pazienti, che già alla diagnosi presentano una NAFLD.

La NAFLD ha raggiunto proporzioni epidemiche e rappresenta un crescente problema di salute pubblica a causa della sua forte associazione con diverse patologie extra-epatiche, incluse quelle cardiovascolari. L'incidenza della NAFLD è stimata attorno al 30% nella popolazione generale e prossima al 90-95% nella popolazione obesa: questo spiega l'elevata prevalenza di NAFLD nella popolazione con DM2. Oltre all'obesità, diversi altri fattori possono favorire lo sviluppo della NAFLD, inclusi alcuni polimorfismi genetici, l'eccessivo consumo di cibo (grassi saturi e zuccheri semplici, in particolare), lo stile di vita, l'età. La NAFLD ha un'incidenza 2-3 volte maggiore negli uomini rispetto alle donne in età fertile; tuttavia, con la menopausa tale differenza viene a perdersi, suggerendo che gli estrogeni abbiano un ruolo protettivo nel contrastare questa patologia nelle donne. Nonostante l'incidenza, lo sviluppo e la progressione delle patologie a carico del fegato differiscano tra i due sessi, la nostra conoscenza dell'entità del dimorfismo sessuale epatico nella fisiopatologia rimane molto limitata, impedendo così la possibilità di una gestione "genere-specifica" di questa condizione, anche dal punto di vista terapeutico.

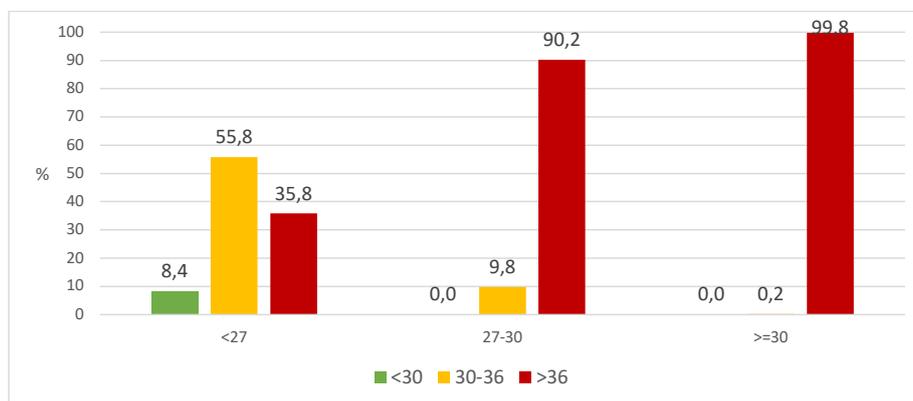
L'insieme dei dati degli Annali AMD sulla NAFLD - identificata con indici semplici, come HSI e FLI - sottolinea il ruolo fondamentale della obesità, che grava soprattutto sulle donne, come fattore di rischio rilevante per questa patologia epatica, e richiede un approccio multifattoriale ed un impegno costante, ma anche più incisivo, sulle modifiche allo stile di vita, e sulla lotta all'obesità/sovrappeso per migliorare la sensibilità insulinica, ridurre l'infiltrazione di grasso intraepatica ed evitare la progressione della NAFLD/NASH verso le sue forme istologiche più severe, quali la fibrosi, ma anche l'HCC, che già oggi, dopo la sconfitta dell'epatite C, sembra colpire con una elevata prevalenza le persone con DM2.

*a cura di Isabella Crisci, Patrizia Li Volsi e Valeria Manicardi*

## Differenze nella prevalenza di NAFLD e Fibrosi epatica, valutata con indici validati, e fattori associati nella coorte di pazienti con diabete di tipo 2 partecipanti agli Annali AMD stratificata in base al BMI

Per quanto riguarda la prevalenza di HSI >36 nella popolazione stratificata per classe di BMI, i dati sono riportati in figura 5.

**Figura 5:** Distribuzione della popolazione con DM2 per classi di HSI (popolazione stratificata per classi di BMI)



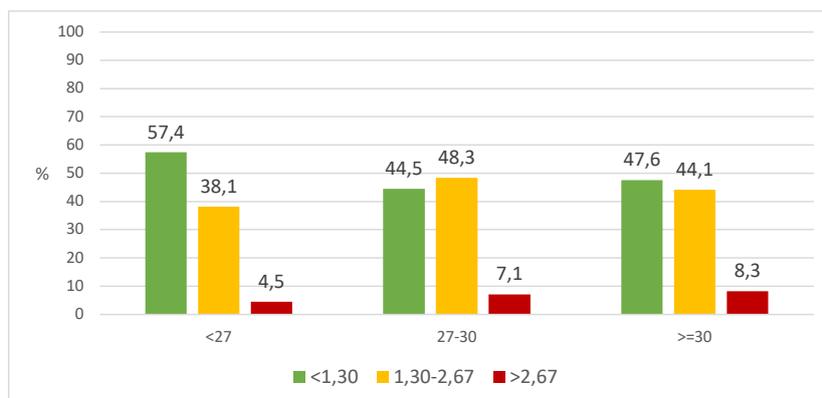
Il grafico della Figura 5 mostra che il 99,8% dei pazienti con BMI  $\geq 30$  ha valori di HSI indicativi di NAFLD, mentre tra i soggetti con DM2 normopeso il 55,8% ha valori di HSI intermedi (30-36).

**Tabella 10:** Distribuzione del Fatty Liver Index (FLI) nei pazienti categorizzati per classi di HSI e BMI

HSI		<30	30-36	>36
BMI <27 Kg/m <sup>2</sup>	N	7.768	51.545	33.024
	FLI medio	18,2±15,4	33,5±18,8	45,4±19,5
BMI 27-30 Kg/m <sup>2</sup>	N	3	5.781	53.017
	FLI medio	-	58,5±18,1	63,3±17,5
BMI $\geq 30$ Kg/m <sup>2</sup>	N	0	185	98.858
	FLI medio	-	73,0±11,4	84,4±13,0

I valori medi di FLI aumentano progressivamente all'aumentare dei valori di HSI, ma tale aumento è più evidente nei pazienti obesi dove raggiunge valori medi di 84,4 nella classe con HSI >36.

**Figura 6:** Prevalenza di fibrosi (FIB-4 >2,67) tra i soggetti con steatosi epatica (HSI >36) (popolazione stratificata per classi di BMI)



Tra i soggetti con steatosi epatica (HSI >36), la fibrosi (FIB-4 >2,67) è presente in una proporzione che cresce all'aumentare della classe di BMI (figura 6), passando da 4,5% nei soggetti normopeso a 8,3% in quelli obesi.

Le caratteristiche della popolazione con BMI <27 Kg/m<sup>2</sup> in base ai livelli di HSI sono riportate nella tabella 11.

**Tabella 11:** Caratteristiche della popolazione in base ai livelli di HSI nei soggetti con BMI <27

HSI	<30	30-36	>36
<b>N</b>	7.768	51.545	33.024
<b>Età media (anni)</b>	74,9±10,6	72,4±10,6	68,3±11,1
<b>Età in classi (%):</b>			
<65	16,2	22,3	35,9
65-74	27,8	32,7	34,6
≥75	56,1	45,0	29,6
<b>Maschi (%)</b>	65,5	62,6	52,1
<b>Durata diabete (anni)</b>	15,2±10,7	13,9±10,0	11,8±9,3
<b>Durata diabete in classi (%):</b>			
≤2	11,4	12,6	17,2
3-5	8,5	9,6	12,0
6-10	17,6	19,5	21,5
>10	62,6	58,3	49,2
<b>HbA1c medio (%)</b>	7,0±1,2	7,1±1,1	7,2±1,2
<b>HbA1c in classi (%):</b>			
<7,0	53,6	53,1	48,4
7,0-8,0	32,0	32,4	33,7

segue:

HSI	<30	30-36	>36
8,1-9,0	9,5	9,6	10,9
>9,0	4,9	4,9	7,0
BMI (Kg/m2)	20,6±1,9	23,9±1,8	25,4±1,4
Colesterolo totale (mg/dl)	164,5±36,5	164,3±37,0	169,2±39,1
Colesterolo LDL (mg/dl)	89,3±30,5	89,5±31,1	92,6±32,9
Colesterolo LDL in classi (%):			
<70	27,8	28,5	26,4
70-99	39,4	38,6	36,6
100-129	23,1	22,5	23,8
130-159	7,6	7,9	9,5
≥160	2,1	2,5	3,7
Colesterolo HDL (mg/dl)	54,3±15,4	51,6±13,9	50,1±13,3
Trigliceridi (mg/dl)	101,6±50,1	114,4±62,0	132,9±78,4
Pressione sistolica (mmHg)	131,7±19,4	133,4±18,6	133,4±18,1
Pressione diastolica (mmHg)	73,1±9,7	74,6±9,4	76,0±9,4
PA ≥140/90 mmHg	39,4	41,9	42,3
eGFR in 4 classi (%):			
<30	8,8	6,9	5,2
30-59	23,4	22,8	17,7
60-89	47,1	47,6	45,5
≥90	20,7	22,7	31,6
Albuminuria (%)			
Normo	71,0	74,9	78,4
Micro	19,9	18,3	16,1
Macro	9,1	6,8	5,5
GOT medio (U/L):	26,2±44,6	21,6±15,5	21,6±15,4
M	26,8±43,8	21,9±16,2	22,3±15,5
F	24,9±46,0	21,1±14,4	20,8±15,3
GOT normale (%)			
(M: 5-55 U/L, F: 5-45 U/L):	95,5	98,2	97,7
M	95,6	98,4	98,0
F	95,4	97,7	97,4
GPT medio (U/L):	14,8±15,8	18,1±13,3	28,8±29,4
M	15,1±13,5	19,1±13,4	32,2±33,7
F	14,2±19,4	16,5±13,1	25,1±23,3
GPT normale (%)			
(M: 5-45 U/L, F: 5-40 U/L):	96,3	97,7	88,7

segue:

HSI	<30	30-36	>36
M	96,3	97,8	86,9
F	96,4	97,6	90,8
GGT medio (U/L):	38,7±77,6	34,3±57,0	42,6±64,0
M	41,9±80,8	37,6±60,4	48,9±70,0
F	32,6±70,5	28,8±50,2	35,5±55,7
GGT normale (%)			
(M: 5-55 U/L, F: 5-35 U/L):	85,0	86,7	78,4
M	83,6	87,5	79,7
F	85,7	85,5	76,9
Piastrine (migliaia/mmc)	232,3±89,0	231,0±76,3	238,4±74,4
Evento CV pregresso (%)	18,2	17,2	13,6
Retinopatia (%)	20,6	19,6	17,2
Complicanze arti inferiori (%)	2,2	1,6	1,0

Tra i pazienti normopeso con DM2, quelli con NAFLD (HSI >36), presentano le stesse caratteristiche osservate in generale tra i pazienti con DM2, con una età inferiore, minore percentuale di uomini rispetto alle altre classi, e minore durata del diabete, più elevati valori di emoglobina glicosilata, peggior profilo lipidico e PA, GOT inferiore e GPT e GGT aumentato, così come lo stesso trend di una minore prevalenza di complicanze.

