

Nuove linee guida americane per la gestione dei pazienti con steatosi epatica non alcolica in soggetti adulti nelle Cure Primarie

Riccardo Scoglio, Ignazio Grattagliano

Area Gastroenterologica SIMG

Riassunto

L'Associazione Americana di Pratica Clinica di Endocrinologia Clinica (AACE), in collaborazione con l'Associazione Americana per lo Studio delle Malattie del Fegato (AASLD) ha recentemente pubblicato le Linee guida per la diagnosi e la gestione della steatosi epatica non alcolica (NAFLD) nelle Cure Primarie e in Endocrinologia Clinica con l'obiettivo di fornire raccomandazioni basate sull'evidenza per la diagnosi e la gestione della NAFLD e della steatoepatite non alcolica (NASH).

Una task force di esperti nel settore ha prodotto una serie di raccomandazioni basate sulla revisione delle evidenze cliniche mediante ricerca bibliografica di articoli pubblicati nel periodo 1 gennaio 2010-15 novembre 2021. Sono state prodotte 34 raccomandazioni derivate da 385 citazioni che supportano le prove di efficacia.

Gli esperti concordano nel definire la NAFLD un grave problema di salute pubblica destinata a peggiorare nei prossimi anni, in considerazione dell'epidemia di obesità e diabete mellito tipo 2. Viene evidenziato il ruolo degli endocrinologi e dei medici delle cure primarie come figure professionali di primo piano per identificare le persone a rischio e prevenire lo sviluppo di cirrosi e comorbidità.

Nonostante a oggi nessun farmaco sia stato approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per il trattamento della NAFLD, la gestione di questa patologia può includere:

- cambiamenti nello stile di vita al fine di promuovere una riduzione del peso corporeo;
- utilizzo di farmaci efficaci nella perdita di peso, in particolare GLP1 agonisti;
- ricorso alla chirurgia bariatrica per i gravi obesi;
- utilizzo di pioglitazone e agonisti del GLP1 per i soggetti con diabete mellito tipo 2 e NASH.

In considerazione dell'aumentato rischio cardiovascolare associato alla NAFLD viene suggerito come la gestione dovrebbe promuovere anche la salute cardio-metabolica e ridurre l'aumento del rischio cardiovascolare associato a questa malattia complessa.

Premessa

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è la causa più comune di malattia epatica cronica e colpisce circa il 25% della popolazione mondiale. La malattia fa parte di una patologia multisistemica ed è strettamente associata a disordini cardio-metabolici: obesità, insulino-resistenza (IR), diabete

mellito tipo 2 (T2D), ipertensione e dislipidemia aterogena che aumentano il rischio di eventi cardiovascolari (CV), la causa di morte più comune. La definizione di NAFLD si basa sulla presenza di steatosi epatica in > 5% degli epatociti in assenza di consumo significativo di alcol e altre cause note di malattie del fegato. Può essere diagnosticata da alterazioni dei test di funzionalità

epatica (sebbene questi possano risultare normali) e studi di imaging.

Dal 12 al 14% delle persone con NAFLD hanno una forma più aggressiva nota come steatoepatite non alcolica (NASH). La NASH, che ha maggiori probabilità di progredire verso stadi avanzati di fibrosi, cirrosi ed epatocarcinoma, è caratterizzata dalla presenza di danno epatocitario atti-

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Scoglio R, Grattagliano I. Nuove linee guida americane per la gestione dei pazienti con steatosi epatica non alcolica in soggetti adulti nelle Cure Primarie. Rivista SIMG 2022;29(4):10-14.

© Copyright by Società Italiana 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>

vo (*ballooning*) e infiammazione oltre alla steatosi. Il rischio di NASH è da due a tre volte maggiore nelle persone con obesità e/o T2D. La NASH è tra le prime cause di cancro al fegato e la seconda più comune indicazione al trapianto di fegato negli Stati Uniti dopo l'epatite C. La NASH è comunemente diagnosticata mediante biopsia epatica; tuttavia, alcuni esami ematici specifici e metodiche di imaging possono definire un rischio di fibrosi avanzata.

