

Ignazio Grattagliano, Luigi Napoli, Carlo Fedele Marulli, Carmelo Cottone,  
Cristina Nebiacolombo, Enzo Ubaldi, Piero Portincasa\*

SIMG, Area Gastroenterologica; \* Clinica Medica "A. Murri", Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Pubblica, Università di Bari

## Valutazione del rischio evolutivo nel paziente con steatosi epatica non alcolica in Medicina Generale: Studio VARES (SIMG)

### Premessa

Le malattie croniche del fegato sono condizioni gravate dal rischio di potenziale evoluzione. La loro stadiazione è un momento diagnostico essenziale per stabilirne la prognosi. L'applicazione di test non invasivi per la valutazione dell'entità del danno epatico, inteso come infiltrazione grassa, grado di infiammazione, presenza ed estensione di fibrosi, potrebbe essere di grande utilità clinica nell'inquadramento dei pazienti epatopatici, e tra questi quelli con steatosi epatica non alcolica (NAFLD), nel contesto della Medicina Generale.

In particolare, la NAFLD è una condizione clinica emergente e ad alto impatto sociale (oltre 30% della popolazione generale), molto spesso associata a obesità centrale, insulino-resistenza e sindrome metabolica, la cui gestione determina importanti costi per il SSN. La forma infiammatoria e pro-fibrotica (NASH), che rappresenta circa il 10% delle NAFLD, è caratterizzata dal potenziale rischio evolutivo verso forme avanzate di epatopatia cronica e pertanto richiede un inquadramento precoce. La diagnosi definitiva di NAFLD/NASH necessita a tutt'oggi di biopsia epatica e istologia, approccio invasivo non ben accetto dal paziente e non eseguibile su larga scala. Identificare pazienti a rischio evolutivo in modo non invasivo è altamente atteso e sarebbe di grande utilità per selezionare i pazienti da inviare allo specialista.

Alcuni score aiutano a predire la severità

istologica dell'epatopatia cronica fornendo informazioni sulla probabilità di avere una steatosi (*fatty liver index* o FLI) o una cirrosi (rapporto AST/piastrine, APRI) ma difficilmente permettono di definire le forme intermedie. Inoltre, quasi tutti gli studi clinici in questo campo, sono eseguiti in ambiente specialistico (secondo e terzo livello) e pochissimi dati sono disponibili dalla Medicina Generale.

I dati che di seguito illustriamo sono tratti dall'articolo di recente apparso su *Annals of Hepatology*<sup>1</sup> in cui sono riportati i risultati dello studio SIMG denominato "VARES" che ha avuto lo scopo di valutare l'applicabilità del Fibromax (algoritmo basato su dati antropometrici e bioumorali) nella caratterizzazione non invasiva di pazienti con NAFLD.

### STUDIO VARES (VALUTAZIONE Rischio Evolutivo Steatosi epatica non-alcolica)

Studio multicentrico (Bari, Genova, Napoli, Palermo, Teramo) interamente condotto nell'ambito della Medicina Generale (SIMG). Sono stati arruolati 259 pazienti consecutivi e 23 controlli (18-65 anni). I pazienti presentavano anamnesi, ecografia (immagini di fegato brillante) e caratteristiche cliniche compatibili con la diagnosi di NAFLD. A tutti, pazienti e controlli, è stato eseguito il Fibromax (algoritmo basato sulla determinazione ematica di aptoglobina, bilirubina,

A1-apolipoproteina, alfa2-macroglobulina, gamma-GT, il cui calcolo è brevettato da un'azienda francese, [www.biopredictive.it](http://www.biopredictive.it)) mediante un prelievo ematico in cui venivano determinati anche i livelli di insulina basale, transaminasi, colesterolo, trigliceridi. Il Fibromax si compone di 3 test che forniscono informazioni sull'entità dell'infiltrazione grassa del fegato (Steatotest: score 0-3), sul grado di infiammazione (NASHtest: assente, borderline, presente) e di fibrosi (Fibrotest: score 0-4). È stato anche calcolato il FLI che include, in un semplice algoritmo, i valori di trigliceridi, gamma-GT, indice di massa corporea (BMI) e circonferenza vita e che stima la probabilità di avere steatosi epatica. È stato rilevato anche il grado di steatosi epatica all'ecografia (lieve, moderata, severa) così come la presenza di colelitiasi, diabete mellito, ipertensione arteriosa, sindrome metabolica, coronaropatia, insufficienza renale cronica, tabagismo, consumo medio giornaliero di alcol, assunzione cronica di farmaci.

