



**aggiorna@fadoi**

Giuliano Pinna Marco Grandi

**L'OPINIONE DELL'ESPERTO**

10.12.2018

**Attualità in tema di NAFLD  
dalla definizione ai problemi aperti**

***Amedeo Lonardo, Simonetta Lugari***

UOC Medicina Metabolica  
Ospedale Civile di Baggiovara  
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena

Indirizzare la corrispondenza a:  
Amedeo Lonardo – Ospedale Civile – Via Giardini 1135 – Baggiovara (MO) 41125  
E-mail: [a.lonardo@libero.it](mailto:a.lonardo@libero.it); [a.lonardo@ausl.mo.it](mailto:a.lonardo@ausl.mo.it)

## 1. Introduzione

L'accumulo di substrati energetici, a differenza della loro carenza, non minaccia acutamente la sopravvivenza dell'organismo; ciò spiega perché l'evoluzione non l'abbia selezionato negativamente ed il mondo pulluli di soggetti obesi. Tuttavia, poiché nella filogenesi immunità e metabolismo coincidono negli stessi organi, il sovraccarico di energia stimola una reazione infiammatoria cronica sistemica subclinica su base metabolica (perciò definita "*metaflammation*"). Inoltre, poiché gli acidi grassi liberi sono tossici, essi vengono normalmente immagazzinati come trigliceridi inerti. L'unico tessuto preposto a tale funzione di deposito è il tessuto adiposo e l'accumulo di trigliceridi in sedi anatomiche diverse dal tessuto adiposo può innescare un danno tissutale e d'organo (*lipotossicità*). È per questa ragione che, benché a lungo considerata una variante parafisiologica, la presenza di grasso in oltre il 5% degli epatociti (steatosi) è da considerarsi una vera patologia.

Le cause di steatosi epatica secondaria possono essere molteplici e sono relativamente rare (Tabella 1). La NAFLD è la più frequente di tutte le forme di steatosi. Infatti la prevalenza della NAFLD nella popolazione generale europea e nordamericana, pari a circa 25%, è nettamente superiore alle altre più frequenti cause di steatosi (HCV ed alcol 2% ed 1 % rispettivamente) ed infinitamente più comune di altre cause di epatopatia, quali HBV, emocromatosi genetica, epatopatie autoimmuni, deficit di alfa1-antitripsina e morbo di Wilson (che variano da 3% a 1 su 30.000). Il risultato è che attualmente la NAFLD è la più comune causa di epatopatia cronica al mondo, rappresentando una delle principali indicazioni al trapianto epatico per insufficienza epatica terminale e carcinoma epatocellulare (HCC).

Abbreviazioni	
<b>GGT</b>	gamma-glutamyl-transpeptidasi
<b>GOT</b>	transaminasi glutammico-ossalacetico
<b>GPT</b>	transaminasi glutammico-piruvico
<b>HCC</b>	carcinoma epatocellulare
<b>HDL</b>	lipoproteine ad alta densità
<b>NAFLD</b>	nonalcoholic fatty liver disease
<b>NASH</b>	nonalcoholic steatohepatitis
<b>NFS</b>	NAFLD fibrosis score
<b>PCR</b>	proteina C reattiva
<b>SM</b>	sindrome metabolica
<b>VLDL</b>	lipoproteine a densità molto bassa

**Tabella 1. Principali cause di steatosi epatica**

<b>NUTRIZIONALI</b>	<b>FARMACI</b>	<b>METABOLICHE O GENETICHE</b>	<b>ALTRE</b>
Malnutrizione calorico-proteica	Glucocorticoidi	Lipodistrofia	MICI
Inedia	Estrogeni sintetici	Disbetalipoproteinemia	Diverticolosi del tenue con sovra crescita batterica
Nutrizione parenterale totale	Aspirina		Infezione da HIV
Dimagrimento rapido	Calcio-antagonisti	Malattia di Weber-Christina	Infezione da HCV
Chirurgia bariatrica	Amiodarone	Malattia di Wolman	Epatotossine ambientali
	Tamossifene	Accumulo di esteri di colesterolo	Fosforo
	Tetraciclina	Fegato grasso acuto della gravida	Petrochimici
	Metotrexato		Funghi tossici
	Perexilina maleato		Solventi organici
	Ac. valproico		Infezioni virali
	Cocaina		Bacillus Cereus
	Antivirali anti-HIV		Tossine

L'acronimo NAFLD, che sta per *nonalcoholic fatty liver disease*, è un termine onnicomprensivo che descrive tutto lo spettro istologico delle epatopatie alcol-correlate (steatosi, steatoepatite con o senza fibrosi, cirrosi ed epatocarcinoma), che tuttavia si manifesta, per definizione, nel soggetto che non beve quantità epatolesive di alcol ed in assenza di altre cause di epatopatia, tranne la presenza dei componenti della sindrome metabolica (SM). La SM è un cluster di patologie cardiometaboliche che includono:

- l'alterato *disposal* del glucosio (ridotta tolleranza glucidica/diabete tipo 2),
- la dislipidemia aterogena (ipertrigliceridemia, basso colesterolo HDL),
- l'obesità viscerale (che ne è spesso il *primum movens*) e
- l'ipertensione arteriosa.

