

CASE REPORT

Obesità, insulino-resistenza, MAFLD ed intervento dietoterapico: quali vantaggi?

Obesity, insulin resistance, MAFLD and dietotherapy: what are the advantages?

Marco Prastaro

SIMG Cosenza



Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article:

Case report
Obesità,
insulino-resistenza,
MAFLD ed intervento
dietoterapico:
quali vantaggi?
Rivista SIMG 2024;
31(04):62-65.

© Copyright by Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie.



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

ABSTRACT Le disfunzioni metaboliche costituiscono uno spettro pleomorfo di entità nosologiche in cui, non di rado, è possibile tracciare un *continuum* patogenetico. L'obesità è tra le cause più comuni di dismetabolismo e, sovente, coesiste con disturbi dell'assetto glico-lipidico. L'insulino-resistenza, fenomeno spesso consequenziale all'obesità, determina un'alterazione in seno al processo di *signaling* intracellulare, cui generalmente consegue iperinsulinemia compensatoria, con incremento del rischio cardiovascolare globale.

Metabolic dysfunctions constitute a pleomorphic spectrum of nosological entities in which, not infrequently, it is possible to trace a pathogenetic continuum. Obesity is one of the most common reasons of metabolic disorders and often coexists with glycolipidic disorders. Insulin resistance, a phenomenon often consequential to obesity, causes an alteration within the intracellular signaling process, which generally results in compensatory hyperinsulinemia, with increased global cardiovascular risk.

Parole chiave/Key words: dietologia, epatosteatosi, insulino-resistenza - dietology, hepatosteatosi, insulin resistance

CASO CLINICO

Accede presso i nostri ambulatori un giovane paziente di anni 28, maschio, di razza caucasica, ingegnere. **Problema:** eccesso ponderale complicato da dismetabolismo incipiente.

Tracciando l'anamnesi emerge, quale corollario saliente, familiarità per diabete mellito di tipo 2 (DMT2) ed epatosteatosi al riscontro ecografico, esame giustificato da un FLI (*"Fatty Liver Index"*), pari a 90 e da noi calcolato.

Avviato a trattamento *off-label* con metformina, in seguito a visita specialistica, il paziente riferiva drop-out dopo circa 30 giorni, avversando l'idea di una terapia farmacologica cronica di cui non comprendeva l'utilità, essendo asintomatico.

Analizzando lo stile di vita del paziente, questo lo scenario delineato. Il regime nutrizionale, generalmente cadenzato in quattro pasti/die, contemplava alimenti particolarmente ricchi in proteine animali, lipidi saturi e glucidi (prevalentemente amidi). Occasionale consumo di alcolici (generalmente durante il fine settimana). Non abitudine tabagica. *Intake* idrico: 2,5 L/die. Diuresi ed alvo: regolari. Ciclo nictemerale preservato. Attività ginnica lieve/moderata. Parametri vitali nella norma.

Terminata l'indagine anamnestic, il paziente veniva sottoposto ad antropometria (**Tabella 1**), con stima della *"Fat Mass"* (Durnin/Womersley-Siri) e del *"Basal Energy Expenditure"* (Harris-Benedict).

Conclusa la registrazione delle variabili metaboliche antropometriche, il paziente esibiva accertamenti emato-chimici (**Tabella 2**), prescritti nel setting delle cure primarie, con evidenza di alterazioni in seno al profilo glico-metabolico, compatibili con una diagnosi di alterata glicemia a digiuno (103 mg/dL) in insulino-resistenza conclamata (HOMA-IR 5.16).

IL VAI (*Visceral Adiposity Index*), calcolato appena acquisiti i dati antropometrici e laboratoristici, risultava 3.26 (aumento grave). Si poneva quindi la seguente diagnosi: obesità al secondo stadio; insulino-resistenza in alterata glicemia a digiuno (disglicemia); MAFLD.

Avendo illustrato al paziente la nota associazione tra incremento del rischio cardiovascolare, MAFLD ed insulino-resistenza, onde edificare una proficua alleanza terapeutica, volta a tutelare e promuovere la compliance durante l'intero iter di cura, si strutturava un regime dietetico ipocalorico, affine al modello mediterraneo, ad alto contenuto di fibre, con un ridotto quantitativo di carboidrati, a basso indice glicemico. Si poneva altresì indicazione ad un'intensificazione dell'attività fisica, praticata con metodica costanza.