**Tabella 12:** Terapia anti-iperlicemizzante e cardioprotettiva in base ai livelli di HSI nei soggetti con BMI <27

HSI	<30	30-36	>36
Classi di trattamento (%):			
Solo dieta	6,9	5,8	5,2
GLP1-RA+altro	2,2	4,3	7,3
Monoterapia orale	29	29,4	30,1
Duplicata terapia orale	22	23,5	24,6
>=3 iporali	6,4	7,0	7,2
Insulina+Iporali	13,9	15,4	15,2
Insulina	19,7	14,7	10,5
Uso dei farmaci:			
Metformina	56,3	65,8	73,4
Sulfanilurea	12,9	13,5	14,8
Glinide	3,6	3,0	2,7
Glitazone	4,2	4,5	3,9
Acarbose	2,6	2,3	2,1
DPPIVi	31,9	29,2	25,4

segue:

HSI	<30	30-36	>36
GLP1-RA	2,2	4,3	7,3
SGLT2i	4,6	8,1	11,6
Insulina	34,4	31,8	28,3
Insulina basale	28,5	27,6	24,7
Insulina rapida	21,3	18,4	15,1
Anti-ipertensivi	63,0	66,6	64,2
Statine	53,4	61,6	62,9
Antiaggreganti	43,1	43,5	38,1

Anche l'andamento della distribuzione della terapia anti-iperglicemizzante e cardioprotettiva per valori di HSI in pazienti normopeso con DM2 segue lo stesso trend riportato nelle tabelle precedenti. È tuttavia qui necessario sottolineare come le percentuali di uso di GLP1-RA e SGLT2i (7,3% e 11,6%) siano inferiori rispetto a quanto osservato nelle altre stratificazioni, seppur ancora tale terapia sia quella più rappresentata nei pazienti con HSI >36.

La stratificazione delle caratteristiche cliniche e terapia in corso in base alle classi di HSI non è stata eseguita nei pazienti con BMI >27, in quanto la maggioranza presentava valori di HSI >36 e la percentuale di pazienti con valori di HSI <30 era troppo esigua.

Per approfondire il ruolo del BMI, i soggetti con NAFLD (HSI >36) sono stati ulteriormente stratificati base ai valori di BMI e le loro caratteristiche cliniche sono mostrate in tabella 13.

**Tabella 13:** Caratteristiche della popolazione con HSI >36 in base ai livelli di BMI

BMI	<27	27-30	>30
N	33.024	53.017	98.858
Età media (anni)	68,3±11,1	69,1±10,7	67,0±11,0
Età in classi (%):			
<65	35,9	32,8	39,6
65-74	34,6	35,6	35,6
≥75	29,6	31,5	24,8
Maschi (%)	52,1	60,0	53,0
Durata diabete (anni)	11,8±9,3	12,0±9,3	11,4±9,1
Durata diabete in classi (%):			
≤2	17,2	16,0	17,4
3-5	12,0	12,1	13,2
6-10	21,5	21,7	22,2
>10	49,2	50,3	47,2
HbA1c medio (%)	7,2±1,2	7,2±1,2	7,3±1,3
HbA1c in classi (%):			
<7,0	48,4	48,9	44,9
7,0-8,0	33,7	33,6	33,1

segue:

BMI	<27	27-30	>30
8,1-9,0	10,9	11,1	13,1
>9,0	7,0	6,4	8,9
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	25,4±1,4	28,5±0,8	34,6±4,3
Colesterolo totale (mg/dl)	169,2±39,1	167,2±38,4	168,7±38,6
Colesterolo LDL (mg/dl)	92,6±32,9	91,0±32,3	91,6±32,4
Colesterolo LDL in classi (%):			
<70	26,4	27,5	27,1
70-99	36,6	37,3	36,8
100-129	23,8	23,3	23,7
130-159	9,5	8,7	9,2
≥160	3,7	3,2	3,2
Colesterolo HDL (mg/dl)	50,1±13,3	48,1±12,5	46,6±11,9
Trigliceridi (mg/dl)	132,9±78,4	140,6±81,2	154,0±88,7
Pressione sistolica (mmHg)	133,4±18,1	134,9±18,0	136,0±18,2
Pressione diastolica (mmHg)	76,0±9,4	76,7±9,5	78,0±9,9
PA ≥140/90 mmHg	42,3	46,3	49,4
eGFR in 4 classi (%):			
<30	5,2	6,0	6,8
30-59	17,7	21,5	22,6
60-89	45,5	45,5	41,2
≥90	31,6	26,9	29,5
Albuminuria (%)			
Normo	78,4	74,7	72,2
Micro	16,1	18,4	19,5
Macro	5,5	6,9	8,3
GOT medio (U/L):	21,6±15,4	22,2±13,3	23,4±16,5
M	22,3±15,5	22,8±12,8	24,7±16,2
F	20,8±15,3	21,2±14,1	22,0±16,8
GOT normale (%)			
(M: 5-55 U/L, F: 5-45 U/L):	97,7	97,7	96,5
M	98,0	98,1	97,0
F	97,4	97,2	96,1
GPT medio (U/L):	28,8±29,4	25,0±20,4	26,2±22,7
M	32,2±33,7	27,2±20,3	29,0±23,3
F	25,1±23,3	21,7±19,9	23,0±21,6
GPT normale (%)			
(M: 5-45 U/L, F: 5-40 U/L):	88,7	91,8	89,1

segue:

BMI	<27	27-30	>30
M	86,9	90,8	87,3
F	90,8	93,2	91,2
GGT medio (U/L):	42,6±64,0	39,6±54,7	44,2±59,9
M	48,9±70,0	44,7±59,9	51,1±67,4
F	35,5±55,7	31,7±44,3	36,2±48,8
GGT normale (%)			
(M: 5-55 U/L, F: 5-35 U/L):	78,4	80,9	75,4
M	79,7	81,7	76,9
F	76,9	79,5	73,8
Piastrine (migliaia/mmc)	238,4±74,4	232,9±72,1	235,7±72,6
Evento CV pregresso (%)	13,6	16,1	14,0
Retinopatia (%)	17,2	18,7	19,5
Complicanze arti inferiori (%)	1,0	1,3	1,6
Classi di trattamento (%):			
Solo dieta	5,2	5,1	3,9
GLP1-RA+altro	7,3	9,8	17,8
Monoterapia orale	30,1	28,4	25
Duplicata terapia orale	24,6	23,0	18,7
>=3 iporali	7,2	6,1	4,5
Insulina + Iporali	15,2	15,8	17,7
Insulina	10,5	11,7	12,3
Uso dei farmaci:			
Metformina	73,4	72,0	72,4
Sulfanilurea	14,8	13,0	11,7
Glinide	2,7	2,3	1,9
Glitazone	3,9	4,6	4,5
Acarbose	2,1	1,7	1,7
DPPIVi	25,4	22,9	16,3
GLP1-RA	7,3	9,8	17,8
SGLT2i	11,6	12,5	15,1
Insulina	28,3	31,3	36,5
Insulina basale	24,7	27,1	31,2
Insulina rapida	15,1	18,2	22,4
Anti-ipertensivi	64,2	71,1	76,0
Statine	62,9	64,6	63,2
Antiaggreganti	38,1	41,4	39,4

Stratificando i pazienti con NAFLD in base al BMI, non è emersa alcuna differenza clinicamente significativa tra pazienti normopeso, sovrappeso o obesi per quanto riguarda l'età, la durata del diabete e il sesso. Emoglobina glicosilata, dislipidemia aterogena e PA mostravano valori peggiori nei soggetti obesi con NAFLD. Nessun trend è stato evidenziato per GOT, GPT e GGT, mentre albuminuria e bassi valori di eGFR erano più prevalenti tra gli obesi con NAFLD. Retinopatia e complicanze agli arti inferiori mostravano anche un trend in aumento all'aumentare del BMI, sebbene le differenze non siano clinicamente rilevanti rispetto alle altre classi di BMI. Guardando ai farmaci, GLP1-RA, SGLT2i, insulina ed antiipertensivi erano tutti più utilizzati tra i soggetti obesi con HSI >36.

## Commento

L'analisi della prevalenza della NAFLD in base al BMI, evidenzia che il 35,8% dei soggetti con DM2 normopeso (BMI <27) presenta steatosi epatica (HSI>36) ed il 55,8% ha valori di HSI intermedi (30-36). Tra i soggetti con DM2 in sovrappeso (BMI 27-30), il 90,2% ha un HSI>36 ed il 9,8% presenta valori intermedi (30-36), mentre tra i soggetti obesi il 99,8% ha valori di HSI indicativi di NAFLD.

I valori medi di FLI aumentano progressivamente all'aumentare dei valori di HSI, ma tale aumento è più evidente nei pazienti obesi dove raggiunge valori medi di 84,4 nella classe con HSI >36. L'analisi mostra quindi chiaramente come l'obesità sia un driver determinante per la presenza di steatosi epatica. Ma l'obesità non solo si associa a steatosi ma anche alle forme più avanzate di steatoepatite (FIB-4 >2,67) presente nel 4,5% dei soggetti normopeso e nell'8,3% in quelli obesi. Interesse particolare suscita l'analisi inerente la terapia ipoglicemizzante nei soggetti con NAFLD: nei normopeso il 73,4% dei pazienti è in terapia con metformina ed il 14,8% con sulfanilurea, il 7,3% con GLP1-RA, l'11,6% con SGLT2i; nei soggetti obesi invece vi è un maggiore utilizzo di farmaci innovativi quali GLP1-RA e SGLT2i, che quindi vengono utilizzati di più quando è presente l'obesità per il loro noto effetto di riduzione ponderale, e non tanto per la presenza di steatosi/steatoepatite su cui pure hanno dimostrato effetti benefici. Anche l'utilizzo di farmaci con efficacia acclarata sulla steatosi/steatoepatite come i glitazoni rimane bassa in tutte le classi di BMI nei soggetti con NAFLD.

La problematica della sottodiagnosi di NAFLD/NASH potrebbe impattare sul ridotto utilizzo di farmaci come i glitazoni, ma anche dei GLP1-RA che, se utilizzati, potrebbero avere un impatto sulla prognosi di queste patologie. Tra i farmaci cardioprotettivi, il 62,9% dei soggetti con NAFLD è in terapia con statine, mentre solo il 38,1% è in terapia con antiaggreganti piastrinici. Anche questo dato ci suggerisce una sottostima del rischio cardiovascolare dei pazienti con NAFLD, o un maggior timore di complicanze emorragiche nei pazienti con malattia epatica.