Nonostante la notevole e crescente prevalenza di NAFLD, la consapevolezza nei confronti della malattia rimane piuttosto limitata, con meno del 5% di persone con NAFLD che sono a conoscenza della loro malattia di fegato rispetto al 38% dei soggetti con epatite virale.

Raccomandazioni dalle linee-guida

Endocrinologi e medici delle cure primarie sono in una posizione privilegiata per identificare precocemente le persone a rischio per prevenire lo sviluppo di cirrosi e le relative comorbidità. Lo screening dovrebbe prevedere il calcolo del rischio di fibrosi epatica applicando lo score FIB-4, seguito da ulteriori biomarcatori plasmatici e/o indagini di imaging epatico che consentano la stratificazione del rischio di fibrosi e di cirrosi in basso, indeterminato o alto. L'invio a un epatologo dovrebbe essere riservato ai soli pazienti con rischio alto.

I cambiamenti dello stile di vita che comportano un deficit energetico nei soggetti sovrappeso o obesi e un miglioramento della salute cardio-metabolica sono essenziali per ridurre il rischio di malattia CV.

Il trattamento principale della NAFLD è pertanto la perdita di peso con una dieta ipocalorica, restrizione di grassi saturi, amido, e zucchero, modelli alimentari migliorati (ad es., dieta mediterranea e cibi integrali minimamente trasformati), esercizio fisico. Un beneficio cardio-metabolico e una riduzione del grasso epatico possono essere osservati con una perdita di peso superiore al 5%. Una perdita di peso maggiore del 10% offre ulteriori benefici e può determinare una regressione della steatoepatite e della fibrosi epatica.

La chirurgia bariatrica è efficace per la perdita di peso e la riduzione del grasso epatico nelle persone con obesità grave.

Non ci sono farmaci approvati dalla *Food and Drug Administration* per il trattamento della NAFLD. Tuttavia, alcuni farmaci per il diabete e l'obesità possono essere di beneficio. Il trattamento farmacologico deve pertanto prendere in considerazione farmaci che favoriscono la perdita di peso corporeo, in particolare GLP-1 RA con comprovato beneficio per la steatoepatite e la chirurgia bariatrica.

Alcuni farmaci utilizzati per la cura del diabete, come il pioglitazone e GLP-1 RA, dovrebbero essere preferiti per i soggetti con T2D e NASH, in particolare quando a rischio indeterminato o alto di sviluppare futura cirrosi. La gestione dovrebbe includere anche un attento controllo dei fattori di rischio CV, come ipertensione e dislipidemia aterogena.

Rapidi cambiamenti negli strumenti diagnostici e nello sviluppo farmacologico promettono di offrire nuove opzioni per la gestione della NAFLD.

Alla luce di questi dati, ci sono 3 aree principali che probabilmente subiranno importanti trasformazioni nella cura delle persone con NAFLD nel prossimo futuro:

- **maggiore consapevolezza:** importanza dell'educazione di tutti gli operatori sanitari e delle persone affette da NAFLD circa l'entità del problema e la necessità di diagnosi e trattamento precoci;
- **diagnosi:** opportunità di sviluppo e implementazione di semplici test diagnostici economici e accurati per lo screening e la diagnosi precoce di un gran numero di persone a rischio;
- **trattamento:** mediante un miglioramento degli approcci allo stile di vita e alle strategie di riduzione del rischio CV, una maggiore consapevolezza dei benefici derivanti da alcuni farmaci utilizzati per la cura del diabete attualmente disponibili (ad es. pioglitazone e GLP-1 RA) e nuovi farmaci in fase di sviluppo per essere approvati dalla FDA che cambieranno radicalmente il trattamento della NASH.

