

	<p>S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE</p> <p>S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA</p>	<p><b>P.D.T.A.</b></p> <p>PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA</p>
	<p><i>Direzione Sanitaria</i></p> <p><i>Direzione Socio Sanitaria</i></p>	

# P.D.T.A.

## PRESA IN CARICO

### MULTIDISCIPLINARE DEL

### PAZIENTE CON EPATOPATIA

### METABOLICA

<b>Redazione</b>	<p><b>Gianni Testino (Coordinatore)</b>  <i>Direttore S.C. Patologia delle Dipendenze ed Epatologia/Centro Alcolologico Regionale/Centro Studi ASL3</i>  <b>Firm.to in originale</b></p> <p><b>Enrico Torre (Coordinatore)</b>  <i>Direttore S.C. Diabetologia e Malattia Metaboliche</i>  <b>Firm.to in originale</b></p>
<b>Verifica</b>	<p><i>Direttore S.C. Governo Clinico e Programmazione Sanitaria</i>  <b>Dottor Guido DI VITO</b>  <b>Firm.to in originale</b></p>
<b>Approvazione</b>	<p><i>Direttore Socio Sanitario ASL 3</i>  <b>Dottor Lorenzo SAMPIETRO</b>  <b>Firm.to in originale</b></p> <p><i>Direttore Sanitario ASL3</i>  <b>Dottorssa Marta Caltabellotta</b>  <b>Firm.to in originale</b></p>
<b>Data di applicazione</b>	<p><b>27.05.2022</b></p>
<p>RISERVATI TUTTI I DIRITTI A TERMINI DI LEGGE, VIETATA LA RIPRODUZIONE E LA DIVULGAZIONE</p>	

**Revisioni:**

Rev.	Data	Descrizione delle principali modifiche
00	13/05/2022	Prima Emissione

	<p>S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE</p> <p>S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA</p>	<p><b>P.D.T.A.</b></p> <p>PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA</p>
	<p><i>Direzione Sanitaria</i></p> <p><i>Direzione Socio Sanitaria</i></p>	

## indice

<b>1. SCOPO</b> .....	<b>4</b>
1.1 APPLICABILITÀ .....	4
1.2 OBIETTIVO.....	4
1.3 OGGETTO.....	5
<b>2. DOCUMENTI DI RIFERIMENTO</b> .....	<b>5</b>
2.1 LINEE GUIDA/POSITION PAPERS .....	5
2.2 LETTERATURA DI RIFERIMENTO.....	7
<b>3. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI</b> .....	<b>7</b>
<b>4. DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ</b> .....	<b>10</b>
4.1 PREMessa EPIDEMIOLOGICA E ISTO-CLINICA DELLA CIRROSI EPATICA .....	10
4.2 EM: FIBROGENESI.....	11
4.3 EM: FIBROGENESI ED EZIOLOGIA .....	12
4.3.1 <i>Consumo di Alcol e Fibrogenesi</i> .....	13
4.3.2 <i>Binge drinking e fibrosi</i> .....	16
4.3.3 <i>Interazione ALD/NASH/HCV</i> .....	16
4.4 REVERSIBILITÀ .....	18
4.4.1 <i>Astensione dall'alcol e regressione isto-clinica</i> .....	18
4.5 EVOLUZIONE .....	19
4.6 MALNUTRIZIONE/SARCOPENIA (EASL, 2018 E 2019). .....	23
4.7 OSTEODISTROFIA EPATICA .....	23
4.8 DIAGNOSI DI EPATOPATIA CRONICA E DIAGNOSI DIFFERENZIALE .....	24
4.9 DIAGNOSI DI FIBROSI EPATICA.....	24
4.10 IDENTIFICAZIONE PRECOCE DELLA FIBROSI .....	27
4.10.1 <i>Alcol Indotta</i> .....	27
4.10.2 <i>HCV Post-SVR/Post Terapia Antivirale</i> .....	29
4.10.3 <i>NAFLD/NASH</i> .....	29
4.10.4 <i>Malattia Epatica Colestatica e Autoimmune (PBC, PSC, AIH)</i> .....	30
4.10.5 <i>Malattia Epatica Cronica Avanzata Compensata e Ipertensione</i> .....	30
4.10.6 <i>SWE: Note Aggiuntive</i> .....	30
4.11 DIAGNOSI DI MALNUTRIZIONE/SARCOPENIA.....	31
4.12 DIAGNOSI DI OSTEODISTROFIA EPATICA .....	32
4.13 PROBLEMA DISTURBO DA USO DI ALCOOL .....	33
<b>5. MALATTIA METABOLICA DEL FEGATO: UNA VISIONE DI ASL 3</b> .....	<b>39</b>
5.1 FEGATO GRASSO, SINDROME METABOLICA E CONSUMO DI ALCOL.....	39
5.2 SINDROME METABOLICA E INTERAZIONE CON IL CONSUMO DI ALCOL .....	40
5.3 EM: STORIA NATURALE .....	41
5.4 EM: STORIA NATURALE EXTRAEPATICA .....	42
5.5 INDICAZIONI AZIENDALI (SC DIABETOLOGIA E MALATTIE METABOLICHE/ SC EPATOLOGIA) .....	43
<b>6. TRATTAMENTO</b> .....	<b>45</b>
6.1 APPORTO CALORICO E ATTIVITÀ FISICA .....	45
6.2 METFORMINA .....	45
6.3 TIAZOLIDINEDIONI .....	46
6.4 ANALOGHI DEL PEPTIDE-1 SIMILI AL GLUCAGONE .....	47
6.5 VITAMINA E .....	47
6.6 CHIRURGIA BARIATRICA.....	47

	<p>S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE</p> <p>S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA</p>	<p><b>P.D.T.A.</b></p> <p>PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA</p>
	<p><i>Direzione Sanitaria</i></p> <p><i>Direzione Socio Sanitaria</i></p>	

6.7	ACIDO URSODESOSSICOLICO, ACIDI GRASSI OMEGA-3 .....	48
6.8	METADOXINA E S-ADENOSIL-METIONINA .....	49
6.9	GESTIONE CVD E DISLIPIDEMIA .....	49
6.10	MOLECOLE IN PROVA DI REGISTRAZIONE .....	50
6.11	TRATTAMENTO OSTEODISTROFIA .....	50
6.12	TRAPIANTO DI FEGATO .....	51
<b>7.</b>	<b>RACCOMANDAZIONI .....</b>	<b>51</b>
7.1	DIAGNOSI DI FIBROSI IN PAZIENTI CON EM .....	51
7.2	TERAPIA .....	52
7.3	RACCOMANDAZIONI AGGIUNTIVE SU DISTURBO DA USO DI ALCOL (DUA) .....	54
7.4	RACCOMANDAZIONI AZIENDALI (ASL3 LIGURIA/ SC DIABETOLOGIA-SC PATOLOGIA DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA).....	55
<b>8.</b>	<b>CRITERI DI ELEGGIBILITÀ E DI INCLUSIONE .....</b>	<b>55</b>
8.1	CRITERI DI ELEGGIBILITÀ .....	55
8.2	CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE.....	55
<b>9.</b>	<b>IL PERCORSO E LA RAPPRESENTAZIONE - RAPPRESENTAZIONE GRAFICA .....</b>	<b>56</b>
<b>10.</b>	<b>– RESPONSABILITÀ.....</b>	<b>61</b>
10.1	MEDICO DI MEDICINA GENERALE.....	61
10.2	RUOLO DEL DIABETOLOGO/NUTRIZIONISTA .....	63
10.2.1	GESTIONE DEL PAZIENTE DIABETICO CON EM .....	63
10.2.2	DIAGNOSI E PRESENTAZIONE CLINICA DEL DIABETE NEI PAZIENTI CON CIRROSI .....	65
10.2.3	IMPATTO PROGNOSTICO DEL DIABETE NEI PAZIENTI CON CIRROSI .....	66
10.2.4	TRATTAMENTO DEL DIABETE NEL PAZIENTE CIRROTICO CON ENCEFALOPATIA EPATICA .....	66
10.2.5	TERAPIE FARMACOLOGICHE .....	68
10.3	EPATOLOGO (VEDERE PARAGRAFI 4-5-6-7-8).....	71
10.4	IL RUOLO DEL RADIOLOGO .....	71
10.5	INFETTIVOLOGO.....	75
10.6	INFERMIERE.....	75
10.7	OPERATORE SOCIO-SANITARIO.....	75
10.8	CAREGIVER FORMALE E INFORMALE (FAMILIARE) .....	76
10.9	ATTIVITÀ DELLA DIREZIONE SOCIO-SANITARIA.....	79
10.10	ATTIVITÀ DELLA DIREZIONE SANITARIA .....	79
10.11	ALTRE ATTIVITÀ SPECIALISTICHE.....	80
10.12	ESENZIONI.....	80
<b>11.</b>	<b>VALUTAZIONE E VERIFICA PDTA .....</b>	<b>80</b>
11.1	INDICATORI (STRUTTURA - PROCESSO – ESITO) .....	80
11.2	VERIFICA DEL PDTA .....	81
<b>11.</b>	<b>ACCESSIBILITÀ.....</b>	<b>81</b>
<b>12.</b>	<b>GRUPPO DI LAVORO .....</b>	<b>82</b>
<b>13.</b>	<b>ALLEGATO .....</b>	<b>83</b>

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

## 1. SCOPO

### 1.1 Applicabilità

La presente istruzione si applica in tutti i contesti aziendali ogni volta che si renda necessaria l'assistenza al paziente affetto da Epatopatia Metabolica (EM, MALD: *metabolic associated liver disease*).

### 1.2 Obiettivo

*L'obiettivo culturale primario è una nuova definizione Aziendale del paziente epatopatico alla luce dell'evoluzione sociale e clinica dei nostri pazienti. I dati epidemiologici indicano che la problematica epatologica primaria deriva da uno stile di scorretto con relativa insorgenza di sindrome metabolica più o meno completa.*

*Pertanto viene coniata una nuova definizione terminologica "Epatopatia Metabolica" (MALD: metabolic associated liver disease) (Testino et al, 2020; Testino, 2022). In seguito verrà meglio definita.*

*Il paziente metabolico, indipendentemente dal fattore eziologico preminente, ha nella patologia epatica un elemento determinante di rischio globale di invalidità e di mortalità; poiché nella pratica clinica reale non è sempre possibile suddividere la patologia epatica alcolica da quella non alcolica, è stata instaurata una stretta collaborazione fra SC Patologia delle Dipendenze ed Epatologia/Centro Alcolologico Regionale e la SC Diabetologia e Malattie Metaboliche. Ciò risulta essere di fondamentale importanza per poter trattare il maggior numero di pazienti con un percorso qualitativamente migliore.*

L'obiettivo strategico è l'effettiva presa in carico della persona con EM in base alle rispettive competenze ed al proprio ruolo (management multidisciplinare), dopo una stratificazione per classi di intensità di cura (medico di medicina generale/ambulatorio/day service; degenza), avendo come punto di riferimento il programma di assistenza concordato per il singolo paziente, senza eccessi e carenze non giustificate. Deve essere prevista una stretta condivisione con la famiglia e con il caregiver di riferimento. Inoltre, deve essere previsto il coinvolgimento dell'associazionismo di riferimento. Di seguito i punti essenziali:

- favorire la diagnosi precoce di EM;
- favorire la presa in carico assistenziale del paziente con EM;
- favorire la massima sicurezza al paziente;
- sviluppare nei pazienti e nei caregiver conoscenze, abilità, strumenti per garantire l'aderenza terapeutica;
- favorire l'efficienza del sistema (collaborazione medico di medicina generale/famiglia/servizi territoriali/ospedale);
- collaborare alla prevenzione dell'ospedalizzazione (accessi pronto soccorso/degenza ordinaria);
- ottimizzare la cura della patologia e prevenirne le conseguenze mediante o diagnosi precoce o promozione della partecipazione attiva del paziente alla gestione della propria malattia in un processo di *empowerment*, reso possibile da una attività di educazione diagnostico-terapeutica strutturata all'interno dei Centri specialistici grazie all'intervento del servizio di epatologia (SEp), di

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

diabetologia e malattie metaboliche (SD), di radiologia (SR) e del *caregiver* formale (CF) in stretta collaborazione con il medico di medicina generale (MMG) ed il *caregiver* informale (CI);

-ottimizzazione e razionalizzazione dell'accesso al servizio;

-ottimizzazione del team multidisciplinare;

-favorire la Medicina di Condivisione (Bottaro, 2020).

### 1.3 Oggetto

Questo documento intende definire il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la gestione del paziente affetto da EM ed è finalizzato a garantire l'integrazione funzionale tra centro specialistico e medicina primaria e la comunità assistenziale del paziente, nell'ottica di un uso ottimale delle risorse. Al centro dell'organizzazione assistenziale c'è il paziente affetto da EM che viene seguito in gestione integrata, intesa come la partecipazione congiunta dei SE/SD e del MMG in un programma stabilito di assistenza che garantisca appropriatezza delle prestazioni, equità dell'accesso sulla base del livello di complessità clinica del paziente e quindi di intensità di cura, l'ottimizzazione delle risorse attraverso il miglioramento della cura ambulatoriale e la riduzione dell'accesso in Pronto Soccorso (PS) e del ricovero in degenza ordinaria, la prevenzione delle complicanze e dell'elevata spesa di assistenza ospedaliera da queste determinata.

## 2. DOCUMENTI DI RIFERIMENTO

### 2.1 Linee Guida/Position Papers

-Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640-5.

-Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35: 421-430

-Caputo F., Agabio R., Vignoli T ... and Testino G. Diagnosis and treatment of acute alcohol intoxication and alcohol withdrawal syndrome: position paper of the Italian Society on Alcohol. *Intern Emerg Med* 2019;14:143-160

-Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328-57

-Crabb DW, Im GY, Szabo G et al. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver diseases: 2019 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2020; 71: 306-319

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	
<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>		

-Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of liver ultrasound elastography, update 2017 (long version). *Ultraschall Med* 2017; 38: e16-e47

-European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of alcohol related liver disease. *J Hepatol* 2018; 69: 154-181

-European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2019; 70: 172-193

-European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol* 2021; 75: 659-689

-G. Ferraioli, V.W. Wong, L. Castera, A. Berzigotti, I. Sporea, C.F. Dietrich et al. Liver ultrasound elastography: an update to the world federation for ultrasound in medicine and biology guidelines and recommendations. *Ultrasound Med Biol* 2018; 44: 2419-2440

-Percorso Diagnostico Terapeutico assistenziale (PDTA) per l'Encefalopatia Epatica in Paziente con Cirrosi (a cura di Testino et al, 2022) (edito ASL3 – Liguria; [www.asl3.com](http://www.asl3.com) )

-Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la Cirrosi epatica e le sue complicanze. A.S.L. V.C.O. Assessorato alla Tutela della Salute e Sanità. Regione Piemonte; 2018

-Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la Cirrosi Epatica. Agenzia Sanitaria Regionale – Regione Abruzzo

-Roeb E, Steffen H, Bantel H, Baumann U, Canbay A, Demir M et al. S2k guideline non-alcoholic fatty liver disease. *Z Gastroenterol* 2015; 53: 668-732

-Testino G, Vignoli T, Patussi V, Scafato E, Caputo F and SIA board. Management of end-stage alcohol related liver disease and severe acute alcohol-related hepatitis: position paper of the Italian Society on Alcohol (SIA). *Dig Liver Dis* 2020; 52: 21-32

-Testino G, Vignoli T, Patussi V et al. Alcohol related liver disease in the Covid-19 era: position paper of the Italian Society on Alcohol (SIA). *Dig Dis Science* 2021c; doi: 10.1007/s10620-021-07006-1

-Testino G, Fagoonee S, Caputo F, Pellicano R. The early identification of alcohol use disorders and liver injury: proposal for a diagnostic algorithm. *Panminerva Med* 2021e; 63: 361-367

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<i>Direzione Sanitaria</i> <i>Direzione Socio Sanitaria</i>	

-Testino G, Vignoli T, Patussi V et al. Alcohol use disorder in the Covid-19 era: position paper of the Italian Society on Alcohol (SIA). *Addiction Biology* 2022c; e13090; doi: 10.1111/adb.13090

- Whong V, Chan W, Chitturi S et al. Asia-pacific working party on non-alcoholic fatty liver disease guidelines 2017-part I definition, risk factors and assessment. *J Gastroenterol and Hepatol* 2018; 33: 70-85

## 2.2 Letteratura di riferimento

**Vedere alla fine del documento la Bibliografia** (voci bibliografiche utilizzate per formulare raccomandazioni e diagrammi del PDTA) (Sezione 16)

## 3. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI

**PDTA:** Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale - “È la migliore sequenza spazio-temporale, codificata, degli interventi diagnostico terapeutico assistenziali e riabilitativi per la gestione di uno specifico problema di salute...”

I valori di riferimento sono:

- Equità
- Qualità tecnico-professionale e organizzativa
- Semplificazione
- Tempestività
- Appropriatelyzza
- Sicurezza
- Garanzia per il cittadino

Gli elementi caratterizzanti del PDTA:

- Team multidisciplinare
- Partecipazione attiva degli utenti
- Documento descrittivo l'intero processo
- Procedure
- Indicatori e standard
- Valutazione del rischio per utenti e operatori
- Documentazione informativa per l'utente
- Audit clinico
- Audit organizzativo
- Progetti di Miglioramento
- Comunicazione dei dati
- Revisione /aggiornamento del processo

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

## Il PDTA:

- Non è un soggetto che si vede
- Non è una somma di prestazioni
- Non è un vincolo per i clinici

## **Obiettivi del PDTA sono quindi:**

- Migliorare la qualità delle cure, l'efficienza dell'uso delle risorse, assicurare la continuità e la globalità della presa in carico
- Definire standard per le procedure diagnostiche terapeutiche
- Garantire equità e selezionare una "best practice"
- Assegnare a tutti i componenti del team: chi fa cosa, come e quando
- Predisporre un impianto per raccogliere e analizzare dati sul processo di cura
- Migliorare la soddisfazione dei pazienti tramite l'educazione e la comunicazione sul piano di cura proposto.
- Esaminare le interrelazioni tra le varie fasi del processo di cura e ridurre il tempo che intercorre tra un'azione e l'altra
- Evitare di sovra-trattare e sotto-trattare
- Migliorare l'accesso alle cure, rendicontare, personalizzare le cure
- Garantire collaborazione e integrazione tra le professioni e tra le organizzazioni"

## **Abbreviazioni**

AASLD: *American association for the Study of Liver Disease*

ACLF: insufficienza epatica acuta su cronica (*acute on chronic liver failure*)

ADH: alcol deidrogenasi

AFLD: *alcoholic fatty liver disease*

AIH: epatite autoimmune

ALDH: aldeide deidrogenasi

AISF: Associazione Italiana Studio Fegato

ALD: epatopatia alcol correlata (*alcohol related liver disease*)

AUDIT: *alcohol use disorder identification test*

BD: *binge drinking*

BIA: impedenza bioelettrica tetrapolare

BMD: densità minerale ossea

CA: consumo alcolico

CEUS: ecografia con mezzo di contrasto (*contrast-enhanced ultrasound*)

CIWA-r: *clinical institute withdrawal assesment for alcohol*

2D-SWE: elastografia epatica con micro-onde (*2-dimensional-shear wave elastography*)

DAMP: *damage associated molecular pattern*

DC: cellule dendritiche

DUA: disturbo da uso di alcol

EASL: *European Association for the Study of the Liver*

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	
<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>		

ECM: matrice extra-cellulare  
 EE: encefalopatia epatica  
 EM: epatopatia metabolica  
 FLD: steatosi epatica (*fatty liver disease*)  
 FLLs: lesioni focali epatiche (*focal liver lesions*)  
 GABA: acido gamma aminobutirrico  
 HbA1c: emoglobina glicata  
 HCC: neoplasia epatica primitiva (*hepatocellular carcinoma*)  
 HRS: sindrome epato-renale  
 HSC: cellule stellate  
 HVPG: gradiente porto-epatico  
 KC: cellule di Kupffer  
 IR: insulino resistenza  
 LPS: lipopolisaccaridi  
 LS: *liver stiffness*  
 LSEC: *liver sinusoid endothelial cell*  
 MALD: *metabolic associated liver disease*  
 MDB: corpi di Mallory Denk  
 mDF: *Maddrey Discriminant Function*  
 MELD: *model for end stage liver disease*  
 MEOS: enzimi microsomiali ossidante l'etanolo  
 MMG: medico di medicina generale  
 NADH: nicotinamide adenina dinucleotide  
 NAFLD: steatosi epatica non alcolica (*non alcoholic fatty liver disease*)  
 NALD: *non alcoholic liver disease*  
 NASH: steatoepatite non alcolica (*non alcoholic steato-hepatitis*)  
 PAMP: *pathogens associated molecular pattern*  
 PBC: colangite biliare primitiva  
 PS: pronto soccorso  
 PSC: colangite sclerosante  
 REE: *resting energy expenditure*  
 RFH-NPT: *Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool*  
 ROS: specie reattive dell'ossigeno  
 SD: Servizio di Diabetologia  
 SEp: Servizio di Epatologia  
 SE: steatoepatite  
 SIA: Società Italiana di Alcolologia  
 SM: sindrome metabolica  
 TACE: *transcatheter arterial chemoembolization*  
 TARE: *transarterial radioembolization*  
 T2DM: diabete mellito tipo 2  
 TFB: *timeline follow back*  
 TIPS: *transjugular intrahepatic porto systemic stent shunt*  
 TLR4: *tool-like-receptor-4*  
 TF: trapianto di fegato

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

US: ultrasonografia

## 4. DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ

### 4.1 Premessa epidemiologica e isto-clinica della cirrosi epatica

La prevalenza della NAFLD (*non alcoholic fatty liver disease*) è stimata tra il 25% e il 45% della popolazione generale mondiale. Le persone con T2DM (diabete mellito tipo II) hanno un'alta prevalenza di NAFLD (40-70%) e fino all'80% delle persone con obesità. Più del 40% della popolazione adulta mondiale consuma alcol (la prevalenza raggiunge il 60%-70% in Europa occidentale) (Kasper et al, 2021; Testino, 2022).

Il *Global Burden of Disease project* ha stimato oltre 1.25 milioni di decessi dovuti a patologia epatica nel 2016 (2.3% della media globale). Ciò rappresenta un incremento significativo dal 1980 (Hydes T et al, 2019).

La cirrosi epatica coinvolge lo 0.3% della popolazione degli Stati Uniti d'America (USA) e ne rappresenta l'undicesima causa di morte (Kochanek et al, 2019).

In Italia rappresenta la settima causa di morte (Associazione Italiana Studio Fegato, 2007) con percentuali superiori ai decessi per patologie respiratorie e sovrapponibili a quelli per patologia metabolica.

Il Libro Bianco della Gastroenterologia Italiana ha riportato 21000 decessi all'anno per cirrosi epatica ed epatocarcinoma (White Paper of Italian Gastroenterology, 2014).

Con l'introduzione dei nuovi farmaci anti epatite C che consentono percentuali di guarigione superiori al 95% le prime due cause di cirrosi epatica e neoplasia primitiva epatica (*hepatocellular carcinoma* - HCC) sono quella alcolica e quella dismetabolica (Bourliere M et al, 2019; Ganne-Carriè et al, 2019) (**Tabella I**).

#### **Tabella I** – Eziologia dell'epatopatia

-Virale:

Epatite B

Epatite C

Epatite D (usualmente sovrapposta a Epatite B)

-Consumo Alcolico

-Sindrome Metabolica e cause genetiche:

Steatosi non alcolica

Emocromatosi

Malattia di Wilson

Deficit di alpha-1-antitripsina

Fibrosi cistica

Deficit lipasi acida lisosomiale

Colestasi intraepatica progressiva familiare

Tirosinemia tipi I

Patologia Tipo IV da accumulo di glicogeno

-Autoimmune:

Epatite Autoimmune

Colangite biliare primitiva

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

Colangite sclerosante primitiva

-Biliare:

Atresia biliare

Stenosi biliari

-*Vascolare:*

Sindrome di Budd-Chiari

Patologia veno-occlusiva

Epatopatia associata a malattia di Fontan

Cirrosi cardiaca

-*Farmacologica (uso prolungato):*

Metotrexate

Amiodarone

Metildopa

Vitamina A

Altro (?)

-*Criptogenetica (causa incerta)*

A livello internazionale il 40-55% dei decessi per cirrosi è correlato al consumo alcolico (CA) e al disturbo da uso di alcol (DUA) e le cause più frequenti di trapianto di fegato sono dovute a CA/DUA, sindrome metabolica (SM) e all'associazione HCV/CA/SM (Goldberg et al, 2017; Testino, 2022a).

Epatopatia alcol-correlata (ALD: *alcohol related liver disease*) e NAFLD sono sostanzialmente indistinguibili nelle loro manifestazioni istopatologiche e indipendentemente dalla presenza di NAFLD o ALD, la mortalità a breve e a lungo termine aumenta significativamente. Studi recenti hanno dimostrato che è soprattutto lo stadio della fibrosi, e non altri parametri istopatologici, che determina il futuro rischio di mortalità nei pazienti con EM (Kasper et al, 2021).

## 4.2 EM: Fibrogenesi

La fibrogenesi segue tipicamente un danno epatico di media-lunga data dovuto ad un insulto virologico (HBV e HCV), tossico/indotto da farmaci, metabolico, colestatico o autoimmune. La cirrosi è definita come uno stadio avanzato della fibrosi, caratterizzato dalla formazione di noduli rigenerativi del parenchima epatico che sono separati e incapsulati in setti fibrotici (Friedman and Pinzani, 2022).

La fibrogenesi, o la generazione di cicatrici, è un processo dinamico nella lesione cronica caratterizzato da un continuo accumulo di ECM (matrice extra cellulare) fibrillare associato alla contemporanea degradazione e rimodellamento della matrice.

Le cellule stellate (HSC) attivate sono gli effettori chiave della fibrogenesi attraverso una maggiore deposizione di ECM fibrillare e attraverso la liberazione di citochine, chemochine e altri mediatori che stabiliscono, insieme alle cellule infiammatorie, un ambiente profibrogenico che influisce negativamente sulla rigenerazione del parenchima epatico (Pellicoro et al, 2014; Krenkel et al, 2017). Sebbene le HSC siano la principale fonte di miofibroblasti nel fegato (Pinzani, 2022) altri tipi di cellule contribuiscono al pool di miofibroblasti fibrogenici nelle malattie epatiche croniche. In particolare, i miofibroblasti in sede portale si trovano intorno ai dotti biliari e generano

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

fibrosi biliare. Anche i miofibroblasti derivati dal midollo osseo sono stati implicati in misura molto minore nella fibrosi.

L'attivazione di HSC è stimolata da epatociti danneggiati e apoptotici attraverso diverse vie convergenti. Queste includono (1) l'interruzione della normale ECM dello spazio di Disse (spazio fra cellule endoteliali ed epatociti) come conseguenza del danno epatocitario e dell'infiltrazione infiammatoria; (2) rilascio di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e altri mediatori fibrogenici/proinfiammatori; e (3) reclutamento di cellule immunitarie, che a loro volta sostengono l'attivazione delle HSC (Seki et al, 2015; Friedman and Pinzani, 2022).

L'attenzione si è concentrata sul microambiente profibrotico del fegato, con crescente interesse per il ruolo delle cellule immunitarie e sottoinsiemi specifici di macrofagi che regolano la progressione o la regressione della fibrosi (Ju et al, 2016) e il ruolo del microbiota intestinale. Altri stimoli fibrogenici includono l'ipossia tissutale con l'instaurarsi di un ambiente proinfiammatorio anaerobico e l'influenza di modificazioni epigenetiche (Moran-Salvador E et al, 2017).

La fibrogenesi durante la lesione cronica aumenta la quantità, la composizione e la distribuzione dei diversi componenti dell'ECM. Nel fegato sano, l'ECM nello spazio di Disse è costituito principalmente da collagene IV e laminina. Durante la fibrosi progressiva, i collagene fibrillari, in particolare i collagene I e III, sostituiscono queste strutture simili alla membrana basale a bassa densità. I recenti studi sulla decellularizzazione del tessuto epatico umano normale e fibrotico hanno fornito informazioni sul "matrisoma" epatico sano e specifico per la malattia (cioè le proprietà biochimiche e biomeccaniche dell'ECM) e hanno chiarito la nostra comprensione di come le cellule interagiscano e rispondano al microambiente tissutale sano o patologico. In particolare, l'ambiente ECM specifico per la malattia influisce sia sulla differenziazione che sulla funzione degli epatociti e aiuta a spiegare i processi che promuovono la progressione alla cirrosi e lo sviluppo dell'HCC (Mazza et al, 2019).

Le LSEC hanno caratteristiche uniche tra cui la presenza di pori, o fenestrature, che in genere vengono estinti con l'accumulo di ECM subendoteliale, in un processo chiamato capillarizzazione. Le LSEC sono implicate nel mantenimento della quiescenza delle HSC, nel *crosstalk* cellulare e nel supporto della rigenerazione del fegato (Xie et al, 2012).

### 4.3 EM: Fibrogenesi ed Eziologia

Esistono distinti modelli di fibrosi che portano alla cirrosi legati all'eziologia sottostante (Pinzani et al, 2004). Ad esempio, la fibrosi biliare, risultante dalla doppia proliferazione dei dotti biliari reattivi e delle cellule simili ai miofibroblasti periduttali in corrispondenza dell'interfaccia portale-parenchimale, induce lo sviluppo di fibrosi in una direzione da spazio portale a spazio portale che genera setti porto-portali che circondano i noduli epatici, dove si conservano fino a fasi tardive la vena centrale e le sue connessioni con il tratto portale. Al contrario, nell'epatite virale cronica, il pattern di fibrosi (definito "postnecrotico") deriva da necrosi a ponte portale-centrali (vena), creando così setti portale-centrale caratterizzati da evidente neoangiogenesi, che porta ad uno squilibrio della connessione tra il sistema portale e la vena epatica. Questa disconnessione vascolare è alla base dell'ipertensione portale precoce osservata in questo tipo di evoluzione fibrogenica. La cosiddetta evoluzione fibrogena da centro a centro (vena) è tipicamente osservata nell'ostruzione del deflusso venoso (p. es., insufficienza cardiaca cronica) ed è caratterizzata dallo sviluppo di setti centro-centrali e "lobulazione inversa". Infine, la fibrosi pericellulare e perisinusoidale sono tipiche delle steatosi epatiche alcoliche e non alcoliche, in cui la deposizione di

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

matrice fibrillare si concentra attorno ai sinusoidi (capillarizzazione) e attorno a gruppi di epatociti (modello a filo di pollo). Questi diversi modelli di evoluzione fibrogenica sono correlati (1) alla localizzazione topografica del danno tissutale, (2) alla concentrazione relativa di fattori profibrogeni e (3) a meccanismi profibrogeni prevalenti. Inoltre, questi diversi modelli possono indicare la partecipazione di diversi effettori cellulari della fibrogenesi o almeno diversi sottotipi di cellule fibrogeniche (Carter et al, 2021).

La progressione dalla fibrosi epatica alla cirrosi è caratterizzata da importanti cambiamenti strutturali tra cui la capillarizzazione dei sinusoidi, la formazione di setti fibrosi che circondano le regioni del parenchima epatico e un'estesa neoangiogenesi con la formazione di shunt vascolari intraepatici tra il sistema portale e il sistema venoso epatico. Inoltre, l'entità della neoangiogenesi dipende dai diversi modelli di evoluzione fibrogenica, con la massima espressione nella forma postnecrotica a seguito di infezione cronica da HCV (**Tabella II**).

**Tabella II** - Diversi modelli di evoluzione fibrotica in diverse malattie croniche del fegato.

- a) Il pattern "postnecrotico" è tipico dell'epatite virale cronica ed è caratterizzato principalmente da evoluzione portocentrale con coinvolgimento precoce della vena centrolobulare. Anche l'arterializzazione sinusoidale e la neoangiogenesi sono tipiche di questo pattern.
- b) La fibrogenesi che ha origine nella zona lobulare 3 ("fibrosi pericentrale") è una caratteristica principale dell'epatite alcolica cronica e della NASH. Qui la caratteristica principale è la capillarizzazione delle sinusoidi nella zona 3 che diventa progressivamente panlobulare.
- c) La fibrosi biliare, una caratteristica chiave della colangite biliare primitiva e della colangite sclerosante primitiva, evolve principalmente da zona portale a zona portale con progressivo peggioramento della colestasi. CLV.

Sono stati identificati diversi polimorfismi genetici che favoriscono l'evoluzione della EM (Testino et al, 2018):

- modulano il metabolismo dell'alcol,
- controllano lo stress ossidativo,
- controllano i depositi lipidici,
- modulano la flogosi da endotossine,
- controllano i meccanismi della fibrogenesi.

Recentemente, inoltre, sono stati identificati polimorfismi genetici che aumentano il rischio di ALD e/o HCC: fattore di necrosi tumorale (TNF)-alfa, (PNPLA3, rs738409C> G, 1148M), MB0AT7 e TM6SF2 (Stickel and Hampe, 2011; Stickel et al, 2017).

#### 4.3.1 Consumo di Alcol e Fibrogenesi

La fibrosi epatica è un processo multifattoriale con diverse cause, tra cui congenite, metaboliche, infiammatorie e tossiche, responsabili della sua evoluzione e progressione. Il parenchima epatico è sostituito da tessuto fibrotico, noduli rigenerativi, con conseguente perdita della funzionalità epatica. In ogni caso, l'attivazione delle HSC è un passaggio cruciale nella patogenesi della fibrosi (Testino et al, 2018).

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	
<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>		

La via del metabolismo dell'etanolo, indotta durante il CA, coinvolge l'enzima citoplasmatico alcol deidrogenasi (ADH), responsabile dell'ossidazione dell'etanolo in acetaldeide. Quest'ultimo viene poi trasformato dall'aldeide deidrogenasi (ALDH) in acetato e avviene nei microsomi degli epatociti. L'enzima microsomiale etanolo ossidante (MEOS), che a sua volta è composto da diversi enzimi; con il citocromo P-450 gioca un ruolo primario e produce acetaldeide. Il sistema MEOS è particolarmente rilevante perché gli enzimi in questo complesso sono indotti dall'etanolo, con una conseguente accelerazione del metabolismo: questo fenomeno è chiamato induzione enzimatica, che si instaura dopo 1-2 settimane di consumo cronico giornaliero ed è alla base della tolleranza. L'attivazione regredisce progressivamente in caso di sospensione. Vanno citati altri due meccanismi del metabolismo dell'etanolo, anche se non attivati, ovvero la catalasi e l'attività non ossidativa.

Il metabolismo dell'etanolo altera il potenziale redox intra-mitochondriale attraverso la formazione di nicotinamide adenina dinucleotide (NADH). Lo stress ossidativo, causato dall'etanolo, altera la beta-ossidazione degli acidi grassi e l'attività del ciclo dell'acido tricarbossilico con la produzione di una grande quantità di acidi grassi liberi a livello degli epatociti, aumento della formazione di triacilglicerolo e un aumento della sintesi di lipoproteine a basso peso molecolare. Ciò porta allo sviluppo di steatosi in una percentuale rilevante di casi.

Lo spettro dei cambiamenti istologici nell'epatopatia alcol-correlata comprende steatosi, steatoepatite (in particolare infiammazione intralobulare), evoluzione fibrotica, cirrosi e carcinoma epatocellulare. Non sono necessariamente stadi distinti e possono essere presenti contemporaneamente nello stesso paziente. Soprattutto nelle fasi più avanzate possono essere presenti alterazioni istologiche significative come i corpi ialini di Mallory (aggregati di filamenti di cheratina intermedi), i megamitocondri e la fibrosi perivenulare e perisinusoidale con coinvolgimento dei tratti portali (Testino et al, 2018).

La steatosi epatica e gli insulti cronici comportano necrosi (steatonecrosi) con significativa infiltrazione linfocitaria: fenomeni apoptotici e l'attivazione delle cellule di Kupffer (KC) si verificano con rilascio di mediatori che stimolano i meccanismi di fibrogenesi a livello di HSC (steatoepatite-steatofibrosi). Le HSC proliferano, modificano il loro fenotipo ed esprimono l'actina del muscolo liscio alfa (alfa-SMA), con l'eccessiva produzione di proteine della matrice extracellulare. Queste cellule possono stimolare la proliferazione, la sintesi della matrice e il rilascio di retinoidi attraverso l'azione di alcune citochine (fattore di crescita trasformante [TGF]-beta, TNF-alfa, metalloproteinasi della matrice (MMP-9) e ROS). L'attivazione delle HSC può essere suddivisa in due fasi: iniziazione e perpetuazione. La prima fase è dominata dalla stimolazione paracrina, favorita da tutte le componenti cellulari presenti nel fegato: KC, epatociti (ruolo dell'acetaldeide per effetto paracrino), cellule delle vie biliari, leucociti e cellule endoteliali sinusoidali. Anche le HSC mantengono la stimolazione paracrina dopo l'autoattivazione attraverso il rilascio di TGF-beta. La stessa acetaldeide sovraregola il TGF. La seconda fase di "perpetuazione" coinvolge azioni sia paracrine che autocrine: citochine (TGF, fattore di crescita derivato dalle piastrine [PDGF], fattore di crescita dei fibroblasti [FGF], endotelina [ET]-1) svolgere un ruolo di primo piano durante questa fase (Crews et al, 2006).

Etanolo e acetaldeide alterano la permeabilità intestinale con conseguente incremento della endotossinemia.

Le cellule di Kupffer (KC) sono determinanti nella clearance dei lipopolisaccaridi (LPS). I LPS si legano alla proteina legante i LPS e le biomolecole prodotte possono avviare e perpetuare una risposta infiammatoria. LPS e DAMPs sono riconosciuti dal recettore toll-like-receptor-4 (TLR4), presente sui macrofagi e sulle KCs. Questo legame avviene con l'aiuto di due corecettori (CD14 e

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

MD2). Ne consegue il rilascio di citochine pro-infiammatorie (soprattutto TNF-alfa) (Singal et al, 2016; Zeng et al, 2016).

La cascata infiammatoria inizia attraverso la formazione del complesso infiammatorio, composto da pro-interleuchina (IL) beta e caspasi-1. Acetaldeide e i prodotti della perossidazione lipidica creano addotti con proteine e conseguente produzione di neo-antigeni per il sistema immunitario e provocano l'attivazione dei linfociti T e danno epatocellulare. Ci sono anche alterazioni nel sistema immunitario adattativo e può verificarsi anche l'induzione della paralisi immunitaria. Questi fattori inibiscono i recettori dei linfociti T, determinando una disfunzione fagocitica neutrofila, che a sua volta favorisce infezioni batteriche e insufficienza multiorgano.