Si definisce NAFLD primaria quella che è in stretta associazione con la SM ma la NAFLD può anche essere secondaria ad altre cause, quali ad esempio, l'ipotiroidismo. L'acronimo NASH indica invece la *nonalcoholic steatohepatitis*, locuzione formata da una doppia parola composta, coniata da un epatologo di origini tedesche, Ludwig, nel 1980.

Come discusso di seguito, la NAFLD ha raggiunto proporzioni epidemiche praticamente in tutto il mondo giustificando, anche in virtù delle sue manifestazioni e complicanze epatiche ed extraepatiche, la notevole curiosità dei ricercatori di base e clinici per questa patologia. Benché la diagnosi di NASH sia, per definizione, istologica, sono disponibili marcatori non invasivi che consentono un approccio diagnostico ed un follow-up incruento in una patologia che, al momento, è orfana di una specifica farmacoterapia efficace.

Scopo della presente rassegna è fornire al clinico internista una panoramica delle attualità sulla NAFLD nell'adulto. Le review elencate in bibliografia possono essere utili per un analitico approfondimento dei singoli capitoli trattati.

## 2. Fattori di rischio, epidemiologia e oneri sanitari

I principali fattori di rischio sia per l'insorgenza sia per la progressione della NAFLD sono l'età, il sesso, l'etnia ed i componenti della SM. Tra questi ultimi esercitano un ruolo preminente obesità, diabete ed alcuni tipi di dislipidemia. È importante ricordare che non necessariamente i vari componenti della SM sono presenti al momento dell'osservazione clinica del paziente con NAFLD. Questa, infatti, può predisporre alla futura insorgenza sia di diabete tipo 2 sia della SM nell'arco di pochi anni. È per tale motivo che l'adagio "*la NAFLD è la manifestazione epatica della SM*" è sia incompleta sia sbagliata in quanto non evidenzia il rapporto reciproco e bilaterale dell'associazione tra le due condizioni.

Un individuo su 4 della popolazione generale europea e nordamericana ha la NAFLD; in Africa la percentuale è inferiore, sia per ragioni genetiche che ambientali mentre la percentuale è superiore a quella europea in alcuni paesi asiatici e sud-americani. Uno su quattro dei soggetti con NAFLD, dunque fino al 5-6% della popolazione generale ha una NASH e l'1-2% della popolazione generale ha una NASH-cirrosi. Individui con NAFLD comportano una spesa sanitaria più elevata, soprattutto in virtù della precoce morbilità cardio-metabolica.

## 3. Patogenesi

Il grasso si accumula all'interno degli epatociti come conseguenza di un disequilibrio tra (aumentata) lipogenesi *de novo* o iperafflusso di trigliceridi al fegato da un lato e (ridotta) capacità di ossidare tali trigliceridi o esportarli nel torrente ematico attraverso la secrezione di VLDL dall'altro.

Come per tutte le malattie, la NAFLD deriva da una predisposizione genetica che viene slatentizzata da fattori ambientali. Si ritiene che questi ultimi, tra i quali figurano la sedentarietà, i disequilibri dietetici qualitativi e quantitativi (dieta ipercalorica, con eccesso di colesterolo, acidi grassi saturi, glucosio, fruttosio e povera di fattori antiossidanti, fibre) e le alterazioni del ritmo sonno-veglia, siano preminenti sui fattori genetici.

Di tutti i molteplici geni che svolgono un ruolo nella patogenesi della NASH, i due meglio studiati sono il gene *PNPLA3* ed il *TMSF6*. Entrambi presiedono al controllo del contenuto lipidico intraepatocitario attraverso la mobilizzazione dei trigliceridi dalle goccioline lipidiche e tramite la secrezione di VLDL, rispettivamente. Benché, in teoria, lo studio dei polimorfismi di *PNPLA3* (ad esempio I148M) potrebbe aiutare ad individuare i soggetti a maggior rischio di

NAFLD-HCC ed il *TMSF6* quelli a maggior rischio vascolare, al momento la valutazione della genetica della NAFLD non è disponibile, su tutto il territorio nazionale, al di fuori dei centri di ricerca. Altri geni connessi alla suscettibilità ed alla progressione della NAFLD sono *MBOAT7*, *GKR* ed *HSD17B13*.

