

STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA (NAFLD)

Raccomandazioni per un modello di gestione condivisa tra medico di medicina generale e specialista epatologo



ASSOCIAZIONE ITALIANA
PER LO STUDIO DEL FEGATO
(AISF)



SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE E DELLE CURE PRIMARIE
(SIMG)

A cura di:

Marco Marzioni (AISF)

Luca Miele (AISF)

Luca Valenti (AISF)

Ignazio Grattagliano (SIMG)

Alessandro Rossi (SIMG)

Enzo Ubaldi (SIMG)



Indice

Note introduttive. Importanza clinica della NAFLD	Pag. 3
Sezione 1. Case finding: quali sono i pazienti a rischio di NAFLD?	Pag. 5
Sezione 2. La diagnosi di NAFLD. Quali esami di I livello sono consigliati?	
Scheda 2.1. Il sospetto di NAFLD.	Pag. 6
Scheda 2.1. Quali indagini prescrivere nel sospetto di NAFLD.	Pag. 6
Sezione 3. Quali pazienti potrebbero avere la NASH?	
Scheda 3.1. Quali parametri potrebbero suggerire una maggiore gravità di malattia?	Pag. 7
Scheda 3.2. Quali test e scores possono aiutare il clinico nella diagnosi non-invasiva?	Pag. 7
Scheda 3.3. Quale supporto possono fornire le diagnostiche strumentali?	Pag. 8
Sezione 4. Inquadrare il paziente nel suo contesto generale di salute.	
Scheda 4.1. Quali altre patologie è opportuno ricercare in pazienti con NAFLD?	Pag. 10
Scheda 4.2. NAFLD e rischio cardiovascolare	Pag. 10
Sezione 5. Quando inviare il paziente allo specialista epatologo?	Pag. 11
Sezione 6. Quali esami di approfondimento sono consigliati?	Pag. 12
Sezione 7. Quando si rende necessario il coinvolgimento di altri specialisti?	Pag. 13
Sezione 8. Quali misure comportamentali e relative allo stile di vita sono consigliate?	Pag. 13
Sezione 9. Quali interventi farmacologici e chirurgici sono raccomandati?	Pag. 14
Sezione 10. NAFLD e farmaci	Pag. 15
Sezione 11. Quali indicazioni per i familiari?	Pag. 16
Sezione 12. Quali sono le competenze del MMG e dello specialista e loro modalità di interazione nella gestione del programma diagnostico-terapeutico?	Pag. 16
Sezione 13. Come impostare il follow-up del paziente?	Pag. 18
Per saperne di più	Pag. 20



Note introduttive.

Importanza clinica della steatosi epatica non alcolica (NAFLD: *nonalcoholic fatty liver disease*)

Sempre più spesso riportata nei referti di esami ecografici eseguiti per altre finalità, o in seguito al riscontro casuale di una persistente ipertransaminasemia, la steatosi epatica ed il suo corretto inquadramento sono diventate un problema emergente in Medicina Generale ed in Epatologia.

Considerata fino a non molti anni fa una condizione benigna, si ritiene oggi che in una proporzione di casi la NAFLD possa assumere un decorso evolutivo, in particolare quando alla steatosi si associno infiammazione e danno epatocellulare. Questa condizione, denominata “steatoepatite non alcolica (NASH: *nonalcoholic steatohepatitis*)” si associa ad attivazione della fibrogenesi e può evolvere in cirrosi ed epatocarcinoma.

La NAFLD rappresenta ormai la causa più frequente di epatopatia cronica nella pratica clinica ambulatoriale. La diagnosi si basa sull'utilizzo di tecniche di immagine e/o sull'esame istologico dopo esclusione di cause secondarie di steatosi, ed è rafforzata dalla presenza di fattori di rischio (desunti dal quadro clinico-laboratorio ed anamnestico). La NAFLD è definita da un eccessivo accumulo di trigliceridi nel fegato (>5%), generalmente evidenziato da un quadro di iper-riflettenza all'ecografia, in presenza di un consumo di alcol (accuratamente determinato) < 30/20 g al giorno rispettivamente per M/F.

	Birra	Vino	Aperitivo	Superalcolico
Volume (ml)	330	125	80	40
Gradazione (°)	4.5	12	18	36
Alcol (grammi)	12	12	12	12

Oltre all'esclusione di altre cause di danno epatico, la diagnosi di NAFLD è rafforzata dalla contemporanea presenza di alterazioni tipiche della sindrome metabolica riconducibili ad uno stato di insulino resistenza: in particolare iperglicemia, dislipidemia pro-aterogena, ipertensione arteriosa, obesità addominale.

In base ai dati di studi di popolazione generale, circa 1/4 degli Italiani tra 18 e 65 anni di età sarebbe affetto da NAFLD. Complessivamente, la prevalenza stimata della NAFLD nella popolazione generale si attesta intorno al 20-40%, ma è maggiore negli obesi e nei diabetici. La NASH rappresenta circa il 20% delle NAFLD (prevalenza stimata pari al 2-3% nella popolazione generale) ed è indicata come la causa eziologica di circa l'80% delle cirrosi criptogenetiche. Nell'area mediterranea, la NAFLD è più frequente negli uomini nella terza e quarta decade di vita (70% dei casi) rispetto alle donne, ma la protezione del sesso femminile viene persa dopo l'insorgenza della menopausa.

L'importanza clinica della NAFLD è inoltre legata all'effetto indipendente di promozione del danno cardiovascolare, che si aggiunge a quello del dismetabolismo stesso. Inoltre, la NAFLD sembra essere associata a rischio aumentato di neoplasia, non solo a livello epatico. Infine, la presenza di steatosi rappresenta di per sé un fattore aggiuntivo di sofferenza epatica in pazienti con epatopatie acute o croniche di altra eziologia, condizionandone l'evoluzione e spesso interferendo con i trattamenti. Infatti bisogna ricordare che la presenza di NAFLD rappresenta un importante cofattore di progressione per altre epatopatie croniche, ed in particolare in quelle ad eziologia alcolica.

Appare quindi evidente che l'identificazione precoce del paziente portatore di NAFLD, la stadiazione del danno d'organo, l'inquadramento generale del paziente ed un precoce intervento personalizzato di terapia e/o monitoraggio sono azioni essenziali per la cura ottimale di questi soggetti e per garantire, nello stesso tempo, la sostenibilità economica degli interventi sanitari.