Giunto a controllo, dopo quattro mesi (**T4**), il paziente riferiva miglioramento psico-fisico globale. Il FLI, ricalcolato, evidenziava una drastica riduzione in seno allo score (40), con un Δ di 50 punti.

Il VAI, ricalcolato, poneva in essere un'importante contrazione dello score, con ripristino della normalità (1.35), con un Δ di 1.91 punti. L'obesità scemava al primo stadio rispetto alla prima visita (Δ 14.5 Kg), con una percentuale di massa grassa parimenti in deflessione. Colesterolo totale (Δ 32 mg/dL), trigliceridi (Δ 69 mg/dL) e LDL (Δ 29.5 mg/dL) subivano un calo importante, correlato ad un incremento parallelo delle particelle HDL (Δ 10.5 mg/dL). Decadeva quindi la diagnosi di alterata glicemia a digiuno con un profilo insulinemico nella norma (HOMA-IR 1.35; Δ 3.81).

Caratteristicamente, anche la forza subiva una omogeneizzazione in sede di *follow-up*, con annesso miglioramento alla prova dell'*hand grip*.

DISCUSSIONE

Il grasso corporeo costituisce un deposito di energia essenziale ai fini della sopravvivenza. Tuttavia, quando in eccesso, l'adipe impatta negativamente sulla salute

dell'individuo, attraverso meccanismi patobiologici che coinvolgono, direttamente o indirettamente, molteplici organi, apparati e/o sistemi, essendo inoltre tra le cause principali di mortalità e/o invalidità secondaria a malattia cerebro-vascolare.

L'eziologia dell'obesità concerne un ventaglio multifattoriale, che spazia da uno stile di vita smodato, ad alterazioni genetico-epigenetiche, a disfunzioni ormonali, fino ad interessare aspetti ed influenze di matrice endemico-culturale.

La diffusione del "fenomeno" obesità è in inquietante ascesa. Previsioni di analisti ed epidemiologi, già nel 2017, consideravano un tasso di prevalenza mondiale prossimo a 650 milioni¹: una "sottostima", alla luce di quanto emerso da uno studio pubblicato su *The Lancet* nel Febbraio 2024, condotto dalla *NCD Risk Factor Collaboration* (NCD-RisC) in collaborazione con l'OMS, che ha coinvolto oltre 220 milioni di persone di età pari o superiore a cinque anni in oltre 190 Pae-

si; in questo report si documenta come, a livello planetario, il numero totale di bambini, adolescenti e persone adulte che convivono con l'obesità abbia ormai trascorso il miliardo².

Secondo il rapporto ISTAT, in Italia, nel 2021, la quota di sovrappeso nella popolazione adulta era pari al 36,1% (maschi 43,9%, femmine 28,8%), mentre gli individui affetti da obesità erano l'11,5% (maschi 12,3%, femmine 10,8%), con un trend in preoccupante aumento.

Per quanto utile, la stima dell'IMC configura un metodo inadatto a sondare la quantità effettiva di adipe nel corpo umano. L'IMC, piuttosto, individua un parametro parziale, da integrare con ulteriori variabili bio-antropometriche. Ricerche approfondite hanno posto enfasi alla stratificazione del rischio cardio-metabolico in funzione della stima della massa grassa; che, pertanto, si erge a variabile determinante in un percorso di prevenzione cardio-metabolica globale³.

Strettamente connessa all'eccesso ponderale è l'epatosteatosi. La steatosi epatica non alcolica ovvero NAFLD ("*Non Alcoholic Fatty Liver Disease*"), locuzione coniata nel 1980 da un ricercatore tedesco, è la patologia cronica del fegato più diffusa nei Paesi Occidentali. In essa confluisce un corteo di realtà nosografiche, che, in un'ottica di spettro, variano dall'epatosteatosi pura (NAFL), alla steatoepatite non alcolica (NASH), fino all'epatofibrosi con possibile evoluzione cirrotica.