I due fattori ambientali più rilevanti nella patogenesi della NAFLD sono il tessuto adiposo ed il microbiota intestinale. Il primo, quando infiammato, espanso e disfunzionale, rappresenta non solo il *reservoir* che fornisce la gran parte dei substrati energetici che alimentano la lipogenesi *de novo* intraepatocitaria ma fornisce anche un *milieu* di citochine pro-infiammatorie sistemiche. Il secondo, modificato per effetto della dieta, altera la permeabilità della barriera intestinale e così facendo riversa al livello epatico, tramite la via portale, substrati di derivazione batterica pro-infiammatori e pro-fibrogenici.

A livello cellulare il cardine patogenetico della NASH è rappresentato dalla triade di stress metabolico, stress ossidativo e stress del reticolo endoplasmatico. Tale triade è, a sua volta, innescata da vari fattori quali infiammazione ed insulino-resistenza. L'epatocita dispone di meccanismi atti a difendersi dallo stress cellulare ma il superamento di tali difese comporta la morte cellulare ed il rilascio di segnali che attivano i processi di flogosi, riparazione tissutale e fibrogenesi mediati da cellule immunitarie, cellule endoteliali sinusoidali, cellule stellate e cellule duttulari. Da un punto di vista patobiologico, la NASH è la sommatoria delle risposte al danno e del tentativo di riparazione tissutale innescato dalla lipotossicità. Questo spiega due caratteristiche clinicamente rilevanti della malattia: l'estrema variabilità del peso dei singoli determinanti patogenetici nel singolo individuo e il fatto che azioni terapeutiche volte a disinnescare i trigger metabolici che hanno determinato l'insorgenza della NASH (ad esempio con farmaci che riducono l'insulinoresistenza) non necessariamente sono, in teoria, altrettanto efficaci quanto altri farmaci che attenuano infiammazione e fibrogenesi.

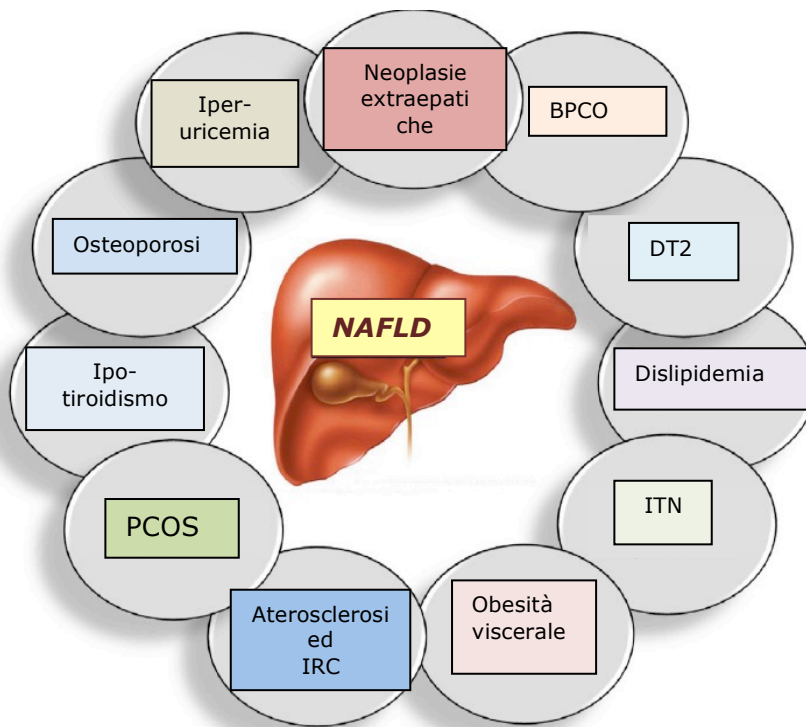
La sarcopenia (perdita di massa, forza e funzione muscolare generalizzata e progressiva) è un nuovo fattore di rischio per lo sviluppo di NAFLD. I meccanismi sottesi a tale associazione sono l'insulino resistenza (che induce accumulo di trigliceridi sia nel muscolo sia nel fegato) e l'infiammazione (che esacerba catabolismo proteico e deplezione muscolare). Il muscolo scheletrico può essere raffigurato come organo endocrino che secreta varie benefiche miokine.

Diversi regolatori trascrizionali ed enzimi chiave sono coinvolti nella patogenesi molecolare della NAFLD. Tra questi ricordiamo PPAR; SRBP-1c; LXR; l'acil-CoA carbossilasi e l'asse FXR-FGF19. Essi possono essere bersaglio di specifici farmaci ad attività antilipogenica ed insulinosensibilizzante. Inoltre sta emergendo anche un potenziale ruolo dei recettori per le chemochine CC2 e CC5 (CCR2 e CCR5) nella patogenesi dell'infiammazione e fibrosi epatica, attraverso l'attivazione dei macrofagi pro-infiammatori e delle cellule stellate in seguito al danno epatocitario.

