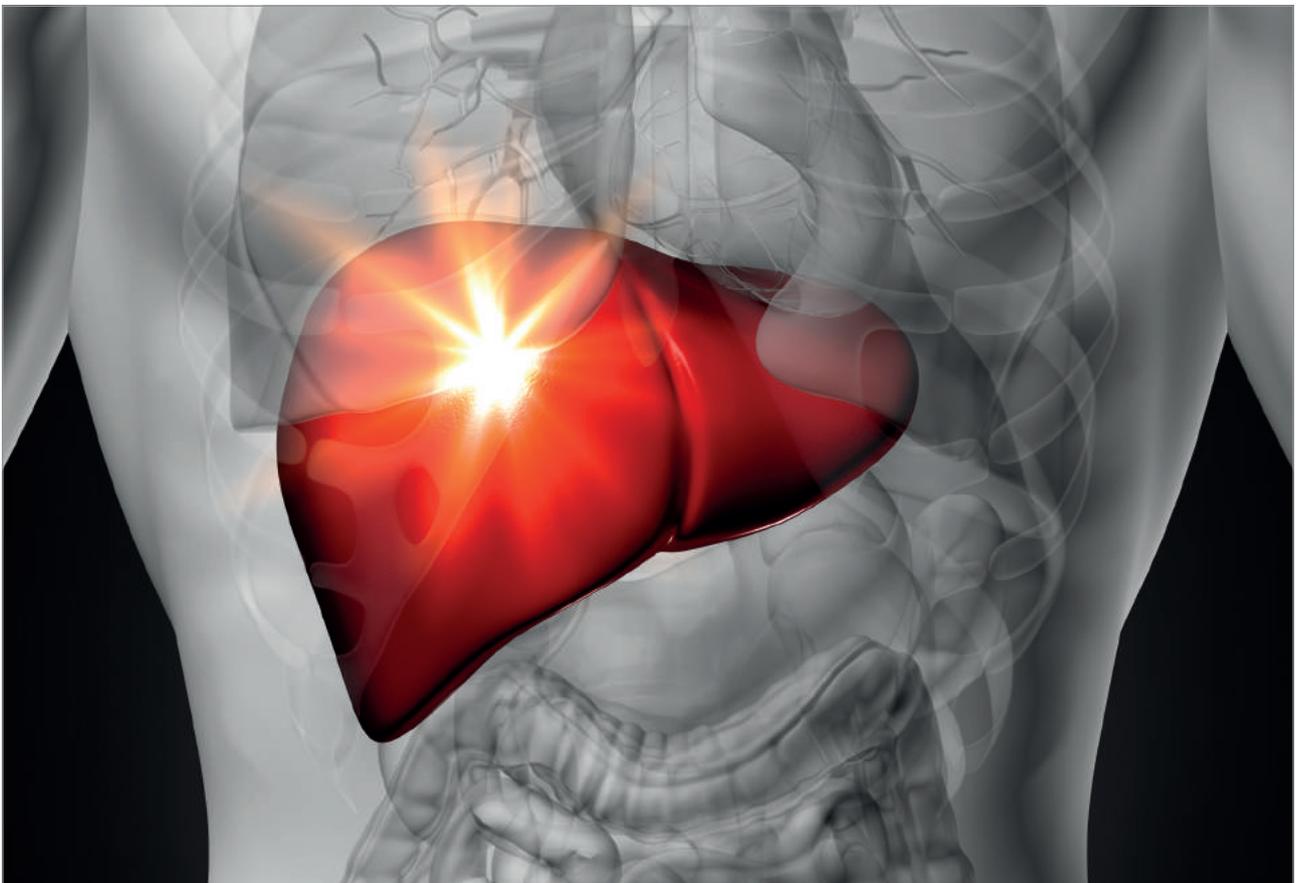


# E

EPATOLOGIA

## Troppi fegati grassi: guai in arrivo

*Vincenzo Russo - Specialista in Medicina Interna e Malattie Infettive - Consulente Gruppo Bios SpA  
Ala Hamdan - Medico Chirurgo*



Nella classica ecotomografia del fegato, quella fatta di routine per un check-up e se c'è qualche doloretto al fianco dx, non è infrequente il riscontro di una steatosi epatica, spesso lieve, talora moderata, non di rado medio-grave. Il significato di questo “segnale” non è però adeguatamente considerato e può essere in qualche modo sottovalutato se il paziente non viene informato con chiarezza.

