

## LA STEATO-EPATITE NON ALCOLICA

### EPIDEMIOLOGIA

Si può ritenere che circa il 3-6% della popolazione adulta sia affetta da steato-epatite non alcolica (NASH). La steatosi non alcolica (NAFLD) e la NASH si possono associare a obesità, dislipidemia, sindrome metabolica e diabete mellito tipo 2 (tabella) (1).

Pur essendo una condizione clinica spesso asintomatica, in circa il 20% dei casi la NASH con il tempo può progredire in cirrosi e si associa ad aumento della mortalità rispetto alla popolazione generale, sia per cause epatiche sia per malattie cardio-vascolari.

Condizioni cliniche associate a NAFLD e NASH			
Condizione clinica	Prevalenza stimata		
	Popolazione USA	Pazienti con NAFLD	Pazienti con NASH
Ipertrigliceridemia	25.1%	40.7%	83.3%
Obesità	39.8%	51.3%	81.8%
Dislipidemia*	18.4%	69.2%	72.1%
Sindrome metabolica	34.3%	42.5%	70.7%
Iperensione	29.0%	39.3%	68.0%
Diabete mellito tipo 2	14.0%	22.5%	43.6%
*Alterazione delle lipoproteine aterogene, bassi livelli di HDL ed elevati livelli di LDL			

### PRESENTAZIONE CLINICA

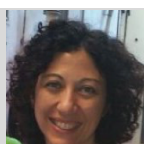
La maggior parte dei pazienti con NASH è asintomatica o manifesta sintomi aspecifici, quali astenia e dolore addominale. È frequente che i pazienti affetti siano identificati a seguito di indagini diagnostiche effettuate per altri motivi, in particolare per il riscontro di alterati esami di funzionalità epatica (AST, ALT,  $\gamma$ GT, fosfatasi alcalina) e/o quadri ecografici di steatosi epatica. L'esame obiettivo può mostrare obesità di tipo centrale.

### DIAGNOSI

La diagnosi di **NAFLD** prevede la dimostrazione radiologica o istologica di un accumulo di grasso epatico (> 5%) in pazienti con anamnesi negativa per abuso di alcool.

La diagnosi di **NASH** si basa sull'esecuzione di una **biopsia epatica** che dimostri la presenza di steatosi epatica (> 5%), degenerazione degli epatociti e infiammazione lobulare (2). La biopsia epatica è quindi la procedura di elezione per differenziare NASH da NAFLD. Tuttavia, l'utilità clinica della diagnosi differenziale tra NASH e NAFLD è ancora dibattuta, in quanto l'approccio terapeutico non differisce tra le due condizioni e non esiste ad oggi una terapia specifica per la NASH. Le linee guida americane raccomandano la biopsia epatica nei pazienti che sono ad alto rischio di fibrosi estesa (malattia epatica in fase avanzata, nei quali la biopsia potrebbe fornire indicazioni prognostiche) o quando non è possibile escludere la presenza di una malattia epatica primitiva (2). I rischi più frequenti connessi alla biopsia epatica sono dolore e sanguinamento (0.3%), meno frequenti infezioni, peritonite biliare, o danno accidentale agli organi adiacenti; la mortalità è < 0.01% (3). L'esperienza dell'anatomo-patologo e l'adeguatezza del campione biotico influenzano l'accuratezza diagnostica della biopsia. I campioni biotici vengono **classificati** come segue (2):

- assenza di NAFLD (steatosi < 5%);
- NAFLD;
- NASH *borderline* (nel caso in cui non siano soddisfatti tutti i criteri);
- NASH certa.



### Test non invasivi nei casi di sospetta NASH

La **RM** è la tecnica diagnostica più sensibile per la valutazione della steatosi epatica (sensibilità 92-100%, specificità 92-97%), ma è molto costosa rispetto all'ecografia e non riesce a differenziare NAFLD da NASH.

