- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.1 Mon, 14 Jul 2025, 22:35:06

Recenti Prog Med 2016; 107: 360-368

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)

ELISABETTA BUGIANESI[1], MILENA MARIETTI[1]

[1]Divisione di Gastroenterologia, Dipartimento di Scienza Mediche, Università di Torino.

Pervenuto su invito il 23 febbraio 2016.

Riassunto. La non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) rappresenta l'epatopatia cronica più comune negli adulti e nella popolazione pediatrica dei Paesi industrializzati; in una percentuale rilevante dei soggetti assume le caratteristiche della non-alcoholic steatohepatitis (NASH). La rilevanza clinica della NAFLD è motivata dai dati epidemiologici e dall'impatto sulla morbilità e mortalità epatica da un lato e quella cardiovascolare dall'altro. La presenza ed entità di fibrosi alla biopsia epatica è il dato istologico più rilevante nel predire la mortalità epatica, ma il concetto che la "steatosi semplice" sia benigna è stato recentemente messo in dubbio, soprattutto in presenza di diabete di tipo 2. Poiché attualmente la diagnosi di NASH è condizionata all'esecuzione della biopsia epatica, gli sforzi della comunità scientifica sono orientati, in questi ultimi anni, alla ricerca di biomarcatori non invasivi di danno epatico applicabili su ampia scala e di polimorfismi genici associati, al fine di indirizzare in modo corretto i programmi di screening, follow-up e i tentativi terapeutici. A fianco della terapia finalizzata al trattamento dei disordini metabolici concomitanti, nuovi farmaci sono in corso di valutazione nell'ambito di trial clinici aventi come obiettivo la risoluzione istologica della NASH e la regressione della fibrosi.

Parole chiave. Biomarcatori, grasso epatico, trial clinici.

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Summary. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic liver disease in adults and in the pediatric population of the western world; in a substantial proportion of subjects it takes on the characteristics of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). The clinical significance of NAFLD is motivated by epidemiological data and its impact on liver-related morbidity and mortality on one hand and on the cardiovascular one on the other. The presence and extent of fibrosis on liver biopsy is the most relevant feature in predicting liver mortality, but the concept that the "simple steatosis" is benign has been recently questioned, especially in the presence of type 2 diabetes. Because the diagnosis of NASH is made by liver biopsy, the efforts of the scientific community are currently oriented to the search of non-invasive biomarkers of liver injury applicable on a large scale and of genetic polymorphisms associated to NASH in order to properly address the screening programs, follow-up and therapeutic attempts. Next to the therapy directed to the treatment of concomitant metabolic disorders, new drugs are being evaluated in clinical trials having as target the histologic resolution of NASH and regression of fibrosis.

Key words. Biomarker, clinical trials, fatty liver.

Introduzione

L'acronimo NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) definisce uno spettro di alterazioni istologiche epatiche caratterizzate da un iperaccumulo di grasso intraepatocitario (steatosi, consistente in un accumulo cellulare di trigliceridi >5%) in assenza di consumo alcolico significativo e cause secondarie di epatopatia (cut-off di 20 g/die nella donna, 30 g/die nell'uomo, corrispondenti rispettivamente a 2 o 3 "drink"/die).

Tradizionalmente la steatosi semplice possiede un rischio trascurabile di progressione in cirrosi; una percentuale significativa di soggetti con NAFLD (10-15%) presenta tuttavia aspetti istologici di necroinfiammazione e degenerazione balloniforme caratterizzanti la forma più severa di epatopatia, la non-alcoholic steatohepatitis (NASH), che ha una possibile evoluzione in fibrosi, cirrosi e relative complicanze, incluso l'epatocarcinoma (HCC).

Sotto il profilo eziopatogenetico, la NAFLD è una patologia complessa e multifattoriale, le cui insorgenza e severità sono condizionate da una combinazione di fattori genetici e ambientali; se da un lato essa è considerata l'espressione epatica della sindrome metabolica (obesità viscerale, intolleranza glucidica e diabete mellito tipo 2 [DM2], dislipidemia e ipertensione), dall'altro è ormai dimostrato il ruolo primario, parallelo e indipendente, della NAFLD nell'insorgenza della sindrome e nello sviluppo delle sue complicanze (tabella 1).

