

# N

NUTRIZIONE

## Steatosi epatica non alcolica (NAFLD)

*Alessandra Pancaldi*



## Introduzione

La steatosi epatica non alcolica (Non Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) è una patologia la cui conditio sine qua non è l'accumulo di grasso nel fegato con interessamento di almeno il 5% delle cellule epatiche, gli epatociti, in pazienti il cui consumo di alcol è  $< 30/20$  g/die per M/F e previa esclusione di altre cause di epatopatia steatosica (e.g. malattia di Wilson, celiachia, epatiti autoimmuni, epatiti da HCV). Se fino a poco tempo fa questa era considerata condizione benigna, ad oggi non è più così in quanto in alcuni casi di NAFLD si associa infiammazione con attivazione della fibrinogenesi, possibile evoluzione in cirrosi ed epatocarcinoma; si parla in questi casi di steatopatia non alcolica (NASH - Non Alcoholic Steatohepatitis).

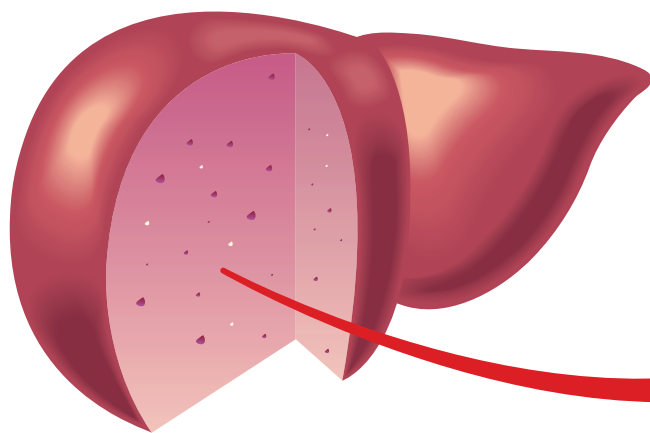
In Italia circa il 25% della popolazione tra i 18 e i 65 anni è affetto da NAFLD e di questi circa il 30% evolve in NASH e purtroppo, con l'aumento dell'incidenza dell'obesità in età pediatrica, questo dato andrà peggiorando nei prossimi anni. Nei soggetti sotto i 50 anni la NAFLD è più frequente nei maschi ma con la menopausa l'iniziale protezione del sesso femminile viene meno.

## Fattori di rischio e comorbidità

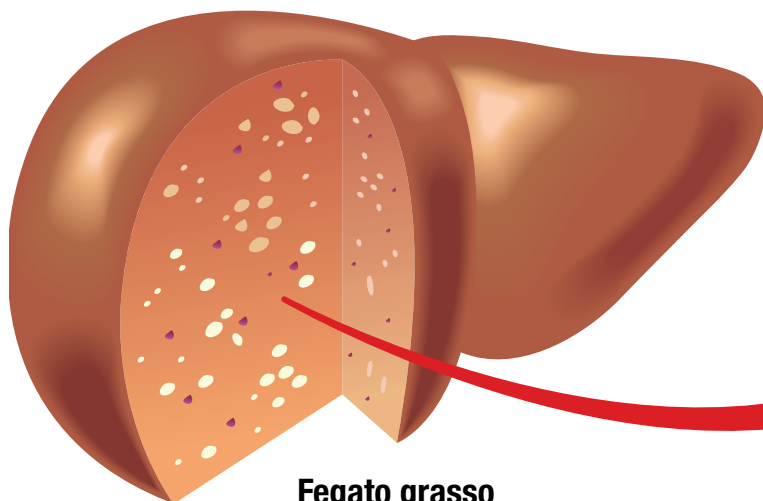
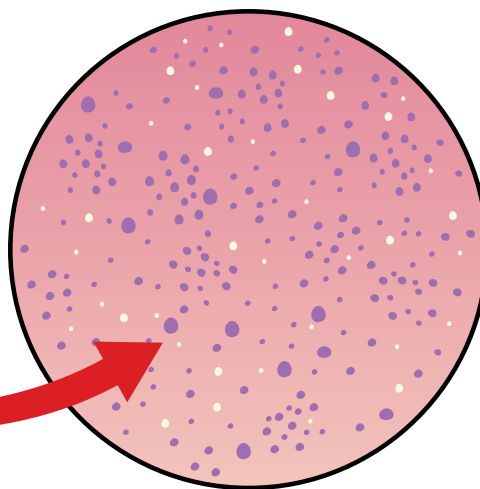
Pur essendo molteplici i fattori la cui azione concorre all'insorgenza e alla progressione della malattia, l'obesità rappresenta sicuramente il fattore di rischio più importante. A questo si associano tutte le caratteristiche della sindrome metabolica come insulino-resisten-