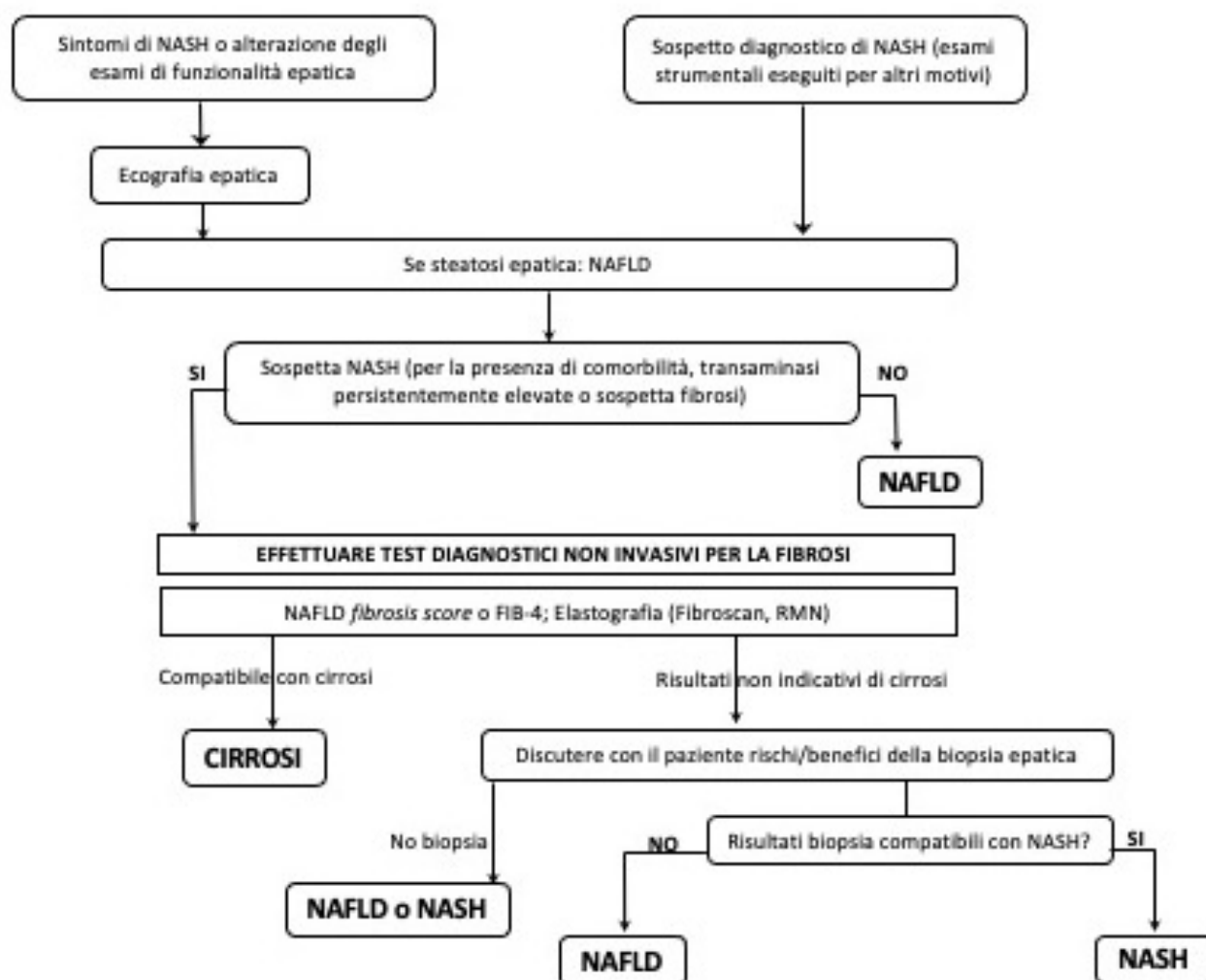
Una tecnica non invasiva per valutare il grado di fibrosi è la misura dell'elasticità del parenchima epatico mediante elastografia. Le tecniche di elastografia più utilizzate sono quelle associate all'ecografia (**fibroscan**) e alla RM: il **fibroscan** ha sensibilità dell'85% nel diagnosticare la fibrosi in fase avanzata e del 92% nel diagnosticare la cirrosi; la RM ha sensibilità dell'86% nell'identificare i pazienti con fibrosi in stadio avanzato.

Livelli elevati di **ALT** possono essere un marcatore di progressione di NAFLD e/o NASH; tuttavia, studi clinici hanno evidenziato che 11-30% dei pazienti con diagnosi bioptica di NASH hanno livelli normali di ALT.

La **citocheratina**, indice di apoptosi epatica, è l'unico marcatore validato per la NASH, ma non sono disponibili test diagnostici per la pratica clinica.