#### 4. Manifestazioni ed associazioni cliniche

La NAFLD è una malattia sistemica, che intreccia una relazione, spesso bidirezionale, con patologie endocrino-cardio-metaboliche quali diabete tipo 2, ipotiroidismo, sindrome dell'ovaio policistico, ipopituitarismo, iperuricemia, dislipidemia ed ipertensione arteriosa. Accanto a queste, vanno delineandosi interessanti rapporti della NAFLD con la broncopneumopatia cronica ostruttiva, l'osteoporosi, ed alcuni tipi di tumore extraepatico (Figura 1).

**Figura 1 – NAFLD come malattia sistemica**



**Legenda alla Figura 1**

L'illustrazione schematica delle principali malattie che sono associate alla NAFLD in modo non fortuito, ma su base statistica e patogenetica, rende visivamente il concetto del carattere sistemico di questa epatopatia. Abbreviazioni usate: BPCO = broncopneumopatia cronica ostruttiva; DT2 = diabete tipo 2; IRC = insufficienza renale cronica; ITN = ipertensione arteriosa; PCOS = sindrome dell'ovaio policistico.

**5. Storia naturale**

Sviluppo e progressione di lesioni epatiche devono schematicamente essere distinte da manifestazioni/complicanze extraepatiche.

La fibrosi epatica (avanzata) e la cirrosi sono i principali *drivers* della storia naturale epato-correlata e, possibilmente di quella extraepatica.

La prima vede l'istogenesi steatosi semplice → NASH → fibrosi-cirrosi → HCC.

A questo schema generale fanno eccezione quei casi che sviluppano HCC su fegato non-cirrotico o pre-cirrotico, evenienza più frequente nella NASH che in altre epatopatie (ad esempio virali o alcoliche). Tale possibilità, unitamente alla mancanza di accertate strategie di sorveglianza nella NAFLD, fa in modo che spesso il NAFLD-HCC sia diagnosticato tardivamente in una fase troppo avanzata per poter eseguire terapie radicali e questo comporta ovviamente una prognosi peggiore. È utile sottolineare che sesso maschile, età avanzata, consumo di alcol e fumo di tabacco sono altrettanti fattori di rischio di NAFLD-HCC.

Per quanto attiene alla storia naturale extraepatica, va sottolineato che la prima causa di morte nella NAFLD è quella cardiovascolare, seguita da quella per neoplasie. Le cause di morte epato-correlate sono invece solo al terzo posto.

Uno studio recente chiarisce che la storia naturale è dettata dalla gravità della fibrosi in quanto i pazienti con NAFLD-cirrosi sono esposti prevalentemente ad eventi epato-correlati mentre quelli con fibrosi a ponte vanno incontro a neoplasie extraepatiche ed eventi vascolari.

## 6. Diagnosi

Contro l'opportunità di uno screening condotto su popolazione generale depongono l'elevata prevalenza della malattia, nonché l'esiguità e la scarsa efficacia dei provvedimenti terapeutici farmacologici. Meno controverso pare l'intervento su specifiche categorie di individui ad alto rischio (ad esempio i diabetici e gli obesi).

Di regola il paziente con NAFLD è asintomatico e giunge all'attenzione del clinico per il riscontro ecografico occasionale di steatosi si e/o per una modica alterazione del profilo laboratoristico epatobiliare (GPT>GOT; incremento di GGT).

Un paziente con queste caratteristiche deve essere sottoposto ad accurata anamnesi (per evidenziare i fattori di rischio cardio-metabolici e di stile di vita); esame obiettivo generale; ed esami di laboratorio volti ad escludere altre cause di epatopatia e dunque epatopatia alcolica o una NAFLD secondaria che riconosca una specifica terapia (Tabella 2).

**Tabella 2 – Anamnesi, esame obiettivo, profilo di laboratorio nel sospetto di NAFLD**

<b>ANAMNESI</b>	<b>ESAME OBIETTIVO</b>	<b>LABORATORIO</b>
Familiarità per NAFLD, SM, cirrosi epatica ed eventi cardiovascolari	Peso, altezza	Emocromo, PT, PTT, bilirubina, ALT, AST, GGT, ALP, proteine totali ed elettroforesi delle sieroproteine
Dieta	BMI	Colesterolemia totale e frazionata; TG
Consumo d'alcol	Circonferenza vita	Insulinemia, glicemia
Attività fisica	Pressione arteriosa	HBsAg; HCV-Ab
Variazioni ponderali	Palpazione tiroidea	ANA, ASMA, LKM I e II; p-ANCA; c-ANCA; anti transglutaminasi, IgA, IgG, IgM
Farmaci	Irsutismo	Assetto marziale
Esposizione ad agenti chimici e tossine	Segni cutanei di cirrosi	Alfa1antitripsina
Alterazioni mestruali	Splenomegalia	Rame, ceruloplasmina
Menopausa	Edemi	TSH

Abbreviazioni usate: BMI = body mass index; TG = trigliceridi

Contestualmente è utile eseguire uno studio non invasivo mediante la tecnica dell'elastografia epatica, con riserva per eventuale biopsia epatica qualora fossero ripetutamente riscontrati valori compatibili con fibrosi avanzata o cirrosi.