Sintesi delle raccomandazioni

Diagnosi di NAFLD negli adulti

Quali adulti con NAFLD dovrebbero essere considerati ad "alto rischio" di fibrosi clinicamente significativa (stadi F2-F4) e a rischio di cirrosi? (Fig. 1)

- Sono da considerare "ad alto rischio" e quindi da sottoporre a screening per NAFLD e fibrosi, le persone con obesità, sindrome metabolica, prediabete e DT2 e quelle con steatosi epatica evidenziata da imaging e/o livelli di aminotransferasi plasmatica persistentemente elevati (oltre 6 mesi). Grado di raccomandazione B; Forza intermedia/alta dell'evidenza.
- Le persone sottoposte a chirurgia bariatrica dovrebbero essere valutate per la presenza e la gravità della NASH e una biopsia epatica dovrebbe essere presa in considerazione al momento dell'intervento chirurgico. La biopsia epatica dovrebbe essere raccomandata se la stratificazione pre-chirurgica suggerisce un rischio indeterminato o elevato di fibrosi epatica. Grado di raccomandazione B; Forza intermedia dell'evidenza.

Quali esami del sangue (ad es. pannelli diagnostici e biomarcatori specifici) possono essere utilizzati per diagnosticare la NAFLD con fibrosi clinicamente significativa (stadi F2-F4) negli adulti? (Fig. 2)

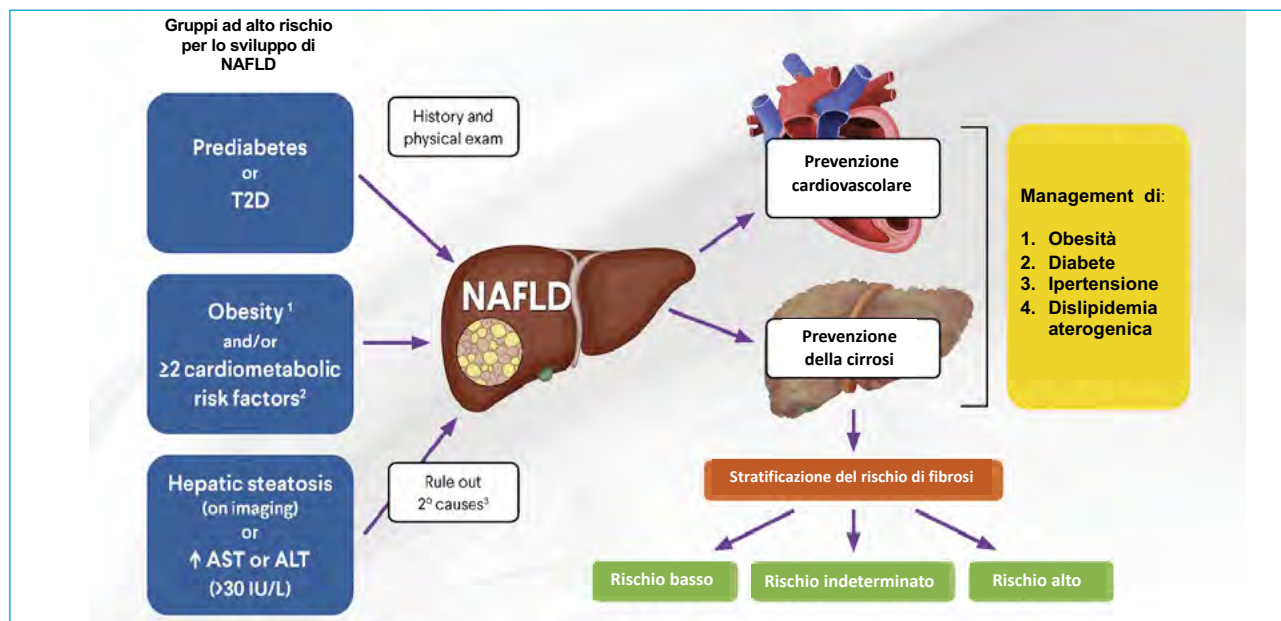
- Il test iniziale non invasivo preferito è il FIB-4. Grado di raccomandazione B; Forza intermedia dell'evidenza.
- Le persone appartenenti ai gruppi "ad alto rischio" con un punteggio FIB-4 indeterminato o elevato dovrebbero essere sottoposti a elastografia o metodiche similari. Grado di raccomandazione B; Forza intermedia dell'evidenza.