È necessario sottolineare come il BMI rientri nel calcolo dell'indice HSI, ma anche valutando i soggetti con HSI elevato in base al BMI, questo sembra il fattore predominante, visto che la stratificazione dei pazienti con NAFLD in base al BMI non evidenzia alcuna differenza clinicamente significativa tra pazienti normopeso, sovrappeso o obesi per quanto riguarda l'età, la durata del diabete e il sesso.

Anche tra i soggetti con NAFLD, si conferma il maggior rischio cardiometabolico dei soggetti obesi: emoglobina glicosilata, dislipidemia aterogena e pressione arteriosa mostrano valori peggiori nei soggetti obesi con NAFLD, rendendo questa categoria di pazienti prioritaria nell'ottica della prevenzione, non solo della malattia epatica ma anche e soprattutto cardiovascolare. Nessun trend è stato evidenziato per GOT, GPT e GGT, mentre albuminuria e bassi valori di eGFR erano più prevalenti tra gli obesi con NAFLD, confermando il ruolo dell'obesità come fattore di rischio anche per la malattia renale associata al diabete, anche tra i pazienti con NAFLD.

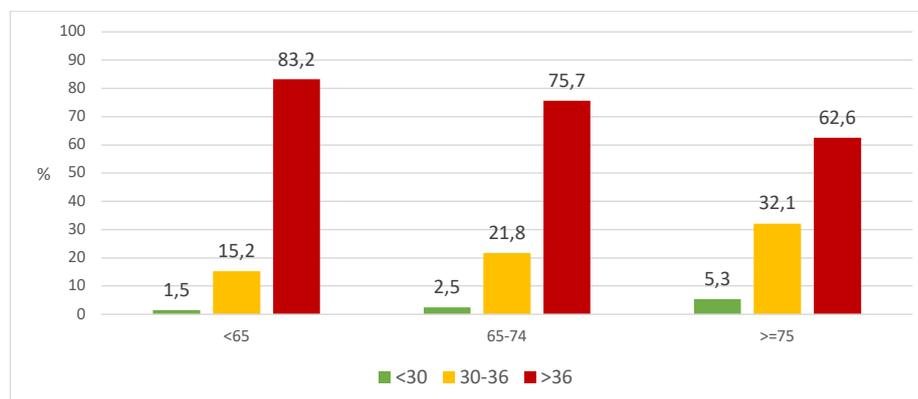
In conclusione, i dati degli Annali AMD rimarcano la necessità di considerare la lotta all'obesità tra i nostri pazienti con DM2 prioritaria, sia nell'ottica della prevenzione cardiovascolare, sia dell'altrettanto temibile patologia metabolica di fegato, che, con l'applicazione di score validati nella nostra popolazione, sembra riguardare la quasi totalità dei pazienti DM2 obesi.

*a cura di Emanuela Lapice e Cesare Miranda*

## Differenze nella prevalenza della NAFLD e della Fibrosi, valutata con indici validati nella coorte di pazienti con diabete di tipo 2 partecipanti agli Annali AMD stratificata in base all'età

Per quanto riguarda la prevalenza di HSI >36 nella popolazione stratificata per classe di età, i dati sono riportati in figura 7.

**Figura 7:** Distribuzione della popolazione con DM2 per classi di HSI (popolazione stratificata per classi di età)



La prevalenza della NAFLD si modifica con l'età. Infatti, la percentuale di pazienti con DM2 con valori di HSI elevati decresce dall'83,2% nei pazienti più giovani (<65 anni) fino al 62,6% in quelli over 75. Le altre classi di HSI hanno un andamento in linea con questi risultati.

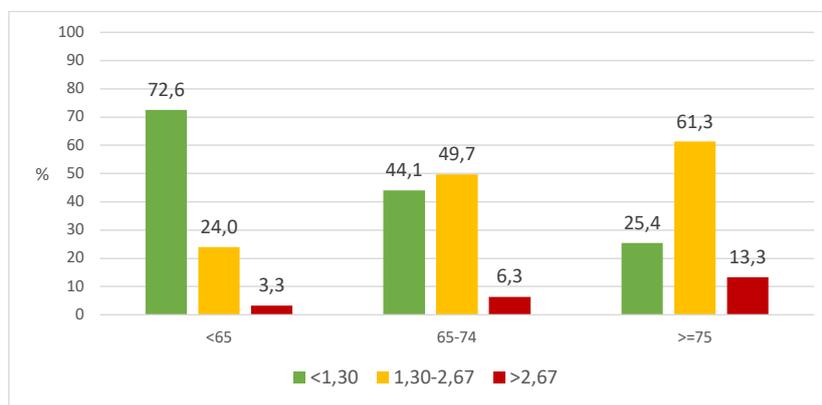
**Tabella 14:** Distribuzione del Fatty Liver Index (FLI) nei pazienti categorizzati per classi di HSI ed età

HSI		<30	30-36	>36
<b>Età &lt;65 anni</b>	N	1.254	12.523	68.354
	FLI medio	19,9±19,1	35,2±21,7	73,7±21,9
	<30	78,7	48,6	5,1
	30-59	16,7	35,8	20,3
	≥60	4,6	15,6	74,6
<b>Età 65-74 anni</b>	N	2.158	18.816	65.454
	FLI medio	19,2±15,5	36,2±20,4	70,6±21,8
	<30	80,8	44,4	5,6
	30-59	16,2	41,4	24,4
	≥60	3,0	14,2	70,0
<b>Età ≥75 anni</b>	N	4.355	26.147	51.028
	FLI medio	17,1±13,8	36,7±19,5	67,9±21,4
	<30	86,8	42,7	6,0
	30-59	11,2	43,3	27,5
	≥60	2	14,1	66,4

La tabella mostra inoltre la distribuzione dei valori di FLI in base alle classi di età (<65, 65-75 e ≥75 anni) e di HSI (<30; 30-36; >36). Il FLI medio aumenta con le classi di HSI, ma in generale si riduce all'aumentare dell'età. Tra i pazienti con HSI-NAFLD, la prevalenza di quelli con valori diagnostici di FLI (≥60) è di 74,6% nei pazienti <65 anni; 51% tra 65 e 75 anni e 66,4% in quelli più anziani.

Tra i soggetti con steatosi epatica (HSI >36), la fibrosi (FIB-4 >2,67) è presente in una proporzione crescente di pazienti al crescere della classe di età, fino ad una prevalenza del 13,3% nei soggetti over 75 (figura 8).

**Figura 8:** Prevalenza di fibrosi (FIB-4 >2,67) tra i soggetti con steatosi epatica (HSI >36) (popolazione stratificata per classi di età)



Le tabelle 15-17 mostrano invece le caratteristiche dei pazienti in base alle classi di HSI nelle diverse fasce di età.

**Tabella 15:** Caratteristiche della popolazione in base alle classi di HSI nei soggetti con età <65 anni

HSI	<30	30-36	>36
<b>N</b>	1.254	12.523	68.354
<b>Età media (anni)</b>	56,7±7,6	57,1±7,0	56,4±7,1
<b>Maschi (%)</b>	69,9	72,2	61,2
<b>Durata diabete (anni)</b>	9,0±7,7	9,1±7,5	8,1±7,0
<b>Durata diabete in classi (%):</b>			
≤2	25,0	23,0	26,3
3-5	15,6	15,0	17,2
6-10	22,2	24,7	25,1
>10	37,3	37,4	31,4
<b>HbA1c medio (%)</b>	7,1±1,6	7,1±1,4	7,3±1,4
<b>HbA1c in classi (%):</b>			
<7,0	55,9	55,7	47,3
7,0-8,0	28,1	27,3	30,2

segue:

HSI	<30	30-36	>36
8,1-9,0	7,7	9,4	11,9
>9,0	8,3	7,6	10,6
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	20,4±1,9	24,1±2,1	31,8±5,5
BMI in classi (%):			
<27	100	91,7	17,3
27-29	0	7,9	25,4
30-34	0	0,3	33,5
≥35	0	0	23,7
Colesterolo totale (mg/dl)	172,5±37,4	171,8±38,7	175,4±40,5
Colesterolo LDL (mg/dl)	96,6±30,9	96,6±32,5	97,9±34,1
Colesterolo LDL in classi (%):			
<70	18,7	21,3	21,4
70-99	39,2	36,9	34,5
100-129	28,3	26,5	27,1
130-159	10,8	11,4	12,3
≥160	3,0	3,8	4,8
Colesterolo HDL (mg/dl)	54,6±15,5	50,7±13,9	46,5±12,0
Trigliceridi (mg/dl)	104,4±62,3	121,5±78,6	158,8±102,7
Pressione sistolica (mmHg)	126,6±19,7	128,6±17,4	132,8±17,5
Pressione diastolica (mmHg)	74,6±10,0	76,4±9,6	79,4±9,9
PA ≥140/90 mmHg	29,1	32,6	42,9
eGFR in 4 classi (%):			
<30	4,8	4,6	4,0
30-59	5,9	5,9	6,6
60-89	24,1	28,8	31,7
≥90	65,2	60,7	57,8
Albuminuria (%)			
Normo	81,1	79,7	76,8
Micro	13,2	15,0	17,1
Macro	5,8	5,3	6,1
GOT medio (U/L):	27,9±36,2	23,7±23,5	24,6±16,6
M	28,9±31,5	24,2±23,1	25,6±16,8
F	25,6±45,2	22,5±24,4	23,0±16,0
GOT normale (%)			
(M: 5-55 U/L, F: 5-45 U/L):	93,4	96,6	95,9
M	92,8	96,7	96,5
F	94,7	96,4	95,0

segue:

HSI	<30	30-36	>36
<b>GPT medio (U/L):</b>	17,0±14,1	20,2±15,7	31,4±25,2
<b>M</b>	18,0±14,0	20,9±14,9	34,1±26,7
<b>F</b>	14,9±12,7	18,4±17,5	27,3±22,2
<b>GPT normale (%)</b>			
<b>(M: 5-45 U/L, F: 5-40 U/L):</b>	95,5	96,6	83,6
<b>M</b>	95,2	96,6	81,9
<b>F</b>	96,3	96,7	86,2
<b>GGT medio (U/L):</b>	53,6±105,9	41,2±74,4	48,5±66,0
<b>M</b>	59,3±111,4	44,7±78,4	53,7±71,7
<b>F</b>	40,3±90,4	32,0±61,8	39,9±54,4
<b>GGT normale (%)</b>			
<b>(M: 5-55 U/L, F: 5-35 U/L):</b>	80,1	84,8	73,4
<b>M</b>	78,9	85,2	75,7
<b>F</b>	83,0	83,8	69,8
<b>Piastrine (migliaia/mmc)</b>	233,5±86,3	240,7±80,6	243,7±72,2
<b>Evento CV pregresso (%)</b>	7,7	9,9	9,8
<b>Retinopatia (%)</b>	18,8	16,0	15,4
<b>Complicanze arti inferiori (%)</b>	1,5	1,1	1,2
<b>Classi di trattamento (%):</b>			
<b>Solo dieta</b>	8,2	5,6	4,3
<b>GLP1-RA+altro</b>	2,9	7,0	19,2
<b>Monoterapia orale</b>	28,6	28,8	28,2
<b>Duplica terapia orale</b>	21,0	24,2	21,3
<b>&gt;=3 iporali</b>	6,6	5,7	4,2
<b>Insulina+Iporali</b>	14,0	16,3	16,2
<b>Insulina</b>	18,7	12,4	6,7
<b>Uso dei farmaci:</b>			
<b>Metformina</b>	65,2	74,8	82,2
<b>Sulfanilurea</b>	8,1	8,4	9,0
<b>Glinide</b>	1,8	1,3	0,9
<b>Glitazone</b>	5,9	5,4	4,7
<b>Acarbose</b>	1,6	1,4	1,1
<b>DPPIVi</b>	24,6	21,2	12,6
<b>GLP1-RA</b>	2,9	7,0	19,2
<b>SGLT2i</b>	8,2	15,4	21,3
<b>Insulina</b>	33,5	31,2	29,3
<b>Insulina basale</b>	29,3	27,6	24,9

segue:

HSI	<30	30-36	>36
Insulina rapida	21,1	17,5	15,2
Anti-ipertensivi	35,2	45,9	60,5
Statine	41,3	53,1	57,3
Antiaggreganti	22,6	25,1	26,6

Tra i pazienti più giovani stratificati per valori di HSI, non sono emerse differenze nella distribuzione per età e sesso. I pazienti con NAFLD (HSI >36) hanno minore durata diabete, peggiore glicata e profilo lipidico, minore prevalenza di eGFR patologico ma, al contrario, maggiore prevalenza di micro e macroalbuminuria. Nel gruppo con NAFLD sono stati inoltre riscontrati più bassi valori di GOT e valori più elevati di GGT e GPT.

Qualche differenza è stata riscontrata anche nei trattamenti: i pazienti con HSI >36 usavano in percentuale maggiore GLP1-RA, SGLT2i, insulina, metformina e sulfaniluree.

**Tabella 16:** Caratteristiche della popolazione in base ai livelli di HSI nei soggetti con età compresa tra 65 e 74 anni

HSI	<30	30-36	>36
N	2.158	18.816	65.454
Età media (anni)	70,6±2,7	70,4±2,8	70,0±2,8
Maschi (%)	69,8	69,6	55,4
Durata diabete (anni)	13,7±9,2	13,3±9,1	12,3±8,7
Durata diabete in classi (%):			
≤2	11,8	11,8	13,0
3-5	8,8	10,1	11,3
6-10	20,0	20,2	22,1
>10	59,4	58,0	53,5
HbA1c medio (%)	6,9±1,1	6,9±1,0	7,2±1,1
HbA1c in classi (%):			
<7,0	57,1	57,0	48,7
7,0-8,0	30,4	31,8	33,9
8,1-9,0	8,3	7,7	11,3
>9,0	4,2	3,6	6,1
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	20,7±1,9	24,4±2,1	31,2±4,8
BMI in classi (%):			
<27	99,9	89,6	17,4
27-29	0,1	10,2	28,9
30-34	0	0,2	35,1
≥35	0	0	18,6
Colesterolo totale (mg/dl)	164,6±36,2	162,2±36,3	164,9±37,1
Colesterolo LDL (mg/dl)	88,9±30,6	87,7±30,4	88,4±31,1

segue:

HSI	<30	30-36	>36
<b>Colesterolo LDL in classi (%):</b>			
<70	27,7	30,6	30,0
70-99	40,4	39,0	38,3
100-129	22,1	21,3	21,7
130-159	7,6	6,9	7,5
≥160	2,2	2,2	2,5
<b>Colesterolo HDL (mg/dl)</b>	54,4±15,2	51,2±13,7	48,2±12,4
<b>Trigliceridi (mg/dl)</b>	103,0±50,8	114,5±60,6	142,3±75,8
<b>Pressione sistolica (mmHg)</b>	132,1±18,9	134,2±18,2	136,3±18,0
<b>Pressione diastolica (mmHg)</b>	73,5±9,6	75,0±9,1	76,8±9,4
<b>PA ≥140/90 mmHg</b>	40,0	43,2	49,2
<b>eGFR in 4 classi (%):</b>			
<30	6,7	5,5	5,8
30-59	15,5	17,4	21,2
60-89	50,8	54,2	52,6
≥90	27,0	22,9	20,4
<b>Albuminuria (%)</b>			
Normo	74,1	76,3	74,4
Micro	17,3	17,3	18,2
Macro	8,6	6,4	7,4
<b>GOT medio (U/L):</b>	27,0±44,8	21,9±15,6	22,2±14,4
M	28,0±51,7	22,3±17,0	22,9±13,3
F	24,7±21,5	21,1±11,7	21,4±15,6
<b>GOT normale (%)</b>			
<b>(M: 5-55 U/L, F: 5-45 U/L):</b>	94,8	98,2	97,6
M	95,4	98,4	98,1
F	93,6	97,9	96,9
<b>GPT medio (U/L):</b>	15,1±11,4	17,8±10,7	24,8±19,3
M	15,3±10,6	18,4±11,3	26,6±20,2
F	14,8±13,0	16,5±8,8	22,5±17,9
<b>GPT normale (%)</b>			
<b>(M: 5-45 U/L, F: 5-40 U/L):</b>	96,4	98,1	92,2
M	96,5	98,2	91,6
F	96,0	97,9	93,0
<b>GGT medio (U/L):</b>	41,6±83,2	34,4±54,1	40,3±54,4
M	43,2±81,0	36,9±57,4	45,5±59,4
F	37,8±88,3	28,3±44,4	33,5±46,4

segue:

HSI	<30	30-36	>36
GGT normale (%)			
(M: 5-55 U/L, F: 5-35 U/L):	83,6	87,4	79,3
M	84,5	88,0	80,9
F	81,4	86,0	77,3
Piastrine (migliaia/mmc)	234,3±94,3	230,1±74,9	233,6±71,6
Evento CV pregresso (%)	16,4	19,0	16,2
Retinopatia (%)	18,0	20,7	20,0
Complicanze arti inferiori (%)	2,3	1,5	1,5
Classi di trattamento (%):			
Solo dieta	5,4	5,8	4,4
GLP1-RA+altro	3,5	5,8	14,1
Monoterapia orale	28,7	29,5	26,3
Duplicata terapia orale	24,1	24,2	21,6
>=3 iporali	7,2	8,0	6,4
Insulina+Iporali	13,6	15,0	16,7
Insulina	17,6	11,8	10,5
Uso dei farmaci:			
Metformina	63,6	71,6	74,4
Sulfanilurea	12,7	12,7	13,5
Glinide	3,0	2,5	2,0
Glitazone	5,1	5,6	5,1
Acarbose	2,1	2,0	1,7
DPPIVi	30,9	28	20,9
GLP1-RA	3,5	5,8	14,1
SGLT2i	7,4	10,8	13,6
Insulina	32,4	29,2	32,8
Insulina basale	27,6	25,4	28,1
Insulina rapida	19,1	16,2	19,5
Anti-ipertensivi	60,1	68,5	77,1
Statine	57,6	66,7	68,5
Antiaggreganti	41,6	46,5	45,1

Nella fascia di età intermedia (65-74 anni), i soggetti con HSI >36 risultano meno spesso di sesso maschile, con una durata del diabete inferiore, livelli più elevati di HbA1c, di BMI, di trigliceridi e di pressione sistolica e diastolica e livelli più bassi di colesterolo HDL. Risulta inoltre più elevata la prevalenza di eGFR ridotto, mentre non si evidenzia una maggiore prevalenza delle altre complicanze del diabete.

**Tabella 17:** Caratteristiche della popolazione in base ai livelli di HSI nei soggetti con età  $\geq 75$  anni

HSI	<30	30-36	>36
N	4.355	26.147	51.028
Età media (anni)	82,2 $\pm$ 4,8	81,4 $\pm$ 4,4	80,5 $\pm$ 4,0
Maschi (%)	62,1	58,9	45,7
Durata diabete (anni)	17,8 $\pm$ 11,3	16,8 $\pm$ 10,8	15,5 $\pm$ 10,4
Durata diabete in classi (%):			
$\leq 2$	7,2	7,9	9,4
3-5	6,2	6,8	8,4
6-10	15,1	16,3	17,5
>10	71,5	69,0	64,6
HbA1c medio (%)	7,1 $\pm$ 1,1	7,1 $\pm$ 1,1	7,3 $\pm$ 1,1
HbA1c in classi (%):			
<7,0	51,2	49,7	43,3
7,0-8,0	33,9	34,8	36,9
8,1-9,0	10,5	11,0	13,5
>9,0	4,3	4,5	6,3
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	20,7 $\pm$ 1,9	24,4 $\pm$ 2,1	30,4 $\pm$ 4,2
BMI in classi (%):			
<27	100	88,6	19,1
27-29	0	11,0	32,8
30-34	0	0,4	35,0
$\geq 35$	0	0	13,2
Colesterolo totale (mg/dl)	162,1 $\pm$ 36,1	161,2 $\pm$ 36,0	163,1 $\pm$ 36,5
Colesterolo LDL (mg/dl)	87,3 $\pm$ 30,0	86,9 $\pm$ 30,3	87,4 $\pm$ 30,7
Colesterolo LDL in classi (%):			
<70	30,5	31,3	31,1
70-99	38,9	38,8	38,3
100-129	22,2	21,1	21,3
130-159	6,6	6,8	7,1
$\geq 160$	1,8	2,0	2,2
Colesterolo HDL (mg/dl)	54,1 $\pm$ 15,4	51,2 $\pm$ 13,9	48,6 $\pm$ 12,7
Trigliceridi (mg/dl)	100,1 $\pm$ 45,5	113,6 $\pm$ 55,3	134,9 $\pm$ 66,4
Pressione sistolica (mmHg)	133,0 $\pm$ 19,3	135,5 $\pm$ 19,1	137,1 $\pm$ 18,8
Pressione diastolica (mmHg)	72,5 $\pm$ 9,6	73,4 $\pm$ 9,4	74,9 $\pm$ 9,4
PA $\geq 140/90$ mmHg	42,2	46,2	50,6
eGFR in 4 classi (%):			
<30	10,9	9,4	9,9

segue:

HSI	<30	30-36	>36
30-59	32,3	36,4	41,1
60-89	51,8	50,6	46,3
≥90	4,9	3,5	2,6
<b>Albuminuria (%)</b>			
Normo	66,3	69,5	69,7
Micro	23,3	21,7	21,1
Macro	10,4	8,8	9,2
<b>GOT medio (U/L):</b>	25,2±46,5	21,5±17,4	20,9±15,1
M	25,3±42,2	21,7±16,5	21,6±14,0
F	25,0±52,8	21,2±18,6	20,4±15,9
<b>GOT normale (%)</b>			
(M: 5-55 U/L, F: 5-45 U/L):	96,5	98,1	98,0
M	96,7	98,5	98,3
F	96,3	97,5	97,8
<b>GPT medio (U/L):</b>	14,0±17,9	16,5±13,3	21,5±24,5
M	14,1±14,4	17,2±13,5	23,6±25,3
F	13,8±22,5	15,5±13,1	19,7±23,7
<b>GPT normale (%)</b>			
(M: 5-45 U/L, F: 5-40 U/L):	96,5	97,8	95,1
M	96,4	98,1	94,8
F	96,6	97,4	95,4
<b>GGT medio (U/L):</b>	33,1±63,5	33,0±53,7	37,9±54,9
M	35,6±67,2	36,3±55,8	45,1±62,8
F	29,1±56,7	28,4±50,0	31,7±46,2
<b>GGT normale (%)</b>			
(M: 5-55 U/L, F: 5-35 U/L):	87,0	86,4	80,4
M	88,4	87,4	81,3
F	84,5	85,1	79,7
<b>Piastrine (migliaia/mmc)</b>	231,1±87,2	224,5±75,6	227,9±74,0
<b>Evento CV pregresso (%)</b>	22,1	20,9	18,8
<b>Retinopatia (%)</b>	22,7	21,3	22,7
<b>Complicanze arti inferiori (%)</b>	2,4	2,1	1,7
<b>Classi di trattamento (%):</b>			
Solo dieta	7,2	5,9	4,8
GLP1-RA+altro	1,4	2,4	5,7
Monoterapia orale	29,3	29,2	26,0
Duplice terapia orale	21,3	21,7	19,7

segue:

HSI	<30	30-36	>36
<b>&gt;=3 iporali</b>	5,9	6,6	6,1
<b>Insulina+Iporali</b>	14,0	15,4	17,4
<b>Insulina</b>	21,0	18,8	20,2
<b>Uso dei farmaci:</b>			
<b>Metformina</b>	50,2	55,9	57,1
<b>Sulfanilurea</b>	14,4	15,9	16,2
<b>Glinide</b>	4,3	4,2	4,0
<b>Glitazone</b>	3,2	3,5	3,3
<b>Acarbose</b>	3,2	2,7	2,7
<b>DPPIVi</b>	34,6	32,9	28,1
<b>GLP1-RA</b>	1,4	2,4	5,7
<b>SGLT2i</b>	2,2	2,7	3,8
<b>Insulina</b>	35,6	35,4	40,4
<b>Insulina basale</b>	28,7	30,4	35,2
<b>Insulina rapida</b>	22,4	21,7	26,7
<b>Anti-ipertensivi</b>	72,5	77,6	82,7
<b>Statine</b>	54,9	62,4	65,5
<b>Antiaggreganti</b>	49,8	51,3	50,4

I pazienti più anziani con NAFLD si differenziano dalle altre classi di età per la maggiore prevalenza di sesso femminile. Inoltre, questi pazienti presentano una minore durata del diabete, valori più elevati di emoglobina glicata, BMI, trigliceridi, pressione arteriosa sistolica e diastolica, e valori più bassi di colesterolo HDL. GOT, GPT e GGT mostrano lo stesso trend. I soggetti con HSI elevato mostrano più spesso un eGFR ridotto e una minore prevalenza di complicanze cardiovascolari. Sui farmaci, si riscontra lo stesso trend evidenziato in precedenza, con percentuali maggiori d'uso di GLP1RA (14.1%) e SGLT2i (13.6%) nel gruppo di pazienti anziani con NAFLD.

## Commento

La prevalenza di NAFLD, valutata nella popolazione con DM2 degli Annali AMD analizzabile per questo parametro, risulta più elevata nei soggetti con età inferiore a 65 anni rispetto ai pazienti “over 75”, come si può evincere dall’analisi del calcolo di entrambi gli indici disponibili (HSI: 83,2% vs. 62,6%; FLI: 74,6% vs. 66,4%). Dato questo in linea con l’andamento della frequenza della sindrome metabolica.

Il calcolo del FLI incrementa concordemente all’aumentare delle classi di HSI (da <30 a >36), riducendosi però con l’aumentare dell’età, particolarmente nella fascia fra 65 e 75 anni.

La concordanza fra i 2 indici di calcolo (HSI/FLI) nell’indicare la probabilità di NAFLD è buona.

La presenza di fibrosi (NASH), per quanto di ridotta entità, si comporta invece in maniera opposta, tendendo a crescere di 4 volte con l’aumentare dell’età (da 3,3% sotto i 65 anni a 13,3% oltre i 75 anni) ad indicare verosimilmente la progressione di malattia con gli anni.

Analizzando le caratteristiche che identificano i 3 gruppi di età, una differenza legata al sesso si apprezza solo oltre i 65 anni, dove nell’età fra 65 e 74 anni la presenza di steatosi è meno frequente negli uomini, mentre dai 75 anni la maggior frequenza riguarda le donne. Questa osservazione potrebbe essere espressione di un aumento nella donna con l’età dell’obesità viscerale e dell’insulino-resistenza.

Complessivamente, nei pazienti con NAFLD (HSI >36), in tutte le classi di età, la durata di diabete è inferiore rispetto ai soggetti senza steatosi; il compenso metabolico (valutato secondo valore di HbA1c medio) presenta valori lievemente peggiori, così come sono leggermente meno a target i lipidi, in particolare per il livello dei trigliceridi; livelli bassi di colesterolo HDL contraddistinguono maggiormente le classi di età oltre 65 anni.

Al di sotto dei 65 anni, nei pazienti NAFLD, si evidenzia un maggior riscontro di microalbuminuria o macroalbuminuria, diversamente da quanto evidenziato nei 2 gruppi di età superiore (65-74 e ≥75 anni); in queste fasce di età si riscontrano anche valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica lievemente più elevati.

Nei soggetti con NAFLD, il dato relativo al filtrato glomerulare, mostra maggior frequenza di eGFR patologico solo nelle classi di età al di sopra dei 65 anni, aspetto questo che potrebbe essere correlato alla riduzione della funzione renale con l’età.

Sia le alterazioni del filtrato che l’albuminuria non appaiono sicuramente imputabili alle modeste differenze riscontrate sia per variazione della emoglobina glicata che per il controllo della pressione arteriosa, anche se non si può escludere che queste modeste differenze protratte nel tempo possano aver contribuito al dato rilevato.

Tra gli esami di funzione epatica, si apprezzano mediamente per tutte le classi di età valori più bassi di GOT e più alti di GPT; il dato per gammaGT ha andamento meno concorde, tranne che per trend di incremento oltre i 75 anni.

Nella classe al di sotto dei 65 anni di età, gli eventi cardiovascolari pregressi sono più frequenti nei soggetti con NAFLD rispetto ai pazienti senza, dato spiegato dal peggior profilo di rischio CV nei pazienti con NAFLD mentre è inferiore il tasso di retinopatia e di complicanze agli arti inferiori.

Sopra i 65 anni nei pazienti NAFLD si registrano con minore frequenza sia eventi cardiovascolari pregressi che complicanze agli arti inferiori; non si apprezzano differenze rispetto alla presenza

di retinopatia a partire dai 75 anni, mentre la complicità oculare è lievemente più presente nella classe di età fra 65 e 74 nei soggetti NAFLD rispetto ai pazienti senza steatosi.

Complessivamente quindi, i “pazienti NAFLD” sono più rappresentati nella classe di età inferiore a 65 anni, con minor durata di malattia e con maggior presenza di micro-macroalbuminuria, con incremento di eventi cardiovascolari pregressi, con controllo metabolico e pressorio lievemente meno efficace, con alterazioni dell’assetto lipidico in senso pro-aterogeno, peggiori indici di funzione epatica ed elevato tasso di obesità.

Questi ultimi 2 parametri (esami di funzione epatica alterati ed indice di massa corporea >30) in realtà sono ovviamente influenzati dalle modalità di calcolo sia di HSI che di FLI, che prevedono il loro utilizzo per individuare i pazienti con NAFLD.

In tutte le classi di pazienti con NAFLD si evidenzia un maggior impiego di statine e di terapia anti-ipertensiva, ma non di terapia antiaggregante. Questo ultimo aspetto può trovare ragione sull’ancora controverso utilizzo della terapia antiaggregante nei soggetti con diabete o con il timore per quella quota di pazienti con malattia di fegato nota, nel gruppo con valori più elevati di HSI.

Individuare precocemente i pazienti con NAFLD probabilmente ci permetterebbe di selezionare per tempo una popolazione di soggetti che necessitano di un intervento ad ampio spettro per il miglioramento del controllo metabolico ed il monitoraggio/trattamento dei fattori di rischio cardiovascolare ma anche oncologici associati.

Analizzando infine l’uso dei farmaci, l’impiego di terapie con insulina (sia basale che rapida) nei pazienti con NAFLD, come atteso, è proporzionale all’età: molto meno utilizzata al di sotto dei 65 anni, utilizzo “indifferente” fra 65 e 75 anni ed impiego maggiore nei pazienti oltre 75 anni.

Per tutte le classi di età, i pazienti NAFLD sono più trattati con metformina e seppur modestamente con sulfaniluree (non con glinidi).

L’impiego dei “nuovi farmaci” fa registrare un trend opposto di utilizzo: i DPPiV sono sempre meno utilizzati nei pazienti NAFLD rispetto a quelli senza steatosi, con impiego addirittura dimezzato nei soggetti sotto i 65 anni. Le classi dei GLP1-RA e SGLT2i sono invece le più impiegate nei pazienti NAFLD, con un utilizzo inverso rispetto alla classe di età.

Infatti sono proporzionalmente meno impiegati nei soggetti oltre 75 anni, con frequenza rispettivamente del 5,7% e del 3,8%. Il loro utilizzo cresce proporzionalmente al ridursi dell’età: sono infatti prescritti nei pazienti NAFLD fra 65 e 75 anni rispettivamente nel 14,1% e 13,6% dei soggetti, con impiego triplicato rispetto ai pazienti senza steatosi per GLP1-RA e raddoppiato per SGLT2i. In questa fascia di età, rappresentano complessivamente la 3<sup>a</sup> scelta per terapia orale dopo metformina e DPPiV, prima delle sulfaniluree.