Nei casi con elastografia normale o poco alterata è bene integrare il processo diagnostico con la terapia dei fattori predisponenti e rivalutare il paziente, controllando i parametri alterati alla baseline dopo 6-12 mesi di tale trattamento.

Lo standard di riferimento nella diagnosi di NASH è la biopsia epatica. Tuttavia, trattandosi di una procedura invasiva, essa è utilizzata con crescente parsimonia in questa specifica indicazione. Inoltre accuratezza e sicurezza della biopsia epatica nella diagnosi di NASH non sono assolute a causa di potenziali complicanze, errori di campionamento ed incompleto accordo intra- ed inter-osservatore. L'abilità del clinico consiste pertanto nel selezionare attentamente i pazienti da sottoporre alla biopsia. Le tre lesioni elementari, sulla base delle quali i vari *scoring systems* fondano la diagnosi di NASH, sono la steatosi, le alterazioni necro-infiammatorie e la fibrosi. Varie tecniche diagnostiche laboratoristiche (tecniche chimiche o "bagnate") e strumentali (tecniche fisiche o "asciutte") sono disponibili a tale fine. Tra di esse

le più importanti sono quelle capaci di predire la fibrosi visto che essa è la lesione istologica che meglio detta la prognosi della malattia epatica ed extraepatica.

Tra i biomarcatori di fibrosi i più accurati nella NAFLD sono il NAFLD Fibrosis Score (NFS) ed il FIB4. Il primo tiene conto di età, BMI, diabete, AST/ALT, piastrine ed albumina; il secondo di età, transaminasi e piastrine. Entrambi possono essere agevolmente calcolati online (<http://www.nafldscore.com/> <https://gps.camdenccg.nhs.uk/fib-4-calculator> ) sia per decidere quando il Medico di Medicina Generale deve riferire il paziente allo Specialista sia per valutare nel tempo, in modo non-invasivo, l'efficacia del trattamento condotto.

Tra le tecniche di imaging che possono individuare steatosi e fibrosi annoveriamo sia procedure basate sull'ecografia, più economiche e diffuse, sia tecniche basate sulla risonanza magnetica, che richiedono più tempo e risorse. Tra le prime ricordiamo la vibration controlled transient elastography (VCTE; FibroScan®) che consente di valutare la stiffness, cioè la rigidità del fegato. VCTE predice accuratamente la fibrosi avanzata e consente di ridurre il numero dei candidati da sottoporre all'epatobiopsia. Inoltre essa consente, attraverso il CAP (Controlled Attenuation Parameter), di stimare contestualmente anche il grado di steatosi. L'uso di sonde dedicate (XL) consente l'applicazione di queste tecniche anche all'obeso, seppur con una minore affidabilità. In confronto alle tecniche basate sull'ecografia, le tecniche che si fondano sulla Risonanza Magnetica, l'elastography (MRE) e proton density fat fraction (MRI-PDFF), sono generalmente più accurate nella diagnosi di fibrosi e steatosi anche nel grande obeso ma sono più costose e non disponibili ubiquitariamente.

## 7. Terapia

La strategia terapeutica si articola in tre tappe, che dovrebbero sempre essere proposte nell'ordine: modifiche nello stile di vita; farmacoterapia; chirurgia metabolica.

### 7.1. Modifiche nello stile di vita

La modifica dello stile di vita, sia in termini di regime alimentare sia di movimento, rappresenta il caposaldo della terapia nella NAFLD ed al momento è il trattamento disponibile più efficace (tabella 3). Infatti, soprattutto nei soggetti sovrappeso/obesi con NASH, un calo ponderale pari a circa il 7-10% può determinare un miglioramento istologico ed in alcuni casi anche la completa regressione della NASH.

#### DIETA

La restrizione calorica è la cosa più importante. Dati molto approfonditi sotto il profilo fisiopatologico dimostrano che la riduzione dei carboidrati è particolarmente benefica su vari aspetti della patogenesi della NAFLD, quali la lipogenesi *de novo* ed il microbiota. Tali dati contrastano con altri, di impronta più clinica, che sconfessano un maggior beneficio apportato, a parità di calorie, da diete povere in carboidrati.