Il progressivo e ubiquitario cambiamento dello stile di vita e delle abitudini alimentari degli ultimi decenni ha influenzato in modo significativo l'epidemiologia di tale patologia. Attualmente, la NASH rappresenta un problema clinico rilevante non soltanto sotto il profilo gastroenterologico, in quanto destinata a diventare la causa primaria di cirrosi ed HCC, ma anche in ambito endocrinologico e internistico, quale fattore di rischio indipendente di malattia cardiovascolare e complicanze dismetaboliche.

In considerazione dell'alta prevalenza della NAFLD nella popolazione generale e delle sue potenziali implicazioni cliniche, appare quindi di prioritaria importanza la precoce e corretta identificazione dei soggetti ad alto rischio, al fine di sorvegliare e predire prospetticamente l'insorgenza di complicanze che ne influenzano la prognosi epatica ed extra-epatica.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.1 Mon, 14 Jul 2025, 22:35:06

Tabella 1. Componenti della sindrome metabolica.

1. Circonferenza addominale >90 cm in uomini, >80 cm in donne (per l'etnia caucasica).
2. Pressione arteriosa >130/85 mmHg o terapia anti-ipertensiva in atto.
3. Glicemia basale >100 mg/dl o DM2 in trattamento.
4. Trigliceridemia >150 mg/dl.
5. Colesterolo HDL <40 mg/dl in uomini, <50 mg/dl in donne o terapia ipolipemizzante.

Epidemiologia

La NAFLD costituisce attualmente la principale causa di alterazione degli indici di citolisi epatica nel mondo occidentale tra gli adulti e, in modo preoccupante, 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[1,2]. Le prevalenze maggiori sono state registrate in Medio Oriente (32%), Sud America (31%) e Asia (27%) mentre la minore è stata segnalata in Africa (14%). L'Europa e l'America settentrionale si attestano su valori intermedi del 20-30%[3]. 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[3,4]. Tale percentuale sale significativamente nei gruppi a rischio: un'ampia casistica europea ha rilevato la presenza di NAFLD e NASH rispettivamente nel 94% e nel 25% dei pazienti obesi (BMI >30 kg/m^2)[5] mentre il 40-70% dei pazienti con DM2 e il 50% dei soggetti dislipidemici risultano affetti da NAFLD[5,6].

I dati epidemiologici più drammatici riguardano la popolazione pediatrica, in cui obesità e sindrome metabolica sono in progressivo globale incremento, particolarmente marcato in Italia ove le stime stanno raggiungendo i numeri statunitensi[7,8]. Un'analisi del National Health and Examination Survey condotta su adolescenti americani tra 12 e 19 anni, nel periodo 2007-2010, ha rilevato una prevalenza di NAFLD pari al 6,9%, valore tre volte maggiore rispetto a quello riferito al precedente periodo 1988-1994[8]. Nello studio CATCH (Child and Adolescent Trial of Cardiovascular Health) in soggetti delle scuole superiori, la prevalenza di NAFLD, identificata mediante ALT >40 U/L, ammonta al 36% nei soggetti ispanici, 22% nei caucasici e 14% negli afro-americani[7].