Nei sei mesi successivi al termine dello studio e indipendentemente dal protocollo stesso, 16 pazienti con ipertransaminemia sono stati sottoposti a biopsia epatica su decisione dello specialista.

### Analisi dei risultati

#### Profilo generale e metabolico

I 259 pazienti arruolati presentavano le seguenti caratteristiche: maschi 165, età

51 ± 10 anni, BMI 30 ± 5 kg/m<sup>2</sup>, circonferenza vita 103 ± 11 cm nelle donne e 104 ± 11 nei maschi, ipercolesterolemia nel 45,9% (20,1% assumeva statine), ipertrigliceridemia nel 31,3%, ipertensione arteriosa nel 40,9%, sindrome metabolica nel 29,7%, diabete nel 24,3%, colelitiasi nel 10,8%, cardiopatia coronarica nel 3,5% e insufficienza renale cronica nel 1,1%. Aumento delle transaminasi era presente nel 60,2% dei pazienti.

I pazienti erano normopeso nel 10,8%, sovrappeso nel 42,7% e obesi nel 46,5% (classe I = 42,3% e classe II = 4,2% del totale).

### Profilo epatico

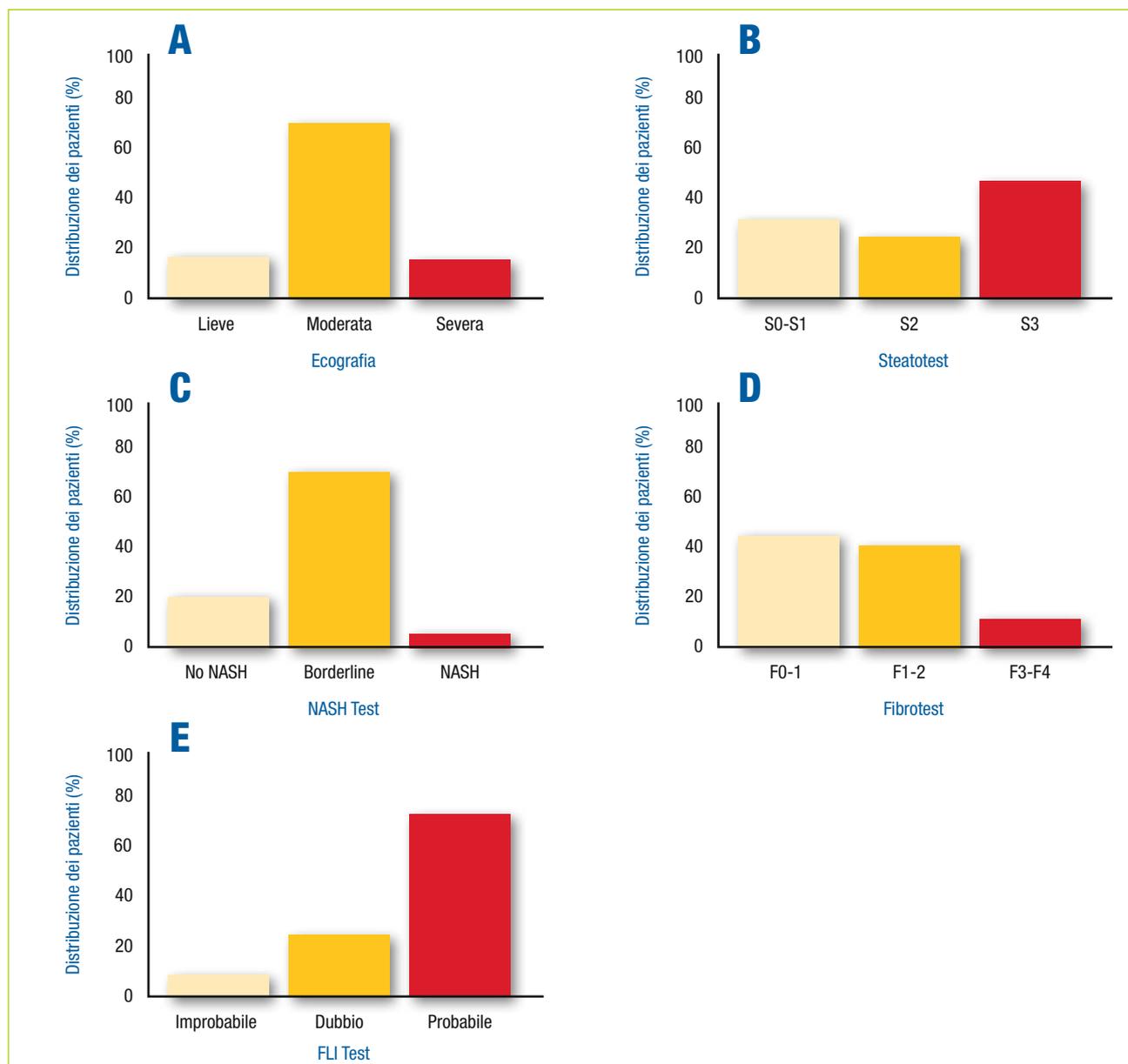
In base all'ecografia, il 16,2% dei pazienti era portatore di una steatosi lieve, il 69,9% moderata e il 13,9% severa, di questi ultimi il 16,7% presentava transaminasi normali.

