

# STEATOSI E STEATOEPATITE NON ALCOLICA (NAFLD, NASH) Inquadramento e trattamento in Medicina Generale

Decision making

IGNAZIO GRATTAGLIANO, GAETANO D'AMBROSIO, GIUSEPPE PALASCIANO

Medicina Generale e Cure Primarie, Scuola di Specializzazione in Medicina Interna, Università di Bari

Spesso scoperta casualmente in esami ecografici eseguiti per altre finalità o in seguito al riscontro di ipertransaminasemia, la steatosi epatica è diventata un problema emergente in Medicina Generale. La letteratura scientifica e la pratica professionale dimostrano che, dopo aver indagato alla ricerca di possibili fattori eziologici, in un numero elevato di casi la causa della malattia resta non identificata. Questi casi sono spesso correlati con altri elementi (iperlipidemia, dislipidemia, ipertensione arteriosa, obesità addominale) costituenti la cosiddetta "sindrome metabolica". Si configura così il quadro della steatosi epatica non alcolica (*Non Alcoholic Fatty Liver Disease*, NAFLD).

Considerata in passato come una condizione benigna, in realtà la NAFLD può assumere un decorso evolutivo progredendo attraverso una fase infiammatoria definita steatoepatite non alcolica (*Non Alcoholic Steato-Hepatitis*, NASH) fino alla fibrosi, alla cirrosi e perfino all'epatocarcinoma.

Nonostante non esistano tuttora certezze codificate in linee guida relative al percorso diagnostico e terapeutico dei pazienti affetti da NAFLD/NASH, appare utile che il Medico di Medicina Generale (MMG) si ponga l'obiettivo di:

- identificare i pazienti a rischio di sviluppare epatosteatosi;
- diagnosticare l'epatosteatosi e valutarne l'eziologia;
- intervenire sui fattori che possono far regredire o progredire l'epatosteatosi;
- riconoscere i soggetti a rischio di steatoepatite (NASH);
- proporre la biopsia epatica ai soggetti ad alto rischio di epatopatia evolutiva.

## QUANTO È FREQUENTE E COME SI PRESENTA LA STEATOSI EPATICA?

La steatosi epatica è presente nel 10-25% della popolazione generale con una prevalenza che sale fino al 50-90% dei soggetti obesi. Pertanto, un MMG con 1000 assistiti potrà ritrovarsi con oltre 200 casi di steatosi epatica. La steatosi è presente all'esame istologico nel 20-40% di pazienti senza apparenti cause di danno epatico, rappresenta l'80% dei casi di cirrosi criptogenetica ed è la causa del 70% delle "primary non-function" e di rigetto acuto di fegati trapiantati. La NASH rappresenta circa il 20% delle NAFLD.

La steatosi epatica è associata a sovrappeso corporeo nella stragrande maggioranza dei casi, mentre alterazioni di tipo

metabolico sono riscontrabili in percentuali variabili dal 9 al 12% per il diabete e dal 20 al 40% per le dislipidemie. Questo significa che il fegato grasso è molto spesso un elemento caratterizzante della stessa sindrome metabolica. Elevazione degli indici epatici e fegato grasso all'ecografia sono inoltre presenti in circa il 20% dei bambini con sovrappeso corporeo e nel 53% di quelli obesi.

Una sintomatologia molto scarsa o addirittura assente è la caratteristica clinica della steatosi. A volte i pazienti lamentano sintomi aspecifici quali dolenza all'ipocondrio destro e senso di ripienezza post-prandiale.