Una gestione condivisa basata sulla stretta collaborazione tra Medico di Medicina Generale (MMG), specialista Epatologo ed a volte altri specialisti, appare particolarmente necessaria affinché il percorso assistenziale complessivo del paziente con NAFLD sia caratterizzato da appropriatezza diagnostico-terapeutica, anche in

virtù della cronicità della condizione e della frequente complessità sistemica in cui è inserita, contribuendo così alla razionalizzazione degli elevati costi di gestione di questo specifico paziente.

Nonostante non esistano tuttora certezze riguardanti il percorso diagnostico e terapeutico dei pazienti affetti da NAFLD/NASH, appare utile che il MMG si ponga comunque l'obiettivo di:

- Identificare i pazienti a rischio di sviluppare NAFLD
- Sospettare e diagnosticare la NAFLD
- Consigliare un adeguato stile di vita
- Valutare la contemporanea presenza di alterazioni metaboliche che determinano aumentato rischio cardiovascolare
- Sospettare la presenza di NASH
- Consigliare un appropriato consulto specialistico
- Seguire il paziente in follow-up.

Il presente documento elaborato e condiviso dall'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) e dalla Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG) costituisce uno strumento di consultazione utile a fornire semplici e chiare indicazioni sulla gestione complessiva del paziente con NAFLD/NASH.

Il documento è organizzato in 13 sezioni che ripercorrono il percorso diagnostico-terapeutico del paziente con estensione anche a problematiche extra-epatiche. In ciascuna delle sezioni, sono specificate, sotto forma di domande, le principali azioni che il MMG e lo specialista Epatologo devono intraprendere per questi pazienti. Per ciascuna domanda è stata elaborata una scheda di risposta con indicazioni sintetiche e pratiche. È inoltre possibile approfondire quanto riportato nelle schede andando nella sezione "Per saperne di più", dove è allegata una selezione degli articoli scientifici più recenti e rappresentativi.



SEZIONE 1

Case finding: quali sono i pazienti a rischio di NAFLD?

Diversi studi hanno valutato la prevalenza di NAFLD nella popolazione generale con metodiche differenti. I risultati sono contrastanti e dipendono dalla popolazione studiata. Si può stimare che tale prevalenza oscilla tra il 6.3 ed il 40% con una mediana del 20%, vicina alla prevalenza stimata nella popolazione italiana.

Esistono tuttavia condizioni accertate a maggior rischio di NAFLD (prevalenza compresa tra 60 ed 85%):

- obesità
- diabete di tipo 2
- dislipidemia pro-aterogena (ipertrigliceridemia, basse HDL)
- sindrome metabolica

Esistono condizioni in cui l'associazione con la NAFLD risulta emergente:

- sindrome dell'ovaio policistico
- ipotiroidismo
- sindrome delle apnee notturne
- ipopituitarismo
- ipogonadismo
- resezione pancreatico-duodenale
- psoriasi

La NAFLD può essere inoltre secondaria ad una serie di cause:

- epatite C (genotipo 3)
- malattia di Wilson
- farmaci (amiodarone, antiretrovirali, corticosteroidi, metotrexate, tamoxifene, valproato,...)
- nutrizione parenterale
- patologie infiammatorie intestinali

La prevalenza della NAFLD è inoltre maggiore in alcuni sottogruppi di popolazione come ad esempio i nativi Americani, presenta una forte componente di predisposizione genetica, ed incrementa con l'avanzare dell'età e con la menopausa nel sesso femminile.



SEZIONE 2

La diagnosi di NAFLD.

Quali esami di I livello sono consigliati?

La NAFLD non presenta marcatori biochimici specifici né segni clinici peculiari. La diagnosi si avvale generalmente di tecniche di imaging. L'ecografia dell'addome rappresenta la metodica di prima scelta, anche per la sua capacità di fornire informazioni supplementari sulla malattia epatica, ed ha una buona sensibilità quando il contenuto epatico di trigliceridi supera il 12%.

Scheda 2.1. Il sospetto di NAFLD.

Il sospetto che un paziente sia portatore di NAFLD può originare da una serie di osservazioni, quali la presenza di un'ipertransaminasemia altrimenti non inquadrabile, l'esclusione di un potus superiore ai 30/20 g di alcol/die in M/F rispettivamente, la presenza di fattori di rischio prime fra tutti la sindrome metabolica e l'insulino-resistenza, quest'ultima stimabile con l'indice HOMA [(insulinemia basale x glicemia basale)/22.5] (v.n. < 2.5), o direttamente per il riscontro ecografico occasionale di iper-riflettenza epatica.

Scheda 2.2. Quali indagini prescrivere nel sospetto di NAFLD.

Nel sospetto di NAFLD, le indagini che possono risultare utili ai fini diagnostici comprendono l'ecografia epatica, l'enzimologia epatica (transaminasi, gamma-GT, fosfatasi alcalina), la valutazione dei fattori di rischio (parametri costituenti la sindrome metabolica), e l'esclusione delle altre cause di epatopatia cronica.

La NAFLD si accompagna spesso ad elevazione delle transaminasi e delle gamma-GT, ed a livelli di trigliceridi e/o colesterolo eccedenti la norma. Spesso è presente un'iperglicemia a digiuno o addirittura un diabete franco ed un'iperinsulinemia, a configurare un quadro di insulino-resistenza. Tuttavia, la maggior parte dei soggetti affetti da NAFLD presenta normalità degli indici epatici, che non esclude la presenza di forme avanzate di epatopatia.

L'ecografia rappresenta la tecnica di più facile impiego ed è largamente disponibile sul territorio. Classicamente documenta un fegato iperecogeno, "brillante". La sensibilità e la specificità di questa tecnica sono elevate per la diagnosi di steatosi di grado almeno moderato (89 e 93% rispettivamente); tuttavia, l'ecografia non è in grado di rilevare la presenza di NASH o la progressione verso la fibrosi epatica, a meno che non siano già presenti segni di cirrosi e di ipertensione portale. In mani esperte, l'ecografia permette di stadiare la steatosi epatica in modo semiquantitativo e riportarla in scala: assente (0), lieve (1), moderata (2), severa (3).

È utile comunicare il sospetto clinico di NAFLD all'ecografista, in modo che possa eventualmente integrare l'approccio diagnostico standard con valutazioni complementari specifiche (p.es. valutazione del grasso mesenterico quale indice di adiposità viscerale).

Molti soggetti con NAFLD non sono coscienti di essere affetti da una condizione potenzialmente pericolosa per la salute. Di conseguenza, i loro medici curanti sono nella posizione unica per sospettare il problema, avviare l'iter diagnostico di I livello, educare e promuovere le iniziative salutari, ma anche di richiedere consulenza e di monitorare i pazienti a rischio di evoluzione verso forme più severe di epatopatia.



SEZIONE 3

Quali pazienti potrebbero avere la NASH?