Cosa è dunque la steatosi epatica? È il “fegato grasso”, dovuto a diversi fattori, che può comportare vari danni cellulari fino alla necrosi e fibrosi. Il fegato (gli inglesi lo chiamano non a caso... *liver*) è un organo fondamentale nel metabolismo dei lipidi ed è responsabile per l'inattivazione di numerose sostanze tossiche. La presenza di una modesta concentrazione di grasso può essere del tutto fisiologica, ma se viene superata la soglia del 5-10% la condizione può diventare patologica. Anche se non esistono dati assoluti si considera che la steatosi riguardi oltre il 30% della popolazione nel mondo occidentale e in modo preoccupante nei bambini e adolescenti. Tuttavia i valori salgono di molto quando prendiamo in esame i soggetti obesi e/o diabetici.

In generale le varie forme di steatosi epatica possono essere distinte in base alla causa:

- 1) aumentato apporto di grassi e scarsa attività fisica;
- 2) assunzione di alcol;
- 3) incremento della produzione endogena.

Di particolare interesse è la “steatosi epatica non-alcolica” (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) che è la più comune forma di malattia epatica cronica sia nei bambini che negli adulti dei paesi occidentali <sup>[1]</sup>. La NAFLD include una serie di alterazioni epatiche che vanno dalla semplice steatosi, alla steatoepatite non-alcolica (NASH), alla cirrosi e all'epatocarcinoma (HCC), senza che sia correlabile al consumo cronico di alcool. Per definizione il quadro è caratterizzato da accumulo di grassi superiore al 5% nelle cellule epatiche in assenza di assunzione di alcol o di altre cause di malattie epatiche, quali l'epatite autoimmune, da farmaci o di natura virale <sup>[2]</sup>. La NAFLD è associata a obesità viscerale, insulino-resistenza (IR), ipertensione e disli-

pidemia. Si può considerare la “manifestazione” epatica della nota sindrome metabolica<sup>[3]</sup>. Numerosi studi hanno evidenziato che la prevalenza della sindrome metabolica e della condizione di pre-diabete aumentano quando cresce la quantità di grasso accumulatasi nel fegato. Altre osservazioni hanno evidenziato associazione tra NAFLD e aterosclerosi subclinica e alterazioni cardiache <sup>[4-5]</sup>. Inoltre diversi studi suggeriscono che la NAFLD è associata ad un aumentato rischio di malattia renale cronica, definita in base al valore della filtrazione glomerulare renale e/o l'microalbuminuria e/o evidente proteinuria <sup>[7-9]</sup>.

Sotto il profilo epidemiologico La NAFLD rappresenta ai nostri giorni la principale causa di malattia epatica cronica nel mondo occidentale tra gli adulti e, in modo sempre più rilevante anche in bambini e adolescenti. Nella popolazione adulta, i dati più aggiornati, stimano una prevalenza globale di NAFLD del 25%, con una variabilità marcata in base a età, sesso, regione di provenienza e, nell'ambito della medesima area geografica, etnia di appartenenza. Tra gli individui con NAFLD, la prevalenza globale di NASH, diagnosticata mediante biopsia epatica, varia invece tra il 20 e 50%, con maggiori frequenza e severità negli uomini rispetto alle donne, sebbene il ruolo protettivo del sesso femminile si riduca in fase post-menopausale.

Lo studio National Health and Examination Survey su adolescenti americani tra 12 e 19 anni, nel periodo 2007-2010, ha evidenziato una prevalenza di NAFLD pari al 6,9%, valore tre volte più alto rispetto a quello riferito al precedente periodo 1988-1994. In un altro studio noto come CATCH (Child and Adolescent Trial of Cardiovascular Health) in soggetti delle scuole superiori, la prevalenza di NAFLD, identificata mediante l'aumento degli enzimi di funzionalità epatica in particolare la alaninoamminotransferasi >40 U/L, ammonta al 36% nei soggetti ispanici, 22% nei caucasici e 14% negli afro-americani. In Italia le cose non vanno meglio e dati preoccupanti sono osservati anche nella popolazione pediatrica nella quale obesità e sindrome metabolica sono in progressivo aumento e la presenza di steatosi epatica interessa il 10 - 20% della popolazione infantile.