Fisiopatologia

L'accumulo di grasso epatico origina principalmente da uno squilibrio tra afflusso di acidi grassi al fegato e capacità del fegato stesso di esportarli sotto forma di VLDL. Mentre sono già ben consolidati il ruolo dell'insulino-resistenza, soprattutto del tessuto adiposo, e dello stress ossidativo, secondario a lipotossicità epatica, i principali fattori di danno e progressione emergenti negli ultimi anni sono rappresentati dal microbiota intestinale e dalla genetica. L'intestino contiene un'ampia popolazione batterica, dinamica e responsiva alle alterazioni ambientali, quali dieta e assunzione di antibiotici, producente metaboliti attivi rilasciati nella circolazione splancnica. Uno squilibrio nell'abbondanza relativa di alcune specie, in particolare *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, promuove un alterato pattern di uptake energetico con effetti sul metabolismo dell'ospite, favorente uno stato di insulino-resistenza, e contribuisce a uno stato di infiammazione generalizzata. La traslocazione batterica conseguente all'alterazione della permeabilità intestinale esercita una funzione principalmente sul fegato, mediata dal rilascio di citochine infiammatorie nella circolazione portale[9]. Con lo scopo di modificare l'assetto metabolico e la potenziale influenza sul danno epatico, il trapianto di feci è stato ampiamente valutato nel modello animale e, in misura minore, anche nell'uomo seppur con risultati preliminari, ancora prematuri, nella pratica clinica.

I progressi registrati negli ultimi anni nel campo della genetica sono derivati da studi di GWAS (genome-wide assocation study), finalizzati all'identificazione di poliformismi associati alla NAFLD[10]. Il gene PNPLA3 (patatin-like phospholipase domain-containing 3), localizzato sul cromosoma 22, è stato identificato quale fattore genetico principale di NAFLD, indipendente da insulino-resistenza e massa corporea[11]. Esso codifica per una proteina, nominata adiponutrina, con funzione enzimatica (triacilglicerolo lipasi), coinvolta nell'idrolisi dei trigliceridi negli adipociti e in mobilizzazione e stoccaggio dei lipidi. La variante rs738409 del gene PNPLA3, determinante una sostituzione aminoacidica isoleucina-metionina sul codone 148, è associata a un incrementato contenuto epatico di trigliceridi e ha una distribuzione inter-etnica consensuale alle diverse prevalenze di NAFLD osservate nella popolazione (maggiore per l'etnia ispanica, inferiore per quella africana). Un secondo polimorfismo, la variante rs6006460, è stato inoltre associato a ridotti livelli di trigliceridi intraepatici e presenta una distribuzione geografica opposta alla precedente. Studi successivi hanno confermato un ruolo preminente di PNPLA3 nel determinare la severità della steatoepatite e dell'evoluzione fibrotica e il rischio di HCC[12-15].

L'identificazione della variante genetica del gene PNPLA3 ha due principali conseguenze: a) il riconoscimento di un fenotipo di PNPLA3-NAFLD, caratterizzato da un accumulo di grasso epatico in assenza di alterazioni metaboliche, tipico dei soggetti magri, sebbene l'overlap con la popolazione insulino-resistente sia possibile e b) la prospettiva futura di formulazione di test genetici di screening per la selezione di soggetti a rischio di malattia più avanzata e HCC.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.1 Mon, 14 Jul 2025, 22:35:06

Un altro gene coinvolto nella progressione della NAFLD è il TM6SF2 (transmembrane 6 superfamily member 2), localizzato sul cromosoma 19. Il polimorfismo rs58542926, che si manifesta con la perdita di funzione della proteina codificata, promuove una ridotta secrezione di lipoproteine (VLDL, trigliceridi e APO-B) con ritenzione e iperaccumulo intraepatici di trigliceridi ed è associato all'intero spettro di manifestazioni epatiche di NAFLD, da necroinfiammazione e degenerazione balloniforme a evoluzione fibrotica[16,17].