## CON QUALI MECCANISMI SI DETERMINA L'EPATOSTEATOSI?

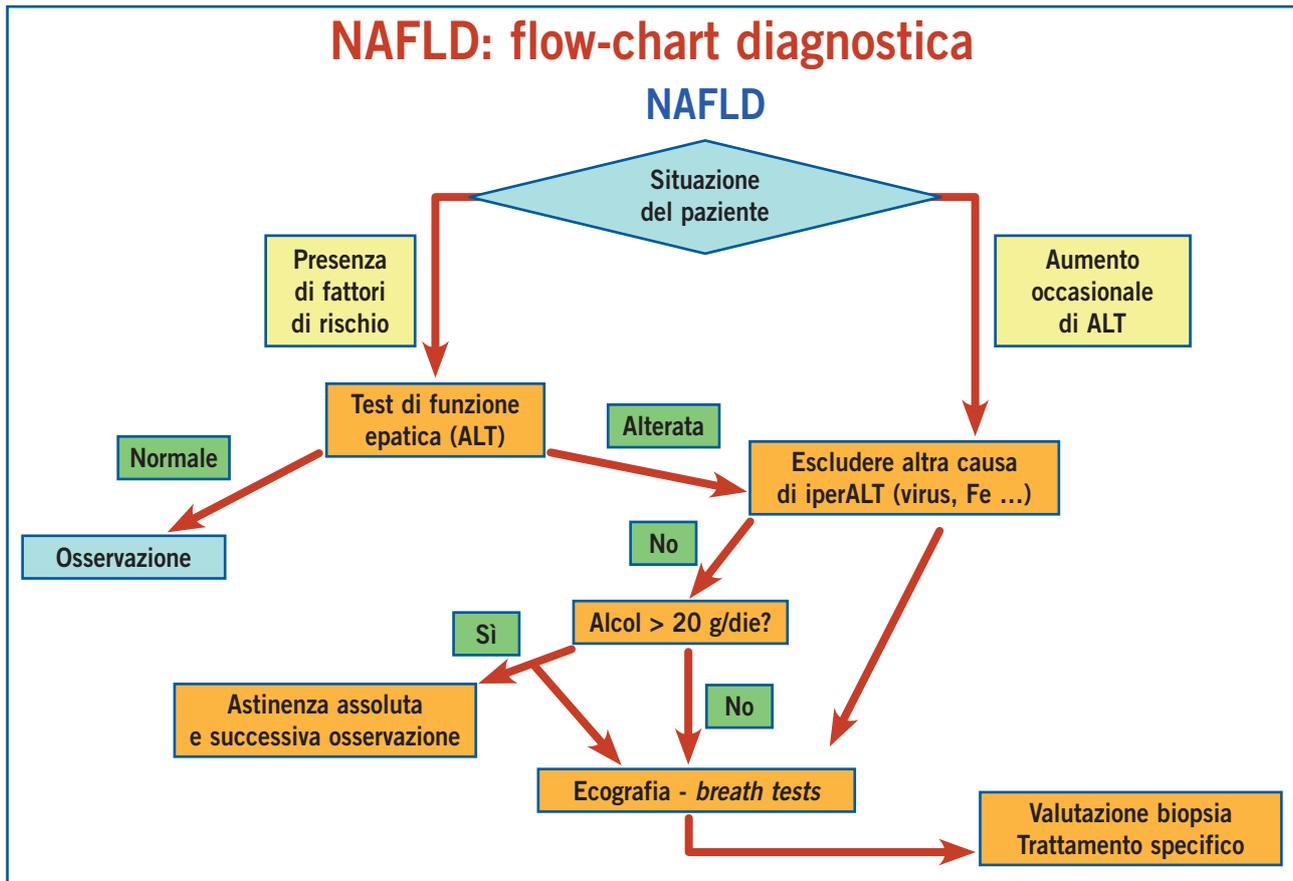
I meccanismi attraverso cui si instaura la steatosi epatica sono diversi a seconda della causa. Mentre le forme secondarie riconoscono come causa l'esposizione a tossici, alcol incluso, l'uso protratto di farmaci epatotossici, la nutrizione parenterale ecc., la forma primitiva (NAFLD) ha nell'insulino-resistenza e nelle alterazioni di altri ormoni regolanti il metabolismo glucidico e lipidico (leptina, adiponectina) e nell'aumento di alcune citochine (*Tumor Necrosis Factor* [TNF]- $\alpha$ , interleuchine ecc.) i momenti patogenetici principali. In particolare, conseguenza dell'insulino-resistenza nei tessuti periferici è l'aumentato afflusso portale di acidi grassi liberi (*Free Fatty Acids*, FFA) rilasciati soprattutto dall'adipe viscerale.

Indipendentemente dalla causa, l'accumulo di grasso nel fegato può regredire, almeno in parte, se gli errori metabolici o i fattori tossici che sottendono al suo deposito vengono eliminati.

A livello epatico, l'iperinsulinemia blocca l'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi che di conseguenza si accumulano e vengono poi in parte metabolizzati dai perossisomi e dai microsomi con produzione di specie reattive dell'ossigeno e perossidazione lipidica. Questi fenomeni di secondo livello rappresentano i fattori determinanti lo sviluppo di NASH, forma più aggressiva, caratterizzata da potenzialità evolutive.