## **NAFLD nel tempo.**

L'evoluzione della NAFLD correla direttamente con il dato istologico del danno cellulare e con la possibile evoluzione fino alla cirrosi epatica e all'epatocarcinoma. Una steatosi di lieve entità in genere rimane stabile nel corso del tempo e mantiene una condizione fisiologicamente efficace. Tuttavia non dobbiamo dimenticare il possibile decorso così inteso: NAFLD → NASH → fibrosi/cirrosi → morte.

Se è vero che la progressione della steatosi epatica comporta a 20 anni una correlazione con la mortalità dell' 1%, non dobbiamo dimenticare che la prevalenza della steatosi nella popolazione è molto alta e quindi il rischio è "numericamente" non banale. Una volta evoluta in NASH, lo sviluppo della fibrosi arriva anche al 50% dei casi, della cirrosi al 15% e attorno al 3% nell'insufficienza epatica grave/terminale.

Nonostante strettamente correlata all'obesità e all'insulino resistenza, la NAFLD può svilupparsi anche in soggetti normopeso e con livelli normali di glicemia e lipidemia, a dimostrazione del ruolo svolto da fattori genetici e/o ambientali. Tra i fattori di rischio di maggiore rilievo vanno sicuramente considerati l'alimentazione non corretta e la scarsa attività fisica. L'alto consumo di grassi saturi e colesterolo inoltre, così come il basso consumo di acidi grassi polinsaturi, sono correlate allo sviluppo di NAFLD.

## **Patogenesi**

La patogenesi della NAFLD non è completamente conosciuta. Si ritiene che l'insulino-resistenza svolga un ruolo chiave portando alla steatosi epatica da una parte e dall'altra facilitando la progressione in NASH. Altre ipotesi considerano valida la teoria dei "due colpi". Secondo questa teoria accanto alla degenerazione grassa del fegato (primo colpo) deve associarsi un ulteriore insulto "ossidativo", con attivazione della cascata infiammatoria e l'instaurarsi di un'alterazione mitocondriale (il vero secondo colpo): così una condizione di steatosi evolve in NASH e successivamente in fibrosi. Sembra tuttavia più accettata una patogenesi che tiene conto di diversi fattori (genetici, alimentari, obesità, diabete).

Non ultimo, secondo approcci più recenti, le caratteristiche del microbiota intestinale. Si ritiene, in particolare, che i primi eventi di NAFLD siano dipendenti dall'obesità e dalla resistenza insulinica che si manifesta nel tessuto adiposo. Quest'ultimo si comporta come organo endocrino attivo ed elabora adipocitochine. Le adipocitochine regolano la sensibilità insulinica e alcune, come TNF $\alpha$  e IL-6, inducono insulino resistenza. Di converso, per esempio, l'adiponectina (adipocitochina inibente la IR) è diminuita nei soggetti affetti da NAFLD. Un'altra adipocitochina in grado di controllare e prevenire la steatosi epatica è la ben nota leptina, che si lega ai recettori ipotalamici favorendo effetti termogenici e anoressizzanti.

La leptina inoltre previene l'accumulo lipidico nei tessuti non adiposi quali miocardio, muscolo scheletrico, fegato e pancreas attraverso la modulazione della  $\beta$ -ossidazione<sup>[5]</sup>.

All'insulino resistenza si associano varie alterazioni del metabolismo lipidico, con stimolo alla lipolisi, inibizione dell'esterificazione degli acidi grassi liberi (FFA). L'aumento della concentrazione sierica di FFA favorisce la captazione epatica e il fegato li utilizza per la sintesi di trigliceridi. L'iperaccumulo di trigliceridi nel fegato è secondario all'aumentato afflusso di FFA e all'iper-espressione di fattori di trascrizione lipogenici.

Come si è premesso un altro non trascurabile meccanismo in NAFLD è rappresentato da modificazioni del microbiota intestinale. Un'alimentazione ricca di fruttosio e di acidi grassi insaturi facilita l'accumulo di grasso epatico e induce alterazioni nel microbiota intestinale, con induzione di meccanismi infiammatori.