Per quanto riguarda il ruolo delle citochine nella progressione dell'epatopatia alcol-correlata, è stato dimostrato che la progressione da steatosi/steatoepatite a steatofibrosi/cirrosi è caratterizzata da una prima fase dominata da citochine correlate ai CD4 (T helper 1) (citochine proinfiammatorie: es. TNF-alfa, IL12) e una seconda fase prolungata che coinvolge le citochine antinfiammatorie T helper 2 (es. TGF-beta, IL13), che favoriscono i processi di riparazione insieme alla stimolazione della fibrogenesi: il passaggio da una fase all'altra è determinata da una riduzione della produzione di IL12 (Crews, 2006). I monociti periferici rilasciano maggiori quantità di citochine pro-infiammatorie durante gli stadi dell'epatopatia alcolica cronica senza cirrosi; nelle fasi più avanzate, invece, predomina il rilascio di fattori antinfiammatori (con stimolazione della fibrogenesi), che avviene anche in caso di astensione.

A livello intraepatico, invece, l'alterazione di circa 210 geni profibrotici (sotto o sovraespressi) stimola la progressione della fibrosi. Questa evoluzione è accompagnata da un aumento dei marcatori di fibrosi: ad esempio l'acido ialuronico, l'inibitore tissutale delle metalloproteinasi (TIMP-1), e il propeptide N-terminale del collagene di tipo III (PIIINP) (Lieber, 2008; Testino, 2008).

L'inizio della fibrosi alcolica correlata avviene principalmente a livello perivenulare: per questo motivo, l'insorgenza di complicanze legate all'ipertensione portale può verificarsi senza un quadro chiaro della cirrosi epatica, condizione che può essere risolta con l'astensione (Testino, 2008).

Non esiste un dosaggio sicuro per l'insorgenza della steatosi, sebbene sia presente in oltre il 90% dei soggetti che ne consumano più di 60 g/die. L'inizio della regressione è possibile dopo 4-6 settimane di astensione.

La fibrosi perivenulare e il deposito di fibronectina sono presenti in circa il 60% dei soggetti che consumano più di 40 g/die per circa 25 anni. Dal 20 al 40% dei casi di steatosi si svilupperà in steatoepatite e dall'8 al 20% direttamente in cirrosi epatica. Circa il 20-40% dei casi di steatoepatite evolverà in cirrosi e dal 4 al 5% in HCC. Questa cascata di eventi si verifica tra i 5 ei 40 anni. La variabilità temporale può essere determinata dal *background* genetico dei soggetti (soprattutto polimorfismi genetici legati al metabolismo dell'etanolo, acetaldeide o prodotti lipidici-ossidanti o ROS e dalla presenza di fattori di rischio o comorbidità associati (altre epatopatie, fumo, malnutrizione, alimentazione non equilibrata, disordini metabolici, malattie metaboliche).

La steatoepatite (SE) dovrebbe essere considerata "lo stadio limitante": può essere risolta attraverso l'astinenza, anche se per alcuni pazienti, una volta che questa situazione si è sviluppata, non può essere sostanzialmente modificata, con conseguente rischio di una significativa evoluzione fibrotica (dal 5 al 15% dei casi ).

La cascata di eventi che caratterizza l'ALD è sovrapponibile a quella che si verifica in presenza di SM/T2DM.

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	
<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>		

#### 4.3.2 Binge drinking e fibrosi

*Binge drinking* (BD) significa consumare elevate quantità di etanolo in circa due ore (4 UA per la donna e 5 UA per l'uomo). Il BD induce livelli portali significativamente aumentati di endotossine ed un aumento dei livelli di ossido nitrico (NO), un fattore chiave nella regolazione della pressione portale.

Dopo un episodio di BD, si verifica una significativa diminuzione dei livelli basali di glutazione (fino al 60%). In particolare, i livelli di glutazione mitocondriale si riducono a seguito di un aumento significativo dello stress ossidativo. Sono stati riportati il rilascio di citocromi e l'espressione di Fas L. Questo induce apoptosi epatica attraverso la via di attivazione della caspasi-3. In particolare, il settore endoteliale sinusoidale viene distrutto con la comparsa di danno parenchimale ischemico e formazione di PAMPs (*pathogen associated molecular patterns*).

Dopo ogni episodio di BD, la sintesi del DNA mitocondriale aumenta, ma dopo episodi ripetuti questo fenomeno viene inibito. Dopo il quarto episodio di BD, i mitocondri mostrano alterazioni ultrastrutturali con gravi danni all'apparato respiratorio mitocondriale. A questo punto, i meccanismi della fibrogenesi sono organizzati. Aberg et al. (2017) hanno mostrato una correlazione significativa tra il numero di episodi di BD all'anno e il rischio di sviluppare una fibrosi avanzata, nonché una cirrosi scompensata (Aberg et al, 2017). L'associazione di episodi settimanali di BD con la SM aumenta significativamente il rischio di sviluppare quadri di fibrosi avanzata.

#### 4.3.3 Interazione ALD/NASH/HCV

Alcool e HCV svolgono un'azione sinergica nell'indurre stress ossidativo. Nei pazienti con epatite HCV, un consumo moderato di alcol aumenta di tre volte lo stress ossidativo e, in caso di consumo intenso, l'aumento varia da 13 a 24 volte (Rigamonti et al, 2003).

L'azione additiva o sinergica tra i due fattori eziologici è regolata principalmente da tre aspetti: l'aspetto immunitario, l'epatocarcinogenesi e la replicazione virale. Mas et al. (2010) hanno rilevato che l'interazione alcol/HCV porta a una sottoregolazione di diversi geni coinvolti nell'attività immunitaria e, come nel corso del consumo acuto, si verifica di conseguenza una profonda soppressione del sistema immunitario.

Il riconoscimento dell'HCV da parte delle cellule dell'immunità innata come macrofagi e monociti provoca il rilascio di citochine infiammatorie e la produzione di interferone (IFN) di tipo I. Questo riconoscimento da parte delle cellule dendritiche (DC) e la successiva presentazione ai linfociti T si traduce in una robusta risposta immunitaria con clearance virale. In caso di risoluzione del processo infiammatorio, le DC attivano fortemente i CD4, mentre nei casi di cronicità le funzioni delle DC si riducono (Testino et al, 2018).

L'etanolo aumenta la risposta infiammatoria e riduce la sintesi di IFN di tipo I. L'HCV-RNA è riconosciuto dai recettori di riconoscimento del pattern (PRR): questo induce il rilascio di citochine e IFN (tipo I, alfa e beta, tipo II, gamma e tipo III, lambda). La proteina *core* dell'HCV e i LPS agiscono sui TLR4 con la sintesi del fattore nucleare kB (NFkB) e una successiva produzione di citochine proinfiammatorie. La *core protein* e la proteina NS3 riconoscono i TLR2 con l'attivazione della cascata pro-infiammatoria. È stato osservato un aumento dell'infiltrazione dei linfociti T e dell'attività innata delle cellule immunitarie. È stato anche descritto un aumento dell'afflusso di macrofagi e monociti dal sangue al tessuto (Szabo et al, 2015; Imran et al, 2012).

È importante sottolineare che l'HCV e l'etanolo influenzano l'attività proteasomica (PA). Quest'ultima è un'attività enzimatica multicatalitica che degrada circa l'80% delle proteine

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

intracellulari e, inoltre, produce peptidi per la presentazione dell'antigene MHC di classe I-ristretto. HCV ed etanolo inibiscono la PA attraverso l'induzione dello stress ossidativo. Ciò si traduce in una disfunzione del sistema immunitario e la capacità dei linfociti T citotossici di riconoscere gli epatociti infetti è ridotta.

Durante l'infezione da HCV, le cellule *natural killer* (NK) vengono attivate rapidamente, favorendo una risposta rapida. Tuttavia, l'HCV può interferire con la produzione di IFN gamma da parte delle cellule NK. Inoltre, l'etanolo interferisce con le cellule NK attraverso numerosi meccanismi: induce apoptosi nella milza, aumenta le beta-endorfine con riduzione della funzione, riduce le molecole di attivazione, riduce il rilascio dal midollo, aumenta il corticosterone (riduzione dell'attività NK e aumento della replicazione dell'HCV) e inibisce l'attività antifibrotica delle cellule NK. Inoltre, l'HCV e l'etanolo possono ridurre la capacità delle DC mieloidi di presentare completamente l'antigene e attivare le cellule T. L'associazione dell'HCV con l'etanolo aumenta lo stress ossidativo (danno mitocondriale e rilascio di calcio) favorendo un'alterazione del rapporto iperproliferazione/apoptosi (Hou et al, 2013). Sebbene Anand e Thornby (2005) in una meta-analisi, non abbiano trovato una correlazione tra etanolo e replicazione dell'HCV, numerosi studi hanno riportato una correlazione, anche con basse dosi di alcol, attraverso diversi meccanismi: rilascio di HCV-RNA da epatociti danneggiati, stimolazione diretta da etanolo o suoi metaboliti, aumento e attivazione della trascrizione di NFkB, sovraregolazione dell'espressione della ciclossigenasi (COX)-2, modulazione dell'immunità acquisita e innata, espressione del gene angiopoietina-simile-3, aumento di GW81244, diminuzione della espressione di ciclina G1, alterazione del metabolismo lipidico intracellulare in associazione con un'alterazione del rapporto NADH / NAD (+) e attraverso la generazione di stress ossidativo tramite Cyp2e1. D'altra parte, le meta-analisi potrebbero essere soggette a diverse critiche per spiegare queste discrepanze. A sostegno dell'ipotesi di un'associazione, è stata segnalata una diminuzione dei livelli sierici di HCV-RNA in concomitanza con una riduzione del consumo di alcol ( Fagoonee et al, 2017).

È stata segnalata la funzione della proteina da shock termico 90 (HSP90) e del micro-RNA (miRNA) nell'ALD. L'HSP90 è una "proteina chaperone". Svolge un ruolo importante nella modulazione della degradazione delle proteine. La sua trascrizione è indotta da condizioni stressanti. Promuove la patogenesi virale e controlla i meccanismi di trascrizione, la neovascolarizzazione e l'epatocarcinogenesi indotta da virus (Testro et al, 2010).

Nei casi di ALD, viene alterata l'attività della HSP90 nella scissione e nell'attivazione delle proteine HCV NS3 e NS2. Per quanto riguarda i miRNA, ad esempio, è stato dimostrato che l'alcol aumenta il miRNA-122 nelle cellule dell'epatoma. Attraverso questo meccanismo, induce replicazione virale che è modulata legando il miRNA-122 con l'HCV 5'-UTR ( Jopling et al, 2005).

Inoltre, la regolazione del miRNA-122 da parte dell'HCV è aumentata dal complesso di silenziamento indotto dall'RNA (RISC): molecole del complesso Argonate-2 (AGO 2) (Chang et al, 2004).

A livello sperimentale, è stata dimostrata una correlazione tra i livelli di miRNA-122 e l'entità del danno cellulare e i livelli di transaminasi (ALT) (Testino et al, 2018).

In ambito clinico, i pazienti con DUA e HCV sono ricoverati in ospedale più frequentemente. Inoltre, hanno una maggiore possibilità di un precoce deterioramento rispetto a quelli con solo HCV. Le loro degenze ospedaliere aumentano del 24% e durante il ricovero la possibilità di decesso raddoppia.

Come accennato in precedenza, numerosi studi hanno rivelato che l'uso di alcol accelera la cascata di eventi che, nel corso dell'epatopatia HCV-correlata, conduce alla cirrosi.

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

Alcuni Autori hanno dimostrato che l'associazione tra HCV e alcol favorisce lo sviluppo della fibrosi indipendentemente dal dosaggio utilizzato, mentre altri hanno riscontrato che anche con una dose giornaliera inferiore a 50 g/die si ha un aumento significativo di alcuni prodotti di stress ossidativo. Stroffolini et al. (2010) (Stroffolini et al, 2010) hanno riferito che 3 UA/die sono un importante fattore di rischio nell'evoluzione fibrotica nei pazienti con HCV. L'importanza del consumo di alcol nella progressione dell'HCV è stata ampiamente dimostrata con l'evidenza che piccole dosi giornaliere di etanolo accelerano l'evoluzione fibrotica.

Il costante fenomeno di necrosi e rigenerazione epatocellulare indotto dall'alcol e/o HCV e SM favorisce lo sviluppo dell'HCC. Dosi moderate di alcol sono sufficienti per l'insorgenza dell'HCC durante il decorso dell'HCV, sebbene la correlazione più alta sia stata trovata tra 50 e 80 g/die. L'associazione con HCV o virus dell'epatite B (HBV) determina un odds ratio (OR) di 53.9.58 Il periodo medio richiesto per lo sviluppo di HCC è ridotto nei pazienti a doppia eziologia. È stato dimostrato un periodo medio di 26 +/- 6 anni nei pazienti con infezione da HCV e un consumo di alcol inferiore a 46 g/die, rispetto a 31 +/- 9 anni nei pazienti che consumano la stessa quantità di alcol, ma senza HCV (Noda et al, 1996).

#### 4.4 Reversibilità

Rispetto alle lesioni croniche in altri organi, la progressione della fibrosi nel fegato è generalmente lenta. Questa progressione più lenta probabilmente riflette la notevole capacità rigenerativa del fegato e può anche spiegare il drammatico miglioramento della fibrosi osservato quando la causa viene rimossa. Tuttavia, i meccanismi sottostanti che collegano la fibrosi e la rigenerazione sono scarsi. Da un punto di vista pratico, documentare la regressione della fibrosi, definita come una riduzione del contenuto di ECM, è più critico nei pazienti con cirrosi.

È stato descritto un elenco crescente di proteasi che degradano i costituenti della fibrosi e le loro fonti cellulari, delineando modelli di degradazione della matrice nel fegato in cui sia le HSC che i macrofagi epatici sono implicati come fonti di metalloproteinasi della matrice (MMP). L'attività di questi enzimi è ulteriormente regolata dalle concentrazioni relative di molecole inibitorie note come inibitori tissutali delle metalloproteinasi (TIMP) (Friedman and Pinzani, 2022). Uno studio chiave ha identificato i macrofagi come fonte di proteasi della matrice.

Complessivamente, ci sono prove della produzione di proteasi da parte di più tipi di cellule nel fegato, inclusi macrofagi, neutrofili, cellule dendritiche, endotelio sinusoidale, epitelio biliare e cellule progenitrici (Friedman and Pinzani, 2022).

##### 4.4.1 Astensione dall'alcol e regressione isto-clinica

L'astensione totale porta chiaramente alla totale regressione di alcune condizioni patologiche o costituisce un importante contenimento nei casi di problemi avanzati (Bataller et al, 2005), ma una significativa riduzione del CA è correlata anche a importanti miglioramenti clinici. È noto che la steatosi può regredire completamente e la SE può regredire in circa l'85% dei casi.

L'astensione nei casi di cirrosi compensata determina sopravvivenza a 5 anni nel 90% dei pazienti, in corso di cirrosi scompensata nel 50%, altrimenti è inferiore al 30% (Testino et al, 2018).

Pessione et al. (2003) hanno rilevato, attraverso un'analisi multivariata, che l'astensione completa ha comportato un aumento del tasso di sopravvivenza nei pazienti con classe Child A e B (RR corretto = 5.6, p = 0,002), ma anche nei pazienti con classe Child C (RR corretto = 4.8, p = 0.04). Verrill et al. (2009) hanno dimostrato che l'astensione un mese dopo la diagnosi di cirrosi può essere il fattore

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<i>Direzione Sanitaria</i> <i>Direzione Socio Sanitaria</i>	

predittivo più importante dell'astinenza a 7 anni (circa il 72% in caso di astensione completa) (Verrill et al, 2009).

Per quanto riguarda l'HCC, è stato dimostrato che la completa astensione porta a una significativa diminuzione della crescita dei noduli (Testino et al, 2014).

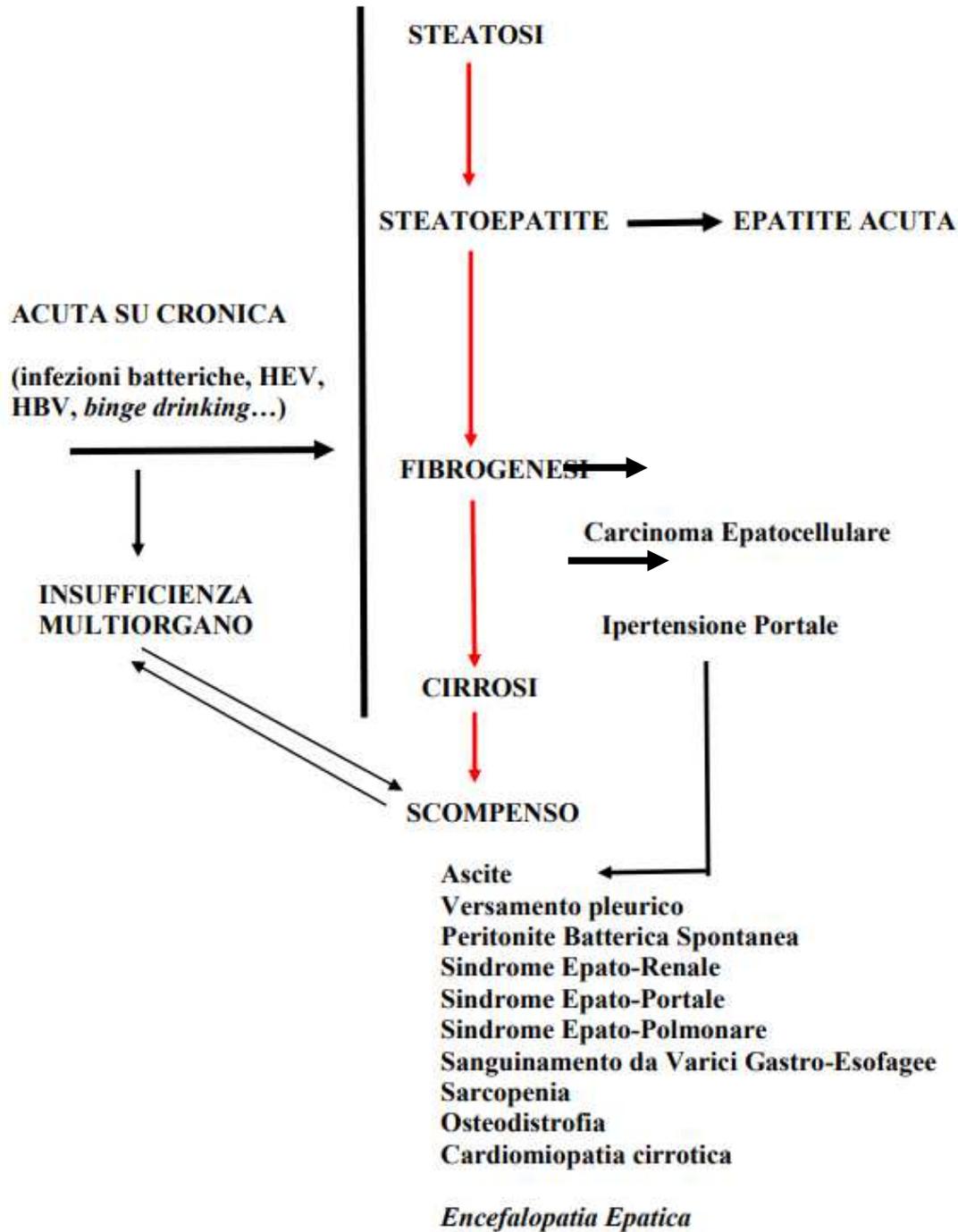
Inoltre, una significativa diminuzione del consumo di alcol comporta una significativa riduzione della morbilità e della mortalità. Altresì è stato dimostrato che, per i soggetti che consumano più di 10 g/die di etanolo, qualsiasi riduzione del consumo di alcol è correlata ad una diminuzione del consumo di mortalità alcol-correlata (Rehm et al, 2011).

## 4.5 Evoluzione

La cascata di eventi che caratterizza la storia naturale dell'epatopatia cronica è rappresentata nella **Figura I**. Il passaggio da un quadro all'altro (che comunque possono essere presenti contemporaneamente) e l'accelerazione del percorso sono influenzati dalla presenza di altri eventuali fattori eziologici, di patologie croniche associate e da polimorfismi genetici in parte ormai ben definiti (Anstee et al, 2016).

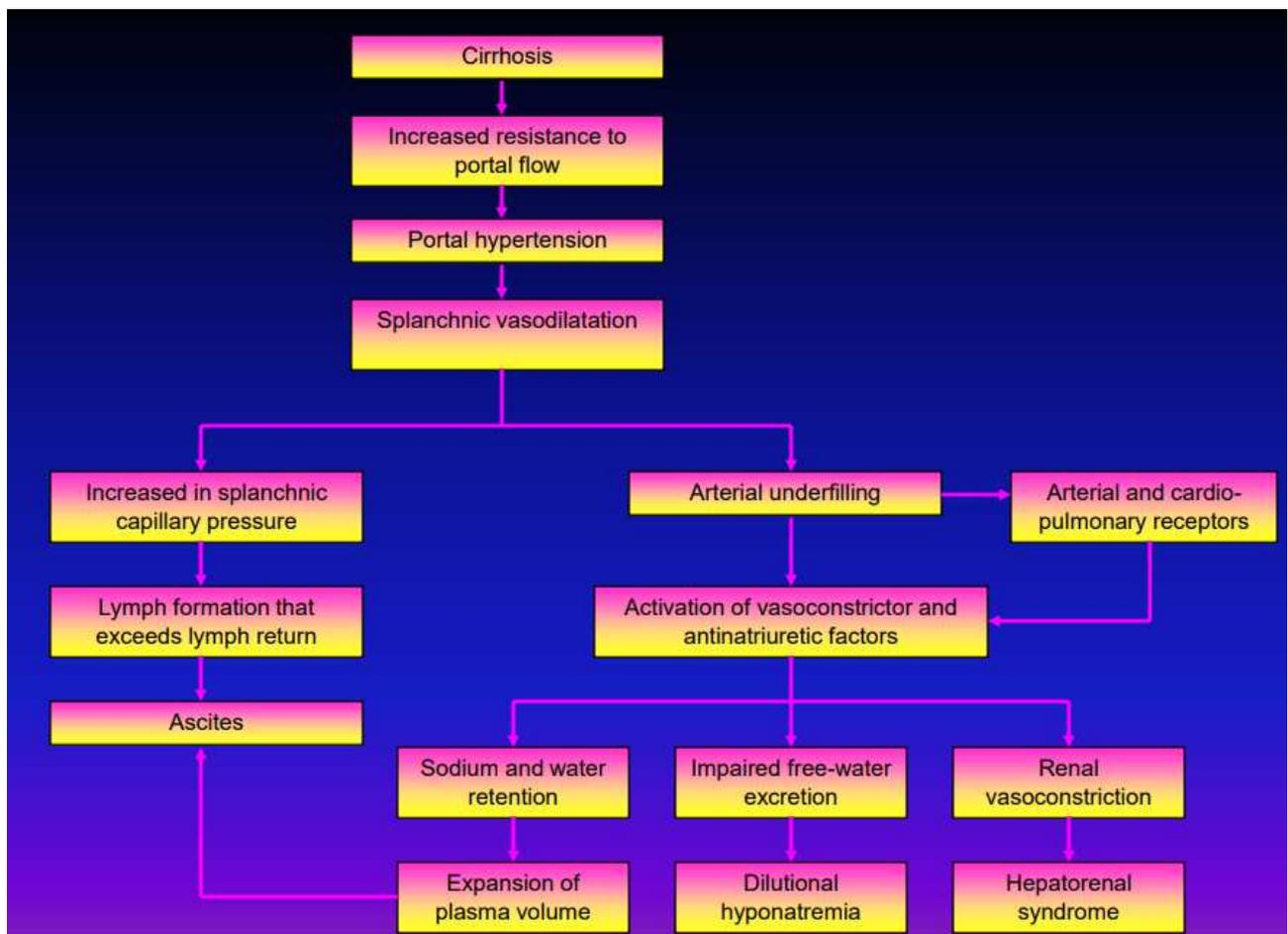
	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	
<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>		

Figura I – Cascata di eventi in corso di epatopatia cronica



Le conseguenze dell'ipertensione portale e le complicanze della cirrosi epatica scompensata sono rappresentate nelle **Figure I e II** (Testino et al, 2003; Gines et al, 2021).

**Figura II** – Ipertensione Portale e sue conseguenze (da Testino et al, 2003; da Gines et al, 2021)



Per lo studio laboratoristico si rimanda al PDTA della Regione Piemonte, al PDTA della Regione Abruzzo e al paragrafo TOT del presente PDTA.

Le forme di stadiazione più comuni in corso di cirrosi sono quella di Child-Pugh (**Tabella III**) e il *Model for End Stage Liver Disease* (MELD) (**Figura III**).

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

**Tabella III** – Classificazione di Child-Pugh

	1 punto	2 punti	3 punti
Ascite	assente	lieve	moderata/severa
Bilirubina mg/dl	<2	2-3	>3
Albumina g/dl	>3.5	2.8-3.5	<2.8
INR	<1.7	1.8-2.3	>2.3
Encefalopatia	assente	Grado 1-2	Grado 3-4

I pazienti in classe A (5-6) hanno una stima di sopravvivenza a 1 anno del 100%, quelli in classe B (7-9) dell'80% e quelli in classe C (10-15) del 45%. Queste stime riguardano i pazienti con classe di Child non modificata dai trattamenti.

Lo score di MELD fornisce invece informazioni sulla mortalità per cirrosi epatica ed è usato per assegnare ai pazienti il grado di priorità nelle liste per trapianto (**Figura IV – Tabella IV**).

**Figura III** – Calcolo MELD – Attualmente viene utilizzato il calcolo del MELD corretto con il valore di sodio (MELD-Na) (vedere Brown et al, 2021)

$$\text{MELD} = 9,6 \times \log e (\text{creatinina}) + 3,8 \times \log e (\text{bilirubina}) + 11,2 \times \log e (\text{rapporto normalizzato internazionale}) + 6,4$$

**Tabella IV** – MELD e probabilità di decesso a tre mesi

MELD SCORE	Percentuale Mortalità a tre mesi
>40	100%
30-39	83%
20-29	76%
10-19	27%
<10	4%

Pazienti con Child-Pugh B e MELD > 15 necessitano di studio e di discussione con team trapiantologico per eventuale inserimento in lista per TF.

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<i>Direzione Sanitaria</i> <i>Direzione Socio Sanitaria</i>	

#### 4.6 Malnutrizione/Sarcopenia (EASL, 2018 e 2019).

La malnutrizione è spesso presente nei pazienti con cirrosi epatica: si verifica nel 20-50% dei casi. Mentre la malnutrizione può essere meno evidente nei pazienti con cirrosi compensata (20%), è facilmente riconoscibile in quelli con cirrosi scompensata ed EE (50%).

La malnutrizione e la perdita di massa muscolare (sarcopenia), che è utilizzata come equivalente della malnutrizione grave, sono associate a un tasso più elevato di complicanze come la suscettibilità alle infezioni, EE e ascite, oltre ad essere predittori indipendenti di una minore sopravvivenza nella cirrosi (Gunsar et al, 2006; Montano-Loza et al, 2017) e nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato. Alla luce di queste osservazioni, la malnutrizione e la sarcopenia dovrebbero essere riconosciute come complicanze della cirrosi, che a loro volta peggiorano la prognosi dei pazienti cirrotici.

Nei pazienti cirrotici si osservano sempre più spesso sovrappeso o obesità a causa del numero crescente di casi correlati alla SM e alla steatoepatite non alcolica (NASH). In questi pazienti può verificarsi anche una deplezione della massa muscolare, ma a causa della coesistenza di sovrappeso/obesità, la sarcopenia potrebbe essere trascurata.

La massa muscolare scheletrica è il più grande deposito di proteine nel corpo. Un equilibrio tra la sintesi e la lisi delle proteine del muscolo scheletrico è responsabile dell'omeostasi proteica (o proteostasi) che mantiene la massa muscolare scheletrica (Rennie and Tipton, 2000; Dasarthy et al, 2017). In passato, gli studi sul turnover proteico dell'intero corpo hanno prodotto risultati contrastanti con sintesi proteica inalterata, aumentata o diminuita. La massa muscolare scheletrica dipende da una serie di fattori fisiologici tra cui età, sesso ed etnia. La malattia epatica colestatica e alcolica portano ad una riduzione muscolare più grave indipendentemente dalla gravità della malattia epatica sottostante. L'aumento dell'ammoniaca nel muscolo scheletrico, la riduzione del testosterone e dell'ormone della crescita, l'endotossemia e la diminuzione dell'assunzione di nutrienti nella dieta contribuiscono alla sarcopenia (Sinclair et al, 2016; Chen and Dunn, 2016). Inoltre, è stato riportato che le perturbazioni degli amminoacidi, in particolare la riduzione dell'amminoacido a catena ramificata, l-leucina e la conseguente sintesi proteica globale alterata, contribuiscono ulteriormente alla sarcopenia (Tsien et al, 2015).

Per comprendere meglio come correggere il progressivo esaurimento della massa muscolare nei pazienti cirrotici, sono stati recentemente studiati i meccanismi molecolari dell'atrofia muscolare. Le vie molecolari che regolano la massa muscolare scheletrica includono la miostatina, un membro della superfamiglia del TGF $\beta$  che inibisce la sintesi proteica e potenzialmente aumenta la proteolisi. Dati su modelli animali, umani e sistemi cellulari hanno costantemente dimostrato che l'espressione della miostatina è aumentata nella cirrosi (Holecek, 2017). Oltre alla ridotta sintesi proteica, la proteolisi è necessaria anche per la perdita di massa muscolare (Dasarthy and Merli, 2016). Attualmente si ritiene che la via del proteasoma, dell'ubiquitina e l'autofagia siano i meccanismi dominanti della proteolisi del muscolo scheletrico.

#### 4.7 Osteodistrofia epatica

L' "osteodistrofia epatica", comprese l'osteoporosi e l'osteomalacia, è stata usata per anni per descrivere la malattia ossea di pazienti con danno epatico. L'osteoporosi, caratterizzata da perdita di massa e qualità ossea che porta a fratture, l'osteomalacia derivante da una scarsa mineralizzazione ossea è rara e presente solo quando associata a carenza persistente di vitamina D in soggetti con

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	
<i>Direzione Sanitaria</i> <i>Direzione Socio Sanitaria</i>		

colestasi grave e di lunga durata e malassorbimento intestinale. Fattori nutrizionali, ormonali, metabolici, genetici e infiammatori giocano un ruolo significativo nella patogenesi dell'osteoporosi nei pazienti con malattia epatica cronica, principalmente a causa della ridotta formazione ossea.

Circa il 30% dei pazienti ha l'osteoporosi, con una maggiore prevalenza nei pazienti con colestasi tra cui colangite biliare primitiva (PBC) e colangite sclerosante primitiva (EASL 2018 e 2019). Nei pazienti eleggibili per il trapianto di fegato la prevalenza dell'osteoporosi è del 30% (EASL 2018 e 2019; Monegal et al, 2013). Le fratture vertebrali sono associate a osteoporosi e osteopenia con un T-score inferiore a -1,5 nei pazienti con PBC e colangite sclerosante primitiva (Guanabens et al, 2010). I pazienti con un T-score inferiore a -1,5 hanno un alto rischio di fratture dell'anca e vertebrali, supportando questo T-score come guida pratica per iniziare una terapia specifica.

L'osteoporosi è frequentemente osservata nei pazienti trapiantati, ed è associata a un'elevata incidenza di fratture (dal 25 al 35%) entro il primo anno dopo il trapianto di fegato (Leidig-Bruckner et al, 2001).

#### 4.8 Diagnosi di epatopatia cronica e diagnosi differenziale

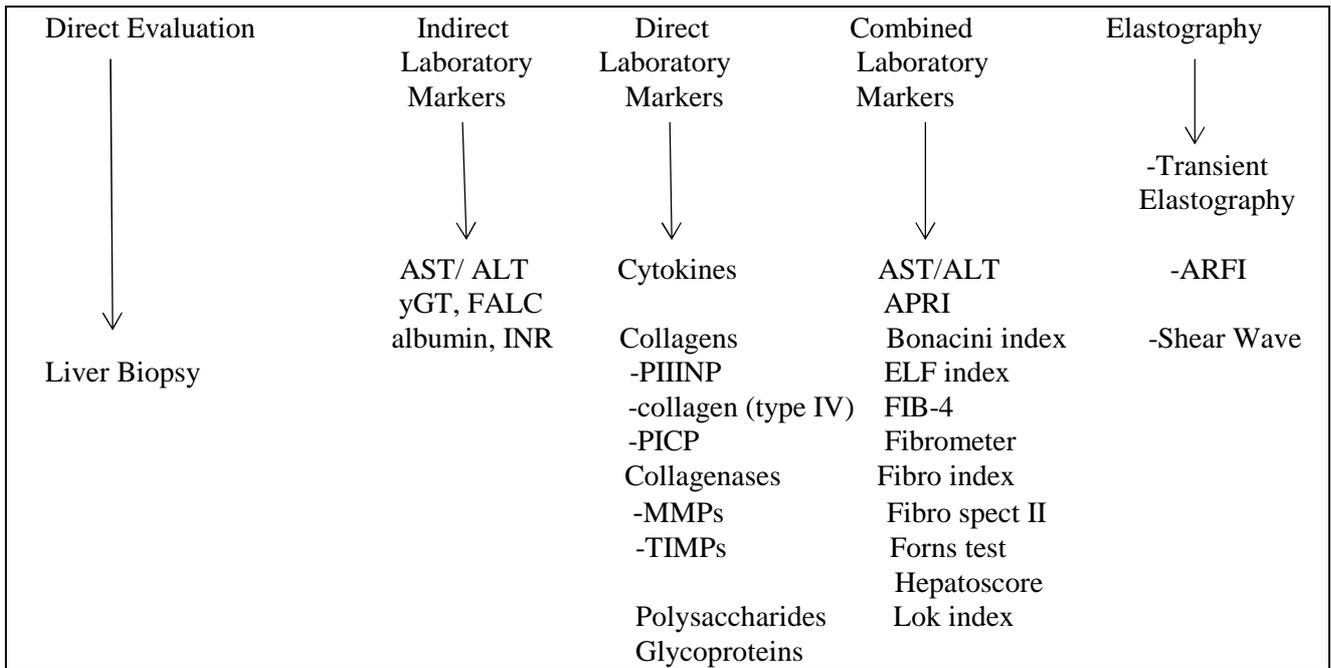
Vedere paragrafo 11.1 MMG e i PDTA della Regione Piemonte e della Regione Abruzzo.

#### 4.9 Diagnosi di Fibrosi Epatica

Come indicato nella **Figura IV** esistono metodi invasivi e non invasivi per diagnosticare e stadiare la fibrosi epatica. I vantaggi e gli svantaggi dei principali tests sono riportati nella **Tabella V**.

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	
<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>		

**Figure IV** – Evaluation of liver fibrosis (ARFI: acoustic radiation force impulse elastography) (da Testino et al, 2018a)



	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

**Tabella V** - Vantaggi e svantaggi dei principali test non invasivi utilizzati per diagnosticare e stadiare la fibrosi epatica.

	Marcatori sierici		Elastografia transitoria	pSWE	2D-SWE	MRE
Vantaggi	<u>Non brevettato</u>	<u>Brevettato</u>				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Buona riproducibilità</li> <li>Alta applicabilità (95%)</li> <li>Nessun costo e ampia disponibilità</li> <li>Ben convalidato</li> <li>Può essere eseguito in ambulatorio</li> <li>Il valore prognostico di alcuni è stato convalidato per alcune eziologie di malattia epatica cronica a livello di popolazione</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Buona riproducibilità</li> <li>Alta applicabilità (95%)</li> <li>Ben convalidato</li> <li>Può essere eseguito in ambulatorio</li> <li>Il valore prognostico di alcuni è stato convalidato per alcune eziologie di malattie epatiche croniche</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tecnica utilizzata e validata</li> <li>Punto di cura (al posto letto; rapido, facile da imparare)</li> <li>Criteri di qualità ben definiti</li> <li>Buona riproducibilità</li> <li>Alte prestazioni per la cirrosi (AUROC &gt;0,9)</li> <li>Valore prognostico nella cirrosi compensata ben validato</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Più può essere eseguito in combinazione con l'ecografia</li> <li>regolare se il dispositivo è dotato di un software adeguato</li> <li>ROI inferiore a TE e posizione scelta dall'operatore</li> <li>Applicabilità superiore a TE (ascite e obesità)</li> <li>Prestazioni equivalenti a quelle di TE per fibrosi avanzata e cirrosi</li> <li>Valore prognostico nella cirrosi</li> <li>Elevata applicabilità per la misurazione della rigidità della milza</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Può essere eseguito in combinazione con l'ecografia</li> <li>regolare se il dispositivo è dotato di un software adeguato</li> <li>Ampio ROI che può essere regolato in termini di dimensioni e posizione scelta dell'operatore</li> <li>Misura la rigidità del fegato in tempo reale</li> <li>Buona applicabilità</li> <li>Alte prestazioni per la diagnosi di fibrosi e cirrosi significative</li> <li>Valore prognostico nella cirrosi compensata</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Può essere implementato su una normale macchina per risonanza magnetica</li> <li>Esame di tutto il fegato</li> <li>Applicabilità superiore a TE (ascite e obesità)</li> <li>Alte prestazioni per la fase precoce della fibrosi e per la diagnosi di cirrosi</li> </ul>
Svantaggi						
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Non specifico per il fegato</li> <li>Prestazioni non buone come TE e marcatori sierici brevettati</li> <li>Risultati falsi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Costo</li> <li>Non specifico per il fegato</li> <li>Prestazioni non buone come TE per la cirrosi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Richiede un dispositivo dedicato</li> <li>Il ROI non può essere scelto</li> <li>Applicabilità (&gt;95%) inferiore</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>un Falso positivo in caso di epatite acuta, colestasi extraepatica, congestione epatica, assunzione di cibo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Falso positivo in caso di epatite acuta, colestasi extraepatica, congestione epatica, assunzione di cibo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Non applicabile in caso di sovraccarico di ferro</li> <li>Richiede una struttura per la risonanza</li> </ul>

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

Marcatori sierici	Elastografia transitoria	pSWE	2D-SWE	MRE
positivi con FIB-4 e NFS in caso di età >65 anni	Risultati falsi positivi in caso di condizioni infiammatorie extraepatiche, malattie profibrotiche, extraepatiche e altro (es. emolisi, sindrome di Gilbert)	al biomarcatore sierico: (obesità, ascite, esperienza dell'operatore)	eccessiva di alcol	di alcol
		Falso positivo in caso di epatite acuta, colestasi extraepatica, congestione epatica, assunzione di cibo e assunzione eccessiva di alcol		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Richiede tempo</li> <li>• Costoso</li> <li>• Nessun dato chiaro sul valore prognostico</li> </ul>

2D-SWE, elastografia a onde di taglio bidimensionali; FIB-4, fibrosi-4; MRE, elastografia a risonanza magnetica; MRI, risonanza magnetica; punteggio della fibrosi NFS, NAFLD; pSWE, elastografia a onde di taglio; ROI, regione di interesse; TE, elastografia transitoria.