La storia naturale della NAFLD è ancora oggi poco conosciuta. Alcuni studi riportano dati riferiti a pazienti seguiti presso centri specialistici, ma assai poco è noto sulla situazione dei pazienti in comunità.

Lo sviluppo di NASH riconosce una patogenesi multifattoriale. Fattori coinvolti sono rappresentati da: 1) severità dell'insulino-resistenza e della steatosi con induzione delle vie lipolitiche, sviluppo di stress ossidativo e danno mitocondriale 2) alterazioni del microbiota e della permeabilità intestinale 3) stato pro-infiammatorio sistemico secondario al rilascio di adipochine e citochine, come conseguenza della disfunzione del tessuto adiposo viscerale 4) varianti ereditarie in grado di influenzare il metabolismo lipidico epatico, la risposta infiammatoria ed il processo di fibrosi.

Scheda 3.1. Quali parametri potrebbero suggerire una maggiore gravità di malattia?

La diagnosi di NASH è a tutt'oggi stabilita istologicamente mediante biopsia epatica. Esistono tuttavia dei fattori in grado di far sospettare un danno epatico più severo (presenza di NASH e di fibrosi epatica clinicamente significativa).

I fattori associati con una maggiore severità di malattia sono l'età, la presenza di diabete tipo 2 ed elevati livelli di insulina, un indice di massa corporea elevato ($>30 \text{ kg/m}^2$), l'elevazione cronica delle transaminasi, e la familiarità o presenza di fattori di rischio genetici (in particolare: omozigosi per variante I148M di *PNPLA3*).

Tuttavia, una storia di normali livelli di transaminasi e normale indice di massa corporea non escludono la presenza di una NASH e soprattutto di fibrosi severa, in particolare in soggetti affetti da diabete tipo 2.

Scheda 3.2. Quali test e scores possono aiutare il clinico nella diagnosi non-invasiva?

Alcuni score diagnostici, risultanti dall'elaborazione di algoritmi basati su parametri clinici e bioumorali, possono essere di aiuto nel selezionare i pazienti candidabili a biopsia epatica o comunque da ritenere a rischio evolutivo perché affetti da fibrosi epatica moderata-severa, il principale fattore che condiziona la prognosi. Tra questi, il NAFLD fibrosis score (NFS) è stato estensivamente valutato per la definizione della presenza di fibrosi avanzata od esclusione di fibrosi epatica significativa (seppure lasci ancora un'ampia area grigia), e si è dimostrato in grado di predire eventi clinici a lungo termine a livello epatico e la mortalità globale.

Tuttavia, indicatori ancora più semplici come il rapporto AST/ALT e lo score APRI (AST/PLT x 100) mostrano un'accuratezza diagnostica solo lievemente inferiore.

Alcuni dei più diffusi e validati tests non-invasivi utili alla diagnosi e stadiazione della NAFLD

Score	Scopo	Calcolo	Soglie
FLI = Fatty Liver Index	Determinazione presenza steatosi	$e^{0.953 \cdot \log_e(\text{trigliceridi} + 0.139 \cdot \text{BMI} + 0.718 \cdot \log_e(\text{gGT}) + 0.053 \cdot \text{circonferenza addominale} - 15.745)} / (1 + e^{0.953 \cdot \log_e(\text{trigliceridi} + 0.139 \cdot \text{BMI} + 0.718 \cdot \log_e(\text{gGT}) + 0.053 \cdot \text{circonferenza addominale} - 15.745)}) \cdot 100$	< 30 esclude steatosi ≥ 60 indica steatosi
HSI = Hepatic Steatosis Index	Determinazione presenza steatosi	$8 \times (\text{ALT}/\text{AST ratio}) + \text{BMI}$ (+2, se donna; +2, se diabetico)	< 30 esclude steatosi > 36 indica steatosi
NASH score	Determinazione presenza NASH	$-3.05 + 0.562 \times \text{alleli PNPLA3 I148M (II=1/IM=2/MM=3)} - 0.0092 \times \text{Insulina} + 0.0023 \times \text{AST} + 0.0019 \times (\text{Insulina} \times \text{AST})$	> -1.054
BARD	Determinazione severità fibrosi	AST/ALT ratio ≥ 0.8 → 2 punti BMI ≥ 28 → 1 punto Presenza di diabete → 1 punto	< 2 elevato valore predittivo negativo per fibrosi avanzata
NFS = NAFLD fibrosis score	Determinazione severità fibrosi	$-1.675 + 0.037 \times \text{età} + 0.094 \times \text{BMI} + 1.13 \times \text{IFG/diabete (se presente 1; se assente 0)} + 0.99 \times \text{AST}/\text{ALT} - 0.013 \times \text{PLTs} - 0.66 \times \text{albumina}$	< -1.455 = F0-F2 > 0.675 = F3-F4

Scheda 3.3. Quale supporto possono fornire le diagnostiche strumentali?

La biopsia epatica è giudicata il “gold standard” per la valutazione del grado di fibrosi epatica. Questa metodica mostra tuttavia diversi limiti come ad esempio l’invasività, il rischio di complicanze e la variabilità del campionamento. È inoltre una procedura costosa.

Diverse nuove metodologie di *imaging* sono state pertanto proposte per la stadiazione non invasiva delle epatopatie croniche e della NAFLD in particolare. Queste metodiche andrebbero utilizzate non in alternativa, ma in modo complementare alla valutazione dei fattori di rischio e degli scores bioumorali sopra elencati.

Elastografia (*Transient elastography TE; Fibroscan*)

È ormai la metodica di riferimento per la stadiazione non invasiva delle epatopatie croniche. Utilizza una fonte di vibrazioni a bassa frequenza (50 Hz) trasmesse attraverso una sonda trasduttore ad ultrasuoni durante l’espiazione del paziente e che inducono la propagazione di un’onda attraverso il tessuto sottostante. Acquisizioni pulsate mediante ultrasuoni vengono utilizzate per seguire la propagazione dell’onda e per misurare la sua velocità (più il parenchima è rigido, più la velocità sarà maggiore). Quest’ultima viene poi convertita in un valore di stiffness espresso in kilopascal (kPa). Questa metodica ha il vantaggio di essere indolore, rapida, ripetibile e facile da attuare al letto del malato.

I risultati espressi in kPa corrispondono alla mediana di 10 misurazioni validate. L’esame è considerato affidabile se 10 misurazioni valide sono eseguite, il tasso di successo è al di sopra del 60%, ed il rapporto tra il range interquartile e la mediana di 10 misurazioni (IQR/M) è 0.3.