In base al FLI, il 73,4% dei pazienti mostrava un'alta probabilità di avere una steatosi epatica, mentre il 5,8% erano negativi. Allo Steatotest, il 29,4% dei pazienti era S0-S1 (assenza o minima steatosi), il 24,3% S2 (steatosi moderata), e il 46,3% S3 (steatosi severa). Il Fibrotest indicava che il 46,3% dei pazienti era F0-F1 (assenza o fibrosi minima), il 40,6% era F1-F2 (fibrosi lieve-moderata), e il 13,1% era F3-F4 (fibrosi importante), di questi ultimi

## FIGURA 1.

Distribuzione dei pazienti.

Grado di steatosi epatica all'ecografia (A) e allo Steatotest (B); (C) infiammazione (NAShtest); (D) fibrosi (Fibrotest); (E) Fatty liver index (FLI) (da Grattagliano et al., 2013, adattata) <sup>1</sup>.



il 26,5% mostrava valori normali delle ALT. Lo Steatotest correlava con BMI ( $r = 0,503$ ), circonferenza vita ( $r = 0,412$ ), HOMA ( $r = 0,259$ ), trigliceridemia ( $r = 0,392$ ) e ALT ( $r = 0,454$ ). Il Fibrotest invece correlava con il colesterolo ( $r = -0,191$ ), trigliceridi ( $r = 0,146$ ) e ALT ( $r = 0,283$ ). In base ad analisi di regressione logistica multivariata, più del 10% dei