La selezione di un test non invasivo in particolari pazienti dovrebbe essere conforme alle indicazioni e ai limiti noti di tali test (ad esempio evitare FibroTest™ nei pazienti con Gilbert o TE nei pazienti con insufficienza cardiaca). È pertanto consigliabile che gli epatologi siano coinvolti e consultati quando le NIT e i percorsi sono progettati e implementati in popolazioni a rischio al di fuori delle cure secondarie (EASL, 2021).

In alcuni contesti sanitari evoluti potrebbe essere proposto l'uso di tests non invasivi nelle cure primarie (vedere diagramma A).

## 4.10 Identificazione precoce della Fibrosi

### 4.10.1 Alcol Indotta

La fibrosi è il fattore predittivo più significativo sia della prognosi che della sopravvivenza a lungo termine. La sua identificazione aiuta a promuovere la riduzione del consumo di alcol (Testino et al, 2018).

La biopsia epatica rappresenta certamente il *gold standard* per diagnosticare e stadiare la fibrosi. I principali limiti della biopsia epatica sono la sua invasività e la sua ridotta rappresentazione del quadro istologico (1:50000). Il rischio correlato per la biopsia epatica varia dal dolore (84%) ed emorragia (0,5%) al danno del sistema biliare con una mortalità di circa lo 0,01%. Va ricordato che spesso esistono limitazioni tecniche legate alla quantità di materiale raccolto. È noto che si possono ottenere risultati soddisfacenti con una larghezza del pezzo di almeno 20 mm con 11 spazi portalari. A questa limitazione si deve aggiungere la variabilità interosservatore (Horvath et al, 2017) e un errore di campionamento di circa il 30% (Hadefti et al, 2020).

Per queste ragioni sono state introdotte metodiche di laboratorio non invasive che utilizzano marcatori diretti, che riflettono il turnover della matrice extracellulare, e marcatori indiretti, che riflettono alterazioni della funzione epatica (**Figura IV**). Tuttavia, l'accuratezza di questi marcatori indiretti è estremamente variabile e non consente di distinguere il grado di fibrosi epatica.

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

Nell'ultimo decennio sono state sviluppate tecniche strumentali come l'elastografia, che misura il LS (*liver stiffness*), parametro direttamente correlato alla fibrosi epatica. L'elastografia è attualmente uno strumento facilmente utilizzabile nei centri accreditati. La variante più studiata è l'elastografia transitoria (TE, *transient elastography*). Tuttavia, sono identificabili diversi fattori confondenti nella valutazione dei risultati: infiammazione-congestione, consumo attivo di alcol, obesità, colestasi, amiloidosi e, in alcuni casi, inesperienza (Hadefti et al, 2020). Uno studio tedesco ha dimostrato che i livelli di aspartato aminotransferasi (AST) in pazienti con ALD > 100 U/ml impediscono una diagnosi corretta. Pertanto, per migliorare significativamente l'accuratezza diagnostica, gli autori hanno suggerito di posticipare la valutazione della cirrosi con TE durante la sospensione dell'alcol fino a quando l'AST non scende a < 100 U/mL (Mueller et al, 2010).

È opportuno specificare come i valori elastografici diminuiscano significativamente dopo circa 7-15 giorni di astensione. La sovrastima nel corso del consumo attivo è correlata alla necrosi degli epatociti e alle alterazioni vascolari (Trabut et al, 2012).

Tuttavia, questo aspetto può essere sfruttato a fini motivazionali. Infatti, un fatto oggettivo che migliora può essere particolarmente rilevante per molti pazienti nel percorso del cambiamento (Testino et al, 2021d). Una recente meta-analisi, che includeva 1026 pazienti con ALD, ha rilevato che alti livelli di AST erano associati a un livello significativamente più alto di LS (valore di cutoff:  $F > 1$ ). Gli autori hanno determinato i valori di *cutoff* per F uguale o superiore a 3 e F uguale a 4: rispettivamente 12,1 e 18,6 kPa (AUROC rispettivamente di 0,90 e 0,91) (Nguyen-Khac et al, 2018).

Possono essere utilizzate altre tecniche come l'ARFI e le 2D-SWE. La prima garantisce prestazioni migliori in caso di ascite e obesità. L'accuratezza diagnostica di 2D-SWE è stata riportata nell'epatite virale e nella NAFLD così come nei pazienti con ALD (Herrmann et al, 2018; Thiele et al, 2016; Thiele et al, 2018).

In caso di mancanza di TE, 2D-SWE quindi è una valida alternativa. È stata osservata una corrispondenza tra SWE, ARFI, TE e punteggio di fibrosi istologica. Tuttavia, SWE aveva un'accuratezza maggiore rispetto a TE per la diagnosi di fibrosi grave (F3-F4) e un'accuratezza maggiore rispetto ad ARFI per la diagnosi di fibrosi significativa. Thiele et al. (2018) in uno studio controllato con biopsia, hanno sottoposto pazienti affetti da ALD nello stesso giorno a ELF, FibroTest, TE e 2D-SWE. ELF, Fibrotest, TE e SWE nell'analisi *intention-to-treat* avevano un'eccellente accuratezza diagnostica e non differivano in modo significativo. Il campione bioptico era mediamente caratterizzato da una lunghezza di oltre 10 mm con la presenza di oltre 5 spazi portali. La fibrosi è stata classificata (secondo Kleiner) come: F0 = nessuna fibrosi, F1 = solo fibrosi portale o periportale, F2 = fibrosi perisinusoidale in combinazione con fibrosi portale o periportale, F3 = fibrosi ponte e F4 = cirrosi.

Nguyen-Khac et al. (2018) hanno valutato i *cutoff* di LS in base allo stadio istologico: 7.0 kPa per F uguale a/maggiore di 1, 9.0 kPa per F uguale a/maggiore di 2, 12.1 kPa per F uguale/maggiore di 3, 18.6 kPa per F uguale a 4. In caso di kPa superiore a 20 kPa (Nguyen-Khac et al, 2018).

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	
<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>		

#### 4.10.2 HCV Post-SVR/Post Terapia Antivirale

I pazienti trattati con terapia antivirale e con risposta virologica sostenuta (SVR) devono proseguire lo screening oncologico semestrale e devono continuare la monitorizzazione dell'ipertensione portale. È suggerito pertanto il follow-up elastografico (EASL, 2021; Testino et al, 2016).

#### 4.10.3 NAFLD/NASH

La CAP è una promettente tecnica *point-of-care* per il rilevamento rapido e standardizzato della steatosi. Tuttavia, data la sua disponibilità limitata e la mancanza di studi caso controllo rispetto agli ultrasuoni, la CAP non può ancora essere raccomandata come tecnica di prima linea.

Valori superiori a 275 dB/m potrebbero essere utilizzati per diagnosticare la steatosi (sensibilità superiore al 90%). Nella pratica clinica è sufficiente l'ecografia convenzionale.

MRI-PDFF è il metodo non invasivo più accurato per rilevare e quantificare la steatosi. Tuttavia, non è consigliato come strumento di prima linea dato il suo costo e la disponibilità limitata. Pertanto, è più adatto alle sperimentazioni cliniche (forte raccomandazione).

Sono stati proposti criteri di qualità (CAP IQR <30 o 40 dB/m) (Caussy et al, 2018; Wong et al, 2017) ma non validati esternamente (Wong et al, 2017; Caussy et al, 2018). Quando confrontato con MRI-PDFF per rilevare e quantificare la steatosi utilizzando la biopsia epatica come riferimento, il CAP è stato superato da MRI-PDFF (Runge et al, 2017).

In sintesi, la CAP è una promettente tecnica *point-of-care* per il rilevamento rapido e standardizzato della steatosi, con un'elevata applicabilità (>95%) quando si utilizza la sonda XL. Sebbene non ci siano *cut-off* consensuali, valori superiori a 275 dB/m hanno sensibilità elevate e PPV (>90%) in NAFLD. Tuttavia, CAP ha prestazioni non ottimali per quantificare la steatosi ed è superata da MRI-PDFF. La CAP dovrebbe essere paragonata agli ultrasuoni che, nonostante i suoi limiti, rimangono lo strumento più utilizzato per il rilevamento della steatosi di prima linea.

Nei pazienti con steatosi la biopsia epatica rimane lo standard di riferimento per la diagnosi di SE, perché nessuna dei test non invasivi disponibili ha un'accuratezza accettabile.

Per escludere la fibrosi avanzata nella pratica clinica sono raccomandati i seguenti test non invasivi: LS di TE <8 kPa; ELF™ <9,8 o FibroMeter™ <0,45 o FibroTest® <0,48 tests brevettati). Fra i tests non brevettati: FIB-4 <1,3 o NFS <-1,455

Se FIB-4 superiore a 1,3, l'uso di TE (e test sierici) dovrebbe essere utilizzato per escludere un quadro di fibrosi avanzata.

MRE è il metodo non invasivo più accurato per la stadiazione della fibrosi epatica. Tuttavia, è solo marginalmente migliore di altre tests per la fibrosi F3-F4 e non è raccomandato come test non invasivo di prima linea dato il suo costo e la disponibilità limitata. Pertanto, anche in questo caso, è più adatto alle sperimentazioni cliniche.

La biopsia epatica rimane il riferimento per la selezione dei pazienti negli studi terapeutici di fase IIb e di fase III.

MRI-PDFF può essere utilizzato per valutare l'evoluzione della steatosi in trattamento (raccomandazione debole). Tuttavia, è necessario definire meglio la diminuzione minima di MRI-PDFF che definisce un cambiamento clinicamente rilevante o una risposta al trattamento.

La biopsia epatica rimane il riferimento per valutare la risoluzione della SE e il miglioramento della fibrosi epatica (EASL, 2021).

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

#### 4.10.4 Malattia Epatica Colestatica e Autoimmune (PBC, PSC, AIH)

Nei pazienti con colangite biliare primitiva (PBC), i marcatori sierici di fibrosi e i punteggi non invasivi (combinazione di variabili cliniche e di laboratorio) non sono raccomandati per la stadiazione della fibrosi nella pratica clinica (raccomandazione forte).

Nei pazienti con PBC, LS con TE è il miglior marcatore utilizzando un *cut-off* di 10 kPa. È fortemente raccomandato una valutazione iniziale con TE (> o < 10 kPa) in associazione alla laboratoristica routinaria.

Nei pazienti con colangite sclerosante (PSC), LS con TE superiore a 9,5 kPa può essere utilizzato per supportare la diagnosi di fibrosi avanzata in pazienti compensati con bilirubina normale e senza stenosi di alto grado (raccomandazione debole).

Durante il trattamento, la stratificazione del rischio dovrebbe essere fondata sulla valutazione della risposta alla terapia utilizzando criteri continui (punteggi di rischio GLOBE e UK-PBC) e/o qualitativi (Parigi II, Toronto, Rotterdam, Barcellona, Parigi I) e LSM mediante TE (forte raccomandazione).

LS valutato con TE può essere utilizzato in pazienti con epatite autoimmune (AIH) trattata per monitorare il decorso della malattia insieme a transaminasi e IgG e per valutare il grado di fibrosi epatica dopo almeno 6 mesi di terapia immunosoppressiva (raccomandazione debole) (EASL, 2021).

#### 4.10.5 Malattia Epatica Cronica Avanzata Compensata e Ipertensione

LS con TE dovrebbe essere utilizzato per escludere e diagnosticare utilizzando i seguenti limiti: <8-10 kPa per escludere; >12-15 kPa per fare diagnosi. I valori intermedi richiedono ulteriori test (raccomandazione forte).

Anche pSWE e 2D-SWE dovrebbero essere usati per escludere e diagnosticare, con AUROC >0,90 nelle meta-analisi pubblicate (forte raccomandazione).

La variabilità intersistemica dovrebbe essere presa in considerazione quando si interpretano i risultati di diverse tecniche elastografiche, poiché valori, intervalli e *cut-off* non sono comparabili (forte raccomandazione) (EASL, 2021).

#### 4.10.6 SWE: Note Aggiuntive

Gli aggiornamenti dell'elastografia sono disponibili in altre recenti linee guida di EFSUMB (Dietrich et al, 2017) e WFUMB (Ferraioli et al, 2018).

Dal 2015 ci sono state numerose pubblicazioni e meta-analisi riguardanti l'accuratezza di pSWE e 2D-SWE per la stadiazione della fibrosi epatica rispetto alla biopsia epatica. Oltre ai dati già disponibili per HCV e HBV, che suggeriscono accuratezza simile a TE, una meta-analisi sulla performance di pSWE in 29 studi in pazienti con malattia epatica cronica dovuta a eziologie non virali ha mostrato un AUROC di 0,94 per avanzato fibrosi e cirrosi (Lin et al, 2020).

Per quanto riguarda 2D-SWE, 2 meta-analisi, 1 comprendente tutte le eziologie (Herrmann et al, 2018) e 1 in NAFLD (Xiao et al, 2017).

hanno dimostrato che hanno un'accuratezza simile a TE per il rilevamento avanzato della fibrosi. Per quanto riguarda la diagnosi di cirrosi, nella meta-analisi di Herrmann et al. (2018)

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

l' AUROC di 2D-SWE è stato di 0,92–0,95 (varia leggermente tra le eziologie) ed è stato di 0,003–0,034 ( $p = 0,022$ ) maggiore dell'AUROC della TE. Questa differenza è più sostenuta nei pazienti con epatite B.

LS con TE con pSWE e 2D-SWE è certamente il test non invasivo più validato per l'ipertensione portale nei pazienti compensati. La sua correlazione lineare con HVPG (*hepatic venous pressure gradient*) è buona ma non eccellente (AUROC 0,67–0,86). Tuttavia, utilizzando un *cut-off* di 20–25 kPa, LS è in grado di identificare lo stadio di fibrosi con un AUROC >0,90; nella meta-analisi di You *et al.*(2017) , l'AUROC calcolato è stato di 0,93 con una sensibilità dell'87,5% (CI 75,8–93,9%) e una specificità dell'85,3% (IC 95% 76,9–90,9%).

Per quanto riguarda i *cut-off* specifici dell'eziologia, nella recente meta-analisi comprendente 9 studi e 679 pazienti (Song *et al.*, 2020) la sensibilità e specificità nei pazienti con ALD è buona (89% e 71%) con un *cut-off* di 21,8 kPa; mentre per l'ipertensione portale grave il *cut-off* è di 29.1 kPa (sensibilità e specificità dell'88% e del 74%). Tuttavia, 7 su 9 studi inclusi avevano un HVPG medio superiore a 12 mmHg. La sensibilità elevata con una bassa specificità è probabilmente dovuta all'inclusione di pazienti con cirrosi scompensata, che limita il valore clinico dell'analisi.

#### 4.11 Diagnosi di Malnutrizione/Sarcopenia

Strumenti di *screening* nutrizionale (Tandon *et al.*, 2012 e 2017).

Due semplici criteri stratificano i pazienti ad alto rischio di malnutrizione: essere sottopeso, definito come indice di massa corporea (BMI) ( $\text{kg}/\text{peso corporeo [PC]}/[\text{altezza in metri}]^2$ ) < 18,5  $\text{kg}/\text{m}^2$  per la presenza di sarcopenia e cirrosi scompensata avanzata (pazienti Child-Pugh C).

Esistono diversi possibili strumenti di punteggio per classificare i pazienti a rischio di malnutrizione. La maggior parte non è stata convalidata nei pazienti cirrotici per la possibile presenza di bias nei casi di ritenzione di liquidi. È stato riportato che il punteggio del Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool (RFH-NPT) è correlato al deterioramento clinico, alla gravità della malattia (Child-Pugh e MELD) e alle complicazioni cliniche come ascite, sindrome epatorenale ed episodi di EE. (vedere Testino *et al.*, PDTA ASL3 Liguria, Encefalopatia Epatica, 2022)

(Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool (RFH-NPT) (Wu *et al.*, 2020)

[https://www.google.com/search?rlz=1C1GCEU\\_itIT957IT957&lei=LSpEYtOmAe6Nxc8Pi7-EkAw&q=rfh](https://www.google.com/search?rlz=1C1GCEU_itIT957IT957&lei=LSpEYtOmAe6Nxc8Pi7-EkAw&q=rfh)).

Inoltre, il miglioramento del punteggio RFH-NPT è stato associato a una migliore sopravvivenza. Questo schema richiede meno di 3 minuti per essere completato e può essere utilizzato da personale non specializzato. Lo strumento di screening della denutrizione per malattie del fegato si basa su sei domande rivolte al paziente riguardanti: assunzione di nutrienti, perdita di peso, perdita di grasso sottocutaneo, perdita di massa muscolare, accumulo di liquidi e declino dello stato funzionale. Tuttavia, si basa quasi completamente sul giudizio soggettivo del paziente e ha un basso valore predittivo negativo. Se lo *screening* iniziale con questi strumenti è negativo, si raccomanda di ripetere la valutazione nel tempo (EASL 2018 e 2019).

La sarcopenia è una componente importante della malnutrizione. La quantificazione diretta della massa muscolare scheletrica richiede l'*imaging* della sezione trasversale. L'analisi dell'immagine tomografica computerizzata (TC) della vertebra L3 è quasi universalmente riconosciuta come un metodo specifico per quantificare la perdita muscolare. Il muscolo psoas e possibilmente i muscoli para spinali e della parete addominale sono considerati muscoli scheletrici centrali che sono

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

relativamente indipendenti dall'attività e dalla ritenzione idrica, ma sono costantemente alterati dalle perturbazioni metaboliche e molecolari della cirrosi. Uno qualsiasi dei numerosi pacchetti *software* di analisi delle immagini possibili può essere utilizzato per analizzare l'area della sezione trasversale totale ( $\text{cm}^2$ ) dei muscoli scheletrici addominali a L3. Quest'area viene quindi normalizzata in altezza per calcolare l'indice del muscolo scheletrico ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ). Modulazione dei dati in rapporto a età, sesso, etnia (EASL 2018 e 2019).

Recentemente sono stati suggeriti valori di *cut-off* derivati da pazienti cirrotici nell'elenco dei trapianti di fegato e basati sugli esiti clinici ( $50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  per gli uomini e  $39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  per le donne), e devono ancora essere ulteriormente convalidati. Il ruolo predittivo della massa muscolare scheletrica valutata con TC nei candidati al trapianto di fegato è stato dimostrato in una meta-analisi, che mostra un'associazione indipendente tra bassa massa muscolare e mortalità post-trapianto (hazard ratio – HR: 1.84, IC 95% 1.11–3.05), indipendentemente dal punteggio MELD. La valutazione della massa corporea può essere eseguita anche con semplici metodi antropometrici al letto del paziente inclusa la circonferenza muscolare del braccio medio (MAMC, definita come circonferenza del braccio medio meno [pplica cutanea del tricipite (TSF)  $\times$  0.314]), area muscolare del braccio medio [MAMA =  $(\text{MAMC})^2 / 4 \times 0.314$ ] e TSF, che sono di semplice esecuzione, rapidi, economici e non risentono della presenza di ritenzione idrica. Sia MAMC che TSF hanno un valore prognostico dimostrato per la mortalità tra i pazienti cirrotici, con MAMC che ha un potere prognostico maggiore rispetto al TSF. Se eseguite da personale addestrato, queste misurazioni hanno una buona concordanza intra e inter-osservatore (correlazione intra-classe di 0.8 e 0.9 rispettivamente per TSF e MAMC) (EASL 2018 e 2019). Rispetto alla diagnosi di sarcopenia mediante imaging della sezione trasversale (mediante TC o risonanza magnetica), il valore predittivo di MAMC si è dimostrato buono, con un' AUROC di 0,75 per gli uomini e 0,84 per le donne. In un piccolo studio campione, è stata osservata una correlazione significativa ma moderata tra misurazione TC e MAMC negli uomini cirrotici ( $r = 0,48, p < 0,001$ ), ma non nelle donne. Inoltre, un basso MAMC è risultato essere un predittore indipendente di mortalità dopo trapianto di fegato, e in un ampio campione della popolazione generale, ma solo tra gli uomini. (EASL 2018 e 2019).

L'analisi dell'impedenza bioelettrica tetrapolare (BIA) utilizza il modello a due compartimenti e le misurazioni BIA segmentali consentono la quantificazione della massa non grassa degli arti. Basso costo, apparecchiature portatili e facilità d'uso sono i vantaggi di BIA. Tuttavia, la validità di questi metodi dipende anche dallo stato di idratazione stabile, che può essere alterato nei pazienti con cirrosi. La funzione contrattile del muscolo scheletrico non è una misura diretta della massa muscolare, ma è stata utilizzata come misura della sarcopenia. La forza dell'impugnatura è un metodo semplice, poco costoso ed efficace per rilevare la malnutrizione nei pazienti cirrotici; predire l'incidenza delle complicanze maggiori e della mortalità (Alvarez-da-Silva and Reverbél da Silveira, 2005; Wang et al, 2016).

#### 4.12 Diagnosi di Osteodistrofia Epatica

La densitometria ossea deve essere valutata nei pazienti con precedenti fratture da fragilità e in quelli trattati con corticosteroidi e prima del trapianto di fegato. Inoltre, la densitometria ossea deve essere valutata nei pazienti con malattie colestatiche o se viene rilevato uno qualsiasi dei fattori di rischio.

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

La diagnosi di osteoporosi si basa sulla densità minerale ossea (BMD) che viene generalmente misurata da DEXA. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'osteoporosi viene considerata quando la BMD è di 2.5 deviazioni standard al di sotto del valore medio (T-score  $\leq -2.5$ ) e l'osteopenia quando il T-score è compreso tra -1 e -2.5. L'osteoporosi grave si riferisce a soggetti che soddisfano i criteri densitometrici e presentano una o più fratture (EASL, 2019).

Nei pazienti con BMD normale, è consigliabile ripetere DEXA dopo due o tre anni, come suggerito nella popolazione non cirrotica. In condizioni associate a una rapida perdita ossea, come nei pazienti colestatici con più di un fattore di rischio per l'osteoporosi, e in quelli in cui è stata recentemente iniziata una terapia con corticosteroidi ad alte dosi, DEXA può essere ripetuto in un intervallo più breve di circa un anno. Questo programma è raccomandato anche per i pazienti con cirrosi avanzata, in particolare in quelli eleggibili al trapianto. Devono essere prese in considerazione le imprecisioni nelle misurazioni della BMD e dei marker ossei nei pazienti con cirrosi o colestasi cronica (Guanabens et al, 2012). Si raccomanda il riconoscimento dei fattori di rischio per la perdita ossea compresi quelli per l'osteoporosi e le fratture nei pazienti con malattia epatica cronica, come nella popolazione generale e nelle donne in postmenopausa (**Tabella VI**) (EASL, 2019).

**Tabella VI** - Fattori di rischio per lo sviluppo dell'osteoporosi nella malattia epatica cronica

Consumo di alcool

Fumo

Indice di massa corporea inferiore a 19 kg/m<sup>2</sup>

Ipogonadismo maschile

Menopausa precoce

Amenorrea secondaria di oltre 6 mesi

Anamnesi familiare di frattura osteoporotica

Trattamento con corticosteroidi (5 mg/die o più di prednisone per 3 mesi o più)

Età avanzata

#### 4.13 Problema disturbo da uso di Alcool

In considerazione che il consumo alcolico rappresenta una delle cause più frequenti (in alcune aree geografiche la prima) di epatopatia, in tutti i pazienti con epatopatia e soprattutto con EE è opportuno effettuare un'adeguata anamnesi alcolologica coinvolgendo anche i familiari (Butterworth, 2014).

Non sempre, infatti l'eziologia è ben definita e comunque è noto che anche in caso di epatopatie non alcol correlate l'identificazione del consumo alcolico è necessario per consigliare al paziente che è mandatorio raggiungere l'astensione.

È altresì noto che il paziente (ma anche i familiari) tende a negare o sottostimare il suo consumo alcolico.

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

In caso il paziente sia in grado di collaborare fra i vari mezzi a disposizione per identificare il consumo di alcol, possono essere utilizzati due validi strumenti: il Timeline Follow Back (consumo mensile) e l'*Alcohol Use Disorder Identification Test* (AUDIT) (Scafato et al, 2020; Balbinot and Testino, 2020b, Testino et al, 2020). La diagnosi di disturbo da uso di alcol (DUA) è effettuata attraverso i criteri del DSM-V (Testino et al, 2020) (**Tabella VII**).

**Tabella VII-** *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) 5th Edition Criteria for Alcohol Use Disorder (adapted from *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th Edition (DSM-5), 2013) (da Testino G et al, 2020; Linee Guida Società Italiana di Alcologia - SIA)

- Alcohol is often taken in larger amounts or over a longer period than was intended
- There is a persistent desire or unsuccessful efforts to cut down or control alcohol use
- A great deal of time is spent in activities necessary to obtain alcohol, use alcohol, or recover from its effects
- Craving, or a strong desire or urge to use alcohol
- Recurrent alcohol use resulting in a failure to fulfill major role obligations at work, school, or home
- Continued alcohol use despite having persistent or recurrent social or interpersonal problems caused or exacerbated by the effects of alcohol
- Important social, occupational, or recreational activities are given up or reduced because of alcohol use
- Recurrent alcohol use in situations in which it is physically hazardous
- Alcohol use is continued despite knowledge of having a persistent or recurrent physical or psychological problem that is likely to have been caused or exacerbated by alcohol
- Tolerance, as defined by either of the following:
  - a. A need for markedly increased amounts of alcohol to achieve intoxication or desired effect
  - b. A markedly diminished effect with continued use of the same amount of alcohol
- Withdrawal, as manifested by either of the following:
  - a. The characteristic withdrawal syndrome for alcohol (refer to criteria A and B of the criteria set for alcohol withdrawal)
  - b. Alcohol (or a closely related substance, such as a benzodiazepine) is taken to relieve or avoid withdrawal symptoms.

*The presence of at least 2 of these symptoms indicates an alcohol use disorder (AUD). The severity of the AUD is defined as follows: Mild (the presence of 2–3 symptoms), Moderate (the presence of 4–5 symptoms), and Severe (the presence of 6 or more symptoms)*

Per il trattamento dell'intossicazione acuta e per sindrome d'astinenza si rimanda alle linee guida della Società Italiana di Alcologia (Caputo et al, 2019; Testino et al, 2020, Testino et al, 2021c; Testino et al, 2022a). Tuttavia vengono riportate nel presente PDTA le raccomandazioni relative.

Per la sindrome d'astinenza viene utilizzato il CIWA-r (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol. Punteggio inferiore a 15 indica astinenza lieve, fra 16 e 20 moderata, oltre 20 grave. L'attenzione deve già esserci per un punteggio pari a 8 e comunque con un punteggio 10 è

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

bene intraprendere provvedimenti terapeutici. Si rimanda per l'approfondimento alle Linee Guida della Società Italiana di Alcolologia (Caputo et al, 2019).

La valutazione dell'epatite alcolica acuta viene effettuata con il Maddrey Discriminant Function (mDF – diagnosi di forme severe meritevoli di terapia steroidea se non controindicata > 32 o MELD >21). Per la valutazione della risposta alla terapia steroidea viene utilizzato il Lille Model (Testino et al, 2020) (vedere **Figure V e VI**).

*Raggiungimento Astensione e Mantenimento Sobrietà*

Farmacoterapia, psicoterapia e frequenza ai gruppi di auto mutuo aiuto sono i presidi terapeutici utilizzati. Per quanto concerne la farmacoterapia in corso di cirrosi con EE le opzioni sono ridotte (**Tabella VIII e Figura VIII e IX**).

**Tabella VIII** - Farmaci attualmente approvati negli Stati Uniti e in alcuni Paesi europei per il trattamento del disturbo da consumo di alcol.

Farmaco	Dosaggio	Meccanismo di azione	Possibile uso nella malattia epatica alcolica
<b>Acamprosato</b> <sup>a</sup>	666 mg tre volte al giorno ( $\geq 60$ kg) 333 mg tre volte al giorno (<60 kg)	Possibilmente agonista del recettore NMDA	Sì (nessun metabolismo epatico; metabolismo renale) Controindicazioni: -encefalopatia epatica; -sindrome epato-reale (clearance della creatinina <30 ml/min)
<b>Disulfiram</b> <sup>a</sup>	250–500 mg una volta al giorno	Inibizione dell'acetaldedeidrogenasi	No (metabolismo epatico; sono stati segnalati casi di tossicità epatica)
<b>Naltrexone</b> <sup>a</sup>	PO o IM PO: 50 mg QD IM: 380 mg al mese	$\mu$ antagonista del recettore degli oppiacei	Con cautela (percezioni di tossicità epatica limitano l'uso nella malattia epatica alcolica avanzata)
<b>Nalmefene</b> <sup>b</sup>	20 mg “al bisogno”	Antagonista del recettore $\mu$ e $\delta$ -oppioidi e agonista parziale del recettore $\kappa$ -oppioidi	Non riportato
<b>Baclofen</b> <sup>c</sup>	10 mg tre volte al giorno (80 mg una volta al giorno max)	Agonista del recettore GABA <sub>B</sub>	Sì (15% metabolismo epatico; 85% metabolismo renale). Baclofen è stato formalmente testato in studi clinici con disturbo da consumo di alcol e pazienti con cirrosi epatica Controindicazioni: -encefalopatia epatica; -sindrome epato-renale (clearance della creatinina <30 ml/min)

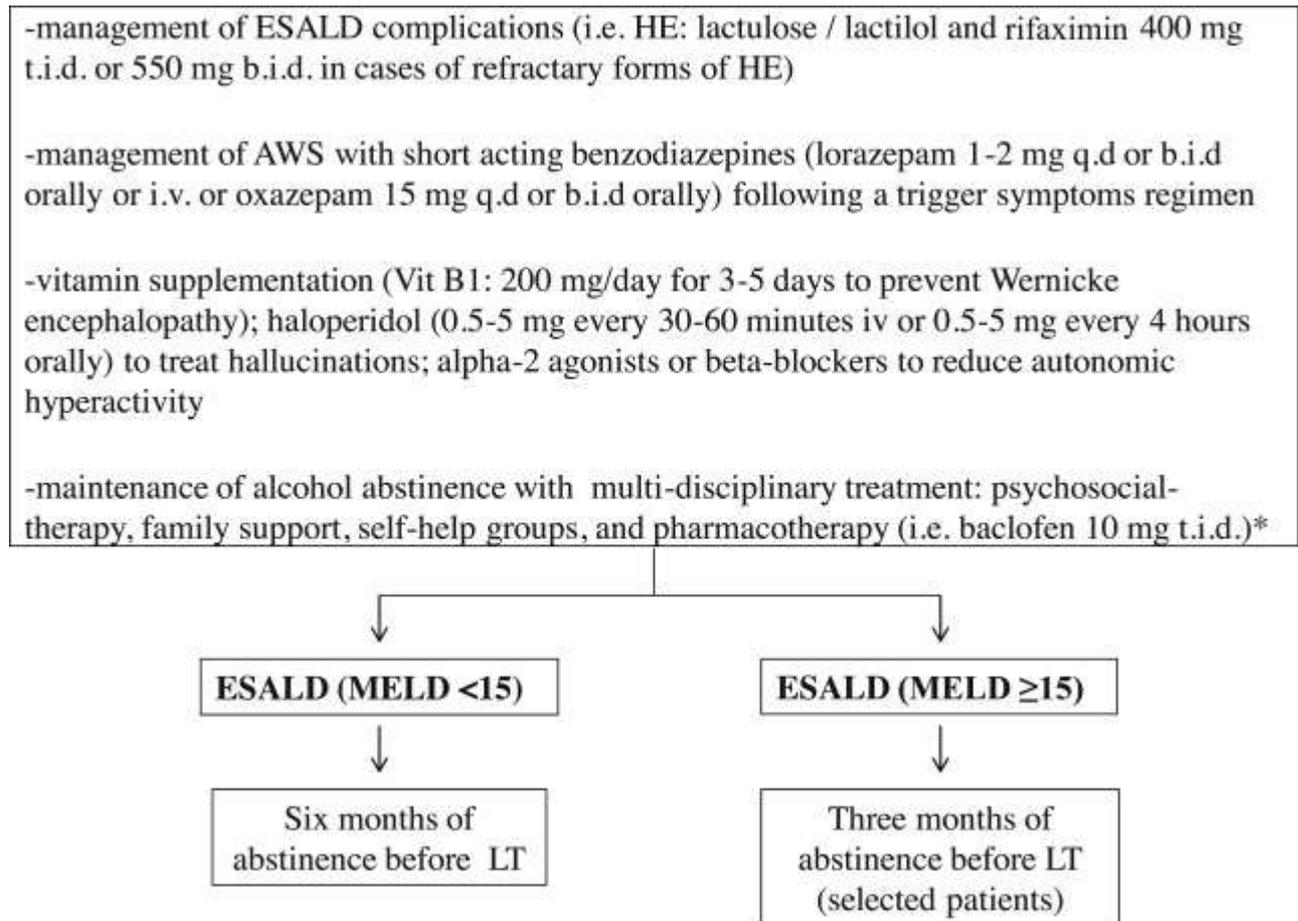
	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

Farmaco	Dosaggio	Meccanismo di azione	Possibile uso epatico alcolica	uso nella malattia
<b>sodio oxibato</b> <sup>d</sup>	50-100 mg/kg frazionato in tre o sei dosi giornaliere	Agonista del recettore GABAB	Non sicurezza e trattamento della astinenza da alcol in un paziente con cirrosi epatica alcolica e ascite	riportato Solo un caso clinico ha descritto la efficacia nel trattamento della sindrome da astinenza da alcol in un paziente con cirrosi epatica alcolica e ascite

a)Farmaci approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense per la prevenzione delle ricadute (astinenza); b)Farmaco approvato dall'Agenzia Medica Europea (EMA) in alcuni Paesi Europei per la riduzione del consumo di alcol; c)Farmaco approvato dalla France Agence Nationale du S curit  du M dicament ed des Produits de Sant  (ANSM) come raccomandazione temporanea per l'uso per il trattamento della dipendenza da alcol; d)Farmaco approvato in Italia e Austria per il trattamento della sindrome da astinenza da alcol e per il mantenimento dell'astinenza da alcol; e) vedere Caputo F et al. J Clin Psychopharmacol 2011; 31: 140-1.

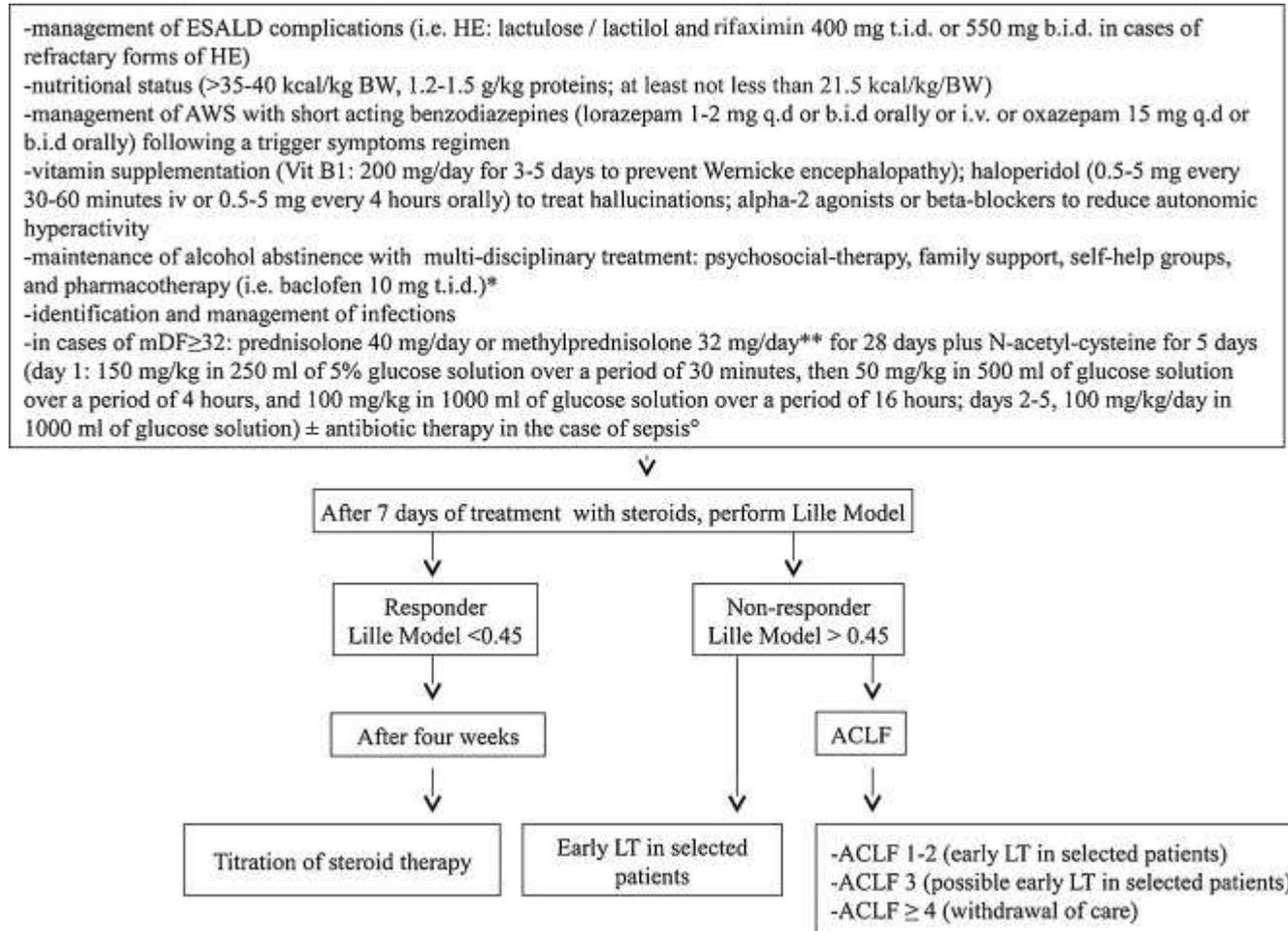
	<p>S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE</p> <p>S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA</p>	<p><b>P.D.T.A.</b></p> <p>PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA</p>
	<p><i>Direzione Sanitaria</i></p> <p><i>Direzione Socio Sanitaria</i></p>	

**Figura V** - Management della cirrosi epatica alcolica scompensata [\*Not in the case of hepatorenal syndrome (HRS), hepatic encephalopathy (HE), and neuro-psychiatric contraindications (epilepsy or suicidal ideation)] (da Testino et al, 2020; Linee Guida Società Italiana di Alcolologia)



	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	
<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>		

**Figura V** – Management dell’epatite alcolica acuta e dell’acuta su cronica (da Testino et al, 2020; Linee Guida Società Italiana di Alcolologia)



**Ricaduta alcolica: definizione**

È stata proposta una stratificazione: ricaduta lieve (slip occasionale, meno che una volta al mese), ricaduta moderata (< 7 drink settimana/donna, <14 drink settimana/uomo), ricaduta severa (consumo regolare > 7 drink settimana/donna, > 14 drink settimana/uomo).