Il fibroscan possiede una buona accuratezza nella diagnosi di fibrosi avanzata e cirrosi, e nell’esclusione della fibrosi significativa. I valori di cut-off ottimali per la diagnosi di fibrosi avanzata e cirrosi differiscono però in base all’epatopatia di base.



Nella NAFLD i migliori cut-off sono risultati essere 7.0 kPa, 8.7 kPa e 10.3 kPa ad indicare rispettivamente fibrosi significativa, fibrosi avanzata e cirrosi.

Bisogna tuttavia tener conto di una serie di fattori che possono favorire valori di stiffness falsamente elevati, ad esempio: necrosi epatica importante (incrementi maggiori degli enzimi citolitici), colestasi extraepatica, fegato da stasi e amiloidosi epatica. Soggetti con spazi intercostali stretti, enfisema polmonare ed ascite non sono candidati ideali al Fibroscan. È dibattuto se il grado di steatosi influenzi la misurazione della stiffness epatica.

Un problema a sé è rappresentato dai pazienti obesi in cui le sonde M normalmente utilizzate sembrano condurre ad un basso tasso di successo delle misurazioni, probabilmente a causa dell'eccesso di grasso sottocutaneo che ostacola la propagazione delle onde ultrasonore al parenchima epatico. Lo sviluppo di sonde XL (frequenza inferiore e trasduttore più sensibile) e S (pediatriche, a frequenza più elevata) sta in parte risolvendo questo problema.

Una nuova promettente applicazione del Fibroscan è rappresentata dall'elastografia transiente vibrazione-controllata (vibration-controlled transient elastography, VCTE) che permette il calcolo di un nuovo parametro: CAP (controlled attenuation parameter), utile per la stima accurata e non invasiva della steatosi epatica. Questo parametro sembra correlare con il grado di steatosi e quindi pare essere in grado di differenziare i diversi gradi di steatosi. Richiede tuttavia una più ampia validazione in studi su popolazioni più ampie.

Acoustic radiation force impulse (ARFI)

Questa tecnica permette la misurazione dell'elasticità epatica nel corso di un'ecografia convenzionale. La regione epatica d'interesse viene eccitata in maniera meccanica attraverso un impulso acustico di breve durata (2.67 MHz). Lo spostamento di tessuto che si genera produce un'onda la cui velocità calcolata (m/sec) è proporzionale all'elasticità del tessuto (maggiore la velocità, maggiore il grado di fibrosi). Il vantaggio di questo strumento risiede nel fatto che la regione da campionare possa essere liberamente scelta a profondità diverse ed in più aree del parenchima epatico permettendo di valutare porzioni di fegato maggiore in un solo esame. Inoltre, non mostra i limiti tipici del Fibroscan nei pazienti obesi e con versamento ascitico e gode di una buona riproducibilità.

Come il Fibroscan, i risultati sono influenzati dall'attività necro-infiammatoria che, se elevata, conduce ad una sovrastima della fibrosi epatica.

Non sembrano essersi osservate differenze significative tra l'accuratezza diagnostica del Fibroscan e di ARFI del lobo destro e sinistro nella diagnosi di fibrosi significativa, fibrosi severa e cirrosi.

I possibili limiti della metodica sono rappresentati dalla mancata standardizzazione della profondità e del sito di misurazione, così come del numero di misurazioni necessarie. Non sono stati inoltre stabiliti parametri precisi per definire l'attendibilità del valore ottenuto.

In aggiunta, i valori di stiffness ottenuti mediante ARFI, a differenza di quanto osservato per il Fibroscan, mostrano range ridotti (0.5-4.4 m/sec), limitando la definizione di valori di cut-off utili alla discriminazione dei diversi stadi di fibrosi.

Elastografia in risonanza magnetica

Questo strumento combina la capacità dell'elastografia di fornire informazioni riguardo al parenchima epatico ai vantaggi della risonanza magnetica che permette la valutazione del fegato in toto e non solo di una sua porzione. La disponibilità della metodica risulta tuttavia limitata, in particolare in Italia.

SEZIONE 4

Inquadrare il paziente nel suo contesto generale di salute.

Una volta fatta diagnosi di NAFLD, il completamento diagnostico prevede la stadiazione della malattia in termini di gravità (passaggio di competenza specialistica) e la ricerca di patologie sistemiche associate e/o potenzialmente influenti sulla stessa NAFLD.

Scheda 4.1. Quali altre patologie è opportuno ricercare in pazienti con NAFLD?

L'inquadramento completo di un paziente con NAFLD deve prevedere la valutazione dello stato generale di salute attraverso la ricerca di altre condizioni morbose sistemiche associate ed in particolare di ipotiroidismo, diabete e soprattutto di sindrome metabolica.

La sindrome metabolica è una condizione clinica (ipertrigliceridemia, bassi livelli di colesterolo HDL, iperglicemia, ipertensione arteriosa, circonferenza addominale >94 cm nell'uomo e >80 cm nella donna, secondo le linee guida *dell'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 NAFLD supera il 40%, e pertanto questo comporta che una larga quota di pazienti con NAFLD abbia un aumentato rischio di malattie cardiovascolari e di diabete. Pertanto, il paziente con NAFLD deve essere stratificato per il rischio cardiovascolare con l'uso delle comuni carte del rischio.

L'ipotiroidismo ed il diabete, qualora presenti, devono essere controllati farmacologicamente ed i pazienti mantenuti in stato di compenso metabolico.

A livello epatico, la NAFLD rappresenta inoltre un fattore aggravante la prognosi di altre epatopatie croniche. In presenza di epatite virale cronica da HBV o HCV, per esempio, la contemporanea presenza di NAFLD è un elemento favorente una evoluzione più rapida della malattia e la persistente progressione del danno nonostante l'eradicazione o la soppressione della replicazione virale mediante terapia farmacologica. Pertanto in queste condizioni, la NAFLD deve essere non solo ricercata, ma possibilmente corretta.

È stata infine evidenziata una possibile associazione tra NASH e la presenza di poliposi adenomatosa del colon-retto e di neoplasia avanzata, specialmente del colon destro. Ulteriori studi saranno necessari per la conferma di questo dato, per la definizione delle modalità di screening in questa popolazione e per stabilire l'impatto del trattamento della NASH sulla modificazione del rischio di adenomatosi del colon-retto.

Scheda 4.2. NAFLD e rischio cardiovascolare

È ormai noto che la NAFLD rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare indipendente.