## **Clinica**

La NAFLD colpisce in Italia tra il 10 - 25% della popolazione in età compresa tra 18 e 75 anni. Essendo in aumento statistico obesità, diabete e sindrome metabolica è facile prevedere che nel corso dei prossimi anni si assista a una crescita di casi di NAFLD. La presenza di NAFLD/NASH aumenta il rischio di mortalità sia per cause epatiche che per malattie

cardiovascolari. I fattori di rischio sono noti: **sovrappeso** (INDICE DI MASSA CORPOREA o BMI >25 Kg/m<sup>2</sup>); - **adiposità viscerale** aumentata (circonferenza vita M >94 cm, F >80 cm); - **ipertensione arteriosa** (P.A. >135/85mmHg); - **ipertrigliceridemia** (Trigliceridi ≥150 mg/dL); - ipercolesterolemia tot aumentata e **HDL diminuito** (HDL ≤40 mg/dL); - **iperferritinemia** (>350 mg/L); - familiarità di primo grado per sindrome metabolica, obesità e/o diabete.

Sotto il profilo clinico molti pazienti affetti da NAFLD non lamentano generalmente alcuna sintomatologia. Se presenti, i sintomi sono aspecifici e variabili. I più comuni sono astenia, malessere, sensazione di peso a livello dell'ipocondrio destro per la distensione della capsula epatica, dispepsia, nausea e difficoltà di concentrazione<sup>[6]</sup>.

L'aumento del volume epatico è l'unico reperto obiettivo (variabile tra il 25% e il 75% dei pazienti), tra l'altro non sempre apprezzabile a causa dell'obesità addominale. In ambito pediatrico se un bambino sovrappeso o obeso ha una età superiore a 10 anni, presenta una circonferenza vita al di sopra del 94° percentile, manifesta in concomitanza altri fattori di rischio metabolici e ha una storia familiare di NAFLD, dovrebbe far nascere il sospetto clinico di NAFLD. In alcuni casi determina un aumento delle transaminasi (con ALT maggiore di AST) e delle gammaGT, un aumento dei trigliceridi e del colesterolo; talvolta anche iperglicemia o diabete conclamato.

Un esame semplice e informativo, soprattutto se in mani esperte, è l'ecografia del fegato. L'indagine descrive bene l'accumulo di grasso nel fegato. L'ecografia è il test di screening più comunemente usato per la diagnosi di fegato grasso. Tuttavia la sensibilità dell'esame è limitata dall'incapacità di rilevare l'infiltrazione di grasso quando minore del 33%. Anche la specificità è modesta, dal momento che risulta difficile distinguere la steatosi semplice dalla fibrosi. In particolare, il fegato steatosico si contraddistingue per l'aumentata "brillantezza" (bright liver), che è dovuta ad aumento dell'ecogenicità (evidente dal confronto tra il parenchima epatico e la corticale renale), per l'attenuazione del fascio ultrasonico, per la perdita di

risoluzione dei dettagli strutturali intraepatici, per la perdita di definizione del diaframma e l'impossibilità di distinguere la vena porta. Una più recente metodica utilizza il fibroscan, che a sua volta può quantificare la fibrosi epatica, e può essere indicata in alcuni pazienti per definire l'approccio completo alla diagnosi.

La TC senza mezzo di contrasto è senz'altro accurata per identificare e caratterizzare la steatosi epatica. La sensibilità della TC risulta ottima per un grado di steatosi maggiore del 33% (sensibilità 93%, valore predittivo positivo 76%).

La risonanza magnetica (RMN), rispetto alla ecografia e alla TC dimostra un'elevata sensibilità e specificità per la NAFLD pediatrica, in quanto è in grado di quantificare la distribuzione e la severità con una buona corrispondenza rispetto al grado istologico, distinguendo tra una steatosi lieve e moderata, e tra moderata e severa.

È utile la biopsia epatica? Se ne consiglia l'utilizzo in soggetti selezionati nei quali è ipotizzabile lo sviluppo di una grave malattia del fegato. È utile per confermare la diagnosi, fornire informazioni prognostiche (grading e staging della malattia), individuare eventuali patologie associate (ad esempio accumulo di ferro).