Quali studi di imaging possono essere utilizzati per diagnosticare la NAFLD con fibrosi clinicamente significativa (stadi F2-F4) negli adulti?

- Per stadiare il rischio di fibrosi nelle

FIGURA 1.

Algoritmo di gestione della steatosi epatica non alcolica (NAFLD) La valutazione delle persone per il rischio di NAFLD inizia testando i 3 principali gruppi ad alto rischio per lo sviluppo della NAFLD, dopo un'attenta anamnesi, l'esame fisico e l'esclusione di cause secondarie di steatosi epatica. Una volta confermata la NAFLD, la valutazione deve stratificare i soggetti per il rischio di cirrosi epatica e malattia cardiovascolare e coordinarsi in un approccio multidisciplinare (in base alla severità di malattia) per la gestione dell'obesità, del diabete, dell'ipertensione e della dislipidemia (da Cusi et al., 2022, mod.).



persone con NAFLD, l'elastografia è la migliore indagine validata per identificare la malattia avanzata e predire gli esiti correlati all'epatopatia. Grado di raccomandazione B; Forza intermedia dell'evidenza.

Tutte le persone con diabete mellito dovrebbero essere sottoposte a screening per fibrosi clinicamente significativa (stadi F2-F4) associata a NAFLD?

- Nelle persone con T2D, i medici dovrebbero considerare lo screening per la fibrosi clinicamente significativa (stadi F2-F4) utilizzando il FIB-4, anche se in presenza di normali livelli di enzimi epatici ematici. Grado di raccomandazione B; Forza dell'evidenza alta/intermedia.
- Nelle persone con T1D, i medici possono prendere in considerazione lo screening per la NAFLD con fibrosi clinicamente significativa (stadi F2-F4) utilizzando il FIB-4, solo in presenza di fattori di rischio come obesità, sindrome metabolica, livelli elevati di aminotransferasi plasmatica (> 30 U/L) o

steatosi epatica all'imaging. Grado di raccomandazione C; Forza dell'evidenza intermedia/debole.

- I medici dovrebbero stratificare ulteriormente il rischio cardio-metabolico delle persone con T2D o T1D utilizzando il test FIB-4 o l'elastografia. Grado di raccomandazione B; Forza dell'evidenza alta/intermedia.

Quando un adulto dovrebbe essere indirizzato a un epatologo per la gestione di NAFLD/NASH?

- I soggetti con livelli di transaminasi persistentemente elevati e/o con steatosi epatica all'imaging e rischio indeterminato (FIB-4 1,3-2,67; LSM 8-12 kPa; o test ELF 7,7-9,8) o alto (FIB-4 > 2,67; LSM > 12 kPa; o test ELF > 9,8) dovrebbero essere indirizzati all'epatologo per un'ulteriore valutazione, che può includere una biopsia epatica. Grado di raccomandazione B; Forza intermedia dell'evidenza.
- I medici devono indirizzare le persone con evidenza clinica di malattia epatica

avanzata (ascite, encefalopatia epatica, varici esofagee o evidenza di ridotta funzione sintetica epatica) a un epatologo per ulteriori cure. Grado di raccomandazione B; Livello intermedio/alto dell'evidenza.

Gestione della NAFLD negli adulti

Come dovrebbero essere gestiti il rischio cardio-metabolico e le altre complicanze extraepatiche nel contesto della NAFLD?