Fattori predisponenti di ricaduta da gestire: giovane età, modesto supporto sociale, storia familiare di DUA, breve astinenza pre-trapianto, fumo, patologia psichiatrica associata, disturbo da uso di sostanze (DUS), *non-compliance* (Arab et al, 2013).

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

## 5. MALATTIA METABOLICA DEL FEGATO: UNA VISIONE DI ASL 3

Come già riportato in precedenza, a differenza di quanto accade nel mondo degli studi controllati, nelle attività ambulatoriali quotidiane il paziente con malattia epatica è spesso portatore di molteplici fattori eziologici come la SM e il CA.

Pertanto, nella pratica reale il paziente è clinicamente indivisibile e i vari problemi non possono e non devono essere affrontati separatamente.

Il CA è di per sé concausa di SM, tuttavia spesso non è adeguatamente studiato (soprattutto in caso di consumo leggero-moderato).

La transizione terminologica dalla steatosi epatica non alcolica (NAFLD) a quella metabolica (MAFLD: *metabolic associated fatty liver disease*) è certamente accettabile (Eslam et al, 2020), tuttavia, in base ai dati isto-clinici l'evoluzione terminologica deve essere ancora più ampia e includere il CA (Testino, 2022).

### 5.1 Fegato Grasso, Sindrome Metabolica e Consumo di Alcol

SM (definita secondo *l'International Diabetes Federation Criteria*), insulino-resistenza (IR), obesità, diabete mellito di tipo 2 (T2DM) e NAFLD sono strettamente collegati (Alberti et al, 2005; Pose et al, 2021).

Tradizionalmente per diagnosticare la NAFLD, AC non deve superare 30 gr/die per gli uomini e 20 gr/die per la donna (Kasper et al, 2021).

In realtà, dosi più basse di alcol (consumo leggero-moderato) provocano danni epatici significativi (Rehm et al, 2014; Seitz et al, 2018). Una recente meta-analisi, condotta attraverso l'inclusione di studi di coorte, ha trovato per un drink/die un aumento di RR, per incidenza di cirrosi epatica, pari a 1.40 (intervallo di confidenza 95% [CI]: 1-1.97), mentre l'assunzione di due drink/die ha aumentato il RR a 3.2 (IC 95%: 1.95-4.07) (Roerecke et al, 2019). Come riferito in studi precedenti, l'affermazione di non accettabilità è determinata dal valutazione della “dose giornaliera accettabile” (DGA). Questa soglia di sicurezza deriva dal

combinazione della curva dose-risposta con un “fattore di sicurezza”. La DGA calcolata per l'etanolo (morbilità/mortalità da cirrosi epatica) è di 2,6 gr/giorno (Rehm et al, 2014).

Le linee guida Tedesche e della regione Asia-Pacifico hanno già ragionevolmente ridotto il limite a 20gr/die per l'uomo e 10gr/die per la donna (Roeb et al, 2015; Whong et al, 2018).

Pensiamo che questo limite debba essere quindi ulteriormente ridotto, soprattutto in relazione al ben definito rapporto CA/fibrogenesi (Serfaty et al, 2016).

Sebbene l'etanolo non sia un alimento, è ancora culturalmente percepito come tale e regolarmente incluso nella dieta (Testino et al, 2020b).

Pertanto, nella pratica clinica reale disfunzione metabolica (NAFLD) e CA sono spesso coesistenti (Senussi et al, 2021).

Studi di coorte stimano che il 20% dei pazienti possa avere caratteristiche sia della NAFLD che della ALD) dovuta a disturbi da consumo di alcol (Decraecker et al, 2021).

Sia NAFLD che fegato grasso alcolico (AFLD: *alcoholic fatty liver disease*) sono significativi fattori di rischio di complicanze extraepatiche: aumento di IR, T2DM, ipertensione arteriosa, malattia coronarica, cardiomiopatia e aritmie cardiache (Johnston et al, 2020; Testino et al, 2018c; Kasper et al, 2021).

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	
<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>		

Lo stretto mix tra CA (consumo particolarmente leggero-moderato) e MS è supportato da dati epidemiologici.

La prevalenza della NAFLD è stimata tra il 25% e il 45% della popolazione generale mondiale.

Come già detto. I soggetti con T2DM hanno un'elevata prevalenza di NAFLD (40-70%) e fino all'80% delle persone con obesità. Tuttavia, alcuni soggetti con indice di massa corporea < 25 kg/m<sup>2</sup> possono sviluppare NAFLD. Questi soggetti di solito presentano obesità centrale o altri fattori di rischio metabolico (Powell et al, 2021).

Più del 40% della popolazione adulta mondiale consuma alcol, con un'ampia variabilità geografica (60%-70% in Europa occidentale) (Serfaty et al, 2016).

## 5.2 Sindrome Metabolica e Interazione con il Consumo di Alcol

Il potenziale beneficio del CA da leggero a moderato nella NAFLD non è attualmente chiaro ed eticamente non proponibile (Pose et al, 2021).

Con gli stessi dosaggi "ipoteticamente protettivi", il rischio di sviluppare sovrappeso (grasso viscerale), ipertensione arteriosa, aritmie, emorragie cerebrali e numerosi tipi di cancro sono significativamente aumentati (Vilar-Gomez et al, 2020; LoConte et al, 2018; IARC, 2012).

Inoltre, nei pazienti con SM e NAFLD, qualsiasi dosaggio di CA favorisce un peggioramento istopatologico. La SM è un predittore indipendente di steatofibrosi nei soggetti che consumano alcol. La SM e i suoi componenti agiscono sia direttamente che sinergicamente con l'alcol nell' aumentare il rischio di steatofibrosi (Pose et al, 2021).

Pose et al. (2021) hanno effettuato un'analisi multivariata dei fattori di rischio associati alla fibrosi epatica (LS uguale o > 8kPa) nella popolazione complessiva dei bevitori e nei bevitori ad alto rischio. Nel primo caso la presenza di SM ha determinato un OR di 3.91 (2.41-6.33, p <.0001) e nel secondo caso un OR di 4,6 (1,7-12,3, p <0,002).

Blomdahl et al. (2021) hanno riportato attraverso un modello bivariato non corretto, un rischio aumentato dell'1.4-1.6% per ogni grammo di etanolo a settimana. Se corretto per età, sesso, indice di massa corporea e diagnosi di T2DM, il rischio è ancora più alto (1.8-1.9%) (Blomdahl et al, 2021).

Chang et al. (2019) hanno riferito che un CA moderato nella popolazione con NAFLD è associato ad un peggioramento significativo dei *markers* di fibrosi epatica (Chang et al, 2019).

Più recentemente Decraecker et al. (2021) hanno riportato che nel gruppo di pazienti con NAFLD, > 1 drink/settimana è associato ad una mortalità complessiva più elevata (HR: 1.9 [1.1-3.4) e >7 drink/settimana è associato ad una morbilità generale più elevata (OR: 1.89 [1.61-2.21]).

L' *American Association for the Study of the Liver Disease* (AASLD) afferma che "la limitazione del CA deve essere enfatizzata nei pazienti con NAFLD così come deve essere enfatizzato il trattamento della SM nei pazienti con ALD" (Decraecker et al, 2021).

Inoltre, numerosi studi hanno dimostrato un aumento di 2-3 volte del rischio di sviluppo HCC tra i pazienti con T2DM rispetto a soggetti non diabetici (Li et al, 2017; Li et al, 2018; Azit et al, 2021; Testino et al, 2014)

Il Ca è spesso auto-riferito tramite colloquio diretto. Questa è una limitazione in quanto la maggior parte dei consumatori adulti di alcolici è inconsapevole del suo rischio di sviluppare danni psico-fisici alcol correlati (Pettigrew et al, 2017).

Tra gli strumenti utilizzati più affidabili per meglio definire il consumo ed il relativo rischio sono il Timeline Follow-Back (TFB) e l'AUDIT (vedere paragrafo alcol).

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

### 5.3 EM: Storia Naturale

MS e ALD determinano un quadro istopatologico sostanzialmente sovrapponibile. La cascata di eventi e la velocità di evoluzione è riportata nel paragrafo 4.5 (**Figura I**).

Il 25% dei pazienti con steatosi evolve in steato-epatite (SE). Nel 40% dei casi la fibrosi è stabile e nel 35% progredisce. Il tasso di progressione della fibrosi è piuttosto lento (1 punto in 14 anni in caso di steatosi e 1 punto in 7 anni in caso di SE). Naturalmente questa evoluzione può essere molto più rapida in concomitanza di più fattori di rischio embricati (SM, T2DM, CA, HCV, genetica sfavorevole, ecc) (Jeong et al, 2008).

La presenza di fibrosi (in particolare stadio 3 e 4) è un *marker* prognostico determinante. In una recente meta-analisi (13 studi – 4428 pazienti con steatosi) il RR di mortalità per cause epatiche/extra-epatiche è stato stimato in 3.42 (IC 95% 2.63-4.46) (Zhang et al, 2009).

L'incidenza di HCC, in corso di SE, è stata stimata in 10.6 per 1000/anni/persona. Tuttavia circa il 20% di HCC correlato a steatosi/SE insorge in pazienti con fegato non cirrotico (Testino et al, 2014; Zeng et al, 2016)

In presenza di T2DM il rischio di sviluppare fibrosi avanzata e di mortalità per malattie epatiche è più di due volte. Anomalie lipidiche (cioè basse concentrazioni di colesterolo HDL e alte concentrazioni di trigliceridi), indice di massa corporea > 25-30 kg/m<sup>2</sup> e ipertensione arteriosa aumentano significativamente il rischio di una rapida evoluzione dell'EM (Testino et al, 2018; Pais et al, 2013; Taylor et al, 2020).

Numerosi polimorfismi genetici favoriscono l'evoluzione fibrotica e correlano con aumento di mortalità epatica/extra-epatica e insorgenza di HCC (PNPLA3, TM6SF2, GCKR, MBOAT7, HSD17B13) (Anstee et al, 2016). L'ALD e la malattia epatica non alcolica (NALD) sono sostanzialmente indistinguibili nella loro manifestazioni istopatologiche: steatosi, infiammazione (principalmente lobulare), aggregati di cellule di Kupffer, corpi di Mallory-Denk (MDB), *ballooning*, corpi acidofili, lipogranulomi, *spotty necrosis*. La fibrosi compare nella fase iniziale nella zona 3 (perisinusoidale). Nella fase 2 la fibrosi si manifesta nelle regioni portale e periportale, nella fase 3-4 si rileva fibrosi a ponte tra le aree centrali e tra aree centrali e portali. I meccanismi di fibrogenesi sono indipendenti dalla presenza di steatosi (Crawford et al, 2012; Brunt et al, 2009).

Il T2DM ha un impatto modesto sulla steatosi, che è principalmente determinata da sovrappeso/obesità. Altresì il T2DM aggiunge un significativo aumento di rischio di fibrosi. Ciò suggerisce con forza come lo screening epatologico sia mandatorio in pazienti con T2DM (Tuleta et al, 2021; Barb et al, 2020).

Anche etanolo e acetaldeide favoriscono fibrogenesi indipendentemente dalla presenza di steatosi/SE (Testino, 2008; Parola et al, 2019).

Possono essere segnalate alcune differenze in relazione al fattore causale determinante (Crawford, 2012). Sono segnalate alterazioni istologiche in caso di SE: un numero maggiore di MBD, deposito di rame, colestasi canalicolare, reazione duttale, colestasi duttale, megamitocondri, bilirubinostasi, estesa deposizione di collagene perisinusoidale, colangiolite. È possibile la comparsa di rigenerazione, presenza di lipogranulomi come segno di regressione ed, inoltre, nella cirrosi determinata prevalentemente da insulto alcolico può essere assente la steatosi.

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

## 5.4 EM: Storia Naturale Extraepatica

Indipendentemente dal fatto che ci sia NAFLD/NASH o AFLD/ASH, a breve e lungo termine la mortalità aumenta notevolmente (Testino, 2022).

Il legame tra steatosi epatica/SE, malattia cardiovascolare (CVD) e cancro è conosciuto da tempo. Per quanto riguarda la CVD, i meccanismi fisiopatologici sono ampiamente noti.

Nella steatosi epatica c'è un aumento della lipogenesi de-novo epatica, un'insufficiente ossidazione compensatoria degli acidi grassi e un'alterata esportazione dei lipidi come componenti delle lipoproteine a bassissima densità (VLDL).

La sovrapproduzione di VLDL induce dislipidemia aterogena: iper-TG, riduzione HDL, significativo aumento delle piccole LDL, accumulo di lipoproteine ricche di TG e del loro residuo (lipoproteine a densità intermedia - IDL).

Le lipoproteine contenenti apolipoproteina-B (APCL) penetrano, si accumulano e si modificano attraverso l'ossidazione a livello della parete vascolare subendoteliale. Gli APCL si comportano come DAMPs e attivano i TLR-4 con conseguente cascata citochinica.

Altri meccanismi fisiopatologici presenti: disfunzione endoteliale (stress ossidativo, attivazione piastrinica), infiammazione sistemica/vascolare (> attività della proteina C, > IL-1beta, > IL6, > TNF alfa, < adiponectina), alterato metabolismo del glucosio (> insulino-resistenza, < clearance dell'insulina, iperinsulinemia, iperglicemia, > acidi grassi liberi, > prodotti finali di glicazione avanzata).

Mentre la maggior parte degli studi di coorte indica un aumento della mortalità cardiovascolare nei pazienti con malattia del fegato grasso (FLD), questa associazione potrebbe non essere confermata in altri. Tuttavia, in questi ultimi documenti è stata riscontrata una significativa eterogeneità tra le popolazioni di pazienti degli studi inclusi. In una meta-analisi di 16 studi osservazionali è stato riportato che i pazienti con FLD avevano un rischio maggiore del 64% di sviluppare eventi cardiovascolari fatali o non fatali rispetto ai pazienti senza FLD [odds ratio (OR) 1.64; Intervallo di confidenza al 95% (CI) 1.26-2.13] (Targher et al, 2016; Wu et al. 2016), hanno evidenziato nei pazienti affetti da FLD un aumentato rischio di CVD (HR 1,37; IC 95% 1,10-1,72), di sviluppare malattia coronarica (HR 2,31; 95% CI 1,46-3,65) e ipertensione (HR 1,16; IC 95% 1,06-1,27). La presenza di steatoepatite (SE) aumenta il rischio di CVD (HR 2,97; 95% CI 1,03-8,52). FLD con concomitante T2DM presentava un rischio due volte maggiore di CVD (OR 2,20; IC 95% 1,67-2,90). Più recentemente Tamaki et al. (2021) hanno rivelato una correlazione tra CVD, steatosi e fibrosi. Il rischio CVD è stato valutato utilizzando il punteggio di rischio Framingham (FRS). La fibrosi avanzata (FIB-d uguale o > 2.67, NFS uguale o > 0.675, WFA-M2BP uguale o >1) e la steatosi erano significativamente associate ad alto rischio CVD indipendente da T2DM, dislipidemia, ipertensione.

I pazienti con fibrosi avanzata e steatosi hanno le più alte probabilità di rischio cardiovascolare elevato (odds ratio [OR]: 5.90-35.6), seguiti dai pazienti con fibrosi avanzata e senza steatosi (OR: 2.53-9.62). La prevalenza dell'ipertensione arteriosa varia dal 40 al 70% (Aneni et al, 2015). Nello studio OPERA i valori della pressione arteriosa sistolica o diastolica erano significativamente più elevati tra gli individui con FLD epatica. (Vasunta et al, 2012).

FLD è risultato essere un predittore indipendente di placche coronariche ad alto rischio. Mahfood Haddad et al. (2017) (Mahfood Haddad et al, 2017) hanno riportato che i pazienti con FLD avevano un rischio significativamente più elevato di malattia coronarica clinica rispetto ai soggetti senza steatosi epatica (RR 2.26; IC 95% 1.04-4.92; p<0,001).

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	
<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>		

Infine, la FLD è associata ad un aumentato rischio di aritmie cardiache come la fibrillazione atriale e le aritmie ventricolari (Keskin et al, 2017).

In corso di SM, T2DM, FLD, CA il rischio di oncologico è aumentato.

In particolare i tumori che coinvolgono il tratto gastrointestinale, la mammella e l'utero. Il meccanismo biologico potrebbe essere correlato all'associazione FLD e adiposità viscerale, SM e infiammazione cronica sistemica di basso grado (Powell et al, 2021).

Etanolo e acetaldeide causano in modo dose dipendente malattie cardiovascolari e oncologiche (World Cancer Research Fund International, 2015).

Il CA da leggero a moderato favorisce ipertensione arteriosa, aritmie, emorragie cerebrali, cancro della mammella, cancro esofageo a cellule squamose, cancro della testa e del collo, cancro coloretale (LoConte et al, 2018).

Il DUA favorisce anche ictus ischemico, cardiomiopatia dilatativa, infarto del miocardio e il cancro in vari distretti (testa, collo, gastro-intestinale, pancreas, mammella, prostata) (Testino and Borro, 2010; Pose et al 2021)

## 5.5 INDICAZIONI AZIENDALI (SC Diabetologia e Malattie Metaboliche/ SC Epatologia)

In caso di EM, non è necessario fare una diagnosi differenziale tra FLD e NAFLD attraverso metodiche non invasive (indice ALD/NAFLD) o istologia (che è spesso difficile diagnosticare) (Crawford et al, 2012; Brunt et al, 2009).

È obbligatorio valutare il fumo e/o la CA per ottenerne la cessazione.

Per la diagnosi di DUA il viene utilizzato il Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM-V) (Testino et al, 2020a).

Quindi si raccomanda di utilizzare l' AUDIT (Scafato et al, 2020; Testino, 2022b).

Nel caso di AUDIT di valore inferiore a 8, verranno fornite semplici informazioni sul CA, valorizzando l'utilità dell'astensione. Se il punteggio è maggiore di 8 è necessario consigliare un percorso dedicato e valutare il quadro laboratoristico e strumentale epatico. È anche necessario rilevare segni di SM e o T2DM. Vale la pena sottolineare che la diagnosi di epatopatia alcolica e non alcolica viene diagnosticata con notevole ritardo rispetto alla malattia epatica virale (Shah et al, 2019).

Sia in presenza di SM, T2DM o AUDIT > 8 il paziente verrà studiato mediante esami laboratoristici (spesso silenti) ed ecografia/2D-SW. Nel caso di lesioni focali epatiche (FLL) il l'epatologo può identificare meglio la loro natura attraverso l'ecografia con mezzo di contrasto non iodato (CEUS) (Testino et al, 2014).

Dopo opportuni studi (CEUS, tomografia computerizzata e/o risonanza magnetica), in caso di carcinoma epatocellulare, verranno seguiti i *Milan e Up to Seven Criteria* (Bruix et al, 2001). (Bruix et al, 2001).

Tranne che in caso di chiari segni clinici, biochimici o ecografici di cirrosi, l'elastografia è obbligatoria. In caso di LS inferiore a 6 kilo Pascal (kPa) al paziente verrà proposto un programma di prevenzione primaria. Se questi valori sono superiori a 6 kPa sarà opportuno valutare la presenza di fattori confondenti.

Infatti la presenza di flogosi/citonecrosi e/o il consumo attivo di alcol può

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

sopravvalutare il valore LS. Per tale motivo deve essere ripetuto dopo un ragionevole periodo di astensione (almeno 15 giorni) o possono essere utilizzati i *cut-off* adattati AST se la sospensione dell'alcol non è fattibile (Chan et al, 2009).

In caso di conferma di 7 kPa, si raccomanda la sorveglianza ecografica annuale. Questo consiglio non è ancora riportato nelle linee guida, tuttavia è suggerito per l'azione cancerogenetica diretta di etanolo/acetaldeide indipendentemente dal grado di fibrosi e dall'evidenza che l'HCC può insorgere in caso di NAFLD/ALD senza cirrosi (tassi di incidenza dal 7 al 44%) (Testino et al, 2014; Testino, 2022).

Tamaki et al. (2021) hanno dimostrato che la fibrosi epatica è associata a CVD e rischio oncologico indipendente da comorbidità CVD già note. Pertanto, nei pazienti con EM la sorveglianza CV è obbligatoria. Ciò è raccomandato dalla AASLD e dalla Japanese Society of Gastroenterology (Chalasani et al, 2018; Testino, 2020a).

Se vengono riportati valori di kPa più elevati, sorveglianza ecografica semestrale e controllo endoscopico per la ricerca di varici gastro-esofagee sono mandatorie (Chalasani et al, 2018).

In conclusione, il paziente metabolico, indipendentemente dal fattore eziologico preminente, ha un significativo fattore di rischio complessivo di mortalità.

Nella pratica reale non è sempre possibile dividere NALD da ALD. E questo per note ragioni epidemiologiche. Infatti, il CA in Occidente e in altre aree del mondo è un'abitudine "alimentare" molto frequente. L'attuale discriminazione fra forme alcoliche e non alcoliche è ambigua in quanto la valutazione reale del CA spesso non è corretta e uniforme quando il *cut-off* di 30 gr/giorno nel maschio e 20 gr/giorno nella femmina è eccessivo in base all'evidenza scientifica. Ogni quantità, infatti, partecipa in modo significativo alla disfunzione metabolica (Testino, 2022a).

La nostra definizione di EM (MALD) (Testino, 2022a) può garantire un processo diagnostico-terapeutico ottimale.

Può anche essere un modo più efficace per sollecitare programmi di screening cardiovascolare/oncologico e implementare un percorso di prevenzione secondaria che trova il suo centro nella modulazione dello stile di vita.

La presenza di steatosi non dovrebbe essere l'elemento dominante nella descrizione nosologica.

È solo un elemento istopatologico in associazione con infiammazione e fibrosi. Inoltre, come riportato, i meccanismi di fibrogenesi sono avviati e supportati da vari fattori indipendentemente dalla presenza di steatosi.

In realtà è proprio la fibrosi che determina il rischio relativo di mortalità epatica ed extraepatica (Testino et al, 2021e; Testino, 2022a).

mortalità. Inoltre, la sua eventuale regressione e correla con la riduzione del rischio di complicanze e mortalità (Roehlen et al, 2020).

Dai dati riportati si può concludere che la semplificazione terminologica a EM (MALD) rende l'attività clinica più fruibile e immediata, facilita una migliore comunicazione e cooperazione tra società scientifiche e specialisti che operano diversi settori della medicina, facilita l'identificazione precoce della relativa patologia epatica ed extraepatica, consente di "vedere (e quindi gestire) la persona in modo unitario", per creare percorsi assistenziali più snelli, per ridurre il numero di ricoveri con relativo vantaggio costi-benefici e creare prevenzione e promozione della salute attraverso un linguaggio comune (Balbinot et al; 2018).

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

## 6. TRATTAMENTO

### 6.1 Apporto Calorico e Attività Fisica

La riduzione dell'apporto calorico di almeno il 30% o di circa 750-1.000 kcal/giorno si traduce in un miglioramento di IR e SE (Kirk et al, 2009; Haufe et al, 2011).

La dieta mediterranea (più ricca di acidi grassi monoinsaturi) è stata studiata anche rispetto a una dieta ricca di grassi e povera di carboidrati per 6 settimane e, sebbene non vi sia stato alcun cambiamento nella perdita di peso, i risultati della RM hanno mostrato un miglioramento significativo della steatosi nel gruppo con dieta Mediterranea.

La maggior parte dei pazienti con steatosi non svolge un'adeguata attività fisica e ciò è stato associato a un aumentato rischio di SM e steatosi (Kistler et al, 2011; Church et al, 2006). Mancano grandi studi randomizzati che valutino l'effetto dell'esercizio sull'istopatologia nella NASH; tuttavia, una recente meta-analisi ha mostrato un miglioramento della SE con l'esercizio. La durata e l'intensità ottimali dell'attività fisica rimangono indeterminate. Tuttavia, i dati suggeriscono che i pazienti che mantengono l'attività fisica per più di 150 minuti/settimana o che aumentano il loro livello di attività per più di 60 minuti/settimana hanno un decremento più pronunciato delle aminotransferasi sieriche, indipendentemente dalla perdita di peso (St George et al, 2009). Ciò è supportato da un ampio studio sulla popolazione coreana che dimostra che una frequenza di esercizio  $\geq 5$  volte/settimana, consistente in un esercizio moderato (trasporto di carichi leggeri, andare in bicicletta a un ritmo costante o giocare a tennis per almeno 10 minuti), era associato al massimo beneficio nella prevenzione dello sviluppo o del miglioramento della SE indipendentemente dalla BMI (*body mass index*) nel follow-up a 5 anni (Sung et al, 2016).

Gli effetti dell'esercizio sulla SE sottostante sono meno chiari, ma da un'ampia valutazione retrospettiva di pazienti con SE verificata con biopsia, l'esercizio di intensità moderata (equivalenti metabolici -METs- di 3.0-5.9) non è stato associato ad un miglioramento significativo della SE. Tuttavia, i pazienti che soddisfacevano le raccomandazioni sull'attività vigorosa ( $\geq 6$  MET) hanno avuto un miglioramento del quadro istologico (Kistler et al, 2011).

In un'analisi aggregata di 18 studi, la dieta combinata con l'esercizio fisico ha comportato una perdita di peso maggiore di 1.14 kg rispetto alla sola dieta (Wu et al, 2009). Una revisione sistematica (dieta ed esercizio aerobico) ha dimostrato un miglioramento della SE e dei valori di laboratorio dopo 3-6 mesi di follow-up (Kurklinsky et al, 2011).

Vilar-Gomez et al. (2015) hanno dimostrato come dieta ipocalorica (750 kcal/giorno) più 200 minuti/settimana di camminata ha determinato un significativo miglioramento istopatologico (infiammazione, fibrosi) (Vilar-Gomez et al, 2015).

### 6.2 Metformina

Diverse esperienze hanno studiato l'effetto della metformina sulle aminotransferasi e/o sull'istologia epatica in pazienti con SE (Marchesini et al, 2001; Uygun et al, 2004; Nair et al, 2004; Bugianesi et al, 2005; Loomba et al, 2009; Shields et al, 2009; Haukeland et al, 2009; Idilman et al; Duseja et al, 2007).

Sebbene diversi studi abbiano mostrato un miglioramento delle aminotransferasi sieriche e dell'IR, la metformina non migliora significativamente l'istologia epatica. Due meta-analisi pubblicate

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	
<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>		

concludono che la terapia con metformina non ha migliorato l'istologia epatica nei pazienti con NAFLD e NASH (Nar et al, 2010; Li et al, 2013).

### 6.3 Tiazolidinedioni

Gli studi con rosiglitazone hanno riportato un miglioramento della SE, ma non di necroinfiammazione o fibrosi (Ratziu et al, 2008; Ratziu et al, 2010).

Il rosiglitazone non è più disponibile nella maggior parte dei paesi e la sua prescrizione rimane severamente limitata negli Stati Uniti a causa dei risultati controversi di un aumento degli eventi coronarici, sebbene non sia stata trovata alcuna associazione ferma dopo un'ampia revisione di tutte le prove da parte della FDA.

Belfort et al. (2006) ha condotto un RCT con pioglitazone (45 mg/die) in 55 pazienti con NASH e prediabete o T2DM. Il trattamento ha migliorato la sensibilità all'insulina e le aminotransferasi, la steatosi, l'infiammazione. Il NAS è migliorato con pioglitazone nel 73% rispetto al 24% dei pazienti trattati con placebo ( $P < 0,001$ ) e c'è stata una tendenza al miglioramento della fibrosi tra i pazienti randomizzati con pioglitazone ( $P = 0,08$ ). In un recente studio, Cusi et al. hanno trattato 101 pazienti prediabetici con NASH (diagnosi istologica) ( $n = 49$ ) o T2DM ( $n = 52$ ) con una dieta ipocalorica e pioglitazone (45 mg/giorno) vs placebo per 18 mesi (Cusi et al, 2016).

L'outcome primario era una riduzione di almeno 2 punti nel NAS (in due diverse categorie istologiche) senza peggioramento della fibrosi. Nei pazienti trattati con pioglitazone, il 58% ha raggiunto l'outcome primario (riduzione di due punti NAS) e il 51% ha avuto una risoluzione della NASH ( $P < 0,001$ ), inoltre vi è stato miglioramento della fibrosi ( $P = 0,039$ ). Pioglitazone è anche di beneficio nei pazienti con NASH senza diabete. Aithal et al. ha condotto un RCT con pioglitazone 30 mg/die vs placebo per 12 mesi in 74 pazienti con NASH (Aithal et al, 2008). Sebbene la steatosi non sia migliorata in modo significativo rispetto al placebo, il trattamento ha migliorato significativamente il danno epatocellulare e la fibrosi. Nello studio pioglitazone versus Vitamin E versus Placebo for the Treatment of Non Diabetic Patients with Non Alcoholic Steatoepatite (PIVENS), un ampio RCT multicentrico in pazienti non diabetici con NASH, 247 pazienti sono stati randomizzati a pioglitazone (30 mg/die), vitamina E (800 UI/giorno) o placebo per 24 mesi (Sanyal et al, 2010).

Nel 34% dei pazienti trattati con pioglitazone si è verificato miglioramento del NAS (uguale/ $> 2$  punti), riduzione del *ballooning*, dell'infiammazione e della fibrosi di almeno un punto. La risoluzione della NASH è stata raggiunta in un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con pioglitazone rispetto a quelli trattati con placebo (47% vs. 21%;  $P < 0,001$ ). La vitamina E e il pioglitazone sono stati ben tollerati e non ci sono state differenze negli altri eventi avversi (Sanyal et al, 2010).

L'aumento di peso è l'effetto collaterale più comune associato al trattamento con pioglitazone, probabilmente dovuto al miglioramento dell'azione dell'insulina nel tessuto adiposo e all'aumento della sintesi dei TG degli adipociti. Varia da 2.5 a 4.7 kg negli RCT di durata compresa tra 12 e 36 mesi (Cusi et al 2016; Sanyal et al, 2010). Il cancro alla vescica è stato motivo di preoccupazione. Tuttavia, Lewis et al. hanno seguito 193.099 persone di età  $\geq 40$  anni fino a 16 anni e non hanno riscontrato alcuna associazione statisticamente significativa tra il rischio di cancro alla vescica e l'uso di pioglitazone (Lewis et al, 2015).

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<i>Direzione Sanitaria</i> <i>Direzione Socio Sanitaria</i>	

Infine, nelle donne trattate con tiazolidinedioni può verificarsi riduzione della matrice ossea (Yau et al, 2013).

## 6.4 Analoghi del Peptide-1 simili al Glucagone

C'è stato interesse nello studio del ruolo degli agonisti del peptide-1 simile al glucagone (GLP-1) come agenti terapeutici nei pazienti con NAFLD e NASH. In uno studio randomizzato e controllato con placebo pubblicato di recente, composto da 52 pazienti con NASH diagnosticata con biopsia, liraglutide somministrata per via sottocutanea una volta al giorno per 48 settimane è stata associata a una maggiore risoluzione della SE e a una minore progressione della fibrosi. Come previsto, liraglutide era associata a una maggiore perdita di peso, ma anche a effetti collaterali gastrointestinali (Eguchi et al, 2015; Armstrong et al, 2016; Armstrong et al, 2013; Kenny et al, 2010; Buse et al, 2007).

## 6.5 Vitamina E

Lo stress ossidativo è considerato un meccanismo chiave del danno epatocellulare e della progressione della malattia nei soggetti con NASH. La vitamina E è un antiossidante ed è stata studiata come trattamento per la NASH (Hasegawa et al, 2001; Harrison et al, 2003; Dufour et al, 2006; Sanyal et al, 2004; Yakaryilmaz et al, 2007).

Nonostante le diverse limitazioni degli studi citati si può riassumere che (1) l'uso della vitamina E è associato a una diminuzione delle aminotransferasi nei soggetti con NASH, (2) studi in cui sono stati valutati gli endpoint istologici indicano che la vitamina E si traduce in un miglioramento della steatosi e dell'infiammazione in una proporzione di adulti non diabetici con NASH, e (3) la vitamina E non ha avuto correlazione con l'insufficienza cardiaca.

Due recenti meta-analisi hanno riportato significativi benefici istologici con la vitamina E nei pazienti con NASH (Sato et al, 2015; Xu et al, 2015).

Sono state sollevate alcune preoccupazioni sulla sicurezza a lungo termine della vitamina E. Una meta-analisi ha suggerito che dosi > 800 UI/die erano associate a un aumento della mortalità per tutte le cause (Miller et al, 2005). Tale studio è stato da molti messo sotto accusa.

Un'ampia meta-analisi che includeva 57 studi e 246.371 soggetti seguiti da 1 a 10 anni non ha dimostrato una relazione tra l'integrazione di vitamina E e la mortalità per tutte le cause (Abner et al, 2011).

In un ampio RCT pubblicato nel 2011, la vitamina E somministrata a una dose di 400 UI/die era inaspettatamente e inspiegabilmente associata a un modesto aumento del rischio di cancro alla prostata (aumento assoluto di 1.6 per 1.000 anni-persona di consumo di vitamina E) (Klein et al, 2011).

## 6.6 Chirurgia Bariatrica

La perdita di peso non chirurgica è efficace nel migliorare tutte le caratteristiche istologiche della NAFLD, inclusa la fibrosi, sebbene la maggior parte dei pazienti avesse una fibrosi allo stadio iniziale (Vilar-Gomez et al, 2015). Tuttavia, una perdita di peso prolungata è difficile da ottenere e ancora più difficile da sostenere. La chirurgia bariatrica migliora o elimina la comorbidità nella maggior parte dei pazienti e migliora la sopravvivenza a lungo termine è la morte per CVD e

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

neoplasie, le due cause di morte più comuni nella NAFLD (Sjöström et al, 2012; Pontiroli et al, 2011; Adams et al, 2007; Sjöström et al, 2007).

Sebbene non ci siano studi randomizzati di chirurgia bariatrica nella NASH, ci sono diversi studi di coorte retrospettivi e prospettici e due ampi studi monocentrici con biopsie epatiche di follow-up.

Mathurin et al. (2009) hanno rilevato come il bendaggio gastrico, il bypass bilio-intestinale e il bypass gastrico sono stati eseguiti rispettivamente nel 56%, 23% e 21%. Rispetto al basale, c'è stato un miglioramento significativo nella prevalenza e gravità della steatosi e del *ballooning* a 1 e 5 anni. Nei pazienti con NASH probabile o definita al basale (n = 99), si è verificato un miglioramento significativo della steatosi, del *ballooning* e della NAS. La maggior parte dei benefici istologici era evidente a 1 anno, senza differenze nell'istologia epatica tra 1 e 5 anni dopo la chirurgia bariatrica. È interessante notare che un aumento minore, ma statisticamente significativo, del punteggio medio della fibrosi è stato notato a 5 anni dall'intervento bariatrico (da  $0.27 \pm 0.55$  al basale a  $0.36 \pm 0.59$ ;  $P= 0,001$ ). Nonostante questo aumento, a 5 anni, il 96% dei pazienti presentava un punteggio di fibrosi  $\leq 1$ .

Lassailly et al. (2015) ha esaminato prospetticamente 109 pazienti con NASH al momento della chirurgia bariatrica ed eseguito biopsie di *follow-up* 1 anno dopo. L'85% dei pazienti aveva una risoluzione NASH (IC 95%, 75,8-92,2). È importante sottolineare che, contrariamente ai dati passati, la fibrosi è migliorata a 1 anno dopo l'intervento chirurgico nel 33% dei pazienti (Lassailly et al, 2015).

Inoltre, una meta-analisi dei dati disponibili nel 2015 ha anche mostrato che la maggior parte dei pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica sembra migliorare o risolvere completamente le caratteristiche istopatologiche di steatosi, infiammazione, *ballooning* e fibrosi (Bower et al, 2015). La sicurezza e l'efficacia della chirurgia bariatrica nei pazienti con cirrosi NASH non sono ben stabilite. Un'analisi effettuata dal Nationwide Inpatient Sample (1998-2007) ha stimato la mortalità perioperatoria e le degenze ospedaliere per pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica con e senza cirrosi. Rispetto a quelli senza cirrosi (0.3%; n = 670.095), la mortalità era più alta in quelli con cirrosi compensata (0.9%; n = 3.888) e molto più alta in quelli con cirrosi scompensata (16.3%; n = 62) (Mosko et al, 2011; Jan et al, 2015).

Si raccomanda di valutare la presenza di dipendenze associate (disturbo da uso di alcol e/o sostanze) (Testino et al, 2022d).

## 6.7 Acido Ursodesossicolico, Acidi Grassi Omega-3

Diversi studi hanno studiato l'acido ursodesossicolico (UDCA) per migliorare le aminotransferasi e la steatosi nei pazienti con NAFLD e l'istologia epatica nei pazienti con NASH. Non è stato riscontrato un beneficio sostanziale (Laurin et al, 1996; Leuschner et al, 2010; Lindor et al, 2004; Ratziu et al, 2011).

Gli acidi grassi Omega-3, attualmente approvati negli Stati Uniti per il trattamento dell'ipertrigliceridemia, sono stati studiati per il trattamento della NAFLD sia in modelli animali che nell'uomo. In una revisione della letteratura pubblicata nel 2010, Masterton et al. (2010) hanno trovato prove sperimentali a sostegno dell'uso di acidi grassi omega-3 nei pazienti con NAFLD per migliorare la malattia del fegato, ma l'interpretazione degli studi sull'uomo era limitata da piccole dimensioni del campione e difetti metodologici. Tuttavia, due studi recentemente riportati non sono riusciti a mostrare un convincente beneficio terapeutico per gli acidi grassi omega-3 nei pazienti con NAFLD o NASH (Scorletti et al, 2014; Sanyal et al, 2014).

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

## 6.8 Metadoxina e S-Adenosil-Metionina

In corso di EM con componente alcolica sia la Metadoxina che la S-Adenosil-Metionina (SAME) trovano un'utile spazio nella terapia. La metadoxina oltre ad apportare un miglioramento della funzionalità epatica svolge anche un'azione anti-*craving* (**Tabella IX**) (Frazier et al, 2011; Oliva et al, 2011; Thompson et al, 2011; Anstee et al, 2012; Medici et al, 2011; Frezza et al, 1992; Di Perri et al, 1999; Mato et al, 1999; Mora et al, 2018; Testino et al, 2018b; Ivashkin et al, 2018; Calabrese et al, 1993; Shpilenya et al, 2002; Diaz Martinez et al, 2002; Leggio et al, 2011).