Da studi prospettici condotti su larga popolazione è stato evidenziato che l'incidenza di morte o eventi cardiovascolari è quasi doppio nei pazienti con livelli più elevati di transaminasi rispetto ai soggetti con livelli normali. L'associazione tra NAFLD e vasculopatia (carotidea precoce ed avanzata) è risultata indipendente dai classici fattori di rischio, dal controllo glicemico, dall'uso dei farmaci e dalla presenza di sindrome metabolica.

Esistono, quindi, numerosi indizi a favore di una correlazione patogenetica tra NAFLD e aterosclerosi anche se manca una dimostrazione rigorosa, basata su studi prospettici condotti sulla popolazione generale.

Lo spettro delle complicanze cardiovascolari associate alla NAFLD comprende inoltre ipertrofia del ventricolo sinistro con disfunzione ventricolare sinistra e conseguente scompenso cardiaco congestizio ed aumentato rischio di aritmie (principalmente fibrillazione atriale).

Pertanto i soggetti affetti da NAFLD dovrebbero periodicamente sottoporsi ad indagini clinico-strumentali volte a valutare la presenza di cofattori di rischio cardiovascolare (ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete mellito) il grado di interessamento cardiovascolare (ecocolordoppler dei tronchi sovra-aortici, ecocardiografia, test da sforzo).

In presenza di vasculopatia e diabete, è da tenere inoltre presente l'aumentato rischio di insufficienza renale cronica.



SEZIONE 5

Quando inviare il paziente allo specialista epatologo?

Sebbene la maggior parte delle linee guida raccomandino una valutazione specialistica già in prima diagnosi se il paziente presenta patologie associate ad elevato impegno clinico (diabete, sindrome metabolica, malattie cardiovascolari, ipotiroidismo, altre concomitanti cause di epatopatia cronica), nella pratica clinica le nostre Società ritengono accettabile una prima valutazione specialistica in caso di complicazione del quadro clinico e/o biochimico. Il ricorso alla valutazione specialistica sarà tuttavia indispensabile quando il paziente si presenti con il sospetto di NASH, fibrosi epatica avanzata, necessità di approfondimento diagnostico ed eventualmente dell'esecuzione di una biopsia epatica, quando presenti una familiarità per cirrosi epatica od epatocarcinoma, prima di essere sottoposto a trattamenti particolari e soprattutto a terapia con farmaci potenzialmente epatotossici (chemioterapici, farmaci steatogeni). Sarà inoltre preferibile affidare il paziente alla valutazione specialistica prima che venga sottoposto a chirurgia bariatrica nei casi di obesità grave.

Il soggetto portatore di una NAFLD non complicata da altre condizioni associate o ad alto impegno clinico, sarà oggetto di consultazione specialistica, quando, trascorsi 6-12 mesi dalla diagnosi, la messa in atto di consigli dietetico-comportamentali non abbia apportato i desiderati cambiamenti nei parametri antropometrici, biochimici e/o ecografici. Il supporto di una valutazione specialistica può essere utile anche nel caso di pazienti restii ad apportare modifiche di stile di vita ed alimentari, laddove consigliati dal MMG.



SEZIONE 6

Quali esami di approfondimento sono consigliati?

Dato l'aumentato rischio cardiovascolare associato alla presenza di NAFLD, risulta particolarmente importante quindi valutare il livello dei lipidi plasmatici e la presenza di diabete mediante determinazione di HbA1c e/o esecuzione di curva da carico orale di glucosio.

Gli esami di approfondimento consigliati sono l'ecocolordoppler dei tronchi sovra aortici e l'ecografia cardiaca, quest'ultima soprattutto in presenza di fattori di rischio cardiovascolari (diabete, fumo, ipertensione, ipercolesterolemia, familiarità per malattie cardiovascolari...).

Su indicazione specialistica, nel sospetto di epatopatia evolutiva può essere utile richiedere la determinazione di fattori di rischio genetici soprattutto PNPLA3 I148M ma anche TM6SF2 E167K. (la ricerca in questo campo è in rapido sviluppo e la prescrizione dell'esame genetico, ove disponibile, deve essere ristretto allo specialista). Questo è un aspetto in cui è particolarmente importante la collaborazione tra MMG, specialista epatologo e genetista soprattutto al fine di ottimizzare l'eventuale coinvolgimento familiare. L'esame genetico può risultare utile per stratificare la prognosi (rischio di evoluzione a cirrosi ed epatocarcinoma) e la probabilità di risposta a specifici approcci terapeutici.



SEZIONE 7

Quando si rende necessario il coinvolgimento di altri specialisti?

Il coinvolgimento di altri specialisti (diabetologo, cardiologo, nefrologo, chirurgo vascolare, chirurgo bariatrico,...) dipende strettamente dalle diverse complicanze presenti nel singolo paziente ed è da valutare su base individuale.

Al fine di aumentare la compliance del paziente, l'invio allo specialista deve essere preceduto dall'introduzione del problema da parte del MMG ed accompagnato da una pianificazione condivisa degli obiettivi diagnostici e clinici da raggiungere.

SEZIONE 8

Quali misure comportamentali e relative allo stile di vita sono consigliate?

La gestione dei pazienti con NAFLD consiste fondamentalmente nel trattare la patologia epatica e le comorbidità associate (obesità, dislipidemia, diabete).

Molti studi indicano che modificazioni dello stile di vita possano ridurre i valori di transaminasi ed il grado di steatosi. La perdita di peso ottenuta mediante dieta ipocalorica (ridotto introito di carboidrati e acidi grassi saturi, cibi raffinati, alcol ed in particolare delle bevande contenenti fruttosio, componente alimentare che più chiaramente è risultato associato con NAFLD/NASH negli studi epidemiologici) in combinazione all'esercizio fisico (lavoro aerobico e di resistenza) ed al consumo di acidi grassi polinsaturi (gli acidi grassi omega-3 interverrebbero in particolare riducendo l'infiammazione, primum movens della fibrogenesi) spesso è sufficiente a determinare una regressione/miglioramento della steatosi.

Un moderato consumo di alcol (< 20/30g/die nella donna e uomo rispettivamente) può non essere dannoso in assenza di NASH e di omozigosi per la variante 148MM sfavorevole di *PNPLA3*. Diversi studi epidemiologici indicano inoltre che il consumo di caffè possa avere un effetto protettivo sulla progressione della NAFLD e lo sviluppo di fibrosi. Seppure non vi siano prove di un effetto protettivo, il consumo di caffè non è pertanto da sconsigliare.