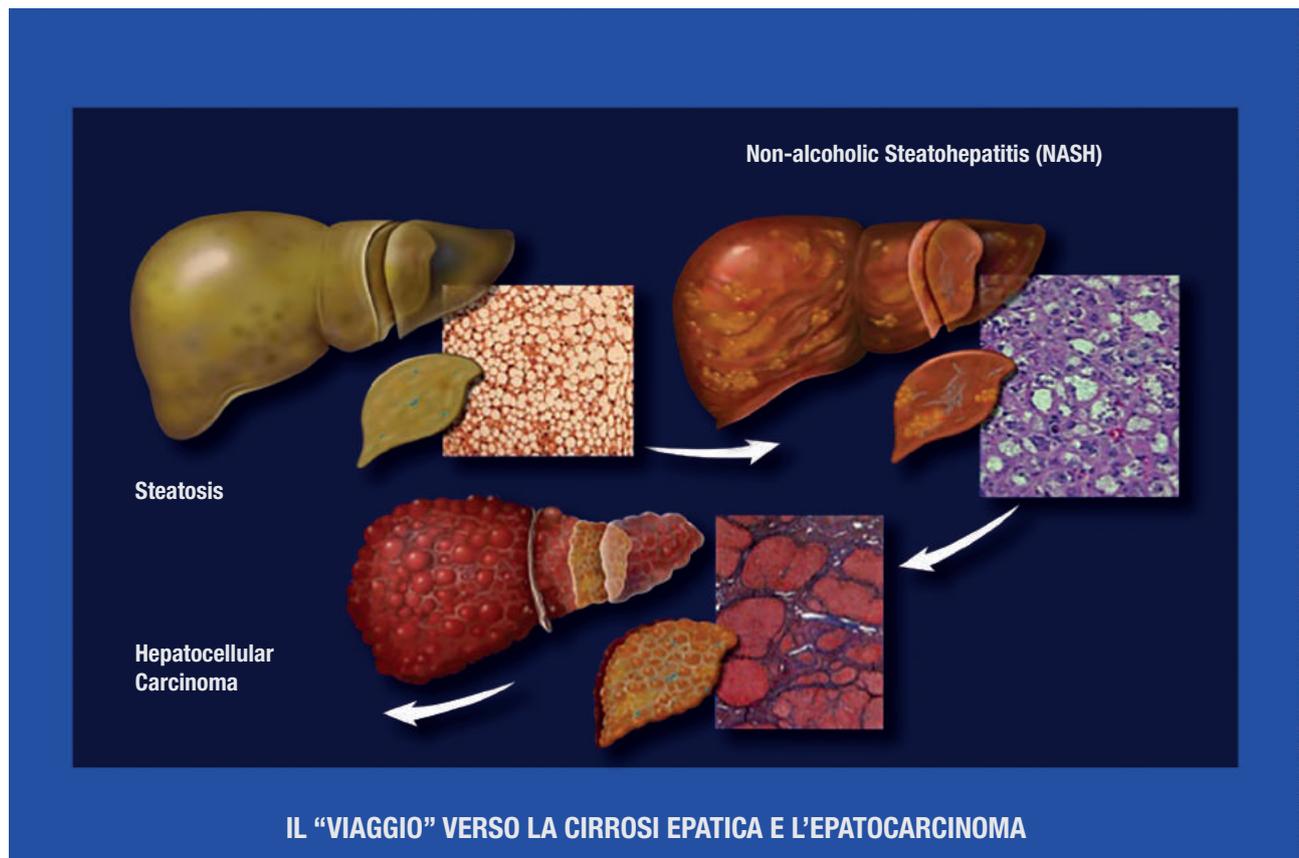
In linea di massima la diagnosi di steatosi epatica non alcolica è di "esclusione": una diagnosi precisa di NAFLD e la sua differenziazione in steatosi semplice e NASH richiede comunque la biopsia epatica, che è considerata il gold standard diagnostico.

Un'indagine anamnestica accurata è un parametro fondamentale: escludere l'abuso cronico di alcol e le principali cause secondarie di epatopatia cronica come forme virali, autoimmuni, la malattia di Wilson, l'emocromatosi, il deficit di  $\alpha$ -1 antitripsina, l'ingestione di farmaci o tossine e successivamente un esame obiettivo dettagliato.