**Table IX** - *Anti-oxidant, anti-inflammatory, anti-fibrotic, and anti-carcinogenic actions of SAME* (da Testino et al, 2013; Testino et al, 2018a e b).

- inhibiting toxins' entry into the hepatocyte,
- synthesis of polyamines,
- NF-kB inhibition,
- Nrf2 activation,
- inhibition of LPS activity,
- inhibition of cytokine release (for example, from Kupffer cells),
- inhibition of collagen production
- anti-carcinogenic activity (TLR4 regulation, apoptosis induction, balanced release of methyl groups to DNA,),
- homocysteine reduction,
- increase in intracellular GSH.

## 6.9 Gestione CVD e Dislipidemia

I pazienti con NAFLD hanno un profilo lipidico proaterogeno caratterizzato da TG ed LDL elevati, e rapporto tra apolipoproteina B e apolipoproteina A-1 elevato, nonché una maggiore concentrazione di piccole LDL dense e accoppiate a basse concentrazioni di apolipoproteina A-1. Una recente analisi post-hoc dello studio sugli esiti cardiovascolari (studio GREACE: *The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) Study*) ha osservato che le statine miglioravano significativamente le aminotransferasi e gli esiti cardiovascolari nei pazienti con aminotransferasi elevate presumibilmente attribuite alla NAFLD (Athys et al, 2010).

Un'altra analisi *post-hoc* dello studio *The Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL)* ha suggerito un beneficio delle statine in soggetti con aumento basale dell'ALT (Tikkanen et al, 2013).

Pertanto, è ragionevole incorporare la terapia ipolipemizzante nei pazienti con NAFLD che soddisfano i criteri basati sulle attuali raccomandazioni.

Diversi studi hanno stabilito la sicurezza delle statine nei pazienti con malattia epatica naturalmente sotto stretto controllo di esperti. Inoltre, il rischio di epatotossicità indotta da statine non è maggiore nei soggetti affetti da epatopatia cronica (Lewis et al, 2007).

Gli studi clinici sulle statine come trattamento per la NASH sono limitati e hanno mostrato risultati incoerenti, con un miglioramento modesto o nullo degli enzimi epatici ed effetti variabili sull'istologia quando questo è stato valutato. Un piccolo RCT non ha dimostrato un beneficio della

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<i>Direzione Sanitaria</i> <i>Direzione Socio Sanitaria</i>	

simvastatina nel ridurre gli enzimi epatici o l'istologia epatica (Hyogo et al, 2008; Nelson et al, 2009).

## 6.10 Molecole in Prova di Registrazione

Attualmente, l'acido obeticolico (OCA; NCT02548351) e l'elafibranor (NCT02704403) sono due composti che vengono testati in prove di registrazione di fase 3. L'OCA, un potente agonista del recettore X dei farnesoidi, somministrato a una dose di 25 mg/die ha migliorato la steatoepatite e la fibrosi in un periodo di 72 settimane in un ampio studio clinico multicentrico di fase 2b. In questo studio, l'OCA era associato a dislipidemia e prurito. Questo composto è stato recentemente approvato dalla FDA per il trattamento di pazienti con cirrosi biliare primitiva che non rispondono alla terapia con UDCA in una dose fino a 10 mg/die. Elafibranor (un doppio agonista PPAR $\alpha/\delta$ ) 120 mg/die, in uno studio di fase 2 recentemente riportato, ha mostrato un segnale di efficacia per il miglioramento della NASH senza peggioramento della fibrosi in un periodo di studio di 12 mesi. Sebbene questo trattamento fosse associato a un miglioramento dei profili cardiometabolici, si è verificato un aumento lieve e reversibile della creatinina sierica (Neuschwander-Tetri et al, 2015; Ratzu et al, 2016).

## 6.11 Trattamento Osteodistrofia

Devono essere forniti supplementi di calcio (1.000–1.500 mg/die) e 25(OH)D (400–800 UI/die o 260  $\mu$ g ogni due settimane) o la dose necessaria per preservare i livelli normali. Tuttavia, non ci sono dati definitivi che confermino l'efficacia di questi integratori nella prevenzione della perdita ossea nei pazienti con malattie del fegato. Si consiglia l'attività fisica, in particolare con esercizi volti a migliorare la meccanica della colonna vertebrale.

Non c'è accordo generale sul momento appropriato per iniziare il trattamento, ma i pazienti con osteoporosi conclamata, e quindi con fratture, dovrebbero essere trattati per ridurre il rischio di ulteriori fratture. Poiché i pazienti con PBC con un T-score lombare o prossimale del femore inferiore a  $<-1,5$  hanno un alto rischio di frattura vertebrale, sembra ragionevole considerare una terapia specifica in questi pazienti, e in tutti i pazienti con osteoporosi prima del trapianto.

I bifosfonati sono farmaci anticatabolici che aumentano la massa ossea e riducono l'incidenza delle fratture nell'osteoporosi postmenopausale. I loro effetti nella malattia epatica cronica non sono del tutto definiti, principalmente a causa del numero molto limitato di studi e del numero ridotto di pazienti. Tuttavia, etidronato, alendronato e ibandronato aumentano la massa ossea nei pazienti con PBC, con il risultato che questi pazienti ottengono una massa ossea simile a quella dei pazienti con osteoporosi associato ad altre cause. Non sono stati osservati eventi avversi gravi e non sono stati segnalati potenziali effetti dannosi dei bisfosfonati nei pazienti con fegato.

Sono stati riportati effetti favorevoli utilizzando acido zoledronico, e alendronato settimanale. Inoltre, l'acido zoledronico riduce il turnover osseo e determina tassi di frattura inferiori.

Nei pazienti con malattie del fegato, la terapia ormonale sostitutiva è stata limitata per molti anni in quanto considerata dannosa. Gli estrogeni transdermici prevengono la perdita ossea o addirittura aumentano la BMD nei pazienti con PBC o cirrosi autoimmune e nelle donne in postmenopausa dopo il trapianto di fegato, senza effetti avversi epatici. Nei maschi con emocromatosi e ipogonadismo, anche il trattamento con testosterone è efficace. Una preoccupazione sul ripristino dei livelli di testosterone nei pazienti cirrotici è l'aumento del rischio di HCC.

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

Non ci sono studi che valutino gli effetti dei farmaci anabolizzanti nei pazienti epatici con osteoporosi, ma il PTH 1-34 è una potenziale terapia per l'osteoporosi in questi pazienti così come il denosumab, un anticorpo IgG monoclonale umano che si lega al RANKL e inibisce il riassorbimento osseo (EASL, 2018 e 2019).

## 6.12 Trapianto di Fegato

I pazienti con cirrosi NASH hanno un'elevata prevalenza di CVD. Pertanto, durante il processo di valutazione del trapianto dovrebbe essere prestata particolare attenzione all'identificazione delle CVD, sia clinicamente evidenti che occulte. Inoltre, screening-sorveglianza oncologica nel post-trapianto (Testino et al, 2014b)

## 7. RACCOMANDAZIONI

*Il livello di evidenza (LoE) - basato sull'Oxford Center for Evidence-Based Medicine (OCEBM) e lo strumento QUADAS-2 per l'accuratezza degli studi diagnostici - è stato utilizzato come misura della qualità delle prove (Whiting et al, 2011).*

### 7.1 Diagnosi di Fibrosi in pazienti con EM

- 1) I test di fibrosi non invasivi dovrebbero essere utilizzati per escludere piuttosto che per diagnosticare la fibrosi avanzata nelle popolazioni a bassa prevalenza (Raccomandazione forte).
- 2) I test per la fibrosi non invasiva dovrebbero essere utilizzati preferenzialmente nei pazienti a rischio di fibrosi epatica avanzata (come i pazienti con fattori di rischio metabolico e/o uso rischioso/dannoso di alcol) e non in popolazioni generali non selezionate (Raccomandazione forte).
- 3) ALT, AST e conta piastrinica dovrebbero far parte delle indagini di routine nelle cure primarie nei pazienti con sospetta malattia epatica, in modo da poter calcolare facilmente punteggi non invasivi semplici (Raccomandazione forte).
- 4) Si raccomanda il calcolo automatico e la segnalazione sistematica di test di fibrosi non invasivi semplici come FIB-4, in popolazioni a rischio di fibrosi epatica (individui con fattori di rischio metabolico e/o uso rischioso-dannoso di alcol) in cure primarie, al fine di migliorare la stratificazione del rischio (Raccomandazione forte).
- 5) Gli individui a rischio di fibrosi avanzata a causa di fattori di rischio metabolico e/o uso rischioso/ dannoso di alcol dovrebbero essere inseriti in percorsi di stratificazione del rischio appropriati utilizzando test di fibrosi non invasivi (Raccomandazione forte).
- 6) Nei pazienti con ALD, il LS per TE <8 kPa è raccomandato per escludere la fibrosi avanzata nella pratica clinica, con i seguenti tests non invasivi come alternative, se elastografia non è disponibile (Raccomandazione forte).

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

- Test brevettati: ELFT<sup>TM</sup> <9,8 o FibroMeter<sup>TM</sup> <0,45 o FibroTest® <0,48
- Test non brevettati: FIB-4 <1.3

Nei pazienti con elevata rigidità epatica ed evidenza biochimica di infiammazione epatica (AST o GGT >2xULN), il LS per TE deve essere ripetuto dopo almeno 15 giorni di astinenza da alcol o indotto consumo di alcol (Forte raccomandazione).

- 7) Nei pazienti con precedente terapia antivirale per HCV, LS post-SVR (risposta virologica sostenuta) potrebbe essere utile per affinare la stratificazione del rischio residuo di complicanze epatiche; la ripetizione annuale di LS può essere effettuata in attesa dei dati di conferma (Raccomandazione forte)
- 8) I pazienti con precedente terapia antivirale per HCV e SVR devono continuare a essere monitorati per HCC e ipertensione portale indipendentemente dai risultati dei tests non invasivi post-SVR (Forte raccomandazione).
- 9) MRI-PDFF è il metodo non invasivo più accurato per rilevare e quantificare la steatosi. Tuttavia, non è consigliato come strumento di prima linea dato il suo costo e la disponibilità limitata. Pertanto, è più adatto alle sperimentazioni cliniche (Forte raccomandazione).
- 10) MRI-PDFF può essere utilizzato per valutare l'evoluzione della steatosi in trattamento (Raccomandazione debole).

## 7.2 Terapia

- 1) Combinazione di una dieta ipocalorica (riduzione giornaliera di 500-1.000 kcal) con camminata sostenuta di > 200 minuti settimana (Raccomandazione forte)
- 2) La perdita di peso di almeno il 3%-5% del peso corporeo sembra necessaria per migliorare la steatosi, ma è necessaria una maggiore perdita di peso (7%-10%) per migliorare la maggior parte delle caratteristiche istopatologiche della SE, inclusa la fibrosi (Raccomandazione forte)
- 3) La metformina non è raccomandata per il trattamento della NASH nei pazienti adulti (Raccomandazione forte)
- 4) Pioglitazone migliora l'istologia epatica nei pazienti con e senza T2DM con NASH provata da biopsia. Pertanto, può essere usato per trattare questi pazienti. Rischi e benefici devono essere discussi con ciascun paziente prima di iniziare la terapia (Raccomandazione da esperti, sotto stretta monitoraggio)
- 5) È prematuro considerare gli agonisti del GLP-1 per il trattamento *tout curt* dei pazienti con SE/SE, tuttavia in presenza di T2DM utilizzabile caso per caso da esperti del settore (Raccomandazione da esperti, sotto stretta monitoraggio)

	<p>S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE</p> <p>S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA</p>	<p><b>P.D.T.A.</b></p> <p>PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA</p>
	<p><i>Direzione Sanitaria</i></p> <p><i>Direzione Socio Sanitaria</i></p>	

- 6) La vitamina E non è raccomandata per il trattamento della NASH nei pazienti diabetici, della NAFLD senza biopsia epatica, della cirrosi NASH o della cirrosi criptogenica (Raccomandazione forte)
- 7) La vitamina E (rrr  $\alpha$ -tocoferolo) somministrata a una dose giornaliera di 800 UI/die migliora l'istologia epatica negli adulti non diabetici con NASH provata da biopsia e pertanto può essere presa in considerazione per questa popolazione di pazienti. Rischi e benefici devono essere discussi da esperti con ciascun paziente prima di iniziare la terapia (Raccomandazione da Esperti)
- 8) Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati a sostegno della sua efficacia, la vitamina E non è raccomandata per il trattamento della NASH nei pazienti diabetici, della NAFLD senza biopsia epatica, della cirrosi NASH o della cirrosi criptogenica (Raccomandazione forte)
- 9) Chirurgia Bariatrica
- La chirurgia bariatrica Foregut può essere presa in considerazione in soggetti obesi altrimenti idonei con NAFLD o NASH (Raccomandazione forte)
  - È prematuro considerare la chirurgia bariatrica anteriore come un'opzione consolidata per il trattamento specifico della NASH
  - Il tipo, la sicurezza e l'efficacia della chirurgia bariatrica anteriore in soggetti obesi altrimenti idonei con cirrosi accertata attribuita a NAFLD non sono stabiliti. In pazienti altrimenti idonei con NASH compensata o cirrosi criptogenica, la chirurgia bariatrica foregut può essere presa in considerazione caso per caso (gestita da un esperti: soprattutto epatologo, diabetologo e chirurgo e comunque in modo multidisciplinare) da un programma di chirurgia bariatrica esperto (Raccomandazione di esperti)
- 10) UCDA non è raccomandato per il trattamento di NAFLD o NASH (Raccomandazione forte)
- 11) Gli Acidi Grassi Omega-3 non dovrebbero essere usati come trattamento specifico della NAFLD o della NASH, ma possono essere considerati per trattare l'ipertrigliceridemia nei pazienti con NAFLD (Raccomandazione forte)
- 12) I pazienti con steatosi/SE sono ad alto rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare. Pertanto, in questi pazienti deve essere modificato in modo significativo lo stile di vitado (Raccomandazione forte)
- 13) I pazienti con steatosi/SE non sono a maggior rischio di gravi danni al fegato causati dalle statine. Pertanto, le statine possono essere utilizzate per trattare la dislipidemia nei pazienti con steatosi/SE. Sebbene le statine possano essere utilizzate nei pazienti con cirrosi SE, dovrebbero essere evitate nei pazienti con cirrosi scompensata (Raccomandazione da Esperti)

	<p>S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE</p> <p>S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA</p>	<p><b>P.D.T.A.</b></p> <p>PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA</p>
	<p><i>Direzione Sanitaria</i></p> <p><i>Direzione Socio Sanitaria</i></p>	

**14)** Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati di sicurezza ed efficacia nei pazienti con steatosi/SE, si raccomanda di non utilizzare OCA off-label per il trattamento della SE (Raccomandazione forte)

**15) Trapianto di Fegato**

- I pazienti con cirrosi SE hanno un'elevata prevalenza di CVD. Pertanto, durante il processo di valutazione del trapianto dovrebbe essere prestata particolare attenzione all'identificazione delle CVD, sia clinicamente evidenti che occulte (Raccomandazione forte)
- I pazienti con cirrosi SE devono essere sottoposti a screening per varici gastroesofagee secondo le linee guida pratiche AASLD e ACG (Raccomandazione forte)
- I pazienti con cirrosi sospetta a causa di steatosi dovrebbero essere presi in considerazione per lo screening dell'HCC secondo le linee guida pratiche AASLD (Raccomandazione forte)
- L'evidenza attuale non supporta lo screening e la sorveglianza di routine per l'HCC nei pazienti con SE non cirrotica. Tuttavia si raccomanda sorveglianza almeno annuale (Raccomandazione di Esperti)
- Metadoxina e S-Adenosil-Metionina trovano un'utile spazio in corso di EM con importante componente alcolica. Naturalmente gestita da esperti del settore (Raccomandazione di Esperti)

**7.3 Raccomandazioni aggiuntive su Disturbo da Uso di Alcol (DUA)**

- Indipendentemente dall'eziologia della cirrosi epatica è opportuno identificare l'eventuale consumo alcolico (AUDIT, *Timeline Follow Back*) (Raccomandazione forte)
- Indipendentemente dall'eziologia della cirrosi epatica ed in assenza di alcoldipendenza è opportuno consigliare l'astensione alcolica (anche moderata) (Raccomandazione Forte)
- La diagnosi di DUA deve essere effettuata attraverso i criteri del DSM-V (Raccomandazione forte)
- L'astinenza può essere accuratamente monitorata misurando l'EtG (etil glucuronide) nelle urine (Raccomandazione forte)
- Le benzodiazepine a breve emivita dovrebbero essere utilizzate per trattare l'AWS con un fine di evitare l'accumulo di farmaci a causa della ridotta clearance epatica (Raccomandazione forte)
- La farmacoterapia per ridurre il desiderio di alcol deve essere presa in considerazione nei pazienti con DUA e insufficienza epatica acuta/acuta su cronica (ACLF) e Cirrosi

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

Scompensata in accordo con la presenza o assenza di EE e con insufficienza epatica e renale; Baclofen sembra essere il farmaco più sicuro da utilizzare come terapia di prima linea in questi pazienti, ma no se è presente EE o insufficienza renale (Raccomandazione da Esperti)

- Valutare sempre l'eventuale consumo di altre sostanze stupefacenti per un'adeguata diagnosi di EE (Raccomandazione forte)

## 7.4 Raccomandazioni Aziendali (ASL3 Liguria/ SC Diabetologia-SC Patologia delle Dipendenze ed Epatologia)

- 1) Favorire definizione di EM
- 2) Inviare i pazienti presso il team multidisciplinare costituito da SC Diabetologia/SC Epatologia/SC Radiologia
- 3) In pazienti con segni/sintomi suggestivi di EM (SM, T2DM, CA, ecc) raccomandare Ecografia con 2D-SWE
- 4) CAP con ecografia possibile, ma non necessario
- 5) I pazienti affetti da EM devono essere sottoposti a screening/sorveglianza per CVD e neoplasie
- 6) Sorveglianza per HCC (ecografia ogni sei mesi se F3-F4/ Annuale negli altri casi)
- 7) Avvalersi dell'Associazione di riferimento (Club Alcolisti in Trattamento, Club Alcolistici Territoriali, Associazioni 12 passi-12 tradizioni, Overeaters Anonymous, Trapiantati di Fegato, Associazione Diabetici, altre), facilitarne la frequenza e favorire formazione *caregivers* e gruppi per *caregivers* informali
- 8) Terapia interdisciplinare (Diabetologica/Epatologica).

In particolare in tutti i soggetti diabetici con EM:

*i pazienti in cui verrà riscontrato stadio di fibrosi da F1 in poi, verranno posti in trattamento, salvo controindicazioni cliniche, con pioglitazone e in base alla progressione delle evidenze cliniche degli studi in corso, trattamento combinato con GLP1 ra e/o glicosurici (o anche triplice terapia).*

## 8. CRITERI DI ELEGGIBILITÀ E DI INCLUSIONE

### 8.1 Criteri di eleggibilità

Inserimento pazienti con EM selezionati secondo le indicazioni riportate nel testo.

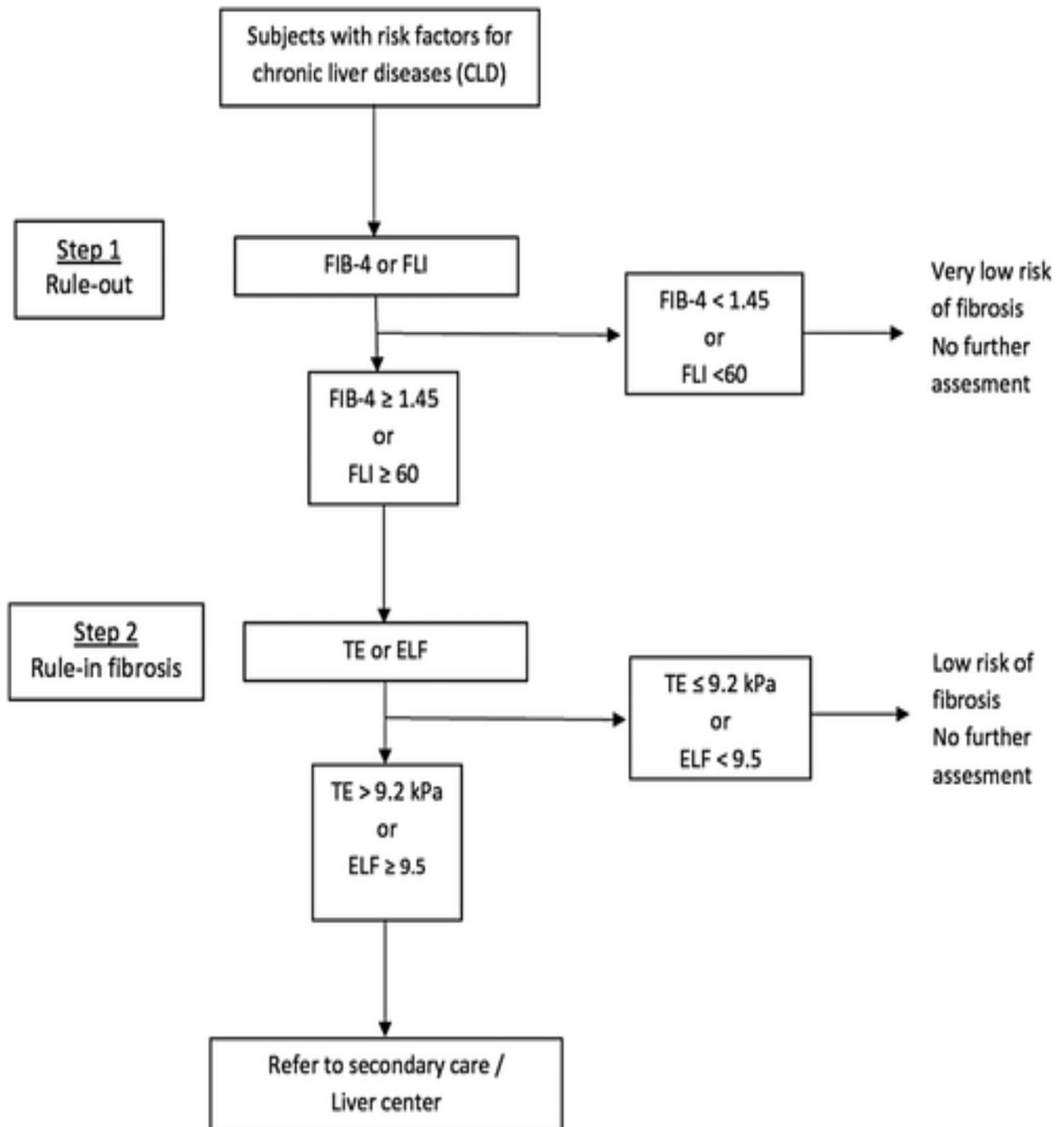
### 8.2 Criteri di inclusione ed esclusione

Inclusi i pazienti con EM.

## 9. IL PERCORSO E LA RAPPRESENTAZIONE - RAPPRESENTAZIONE GRAFICA

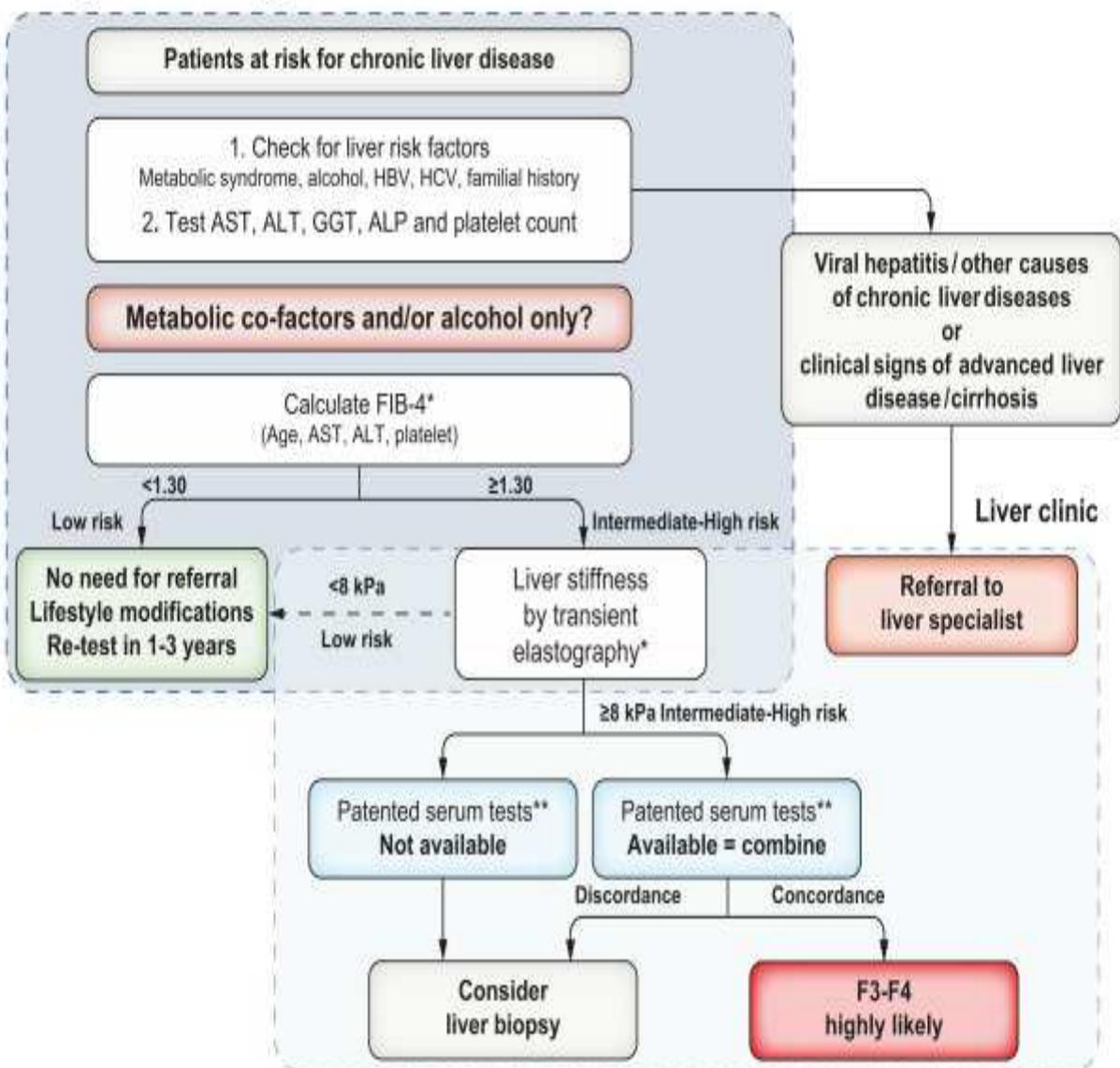
**Diagramma A - Tests non invasivi in pazienti osservati nelle cure primarie.**

Come mostrato, FIB-4 può essere utilizzato in pazienti con cofattori metabolici e/o malattia epatica alcolica per identificare i pazienti che richiedono il rinvio ai servizi specialistici (da Gines et al, 2022 – free article)

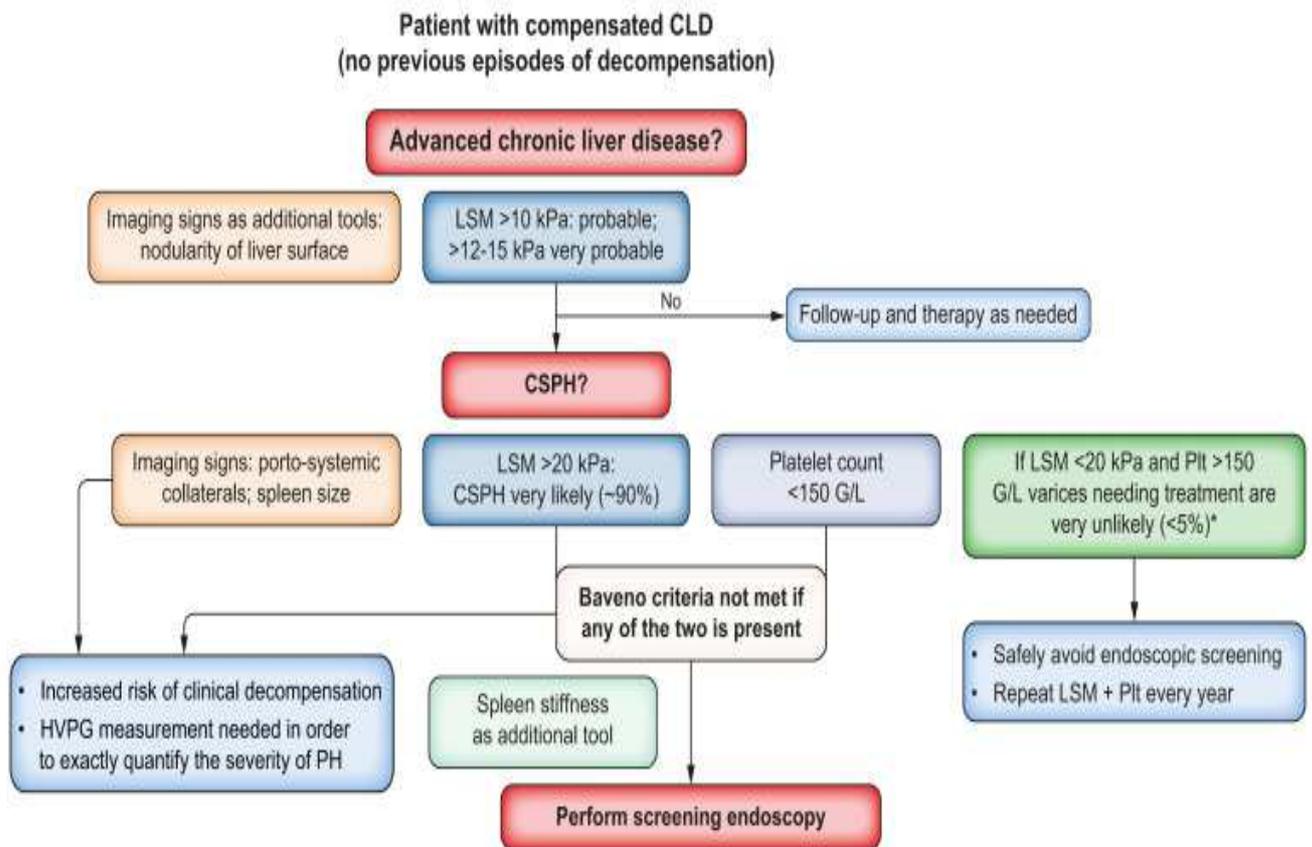


**Diagramma B - Proposta della gestione del paziente con eventuale EM (interazione MMG/Diabetologo) (da Chalasani et al, 2018; Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases, free article)**

**Primary care/diabetology clinic**

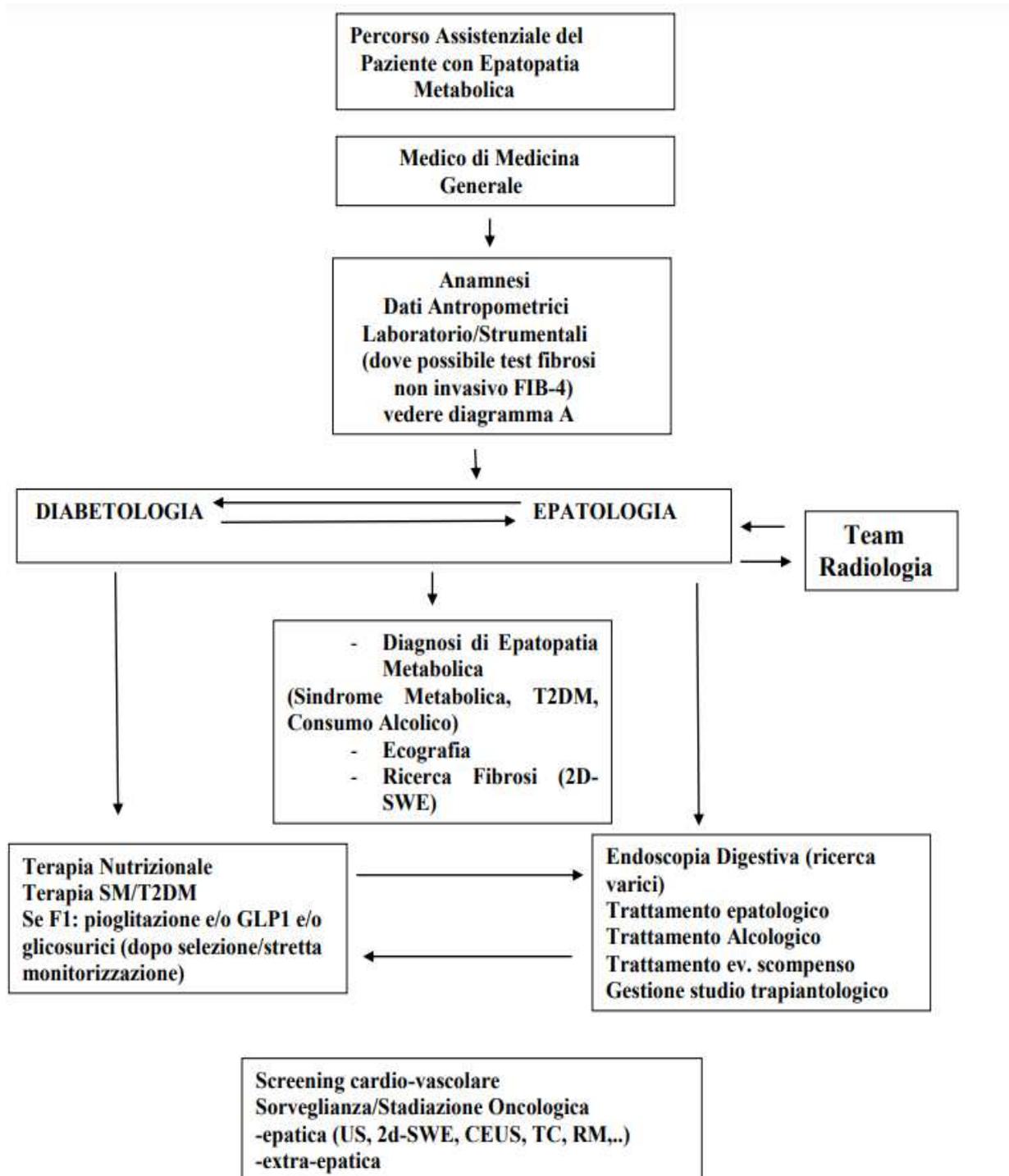


**Diagramma C - Proposta di gestione del paziente con cirrosi epatica compensata correlata a EM ((da Chalasani et al, 2018; Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases, free article)**

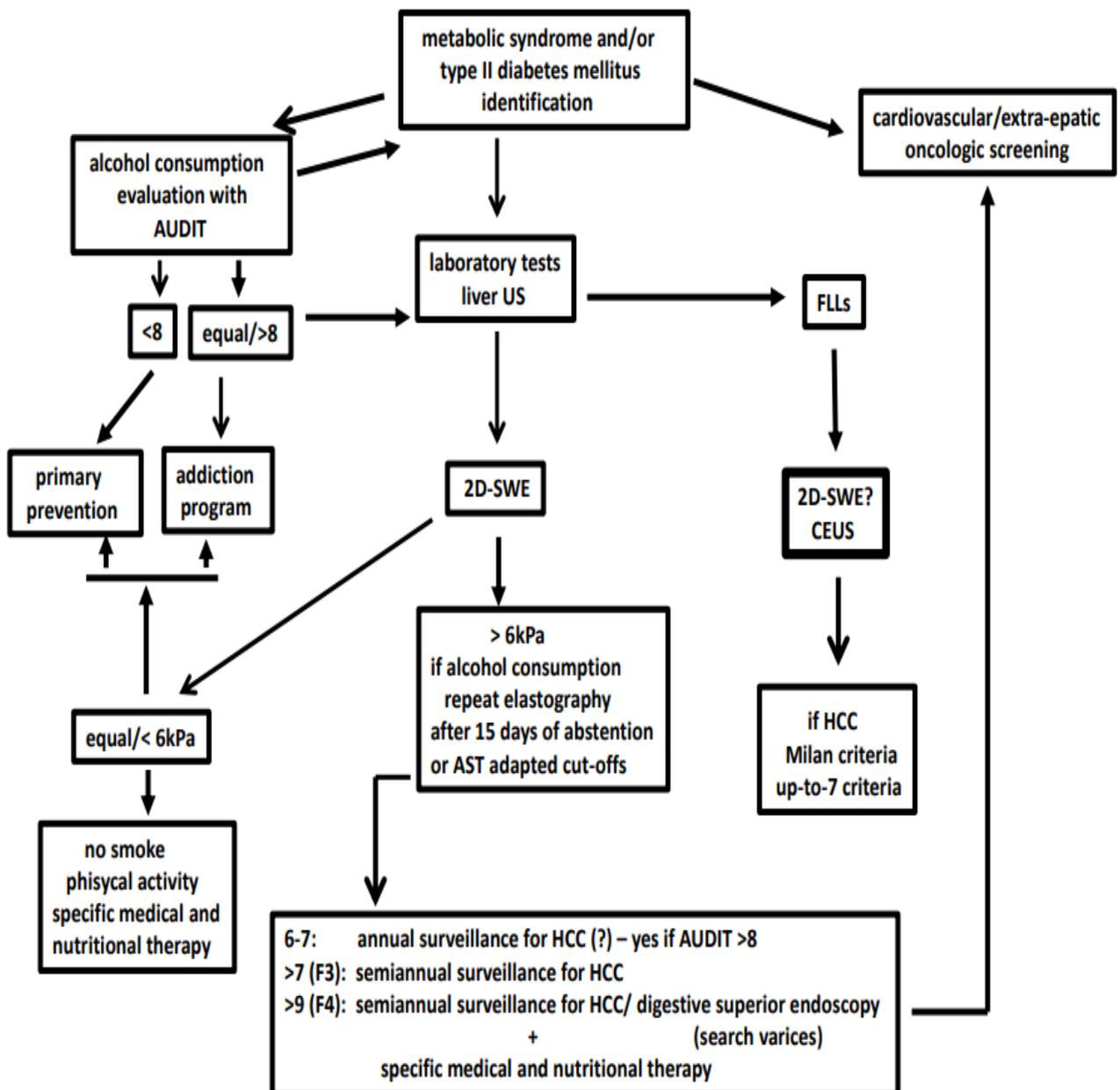


	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

**Diagramma D - Epatopatia Metabolica: percorso ASL3 Liguria (SC Diabetologia/SC Epatologia/SC Radiologia) (Testino and Torre, PDTA ASL3 2022)**



**Diagramma E – Epatopatia Metabolica: percorso in relazione ai dati alcolici (AUDIT) ed alla stadiazione della fibrosi epatica (Indirizzo Aziendale ASL3 Liguria – SC Diabetologia/SC Epatoologia/SC Radiologia) (diagramma da Testino, 2022a)**



AUDIT: alcohol use disorders identification test, CEUS: contrast-enhanced ultrasound, F: fibrosis, FLLs: focal liver lesion, HCC: hepatocellular carcinoma, 2D-SWE: 2-dimensional-shear wave elastography

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

## 10. – RESPONSABILITÀ

### 10.1 Medico di Medicina Generale

La gestione della cirrosi richiede modelli organizzativi flessibili capaci di rispondere alle necessità del paziente basandosi sull'integrazione tra "medicina del territorio" e "medicina ospedaliera". Circa 200.000 Italiani sono oggi affetti da cirrosi e ogni anno il 5% di essi muore a causa della malattia. L'efficacia delle attuali terapie ha una ricaduta pratica in tutti gli stadi della malattia di fegato, ma nei pazienti con epatite cronica a rischio evolutivo elevato, un intervento precoce è in grado di indurre una completa guarigione della malattia di fegato.