Nei soggetti sovrappeso od obesi, è generalmente richiesta una riduzione del peso corporeo di circa 7-10% per migliorare il grado di steatosi ed influenzare positivamente l'attività necro-infiammatoria. Per quanto riguarda l'attività fisica, quando non controindicato per presenza di comorbidità è consigliabile praticare esercizio fisico moderato/intenso (sia aerobico che di resistenza) almeno 20 minuti 3 volte a settimana. In presenza di obesità severa (BMI>40) o moderata associata a comorbidità metaboliche, è utile riferire il paziente a centri che eseguono chirurgia bariatrica, in quanto la perdita di peso ottenuta mediante questo approccio metodologico porta a miglioramento anche del danno epatico nella maggior parte dei casi.



SEZIONE 9

Quali interventi farmacologici e chirurgici sono raccomandati?

Premesso che non esistono al momento farmaci specifici per il trattamento della NAFLD, alcune molecole farmacologiche, comunemente utilizzate e registrate per altre indicazioni, hanno dimostrato effetti benefici nei pazienti con NAFLD/NASH. L'approccio farmacologico andrebbe riservato ai pazienti con maggiore severità di danno epatico (fibrosi avanzata) coordinandosi con lo specialista.

Diversi studi hanno indagato l'effetto della metformina, il principale farmaco insulino sensibilizzante utilizzato per la terapia del diabete di tipo 2, sui livelli di transaminasi e sull'istologia epatica nei pazienti con NASH. Nonostante risultati contrastanti, una recente meta-analisi ha concluso che la somministrazione di metformina, ove non altrimenti indicata per la terapia dell'iperglicemia, non provochi un miglioramento dei livelli di transaminasi o dell'istologia epatica rispetto al solo intervento sullo stile di vita. Tuttavia, è da notare che la metformina rimane il pilastro della terapia del diabete di tipo 2 e deve essere somministrata ai pazienti affetti anche da NAFLD salvo controindicazioni.

Tra i tiazolidinedioni, il pioglitazone ha dimostrato di poter ridurre la steatosi ed il grado di infiammazione senza influenzare la fibrosi nei pazienti con NASH diagnosticata istologicamente. Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 il trattamento con pioglitazone è stato associato ad una riduzione significativa dell'outcome primario morte, infarto miocardico e stroke. È stato tuttavia registrato un tasso maggiore di scompenso cardiaco, osteoporosi e carcinoma vescicale. Pertanto, tale farmaco è soggetto ad ampio dibattito, in quanto la sicurezza e l'efficacia a lungo termine nei pazienti con NASH non diabetici non è ben definita. Il pioglitazone può rappresentare una scelta per la terapia di pazienti con diabete di tipo 2 e NASH, in aggiunta alla metformina qualora non si ottenga adeguato controllo glicemico e sia presente un profilo di rischio/beneficio favorevole, ed eventualmente in associazione con vitamina E.

Dato che lo stress ossidativo è considerato essere un meccanismo chiave del danno epatocellulare nei soggetti con NASH, la vitamina E, un antiossidante altamente lipofilo, è stato studiato come trattamento di tale condizione. Somministrata al dosaggio di 800 UI/die migliora l'infiammazione epatica in circa un terzo degli adulti non diabetici affetti da NASH confermata istologicamente e può essere considerata come terapia di prima linea in questi pazienti. Il suo utilizzo non è raccomandato nei pazienti diabetici e nei cirrotici.

Rimane tuttavia dibattuto il profilo di sicurezza di tale terapia poiché una meta-analisi di trials clinici ha riscontrato per questo dosaggio un aumento della mortalità da tutte le cause, in particolare per ictus ischemico e del rischio di carcinoma prostatico. Non andrebbe pertanto consigliata a soggetti con elevato rischio cardiovascolare, in particolare ipertensione non controllata, e con familiarità per carcinoma della prostata.

Alcuni studi hanno suggerito che le statine possano migliorare i parametri biochimici e l'istologia epatica in pazienti con NASH, anche se si tratta di studi caratterizzati da piccole casistiche o non randomizzati. In realtà, nonostante la riluttanza a volte osservata nell'utilizzo di questa classe di farmaci nei pazienti con epatopatia cronica, è accertato che le statine siano sicure in questi soggetti e che non ci sia evidenza di aumentato rischio di danno epatico severo da statine in portatori di NASH/NAFLD rispetto a chi non lo sia. Esse possono pertanto essere utilizzate con sicurezza nella terapia della dislipidemia in questi pazienti. Una certa accortezza è da riservare all'utilizzo dell'atorvastatina ad elevato dosaggio, anche se studi epidemiologici hanno messo in evidenza un effetto epato-protettivo dose-dipendente delle statine in soggetti a rischio di NASH. Ulteriori studi sono tuttavia necessari per stabilire l'effettivo ruolo delle statine nell'influenzare l'istologia epatica nella NASH.

Anche i supplementi di acidi grassi omega-3 sembrerebbero poter migliorare la dislipidemia e ridurre il grasso epatico, ma non vi sono al momento dati per indicarne specificamente l'utilizzo nella NAFLD.

Dati promettenti sul miglioramento del danno epatico sono stati riportati per gli agonisti di Farnesoid X receptor (FXR), ma ulteriori studi saranno necessari prima che questi farmaci possano rendersi disponibili.



La chirurgia bariatrica è indicata nei soggetti con obesità morbigena. Si è dimostrata efficace anche nel ridurre il danno epatico a lungo termine in alcuni casi selezionati ($BMI > 40 \text{ kg/m}^2$, $BMI > 35 \text{ kg/m}^2$ con comorbidità quali diabete, dislipidemia ed ipertensione arteriosa non controllata), mentre l'indicazione specifica per NASH è dibattuta ed ancora non dimostrata.

Il trapianto epatico è sicuro e migliora la sopravvivenza in maniera simile alle altre indicazioni in pazienti affetti da NAFLD con cirrosi scompensata od epatocarcinoma, che, in assenza di controindicazioni, dovrebbero quindi essere valutati presso un centro ove questa procedura sia disponibile.

SEZIONE 10

NAFLD e farmaci

L'inquadramento iniziale di un paziente con steatosi epatica non deve mai tralasciare l'indagine anamnestica sull'uso di farmaci, in quanto diverse categorie di farmaci possono causare steatosi epatica secondaria (tra questi, amiodarone, antiretrovirali, metotrexato, tamoxifene, corticosteroidi, valproato).

L'utilizzo di farmaci potenzialmente steatogeni deve essere valutato caso per caso e considerato in base al rapporto rischio/beneficio. Il paziente che ne richiede l'uso deve essere sottoposto a monitoraggio biochimico ed ecografico per sviluppo/aggravamento di steatosi epatica.



SEZIONE 11

Quali indicazioni per i familiari?

La NAFLD è una patologia con una forte componente ereditaria, sia di tipo genetico che epigenetico, legata alla dieta ed allo stile di vita, fortemente influenzata dal grado di cultura e dall'ambiente familiare.