## QUALI ESAMI GUIDANO AL SOSPETTO DI NAFLD?

Non vi sono parametri biochimici che consentano di riconoscere con sufficiente accuratezza diagnostica la



presenza di steatosi. La NAFLD si accompagna spesso a elevazione delle transaminasi (ALT/AST > 1) e delle  $\gamma$ GT, e a livelli di trigliceridi e colesterolo eccedenti la norma. A volte sono presenti un'iperglicemia o un diabete franco e un'iperinsulinemia basale a configurare un quadro di insulino-resistenza (*Come valutare l'insulino-resistenza mediante la formula HOMA*).

Tuttavia, un elevato numero di soggetti può presentare normalità degli indici epatici pur essendo affetto da forme avanzate di epatopatia. L'ecografia epatica ha una sensibilità (89%) e una specificità (93%) elevate per la diagnosi di steatosi, ma allo stesso tempo non possiede tale capacità per la diagnosi di fibrosi (sensibilità 77%, specificità 89%), e quindi, mentre è altamente indicativa per la presenza di grasso nel parenchima epatico, è allo

stesso tempo poco rassicurante sull'eventuale evolutività della malattia. L'ecografia epatica abbinata al dosaggio delle transaminasi sieriche rappresenta oggi un semplice quanto efficace approccio per screenare soggetti a rischio per epatosteatosi.

In conclusione, escluse tutte le altre cause di epatosteatosi e in assenza di un introito alcolico eccedente i 20 g/die, la conferma diagnostica di NAFLD può essere esclusivamente effettuata con biopsia epatica ed esame istologico.

### QUALI ALTRE PATOLOGIE È OPPORTUNO RICERCARE IN PAZIENTI CON NAFLD?

Una volta effettuata diagnosi di NAFLD, il completamento diagnostico prevede la ricerca di patologie associate e in particolare di ipotiroidismo, diabete e soprattutto della

### **Come valutare l'insulino-resistenza mediante la formula HOMA**

$$\text{HOMA} = \frac{\text{Glicemia a digiuno (mg/dL)} \times \text{insulinemia } (\mu\text{U/mL})}{405}$$

Sebbene il *gold standard* per quantificare l'insulino resistenza sia il *clamp* insulinico euglicemico, una tecnica non attuabile nel *setting* clinico abituale, si ritiene che la formula HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) sia un surrogato affidabile. Il paziente è classificato come insulino-resistente se il valore determinato con la formula eccede 1,64.

sindrome metabolica. Quest'ultima è una condizione clinica (ipertrigliceridemia, basso colesterolo HDL [*High Density Lipoproteins*], iperglicemia, ipertensione arteriosa, circonferenza addominale > 94 cm nell'uomo e > 80 cm nella donna secondo le recenti linee guida dell'IDF [*International Diabetes Federation*]) caratterizzata da un'elevata morbilità e mortalità per malattie cardiovascolari. La frequenza con la quale la sindrome metabolica è presente in pazienti con epatosteatosi supera il 40%. A sua volta, invece, la NAFLD rappresenta un documentato fattore aggravante la prognosi di altre epatopatie croniche. In presenza di epatite cronica da HCV (*Hepatitis C Virus*), per esempio, la co-presenza di steatosi epatica non solo è un elemento favorente un'evoluzione più rapida della malattia, ma rappresenta un fattore di resistenza e insuccesso del trattamento interferonico. Pertanto, in queste condizioni, la NAFLD deve essere non solo ricercata, ma addirittura corretta prima di intraprendere un trattamento antivirale.

### QUALE PAZIENTE DEVE ESSERE INVIATO ALLO SPECIALISTA?

Il paziente con NAFLD necessiterà di valutazione specialistica, in genere internistica, quando presenti patologie associate, quando sembrerà utile l'esecuzione di una biopsia epatica e quando presenti una familiarità per cirrosi epatica criptogenetica, prima di essere sottoposto a trattamenti particolari e soprattutto a terapia con farmaci potenzialmente epatotossici. Sarà inoltre preferibile affidare il paziente alla valutazione specialistica prima di essere sottoposto a chirurgia bariatrica nei casi di obesità patogena.