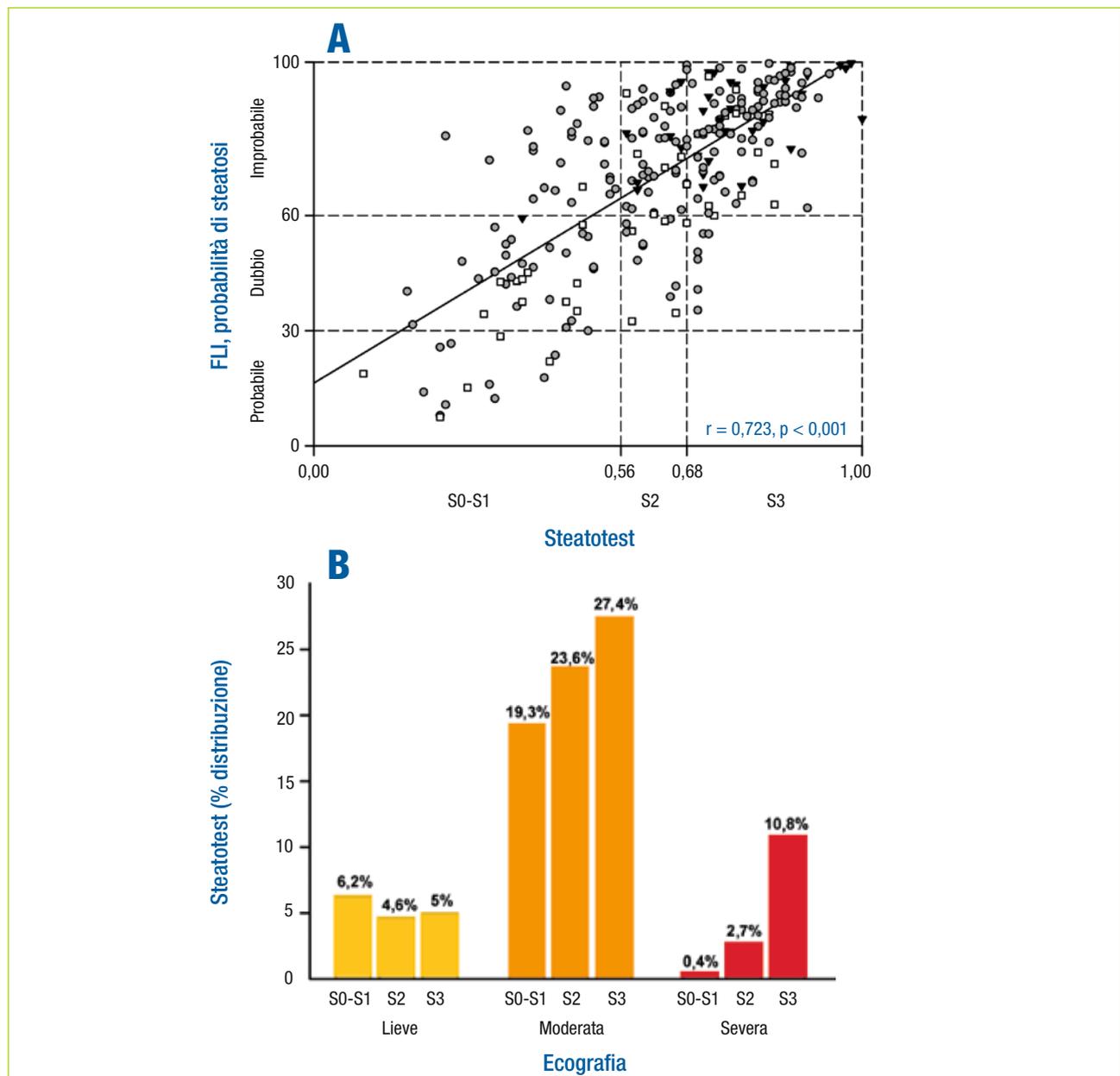
pazienti risultava essere probabilmente portatore di fibrosi epatica importante. Il Fibrotest è risultato in grado di discriminare i pazienti in maniera significativa ( $P = 0,01$ , ANOVA = 0,801), in particolare, i pazienti F3-F4 risultarono essere significativamente diversi rispetto ai soggetti controllo e ai pazienti con score inferiore.

L'analisi di regressione ha mostrato che l'età > 50 anni, il diabete, l'ipertransaminasemia, la circonferenza vita e il BMI sono fattori indipendenti altamente significativi per le differenze osservate con il Fibrotest. Con un cut-off di 0,37, la sensibilità del test nell'identificare i pazienti con una forma avanzata di fibrosi (F3-F4) è risultata esse-

**FIGURA 2.**

*Distribuzione dei pazienti in base ai diversi metodi di quantificazione della steatosi.*