L'eziologia della NAFLD è composta: interazioni dinamiche tra fattori ambientali, stile di vita e suscettibilità genetica/epigenetica concorrono, in varia misura, al determinismo della malattia. La NAFLD è contraddistinta da un eccessivo accumulo di lipidi nel fegato (>5%), generalmente evidenziato da un quadro di iperecogenicità all'ecografia, in presenza di un consumo di alcol (accuratamente determinato) non superiore a 20 g/die nella donna e 30 g/die nell'uomo. Il progressivo e ubiquitario cambiamento dello stile di vita e delle abitudini alimentari ha influenzato, in modo significativo, l'epidemiologia di tale realtà nosologica. Già nel 2015, la letteratura stimava una prevalenza globale di NAFLD, nella popolazione adulta, prossima al 25% circa, con una variabilità importante in base ad età, genere ed etnia⁴.

Epatosteatosi e sindrome metabolica sovente coesistono. La NAFLD è altresì correlata ad un rischio quasi doppio di DMT2, indipendentemente dalla presen-

Tabella 1 - Antropometria, forza muscolare, composizione corporea e metabolismo

Variabili antropometriche e metaboliche	Unità	Prima visita T0	Follow-up T4
Peso	kg	114.5	100
Altezza	cm	181.5	182
IMC	kg/m ²	35.01	30.21
CB	cm	40	37.5
CV	cm	111	101.5
CF	cm	114	109
V/F	Ratio	0.97	0.93
PB	mm	14	9
PT	mm	16	14
PSS	mm	24	20
PSI	mm	23	19
HG sx	kg	48.9	46.4
HG dx	kg	34.9	45.5
FM	%	24.20	21.51
BEE	KJ/die	9832	9047

Tabella 2 - Biochimica clinica ed ormonale

Parametri	Unità	Prima visita T0	Follow-up T4
Glicemia	mg/dL	103	76
Insulina	microUI/mL	20.35	7.19
HOMA-IR	-	5.16	1.35
Colesterolemia	mg/dL	186	154
HDL	mg/dL	56.5	67
Trigliceridemia	mg/dL	137	68
LDL	mg/dL	102.5	73
GOT	U/L	19	15
GPT	U/L	23	13
gGT	U/L	33	11
Creatinina	mg/dL	0.94	0.9
TSH	mUI/mL	1.63	0.97

za di sovrappeso/obesità e altri comuni fattori di rischio⁵. Il rischio di DMT2 incidente sembra mitigarsi nel tempo, allorché si instauri una regressione della NAFLD⁶.

Gli individui affetti da NAFLD, soprattutto nelle fasi iniziali di malattia, non mostrano una sintomatologia chiara e definita, essendo generalmente asintomatici, sicché la diagnosi è spesso formulata incidentalmente.

Attualmente non esistono trattamenti farmacologici approvati per la NAFLD. È noto, tuttavia, che il cambiamento dello stile di vita, fondato su calo ponderale, esercizio fisico e moderazione delle abitudini voluttuarie, produca una notevole riduzione dell'epatosteatosi e dell'insulino-resistenza⁷.

Riconoscere e trattare la NAFLD risulta fondamentale: infatti, i pazienti affetti da tale condizione patologica denotano un aumento della mortalità complessiva rispetto alle popolazioni di controllo, appaite per caratteristiche⁷.

Secondo dati epidemiologici recenti, in Italia, si stima siano circa 15,2 milioni i soggetti affetti da NAFLD. Il termine NAFLD, invero, è una anti-definizione; o meglio: una locuzione con criteri di esclu-

sione, poiché mira a chiarire quanto l'epatosteatosi non sia consequenziale all'abuso di alcol. Nel 2020, un consensus di esperti ha proposto di superare l'attuale nomenclatura "NAFLD" e di adottare l'acronimo "Metabolic Associated Fatty Liver Disease" (MAFLD), utilizzando le disfunzioni metaboliche come criteri diagnostici, indipendentemente dalla presenza di altre cause di malattia epatica. La diagnosi di MAFLD poggia sull'esistenza di epatosteatosi in associazione con DMT2 ovvero eccesso ponderale ovvero dismetabolismo, definito dalla sussistenza di almeno due tra le condizioni di seguito elencate⁸:

- aumento della circonferenza vita;
- HDL basso;
- trigliceridemia elevata;
- alterata glicemia a digiuno;
- ipertensione arteriosa;
- PCR elevata;
- resistenza insulinemica

Riconoscere la MAFLD, quindi, implica una diagnosi di inclusione.