### QUANDO È NECESSARIA LA BIOPSIA EPATICA?

Pur rappresentando al momento l'indagine decisiva per la conferma diagnostica, la biopsia epatica non è un'indagine a cui sottoporre tutti i pazienti con sospetto di NAFLD. Infatti, come di seguito riportato, alcune caratteristiche clinico-antropometriche, l'età del paziente e la durata di tali alterazioni epatiche possono far sospettare la presenza di forme aggressive (NASH) e quindi suggerire una valutazione istologica. Pertanto, la biopsia epatica verrà consigliata ai

pazienti quando dieta e attività fisica, pur se correttamente eseguite, non comportino un miglioramento del quadro bio-umorale ed ecografico. Pazienti a potenziale rischio di evoluzione sono gli obesi, i diabetici, coloro i quali presentano una storia di elevazione di transaminasi da molti anni e quindi in genere gli ultra-quarantacinquenni. In questi pazienti la biopsia epatica può consentire di identificare la presenza di rischio evolutivo verso stadi avanzati di NASH, quantificarne la gravità (Tab. I), valutare l'efficacia della terapia. È utile che sia il MMG a prospettare al paziente la possibilità di sottoporsi a biopsia epatica in quanto ciò può servire a renderlo più consapevole della possibile gravità della sua malattia e ad essere più aderente ai consigli dietetico-comportamentali.

### ESISTONO METODICHE DIAGNOSTICHE NON INVASIVE?

La comunità scientifica internazionale è fortemente attivata alla ricerca e alla verifica della validità di metodiche non invasive che rivelino indicatori di progressione di malattia epatica, utili sia in caso di NAFLD sia in caso di altre patologie epatiche croniche. L'uso combinato di diversi marcatori sierologici, tra cui l'acido ialuronico, sembrerebbe essere predittivo di fibrosi epatica in alcuni studi. Parallelamente, anche lo studio di alcune funzioni epatiche specifiche (microsomiali e mitocondriali) attraverso l'uso di *breath tests* con isotopi stabili del carbonio sembrerebbe fornire interessanti risultati. Tuttavia, tutte queste metodiche richiedono ancora validazione su larga scala e non sono pertanto proponibili nella pratica quotidiana.

### QUALI FARMACI VANNO EVITATI IN PAZIENTI CON NAFLD?

Al di là dei farmaci che di per sé possono provocare epatosteatosi (cortisone, amiodarone, valproato), tutti i farmaci che subiscono un metabolismo epatico di primo passaggio e quelli che subiscono una metabolizzazione epatica con produzione di intermedi tossici dovrebbero essere usati con cautela, se non addirittura evitati. Allo stesso tempo dovrebbero essere corrette le terapie per eventuali patologie concomitanti: ad

**Tabella I**  
**Grading e staging istologici della NASH.**

GRADING	STEATOSI	BALLOONING	INFIAMMAZIONE	
G1, lieve	< 33%	Minima	Lobulare: lieve-moderata; Portale: nessuna-lieve	
G2, moderata	33-66%	Presente	Lobulare: moderata; Portale: lieve-moderata	
G3, severa	> 66%	Marcata	Lobulare: marcata; Portale: lieve-moderata	
STAGING	FIBROSI PERISINUSOIDALE	FIBROSI PORTALE	FIBROSI A PONTE	CIRROSI
Stadio 1	Focale o estesa	0	0	0
Stadio 2	Focale o estesa	Focale o estesa	0	0
Stadio 3	Setti a ponte	Setti a ponte	+	0
Stadio 4	Setti a ponte	Sovvertimento spazio portale	Estesa	+

Modificata da Portincasa et al., *Clin Biochem* 2005.

esempio sostituzione di  $\beta$ -bloccanti con altre categorie di antipertensivi, correzione di squilibri tiroidei, uso di statine non presentanti metabolizzazione epatica.

## QUALE TIPO DI DIETA VA CONSIGLIATO A PAZIENTI CON NAFLD?

La scelta della dieta deve essere guidata dalla condizione generale del paziente. Se la steatosi epatica è accompagnata da sovrappeso e il paziente è in età in cui può praticare attività sportiva aerobica costante, questa deve essere fortemente consigliata. Parallelamente, la dieta dovrà portare a una perdita di peso graduale e di non oltre 1 kg/settimana.

Se il dimagrimento è spesso consigliato nel paziente con NAFLD, allo stesso tempo la perdita di peso troppo rapida, come quella che può seguire la chirurgia bariatrica, può creare dei gravi squilibri metabolici ed energetici tali da far precipitare una steatosi semplice in steatoepatite con possibile rapida evoluzione verso forme mortali di insufficienza epatica.

La dieta dovrà essere comunque tendenzialmente ipoglicidica se il paziente presenterà aumento dei trigliceridi plasmatici, iperglicemia e iperinsulinemia basale. In questo caso l'eliminazione dalla dieta degli zuccheri ad assorbimento rapido dovrà essere accompagnata da una riduzione di quelli complessi. Al contrario, in caso di prevalente ipercolesterolemia, la dieta dovrà essere ipolipidica con esclusione prevalente dei grassi saturi. In ogni caso l'introito di verdure e frutta, a esclusione di quella zuccherina, dovrà essere fortemente incoraggiato.