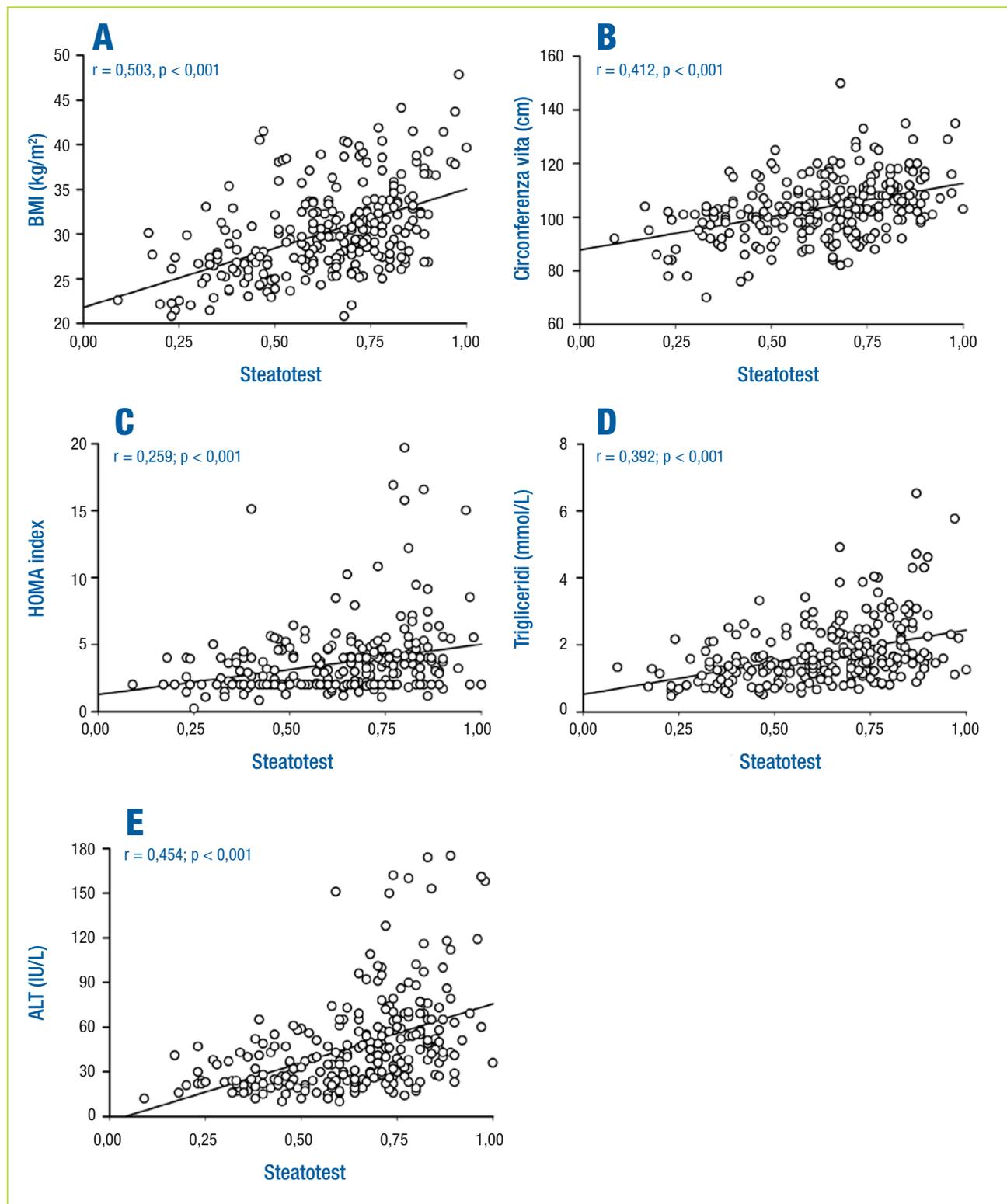
*(A) Relazione tra la probabilità di avere una steatosi epatica (Fatty liver index, FLI) e lo Steatotest (S0-S1 = 0-5%, steatosi lieve; S2 = 6-32%, moderata; S3 = > 32%, severa). I diversi simboli identificano i pazienti in base all'estensione dell'infiltrazione grassa all'ecografia: □ = lieve, ○ = moderata, ▼ = severa. (B) Distribuzione dei pazienti in base allo Steatotest e ai diversi gradi di steatosi epatica all'ecografia (da Grattagliano et al., 2013, adattata) <sup>1</sup>.*



**FIGURA 3.**

Correlazioni tra Steatotest e parametri clinico-laboratoristici.