Intimamente congiunta all'obesità e alla NAFLD/MAFLD è il dismetabolismo glico-lipidico, secondario ad insulino-resistenza. L'insulina è un ormone

peptidico costituito di 51 aminoacidi, il cui *target* è un recettore transmembrana eterotetramero, con un notevole pleiotropismo di azione. Il recettore insulinico presiede, in modo strategico, al corretto metabolismo di lipidi, glucidi, protidi. L'insulino-resistenza è una condizione nosografica in forte ascesa nelle società consumistiche attuali, con implicazioni cliniche non semplicisticamente di ordine glicemico; inoltre: rappresenta il precursore immediato di numerose patologie endocrino-metaboliche, tra cui certamente spicca il DMT2. Molteplici sono le cause che concorrono all'insorgenza del DMT2, la più autorevole delle quali, probabilmente, è insita nell'accumulo patologico di adipe viscerale.

In condizioni normali, l'insulina modula la lipogenesi.

Se la massa adiposa risulta preponderante, l'insulina fallisce nel provvedere efficientemente alle istanze glico-lipo-metaboliche dell'organismo⁹. Infatti: l'organo adiposo, quando ipertrofico ed iperplastico, sfuggendo al controllo che l'insulina esercita fisiologicamente sulla lipasi ormone-sensibile, e non solo, immette in circolo ingenti quantità di acidi grassi liberi, i quali pervengono al fegato, al muscolo e al tessuto adiposo.

A livello epatico, gli acidi grassi liberi regolano l'attivazione di alcune chinasi, le quali fosforilano su serina e treonina il recettore insulinico e i suoi substrati endocellulari (IRS), deteriorando il signaling endocellulare. Questo è uno dei meccanismi attraverso cui l'obesità viscerale inficia la normale fisiologia del *signaling* insulinico.

COMMENTO

Il caso clinico enfatizza l'importanza dello stile di vita (soprattutto in giovane età) nel condizionare la salute, in ogni sua peculiare declinazione.

La riduzione della massa grassa, quando abnorme, previa correzione del regime dietetico (condivisa ed argomentata con il paziente), arreca un miglioramento significativo anche in seno ai parametri cardio-metabolici.

Sollecitare un *videat* specialistico avendo apparecchiato, già in assistenza primaria, un *counseling* dietetico preliminare, volto ad instillare, nel paziente, una sana consapevolezza intorno ai temi della nutrizione clinica, configura uno dei pilastri sul quale edificare il complesso telaio delle cure primarie, in un'ottica di prevenzione globale.

Indice delle abbreviazioni

IMC: INDICE DI MASSA CORPOREA
CB: CIRCONFERENZA BRACCIO
CV: CIRCONFERENZA VITA
CF: CIRCONFERENZA FIANCHI
V/F: RAPPORTO CIRCONFERENZA VITA/CIRCONFERENZA FIANCHI
PB: PLICA BICIPITE
PT: PLICA TRICIPITE
PSS: PLICA SOTTOSCAPOLARE
PSI: PLICA SOVRAILIACA
HG: HAND GRIP
FM: FAT MASS
BEE: BASAL ENERGY EXPENDITURE

Bibliografia

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2017;390:2627-42.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2024;403:1027-50
3. De Lorenzo A, et al. New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication. *World J Gastroenterol* 2016;22:681-703.
4. Younossi ZM, et al. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84
5. Ballestri S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:936-44
6. Yamazaki H, et al. Independent association between improvement of nonalcoholic fatty liver disease and reduced incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:1673-79
7. Mantovani A et al. Treatments for NAFLD: state of art. *Int J Mol Sci* 2021;22:2350.
8. Eslam M, et al. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020;158:1999-2014
9. Pessin J, et al. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106:165-69.
10. Youngren JF. Regulation of insulin receptor function. *Cell Mol Life Sci* 2007;64:873-91