Diagnosi di NAFLD

La NAFLD è una delle epatopatie più insidiose a causa della mancanza di marcatori non invasivi, soprattutto per la NASH, la cui diagnosi è ancora affidata alla biopsia epatica. Negli ultimi anni la diagnosi di NAFLD è transitata da una "in negativo", che presuppone *in primis* l'esclusione di altre epatopatie e di cause secondarie di steatosi epatica (tabella 2), a una "in positivo", effettuata mediante l'identificazione di fattori di rischio metabolici. In tal senso le EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease, prossime alla pubblicazione, suggeriscono lo screening della popolazione a rischio (con plurime componenti della sindrome metabolica). In realtà, la necessità di uno screening generalizzato della NAFLD è ancora questionabile, in considerazione degli elevati costi diretti e indiretti dei test diagnostici, del basso valore predittivo dei marcatori surrogati di danno epatico (transaminasi e test non invasivi), e infine dei rischi della biopsia epatica e della mancanza di trattamenti efficaci. Appare auspicabile tuttavia che la forma progressiva di NAFLD (NASH), in particolare quando associata a fibrosi avanzata, sia correttamente identificata nei pazienti a rischio (età >50 anni, DM 2 o sindrome metabolica), a causa delle implicazioni prognostiche che comporta. Peraltro, la maggior parte degli individui affetti da NAFLD è asintomatica o paucisintomatica (astenia, dolenzia addominale in corrispondenza del quadrante superiore destro) e giunge all'attenzione del clinico per citolisi epatica o riscontro di steatosi alle indagini di imaging. L'anamnesi rappresenta una tappa cruciale nella valutazione clinica del paziente e deve essere orientata alla presenza di familiarità e comorbilità, stigmate di sindrome metabolica, determinazione dell'assetto glucidico/lipidico e parametri di sintesi epatica. Gli indici di funzionalità epatica (bilirubina totale, albumina, tempo di protrombina, creatinina) e la conta piastrinica, predittiva di ipertensione portale se ridotta, risultano alterati nelle sole forme di epatopatia avanzata. Nei quadri meno severi si osserva un incostante e moderato incremento nei livelli di ALT (aminotransferasi), GGT (γ-glutamiltranspeptidasi) con un rapporto AST/ALT tipicamente <1. Citolisi e incremento della GGT sono tuttavia presenti in una minoranza degli individui con NAFLD, circa il 20%, e non correlano con la severità del danno epatico che, al contrario, può essere significativo anche nei casi di normalità biochimica[18,19]. L'iperferritinemia è frequente, seppure spesso non associata a incremento della saturazione della transferrina, a indicare uno stato infiammatorio cronico subclinico indotto da insulino-resistenza, piuttosto che un reale iperaccumulo di ferro, raro nella NAFLD (4-6%)[20,21]. Una positività a basso titolo di autoanticorpi (ANA e SMA), spesso osservata, non è solitamente accompagnata a fenomeni di autoimmunità, ma correla piuttosto con epatopatie avanzate. Il profilo lipidico si caratterizza tipicamente per elevati livelli sierici di trigliceridi e colesterolo LDL e bassi valori di colesterolo HDL. Occorre, infine, indagare il metabolismo glucidico con dosaggio basale di glucosio e, in soggetti non diabetici, valutazione della sensibilità all'insulina mediante indici surrogati (HOMA-R - Homeostatic Model of Insulin Resistance, derivato da glicemia e insulinemia a digiuno)[22,23]; in casi selezionati, dato l'elevato rischio di sviluppo di DM2 associato alla NAFLD, può apparire utile stimare la tolleranza glucidica mediante test da carico orale di glucosio. Rare cause secondarie di NAFLD di eziologia genetica sono il deficit parziale di apolipoproteina B e il deficit di LAL (lipasi acida lisosomiale).

Tabella 2. Cause di steatosi secondaria.

Epatopatie	Farmaci	Cause nutrizionali	Patologie sistemiche	Patologie genetiche
■ Epatite virale (HCV, HBV) ■ Epatite alcolica ■ Epatite autoimmune ■ Malattia di Wilson ■ Emocromatosi ■ Deficit alfa1AT	■ Tamoxifene ■ Amiodarone ■ Estrogeni sintetici ■ Glucorticoidi ■ Metotrexate ■ Acido valproico ■ HAART (HIV) ■ Calcio-antagonisti ■ FANS	■ Cachessia ■ Nutrizione parenterale totale ■ Resezione intestinale estesa ■ By-pass digiuno-ileale	■ Malattia infiammatoria intestinale (IBD) ■ Malattia celiaca ■ Sindrome nefrosica ■ Tireopatie ■ Sindrome dell'ovaio policistico ■ Sindrome delle apnee notturne ■ Ipogonadismo ■ Ipopituitarismo	■ Ipobetalipoproteinemia ■ Lipodistrofie familiari e acquisite ■ Sindrome di Turner ■ Fibrosi cistica