# Steatosi Epatica

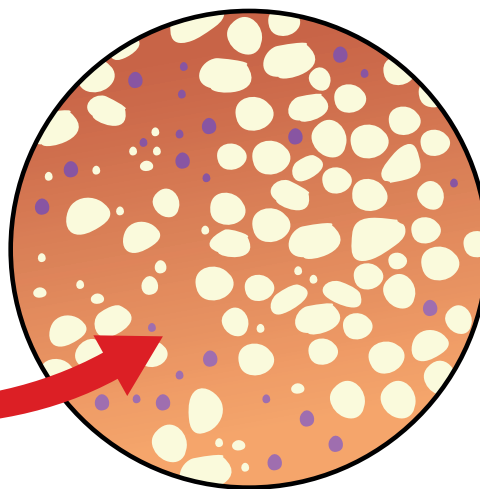
(fegato grasso)



Fegato normale



Fegato grasso



za, iperglicemia, dislipidemia, ipertensione arteriosa e obesità addominale (circonferenza addominale > 94cm nell'uomo e > 80 cm nella donna)

Negli ultimi anni è emerso un crescente interesse verso i meccanismi genetici che regolano l'insorgenza e la severità della NAFLD, nonché la risposta farmacologica; numerosi sono i polimorfismi a singolo nucleotide in geni coinvolti nei diversi meccanismi che partecipano alla complessa genesi della NASH e che conferiscono una predisposizione alle forme più gravi di danno epatico. La NAFLD è stata associata ad alterazioni anatomico-funzionali del cuore, quali l'ipertrofia ventricolare sinistra e la disfunzione diastolica ventricolare, e la gravità del danno epatico è correlata ad un aumento del rischio aterogeno.

### Patogenesi

L'accumulo di lipidi negli epatociti è sostenuto dallo squilibrio tra sintesi, secrezione e ossidazione degli acidi grassi liberi (FFAs), con un ruolo importante svolto dall'insulino-resistenza. Quando la quantità di acidi grassi nelle cellule epatiche supera la capacità di utilizzo energetico e di deposito, i FFAs vengono indirizzati verso vie metaboliche differenti con accumulo intracellulare di metaboliti tossici capaci di attivare la cascata infiammatoria. Il passaggio da NAFLD a NASH è dovuto al rilascio di citochine e adipochine, dovute ai meccanismi antiossidanti intracellulari saturati dai radicali liberi dell'ossigeno (ROS), che contribuiscono all'infiammazione, all'apoptosi epatocitaria e all'attivazione di cellule nel parenchima epatico che depositano collagene, dando luogo alla fibrosi. Il dato clinico più comune è il riscontro occasionale di ipertransaminemia oppure è accidentalmente scoperta durante un'ecografia addominale eseguita per altri motivi.

Quando si sospetta una NAFLD gli esami di laboratorio da richiedere sono: transaminasi (AST e ALT), gamma-glutamyl-transpeptidasi (GGT), albumina, INR, glicemia, insulina basale, trigliceridi, colesterolo totale, HDL, LDL ovviamente dopo aver escluso altre epatopatie (e.g. tireopatie, M. di Wilson, epatiti autoimmuni, celiachia, deficit  $\alpha$ -1 antitripsina, farmaci: (amiodarone, metotrexato, tamoxifene, corticosteroidi, antiretrovirali, valproato).

La metodica strumentale di prima scelta è l'eco-

grafia epatica che permette la stadiazione in 4 livelli: assente, lieve, moderata, grave. Il limite dell'ecografia è che non riesce ad evidenziare la presenza di NASH a meno che non siano già presenti segni di cirrosi epatica ed ipertensione portale. Il gold standard per la valutazione della fibrosi epatica è invece rappresentato dalla biopsia epatica. Il FibroScan (apparecchio simile all'ecografo), metodica non invasiva come la biopsia, ha una buona accuratezza nella valutazione della fibrosi avanzata e nella cirrosi, pur avendo dei limiti, soprattutto nei pazienti obesi.

### Terapia

Premesso che non esistono farmaci oltre alle terapie farmacologiche specifiche nei pazienti affetti da diabete, ipertensione arteriosa e da tutte quelle condizioni che agevolano l'insorgenza della NAFLD, la terapia più efficace per la steatosi epatica non alcolica e la prevenzione della NASH è la modifica della dieta e dello stile di vita.