Il medico di Medicina Generale (MMG) ha il compito di identificare precocemente i soggetti con epatopatia cronica a rischio evolutivo e di gestire efficacemente quelli con cirrosi considerando che quest'ultima spesso non presenta manifestazioni cliniche sino a che non compaiano le complicanze. Il sospetto diagnostico dovrà essere suggerito da alterati parametri ematici (rapporto AST/ALT, piastrinopenia, aumento della bilirubina e della fosfatasi alcalina, riduzione dell'albumina e del PT) ed ecografici (nodularità, ipertrofia lobo caudato, irregolarità dei margini). L'identificazione precoce del soggetto con epatopatia cronica, la stadiazione della sua malattia ed un intervento personalizzato di terapia e/o monitoraggio sono passaggi essenziali per la cura ottimale di questi pazienti. La stretta collaborazione tra MMG, Epatologo e Diabetologo è necessaria affinché il percorso assistenziale del paziente con cirrosi sia caratterizzato da appropriatezza diagnostico-terapeutica. Il MMG può contribuire in maniera significativa alla gestione di questo percorso assistenziale mediante:

- Precoce identificazione dei soggetti portatori di malattia epatica a rischio evolutivo.
- Identificazione dei pazienti da avviare allo specialista Epatologo per stadiazione di malattia e definizione del programma di cura e monitoraggio.
- Informazione del paziente.
- Integrazione con i servizi ospedalieri per la gestione del paziente in relazione all'aderenza al programma terapeutico e al monitoraggio, alla gestione delle comorbidità. Soggetti a rischio di cirrosi epatica che devono essere sottoposti a valutazione laboratoristica (**Tabelle X, XI, XII**):
- Portatori di malattia epatica cronica da virus epatitico maggiore (HBV, HCV)
- Soggetti che fanno uso di alcool
- Pazienti affetti da epatopatia cronica metabolica con transaminasi elevate e/o fibrosi (NASH)
- Portatori di alterazioni del metabolismo del ferro o del rame
- Pazienti affetti da malattia epatica di natura autoimmune
- Portatori cronici di elevazione degli indici epatici in assenza di una causa identificata
- Soggetti in cui l'indice APRI (AST/Piastrine) sia  $>1.5-2$
- Pazienti con rapporto AST/ALT  $>1$ , laddove siano state escluse le forme autoimmuni e le alcoliche Non deve essere mai tralasciata:
- La possibile concomitanza di due o più cause di malattia epatica cronica nello stesso paziente
- L'uso cronico di farmaci e/o rimedi alternativi epatotossici
- La ricerca dettagliata del consumo di alcol
- Anamnesi familiare positiva per patologie epatiche (PDTA Regione Abruzzo; PDTA Regione Piemonte).

Pur essendo espressione di citolisi e quindi di danno epatocellulare, la presenza di ipertransaminasemia non è né indice di gravità di malattia né di evoluzione. Molti casi di pazienti con epatopatia cronica già cirrotica decorrono per anni con andamento fluttuante delle transaminasi o addirittura con la loro costante normalità.

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

**Tabella – X –** da PDTA Regione Piemonte

*Marcatori di malattia epatica cronica ed abbinamento eziologico*

Marcatori virali	Categorie diagnostiche
HBsAg, anti-HBc, HBV-DNA	Epatite da HBV
Anti-HCV, HCV-RNA	Epatite da HCV
Anti-HDV	Epatite da virus delta
Parametri bioumorali	Categorie diagnostiche
MCV ↑ gGT ↑	Epatopatia da alcol
Glicemia, Colesterolo, Trigliceridi	NAFLD/NASH
Sideremia ↑, Ferritina ↑, Saturazione transferrina % ↑	Emocromatosi
gGT ↑, fosfatasi alcalina ↑, bilirubina ↑	Colestasi
Ceruloplasmina ↓, cupremia ↑	M. Wilson
Anti-mitocondrio	Cirrosi biliare primitiva
Anti-nucleo, anti-muscolo liscio, anti-LKM	Epatite autoimmune
p-ANCA	Colangite sclerosante primitiva
α1-antitripsina ↓	Deficit α1-antitripsina

Quali esami di I livello richiedere e quando inviare allo specialista un soggetto con cirrosi epatica? Lo screening bioumorale di I livello per epatopatia cronica in genere segue il riscontro occasionale o ricercato, nei soggetti a rischio, di alterazione degli indici epatici (transaminasi, GGT, bilirubina) o quello di immagini di indagini strumentali eseguite per altri motivi, e può configurare differenti situazioni (**Tabella XI**)

**Tabella XI** - Alterazioni laboratoristiche di I livello da ricercare in caso di epatopatia cronica (da PDTA Regione Piemonte)

Parametri ematici	Abbinamento clinico
Emocromo	Abuso alcol (-↑-MCV); cirrosi (↓-PLT, ↓ GB)
GGT	Abuso alcol, farmaci epatotossici (-↑)
HCV Ab	Epatite virale C
HBs Ag	Epatite virale B
Protidogramma	Epatite autoimmune (gammopatia policlonale), deficit α1-antitripsina (↓-α-1 globuline)
Sideremia-Transferrina-Ferritina	Emocromatosi (>45 % saturazione transferrina); Alcol (↑-ferritina)
Glicemia-Colesterolo-Trigliceridi	Steatosi (NAFLD/NASH)
Bilirubina-Fosfatasi alcalina-GGT	Colestasi (CBP, CSP, ...)

In base ai risultati ottenuti dalle indagini di I livello, il paziente ha spesso indicazione ad ulteriori approfondimenti che il MMG può richiedere in base alle sue competenze o affidarle allo specialista (**Tabella XII**).

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

**Tabella X** - Alterazioni laboratoristiche di II livello da ricercare in caso di epatopatia cronica (da PDTA Regione Piemonte)

Parametri ematici	Abbinamento clinico
HBV-DNA	Epatite HBV
HCV-RNA	Epatite HCV
Ceruloplasmina	M. Di Wilson (<40 aa) (↓)
α1-antitripsina	Deficit α1-antitripsina (↓)
Autoanticorpi: ANA, SMA, LKM-1, LC-1 AMA p-ANCA	Epatite autoimmune Cirrosi biliare primitiva Colangite sclerosante

→ Valutazione Epatologica

Le indagini laboratoristiche su riportate sono spesso fortemente indicative di malattia cronica di fegato. Quando completate le indagini di I e II livello, il paziente necessita di inquadramento specialistico, possibilmente dopo aver già eseguito un'ecografia dell'addome. Alterazioni dell'imaging ecografico indicative di cirrosi epatica: Ipertrofia del caudato, margini epatici irregolari, volume epatico ridotto, riduzione calibro vene sovraepatiche, splenomegalia, dilatazione vena porta (diametro > 11 mm), flusso ematico epatofugo al colordoppler. Le ulteriori indagini di esclusiva competenza specialistica sono rappresentate da: Elastografia, CEUS, TAC, RMN, colangio RMN, ERCP, Breath test di funzionalità epatica all'aminopirina, biopsia epatica, paracentesi, EGDS.

## 10.2 Ruolo del Diabetologo/Nutrizionista

La presenza del diabetologo nel team multidisciplinare è mandatoria per lo screening, la diagnosi, il follow up e l'impostazione del trattamento dell'epatopatia metabolica.

Verrà effettuato screening tramite le modalità inviante per interni nei pazienti che presentino riscontro di steatosi all'ecografia addominale o valori di ALT superiori alla norma, anche in assenza di dato ecografico che verrà effettuato in seconda battuta.

In base all'esito dell'esame di screening, i pazienti verranno inseriti nel percorso già delineato nella flow-chart sopra citata.

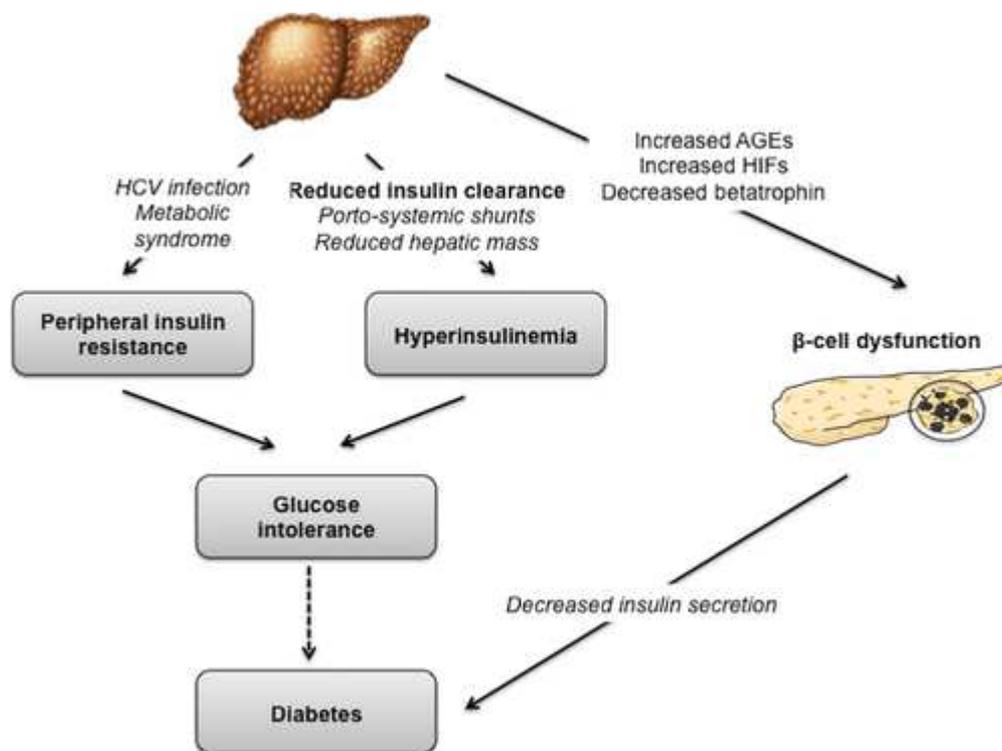
*I pazienti in cui verrà riscontrato stadio di fibrosi da F1 in poi, verranno posti in trattamento, salvo controindicazioni cliniche, con pioglitazone e in base alla progressione delle evidenze cliniche degli studi in corso, trattamento combinato con GLP1 ra e/o glicosurici (o anche triplice terapia).*

### 10.2.1 Gestione del paziente diabetico con EM

È noto che il fegato svolge un ruolo chiave nel mantenimento dell'omeostasi del glucosio. Nei pazienti con cirrosi avanzata sono state descritte alterazioni del metabolismo del glucosio, il cosiddetto diabete epatogeno. La **Figura VII** riassume i potenziali meccanismi che potrebbero partecipare all'insorgenza del diabete mellito epatogeno nei pazienti con cirrosi (Elkrief et al, 2016).

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	
<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>		

**Figura VII** – Correlazione epatopatia/diabete mellito (da Elkrief et al, 2016)



Si assiste ad una diminuzione della clearance epatica dell'insulina. Nei pazienti cirrotici, diversi cambiamenti strutturali possono ridurre il corretto utilizzo di insulina da parte del fegato, portando ad un aumento dei livelli di insulina sistemica. Queste modificazioni strutturali comprendono: (a) una riduzione della massa cellulare del fegato, con riduzione della clearance dell'insulina (Picardi et al, 2006); (b) shunt venosi portosistemici, a causa della ridotta estrazione epatica di primo passaggio, con conseguente aumento dei livelli di insulina. Nei pazienti con cirrosi e shunt portocavali chirurgici, i livelli di insulina nelle vene epatiche sono notevolmente aumentati rispetto ai pazienti senza shunt chirurgici. Al contrario, i livelli di peptide C non differiscono tra i pazienti con cirrosi e i controlli. Questo dato è supportato anche dal fatto che il controllo glicemico è complicato e che i livelli di insulina circolante aumentano dopo il posizionamento di TIPS nei pazienti diabetici.

Successivamente, l'iperinsulinemia favorisce resistenza insulinica attraverso *down-regulation* del recettore di riferimento. Infatti, l'iperinsulinemia induce una riduzione dell'affinità del recettore dell'insulina, una riduzione del numero di recettori esposti sulla superficie della cellula bersaglio e una diminuzione dell'efficacia del recettore dell'insulina come trasmettitore di segnali stimolatori (Shanik et al, 2008).

Sebbene l'iperglicemia favorisca i prodotti di fine glicazione avanzata (AGE), gli AGE potrebbero anche indurre insulino-resistenza e danno alle cellule beta prima dell'insorgenza del diabete (Vlassara et al, 2014). Oltre al rene, anche il fegato sembra essere coinvolto nella rimozione degli AGE. Nei pazienti con cirrosi senza diabete, i livelli plasmatici di AGE sono notevolmente elevati e sono correlati alla gravità della malattia epatica (Yaghmur et al, 2006). Dopo trapianto di

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

fegato, si verifica una significativa riduzione dei livelli di AGE. Secondo questi risultati, si può ipotizzare che nei pazienti con cirrosi, l'accumulo di AGE, causato da una loro ridotta rimozione, possa favorire l'insorgenza di diabete.

Ipossia sistemica si osserva nei pazienti con cirrosi avanzata ed è correlata alla gravità della malattia epatica. I fattori inducibili dall'ipossia (HIF) sono una famiglia di regolatori trascrizionali che causano una risposta omeostatica all'ipossia praticamente in tutte le cellule e tessuti. Gli HIF sono stati implicati nello sviluppo della fibrosi epatica in modelli *in vitro* e murini (Elkrief et al, 2014). Gli HIF svolgono anche un ruolo chiave nel metabolismo del glucosio e sono implicati nello sviluppo del diabete mellito. HIF, ovvero HIF-1 $\alpha$ , è importante anche per la riserva di cellule  $\beta$  del pancreas. Tuttavia, i meccanismi sono complessi. Infatti, nei topi knock-out per HIF-1, la funzione delle cellule  $\beta$  del pancreas è compromessa. Un lieve aumento di HIF-1 $\alpha$  è benefico per la funzione delle cellule  $\beta$  e la tolleranza al glucosio. Al contrario, livelli molto elevati di HIF-1, come quelli osservati nell'ipossia grave, sono chiaramente deleteri per la funzione delle cellule. Pertanto, si potrebbe ipotizzare che l'ipossia correlata alla cirrosi promuova l'insorgenza del diabete mellito epatogeno (Cheng et al, 2010).

Non è ancora ben definito il ruolo della betatropina (espresso principalmente negli epatociti). Yi et al (2013) hanno osservato che la betatropina induce proliferazione delle cellule  $\beta$  e migliora la tolleranza al glucosio in un modello murino. Il possibile ruolo funzionale della betatropina nel DMT2 potrebbe essere quello di compensare l'aumento della domanda di insulina nonostante l'insufficienza epatica.

### 10.2.2 Diagnosi e presentazione clinica del diabete nei pazienti con cirrosi

Nei pazienti con cirrosi, i disturbi del metabolismo del glucosio vanno dalla semplice intolleranza al glucosio al diabete conclamato. Si stima che solo il 30% dei pazienti abbia una normale tolleranza al glucosio, il 30-50% abbia una ridotta tolleranza al glucosio e fino al 30% abbia il diabete conclamato (Nishida et al, 2006).

La diagnosi di diabete nei pazienti con cirrosi potrebbe non essere facile. In primo luogo, nella fase iniziale, i livelli sierici di glucosio a digiuno sono normali nel 23% dei pazienti con diabete conclamato. In effetti, tali pazienti hanno una glicemia a digiuno normale, mentre la glicemia postprandiale è  $>200$  mg/L. Pertanto, è necessario un test di tolleranza al glucosio orale per rilevare la compromissione del metabolismo del glucosio.

Inoltre, spesso è complesso discriminare tra DMT2 e diabete epatogeno.

Nei pazienti con diabete epatogeno isolato, il TF da solo può normalizzare la tolleranza al glucosio e la sensibilità all'insulina.

Il diabete post-trapianto rimane una condizione molto comune, poiché si stima che circa il 30% dei pazienti sottoposti a TF sviluppi tale condizione clinica. È interessante notare che nei pazienti che ricevono un trapianto di fegato, il diabete pre-trapianto, così come l'età avanzata, la storia familiare di diabete e l'indice di massa corporea massimo superiore a 25 kg/m<sup>2</sup> (che sono fattori di rischio per il DMT2), è associato allo sviluppo del diabete post-trapianto (Pageaux et al, 2009).

La misurazione dell'emoglobina glicata (HbA1c) non è totalmente attendibile nei pazienti con cirrosi (Lahousen et al, 2004). Nei pazienti senza epatopatia, l'HbA1c viene utilizzata per la valutazione di routine e la gestione dei pazienti con diabete. La concentrazione di HbA1c riflette i 2-3 mesi precedenti di stato glicemico ed è ben correlata con lo sviluppo di complicanze.

Il motivo per cui la misurazione dell'HbA1c non riflette accuratamente il controllo glicemico nei pazienti con cirrosi rimane poco chiaro. Potrebbe essere correlata alla riduzione della vita degli

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	
<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>		

eritrociti (evento comune nei pazienti con cirrosi). La misurazione della fruttosamina riflette lo stato glicemico in un periodo di 2-4 settimane. Il livello di fruttosamina sembra essere uno strumento più accurato rispetto all'HbA1c per il monitoraggio del controllo glicemico nei pazienti con cirrosi (Lahousen et al, 2004).

### 10.2.3 Impatto prognostico del diabete nei pazienti con cirrosi

Il valore prognostico del diabete nella cirrosi è stato precedentemente studiato solo in un numero limitato di studi su pazienti selezionati. Alcuni studi includevano pazienti con cirrosi avanzata, mentre altri includevano pazienti con cirrosi ben compensata; la maggior parte di questi studi ha rilevato che il diabete era associato a una [sopravvivenza](#) inferiore. Recentemente, uno studio di coorte francese su 348 pazienti con cirrosi correlata all'epatite C ricoverati in ospedale ha rilevato come il diabete possa essere associato a una sopravvivenza libera da trapianto più breve, indipendentemente dal punteggio MELD (*odds ratio* – OR: 1,3). Il diabete ha influenzato notevolmente la prognosi nei pazienti con punteggio MELD basale <10. Al contrario, il diabete non ha avuto alcun impatto sulla sopravvivenza nei pazienti con un punteggio MELD al basale  $\geq 10$  (Elkrief et al, 2014). Questi risultati suggeriscono che la gravità della malattia epatica maschera l'effetto deleterio del diabete e/o che nei pazienti con un punteggio MELD elevato, il diabete è correlato alla cirrosi e quindi non ha alcun effetto indipendente sulla sopravvivenza (Elkrief et al, 2016). Certamente la presenza di diabete in caso di cirrosi aumenta il rischio di HCC, ascite, disfunzione renale, infezioni batteriche e soprattutto EE.

Quest'ultima complicanza in corso di diabete è stata dimostrata in diversi studi (Elkrief et al, 2014). È associato alla presenza di EE indipendentemente dal punteggio MELD (Elkrief et al, 2016).

Il diabete potrebbe aumentare la produzione di ammoniaca potenziando la glutaminasi del piccolo intestino. È stato dimostrato che la metformina, che riduce l'attività della glutaminasi *in vitro*, altresì riduce l'incidenza di EE (Ampuero et al, 2012) nei pazienti con cirrosi. Inoltre, in uno studio di controllo randomizzato, la somministrazione di un antidiabetico orale, l'acarbiosio, in pazienti con cirrosi e diabete concomitante ha ridotto significativamente i livelli ematici di ammoniaca e ha migliorato i test psicometrici per EE minima (Gentile et al, 2005). Inoltre, lo stato infiammatorio associato all'insulino-resistenza e al DMT2 potrebbe agire in sinergia con la cirrosi e l'endotossemia associate all'EE. Infine, la compromissione della motilità intestinale (come parte della neuropatia autonoma) potrebbe promuovere la crescita eccessiva batterica dell'intestino tenue aumentando la traslocazione batterica, che come è noto favorisce EE (Bauer et al, 2002).

### 10.2.4 Trattamento del diabete nel paziente cirrotico con encefalopatia epatica

Nei pazienti con diabete di tipo 1 e di tipo 2, gli studi del *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) e dello *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) hanno dimostrato che uno scarso controllo glicemico (basato su un livello di HbA1c superiore al 7% per il diabete di tipo 1 e 6,5% per il DMT2) è stata direttamente associata allo sviluppo di micro e macroangiopatia diabetica. Nei pazienti con cirrosi e diabete, il rischio di complicanze della cirrosi sembra essere maggiore del rischio di complicanze del diabete. L'impatto della diagnosi precoce e del trattamento del diabete sul decorso clinico dei pazienti con cirrosi e diabete non è noto. Tuttavia, si è tentati di ipotizzare che potrebbe essere utile. Come precisato di seguito, i dati recenti che suggeriscono che la metformina riduca il rischio di HCC così come il rischio di EE sono a favore dello screening e del trattamento del diabete nei pazienti con cirrosi.

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

Non esiste uno studio clinico che abbia valutato specificamente i pazienti con diabete e cirrosi coesistenti. Le opzioni terapeutiche per il diabete e il loro potenziale beneficio nei pazienti con cirrosi sono riassunti nella **Tabella XIII**. Un algoritmo per la gestione del diabete nei pazienti con cirrosi è proposto in **Figura VIII** (*The Diabetes Control and Complications Trial research Group, 1993; UK Prospective Diabetes Study Group, 1998*).

**Tabella XIII** – Gestione del diabete in paziente con cirrosi epatica: opzioni terapeutiche (Elkrief et al, 2016).

Terapia	Meccanismo di azione	di	Utile nel tipo 2 DM	Utile nei pazienti con cirrosi e DM	Effetti collaterali/rischi
Interventi sullo stile di vita <i>Dieta povera di grassi</i> <i>Esercizio fisico</i>	Diminuire steatosi e grasso viscerale Aumenta la sensibilità all'insulina	la	Molto utile	Potenzialmente utile	Malnutrizione frequente nei pazienti con cirrosi L'esercizio fisico potrebbe non essere fattibile nei pazienti con cirrosi avanzata (edema, ascite)
Metformina	Aumenta sensibilità all'insulina		Molto utile	Molto utile	Controindicato nei pazienti con disfunzione renale Rischio teorico di acidosi lattica
tiazolidinedioni	Aumenta sensibilità all'insulina		Utile	Nessun dato disponibile	Segnalata epatotossicità L'utilità nei pazienti con NASH non è stata dimostrata
Secretagoghi <i>Solfoniuree</i> <i>Glinidi</i>	Aumenta produzione endogena insulina	di	Utile	Inutile	Controindicato nei pazienti con cirrosi avanzata a causa del rischio di ipoglicemia
Incretini <i>Analoghi del recettore del GLP-1</i> <i>Inibitori della DPP-4</i>	Aumenta sensibilità all'insulina		Molto utile Pazienti obesi (perdita di peso)	Nessun dato disponibile	
Inibitori	Ridurre		Utile	Può essere utile	Effetti collaterali

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

Terapia	Meccanismo di azione	Utile nel tipo 2 DM	Utile nei pazienti con cirrosi e DM	Effetti collaterali/rischi
dell'alfa-glucosidasi	l'assorbimento di carboidrati nell'intestino		nei pazienti con EE	digestivi funzionali
Insulina	Trattamento sostitutivo	Spesso necessario	Spesso necessario	Rischio di ipoglicemia

- DM, diabete mellito; NASH, steatoepatite non alcolica; GLP-1, peptide-1 simile al glucagone; DPP-4, dipeptil peptidasi-4; EE, encefalopatia epatica.

### 10.2.5 Terapie farmacologiche

La terapia di prima linea con metformina è teoricamente appropriata nei pazienti con cirrosi perché diminuisce la resistenza all'insulina. La metformina è stata a lungo considerata controindicata nei pazienti con malattia epatica avanzata a causa di un aumento teorico del rischio di acidosi lattica. Tuttavia, nonostante l'uso diffuso della metformina, solo rari pazienti con cirrosi hanno sviluppato acidosi lattica, suggerendo che la metformina è sicura nei pazienti con cirrosi senza disfunzione renale (Seidowski et al, 2009).

Un numero crescente di studi osservazionali suggerisce che la metformina (rispetto ad altre terapie ipoglicemizanti) potrebbe essere associata a un ridotto rischio di cancro o mortalità per cancro, compreso l'HCC. Inoltre, Zhang *et al* (2014) recentemente hanno riportato che la prosecuzione della somministrazione di metformina nei pazienti con cirrosi di nuova diagnosi è associata a una sopravvivenza più lunga. In una recente coorte di 82 pazienti con cirrosi e diabete, l'incidenza di EE era significativamente più bassa nei pazienti trattati con metformina (5 vs. 41%) (Ampuero et al, 2012). Nonostante i possibili bias, i dati suggeriscono che la metformina è la terapia di prima scelta per i pazienti con cirrosi e diabete.

I tiazolidinedioni sono gamma-agonisti del recettore attivato dal proliferatore del perossisoma (PPAR) insulino-sensibilizzanti che non aumentano direttamente la secrezione di insulina o causano ipoglicemia se usati singolarmente. Pertanto, i tiazolidinedioni possono essere particolarmente utili nei pazienti con diabete e malattie epatiche croniche. Tuttavia, troglitazone e rosiglitazone sono stati ritirati dal mercato rispettivamente a causa del loro potenziale effetto epatotossico e del rischio di insufficienza cardiaca congestizia. Pioglitazone è ancora attualmente disponibile. Nei pazienti con NASH, l'utilità dei tiazolidinedioni è dibattuta (Ratzu et al, 2013).

I secretagoghi insulinici includono sulfaniluree e glinidi. Attivano il rilascio di insulina da parte delle cellule beta del pancreas (fibrosi pancreatica) (Pezzilli et al, 2019). Pertanto, nei pazienti con cirrosi, potrebbero non essere l'opzione di prima scelta, poiché non modificano la sensibilità all'insulina. Inoltre, i pazienti con cirrosi, in particolare quelli con cirrosi alcol-correlata, possono avere danni alle cellule delle isole beta del pancreas. Soprattutto, c'è un aumentato rischio di ipoglicemia con queste terapie. Pertanto, i secretagoghi non sono raccomandati nei pazienti ad alto rischio di ipoglicemia (Tolman et al, 2007).

Gli inibitori dell'alfa-glucosidasi (acarbiosio) potrebbero essere utili nei pazienti con cirrosi, poiché riducono l'assorbimento dei carboidrati nell'intestino, il che ridurrebbe il rischio di iperglicemia

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	
<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>		

postprandiale. Infatti, i pazienti con cirrosi e diabete hanno frequentemente una glicemia a digiuno normale e un test di tolleranza al glucosio orale anormale (Holstein et al, 2002; Nishida et al, 2006).

Inibitori della dipeptil peptidasi-4 e agonisti del recettore del peptide-1 simile al glucagone.

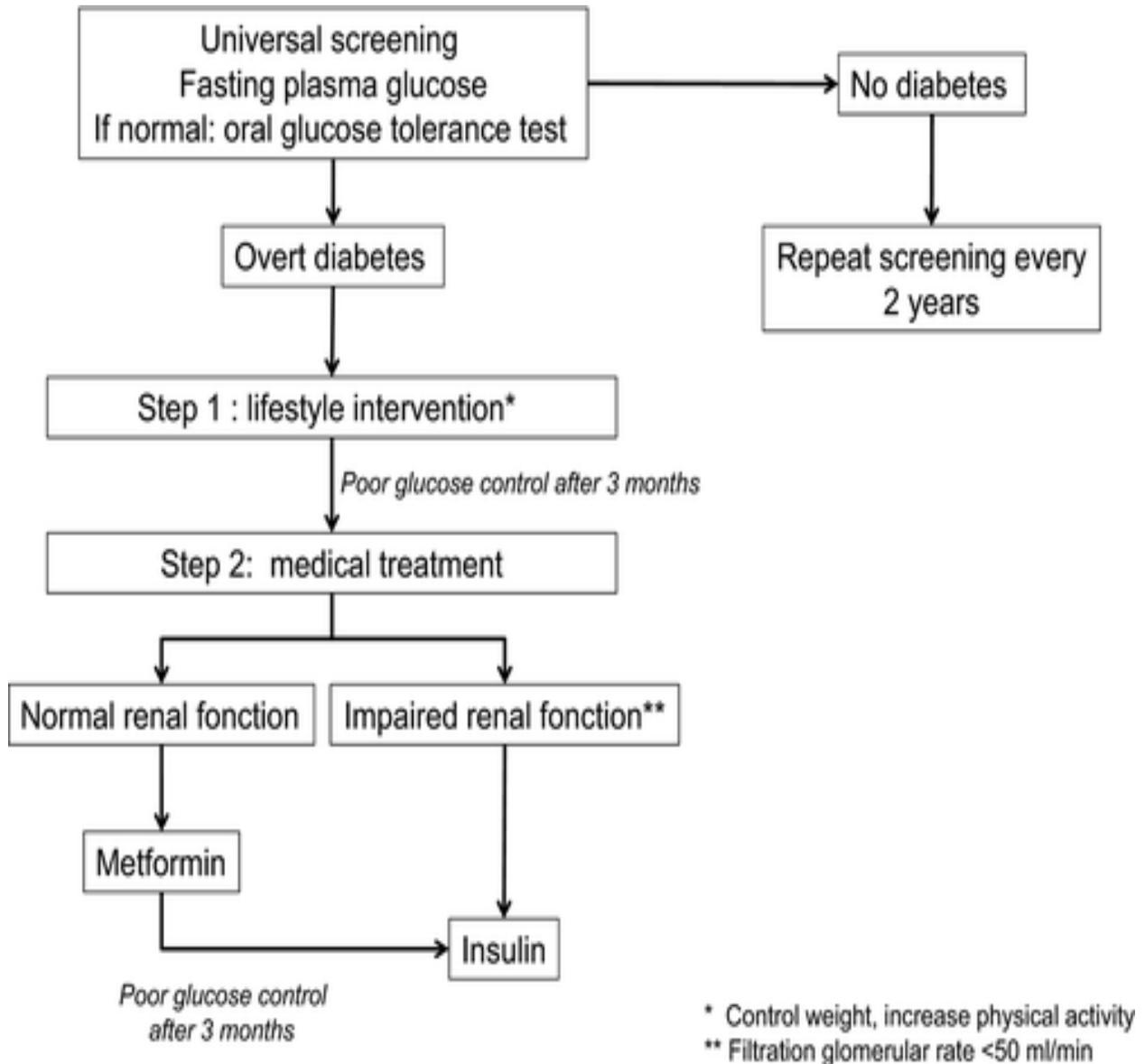
Il peptide-1 simile al glucagone è un ormone incretinico di origine intestinale che stimola l'insulina e sopprime la secrezione di glucagone, inibisce lo svuotamento gastrico e riduce l'appetito e l'assunzione di cibo. Gli approcci terapeutici per potenziare l'azione dell'incrètina includono gli inibitori della DDP-4 e gli analoghi del GLP-1. Queste classi di agenti terapeutici per il DMT2 sono state sviluppate negli ultimi 10 anni e hanno dimostrato di essere efficaci agenti ipoglicemizzanti. Inoltre, gli analoghi del GLP-1 promuovono una (moderata) perdita di peso. Finora, studi preclinici hanno rilevato che le incretine possono migliorare la steatosi epatica. Sebbene alcuni effetti possano essere dovuti a un miglioramento generale dei parametri metabolici, ci sono dati a sostegno di miglioramenti indipendenti dalla perdita di peso, nonché dall'effetto diretto sull'epatocita. Tuttavia, la sicurezza e l'utilità delle incretine nei pazienti con cirrosi necessitano di ulteriori indagini (Ding et al, 2006).

Nonostante il potenziale interesse degli agenti antidiabetici orali, la terapia insulinica è spesso prescritta nei pazienti con cirrosi, specialmente in quelli con cirrosi avanzata.

È importante sottolineare che è necessario prestare attenzione riguardo al dosaggio della terapia insulinica. Infatti, il fabbisogno di insulina nei pazienti con cirrosi può variare a seconda della gravità della cirrosi. Nei pazienti con cirrosi compensata, il fabbisogno di insulina può essere importante perché predomina l'insulino-resistenza. Nei pazienti con cirrosi scompensata, il metabolismo epatico dell'insulina è ridotto, il che diminuisce il fabbisogno di insulina. Pertanto, l'ospedalizzazione potrebbe essere sicura per l'inizio della terapia insulinica, consentendo un attento monitoraggio dei livelli di glucosio nel sangue, per ridurre il rischio di ipoglicemia.

I beta-bloccanti non selettivi sono ampiamente utilizzati nei pazienti con cirrosi per la profilassi del sanguinamento da varici (de Franchis et al, 2015). Per quanto riguarda i pazienti diabetici in trattamento con insulina, i beta-bloccanti possono rendere gli episodi ipoglicemici meno sintomatici, portando ad un'alterazione più profonda dello stato mentale da sviluppare senza sintomi premonitori. Inoltre, l'ipoglicemia può essere accelerata dalla risposta beta-adrenergica perché i  $\beta$ 2-adrenergici normalmente stimolano la glicogenolisi e il rilascio pancreatico di glucagone. Tuttavia, uno studio che ha confrontato soggetti con diabete che ricevevano o meno beta-bloccanti ha rilevato che i beta-bloccanti non aumentavano il numero o la gravità degli episodi ipoglicemici. Pertanto, i beta-bloccanti, naturalmente sotto stretto monitoraggio, non sono controindicati nei pazienti con cirrosi trattati con insulina. Nelle immediate vicinanze del TF il beta-bloccante viene sospeso sotto la stretta sorveglianza dell'equipe intensivistica (**Figura XIV**).

**Figura VIII** – Percorso per il paziente cirrotico con diabete mellito



	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<i>Direzione Sanitaria</i> <i>Direzione Socio Sanitaria</i>	

### 10.3 Epatologo (vedere Paragrafi 4-5-6-7-8)

Coordina con il Diabetologo il percorso assistenziale (PDTA) del paziente e l'attività multidisciplinare.

Si occupa della diagnosi differenziale attraverso competenze di II livello e cogestisce la terapia con il diabetologo (vedere paragrafi precedenti).

### 10.4 Il ruolo del Radiologo

La principale attività radiologica in corso di cirrosi epatica è sintetizzata nella **Tabella XV** (Simonetto et al, 2019; Novelli et al, 2021; Defreyne, 2021).

**Tabella XV** – Attività del Radiologo in presenza di cirrosi epatica

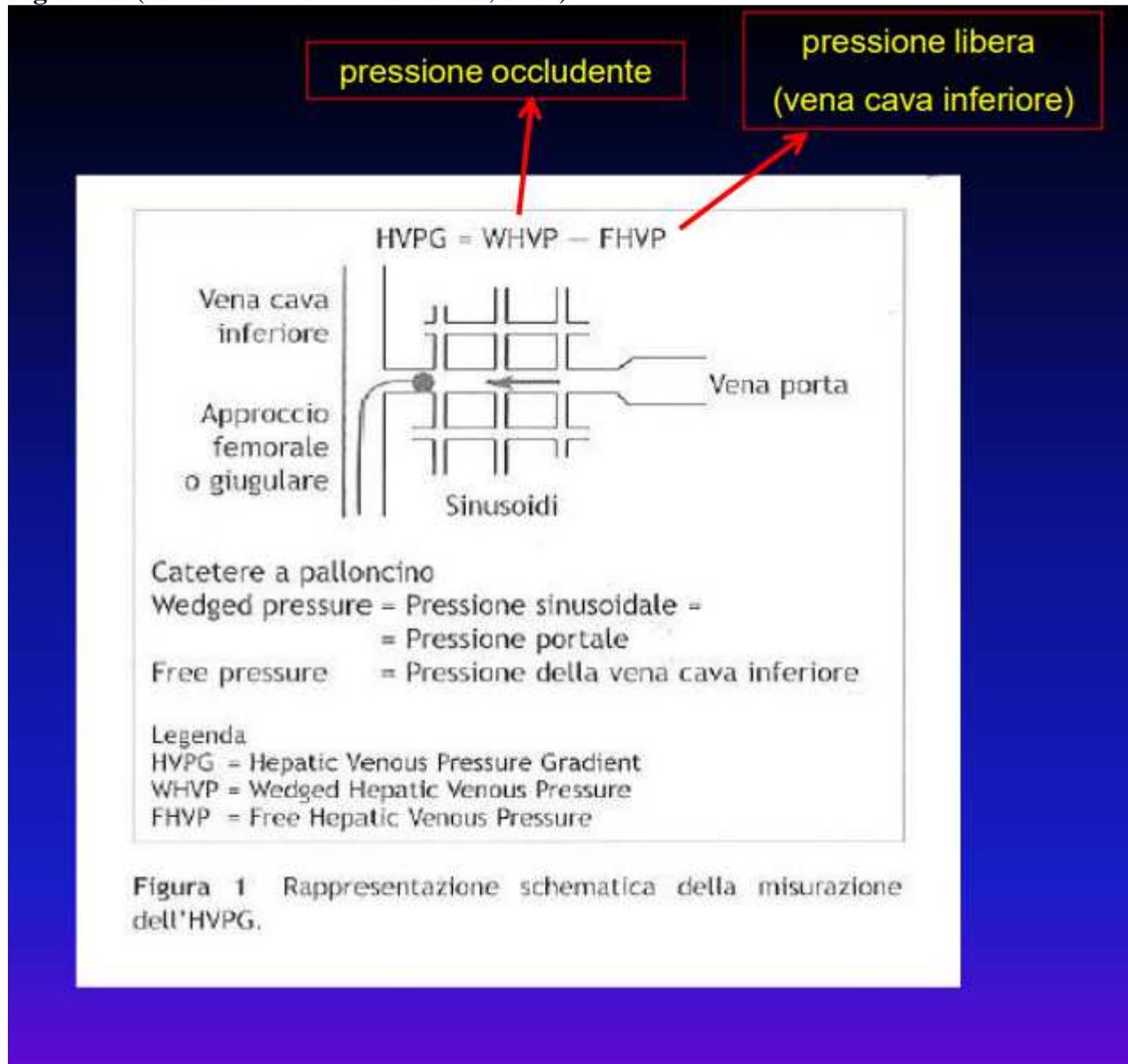
- Studio sistema portale
- Studio Liver Stiffness (vedere paragrafi precedenti: 4-5-6-7-8)
- Valutazione pressione porto-epatica
- Ectasia portale
- Ridotta elasticità respiratoria
- Riduzione velocità del flusso portale
- Inversione del flusso
- Presenza trombosi
- Studio arteria epatica
- Accurato studio giunzione spleno-mesenterico-portale
- Sorveglianza, diagnosi e definizione di noduli epatici (US, US+elastografia, biopsia, CEUS, TAC, RM)
- Posizionamento stent biliari
- Trattamento epatocarcinoma (TACE, ablazione percutanea o intraoperatoria con radiofrequenza o micro-onde, TACE, DEB-TACE, TARE)
- Posizionamento TIPS (stent nudo o coperto)
- Controllo TIPS
- Ricostruzione vascolare pre-intervento chirurgico, pre-trapianto di fegato
- Volumetria epatica pre-intervento chirurgico, pre-trapianto di fegato
- Gestione encefalopatia epatica: trattamento shunts, riduzione/ occlusione TIPS, mantenimento HVPG > 5 mmHg e < 8 mmHg

#### *Gradiente Porto-Epatico ed EE*

Il gradiente porto-epatico (hepatic venous pressure gradient – HVPG) rappresenta la differenza fra la pressione portale e la pressione delle vene sovraepatiche/ cava inferiore e riflette la pressione della perfusione epatica. Tale pressione aumenta non soltanto a causa delle alterazioni della microarchitettura epatica, ma anche in conseguenza dell'aumento delle resistenze vascolari intraepatiche e del flusso portale (Puoti et al, 2010) (**Tabella XVI**).