#### ATTIVITÀ FISICA

L'esercizio fisico si associa ad una riduzione della steatosi indipendentemente dall'intensità dello stesso e dalla perdita di peso corporeo. Perciò l'esercizio fisico deve essere raccomandato routinariamente con l'intento di ridurre gli enzimi epatici e migliorare l'insulinoresistenza. Dose ed intensità dell'esercizio fisico di tipo aerobico sembrano irrilevanti nel ridurre la steatosi, come se l'esercizio, di per sé, avesse un'importanza terapeutica contrastando i danni metabolici della sedentarietà.

**Tabella 3 – Modifiche dello stile di vita**

<b>PESO CORPOREO</b>	Perdere 7% del peso (se sovrappeso/obesi)
<b>FRUTTOSIO</b>	Limitare il consumo di bevande dolcificate con fruttosio
<b>ALCOL</b>	Limitare il consumo giornaliero di alcol ( $\leq 1$ drink per le donne e $\leq 2$ drink per gli uomini)
<b>CAFFE'</b>	Bere 2 o più tazze di caffècaffeinato al giorno (in coloro che lo bevono)
<b>FUMO</b>	Smettere di fumare
<b>ATTIVITA' FISICA</b>	Attività fisica di qualsiasi intensità è preferibile alla sedentarietà

## 7.2. Farmacoterapia

Benché anche la semplice steatosi si associ ad aumentato rischio cardio-metabolico, solo la NASH documentata istologicamente è candidata alla terapia con farmaci. Al 2018 nessun trattamento è approvato contro la NASH.

Nella valutazione dei nuovi farmaci occorre non trascurare l'effetto, nel gruppo assegnato al placebo, di modiche comportamentali e dello stile di vita durante il trial clinico che si traducono in una regressione "spontanea" di NASH e della quota di fibrosi epatica ad essa associata. Lo stadio di fibrosi è il miglior predittore di mortalità ed è pertanto il miglior surrogato di outcome clinicamente rilevanti nella NASH.

Sono solo tre i farmaci che hanno una dimostrata efficacia sull'istologia della NASH (Tabella 4). Di questi, non sono stati valutati gli effetti della Vitamina E e del pioglitazone sulla mortalità per tutte le cause e sulla mortalità epato-correlata.

### Pioglitazone

Appartiene alla classe dei glitazonici, che up-regolano l'adiponectina, adipokina con proprietà anti-steatosiche ed insulino-sensibilizzanti. Questi farmaci "restituiscono il grasso dove appartiene" promuovendo la sua redistribuzione da sedi ectopiche (tra le quali il fegato) alla sede fisiologica (il tessuto adiposo). I benefici del pioglitazone si perdono alla sua sospensione: la NASH recidiva e gli enzimi epatici reincrementano.

### Vitamina E

Questo anti-ossidante previene il danno epatico bloccando l'apoptosi intrinseca ed antagonizzando lo stress ossidativo. Il suo impiego a lungo termine può aumentare l'incidenza di ictus emorragico e cancro prostatico.

### Liraglutide

Il GLP-1 è un ormone intestinale secreto dalle cellule L del piccolo intestino e del colon prossimale, che stimola la secrezione di insulina da parte delle beta-cellule, riduce la produzione di glucosio endogeno, aumenta la sazietà ritardando lo svuotamento gastrico ed è cardioprotettivo. Il GLP-1 ha un'emivita  $< 2$  minuti mentre il suo analogo sintetico, Liraglutide, può essere somministrato in una singola iniezione sottocutanea giornaliera. Gli effetti collaterali sono minimi.



## Statine

Sono sicure in soggetti con NAFLD e, oltre ad una benefica azione sulla dislipidemia, riducono il rischio di HCC.

**Tabella 4 – Terapia farmacologica della NASH**

FARMACO	BERSAGLIO TERAPEUTICO			INDICATO PER	DOSE/ Die	EFFETTI COLLATERALI	EFFETTO SUL PESO CORPOREO
	Stress metabolico	Infiammazione	Fibrosi				
<b>Pioglitazone</b>	Sì	Sì	Sì	DT2 e GNT	30-45 mg	Incremento ponderale, fratture ossee, scompenso cardiaco	↑
<b>Vitamina E</b>	Sì	Sì	No	GNT	800 IU	Aumentato rischio di ictus emorragico e cancro della prostata	↔
<b>Liraglutide</b>	Sì	Sì	Sì	DT2 e GNT	1,8 mg s.c.	Sintomi GI	↓

Lista delle abbreviazioni usate: DT2 = diabete tipo 2; GI = gastrointestinali; GNT = gluconormotolleranti

## TERAPIE EMERGENTI

### Acido Obeticolico (OCA)

Agonista di FXR ed approvato per l'uso nella colangite biliare primitiva, in un trial di fase 2 ha mostrato di migliorare la NASH senza peggiorare la fibrosi. OCA può peggiorare la dislipidemia della NASH e richiedere, ove indicato, l'uso congiunto di statine. Un altro effetto collaterale è il prurito.