Per i pazienti NAFLD al di sotto dei 65 anni, SGLT2i e GLP1-RA sono i farmaci anti-diabete più impiegati dopo metformina, con utilizzo rispettivamente nel 21,3% e 19,2% dei casi (utilizzo nei pazienti senza steatosi pari al 8,2% e 2,9%).

Questo importante impiego di GLP1 RA e SGLT2i potrebbe trovare motivazione nel loro effetto favorevole sul peso corporeo, in quanto il BMI medio dei pazienti NAFLD, in tutte le classi di età, è superiore a 30 Kg/m<sup>2</sup> (30,4 - 31,2 - 31,8), con andamento del peso crescente al decrescere dell’età.

È pertanto possibile che le scelte dei diabetologi sull’impiego dei farmaci in questi pazienti siano orientate fortemente alla valutazione del BMI: in questo caso potremmo “leggere” il dato come un parametro a favore di un atteggiamento meno “inerte” nel favorire le modifiche di terapia in relazione alle caratteristiche individuali dei pazienti, con un orientamento prescrittivo “privilegiato” per i pazienti più giovani nell’utilizzo di queste classi di farmaci.

Il dato sul maggiore utilizzo dei GLP1-RA ed SGLT2i in questa popolazione potrebbe anche, in parte, trovare ragione nel numero crescente di evidenze di letteratura a favore di queste due classi di farmaci nella prevenzione e trattamento della NAFLD.

Merita secondo noi un'osservazione a parte il ridotto utilizzo di pioglitazone, fra i pochi farmaci con comprovati effetti favorevoli sull'epatosteatosi.

Infatti la scelta del glitazonico è limitata in tutte le classi di età, con particolare scarsità di uso nei pazienti NAFLD più anziani: oltre i 75 anni è usato solo nel 3,3% dei casi (classe meno impiegata dopo acarbiosio!). La prescrizione di pioglitazone risulta poco presente (appena oltre il 5%) anche nei pazienti con meno di 75 anni, ma paradossalmente con trend sempre di "minor impiego" nei pazienti NAFLD, pur con differenze modeste rispetto ai pazienti senza steatosi. Un'analisi più attenta e precoce dei parametri che permettono di porre diagnosi di NAFLD nei nostri pazienti potrebbe consentire, quando indicato, un impiego più sistematico del pioglitazone in questi soggetti. A tal proposito va tuttavia rilevato come l'utilizzo del pioglitazone sia molto limitato nella pratica clinica per gli effetti collaterali del farmaco, in primis l'aumento di peso che questo determina soprattutto in una popolazione come quella osservata, con valori di BMI già elevati.

In conclusione, un più attento inquadramento dei pazienti, utilizzando sistematicamente in cartella clinica anche gli indicatori necessari per l'individuazione di NAFLD e NASH, potrebbe permettere, da un lato la scelta di interventi terapeutici più mirati - anche in relazione all'età dei pazienti - e dall'altro l'avvio di procedure più stringenti di screening nei soggetti con verosimile evoluzione in fibrosi (più frequente con età avanzata), notoriamente "anticamera" per possibile esito in forme di neoplasia epatica primitiva.

*a cura di Riccardo Candido e Alberto Rocca*

## Fattori associati alla NAFLD ed alla Fibrosi, valutata con indici validati nella coorte di pazienti con diabete di tipo 2 partecipanti agli Annali AMD - analisi multivariata

All'analisi multivariata, i fattori significativamente associati ad una maggiore probabilità di avere HSI >36 sono riportati in tabella 18.

**Tabella 18:** Probabilità di avere HSI >36: i fattori associati. Risultati dell'analisi multivariata (N=195.384).

	Odds ratio	Intervalli di confidenza al 95%
Età (anni)		
<65	1,00	-
65-74	0,68	0,65-0,71
≥75	0,41	0,39-0,43
Durata diabete (anni)		
≤2	1,00	-
3-5	0,91	0,86-0,97
6-10	0,85	0,81-0,90
>10	0,75	0,71-0,79
HbA1c (%)		
<7,0	1,00	-
7,0-8,0	1,23	1,19-1,28
8,1-9,0	1,39	1,32-1,47
>9,0	1,51	1,41-1,62
Colesterolo HDL (per 10 mg/dl)	0,92	0,90-0,93
Trigliceridi (per 10 mg/dl)	1,03	1,03-1,04
Pressione arteriosa diastolica (per 5 mmHg)	1,06	1,05-1,07
eGFR (ml/min x 1,73 m <sup>2</sup> )		
<30	1,00	-
30-59	1,08	1,01-1,16
60-89	1,26	1,18-1,34
≥90	1,27	1,18-1,36
Micro/macroalbuminuria		
NO	1,00	-
SI	0,9	0,87-0,94
Evento CV pregresso		
NO	1,00	-
SI	0,90	0,86-0,93
Complicanze arti inferiori		

segue:

	Odds ratio	Intervalli di confidenza al 95%
NO	1,00	-
SI	0,83	0,73-0,94
Classi di trattamento		
Solo dieta	0,88	0,82-0,94
Schemi con GLP1-RA	1,36	1,28-1,46
Monoterapia orale	1,00	-
Duplicata terapia orale	1,02	0,98-1,06
>=3 iporali	1,04	0,98-1,11
Insulina+Iporali	0,89	0,85-0,94
Solo insulina	0,76	0,72-0,80
Anti-ipertensivi		
NO	1,00	-
SI	1,09	1,05-1,13
Statine		
NO	1,00	-
SI	1,12	1,09-1,16

All'analisi multivariata, la probabilità di avere un punteggio HSI >36 è risultata del 32% più bassa per i soggetti di età fra i 65 e i 74 anni e del 59% più bassa per quelli di 75 anni o più, rispetto ai soggetti di età inferiore ai 65 anni. Il rischio di NAFLD si riduceva inoltre progressivamente con l'aumentare della durata del diabete. In particolare, rispetto ai pazienti con durata  $\leq 2$  anni, quelli con durata oltre i 10 anni presentavano un rischio più basso del 25%. La probabilità di avere un punteggio HSI >36 aumentava al crescere dei valori di HbA1c: rispetto ai soggetti con HbA1c <7,0%, il rischio di NAFLD aumentava del 23%, del 39% e del 51% per i soggetti con HbA1c fra 7% e 8%, fra 8,1% e 9,0% e oltre il 9,0%, rispettivamente. Il rischio di NAFLD è risultato inversamente proporzionale ai valori di colesterolo HDL (riduzione dell'8,0% per ogni incremento di 10 mg/dl) e direttamente proporzionale ai valori di trigliceridi (aumento del 3,0% per ogni incremento di 10 mg/dl) e di pressione diastolica (aumento del 6,0% per ogni incremento di 5 mm/Hg). Infine, il rischio di NAFLD è risultato associato ad una più bassa probabilità di complicanze del diabete (bassi livelli di eGFR, albuminuria, pregresso evento cardiovascolare maggiore, complicanze agli arti inferiori). Per quanto riguarda i trattamenti anti-iperglicemici, rispetto ai soggetti in monoterapia orale, i soggetti con NAFLD avevano una probabilità più alta del 36% di essere trattati con GLP1-RA e una probabilità più bassa di essere trattati con insulina da sola (-24%) o in associazione con iporali (-11%). Infine, i pazienti con HSI >36 avevano una probabilità più alta del 9,0% di essere trattati con farmaci antiipertensivi e del 12% di essere trattati con farmaci ipolipemizzanti.

Per esplorare ulteriormente il rischio di forme più avanzate di danno epatico, sono state valutate, all'interno del sottogruppo di pazienti con HSI >36, le caratteristiche della popolazione in base ai livelli di FIB-4 (tabella 19).

**Tabella 19:** Caratteristiche della popolazione con HSI >36 in base ai livelli di FIB-4

FIB-4	<1,30	1,30-2,67	>2,67
N	24.407	22.350	3.698
Età media (anni)	63,9±10,9	72,5±8,7	74,5±9,5
Età in classi (%):			
<65	51,5	18,6	15,6
65-74	33	40,6	31
≥75	15,5	40,8	53,4
Maschi (%)	50,8	57,2	60,1
Durata diabete (anni)	10,7±8,7	13,0±9,5	13,5±10,0
Durata diabete in classi (%):			
≤2	19,2	12,8	12,6
3-5	13,5	11,3	11
6-10	22,2	20,7	19,1
>10	44,4	54,7	56,9
HbA1c medio (%)	7,3±1,3	7,2±1,2	7,2±1,3
HbA1c in classi (%):			
<7,0	44,9	47,5	48,4
7,0-8,0	33,3	34,1	31,5
8,1-9,0	12,6	12,0	12,3
>9,0	9,2	6,4	7,7
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	31,3±5,3	31,2±4,5	31,7±4,4
BMI in classi (%):			
<27	20,4	14,8	10,5
27-29	26,5	31,4	28
30-34	32,3	36,5	41,6
≥35	20,8	17,3	19,8
Colesterolo totale (mg/dl)	173,4±40,3	165,0±37,4	158,4±37,6
Colesterolo LDL (mg/dl)	95,4±33,6	88,6±31,3	83,6±30,7
Colesterolo LDL in classi (%):			
<70	23,9	30,1	35,7
70-99	35,6	37,2	38,0
100-129	25,2	22,6	18,1
130-159	11,1	7,5	6,3
≥160	4,2	2,6	1,9
Colesterolo HDL (mg/dl)	47,6±12,3	47,6±12,3	46,7±13,2
Trigliceridi (mg/dl)	152,2±90,8	144,2±80,2	139,4±82,9
Pressione sistolica (mmHg)	134,0±18,0	135,4±17,9	134,8±18,8

segue:

FIB-4	<1,30	1,30-2,67	>2,67
Pressione diastolica (mmHg)	77,5±9,7	76,0±9,5	75,1±9,7
PA ≥140/90 mmHg	44,7	47,1	45,8
eGFR in 4 classi (%):			
<30	7,35	9,51	11,07
30-59	15,32	27,71	34,53
60-89	38,92	46,11	38,83
≥90	38,41	16,67	15,57
Micro/macroalbuminuria (%):			
Normo	72,1	68,0	62,5
Micro	19,7	22,0	25,6
Macro	8,2	10,0	11,9
GOT medio (U/L) AST	19,4±7,4	24,2±11,5	42,1±49,4
M	20,1±7,8	24,8±11,3	42,3±43,6
F	18,7±6,9	23,5±11,7	41,8±57,1
GOT normale (%)			
(M: 5-55 U/L, F: 5-45 U/L)	99,3	97,0	79,7
M	99,5	98,0	81,7
F	99,1	95,8	76,6
GPT medio (U/L)	25,4±20,7	25,4±19,9	38,6±58,5
M	28,1±18,6	27,6±19,6	40,8±52,8
F	22,5±22,4	22,4±19,9	35,3±66,0
GPT normale (%) ALT			
(M: 5-45 U/L, F: 5-40 U/L)	91,1	90,3	77,3
M	89,3	89,3	75,9
F	93,0	91,7	79,4
GGT medio (U/L)	36,8±43,1	41,9±56,3	93,5±122,8
M	41,5±46,0	46,9±59,1	107,2±136,1
F	31,8±39,1	35,1±51,4	73,1±96,0
GGT normale (%)			
(M: 5-55 U/L, F: 5-35 U/L)	80,5	77,5	48,8
M	83,3	79,0	49,8
F	77,5	75,5	47,5
Piastrine (migliaia/mmc)	277,6±68,5	205,9±44,6	135,3±48,5
Evento CV pregresso (%)*	13,1	19,1	20,7
Retinopatia (%)	17,7	20,6	23,4
Complicanze arti inferiori (%)**	1,6	1,9	2,7
Classi di trattamento (%):			

segue:

FIB-4	<1,30	1,30-2,67	>2,67
Solo dieta	4,1	6,0	5,6
Schemi con GLP1-RA	16,2	10,6	8,0
Monoterapia orale	27,3	27,4	23,6
Duplicata terapia orale	21,7	20,4	15,9
>=3 iporali	4,6	4,6	3,0
Insulina+Iporali	17,3	16,6	17,9
Solo insulina	8,7	14,4	25,9
Uso dei farmaci:			
Metformina	79,1	66,2	50,8
Sulfanilurea	10,8	10,9	9,9
Glinide	1,1	1,8	1,6
Glitazone	4,1	4,6	3,2
Acarbose	1,3	1,7	1,7
DPPIVi	17,0	21,8	21,6
GLP1-RA	16,2	10,6	8,0
SGLT2i	16,6	10,8	8,6
Insulina	32,3	35,5	47,4
Insulina basale	27,3	30,6	41,5
Insulina rapida	16,9	21,5	32,7
Anti-ipertensivi	70,8	81,9	84,5
Statine	63,4	68,2	57,4
Antiaggreganti	36,7	47,9	42,6

La tabella 19 mostra che i soggetti con rischio più alto di fibrosi epatica sono più anziani, con una più elevata prevalenza di sesso maschile, con una maggiore durata del diabete. Questo gruppo a rischio più elevato non si differenzia in termini di controllo metabolico e presenta un BMI solo lievemente superiore, mentre presenta un profilo lipidico complessivamente più favorevole ed una pressione arteriosa diastolica tendenzialmente più bassa. I livelli di GOT, GPT e GGT risultano marcatamente più elevati, mentre i valori di piastrine risultano molto più bassi. Per quanto riguarda le complicanze, i soggetti con FIB-4 elevato presentano più spesso valori di eGFR al di sotto di 60 ml/min e micro/macroalbuminuria. Inoltre, risulta più elevata la prevalenza di eventi cardiovascolari pregressi, retinopatia e complicanze vascolari periferiche. Per quanto riguarda le terapie, i pazienti con FIB-4 >2,67 erano trattati meno spesso con GLP1-RA e metformina e più spesso con insulina. Infine, questi pazienti erano trattati più spesso con antiipertensivi e meno spesso con statine.

I fattori indipendenti associati al rischio di presentare un valore di FIB-4 >2,67 fra coloro con HSI >36 sono stati indagati con analisi multivariata (tabella 20).

**Tabella 20:** Probabilità di FIB-4 >2,67 nei soggetti con HSI >36: i fattori associati. Risultati dell'analisi multivariata (N=39.557)

	Odds ratio	Intervalli di confidenza al 95%
<b>Sesso</b>		
Maschi	1,51	1,39-1,64
Femmine	1,00	-
<b>BMI (Kg/m2)</b>		
<27	1,00	-
27-29,9	1,65	1,42-1,91
30-34,9	2,20	1,91-2,53
≥35	2,26	1,93-2,64
<b>HbA1c (%)</b>		
<7,0	1,00	-
7,0-8,0	0,79	0,72-0,87
8,1-9,0	0,76	0,66-0,87
>9,0	0,83	0,70-0,99
<b>Colesterolo LDL (per 10 mg/dl)</b>	0,92	0,91-0,93
<b>Pressione arteriosa diastolica (per 5 mmHg)</b>	0,98	0,96-1,00
<b>eGFR (ml/min x 1,73 m2)</b>		
<30	1,00	-
30-59	1,24	1,07-1,43
60-89	1,03	0,89-1,19
≥90	1,14	0,95-1,36
<b>Classi di trattamento:</b>		
Solo dieta	1,20	0,99-1,46
Schemi con GLP1-RA	0,84	0,71-0,99
Monoterapia orale	1,00	-
Duplicata terapia orale	0,96	0,84-1,08
≥3 iporali	0,73	0,57-0,92
Insulina+Iporali	1,31	1,15-1,49
Solo insulina	2,11	1,85-2,39
<b>Anti-ipertensivi</b>		
NO	1,00	-
SI	1,37	1,22-1,54
<b>Statine</b>		
NO	1,00	-

segue:

	Odds ratio	Intervalli di confidenza al 95%
SI	0,56	0,51-0,61
<b>Antiaggreganti</b>		
NO	1,00	-
SI	0,79	0,72-0,86

Il rischio di fibrosi epatica è risultato del 50% più elevato negli uomini, e cresceva al crescere del BMI. In particolare, rispetto ai soggetti con BMI<27, il rischio di fibrosi era del 65% più alto per i soggetti con BMI fra 27 e 29,9 e oltre due volte maggiore per quelli obesi.

Rispetto ai soggetti con HbA1c <7,0%, la probabilità di avere un FIB-4 >2,67 era di circa il 20% più bassa nelle altre classi di HbA1c. Il rischio si riduceva al crescere dei valori di colesterolo LDL e pressione diastolica. Per quanto riguarda i trattamenti, rispetto ai soggetti in monoterapia orale, il rischio di fibrosi è risultato più basso nei soggetti trattati con GLP1-RA o con tre o più iporali, mentre è risultato più elevato del 31% nei soggetti in terapia con insulina + iporali e doppio nei soggetti in terapia insulinica esclusiva. Infine, la probabilità di fibrosi epatica è risultata più alta del 37% fra i soggetti trattati con farmaci antiipertensivi, più bassa del 44% per quelli trattati con statine e più bassa del 21% per quelli trattati con antiaggreganti.

## Commento

Gli Annali AMD rappresentano uno strumento prezioso per valutare, in un campione numeroso di soggetti affetti da DM2, i fattori più probabilmente associati alle malattie croniche di fegato associate al diabete, come la NAFLD/NASH.

In particolare, negli Annali 2021, i risultati dell'analisi multivariata hanno dimostrato che la probabilità di avere una diagnosi di NAFLD secondo punteggio HSI  $>36$  è risultata inversamente proporzionale all'avanzare dell'età e della durata del diabete. Il dato conferma quanto dimostrato in numerosi lavori, ovvero che le decadi 50-70 anni, con minor storia di malattia, sono quelle a maggior rischio di epatopatia metabolica. Sono risultati invece predittivi di comparsa di NAFLD valori elevati di alcuni indicatori di esito intermedio come l'HbA1c, i livelli di trigliceridi (3,0% di rischio in più per ogni incremento di 10 mg/dl) e la pressione diastolica (6,0% di rischio in più per ogni incremento di 5 mm/Hg), in accordo con l'interpretazione attualmente dominante in letteratura che esista un legame con la resistenza insulinica in generale piuttosto che con un fattore specifico. In ambito farmacologico la maggiore probabilità dei pazienti con HSI  $>36$  di essere trattati con GLP1-RA, antiipertensivi e ipolipemizzanti, conferma l'osservazione precedente. Il rischio di NAFLD è invece risultato associato ad una più bassa probabilità di complicanze del diabete (bassi livelli di eGFR, albuminuria, pregresso evento cardiovascolare maggiore, complicanze agli arti inferiori) in linea anche con la minor durata di malattia.

I dati raccolti nella popolazione Annali 2021 hanno consentito inoltre di esplorare, all'interno del sottogruppo di pazienti con HSI  $>36$ , le caratteristiche della popolazione in base ai livelli di FIB-4 (marker surrogato di forme più avanzate di danno epatico). In particolare i soggetti con maggiore probabilità di fibrosi epatica (FIB-4  $>2,67$ ) avevano età più avanzata, maggiore durata di malattia ed erano per lo più di sesso maschile, non presentavano sostanziali differenze di compenso metabolico e peso rispetto ai soggetti con FIB-4  $<2,67$ , mentre alcuni parametri, come profilo lipidico e pressione arteriosa diastolica, risultavano "migliori" rispetto ai soggetti con FIB-4 inferiori. Tra i parametri biochimici, come atteso, erano associati a maggiore probabilità di danno epatico avanzato i livelli di GOT, GPT e GGT marcatamente più elevati, i valori di piastrine molto più bassi, i livelli di eGFR più spesso al di sotto di 60 ml/min e la presenza di micro/macroalbuminuria. Nei pazienti con FIB-4  $>2,67$  inoltre, è risultata più elevata la prevalenza di eventi cardiovascolari pregressi, retinopatia e complicanze vascolari periferiche. Dal punto di vista farmacologico i soggetti con FIB-4 più elevato andavano incontro a maggiore utilizzo di insulina (rispetto ad altri ipoglicemizzanti, in particolare metformina e GLP1-RA) e antiipertensivi ed un minore utilizzo di farmaci ipolipemizzanti. La fibrosi iniziale, identificata con il FIB-4 elevato, si conferma pertanto uno stato di malattia ben più severo della NAFLD e si associa, in ultima analisi, a segni di steatoepatite (transaminasi e GGT elevate), di ipertensione portale (piastrinopenia) e di malattia cardiorenale conclamata.

L'analisi multivariata ha consentito infine di individuare i fattori indipendenti associati al rischio di fibrosi epatica (FIB-4  $>2,67$ ) tra i pazienti con NAFLD (HSI  $>36$ ) nella popolazione Annali 2021. In particolare, il rischio di fibrosi epatica è risultato del 50% più elevato negli uomini e cresceva al crescere del BMI, mentre si riduceva all'aumentare dei livelli di glicata, colesterolo LDL e pressione diastolica. Dal punto di vista farmacologico la probabilità di fibrosi epatica era maggiore nei soggetti in terapia con insulina + iporali e doppio nei soggetti in terapia insulinica esclusiva rispetto ai pazienti in monoterapia orale ed è risultata più alta fra i soggetti trattati con farmaci antiipertensivi e più bassa per quelli trattati con statine. Questi dati sui farmaci vanno tuttavia

interpretati con molta cautela perché spesso, a causa di un bias di indicazione, farmaci più potenti sono prescritti ai pazienti più gravi.