Qualche indicazione per una gestione efficace della steatosi epatica. Si consiglia, ovviamente, di valutare caso per caso, nel contesto di centri dedicati allo studio delle sindromi metaboliche e nelle sedi appropriate per la patologia emer-

gente in età pediatrica. Comunque la dieta per la remissione della steatosi epatica agisce direttamente sulla rimozione delle cause scatenanti. Il ruolo della dieta è pertanto critico nell'ambito di opportune terapie nutrizionali associate a progressivo miglioramento dello stile di vita. Ecco in pratica alcuni suggerimenti:

1. evitare farmaci epatotossici (sopra citati)
2. abolizione dell'alcol
3. abolizione bibite zuccherate ed evitare i dolci
4. abolizione dei pessimi junk-food
5. ridurre apporto calorico nell'ambito di una procedura nutrizionistica corretta
6. contenere l'apporto di zuccheri, soprattutto se raffinati
7. limitare apporto di grassi e di prodotti ad alto contenuto di colesterolo
8. incremento dell'apporto di fibra alimentare
9. incremento dell'apporto di antiossidanti
10. moderata attività fisica



## BIBLIOGRAFIA

- 1] Mencin AA, Lavine JE. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Clin North Am* 2011;58:1375-1392.
- 2] Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: The epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011;34:274-285
- 3] Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2002; 37: 917-1923.
- 4] Targher G, Mantovani A, Pichiri I, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:1729-1736.
- 5] Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Halpern Z, Oren R. NAFLD and hyperinsulinemia are major determinants of serum ferritin levels. *J Hepatol* 2007; 46: 700-7007.
- 6] Berardis, S.; Sokal, E. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: An increasing public health issue. *Eur. J. Pediatric.* 2014; 173: 131-139.
- 7] Musso G, Gambino R, Tabibian JH, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2014;11:e1001680.
- 8] Sesti G, Fiorentino TV, Arturi F, Perticone M, et al. Association between noninvasive fibrosis markers and chronic kidney disease among adults with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2014; 9:e88569.
- 9] Arase Y, Suzuki F, Kobayashi M, et al. The development of chronic kidney disease in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Intern Med* 2011;50:1081-1087.

---

## STEATOSI ED ELASTOGRAFIA EPATICA

A causa della sempre maggiore diffusione epidemiologica della sindrome metabolica, tra le patologie epatiche si riscontra assai più di frequente un'epatopatia cronica ad impronta steatosica non alcool-relata (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD). Negli adulti la prevalenza di tale quadro varia dal 17 al 33%<sup>[1]</sup>. La presentazione della NAFLD può variare da semplice steatosi a steatoepatite non alcolica (NASH), cirrosi epatica e carcinoma epatocellulare (HCC). Si prevede che la cirrosi e l'HCC NASH-relati diventeranno a breve le indicazioni più frequenti per il trapianto di fegato. Inoltre nei pazienti con NAFLD, la mortalità correlata al fegato è la terza causa di morte e malignità.

La diagnosi di NAFLD si basa su esami di laboratorio (aumentati livelli sierici di aminotransferasi e gammaglutamil transferasi) e sulla valutazione radiologica ed ecografica, in assenza di altre cause riconosciute di steatosi epatica (ad es. alcol, virus, droghe o patologie autoimmuni). La maggior parte dei pazienti con NAFLD rimane asintomatica fino a quando la funzionalità epatica non risulta oramai definitivamente compromessa; per tale ragione l'identificazione precoce e la valutazione della gravità del quadro epatico risultano d'importanza cruciale. Sono stati studiati molti approcci non invasivi, compresi algoritmi di marcatori ematici surrogati di fibrosi, esami ematochimici standard e, più recentemente, l'elastografia epatica (transient elastography, TE o Fibroscan®)<sup>[2]</sup>. Quest'ultima costituisce una metodica d'indagine basata su ultrasuoni, non invasiva, che sfrutta la velocità dell'onda di taglio per valutare la rigidità del tessuto (ad es. fegato)<sup>[2]</sup>.