Anche il flusso portale viene definito dalla legge di Ohm ( $P = Q \times R$ ) dove P è il gradiente di pressione portale, Q il flusso portale e R le resistenze vascolari (**Figura IX**).

**Figura IX** (modificata da Puoti and Bellis, 2010)



Queste ultime (resistenze vascolari) sono dovute a sovvertimento dell'architettura epatica (fibrosi, noduli di rigenerazione, microtrombi, ecc): è la componente meccanica o fissa in quanto non modificabile con la terapia farmacologica (70%). Le alterazioni funzionali della microcircolazione (contrazione dei miofibroblasti, delle cellule stellate e delle venule portali) rappresentano il 30%. È la componente dinamica modificabile farmacologicamente: per es. beta-bloccanti non cardioselettivi).

Si precisa che la contrazione delle cellule sinusoidali ed extrasinusoidali è dovuta ad un eccesso a livello intraepatico dei vasocostrittori (endotelina, angiotensina II, vasopressina, trombossano A2, leucotrieni, ecc) rispetto ai vasodilatatori (ossido nitrico – NO -, prostaciline, ecc). Il flusso portale

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

aumenta a causa dell'accresciuta produzione di vasodilatatori e dell'aumento della NO-sintetasi, della vasodilatazione sistemica e splancnica, delle circolazione iperdinamica e dell'iposensibilità ai vasocostrittori.

La misurazione dell'ipertensione portale (IP) può essere effettuata in modo diretto, tramite puntura della vena porta o indiretto mediante determinazione per via transgiugulare o transfemorale dell'HVPG.

La prima metodica naturalmente è caduta in disuso in quanto rischiosa o poco precisa (per es. in presenza di ascite).

È utilizzato il secondo metodo prevalentemente per via transgiugulare. In anestesia locale il catetere viene fatto progredire sino all'atrio destro. In questa fase si può quindi procedere alla misurazione delle pressioni nelle cavità cardiache destre e della pressione polmonare, nei sinusoidi e nelle vene del distretto portale.

Il catetere viene successivamente fatto avanzare sino alle vene sovraepatiche. In genere esso viene posizionato nella vena sovraepatica media.

Gonfiando il palloncino con aria, il catetere forma in posizione occludente una colonna continua di fluido con il sangue nelle sovraepatiche, nei sinusoidi e nelle vene del distretto portale. Si determina in questa posizione la cosiddetta pressione occludente (*wedged hepatic venous pressure – WHP*) la quale coincide con la pressione portale (sinusoidale). Il palloncino viene successivamente sgonfiato e in posizione libera (con l'estremità flottante nella vena sovra epatica) si misura la pressione libera (*free hepatic venous pressure – FHVP*) che esprime la pressione della vena cava inferiore. Sottraendo la FHVP dalla WHVP si ottiene infine il gradiente porto epatico (HVPG) che riflette accuratamente l'entità dell'IP (nella maggioranza dei casi) (**Figura IX**).

Le pressioni vengono misurate tramite un trasduttore di pressione, trasmesse a un poligrafo e registrate su carta.

La determinazione dell'HVPG è una metodica sensibile, specifica, affidabile e riproducibile sia in corso di cirrosi virale che alcolica.

La presenza di HVPG >5 mmHg significa IP clinicamente significativa. Quando supera valori di 8-12 mmHg si verificano complicanze (sanguinamento > 12 mmHg)

Recentemente per la valutazione dell'IP è proposta da alcuni Autori l'elastografia (Elkrief et al, 2015).

#### **Tabella XVI – Valutazione emodinamica epatica: indicazioni**

- Rischio di emorragia da varici esofago-gastriche
- Risposta emodinamica al trattamento farmacologico
- Significato prognostico (cirrosi e sanguinamento da varici)
- Valutazione pre-operatoria in pazienti candidati a resezione epatica
- Studio miocardiopatia cirrotica
- Studio sindrome epato/ porto-polmonare
- Rischio di HCC
- Gestione post-TIPS dell'EE

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	
<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>		

### Gestione EE

- Chiusure di *shunt* per OHE ricorrenti/persistenti.

L'OHE ricorrente ha sempre un'eziologia precipitante sottostante. Uno *shunt* portosistemico spontaneo è identificato come eziologia fino al 70% di casi con OHE persistente (Riggio et al, 2005).

Esistono diverse opzioni per la chiusura dello *shunt* come l'occlusione transvenosa retrograda assistita da bobina (CARTO), l'occlusione transvenosa retrograda assistita da plug (PARTO) e l'occlusione transvenosa retrograda con palloncino (BRTO). La chiusura dello *shunt* con uno qualsiasi di questi metodi impedirà ai prodotti di degradazione intestinale di raggiungere la circolazione sistemica. È stato dimostrato che nonostante la chiusura e l'aumento dell'IP, le complicanze non sono clinicamente significative (Laleman 2013; Marsala et al, 2017).

- Post-tips

Il TIPS viene posizionato in caso di sanguinamento da varici esofago-gastriche non trattabile con terapia medica/ endoscopica, di sindrome epato-renale, ascite refrattaria e iposodiemia diluizionale, mantenimento pervietà asse portale (Gines et al, 2021).

L'EE è una comune complicanza che trae beneficio dalla terapia medica. Nel 3-7% dei casi è necessario un approccio terapeutico più invasivo.

I fattori di rischio sono i seguenti: precedenti episodi di EE, sarcopenia, deterioramento cognitivo pre-TIPS, iponatriemia (Acharya et al, 2018).

L'occlusione dello *shunt* favorisce gravi sequele a causa del rapido incremento della pressione venosa portale.

È invece idonea la riduzione dello *shunt* per il mantenimento di un'adeguata pressione portale. Le tecniche più utilizzate sono descritte con dovizia di particolari da Madoff et al (2004): *constrained stent*, riduzione con metodo di Forauer-McLean, aggiunta di embolizzazione (*embolic emulsion within the dead space between the outer TIPS stent and the reducing stent*), *coil embolization of the dead space between inner and outer stent*, *reduction with a stent-graft*, *construction of a home made reduced stent-graft for placement within a TIPS stent*, *placement of a constrained Wallgraft endoprosthesis within a preexisting TIPS stent*, *occlusion of a spontaneous splenorenal shunt with the transjugular approach*).

Riggio et al (1996) hanno riferito che il gradiente portocavale inferiore (<10 mmHg) era un predittore di EE dopo TIPS e Rossi et al (2004) hanno riportato un HVPG inferiore a 12 mmHg in tutti i loro pazienti con encefalopatia.

Le procedure di riduzione sono preferite all'occlusione intenzionale dei TIPS poiché tale occlusione riporta il paziente alla condizione rischiosa di sanguinamento da varici (Madoff et al, 2004).

La soglia critica dell'HVPG post-TIPS per evitare complicanze non controllabili dal punto di vista medico è >5 mmHg. L'HVPH non dovrebbe essere ridotto al di sotto di questo livello.

Tuttavia è possibile anche con questi valori l'insorgenza di nuove complicanze (Chung et al, 2008).

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

### Note Aggiuntive

L'attuale stratificazione della cirrosi, indipendentemente dall'eziologia, è ancora basata sulla rilevazione e sul monitoraggio dell'ipertensione portale. Il gold standard, come già abbiamo descritto, per la valutazione dell'ipertensione portale è l'HVPG.

Tuttavia è possibile ipotizzare che anche lo sviluppo dell'ipertensione portale e le sue caratteristiche cliniche dipendano dall'eziologia. Poiché l'HVPG è l'unica misurazione standard diretta su cui si basano le decisioni cliniche, potrebbe essere necessario "reimpostare" le soglie dell'HVPG in base all'eziologia della cirrosi. Infatti, dati recenti indicano che le soglie classiche dell'HVPG, sviluppate principalmente nella cirrosi HCV, non riflettono il rischio di manifestazioni cliniche nella cirrosi NASH, in cui possono svilupparsi gravi complicanze quando l'HVPG è ancora <10 mmHg.

L'analisi della composizione dell'ECM (matrisoma) nella cirrosi può essere diversa tra le eziologie e quindi è necessario chiarire le caratteristiche proteiche specifiche dell'eziologia.

Utilizzando questo approccio, potrebbe diventare possibile identificare specifici frammenti ddi ECM nel plasma o nelle urine da impiegare come biomarcatori di stadiazione e/o prognostici specifici della malattia (Friedman and Pinzani, 2022).

## 10.5 Infettivologo

La presenza dell'infettivologo nel team multidisciplinare è mandatoria per la profilassi, la diagnosi e il trattamento. Ciò è ancora più vero in era Sars-Cov-2 (fonte PDTA, Regione Piemonte 2018; PDTA, Regione Agenzia Sanitaria Regionale, Regione Abruzzo) (Testino, 2020c)

Mandatorio identificare infezione da HCV e HBV ed impostare terapia.

Per approfondimento vedere PDTA Encefalopatia Epatica ASL3 Liguria (Testino et al, 2022a).

## 10.6 Infermiere

Opera in stretta collaborazione con il medico nelle varie fasi del percorso assistenziale Organizza e coadiuva le azioni diagnostiche e terapeutiche in tutti i setting assistenziali (degenza, day service, ambulatorio).

Crea rete con i vari componenti del team multidisciplinare per la gestione del percorso.

Gestisce l'attività laboratoristica e il monitoraggio dei parametri vitali.

Provvede alla gestione dell'attività strumentale.

Identifica elementi di peggioramento del quadro e/o comparsa di comorbidità.

Favorisce il *patient empowerment*.

Si coordina con il *caregiver* formale per l'attività socio-sanitaria e per i rapporti con la comunità (famiglie, caregivers, associazioni)

## 10.7 Operatore Socio-Sanitario

Collabora con l'Infermiere nelle varie fasi dell'attività assistenziale.

Si occupa dei bisogni primari.

Svolge il ruolo di *Caregiver* Formale (punto di incontro fra team medico-infermieristico e *Caregiver* Informale)

Gestisce i gruppi per *caregiver* informali

Co-partecipa alla formazione dei *caregiver* informali

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

Gestisce i rapporti con le associazioni di riferimento

Gestisce i rapporti con la Comunità per l'organizzazione di incontri informativi/educativi

## 10.8 Caregiver Formale e Informale (familiare)

Le visite ambulatoriali successive alla identificazione della EM e dell'impostazione terapeutica dovrebbero essere pianificate per eventuali modifiche della terapia e per prevenire la ricomparsa di fattori precipitanti.

Uno stretto contatto dovrebbe essere mantenuto con la famiglia del paziente, con il medico di medicina generale e con gli altri operatori sanitari del servizio sanitario.

Questa regia deve essere condotta dal *caregiver* formale.

### *Formazione Caregiver*

Ruolo del caregiver formale: un solido confine fra servizio epatologico/diabetologico, paziente e familiare (*caregiver informale*) (Balbinot et al, 2019; Balbinot et al, 2021). Oltre un terzo dei pazienti con cirrosi rientra in ospedale entro un mese dalla dimissione. Alcuni casi sono correlati ad un aggravamento isto-clinico, altri ad un' inadeguata gestione ospedale-territorio. I pazienti con EE da cirrosi alcolica sono complicati in quanto affetti da una doppia patologia epato-alcologica. Inoltre, possono essere presenti comorbilità psichiatriche. Le criticità che emergono sono le seguenti: -i sintomi delle due problematiche spesso si sovrappongono con un ampio spettro di manifestazioni neuro-psichiatriche impedendo decisioni adeguate (variare terapia secondo le indicazioni "al bisogno" presenti nella lettera di dimissione, allarmi ingiustificati, accessi al reparto o al pronto soccorso impropri) -spesso la compliance è scadente con scarsa aderenza terapeutica (alimentazione, lattulosio/lattitolo per os o con microclisteri per garantire 2-3 evacuazioni morbide/die, rifaximina secondo i dosaggi e le somministrazioni indicate nella lettera di dimissione, terapia delle comorbilità) -mantenimento della motivazione all'astensione alcolica -rapporti con i gruppi di auto-mutuo-aiuto -gestione dei bisogni personali del paziente -rapporti col servizio di appartenenza Proprio per la particolarità di questo tipo di paziente il personale medico-infermieristico provvederà a fornire una lettera di dimissione dettagliata e condivisa con il familiare che si farà carico del paziente. Il tutto in presenza del *caregiver* formale. I *caregiver* formali sono soggetti professionisti dell'area sanitaria o socio-sanitaria con competenze di ordine socio-sanitario. Ogni servizio dovrebbe prevedere questa figura con il compito di informare correttamente il caregiver familiare e di fare da "*bridge*" con il personale medico-infermieristico del reparto. Il *caregiver* formale comunica con la famiglia in caso di bisogno per consigli e supporto o per concordare ulteriori incontri con il personale medico non previsti dal *follow-up*. Inoltre, provvederà a organizzare periodici incontri di gruppo con i caregivers familiari. La presenza di caregivers formali "formati" migliora la qualità di vita del paziente e della famiglia e inoltre, migliora l'attività del servizio sanitario, riduce il numero di accessi in pronto soccorso o in degenza ordinaria. Tutto ciò si traduce in un indubitabile risparmio economico (**Tabella XVII**).

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

**Tabella XVII** - Ruolo del caregiver formale come espressione di Medicina di Condivisione fra cittadino con EE, famiglie, comunità e servizi di epatologia e diabetologia.

- Aderenza terapeutica (spesso presente politerapia) (coordinamento con il team medico-infermieristico)
- Aderenza nutrizionale (coordinamento con il team medico-infermieristico)
- Aderenza utilizzo lassativi (microclisteri/clisteri)
- Controllo evacuazioni
- Osservazione delle variazioni comportamentali
- Gestione sobrietà
- Rapporto con l'auto-mutuo-aiuto di riferimento
- Gestione linea di confine fra "domicilio" e servizio di epatologia
- Gestione gruppi di auto-mutuo-aiuto per caregiver informali (familiari e badanti)

I *caregivers* informali (CI) di pazienti con più di due ospedalizzazioni entro un anno, dovute a complicanze, provano l'esperienza del *caregiver burden* rispetto ad altri caregivers (*Zarit Burden Interview score* > 21) (Chattat et al, 2011). Il caregiver formale (CF) può inviare il CI ad un supporto psicologico (Nguyen et al, 2015; Labenz et al, 2019; Kunzler-Heule et al, 2016; Fabrellas et al, 2020).

CI di pazienti con epatopatia avanzata riportano *score* di salute e funzionalità mentale più basso rispetto alla popolazione generale (Nguyen et al, 2015).

È opportuno far presente ai CI che i pazienti con cirrosi ed EE riportano un più alto numero di cadute (soprattutto con fratture dell'anca) se comparati con pazienti senza alterazioni cognitive (40.4% vs 6.2% rispettivamente) (Frenette et al; 2021). L'osservazione da parte del CI risulta determinante (vedere **Figura VI**).

I *caregivers* di nuovi pazienti devono essere sottoposti ad incontri di informazione-formazione e possibilmente partecipare a gruppi di supporto per *caregivers* (Balbinot et al, 2019).

Perché partecipare ai gruppi per *caregivers*/familiari:

- Il *caregiving* è un'attività difficile e spesso destabilizzante
- Il *caregiver* esperisce rabbia, stanchezza, senso di colpa per il timore di non essere adeguato, di essere inutile con possibile stato ansioso-depressivo
- Difficoltà relazionali con la persona da aiutare: formazione sul campo senza formazione professionale/ devono trovare qualcuno che li ascolti e che li sostenga
- Problemi relazionali
- Difficoltà di gestione diretta alla persona
- Difficoltà gestione terapeutica
- Difficoltà organizzativa
- 

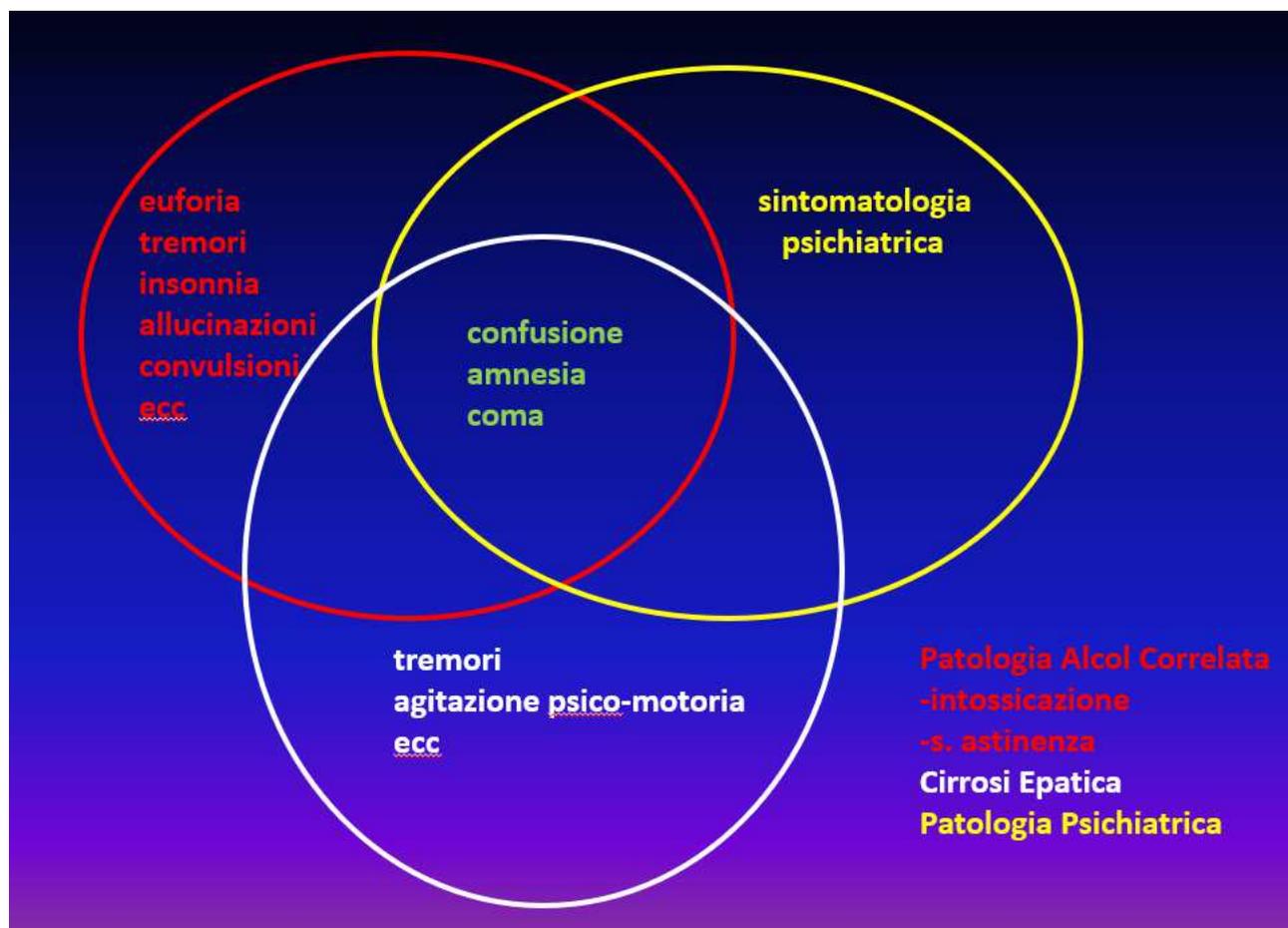
Cosa deve sapere il *Caregiver* Informale (familiare) (vedere Testino and Balbinot, 2021d-e)

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

- È fondamentale l'aderenza terapeutica per il trattamento delle problematiche epatologiche-metaboliche/diabetologiche (secondo le indicazioni mediche) che dell'eventuale disturbo da uso di alcol con possibile presenza di comorbidità psichiatrica.
- L'optimum è essere presenti durante l'assunzione dei farmaci prescritti. In alternativa contare il numero di compresse nel blister. Può essere utile utilizzare un diario dove segnare o far segnare il farmaco assunto, l'ora e il dosaggio.
- Occorre curare la relazione d'aiuto per mantenere stabile la motivazione a seguire il percorso assistenziale.
- Gestire il programma nutrizionale fornito dal Servizio di appartenenza. Le indicazioni generali sono le seguenti: 30-40 Kcal/kg di peso corporeo, quantità ottimale di proteine con 1.2-1.5 g/kg, vegetali, fibre 25-45 g/die, reintegrazione di micronutrienti/vitamine (soprattutto se vi è associazione con un disturbo da uso di alcol/dipendenza alcolica).
- È prudente limitare l'assunzione di carni rosse e preferire carni bianche (pollo, tacchino, coniglio) in moderata quantità e non più di due volte la settimana. Alternare con uova, pesce, formaggio, legumi
- Per prevenire la malnutrizione è importante anche frazionare i pasti: tre principali (prima colazione, pranzo e cena) e tre spuntini (metà mattina, metà pomeriggio, sera prima di andare a letto).
- Non utilizzare benzodiazepine od altri psicofarmaci.
- Devono essere garantite due-tre evacuazioni di feci morbide;
- In caso di dipendenza alcolica associata favorire la frequenza ai gruppi di auto mutuo aiuto.
- In caso di segni/sintomi sospetti il primo fattore da escludere è l'encefalopatia con l'*Animal Naming Test*. Praticare microclisteri/ clisteri con lattulosio/lattitolo e verificare che siano stati assunti altri farmaci in modo non adeguato.
- Escludere anche altri fattori precipitanti: infezioni (febbre, tosse, bruciore urinario), eccessiva diuresi, ricaduta alcolica, sanguinamento, ecc.
- È importante saper osservare (**Figura X**).
- Frequentare i gruppi per caregiver per la formazione e per il supporto relazionale.
- Chiamare il punto di riferimento presente nel Servizio e/o il medico di famiglia per chiedere consigli, sostegno relazionale o un accesso dedicato al team di reparto evitando di rivolgersi subito al pronto soccorso.
- Rivolgersi al 112 subito se il paziente non è risvegliabile, presenza di sangue rosso vivo nel vomito o feci picee (o melaniche) (avvisare anche medico di famiglia e/o Servizio di appartenenza)

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	
<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>		

Figura X – (da Balbinot et al, 2019)



### 10.9 Attività della Direzione Socio-Sanitaria

Organizzazione dell'attività nel territorio e cooperazione alla integrazione ospedale-territorio (favorendo anche i rapporti con l'Azienda Ospedaliera sede del trapianto di fegato)

### 10.10 Attività della Direzione Sanitaria

Organizzazione dell'attività ospedaliera e cooperazione alla integrazione ospedale-territorio ((favorendo anche i rapporti con l'Azienda Ospedaliera sede del trapianto di fegato)

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

## 10.11 Altre attività specialistiche

(vedere paragrafo 4)

- Internista/Gastroenterologo esperto di alcolologia e medicina delle dipendenze
- Trapiantologo

## 10.12 Esenzioni

0.13 – Diabete Mellito tipo II

**016** -Epatite Virale

**08** - Cirrosi Epatica

**014** -Disturbo da Uso di Alcol e Sostanze

**050** - Paziente in lista per trapianto di fegato

## 11. VALUTAZIONE E VERIFICA PDTA

### 11.1 Indicatori (struttura - processo – esito)

Sono seguiti i criteri già riportati in letteratura (Cartabellotta, 2009; Piazza A, Regione Emilia Romagna; 2015).

**Attività:** Servizio di Appartenenza (Epatologia e Diabetologia), MMG e Valutazione aderenza terapeutica con riscontro dell’andamento clinico ed economico.

#### **Indicatori del processo:**

- N° di pazienti diabetici sottoposti a screening con elastografia shear-wave dalla Diabetologia
- N° di pazienti sottoposti a trattamento e percorso di follow-up dalla diabetologia
- N° di pazienti identificati e inviati al Servizio di Epatologia da parte della Diabetologia e dal MMG
- N° pazienti in trattamento per EM da parte del Servizio di Epatologia
- N° pazienti identificati dalla Epatologia e inviati al Servizio di Diabetologia
- N° pazienti inviati dalla Epatologia alla Radiologia (ecografia, Elastografia e CEUS: circa 60 pazienti/mese)
- N° pazienti inviati dalla Epatologia alla Radiologia per TC e RM da definire dopo periodo di valutazione (rivalutazione a tre anni)
- N° di incontri di informazione/formazione per i caregiver informali (familiari)
- N° di pazienti selezionati, studiati e preparati per accedere al TF
- N° di incontri con le Associazioni di riferimento

#### **Indicatori di Esito:**

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

-Verifiche *random*

--Aumento numeri di invio da parte del MMG

--Aumento numeri di invio da parte della Diabetologia

--Mantenimento N° pazienti attuali fra Epatologia/Radiologia

-Aumento del numero dei pazienti seguiti dalla SC Patologia delle Dipendenze ed Epatologia/Centro Alcolologico e seguiti in modo multidisciplinare

## 11.2 Verifica del PDTA

È prevista una verifica triennale.

## 11. ACCESSIBILITÀ

*La presente Istruzione di lavoro è disponibile sul sito Aziendale*

Ospedale Policlinico San Martino ASL 3, Padiglione 7 primo piano, Largo R. Benzi  
 Telefono: 0105554439

Palazzo della salute di Fiumara, Via Operai 80, primo piano.  
 Telefono: 0108497275

*L'attività Epatologica di ASL 3 opera presso il Padiglione 10 (Ospedale Policlinico San Martino – Piazzale R. Benzi 10, Genova)*

*Recapiti telefonici:*

-Sportello telefonico/Organizzazione Centro Alcolologico Regionale/Centro Studi per “Auto-Mutuo-Aiuto, programmi di comunità e formazione caregiver”: 010-5552769

-Coordinatrice Infermieristica: 010-5555646

-Dirigenti Medici/Medici Sumaisti: 010-5555649; 010-5552308; 010-5558093

-Sala Infermieristica/ Operatori Socio Sanitari: 010-5552072

-Sala Ecografica: 010-5552690

L'accesso per i pazienti è immediato per casi urgenti/ per percorsi programmati l'accesso avviene entro 5 giorni (Recapiti telefonici: 010-5552072 – 010-5555646 - 010-5552769)

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	
<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>		

## 12. GRUPPO DI LAVORO

### **Gianni Testino (Coordinatore)**

Direttore SC Patologia delle Dipendenze ed Epatologia  
 Coordinatore Centro Alcolologico Regionale, ASL3  
 Direttore Centro Studi “Auto-Mutuo-Aiuto, Programmi di Comunità e Formazione *Caregiver*”  
 Presidente Nazionale Società Italiana di Alcologia

### **Enrico Torre (Coordinatore)**

Direttore SC Diabetologia e Malattie Metaboliche,  
 ASL3

### **Ernesto Abramo**

Coordinatore Infermieristico SC Diabetologia e Malattie Metaboliche,  
 ASL3

### **Enzo Andorno**

Direttore SSD Chirurgia Generale e dei Trapianti,  
 Ospedale Policlinico San Martino

### **Francesca Arata**

Dirigente Medico  
 SC Radiologia,  
 ASL3

### **Patrizia Balbinot**

Operatrice Socio-Sanitaria Caregiver Formale, Referente per l’Associazionismo e Plessi Scolastici  
 SC Patologia delle Dipendenze ed Epatologia/Centro Alcolologico Regionale, ASL3  
 Segreteria Centro Studi “Auto Mutuo Aiuto, Programmi di Comunità e Formazione Caregiver”  
 ASL3

### **Roberto Bertamino**

Dirigente Medico  
 SC Radiologia,  
 ASL3

### **Antonio Di Biagio**

Professore di Infettivologia  
 Clinica Malattie Infettive,  
 Ospedale Policlinico San Martino

### **Marta Caltabellotta**

Direttore Sanitario,  
 ASL3

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	
<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>		

**Carmelo Gagliano**

Dirigente SC Professioni Sanitarie,  
ASL3

**Nicoletta Gandolfo**

Direttore Dipartimento Diagnostica per Immagini,  
Direttore SC Radiologia,  
ASL3

**Mignone Stefania**

Dirigente Medico  
SC Radiologia,  
ASL3

**Luca Pestarino**

Medico di Medicina Generale

**Raffaella Podesta'**

Dirigente Medico  
SC Radiologia,  
ASL3

**Albero Rebor**

Dirigente Medico, SC Diabetologia e Malattie Metaboliche,  
ASL3

**Lorenzo Sampietro**

Direttore Socio-Sanitario,  
ASL3

## 13. ALLEGATO

*Material* *Scientifico/Bibliografico* utilizzato per la stesura delle Raccomandazioni e del Percorso Diagnostico Terapeutico assistenziale:

Aberg F, Helenius-Hietala J, Puukka P, Jula A. Binge drinking and the risk of liver events: a population-based cohort study. *Liver Int* 2017;37:1373-81

Abner EL, Schmitt FA, Mendiondo MS, Marcum JL, Kryscio RJ. Vitamin E and all-cause mortality: a meta-analysis. *Curr Aging Sci* 2011; 4: 158- 170

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

Acharya C, Wade JB, Fagan A, et al. Overt hepatic encephalopathy impairs learning on the EncephalApp stroop which is reversible after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2017;23:1396-403..

Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007; 357: 753- 761;

Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008; 135: 1176- 1184

Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-62 5

Alvares-da-Silva MR, Reverbel da Silveira T. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition* 2005; 21: 113-117

Ampuero J, Ranchal I, Nuñez D, et al. Metformin inhibits glutaminase activity and protects against hepatic encephalopathy. *PLoS ONE* 2012; 7: e49279.

Anand BS, Thornby J. Alcohol has no effect on hepatitis C virus replication: a meta-analysis. *Gut* 2005; 54:1468-72

Aneni E, Oni E, Martin S, Blaha MJ, Agatston AS, Feldman T et al. Blood pressure is associated with the presence and severity of nonalcoholic fatty liver disease across the spectrum of cardiometabolic risk. *J Hypertens* 2015; 33: 1207-14

Anstee QM, Day CP. S-adenosylmethionine (S-AdoMet) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. *J Hepatol* 2012;57:1097-109.

Anstee QM, Seth D, Day CP. Genetic factors that affect risk of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2016; 150:1729-44

Armstrong MJ, Houlihan DD, Rowe IA, Clausen WH, Elbrønd B, Gough SC, et al. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: individual patient data meta-analysis of the LEAD program. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 234- 242

Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; 387: 679- 690

Associazione Italiana Studio Fegato (AISF). Encefalopatia Epatica. Rapporto della Commissione Scientifica AISF, 2014

Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	
<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>		

liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010; 376: 1916- 1922).

Azit NA, Sahran S, Meng LV Subramaniam M, Mokhtar S, Mohammed Nawi A et al. Risk factors of hepatocellular carcinoma in type 2 diabetes patients: a two-centre study in a developing country. *Plone One* 2021; 16: e0260675

Balbinot P, Fagoonee S, Pellicano R, Testino G. Lifestyle factors among adolescent. *Minerva Pediatr* 2018; 70: 642-643

Balbinot P., Testino G., Bottaro L.C. Il caregiver: il “fragile” ma determinante confine della medicina di condivisione. In: Bottaro L.C. Per un nuovo Management socio-sanitario. La medicina di condivisione. Monografia del Caleidoscopio Italiano, Medical Systems Editore, Genova: 2019; Vol. 240: pagg. 57-63

Balbinot P, Leone S, Testino G, Caputo F. Hospital readmission of patients with hepatic encephalopathy: is the introduction of the formal caregiver useful in care management? *Dig Liver Dis* 2020a; 52: 358-9

Balbinot P, Testino G. The introduction of self-help group facilitator in an alcohol unit: preliminary results. *International Archives of Substance Abuse and Rehabilitation* 2020b; 2: 008, doi: 10.23937/2690-263X/1710008

Balbinot P, Testino G, Pellicano R. The introduction of the self-help groups facilitator in a hepatological service: an innovative proposal. *Minerva Gastroenterology* 2021 Apr 1. doi: 10.23736/S2724-5985.21.02851-8.

Barb D, Repetto EM, Stokes M. Type 2 diabetes mellitus increases the risk of hepatic fibrosis in individuals with obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Obesity* 2021; 29: 1950-60

Bataller R, Brenner DA. Liver Fibrosis. *J Clin Invest* 2005;115:209-18

Bauer TM, Schwacha H, Steinbrückner B, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in human cirrhosis is associated with systemic endotoxemia. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2364– 70.

Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2297- 2307)

Blomdahl J, Nasr P, Ekstedt M, Kechagias S. Moderate alcohol consumption is associated with advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease and shows a synergistic effect with type 2 diabetes mellitus. *Metabol Clin Exp* 2021; 115: 154439

Bottaro LC. Per un nuovo management socio-sanitario: la Medicina di Condivisione. *Caleidoscopio Italiano* 2019, 240: 1-97

Bourliere M, Pietri O. Hepatitis C virus therapy: no one will be left behind. *Int J Antimicrob Agents* 2019; 53: 755-60

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	
<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>		

Bower G, Toma T, Harling L, Jiao LR, Efthimiou E, Darzi A, et al. Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review of liver biochemistry and histology. *Obes Surg* 2015; 25: 2280- 2289

Brown C, Nazan A, Muir AJ. MELD-Na Accurately Predicts 6-Month Mortality in Patients with Decompensated Cirrhosis: Potential Trigger for Hospice Referral. *J Clin Gastroenterol* 2021 doi: 10.1097/MCG.00000000000016421;

Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35: 421-430

Brunt EM. Histopathology of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 533-44

Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100: 1082- 1090

Buse JB, Klonoff DC, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, et al. Metabolic effects of two years of exenatide treatment on diabetes, obesity, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes: an interim analysis of data from the open-label, uncontrolled extension of three double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Ther* 2007; 29: 139- 153

Butterworth RF. Hepatic encephalopathy in alcoholic cirrhosis. *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 125 (3rd series). Alcohol and the Nervous System. Sullivan EV, Pfefferbaum A (Eds); Elsevier BV: 2014

Calabrese V, Bombaci G, Calderone A, Rizza V. Effects of metadoxine on cellular free fatty acid levels in ethanol treated rats. *Int J Tiss React* 1993; 15: 235-43.

Caputo F, Bernardi M, Zoli G. Efficacy and safety of  $\gamma$ -hydroxybutyrate in treating alcohol withdrawal syndrome in an alcohol-dependent inpatient with decompensated liver cirrhosis: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 140-1

Caputo F, Agabio R, Vignoli T ... and Testino G. Diagnosis and treatment of acute alcohol intoxication and alcohol withdrawal syndrome: position paper of the Italian Society on Alcohol. *Intern Emerg Med* 2019; 14:143-160

Cartabellotta A. Struttura, processo, esito. Quali criteri misurano la qualità dell'assistenza sanitaria? *GIMBE News* 2009; 4: 4-5

Carter J, Wang S, Friedman SL. Ten thousand points of light: heterogeneity among the stars of NASH fibrosis. *Hepatology* 2021; 74: 543– 6

Caussy C, Alquraish MH, Nguyen P, Hernandez C, Cepin S, Fortney LE et al. Optimal threshold of controlled attenuation parameter with MRI-PDFF as the gold standard for the detection of hepatic steatosis *Hepatology* 2018; 67: 1348-1359;

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	
<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>		

Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328-57

Chan HLY, Wong GLP, Choi PCL, Chan AWH, Chim AML, Yiu KKL et al. Alanine aminotransferase based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2009; 16: 36-44

Chang J, Nicolas E, Marks D, Sander C, Lerro A, Buendia MA, et al. miR-122, a mammalian liver-specific microRNA, is processed from hcr mRNA and may downregulate the high affinity cationic amino acid transporter CAT-1. *RNA Biol* 2004; 1: 106-13

Chang Y, Cho YK, Kim Y, Sung E, Ahn J, Jung HS et al. Non heavy drinking and worsening of noninvasive fibrosis markers in nonalcoholic fatty liver disease: a cohort study. *Hepatology* 2019; 69: 64-75

Chattat R, Cortesi V, Izzicupo F et al. The Italian version of the Zarit Burden interview: a validation study. *Int Psychogeriatr* 2011; 23: 797-805

Chen HW, Dunn MA. Muscle at risk: the multiple impacts of ammonia on sarcopenia and frailty in cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol* 2016; 7: e170

Chung HH, Razavi MK, Sze DY, Frisoli JK, Kee ST, Dake MD, Hellinger JC, Kang BC. Portosystemic pressure gradient during transjugular intrahepatic portosystemic shunt with Viatorr stent graft: What is the critical low threshold to avoid medically uncontrolled low pressure gradient related complications? *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2008; 23: 95–101

Church TS, Kuk JL, Ross R, Priest EL, Biltoft E, Biltoft E, et al. Association of cardiorespiratory fitness, body mass index, and waist circumference to nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 2023- 2030

Crawford JM. Histologic findings in alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2012; 16: 699- 716;

Crews FT. Cytokines and alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2006; 30:720-30

Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2016; 165: 305- 315

Dasarathy D, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol* 2016; 65: 1232-1244

Dasarathy J, McCullough AJ, Dasarathy S. Sarcopenia in alcoholic liver disease: clinical and molecular advances. *Alcohol Clin Exp Res* 2017; 41: 1419-1431

Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of liver ultrasound elastography, update 2017 (long version). *Ultraschall Med* 2017; 38: e16-e47

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743– 52.