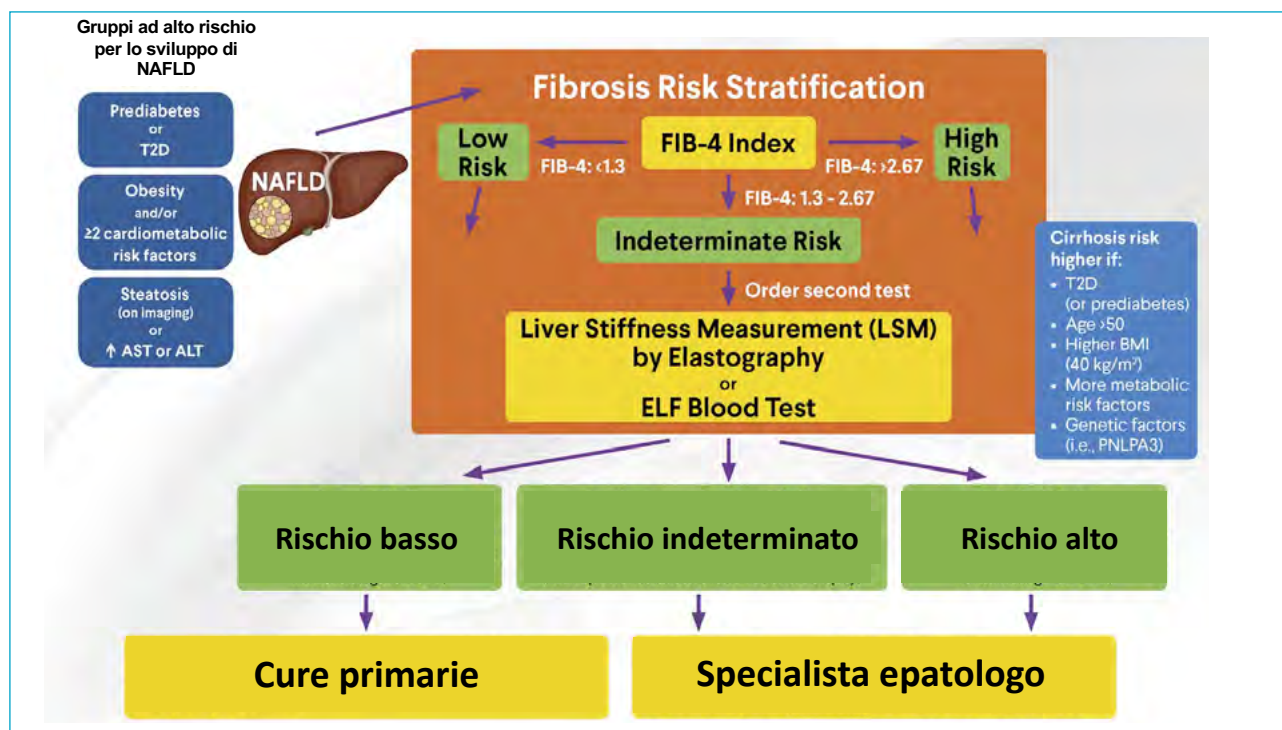
- I medici devono gestire le persone con NAFLD per obesità, sindrome metabolica, prediabete, diabete mellito, dislipidemia, ipertensione e CVD in base agli attuali standard di cura. Grado di raccomandazione A; Forza dell'evidenza alta/intermedia.

Quali modifiche dello stile di vita (intervento dietetico ed esercizio fisico) dovrebbero essere raccomandate negli adulti con NAFLD?

- Cambiamenti nello stile di vita nelle persone con eccessiva adiposità e

FIGURA 2.