In conclusione, poiché è noto che “il burden” di NAFLD/NASH aumenta parallelamente all’aumento delle “pandemie” di obesità, diabete e sindrome metabolica, la possibilità di individuare i fattori associati alla manifestazione clinica di questi quadri epatici all’interno di un’ampia popolazione con DM2, come quella degli Annali, consente di porre attenzione sui fattori che incidono su insorgenza ed evoluzione di una complicanza “non classica” molto più frequente e insidiosa di quanto si immagini e di ragionare sull’approccio terapeutico ottimale da adottare in questi pazienti. La maggiore probabilità di presentare NAFLD nei soggetti giovani e con caratteristiche tipiche della sindrome metabolica e l’alta probabilità, tra questi soggetti, di evolvere in fibrosi epatica soprattutto se maschi e obesi, impone infatti di individuare e trattare adeguatamente fin da subito questi pazienti soprattutto con farmaci innovativi a maggior impatto sul BMI.

*a cura di Roberta Manti e Carlo Bruno Giorda*

## Conclusioni

Diabete e NAFLD sono “partners in crime”, poiché la loro contemporanea presenza nello stesso paziente comporta una peggiore prognosi per entrambe le patologie. Anche dal punto di vista epidemiologico, l’associazione tra queste due condizioni è così frequente che un consenso di esperti ha proposto di adottare il nuovo acronimo di MAFLD, a sottolineare l’importanza dei criteri metabolici nella diagnosi della malattia, indipendentemente della presenza di altre cause croniche di malattia di fegato.

AMD da anni è impegnata nell’approfondimento di questo “sodalizio”, che noi clinici spesso trascuriamo (si veda elenco nella Bibliografia).

Studi italiani indicano una prevalenza della NAFLD nella popolazione generale tra il 22 ed il 27%, con una prevalenza della fibrosi, valutata in modo non invasivo, del 2%. Nei pazienti con DM2, tale prevalenza sale a 59-73%, con una prevalenza di fibrosi del 13-18%.

I dati degli Annali AMD che hanno riguardato complessivamente 250.181 seguiti nell’anno 2019 hanno mostrato che la prevalenza di NAFLD, valutata mediante l’indice HSI, è molto elevata nella popolazione con DM2, essendo presente nel 73,9% della popolazione analizzata, mentre solo il 3,1% mostra valori di HSI <30, che escludono il rischio di NAFLD.

Anche applicando un altro indice, l’indice FLI, che tiene in considerazione altri parametri quali circonferenza vita e GGT, la prevalenza restava molto elevata con il 70,8% dei pazienti con HSI alto che avevano anche FLI elevato.

Riguardo alla fibrosi, tra i soggetti con steatosi epatica (HSI >36), la fibrosi (FIB-4 >2,67) è presente nel 7,3%, e livelli inferiori a 1,30 di FIB-4, che escludono la fibrosi, si trovano in poco meno di un paziente su due.

Ovviamente, nel valutare questi dati, occorre tener presente che, come suggerito dalle Linee Guida, la biopsia rimane lo standard di riferimento, mentre l’uso di metodi non invasivi come gli score, sebbene sia sempre più raccomandato, va inteso come una valutazione del rischio alto o basso di avere NAFLD-NASH. Al contrario, gli enzimi epatici (AST, ALT e GGT) sono indicatori non specifici e poco sensibili di NAFLD e pertanto non dovrebbero essere usati come esclusivo strumento di screening per questa condizione.

I risultati della nostra analisi quindi confermano e supportano l’uso dei test non invasivi per la diagnosi di NAFLD e soprattutto per individuare i pazienti più a rischio di fibrosi, quelli da indirizzare urgentemente all’epatologo per la successiva gestione specialistica.

Questi ampi dati epidemiologici, oltre ad incitare la comunità diabetologica a screenare routinariamente i propri pazienti per questa frequente e temibile condizione, offrono una base su cui testare l’uso di terapie innovative che sempre più si stanno dimostrando “sicure” e, in un numero crescente di studi, anche “efficaci” nella gestione dei pazienti con DM2 e NAFLD, sia riguardo agli esiti clinici legati al diabete che di quelli legati alla malattia di fegato.

I nostri dati mostrano anche come il profilo clinico “tipico” del paziente con DM2 con score suggestivi di NAFLD sia un paziente più giovane, di sesso maschile, con più breve durata di malattia, peggior controllo glicemico e con un profilo da sindrome metabolica più marcato: obesità, ipertrigliceridemia, bassi livelli di colesterolo HDL, più elevati valori di pressione sistolica e diastolica. Inoltre, i dati mostrano il tipico incremento dei livelli di GPT e GGT a fronte di livelli di GOT più bassi o nella norma. Quanto ai farmaci, il più frequente uso di GLP1-RA ed SGLT2i e, in alcuni

casi, di insulina in questi pazienti verosimilmente riflette un indication bias, poichè proprio queste sono le situazioni cliniche che trovano specifica indicazione d'uso per queste categorie di farmaci.

Abbiamo inoltre analizzato il ruolo del sesso, del BMI e dell'età. I nostri dati mostrano un andamento ambivalente del genere con una elevata prevalenza di NAFLD sia negli uomini che nelle donne con DM2, ma con una prevalenza di soggetti con HSI >36 più elevata nelle donne (78,7%) che negli uomini (70,4%). Al contrario, valutando la forma più avanzata di malattia epatica, la fibrosi era più frequente nel sesso maschile (8,1% vs. 6,4%).

L'obesità sembra avere il ruolo di fattore di rischio maggiore dal momento che ben il 99,8% dei pazienti con BMI  $\geq$ 30 ha valori di HSI indicativi di NAFLD, mentre tra i soggetti con DM2 normopeso il 55,8% ha valori di HSI intermedi (30-36). Tale trend è confermato anche dall'indice FLI, aumentato nell'84,4% dei pazienti obesi. Anche la fibrosi (FIB-4 >2,67) cresce all'aumentare della classe di BMI, passando da 4,5% nei soggetti normopeso a 8,3% in quelli obesi.

Infine, la prevalenza della NAFLD si modifica con l'età. Infatti, la percentuale di pazienti con DM2 con valori di HSI elevati decresce dall'83,2% nei pazienti più giovani (<65 anni) fino al 62,6% in quelli over 75, mentre, al contrario, tra i soggetti con steatosi epatica, la fibrosi (FIB-4 >2,67) è presente in una proporzione crescente di pazienti al crescere della classe di età, fino ad una prevalenza del 13,3% nei soggetti over 75.

Per esplorare ulteriormente il rischio di forme più avanzate di danno epatico, sono state valutate, all'interno del sottogruppo di pazienti con HSI >36, anche le caratteristiche della popolazione in base ai livelli di FIB-4. I nostri dati mostrano un profilo clinico dei pazienti con fibrosi (FIB-4 >2,67) diverso da quello della maggioranza dei pazienti a rischio di NAFLD. Infatti, nell'ambito di quelli con HSI >36 (presenza di NAFLD), i soggetti con rischio più alto di fibrosi epatica sono più anziani, con una più elevata prevalenza di sesso maschile, ed una maggiore durata del diabete. Questo gruppo a rischio più elevato non si differenzia in termini di controllo metabolico e presenta un BMI solo lievemente superiore, mentre presenta un profilo lipidico complessivamente più favorevole ed una pressione arteriosa diastolica tendenzialmente più bassa. I livelli di GOT, GPT e GGT risultano marcatamente più elevati, mentre i valori di piastrine risultano molto più bassi. Per quanto riguarda le complicanze, i soggetti con FIB-4 elevato presentano più spesso valori di eGFR al di sotto di 60 ml/min e micro/macroalbuminuria. Inoltre, risulta più elevata la prevalenza di eventi cardiovascolari pregressi, retinopatia e complicanze vascolari periferiche. Per quanto riguarda le terapie, i pazienti con FIB-4 >2,67 erano trattati meno spesso con GLP1-RA e metformina e più spesso con insulina. Infine, questi pazienti erano trattati più spesso con antiipertensivi e meno spesso con statine.

Questo profilo è stato confermato dall'analisi multivariata, dove il rischio di fibrosi epatica è risultato del 50% più elevato negli uomini, e cresceva al crescere del BMI. Un andamento inverso rispetto al controllo metabolico ed ai valori di colesterolo LDL, mentre l'associazione con la terapia è frutto di un complessa interazione tra indication bias ed altre co-morbidità come quelle cardiovascolari e renali.

In conclusione, i nostri dati, ottenuti su una ampia casistica certamente rappresentativa della realtà diabetologica italiana, come è quella derivata dallo studio Annali, confermano l'elevata prevalenza di NAFLD nei pazienti con DM2, soprattutto se obesi. Lo studio ha permesso di identificare, inoltre, le caratteristiche fenotipiche sia dei pazienti con NAFLD che di quelli a rischio di fibrosi. Verso questi ultimi va rivolta una particolare attenzione, rappresentando i casi più urgenti da trattare.

È ormai tempo che il diabetologo impari a considerare la valutazione del rischio di malattia epatica nella sua pratica clinica quotidiana. Un'attenta analisi dei dati clinici a nostra disposizione e l'accurata fenotipizzazione dei nostri pazienti sono le armi che dobbiamo imparare ad usare per arginare la NAFLD e le sue temibili conseguenze. L'innovazione farmacologica, così come la valorizzazione di strumenti terapeutici già a nostra disposizione con evidenza di efficacia nel trattamento della NAFLD, e la definizione di specifici percorsi assistenziali renderanno più facile il nostro lavoro, indirizzato a garantire le migliori cure possibile alle persone con diabete e malattia epatica.

*a cura di Graziano Di Cianni, Presidente AMD,  
Paolo Di Bartolo, Presidente Fondazione AMD*

## Bibliografia

Forlani G, Giorda C, Manti R, Mazzella N, De Cosmo S, Rossi MC, Nicolucci A, Di Bartolo P, Ceriello A, Guida P; AMD-Annals Study Group. The Burden of NAFLD and Its Characteristics in a Nationwide Population with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2016;2016:2931985. doi: 10.1155/2016/2931985. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27123461; PMCID: PMC4829721;

Giorda CB, Forlani G, Manti R, Mazzotti A, De Cosmo S, Rossi MC, Nicolucci A, Di Bartolo P, Ceriello A, Guida P, Tartaglino B, Russo G; AMD-Annals Study Group. Trend over time in hepatic fibrosis score in a cohort of type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Jan;135:65-72. doi: 10.1016/j.diabres.2017.10.023. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29097288;

Giorda C, Forlani G, Manti R, Mazzella N, De Cosmo S, Rossi MC, Nicolucci A, Russo G, Di Bartolo P, Ceriello A, Guida P; AMD-Annals Study Group. Occurrence over time and regression of nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017 May;33(4). doi: 10.1002/dmrr.2878. Epub 2017 Jan 27. PMID: 28032449