I familiari di primo grado dei soggetti portatori di NAFLD, ed in particolare di forme progressive (fibrosi avanzata ed epatocarcinoma), dovrebbero essere valutati per la presenza di patologia, e nel caso di riscontro positivo, avviati a consultazione specialistica, edotti e fortemente motivati, e sottoposti a stretto monitoraggio.

Il coinvolgimento dei familiari nel percorso di cambiamento di stile di vita del paziente indice è pertanto raccomandato in quanto ne facilita il successo e può contribuire a diffonderne i benefici nell'intero nucleo familiare.

SEZIONE 12

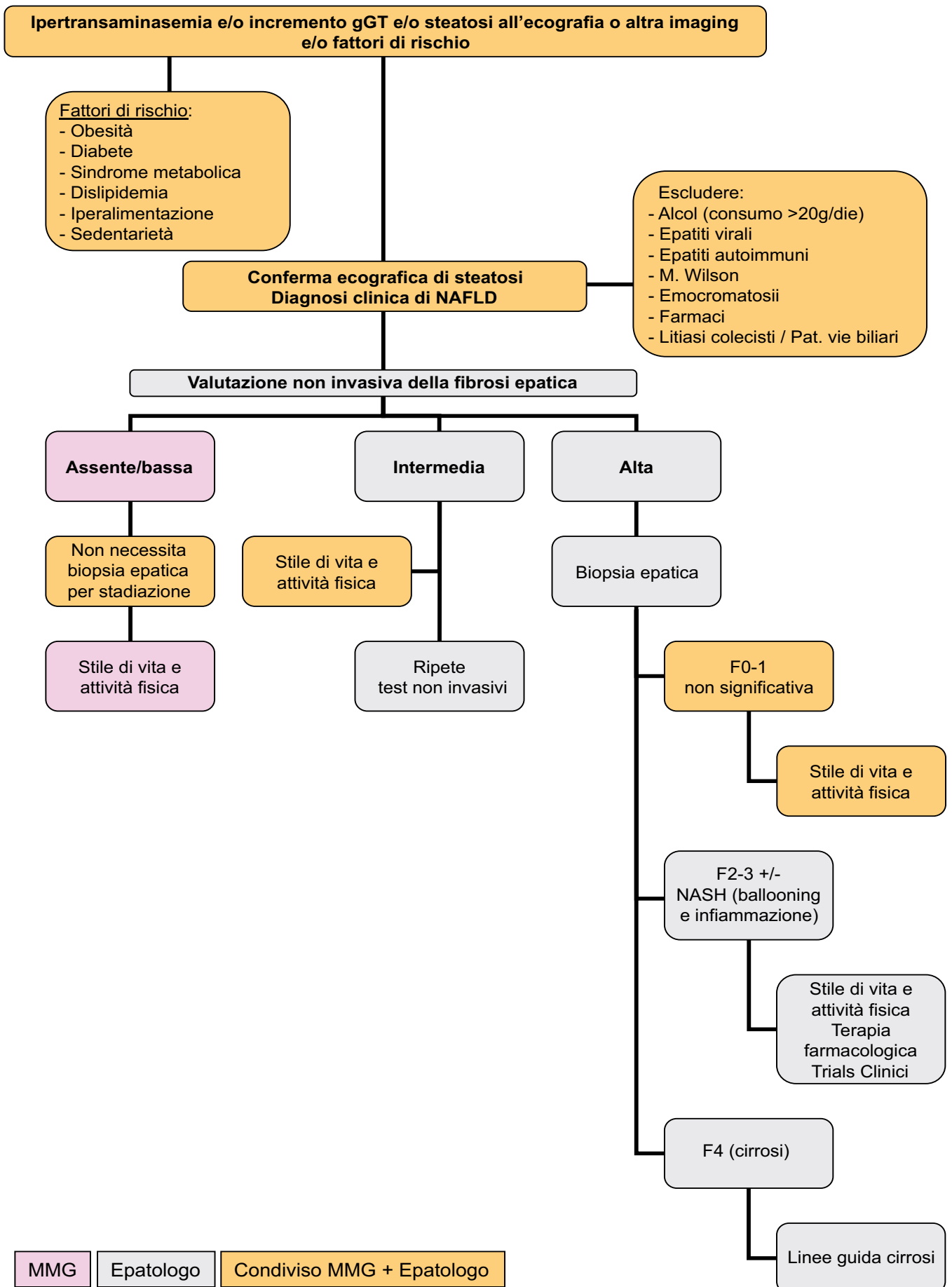
Quali sono le competenze del MMG e dello specialista e loro modalità di interazione nella gestione del programma diagnostico-terapeutico?

Per ottenere risultati ottimali nella gestione dei pazienti con NAFLD in termini di aderenza ai programmi dietetici e di stile di vita e di raggiungimento dei target terapeutici, devono essere applicati modelli di gestione delle malattie croniche. Questi sono basati su un approccio integrato che necessita della partecipazione attiva del paziente al percorso di diagnosi e cura e che include interventi educativi volti ad incrementare la conoscenza della malattia, dei fattori di rischio ad essa collegati e la consapevolezza delle potenzialità evolutive della stessa.

Un passaggio importante in questo tipo di approccio è rappresentato dall'*empowerment*, processo attraverso cui il paziente acquisisce la conoscenza del problema e l'abilità necessaria per l'autogestione della malattia e della terapia, partecipando attivamente e consapevolmente alle scelte terapeutiche, spesso per mezzo di passaggi di complessità crescente. Questi step includono educazione sanitaria elementare, interventi nutrizionali ed a volte cognitivo-comportamentali.

Compito fondamentale del MMG è quello di aiutare il paziente ad identificare gli obiettivi ed a disegnare i traguardi da raggiungere attraverso lo sviluppo di piani di azione basati su scelte informate.

Lo specialista può intervenire in questo percorso rafforzando il programma educativo, suggerendolo qualora assente, o indicando l'obiettivo ponderale e l'approccio dietetico / di attività fisica più idoneo al singolo paziente.



SEZIONE 13

Come impostare il follow-up del paziente?

Premesso che non sono disegnabili percorsi generalizzati di follow-up validi per tutti i pazienti con NAFLD, ma piuttosto sono concepibili indicazioni personalizzate per il singolo paziente, un importante punto di partenza decisionale è rappresentato dalla diversa gravità della malattia epatica e dallo stato di salute generale del soggetto (presenza o no di comorbidità).