Prevenzione della cirrosi nella steatosi epatica non alcolica (NAFLD). Una volta stabilita la presenza di NAFLD, la stratificazione del rischio di fibrosi è essenziale. Il primo esame raccomandato è il FIB-4, che spesso consente di individuare soggetti a basso rischio rispetto a quelli ad alto rischio di fibrosi epatica. Tuttavia, una percentuale significativa di persone rientrerà in "zona grigia" di rischio indeterminato che richiede ulteriori test per decidere l'invio allo specialista epatologo. Il secondo test consigliato è il Fibroscan (misurazione della stiffness epatica). Le persone a basso rischio di cirrosi dovrebbero essere gestite in ambulatori di Cure Primarie, mentre quelle con un rischio indeterminato o alto di fibrosi epatica meritano il rinvio allo specialista e un approccio multidisciplinare alla gestione (da Cusi et al., 2022, mod.).



NAFLD dovrebbero essere raccomandate con l'obiettivo di ridurre il peso corporeo di almeno il 5%, preferibilmente il 10%, poiché una maggiore perdita di peso è spesso associata a un maggiore beneficio istologico epatico e cardio-metabolico, compatibilmente con la valutazione del rischio individuale. I medici devono consigliare la partecipazione a un programma strutturato di perdita di peso, quando possibile, adattato allo stile di vita e alle preferenze personali dell'individuo. Grado di raccomandazione B; Livello intermedio/alto dell'evidenza.

- Modifiche dietetiche nelle persone con NAFLD, inclusa una riduzione del contenuto di macronutrienti per indurre un deficit energetico (con restrizione di grassi saturi, amido e zuccheri aggiunti) e adozione di modelli alimentari più sani, come la dieta mediterranea

devono essere raccomandate. Grado di raccomandazione A; Forza intermedia dell'evidenza.

- Nelle persone con NAFLD, i medici devono raccomandare un'attività fisica che migliori la composizione corporea e la salute cardio-metabolica. Quando possibile va raccomandata la partecipazione a un programma strutturato di esercizi, adattato allo stile di vita e alle preferenze personali dell'individuo. Grado di raccomandazione A; Forza intermedia dell'evidenza.

Quali farmaci si sono dimostrati efficaci per il trattamento delle malattie del fegato e delle condizioni cardio-metaboliche associate a NAFLD o NASH? (Tab. I)

- Pioglitazone e GLP-1 AR sono raccomandati per le persone con T2D e NASH diagnosticata mediante biopsia

epatica. Grado di raccomandazione A; Alta forza dell'evidenza.

- Nella cura del diabete i medici devono considerare il trattamento con pioglitazone e/o GLP-1 RA quando vi è un'elevata probabilità di avere NASH sulla base di elevati livelli plasmatici di aminotransferasi e test non invasivi alterati. Grado di raccomandazione A; Alta forza dell'evidenza.
- Per offrire un beneficio cardio-metabolico ai soggetti con T2D e NAFLD, i medici devono considerare il trattamento con GLP-1 RA, pioglitazone o inibitori SGLT2; tuttavia, non ci sono prove di beneficio per il trattamento della steatoepatite con inibitori SGLT2. Grado di raccomandazione A; Alta forza delle prove.
- A causa della mancanza di prove di efficacia, metformina, acarbiosio, inibitori della dipeptidil peptidasi IV e insulina non sono raccomandati per il

TABELLA 1.

Farmaci per il trattamento del diabete e loro efficacia per la cura della steatosi epatica non alcolica.

Farmaco	Grasso epatico	Attività di malattia (NASH, NAFLD score)
Metformina	Invariato	Neutra
Pioglitazone	Ridotto	Migliorato
Insulina	Ridotto	Effetto sconosciuto
GLP-1 RAs (semaglutide e liraglutide)	Ridotto	Migliorato
Inibitori SGLT2 (dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin)	Ridotto	Effetto sconosciuto
Inibitori DPP-IV (sitagliptin e vildagliptin)	Invariato (negli RCT)	Effetto sconosciuto

trattamento della steatoepatite (nessun beneficio sulla necrosi o infiammazione degli epatociti), ma l'utilizzo di questi farmaci può essere proseguito secondo necessità per il trattamento dell'iperglicemia in persone con DT2 e NAFLD o NASH. Grado di raccomandazione B; Alta forza delle prove.