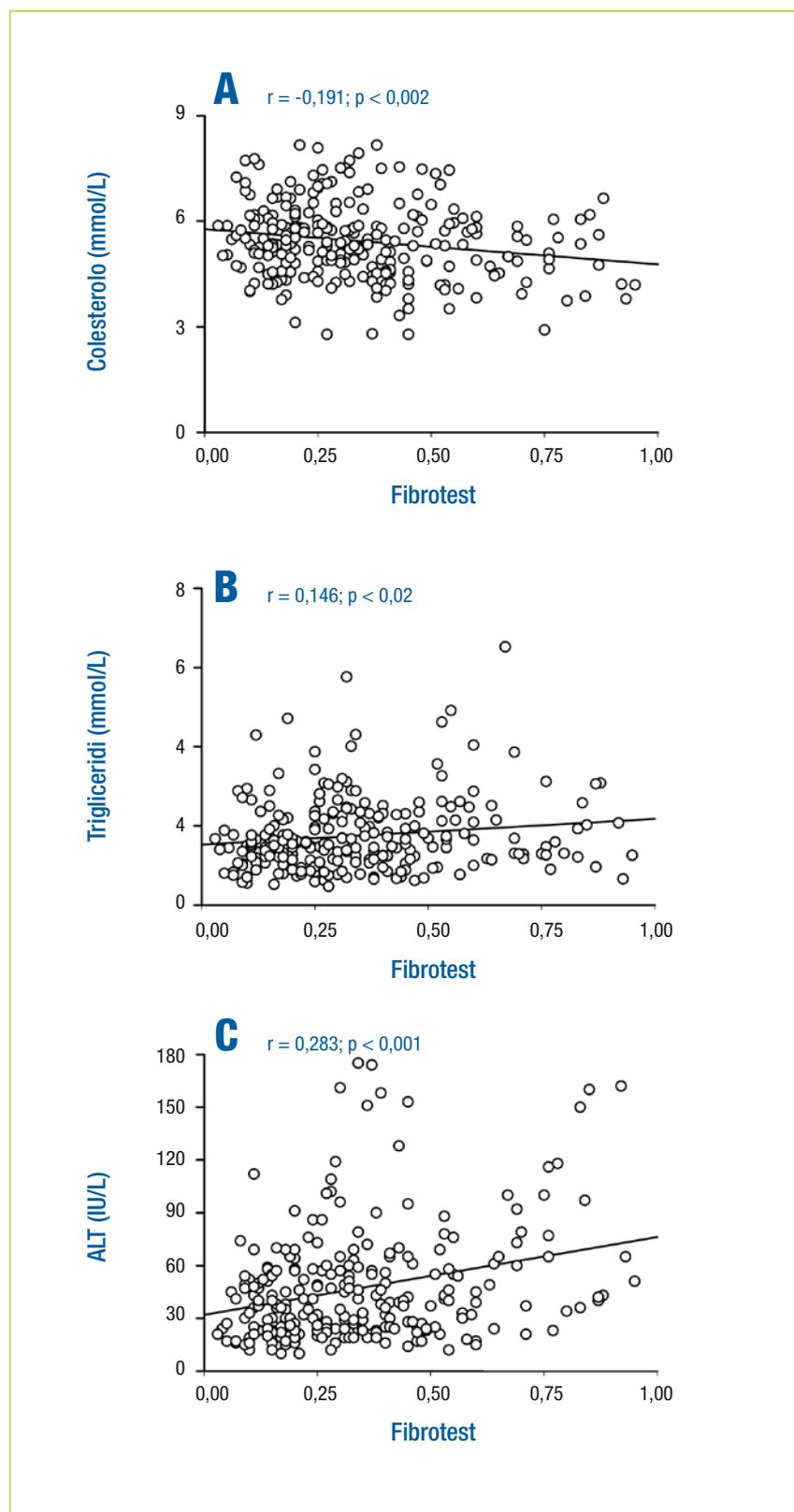
(A) body mass index (BMI). (B) circonferenza vita. (C) HOMA index. (D) livelli sierici di trigliceridi e (E) transaminasi (ALT) (da Grattagliano et al., 2013, adattata)<sup>1</sup>.