Il ruolo delle varie metodiche elastografiche nella valutazione del grado di fibrosi nei pazienti con epatite virale è stato riconosciuto dalle più recenti linee guida HCV internazionali e rientra da anni nella normale pratica clinica. Per la stadiazione della gravità della fibrosi, la biopsia epatica rappresenta il "gold standard" in molte patologie epatiche. Naturalmente l'utilizzo di tale metodica è limitato dal costo e dal rischio di complicazioni e non è realistico eseguire una biopsia epatica per la diagnosi o il monitoraggio di progressione di malattia su tutti i pazienti affetti da NAFLD. Studi recenti<sup>[3-5]</sup> hanno esaminato l'utilità della misurazione della stiffness epatica rispetto alla biopsia epatica per identificare la fibrosi nei pazienti con NAFLD. In questi studi, per gradi di fibrosi  $F \geq 2$ , i valori di cut-off variavano da 6,2 a 11 kPa, con una sensibilità del 62% - 90% e una specificità del 74% - 100%. Per  $F \geq 3$ , i valori limite di stiffness risultavano compresi tra 8 e 12 kPa, con una sensibilità dell'84% - 100% e una specificità dell'83% - 97%. Per F4, i valori limite andavano da 9,5 a 20 kPa, con sensibilità del 90% - 100% e specificità del 75,9% - 98,4%. Possiamo concludere che, tra i test non invasivi, l'elastografia epatica si è dimostrata una valida metodica per quantificare la steatosi e la fibrosi epatica nei pazienti con NAFLD.

Il metodo è risultato infatti affidabile, riproducibile e veloce, con buoni livelli di accordo intra e inter-operatore e si può ipotizzare un suo utilizzo per lo screening dell'intera popolazione e per il follow-up della malattia. L'iniziale impossibilità della procedura nel determinare con precisione la fibrosi e la steatosi nei pazienti obesi è stata risolta con lo sviluppo di trasduttori specifici. Un accenno alle varie metodiche elastografiche.

**Fibroscan®**, precursore degli esami elastografici; non utilizza l'ecografo, si esegue esclusivamente per via trans-costale sulle linee ascellari. Il limite di tale metodo è spesso la difficoltà di esecuzione nei pazienti obesi, meteorici con steatosi epatica e con sollevamento dell'emidiaframma destro.

**Metodiche che utilizzano l'ecografia** per scegliere il punto di esecuzione (shear wave measurement ecc.); il sistema di puntamento del cursore in questo caso è sotto guida ecografica, permette di utilizzare anche le scansioni anteriori sottocostali, evitare strutture intraepatiche (vasi, dotti biliari ecc.) che interferiscono sul risultato, calcolare lo spessore della parete addominale, evitare le anse intestinali, scegliere la profondità nel parenchima epatico per l'esecuzione con lo scopo di ottenere un migliore risultato. La guida ecografica rende possibile spesso l'esecuzione dell'elastografia non attuabile con il metodo Fibroscan. I risultati ottenuti con le varie metodiche sono sovrapponibili con differenze non superiori al 10%.

### Riferimenti bibliografici essenziali

- 1) Bang KB, Cho YK. Comorbidities and Metabolic Derangement of NAFLD. *J Lifestyle Med* 2015; 5: 7-13
- 2) Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Ziol M, Poulet B, Kazemi F, Beaugrand M, Palau R. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1705-1713
- 3) Pathik P, Ravindra S, Ajay C, Prasad B, Jatin P, Prabha S. Fibroscan versus simple noninvasive screening tools in predicting fibrosis in high-risk nonalcoholic fatty liver disease patients from Western India. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 281-286
- 4) Yoneda M, Yoneda M, Fujita K, Inamori M, Tamano M, Hiriishi H, Nakajima A. Transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Gut* 2007; 56: 1330-1331
- 5) Cassinotto C, Boursier J, de Lédinghen V, Lebigot J, Lapuyade B, Cales P, Hiriart JB, Michalak S, Bail BL, Cartier V, Mouriés A, Oberti F, Fouchard-Hubert I, Vergniol J, Aubé C. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology* 2016; 63: 1817-1827 [PMID: 26659452 DOI: 10.1002/hep.28394]

---

Presso la Bios SpA si esegue, su richiesta specialistica specifica, l'elastografia epatica per la valutazione della fibrosi nelle varie forme croniche di epatopatia.

---