Defreyne L. Interventional radiology for liver diseases. *European Radiology* 2021; 31: 2227-2230

Ding X, Saxena NK, Lin S, *et al.* Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice. *Hepatology* 2006; 43: 173– 81.

Di Perri T, Sacco T, Festi D, Allotta G, Altiglia F, Annese V, *et al.* Adenomethionine in the treatment of chronic hepatic disease. A multicenter study. *Gastroenterol Int* 1999;12:62-8.

Decraecker M, Dutartre D, Hiriart JB, Irlès-Depé M, Marraud des Grottes H, Chermak F *et al.* Long term prognosis of patients with alcohol-related liver disease or non-alcoholic fatty liver disease according to metabolic syndrome or alcohol use. *Liver Int* 2021; doi: 10.1111/liv.15081

Diaz Martinez MC, Diaz Martinez A, Villamil Salced V, Cruz Fuentes C. Efficacy of metadoxine in the management of acute alcohol intoxication. *J Int Med Res* 2002; 30:44-51

Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, Bihl F, Cerny A, Cereda JM, *et al.* Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1537- 1543

Duseja A, Das A, Dhiman RK, Chawla YK, Thumburu KT, Bhadada S, *et al.* Metformin is effective in achieving biochemical response in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) not responding to lifestyle interventions. *Ann. Hepatol* 2007; 6: 222- 226

Eguchi Y, Kitajima Y, Hyogo H, Takahashi H, Kojima M, Ono M, *et al.* Pilot study of liraglutide effects in non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease with glucose intolerance in Japanese patients (LEAN-J). *Hepatol Res* 2015; 45: 269- 278

Elkrief L, Chouinard P, Bendersky N *et al.* Diabetes mellitus is an independent prognostic factor for major liver-related outcomes in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C. *Hepatology* 2014; 60: 823– 31

Elkrief L, Rautou PM *et al.* Prospective comparison of spleen and liver stiffness by using shear-wave and transient elastography for detection of portal hypertension in cirrhosis. *Radiology* 2015; 275: 589-598

Elkrief L, Rautou PE, Sarin S, Valla D, Paradis V, Moreau R. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management. *Liver Int.* 2016; 36: 936-48

Eslam M, Newsome PN, Sarin SK *et al.* A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020; 73: 202-209

European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of alcohol related liver disease. *J Hepatol* 2018; 69: 154-181

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	
<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>		

European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2019; 70: 172-193

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol* 2021; 75. :659-689

Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015; 61: 1547-54

Fabrellas N, Moreira R, Carol M et al. Psychological burden of hepatic encephalopathy on patients and caregivers. *Clin Transl Gastroenterol* 2020; 11: e00159

Fagoonee S, Durazzo M. Hotair and gastric cancer: a lesson from two meta-analyses. *Panminerva Med* 2017;59:201-2

G. Ferraioli, V.W. Wong, L. Castera, A. Berzigotti, I. Sporea, C.F. Dietrich, *et al.* Liver ultrasound elastography: an update to the world federation for ultrasound in medicine and biology guidelines and recommendations. *Ultrasound Med Biol* 2018; 44: 2419-2440

Frazier TH, Stocker AM, Kershner NA, Marsano LS, McClain CJ. Treatment of alcoholic liver disease. *Ther Adv Gastroenterol* 2011; 4: 63-81

Frenette CT, Levy C, Saab S. Hepatic encephalopathy-related hospitalizations in cirrhosis: transition of care and closing the revolving door. *Dig Dis Sci* 2021; doi: 10.1007/s10620-021-07075-2

Frezza M, Terpin M. Use of s-adenosyl-l-methionine in the treatment of cholestatic disorders: meta-analysis of clinical trials. *Drug Investigation* 1992;4(Suppl 4):101-8.

Friedman SL, Pinzani M. Hepatic fibrosis 2022: Unmet needs and a blueprint for the future. *Hepatology* 2022; 75: 473-488

Ganne-Carriè N, Nahon P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2019;

Gentile S, Guarino G, Romano M, *et al.* A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 184– 91.

Gines P, Krag A, Abraldes JG, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet* 2021; 398: 1359-1376

Ginès P, Castera L, Lammert F, Graupera I, Serra-Burriel M, Allen AM et al. Population screening for liver fibrosis: Toward early diagnosis and intervention for chronic liver diseases. *Hepatology* 2022; 75: 219-228

Goldberg D et al. Changes in the prevalence of hepatitis C virus infection, non-alcoholic steatohepatitis and alcoholic liver disease among patients with cirrhosis or liver failure on the waiting list for liver transplantation. *Gastroenterology* 2017; doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.003

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<i>Direzione Sanitaria</i> <i>Direzione Socio Sanitaria</i>	

Guanabens N, Cerda D, Monegal A et al. Low bone mass and severity of cholestasis affect fracture risk in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2010; 138: 2348-2356

Guanabens N, Monegal A, Muxi A et al. Patients with cirrhosis and ascites have false values of bone density: implications for the diagnosis of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012; 23: 1481-1487

Gunsar F, Raimondo ML, Jones S et al. Nutritional status and prognosis in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 563-572

Hadefi A, Degrè D, Trepo E, Moreno C. Noninvasive diagnosis in alcohol-related liver disease. *Health Science Reports* 2020; DOI: 10.1002/hrs2.146

Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2485- 2490;

Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, Makino I, Terano A. Plasma transforming growth factor-beta1 level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001

Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbø HB, von Volkmann HL, Raschpichler G, Bjørø K, et al. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 853- 860

Haufe S, Engeli S, Kast P, Böhnke J, Utz W, Haas V, et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology* 2011; 53: 1504- 1514

Hydes T, Gilmore W, Sheron N, Gilmore I. Treating alcohol-related liver disease from a public health perspective. *J Hepatol* 2019; 70: 223-36

Hyogo H, Tazuma S, Arihiro K, Iwamoto K, Nabeshima Y, Inoue M, et al. Efficacy of atorvastatin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with dyslipidemia. *Metabolism* 2008; 57: 1711- 1718

Herrmann E, de Ledinghen V, Cassinotto C, Chu WCW, Leung VYF, Ferraioli G, et al. Assessment biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: an individual patient data-based meta-analysis. *Hepatology* 2018; 67: 260-272

Holecek M. Branched-chain amino acid supplementation in treatment of liver cirrhosis: Updated views on how to attenuate their harmful effects on cataplerosis and ammonia formation. *Nutrition* 2017; 41: 80-85

Holstein A, Hinze S, Thiessen E, Plaschke A, Egberts E-H. Clinical implications of hepatogenous diabetes in liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 677– 81.

Horvath B, Allende D, Xie H, Guirguis J, Jeung J, Lapinski I, et al. Interobserver variability in scoring liver biopsies with a diagnosis of alcoholic hepatitis. *Alcohol Clin Exp Res.* 2017;41:1568-73

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

Hou W, Bukong TN, Kodys K, Szabo G. Alcohol facilitates HCV RNA replication via up-regulation of miR-122 expression and inhibition of cyclin G1 in human hepatoma cells. *Alcohol Clin Exp Res* 2013;37:599-608

Idilman R, Mizrak D, Corapcioglu D, Bektas M, Doganay B, Sayki M, et al. Clinical trial: insulin-sensitizing agents may reduce consequences of insulin resistance in individuals with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 200- 208

Imran M, Waheed Y, Manzoor S, Bilal M, Ashraf W, Ali M, et al. Interaction of hepatitis C virus proteins with pattern recognition receptors. *Virol J* 2012; 9:126

International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans 100E. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2012

Ivashkin VT, Maevskaia MV, Kobalava ZD, Uspenskiy YP, Forminich JA, Rozanov AV, et al. Open label study of ademetonine for the treatment of intrahepatic cholestasis associated with alcoholic liver disease. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2018;64:208-19.

Jan A, Narwaria M, Mahawar KK. A systematic review of bariatric surgery in patients with liver cirrhosis. *Obes Surg* 2015; 25: 1518- 1526).

Jeong WI, Park O, Gao B. Abrogation of the antifibrotic effects of natural killer cells/interferon gamma contributes to alcohol acceleration of liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 134: 248-59

Johnston MP. Causes of mortality in non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and alcohol related fatty liver disease (AFLD). *Current Pharmaceutical Design* 2020; 26: 1079-1092

Jopling CL, Yi M, Lancaster AM, Lemon SM, Sarnow P. Modulation of hepatitis C virus RNA abundance by a liver-specific microRNA. *Science* 2005;309:1577-81

Ju C, Tacke F. Hepatic macrophages in homeostasis and liver diseases: from pathogenesis to novel therapeutic strategies. *Cell Mol Immunol* 2016; 13: 316– 27

Kasper P, Martin A, Lang S et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clin Res Cardiol* 2021; 110: 921-37

Kenny PR, Brady DE, Torres DM, Ragozzino L, Chalasani N, Harrison SA. Exenatide in the treatment of diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis: a case series. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2707- 2709

Keskin M, Hayiroglu M, Uzun A, Güvenç TS, Şahin S, Kozan Ö. Effect of nonalcoholic fatty liver disease on in-hospital and long term outcomes in patients with st-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2017; 120: 172

Kirk E, Reeds DN, Finck BN, Mayurranjan SM, Mayurranjan MS, Patterson BW, et al. Dietary fat and carbohydrates differentially alter insulin sensitivity during caloric restriction. *Gastroenterology* 2009; 136: 1552- 1560

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

Kistler KD, Brunt EM, Clark JM, Diehl AM, Sallis JF, Schwimmer JB, et al. Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 460- 468

Klein EA, Thompson IM, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2011; 306: 1549-1556

Krenkel O, Tacke F. Liver macrophages in tissue homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol* 2017; 17: 306– 21

Kochanek KD, Murphy SL, Xu J, Arias E. Deaths: final data for 2017. *Natl Vital Stat Rep* 2019; 68: 1-77

Kunzler-Heule P, Beckmann S, Mahrer-Imhof R, Semela D, Handler-Schuster D. Being an informal caregiver for a relative with liver cirrhosis and overt hepatic encephalopathy: a phenomenological study. *J Clin Nurs* 2016; 25: 2559-2568

Kurklinsky AK, McEachen JC, Friese JL. Bilateral traumatic chylothorax treated by thoracic duct embolization: a rare treatment for an uncommon problem. *Vasc Med* 2011; 16: 284- 287

Labenz C, Toenges G, Schattenberg JM et al. Health related quality of life in patients with compensated and decompensated liver cirrhosis. *Eur J int Med* 2019; 70: 54-9;

Lahousen T, Hegenbarth K, Ille R, et al. Determination of glycated hemoglobin in patients with advanced liver disease. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2284– 6.

Laleman W, Simon-Talero M, Maleux G, et al. Embolization of large spontaneous portosystemic shunts for refractory hepatic encephalopathy: a multicenter survey on safety and efficacy. *Hepatology*. 2013; 57: 2448-57

Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology* 2015; 149: 379- 388).

Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996; 23: 1464- 1467

Leggio L, Kenna GA, Ferrulli A, Zywiak WH, Caputo F, Swift RM, et al. Preliminary findings on the use of metadoxine for the treatment of alcohol dependence and alcoholic liver disease. *Hum Psychopharmacol Clin Exo* 2011; 26: 554-9.

Leidig-Bruckner G, Hosch S, Dodidou P et al. Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation: a follow-up study. *Lancet* 2001; 357: 342-347

Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, Arnold JC, Rössle M, Cordes HJ, et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010; 52: 472- 479

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	
<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>		

Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, Strom BL, Peng T, Hedderson MM, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer and other common cancers in persons with diabetes. JAMA 2015; 314: 265- 277

Lewis JH, Mortensen ME, Zweig S, Fusco MJ, Medoff JR, Belder R, et al. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Hepatology 2007; 46: 1453-1463

Li Y, Liu L, Wang B, Wang J, Chen D. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Biomed Rep 2013; 1: 57- 64

Li X, Wang X, Gao P. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma. Biomed Res Int 2017; 2017: 1-2 29

Li TC, Li CI, Liu CS et al. Risk score system for the prediction of hepatocellular carcinoma in patients with type 2 diabetes: Taiwan Diabetes Study. Semin Oncol 2018; 45: 264-274; 30

Lieber CS. Value of fibrosis markers for staging fibrosis in patients with precirrhotic alcoholic liver disease. Alcohol Clin Exp Res 2008; 32:1-9

Lin Y, Li H, Jin C, Wang H, Jiang B. The diagnostic accuracy of liver fibrosis in non-viral liver diseases using acoustic radiation force impulse elastography: a systematic review and meta-analysis. PloS one 2020; 15: Article e0227358

Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. Hepatology 2004; 39: 770- 778;

LoConte NK, Brewster AM, Kaur JS, Merrill JK, Alberg AJ. Alcohol and cancer: a statement of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2018; 36: 83-93 22

Loomba R, Lutchman G, Kleiner DE, Ricks M, Feld JJ, Borg BB, et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29: 172- 182

Madoff DC, Wallace MJ, Ahrar K, Saxon RR. TIPS-related hepatic encephalopathy: management options with novel endovascular techniques. Radiographics 2004; 24: 21-36; discussion 36-7

Mahfood Haddad T, Hamdeh S, Kanmanthareddy A, Alla V. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Syndr 2017; 11: S209-S216

Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. Lancet 2001, 358: 893- 894

Marsala A, Lee EW. Coil-assisted retrograde transvenous obliteration: a valid treatment for gastric variceal hemorrhage and hepatic encephalopathy. Dig Dis Interv 2017; 01:302

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

Mas VR, Fassnacht R, Archer KJ, Maluf D. Molecular mechanisms involved in the interaction effects of alcohol and hepatitis C virus in liver cirrhosis. *Mol Med* 2010; 16: 287-97

Masterton GS, Plevris JN, Hayes PC. Review article: omega-3 fatty acids—a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 679- 692

Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology* 2009; 137: 532- 540

Mato JM, Camara J, de Paz JF, Caballeria L, Coll S, Caballero A, et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol* 1999; 30: 1081-89.

Mazza G, Telese A, Al-Akkad W, Frenguelli L, Levi A, Marrali M, et al. Cirrhotic human liver extracellular matrix 3D scaffolds promote Smad-dependent TGF- $\beta$ 1 epithelial mesenchymal transition. *Cells*. 2019; 9: 83

Medici V, Virata MC, Peerson JM, Stabler SP, French SW, Gregory SF 3<sup>rd</sup>, et al. S-adenosyl-L-methionine treatment for alcoholic liver disease: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2011; 35: 1960-5.

Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005; 142: 37- 46

Monegal A, M. Navasa, P. Peris, J. Colmenero, A. Cuervo, A. Muxi et al. Bone disease in patients awaiting liver transplantation. Has the situation improved in the last two decades? *Calcif Tissue Int* 2013; 93: 571-576

Montano-Loza AJ, Meza Junco J, Prado CM et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012; 10: 166-173

Mora SI, Garcia-Roman J, Gomez-Nanez I, Garcia-Roman R. Chronic liver diseases and the potential use of S-adenosyl-L-methionine as a hepatoprotector. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 893-900.

Moran-Salvador E, Mann J. Epigenetics and liver fibrosis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017; 4: 125– 34

Mosko JD, Nguyen GC. Increased perioperative mortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 897- 901

Mueller S, Millonig G, Sarovska L, Friedrich S, Reimann FM, Pritsch M, et al. Increased liver stiffness alcoholic liver disease: differentiating fibrosis from steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2010; 16: 966-72

Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH, Perrillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 23- 28

Nar A, Gedik O. The effect of metformin on leptin in obese patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease. *Acta Diabetol* 2009; 46: 113- 118

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	
<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>		

Nelson A, Torres DM, Morgan AE, Fincke C, Harrison SA. A pilot study using simvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 990-994

Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial *Lancet* 2015; 385: 956- 965

Nguyen DL, Chao D, Ma G, Morgan T. Quality of life and factors predictive of burden among primary caregivers of chronic liver disease patients. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 124-9;

Nguyen-Khac E, Thiele M, Voican C, Nahon P, Moreno C, Boursier J, et al. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in patients with alcohol-related liver disease by transient elastography: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018; 3:614-25

Nishida T, Tsuji S, Tsujii M, *et al.* Oral glucose tolerance test predicts prognosis of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 70– 5.

Noda K, Yoshihara H, Suzuki K, Yamada Y, Casahara A, Hayashi N, *et al.* Progression of type C chronic hepatitis to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: its relationship to alcoholic drinking and the age transfusion. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20: 95A-100A

Novelli PM, Orons PD. The role of interventional radiology in the pre-liver transplant patient. *Addominal Radiology* 2021; 46: 124-133

Oliva J, Bargad-Gorce F, Li J, French BA, French SW. S-adenosylmethionine prevents the up regulation of toll-like receptor (TLR) signaling caused by chronic ethanol feeding in rats. *Exp Mol Pathol* 2011; 90: 239-43;

Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Mol Aspects Med* 2019; 65: 37-55

Pageaux G-P, Faure S, Bouyabrine H, Bismuth M, Assenat E. Long-term outcomes of liver transplantation: diabetes mellitus. *Liver Transplant* 2009; 15(Suppl 2): S79– 82.

Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, Poynard T, Ratzu V, LIDO Study Group. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol* 2013; 59: 550-556

Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol.* 2014; 14: 181– 94;

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la Cirrosi epatica e le sue complicanze. A.S.L. V.C.O. Assessorato alla Tutela della Salute e Sanità. Regione Piemonte; 2018

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la Cirrosi Epatica. Agenzia Sanitaria Regionale – Regione Abruzzo

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA). Encefalopatia Epatica (EE) nel Paziente con Cirrosi (Testino G et al). Edito da ASL3 Liguria; 2022 ([www.asl3liguria.it](http://www.asl3liguria.it))

Pessione F, Ramond MJ, Peters L, Pham BN, Batel P, Rueff B, *et al.* Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking, and abstinence. *Liver Int* 2003; 23: 45-53

Pettigrew S, Jongenelis MI, Pratt IS, Selvin T, Chikritzhs T. Drinkers' identification with varying alcohol consumption prototypes. *Drug Alcohol Rev* 2017; 36: 464-67

Pezzilli R., Caputo F., Testino G. et al. Alcohol-related chronic exocrine pancreatic insufficiency: diagnosis and therapeutic management. A proposal of treatment by the Italian Association for the Study of the Pancreas (AISP) and the Italian Society on Alcoholology (SIA). *Minerva Med* 2019; 110: 425-38

Piazza A. Valutazione di processo, valutazione d'esito. Regione Emilia Romagna, Bologna 12/02/2015

Picardi A, D'Avola D, Gentilucci UV, *et al.* Diabetes in chronic liver disease: from old concepts to new evidence. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 274– 83.

Pinzani M, Rombouts K. Liver fibrosis: from the bench to clinical targets. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 231– 42

Pontiroli AE, Morabito A. Long-term prevention of mortality in morbid obesity through bariatric surgery. A systematic review and meta-analysis of trials performed with gastric banding and gastric bypass. *Ann Surg* 2011; 253: 484- 487

Pose E, Pera G, Toran P, Gratacós-Ginès J, Avitabile E, Expósito C et al. Interaction between metabolic syndrome and alcohol consumption, risk factors of liver fibrosis: a population based study. *Liver Int* 2021; 41: 1556-64

Powell EE, Wong VWS, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet* 2021; 397: 2212-2224

Puoti C, Bellis L. The study of hepatic hemodynamics: research activity or clinical tool? *Italian Journal of Medicine* 2010; 4: 201-206

Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heurtier A, Serfaty L, et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) trial. *Gastroenterology* 2008; 135: 100- 110

Ratziu V, Charlotte F, Bernhardt C, Giral P, Halbron M, Lenaour G, et al. Long-term efficacy of rosiglitazone in nonalcoholic steatohepatitis: results of the fatty liver improvement by rosiglitazone therapy (FLIRT 2) extension trial. *Hepatology* 2010; 51: 445- 453

Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, Mathurin P, Wartelle-Bladou C, Renou C, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2011; 54: 1011- 1019

Ratziu V. Pharmacological agents for NASH. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 676– 85.

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

Ratziu V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Leher P, Serfaty L, et al. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  and - $\delta$ , induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. *Gastroenterology* 2016; 150: 1147- 1159.e5

Rigamonti C, Mottaran E, Reale E, Rolla R, Cipriani V, Capelli F, *et al.* Moderate alcohol consumption increases oxidative stress in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 42-9

Rehm J, Zatonski W, Taylor B, Anderson P. Epidemiology and alcohol policy in Europe. *Addiction* 2011;106 (Suppl 1):11-9.

Rehm J, Lachenmeier DW, Room R. Why does society accept a higher risk for alcohol than for other voluntary or involuntary risks? *BMC Medicine* 2014; 12:189

Rennie MJ, Tipton KD. Protein and amino acid metabolism during and after exercise and the effects of nutrition. *Annu Rev Nutr* 2000; 20: 457-483

Riggio O, Merlli M, Pedretti G et al. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Incidence and risk factors. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 578– 84

Riggio O, Efrati C, Catalano C, et al. High prevalence of spontaneous portal-systemic shunts in persistent hepatic encephalopathy: a case-control study. *Hepatology*. 2005; 42:1158-65

Roeb E, Steffen H, Bantel H, Baumann U, Canbay A, Demir M et al. S2k guideline non-alcoholic fatty liver disease. *Z Gastroenterol* 2015

Roehlen N, Crouchet E, Baumet TF. Liver fibrosis: mechanistic concepts and therapeutic perspectives. *Cell* 2020; 9: 875

Roerecke M, Vafaei A, Hasa OSM et al. Alcohol consumption and risk of liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2019; 114:1574-86

Rossi P, Salvatori FM, Fanelli F *et al.* Polytetrafluoroethylene-covered nitinol stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: 3-year experience. *Radiology* 2004; 231: 820– 30)

Runge JH, Smits LP, Verheij J, Depla A, Kuiken SD, Baak BC et al. MR spectroscopy-derived proton density fat fraction is superior to controlled attenuation parameter for detecting and grading hepatic steatosis. *Radiology* 2017; 16: 2931

Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 1107-10

Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1675- 1685

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	
<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>		

Sanyal AJ, Abdelmalek MF, Suzuki A, Cummings OW, Chojkier M; EPE-A Study Group. No significant effects of ethyl-icosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology* 2014; 147: 377-384.e1

Sato K, Goshō M, Yamamoto T, Kobayashi Y, Ishii N, Ohashi T, et al. Vitamin E has a beneficial effect on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition* 2015; PMID: 26059365

Scafato E, Caputo F, Patussi V, Balbinot P, Addolorato G, Testino G. The undertreatment of alcohol related liver diseases among people with alcohol use disorders. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 974-82

Scorletti E, Bhatia L, McCormick KG, Clough GF, Nash K, Hodson L, et al. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in nonalcoholic fatty liver disease: results from the Welcome study. *Hepatology* 2014; 60: 1211- 1221

Shields WW, Thompson KE, Grice GA, Harrison SA, Coyle WJ. The effect of metformin and standard therapy versus standard therapy alone in nondiabetic patients with insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a pilot trial. *Ther Adv Gastroenterol* 2009; 2: 157- 163

Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, Gao B, Gual A, Lackner C et al. Alcoholic liver disease. *Nat Rev – Dis Primers* 2018; 4:16

Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, Fourrier F. Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med* 2009; 37: 2191– 6.

Senussi NH, McCarthy DM. Simultaneous metabolic and alcohol associated fatty liver disease (SMAFLD) and simultaneous metabolic and alcohol associated steatohepatitis (SMASH). *Ann Hepatol* 2021; 24:100526. doi: 10.1016/j.aohep.2021.100526

Serfaty L. Clinical implications of concomitant alcohol use, obesity, and viral hepatitis. *Gastroenterology* 2016; 150: 1718-22

Seki E, Schwabe RF. Hepatic inflammation and fibrosis: functional links and key pathways. *Hepatology* 2015; **61**: 1066– 79

Shah ND, Ventura-Cots M, Abraldes JG, Alborae M, Alfadhli A, Argemi J, Badia-Aranda E et al. Alcohol-related liver disease is rarely detected at early stages compared with liver diseases of other etiologies worldwide. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 2320-2329

Shpilenny LS, Muzychenko AP, Gasbarrini G, Addolorato G. Metadoxine in acute alcohol intoxication: a double-blind, randomized, placebo controlled study. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 340-6.

Sinclair M, Grossmann M, Hoermann R et al. Testosterone therapy increases muscle mass in men with cirrhosis and low testosterone: a randomised controlled trial. *J Hepatol* 2016; 65: 906-913

Singal AK, Kodali S, Vucovich LA, Darley-USmar V, Schiano TD. Diagnosis and treatment of alcoholic hepatitis: a systematic review. *Alcohol Clin Exp Res* 2016; 7: 1390-402;

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	
<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>		

Simonetto DA, Liu M, Kamath PS. Portal Hypertension and related complications: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2019; 94: 714-726

Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007; 357: 741- 752

Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström CD, Karason K, Wedel H, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* 2012; 307: 56- 65

Song J, Ma Z, Huang J, Luo Y, Zyklus R, Kumar A et al. Reliability of transient elastography-based liver stiffness for diagnosing portal hypertension in patients with alcoholic liver disease: a diagnostic meta-analysis with specific cut-off values. *Ultraschall in der Medizin* 2020; 41: 60-68

St George A, Bauman A, Johnston A, Farrell G, Chey T, George J. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; 50: 68- 76

Stickel F, Hampe J. Genetic determinants of alcoholic liver disease. *Gut* 2011; 61: 845-50

Stickel F, Moreno C, Hampe J, Morgan MY. The genetics of alcohol dependence and alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2017; 66: 195-211.

Stroffolini T, Cotticelli G, Medda E, Niosi M, Del Vecchio-Blanco C, Addolorato G, *et al.* Interaction of alcohol intake and cofactors on the risk of cirrhosis. *Liver Int* 2010; 30: 867-70

Sung KC, Ryu S, Lee JY, Kim JY, Wild SH, Byrne CD. Effect of exercise on the development of new fatty liver and the resolution of existing fatty liver. *J Hepatol* 2016; 65: 791- 797

Szabo G, Saha B, Bukong TN. Alcohol and HCV: implications for liver cancer. *Adv Exp Med Biol* 2015;815:197-211; Imran M, Waheed Y, Manzoor S, Bilal M, Ashraf W, Ali M et al. Interaction of hepatitis C virus proteins with pattern recognition receptors. *Virology* 2012; 9:126

Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM et al. Association between fibrosis stage and outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2020; 158: 1611-25e12

Tamaki N, Kurosaki M, Takahashi Y, Itakura Y, Inada K, Kirino S et al. Liver fibrosis and fatty liver as independent risk factors for cardiovascular disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 36: 2960-66

Tandon P, Ney M, Irwin I et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transpl*, 2012; 18: 1209-1216

Tandon P, Raman M, Mourtzakis M, Merli M. A practical approach to nutritional screening and assessment in cirrhosis. *Hepatology* 2017; 65: 1044-1057

Targher G, Byrne C, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Hepatol* 2016; 65: 589-600)

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	
<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>		

Testino G, Ferro C, Sumberaz A et al. Type-2 hepatorenal syndrome and refractory ascites: role of transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in eighteen patients with advanced cirrhosis awaiting orthotopic liver transplantation. *Hepato-Gastroenterol* 2003; 50: 1753-55

Testino G. Alcoholic liver diseases in hepato-gastroenterology. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 371-7

Testino G, Leone S, Ansaldi F, Borro P. Silymarin and S-adenosyl-L-methionine (S-AMe): two promising pharmacological agents in case of chronic alcoholic hepatopathy. A review and a point of view. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2013; 59: 341-56.

Testino G, Leone S, Borro P. Alcohol and hepatocellular carcinoma: a review and a point of view. *World J Gastroenterol* 2014a; 20 (43): 15943-1595

Testino G, Burra P, Bonino F et al. Acute alcoholic hepatitis, end stage alcoholic liver disease and liver transplantation: an Italian position statement. *World J Gastroenterol* 2014b; 20: 14642-14651

Testino G, Leone S, Borro P. Antiviral therapy and hepatocellular carcinogenesis. *Cancer* 2016; 122: 157-158

Testino G, Leone S, Fagoonee S, Pellicano R. Alcoholic liver fibrosis: Detection and treatment. *Minerva Med.* 2018a; 109: 457-71

Testino G, Leone S, Fagoonee S, Pellicano R. The role of adenosyl-methionine in alcoholic liver disease and intrahepatic cholestasis. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2018b; 64:187-9

Testino G, Bottaro LC, Balbinot P, Leone S, Pellicano R. Alcohol use disorders, cardiomyopathy and hearth transplantation: a new management. *Minerva Cardioangiol* 2018c; 66: 744-746

Testino G, Vignoli T, Patussi V, Scafato E, Caputo F and SIA board. Management of end-stage alcohol related liver disease and severe acute alcohol-related hepatitis: position paper of the Italian Society on Alcohol (SIA). *Dig Liver Dis* 2020a; 52: 21-32

Testino G, Caputo F, Patussi V, Scafato E. Alcohol and cancer: no threshold exists. *Minerva Med* 2020b, 111: 523-525

Testino G. Are patients with alcohol use disorders at increased risk for Covid-19 infection? *Alcohol Alcohol* 2020c; 55: 344-346

Testino G, Fagoonee S, Balbinot P, Pellicano R. Alcohol-related liver disease in patients admitted to intensive care unit: how to define alcohol consumption? *Scand J Gastroenterol* 2021a; doi: 10.1080/00365521.2021.1891455

Testino G, Pellicano R. Acute on chronic liver failure by SARS-CoV-2 in active alcohol use disorder cirrhotic patient: a case report. *Minerva Gastroenterology* 2021b; doi: 10.23736/S2724-5985.21.02893-X

Testino G, Vignoli T, Patussi V et al. Alcohol related liver disease in the Covid-19 era: position paper of the Italian Society on Alcohol (SIA). *Dig Dis Science* 2021c; doi: 10.1007/s10620-021-07006-1

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE  S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b>  PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

Testino G et al, motivazione

Testino G, Balbinot P. Il ruolo del caregiver nella gestione del paziente con encefalopatia epatica. Edizione Speciale Famiglie) Ufficio Stampa Comunicazione e URP ASL 3 Liguria ([www.asl3.liguria.it](http://www.asl3.liguria.it) – Centro Studi del Centro Alcolologico ASL3) (14 Settembre 2021); 2021d

Testino G, Balbinot P. Il ruolo del caregiver nella gestione del paziente con encefalopatia epatica. Edizione Speciale Medici. Ufficio Stampa Comunicazione e URP ASL 3 Liguria (Centro Studi del Centro Alcolologico ASL3) (14 Settembre 2021); 2021e

Testino G, Pellicano R. Liver stiffness: a motivational tool for achieving alcohol abstinence in alcohol use disorder patient? *Minerva Gastroenterology* 2021d; 67: 299-300

Testino G, Fagoonee S, Caputo F, Pellicano R. The early identification of alcohol use disorders and liver injury: proposal for a diagnostic algorithm. *Panminerva Med* 2021e; 63: 361-367

Testino G. Metabolic associated liver disease: an inevitable terminological evolution in real practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022a; 26: 1435-1438

Testino G. Chronic liver disease among adolescent and young adult: Alcohol use disorder identification. *Hepatology* 2022b; doi: 10.1002/hep.32360

Testino G, Vignoli T, Patussi V et al. Alcohol use disorder in the Covid-19 era: position paper of the Italian Society on Alcohol (SIA). *Addiction Biology* 2022c; e13090; doi: 10.1111/adb.13090

Testino G, Pellicano R, Balbinot P. Disordered eating behavior, alcohol use disorder and bariatric surgery. *Obes Surg* 2022d; 32: 1777-1778

Testro AG, Gow PJ, Angus PW, Wongseelashote S, Skinner N, Markovska V et al. Effects of antibiotics on expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 on mononuclear cells in patients with advanced cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 52: 199-205

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977– 86.

Thiele M, Detlefsen S, Sevelsted Møller L, Madsen BS, Fuglsang Hansen J, Fialla AD, et al. Transient and 2-dimensional shear wave elastography provide comparable assessment of alcoholic liver fibrosis and cirrhosis. *Gastroenterology* 2016; 150: 123-33

Thiele M, Madsen BS, Hansen JF, Detlefsen S, Antonsen S, Krag A. Accuracy of the enhanced liver fibrosis test vs FibroTest, elastography, and indirect markers in detection of advanced fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 2018; 154: 1369-79.

Thompson KJ, Lakner AM, Cross BW, Tsukada S, Rippe RA, McKillop IH, et al. S-adenosyl-l-methionine inhibits collagen secretion in hepatic stellate cells via increased ubiquitination. *Liver Int* 2011;31: 891-901;

	<p>S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE</p> <p>S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA</p>	<p><b>P.D.T.A.</b></p> <p>PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA</p>
	<p><i>Direzione Sanitaria</i></p> <p><i>Direzione Socio Sanitaria</i></p>	

Tikkanen MJ, Fayyad R, Faergeman O, Olsson AG, Wun CC, Laskey R, et al. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on cardiovascular outcomes in coronary heart disease patients with mild-to-moderate baseline elevations in alanine aminotransferase levels. *Int J Cardiol* 2013; 168: 3846- 3852

Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care* 2007; 30: 734– 43.

Trabut JB, Thepot V, Nalpas B, Lavielle B, Cosconea S, Coronge M, et al. Rapid decline of liver stiffness following alcohol withdrawal in heavy drinkers. *Alcohol Clin Exp Res.* 2012; 36: 1407-11

Tsien C, G. Davuluri, D. Singh, A. Allawy, G.A. Ten Have, S. Thapaliya, *et al.* Metabolic and molecular responses to leucine-enriched branched chain amino acid supplementation in the skeletal muscle of alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 2015; 61: 2018-2029

Tuleta I, Frangogiannis NG. Diabetic fibrosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease* 2021; 1867: 166044 43

Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, Ozgurtas T, Deveci S, Tuzun A, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 537- 544;

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837– 53.

Vasunta R, Kesaniemi Y, Ylitalo A, Ukkola O. Primary non-alcoholic fatty liver disease in hypertensive patients. *J Hypertens* 2012; 30: 2015-19

Verrill C, Markkham H, Templeton A. Alcohol-related cirrhosis early abstinence is a key factor in prognosis, even in the most severe cases. *Addiction* 2009; 104: 768-74

Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6: 1-14

Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 367- 378

Vilar-Gomez E, Sookoian S, Pirola CJ, Liang T, Gawrieh S, Cummings O et al. ADH1B\*2 is associated with reduced severity of nonalcoholic fatty liver disease in adults, independent of alcohol consumption. *Gastroenterology* 2020; 159: 929-43

Wang CW, Feng S, Covinsky KE et al. A comparison of muscle function, mass, and quality in liver transplant candidates: results from the functional assessment in liver transplantation study. *Transplantation* 2016; 100: 1692-1698

Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al. QUADAS- 2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155: 529-536

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>	

White paper of Italian Gastroenterology: delivery of services for digestive diseases in Italy: weaknesses and strengths. AIGO- SIED – SIGE. Dig Liver Dis 2014; 46: 579-89

Whong V, Chan W, Chitturi S et al. Asia-pacific working party on non-alcoholic fatty liver disease guidelines 2017-part I definition, risk factors and assessment. J Gastroenterol and Hepatol 2018; 33: 70-85

Wong WV, Petta S, Hiriart JB, Camma C, Wong GL, Marra F et al. Validity criteria for the diagnosis of fatty liver by M probe-based controlled attenuation parameter. J Hepatol, 67 (2017), pp. 577-584

World Cancer Research Fund International, American Institute for Cancer Research. Continuous update project report: food, nutrition, physical activity, and the prevention of liver cancer. London, UK: World Cancer Research Fund International; 2015.

Worlicek M, Knebel K, Linde HJ, et al. Splanchnic sympathectomy prevents translocation and spreading of *E. coli* but not *S aureus* in liver cirrhosis. Gut 2010; 59: 1127- 1134

Wu T, Gao X, Chen M, van Dam RM. Long-term effectiveness of diet-plus-exercise interventions vs. diet-only interventions for weight loss: a meta-analysis. Obes Rev 2009; 10: 313- 323

Wu S, Wu F, Ding Y et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2016; 6: 1-14

Xu R, Tao A, Zhang S, Deng Y, Chen G. Association between vitamin E and non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. Int J Clin Exp Med 2015; 8: 3924- 3934

Yau H, Rivera K, Lomonaco R, Cusi K. The future of thiazolidinedione therapy in the management of type 2 diabetes mellitus. Curr Diab Rep 2013; 13: 329- 341

Yakaryilmaz F, Guliter S, Savas B, Erdem O, Ersoy R, Erden E, et al. Effects of vitamin E treatment on peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  expression and insulin resistance in patients with non-alcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. Intern Med J 2007; 37: 229- 235

You MV, Kim KW, Pyo J, Huh J, Kim HJ, Lee SJ et al. A meta-analysis for the diagnostic performance of transient elastography for clinically significant portal hypertension. Ultrasound Med Biol 2017; 43: 59-6

Zeng T, Zhang CL, Xiao M, Yang R, Xie KQ. Critical roles of Kupffer cells in the pathogenesis of alcoholic liver disease: from basic science to clinical trials. Front Immunol 2016; 7: 538-51

Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA, et al. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. Hepatology 2014; 60: 2008– 16

Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. Hepatology 2017; 66: 1486-1501

	S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIA METABOLICHE	<b>P.D.T.A.</b> PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE CON EPATOPATIA METABOLICA
	S.C. PATOLOGIE DELLE DIPENDENZE ED EPATOLOGIA ALCOOL CORRELATA	
<b>Direzione Sanitaria</b> <b>Direzione Socio Sanitaria</b>		

Xie G, Wang X, Wang L, Wang L, Atkinson RD, Kanel GC, et al. Role of differentiation of liver sinusoidal endothelial cells in progression and regression of hepatic fibrosis in rats. *Gastroenterology*. 2012; 142: 918–27e6

You MV, Kim KW, Pyo J, Huh J, Kim HJ, Lee SJ et al. A meta-analysis for the diagnostic performance of transient elastography for clinically significant portal hypertension. *Ultrasound Med Biol* 2017; 43: 59-68