Sono stati validati dei **sistemi a punteggio** che forniscono una stima indiretta del grado di fibrosi. Quelli più utilizzati sono:

- **NAFLD fibrosis score**: è specifico della steatosi epatica, si ricava con una [formula](#) che utilizza età, BMI, diagnosi di alterata glicemia a digiuno o diabete, rapporto AST/ALT, livello di albuminemia e conta piastrinica;
- **FIB-4 (fibrosis index)**: si calcola con una [formula](#) che considera età, livelli di AST e ALT e conta piastrinica. Il test prevede *cut-off* specifici per escludere o diagnosticare una fibrosi epatica in stadio avanzato. I pazienti che hanno valori di FIB-4 nella zona "grigia" devono essere sottoposti a ulteriori indagini per valutare il grado di fibrosi. Gli autori di questo articolo (1) propongono un algoritmo diagnostico della NASH basato sull'esperienza clinica e sulle raccomandazioni delle linee guida americane (figura).



Flow-chart per la diagnosi di NAFLD/NASH

## TERAPIA

La terapia principale della NASH è la **modifica dello stile di vita**, che include dieta ipocalorica e attività fisica, con l'obiettivo di ottenere un **calo ponderale**. Nei pazienti con NAFLD, un eccessivo consumo di fruttosio è stato associato a sviluppo di NASH e progressione verso la fibrosi epatica. L'attività fisica, indipendentemente dalla perdita di peso, è in grado di ridurre il contenuto di grasso epatico, migliorare l'insulino-resistenza e modulare la sintesi *de novo* degli acidi grassi liberi, con effetti benefici sulla NASH (4).

## Chirurgia bariatrica e NASH

La chirurgia bariatrica può determinare perdita di peso e migliorare le comorbidità del paziente obeso. In uno studio prospettico su 109 pazienti con NASH si è osservato che a distanza di un anno dalla chirurgia bariatrica l'85% dei pazienti non presentava più i criteri istologici della NASH e il 33% aveva una regressione della fibrosi epatica. Le linee guida 2018 della *American Association for the Study of Liver Disease* ritengono tuttavia che sia **premature considerare la chirurgia bariatrica un'opzione terapeutica specifica** per la NASH (2). Inoltre, non ci sono dati sufficienti per stabilire la sicurezza della chirurgia bariatrica in pazienti con NASH in fase avanzata.

## Terapia farmacologica

Al momento **non ci sono farmaci approvati** da FDA per il trattamento della NASH.

La vitamina E e il pioglitazone hanno mostrato un certo beneficio in studi randomizzati. In uno studio di fase 3 su pazienti con NASH non diabetici, la **vitamina E** ha migliorato in maniera significativa il NAFLD *fibrosis score*, mentre il **pioglitazone**, pur migliorando la steatosi epatica, non ha raggiunto la significatività statistica. Nessuno dei due farmaci ha ridotto la fibrosi epatica rispetto al *placebo* (5).

L'agonista del GLP-1 **liraglutide**, indicato per il trattamento del diabete mellito tipo 2 e dell'obesità, in una piccola casistica di 52 pazienti con NASH si è dimostrato efficace rispetto al *placebo* nell'indurre perdita di peso, migliorare il quadro della NASH e rallentare la progressione della fibrosi epatica.

Nei pazienti con NASH è raccomandato il trattamento dei fattori di rischio cardio-vascolare: la terapia con **statine** è sicura in questi pazienti e consigliata dalle linee guida (6).

Al momento ci sono 6 farmaci in valutazione per la NASH in studi di fase 3 e ulteriori farmaci in studi di fase 2. È auspicabile nel futuro un approccio terapeutico multi-attoriale, da instaurarsi quanto più precocemente possibile.

## BIBLIOGRAFIA

1. Adam C, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a review. JAMA [2020, 323: 1175-83](#).
2. Chalasani N, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Disease. Hepatology [2018, 67: 328-57](#).
3. Nalbantoglu IL, et al. Role of liver biopsy in nonalcoholic liver disease. World J Gastroenterol [2014, 20: 9026-37](#).
4. Van der Windt DJ, et al. The effects of physical exercise on fatty liver disease. Gene Expr [2018, 18: 89-101](#).
5. Sanyal AJ, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Eng J Med [2010, 362: 1675-85](#).
6. Arnett DK, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol [2019, 74: e177-232](#).