## FIGURA 4.

Correlazioni tra Fibrotest e parametrici biochimici.

Livelli sierici di (A) colesterolo, (B) trigliceridi e (C) transaminasi (ALT) (da Grattagliano et al., 2013, adattata) <sup>1</sup>.



re del 50% mentre la specificità è stata del 94,7%, con un valore predittivo positivo di 0,90 e predittivo negativo di 0,73.

Lo Steatotest è stato in grado di discriminare significativamente ( $p = 0,001$ , ANOVA = 0,892) i pazienti in base all'entità della steatosi. In particolare, i pazienti S3 differivano significativamente dai controlli e dai pazienti S0-S2. La sensibilità del test nell'identificare i pazienti con steatosi severa (S3) è stata del 77% e la specificità del 88% con valore predittivo positivo di 0,92 e predittivo negativo di 0,80.

### Biopsia epatica e istologia

Sedici pazienti con Fibrotest F3-F4 (12 S3 e 4 S2 allo Steatotest, 8 con steatosi moderata e 8 severa all'ecografia, tutti FLI positivi) sono stati sottoposti a biopsia epatica. L'istologia ha mostrato fibrosi stadio 3 ( $n = 14$ ) e stadio 2 ( $n = 2$ ), steatosi severa ( $n = 10$ ) e moderata in  $n = 6$  pazienti, infiammazione grado 3 in tutti.

### Commento

In Italia e nei paesi occidentali, la prevalenza della NAFLD nella popolazione generale è di circa il 30%, e raggiunge il 70-80% nei diabetici e negli obesi. Mentre la steatosi "semplice" presenta una evoluzione benigna (rischio di cirrosi  $< 4\%$  in oltre due decenni di vita), la NASH, al contrario, ha un rischio di evoluzione in cirrosi del 5-8% in 5 anni. Questo dato determina l'importanza di identificare i potenziali pazienti NASH tra i tanti portatori di una semplice NAFLD.

I risultati di questo studio indicano i limiti dell'ecografia e delle transaminasi nello screening e nella valutazione del paziente con steatosi epatica e suggeriscono un potenziale ruolo per test non invasivi, quale il Fibromax. Infatti, l'ecografia si è dimostrata poco accurata nel definire il grado di steatosi e l'entità della fibrosi, non permettendo in alcun modo di diagnosticare la NASH. L'80% dei pazienti con steatosi lieve aveva transaminasi normali. Al contrario, l'85% dei pazienti con steatosi severa è risultato avere transaminasi alte sebbene il Fibrotest fosse normale o poco alterato. Pertanto appare evidente che l'estensione dell'infiltrazione grassa non sia di per sé un fattore di rischio per infiammazione e

**TABELLA 1.**

Dati antropometrici e clinici in pazienti con NAFLD (n = 259). I pazienti sono divisi in tre sottogruppi in base alle immagini ecografiche.

Ecografia	Normopeso	Sovrappeso	Obesità moderata	Obesità severa	Transaminasi elevate	Iperensione arteriosa	Diabete	Iperlipidemia
Steatosi lieve (n = 42)	42,8	27,4	18,4	11,4	43	31	24	24
Steatosi moderata (n = 181)	33,6	30,7	31,8	3,6	60	41	24	52
Steatosi severa (n = 36)	3,6	21,9	47,2	27,3	83	50	25	83

Dati presentati come percentuale di pazienti inclusi in ciascun sottogruppo.

fibrosi. Inoltre, il 30% dei pazienti con fibrosi epatica importante (F3-F4) presentava transaminasi normali. Alla luce di questi dati sembrerebbe dunque che i livelli di ALT potrebbero discriminare tra i differenti gradi di steatosi ma non di fibrosi.

Esaminando i risultati in regressione logistica multivariata è evidente che oltre 10% dei soggetti steatotici potrebbe essere inconsapevolmente portatore di una NASH. Questi sono pazienti che hanno una epatopatia cronica a potenziale rischio evolutivo o già evoluta, necessitano di essere controllati in modo più ravvicinato e spesso hanno bisogno di un inquadramento specialistico.