Le attuali raccomandazioni nutrizionali per i pazienti con NAFLD prevedono un regime moderatamente ipocalorico nei soggetti con obesità addominale, con l'obiettivo di raggiungere un dimagrimento di 0,5 kg a settimana. Bisogna valutare caso per caso in base alle comorbidità se il regime alimentare deve essere anche ipoglicidico e/o ipolipidico perché le due possibili alternative hanno un impatto diverso su glicemia, insulina, trigliceridi, colesterolo totale e HDL. In linea di massima la dieta deve essere ricca di acidi grassi insaturi ed antiossidanti naturali (vitamina C e vitamine E) ed è consigliata l'assunzione di carboidrati complessi ricchi in fibra a coprire il 40-50% dell'energia alimentare totale.

L'energia dovuta all'assunzione di carboidrati semplici non dovrebbe superare il 10% del totale in quanto il fruttosio (contenuto anche in molte bevande non alcoliche) provoca lo sviluppo di steatosi epatica attraverso l'attivazione de novo della lipogenesi. L'assunzione proteica dovrebbe costituire il 15-20% dell'energia totale (prediligendo carni bianche e pesce alle carni rosse) mentre l'assunzione di grassi si dovrebbe attestare intorno al 30% del totale di cui una percentuale tra il 7 e il 10% dovrebbe venire da acidi grassi saturi e la restante parte da acidi grassi insaturi.

Gli acidi grassi monoinsaturi (MUFA) riducono il rischio cardiovascolare e contribuiscono al miglioramento del profilo lipidico. I MUFA sono presenti nell'olio d'oliva, nell'olio di girasole, nelle noci, nelle mandorle, nelle nocciole, nell'avocado, nei semi, etc. Una dieta ricca di MUFA induce un miglioramento della glicemia e della pressione sanguigna, un aumento del livello di HDL e riduce il colesterolo totale nei pazienti diabetici. Una dieta ricca di olio extra vergine d'oliva, oltre ad essere ben accettata dal paziente migliorando quindi la sua adesione al piano terapeutico nutrizionale, comporta un miglioramento della funzione endoteliale e inibisce la produzione di TNF- $\alpha$ . Gli acidi grassi polinsaturi, contenuti nel pesce di mare, nell'olio di pesce, nelle verdure a foglia verde, nei semi di lino, sono di aiuto nella NAFLD riducendo la lipogenesi de novo, aumentando l'assorbimento del glucosio nei tessuti, riducendo quindi i valori medi di glicemia e riducendo la liberazione di citochine pro-infiammatorie.

In conclusione, premesso che non si può prescindere dal considerare l'organismo in toto che va trattato con un piano nutrizionale terapeutico personalizzato e non considerando soltanto la presenza o meno di NAFLD/NASH, i pazienti affetti da NAFLD/NASH dovrebbero, oltre ad aumentare l'attività sportiva di tipo aerobico, seguire un piano alimentare ricco di acidi grassi omega-3, ricco di acidi grassi monoinsaturi, ricco di verdura, ricco di antiossidanti, utilizzare carboidrati a basso indice glicemico, ridurre l'assunzione di grassi saturi e di bevande zuccherate.

In parallelo alle modifiche dello stile di vita, recenti studi hanno dimostrato l'importante ruolo dei probiotici nella prevenzione e nel trattamento della NAFLD riducendo i livelli sierici di transaminasi, l'accumulo di grasso epatico e il BMI grazie al ripristino della normale barriera intestinale con conseguente riduzione del flusso di tossine diretto al fegato.

## Bibliografia

Haufe S, Engeli S, Kast P, et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology* 2011;53(5):1504-14

Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for non-alcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr* 2007;86(2):285-300

Sullivan JS, Le MT, Pan Z, et al. Oral fructose absorption in obese children with non-alcoholic fatty liver disease. *Pediatr Obes* 2015;10:188-95

Alisi A, Bedogni G, Baviera G, et al. Randomised clinical trial: the beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1276-85

Aller R, De Luis DA, Izaola O, et al. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15:1090-95

Dowla S, Pendergrass M, Bolding M, et al. Effectiveness of a carbohydrate restricted diet to treat non-alcoholic fatty liver disease in adolescents with obesity: trial design and methodology. *Contemp Clin Trials* 2018;68:95-101.