### Elafibranor

Duplici agonista PPAR $\alpha/\delta$ , si è rivelato superiore al placebo in un trial di fase 2b nell'indurre la remissione della NASH senza peggiorare la fibrosi. Elafibranor migliora il profilo cardiometabolico ed è ben tollerato ma può indurre un aumento della creatinina che è reversibile alla sospensione del trattamento

### Selonsertib

Inibitore dell'apoptosi, è capace di ridurre infiammazione e fibrosi in modelli animali di NASH. In uno studio di fase 2 Selonsertib ha mostrato miglioramenti istologici significativi.

### Cenicriviroc

Bloccante del recettore della chemochina CCR2/CCR5, in un trial di fase 2b si è rivelato in grado di migliorare la fibrosi senza peggiorare la NASH. Incoraggiante il profilo di sicurezza (astenia e diarrea).

### NGM282

Il Fibroblast Growth Factor (FGF)19 è un ormone gastrointestinale che regola l'omeostasi di acidi biliari, carboidrati ed energia. Le concentrazioni ematiche di FGF19 sono ridotte nel paziente con NASH suggerendo l'opportunità di una somministrazione di FGF19 esogena, che è però preclusa dall'azione tumorigena di questo ormone. NGM282 è una proteina ricombinante

che differisce dall'FGF wild type nella porzione N-terminale che è coinvolta nell'attivazione di STAT3, una via di trasmissione del segnale essenziale per l'epatocarcinogenesi mediata da FGF-19. Un trial di fase 2 ha mostrato che NGM282 produce una rapida e significativa azione antisteatosica valutata mediante RM con un accettabile profilo di sicurezza in pazienti con NASH. Sono pertanto necessari dati sulla sua capacità di risolvere la NASH e migliorare la fibrosi.

### **GS-0976**

La lipogenesi de novo è significativamente aumentata nei pazienti con NASH ed è un processo in cui sono coinvolti numerosi enzimi tra cui l'enzima acetil-CoA-carbossilasi (presente in due forme, ACC1 e ACC2) che regola la conversione di acetil-CoA a malonil-CoA. GS-0976, farmaco in fase di studio e con un buon profilo di sicurezza, è un inibitore di ACC1 e ACC2. In un recente trial di fase 2, GS-0976 si è dimostrato in grado di ridurre la steatosi (valutata mediante RM), i livelli di alcuni marcatori sierici di fibrosi e delle transaminasi. Gli effetti antifibrotici di questo inibitore sono invece stati osservati, al momento, solo nei modelli preclinici.

## **7.3. Chirurgia bariatrica**

Analogamente a quanto detto per i farmaci, anche la chirurgia bariatrica non è un'indicazione terapeutica approvata per la NASH. Ciò nonostante, il massiccio calo ponderale, che sappiamo essere la principale strategia terapeutica, ottenuto dopo questo tipo di interventi è efficace nel ridurre tutte le componenti istologiche della NASH. Pertanto la chirurgia bariatrica rappresenta il trattamento più efficace, e potenzialmente permanente, della NAFLD/NASH nel paziente con obesità morbigena. Diversi studi, tra cui alcuni anche prospettici e con dati istologici, hanno dimostrato una riduzione della steatosi e del grado di infiammazione e fibrosi fino alla possibile regressione della NASH in una buona percentuale di soggetti sottoposti a chirurgia bariatrica. Tra i meccanismi che sembrano essere coinvolti sono stati individuati il miglioramento dell'insulino-resistenza (fino alla remissione del diabete qualora presente), il miglioramento dello stato pro-infiammatorio (con riduzione dei livelli di TNF $\alpha$ , IL-6, PCR), e l'aumento dei livelli di adiponectina, citochina anti-infiammatoria ed insulinosensibilizzante. Gli interventi chirurgici disponibili sono il bendaggio gastrico, la gastrectomia verticale parziale (*sleeve gastrectomy*), il bypass gastrico alla Roux, quest'ultimo più studiato ed applicato. Tuttavia non vi sono dati univoci relativi alla maggiore efficacia di un intervento rispetto ad un altro.

In conclusione, nonostante la presenza di NASH non sembri associarsi in modo chiaro ad un aumentato rischio di complicanze post-chirurgiche e i dati di efficacia sembrano incoraggianti, l'assenza di studi clinici randomizzati, prospettici e con lungo follow-up non permette di trarre conclusioni certe riguardo all'utilizzo della chirurgia bariatrica nella NAFLD in quanto tale. Resta invece opportuno proporla in soggetti con obesità morbigena severa o, anche di gradi minori in soggetti con complicanze della malattia.