Altro dato importante che emerge da questo studio è la forte associazione tra NAFLD e fattori di rischio cardiovascolare (iperensione arteriosa, sindrome metabolica,

diabete, obesità), tutti mostrandoci una prevalenza più alta rispetto a quella riscontrabile nella popolazione generale. Considerando la crescita esponenziale di diabete, obesità e sindrome metabolica in tutto il mondo, la validazione di biomarcatori non invasivi di funzione epatica potrebbe consentire la realizzazione di uno screening attendibile di questi pazienti. Questo diventa ancora più importante se consideriamo che le transaminasi e l'ecografia non sembrerebbero avere un'utilità né per screenare i pazienti con NAFLD/NASH, né per inquadrare la gravità della malattia.

In conclusione, il Fibromax risulta essere un mezzo promettente nelle mani del MMG per identificare in modo non invasivo i pazienti necessitanti di approfondimenti diagnostici e di consulenza specialistica.

**Medici di medicina generale partecipanti allo studio**

Isabella Abbruzzese, Pietro Albanese, Dionisio Ardito, Giancarlo Bocchino, Angela Ciaccia, Gaetano D'Ambrosio, Mario Dell'Orco, Matteo Laringe, Tecla Mastronuzzi, Lucia Morelli, Domenico Pasculli, Angelo Ramunni, Antonio Salvia, Maria Lucia Scardino, Aldo Scotti, Maria Teresa Simonetti, Dario Viola, Maria Zamparella.

**Bibliografia di riferimento**

- Grattagliano I, Ubaldi E, Napoli L, et al. *Utility of non invasive methods for the characterization of nonalcoholic liver steatosis in the family practice. The "VARES" Italian multicenter study.* Ann Hepatol 2013;12:70-7.
- Portincasa P, Grattagliano I, Palmieri VO,

**Messaggi chiave**

- La NAFLD è una patologia che interessa oltre il 30% della popolazione adulta italiana
- La NAFLD è associata a diabete, obesità, sindrome metabolica, iperdislipidemie e altri fattori di rischio cardiovascolare
- La NASH può progredire verso fibrosi e cirrosi
- La diagnosi di NAFLD si avvale di valutazione fattori di rischio, esami biochimici epatici, ecografia, esclusione di altre cause di epatopatia cronica
- La diagnosi e la stadiazione della NASH è a tutt'oggi possibile solo con biopsia epatica
- Le transaminasi non sono indici affidabili di gravità della malattia
- L'ecografia non fornisce indicazioni sulla severità della malattia e non è sempre precisa nella stima dell'entità della steatosi epatica
- Nuovi test non invasivi (Fibromax, FLI) potrebbero affiancare l'ecografia e le transaminasi nel predire la severità della malattia, risultando particolarmente utili al medico di medicina generale per individuare i pazienti da inviare allo specialista

- et al. *Nonalcoholic steatohepatitis: recent advances from experimental models to clinical management*. Clin Biochem 2005;38:203-17.
- <sup>3</sup> Baumeister SE, Volzke H, Marschall P, et al. *Impact of fatty liver disease on health care utilization and costs in a general population: a 5-year observation*. Gastroenterology 2008;134:85-94.
- <sup>4</sup> Grattagliano I, Ubaldi E, Portincasa P, et al. *Liver disease: early signs you may be missing*. J Fam Pract 2009;58:514-21.
- <sup>5</sup> Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, et al. *The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population*. BMC Gastroenterol 2006;6:33.
- <sup>6</sup> Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. *Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C*. Gastroenterology 2005;128:343-50.
- <sup>7</sup> Gastaldelli A, Kozakova M, Hojlund K, et al. *Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population*. Hepatology 2009;49:1537-44.
- <sup>8</sup> Grattagliano I, D'Ambrosio G, Palmieri VO, et al. *Improving nonalcoholic fatty liver disease management by general practitioners: a critical evaluation and impact of an educational training program*. J Gastrointest Liver Dis 2008;17:389-94.
- <sup>9</sup> Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, et al. *Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death*. Gut 2004;53:750-5.
- <sup>10</sup> Poynard T, Ratziu V, Naveau S, et al. *The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis*. Comp Hepatol 2005;4:10.