Infine, e non per ultimo, l'assunzione di bevande alcoliche dovrà essere fortemente scoraggiato, anche se in quantità moderate. Analogo discorso per l'eventuale abitudine al fumo di tabacco, che va evitato per non aggravare il rischio cardiovascolare associato alla NAFLD, soprattutto se accompagnata da sindrome metabolica.

## QUALE TERAPIA FARMACOLOGICA PUÒ ESSERE EFFICACE NELLA NAFLD?

La terapia farmacologica dovrà essere presa in considerazione nei soli casi in cui una corretta dieta e un'attività fisica regolare non abbiano portato a una soddisfacente regressione delle alterazioni bio-umorali, e comunque nel paziente ad alto rischio di sviluppare forme più avanzate di danno epatico (Tab. II). Non ci sono ad oggi studi su ampia scala riportanti la necessità di continuare la terapia farmacologica anche dopo avvenuta remissione biochimica ed ecografica.

Diversi studi hanno dimostrato come i farmaci insulino-sensibilizzanti sono in grado di migliorare non solo le alterazioni ematiche, ma anche l'istologia epatica in pazienti con NAFLD. In particolare, sia la metformina, sia i tiazolidinedioni (rosiglitazone e pioglitazone), somministrati a pazienti con NASH anche in assenza di diabete, hanno portato a significativo miglioramento istologico. Accanto a questi, altri farmaci ad attività disintossicante e antiossidante (silibina-vitamina E) sembrerebbero migliorare la sintomatologia

**Tabella II**  
**Approcci terapeutici di documentata efficacia in pazienti con NASH o in modelli animali.**

STRATEGIA	TRATTAMENTO
Graduale riduzione del peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Restrizione calorica</li> <li>• Attività fisica</li> <li>• Chirurgia bariatrica</li> </ul>
Insulino-sensibilizzanti	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformina</li> <li>• PPARs-ligandi (rosiglitazone, pioglitazone)</li> </ul>
Ipolipemizzanti	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrati (gemfibrozil)</li> <li>• Fish-oil</li> </ul>
Antiossidanti	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitamina E</li> <li>• N-Acetil-cisteina</li> <li>• Betaina</li> </ul>

*Modificata da Portincasa et al., Rom J Gastroenterol 2005.*

dispeptica che spesso accompagna la NAFLD e migliorare in studi sperimentali le alterazioni epatiche. L'uso di probiotici a dosaggi terapeutici potrebbe rivelarsi utile in pazienti in cui la NAFLD sia accompagnata da sindrome da contaminazione del tenue, organo potenzialmente coinvolto nella produzione di endotossine. A tal proposito, studi recenti dimostrano come l'asse intestino-fegato possa giocare un importante ruolo patogenetico nella NASH. La flora batterica intestinale può infatti produrre sostanze pro-infiammatorie, compreso l'etanolo, che attraverso l'attivazione di meccanismi TNF- $\alpha$  mediati possono indurre perossidazione dei lipidi epatici o partecipare all'aggravamento di una epatopatia già presente. La contaminazione può essere facilmente rilevata in questi pazienti con l'esecuzione di un *breath test* all'idrogeno.

Infine, farmaci ad attività ipolipemizzante potranno essere prescritti nei soggetti in cui l'alterazione del profilo lipidico sia dominante e non venga corretta dalle suddette misure dietetiche e dagli altri farmaci. Tra questi dovranno essere selezionati quelli privi di interferenza con il metabolismo epatico.

## CONCLUSIONI

Sebbene non siano attualmente disponibili evidenze scientifiche a supporto di uno *screening* sistematico della steatosi epatica e di un percorso diagnostico e terapeutico ben definito, la rilevanza epidemiologica e la possibile evolutività clinica della NAFLD impongono al MMG di considerare con grande attenzione i pazienti con steatosi documentata, di ricercarla attivamente nei pazienti a rischio elevato (soprattutto obesi e diabetici), di documentarne ove possibile l'eziologia e le eventuali condizioni cliniche associate, di intervenire attivamente sui fattori che possono averla determinata, di individuare i pazienti ad alto rischio di evoluzione verso la steatoepatite prospettando l'opportunità di un consulto specialistico per un approfondimento diagnostico (biopsia) o un'eventuale terapia farmacologica.