Sostanzialmente, i pazienti con NASH e quelli con importanti patologie associate (cardiopatía, nefropatia, vasculopatia, diabete mellito non ben controllato, obesità severa,...) richiedono un monitoraggio puntuale e multidisciplinare.

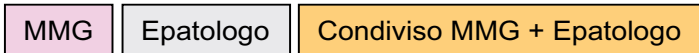
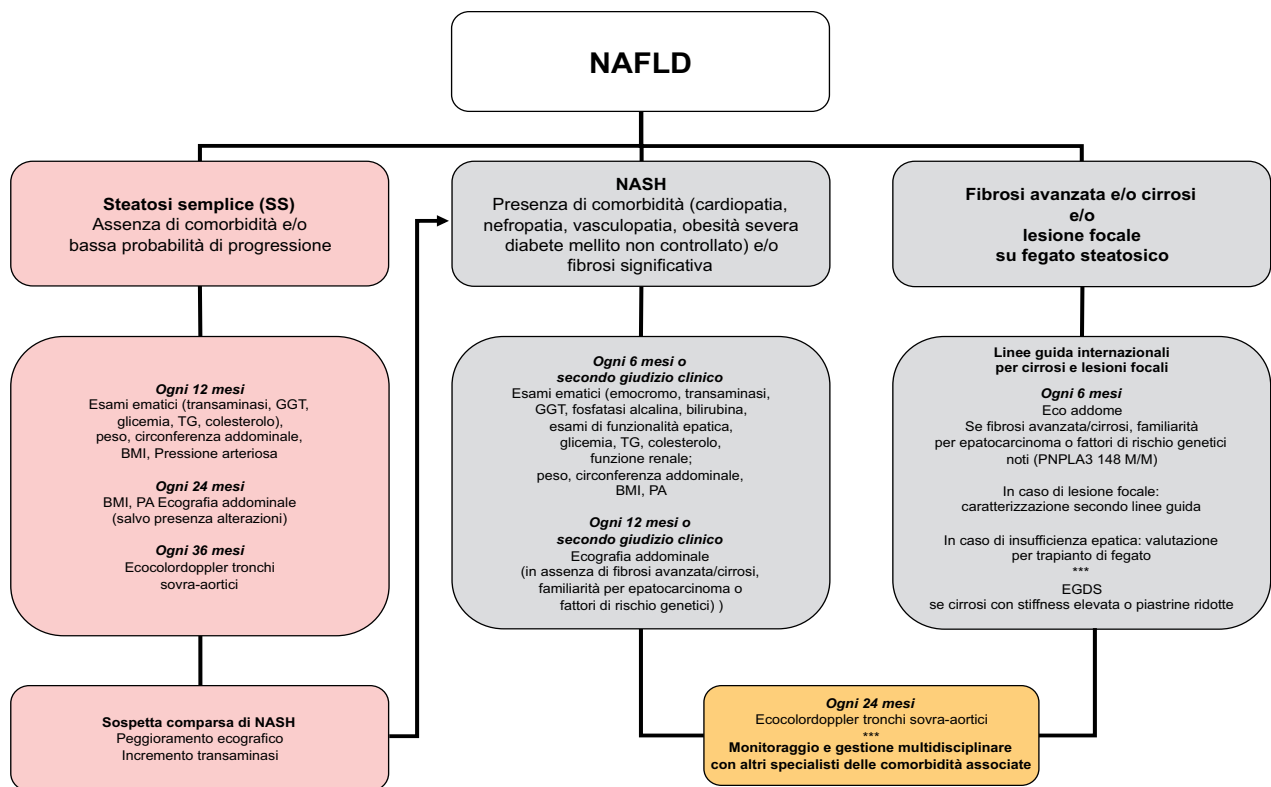
In linea di massima, è generalmente accettato che un paziente con NAFLD non complicata e non presentante importanti comorbidità, dopo un periodo iniziale di avviamento a modificazione dello stile di vita che può richiedere controlli ravvicinati, resti in gestione dal MMG e che sia monitorato ogni 12 mesi con:

- parametri antropometrici e generali (peso, BMI, circonferenza vita, pressione arteriosa)
- parametri metabolici (glicemia, trigliceridi, colesterolo, insulina, emoglobina glicata quando la glicemia a digiuno sia superiore a 100mg/dl)
- parametri epatici (transaminasi, gammaGT)
- calcolo del rischio cardiovascolare

È consigliabile eseguire un controllo ecografico del fegato con intervallo di tempo non inferiore ai 24 mesi in assenza di comorbidità, salvo differente giudizio clinico del curante. Ogni 36 mesi potrebbe essere utile una valutazione cardiovascolare con ecocolordoppler dei vasi epiaortici, microalbuminuria, quando non indicati più di frequente per presenza di comorbidità quali ipertensione arteriosa e diabete tipo 2.

L'invio allo specialista epatologo può essere utile per un inquadramento iniziale della condizione, e indicato nei casi in cui il sospetto di cambiamento del grado di malattia (comparsa di NASH) sia consistente (ulteriore innalzamento indici epatici, peggioramento immagini ecografiche).

I pazienti con NASH, in particolare in presenza di fibrosi epatica clinicamente significativa, necessitano di un monitoraggio specialistico, che potrebbe richiedere ecografia addome di sorveglianza condotto presso centro epatologico specialistico. La frequenza delle valutazioni cliniche e dei controlli strumentali e laboratoristici viene stabilita dallo specialista, in accordo con il MMG, sulla base del rischio individuale di progressione della malattia. In presenza di stadio avanzato di malattia il monitoraggio sarà gestito prevalentemente dallo specialista che prenderà in carico il paziente completando la valutazione dell'eventuale stato di coinvolgimento sistemico (cardiologia, angiologia, chirurgia bariatrica,...).





Per saperne di più

- Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol.* 2010 Aug;53(2):372-84.
- Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, Bugianesi E, Grieco A, Fargion S, Gasbarrini A, Loguercio C, Lonardo A, Marchesini G, Marra F, Persico M, Prati D, Baroni GS; NAFLD Expert Committee of the Associazione Italiana per lo studio del Fegato. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Dig Liver Dis.* 2010 Apr;42(4):272-82.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012 Jun;55(6):2005-23.
- Nascimbeni F1, Pais R, Bellentani S, Day CP, Ratziu V, Loria P, Lonardo A. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *J Hepatol.* 2013 Oct;59(4):859-71.
- Review Team, LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan AG, Goh KL, Hamid SS, Isakov V, Lizarzabal M, Peñaranda MM, Ramos JF, Sarin S, Stimac D, Thomson AB, Umar M, Krabshuis J, LeMair A; World Gastroenterology Organisation. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2014 Jul;48(6):467-73.