- La vitamina E può essere presa in considerazione per il trattamento della NASH in persone senza T2D, ma al momento non ci sono prove sufficienti da raccomandare per i soggetti con T2D o fibrosi avanzata. Grado di raccomandazione B; Alta forza delle prove.
- Altre farmacoterapie per le persone con NASH non possono essere raccomandate al momento a causa della mancanza di solide evidenze di beneficio clinico. Grado di raccomandazione A; Alta forza dell'evidenza.

Quali farmaci per l'obesità hanno dimostrato benefici per il trattamento delle malattie del fegato e delle condizioni cardio-metaboliche associate a NAFLD o NASH negli adulti?

- I medici dovrebbero raccomandare l'uso della farmacoterapia dell'obesità come terapia aggiuntiva alla modifica dello stile di vita per gli individui con

obesità e NAFLD o NASH con un obiettivo di almeno il 5%, preferibilmente il 10%, di perdita di peso, poiché una maggiore perdita di peso è spesso associata a un maggiore beneficio istologico e cardio-metabolico, quando questo non si ottiene efficacemente solo con la modifica dello stile di vita. Grado di raccomandazione B; Forza intermedia dell'evidenza.

- Per la gestione del peso in soggetti con un BMI ≥ 27 kg/m² e NAFLD o NASH, si dovrebbe dare la preferenza a semaglutide 2,4 mg/settimana (migliore evidenza) o liraglutide 3 mg/die. Grado di raccomandazione B; Forza dell'evidenza alta/intermedia.
- I medici devono considerare la terapia farmacologica dell'obesità [con preferenza a semaglutide 2,4 mg/settimana (migliore evidenza) o liraglutide 3 mg/die] come terapia aggiuntiva alla modifica dello stile di vita per le persone con obesità e NAFLD o NASH per promuovere la salute cardio-metabolica e trattare o prevenire T2D, malattia CV e altre manifestazioni in fase avanzata di obesità. Grado di raccomandazione A; Forza dell'evidenza alta/intermedia.

Qual è l'effetto della chirurgia bariatrica sulla malattia epatica e sulle condizioni cardio-metaboliche associate a NAFLD o NASH negli adulti?

- I medici dovrebbero considerare la chirurgia bariatrica come un'opzione per il trattamento della NAFLD (Grado di raccomandazione B; Forza dell'evidenza intermedia/debole; BEL 2) e migliorare la salute cardio-metabolica (Grado di raccomandazione A; Forza dell'evidenza alta/intermedia; BEL 2) in persone con NAFLD e un BMI ≥ 35 kg/m², in particolare se è presente T2D. Dovrebbe anche essere considerata un'opzione in quelli con un BMI da 30 a 34,9 kg/m². Grado di raccomandazione B; Forza dell'evidenza intermedia/debole.
- Per le persone con NASH e cirrosi compensata, i medici dovrebbero prestare attenzione nel raccomandare la chirurgia bariatrica, che dovrebbe essere altamente personalizzata se prescritta ed eseguita presso centri esperti. Grado di raccomandazione B; Forza dell'evidenza intermedia/debole.
- Nelle persone con cirrosi scompensata, la chirurgia bariatrica non dovrebbe essere raccomandata a causa delle prove limitate e del potenziale danno. Grado di raccomandazione B; Forza dell'evidenza intermedia/debole.
- Le terapie endoscopiche bariatriche e metaboliche e i dispositivi per ingestione orale non dovrebbero essere raccomandati nelle persone con NAFLD a causa dell'evidenza insufficiente. Grado di raccomandazione C; Forza dell'evidenza intermedia/debole.

Bibliografia di riferimento

Cusi K, Isaacs S, Barb D, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract* 2022;28:528-562. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.03.010>