## **8. Problemi aperti**

Benché negli ultimi lustri siano stati effettuati, notevoli progressi nella comprensione della NAFLD, rimangono alcune aree grigie relativamente alla storia naturale, ai moventi patogenetici, ai marcatori predittivi ed ai modelli in vitro ed in vivo che ricapitolino i caratteri della malattia e assistano nello sperimentare terapie innovative. Non sappiamo se tutte le NASH siano esordite come semplice steatosi o se almeno alcune NASH insorgano già come tali. Perché alcuni soggetti progrediscono rapidamente e come possiamo individuare, in ambito clinico, questi soggetti con patologia evolutiva resta una domanda chiave e priva di risposta. Ci sfugge anche il perché della marcata eterogeneità clinica nelle manifestazioni ed associazioni della NAFLD; quali siano esattamente le specie lipotossiche e se la loro individuazione debba essere ricercata su sangue o tessuto nella pratica clinica e nella ricerca; quale sia il contributo relativo, nel singolo individuo, dei vari meccanismi patogenetici finora individuati e perciò il potenziale bersaglio terapeutico più appropriato in ciascun paziente. Infine, occorre meglio esplorare il ruolo della "chirurgia metabolica" nel trattamento della NASH.

## 9. Conclusioni

La NAFLD contiene al suo interno diverse peculiarità e contraddizioni. È definita per quello che NON è (non-alcolica) invece che sulla base di un marcatore positivo (ad esempio steatosi/steatoepatite metabolica). Le manifestazioni cliniche sono proteiformi e la storia naturale poco caratterizzata. È diagnosticata su base istologica ma un approccio epato-bioptico è ovviamente improponibile in un quarto della popolazione mondiale. Tanto più che per la NASH non esiste, ad oggi, una specifica farmacoterapia efficace. Esistono dei biomarcatori non-invasivi ma non vi è ancora il consenso sul loro impiego a tappeto in popolazioni ad alto rischio. Non conosciamo il ruolo relativo, in ciascun paziente, dei diversi meccanismi patogenetici e questo implica la nostra incapacità, ad oggi, di individualizzare la terapia. La NAFLD è patologia sistemica, ma può spesso afferire o essere primitivamente indirizzata ad uno specialista d'organo invece che all'internista. Infine non disponiamo di adeguati protocolli per la diagnosi precoce di NAFLD-HCC.

Queste peculiarità e contraddizioni, nel loro complesso, stanno ad indicare la necessità di eseguire ulteriori studi per migliorare l'efficacia dell'intervento assistenziale sotto il profilo dello screening, del *referral* e del razionale processo diagnostico-terapeutico.

## 10. Bibliografia

1. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*. 2017;66:1138-1153.
2. Ahn J, Jun DW, Lee HY, Moon JH. Critical appraisal for low-carbohydrate diet in nonalcoholic fatty liver disease: Review and meta-analyses. *Clin Nutr*. 2018. pii: S0261-5614(18)32460-9.
3. Bhanji RA, Narayanan P, Allen AM, *et al*. Sarcopenia in hiding: The risk and consequence of underestimating muscle dysfunction in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2017;66:2055-2065.
4. Bellentani S, Tiribelli C. Is it time to change NAFLD and NASH nomenclature? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:547-548.
5. Byrne CD, Patel J, Scorletti E, Targher G. Tests for diagnosing and monitoring non-alcoholic fatty liver disease in adults. *BMJ*. 2018 Jul 12;362:k2734.
6. Diehl AM, Day C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2017;377:2063-2072.
7. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med*. 2018;24:908-922.
8. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*. 2017;542:177-185.
9. Italian Association for the Study of the Liver (AISF). AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Updates and future directions. *Dig Liver Dis*. 2017;49:471-483.
10. Lonardo A, Nascimbeni F, Mantovani A, Targher G. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: Cause or consequence? *J Hepatol*. 2018;68:335-352.

11. Lonardo A, Nascimbeni F, Maurantonio M, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease: Evolving paradigms. *World J Gastroenterol.* 2017;23:6571-6592.
12. Lonardo A, Marrazzo A, Baldelli E, Nascimbeni F. Noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease, is the more expensive the better ? *AME Med J* 2017;2:171-4.
13. Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, *et al.* 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;42:272-82.
14. Non-alcoholic Fatty Liver Disease Study Group, Lonardo A, Bellentani S, Argo CK, *et al.* Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. *Dig Liver Dis.* 2015;47:997-1006.
15. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, *et al.* Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology.* 2016;63:827-38.
16. Stefan N, Häring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018. pii: S2213-8587(18)30154-2.
17. Targher G, Lonardo A, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14:99-114.
18. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, *et al.* Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-Specific Mortality in Patients With Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multi-National Cohort Study. *Gastroenterology.* 2018;155:443-457.e17.
19. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, *et al.* Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64:73-84.
20. Younossi ZM, Loomba R, Rinella ME, *et al.* Current and future therapeutic regimens for nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2018;68:361-371.