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.1 Mon, 14 Jul 2025, 22:35:06

In campo strumentale, l'ecotomografia addominale rappresenta tuttora la metodica più semplice e diffusa di rilevazione di steatosi epatica. Tuttavia la scarsa sensibilità nell'identificazione di forme lievi (<20-30% di infiltrazione adiposa) e la mancanza di accuratezza nel definire la fibrosi in aggiunta alla variabilità inter-operatore e alla limitata predittività nell'obesità, ne ridimensionano il ruolo ai fini di screening. Una metodica interessante di quantificazione del grasso epatico, derivata dall'indagine ecografica, è il CAP (controlled attenuation parameter) che consiste in una misurazione non invasiva, proporzionale all'attenuazione che il fascio di ultrasuoni subisce attraversando il parenchima epatico[24,25]. La scarsa accuratezza nella stadiazione della steatosi e la necessità di valutarne la riproducibilità, tuttavia, ne limitano attualmente l'impiego all'ambito sperimentale. In alternativa all'ecografia, metodiche ben sperimentate sono la risonanza magnetica e la più innovativa risonanza magnetica a spettroscopia fotonica; esse vantano notevole sensibilità nell'identificazione di limitate quantità di trigliceridi intraepatocitari e capacità di campionamento di grandi volumi parenchimali. L'impiego è tuttavia limitato dagli elevati costi[26].

Diagnosi di NASH

Obiettivo del percorso diagnostico è l'identificazione, tra gli individui con NAFLD, dei pazienti affetti da NASH. La misura del grado di severità di necroinfiammazione (*staging*) e fibrosi (*grading*) è standardizzata in sistemi classificativi isto-patologici, come NAS CRN score e il più recente SAF score, utili in fase diagnostica e di follow-up.

A oggi, la dimostrazione di miglioramento istologico è un requisito fondamentale per l'approvazione di un trattamento farmacologico, richiesto dall'Agenzia Europea per i Medicinali e dalla Food and Drug Administration (FDA). In particolare, poiché la FDA non riconosce nella steatosi semplice (NAFL - Non-Alcoholic Fatty Liver) un'indicazione al trattamento, si ritiene che la terapia debba conseguire un effetto istologico in termini di miglioramento della NASH. La ragione di questo approccio è attualmente fondata su dati che dimostrano un rischio di progressione allo stadio terminale di malattia epatica esistente nei soli pazienti con NASH. Sebbene l'istologia rappresenti l'unica metodica di diagnosi certa, gli alti costi e il rischio non trascurabile di complicanze ne limitano l'impiego su ampia scala. Negli ultimi anni, uno degli obiettivi principali della ricerca è rappresentato dall'identificazione e validazione di biomarcatori non invasivi di danno epatico per la selezione di soggetti ad alto rischio, con risultati finora tutt'altro che ottimali. In confronto ai marcatori predittivi di NASH, come quello plasmatico di apoptosi citocheratina 18 (CK18), che non hanno mostrato un'affidabilità sufficiente, gli score predittivi di fibrosi hanno recentemente assunto una rilevanza clinica, soprattutto nella discriminazione delle forme più avanzate. I principali sono: NAFLD Fibrosis score (NFS), FIB-4, BARD, FibroTest, FibroMeter, Enhanced Liver Fibrosis test (ELF), APRI[27]. Il NFS, basato sulla combinazione di età, BMI, incremento della glicemia a digiuno o DM 2, conta piastrinica, albumina e rapporto AST/ALT, rappresenta il più studiato ed estesamente validato, il cui utilizzo in ambito clinico è formalizzato da linee-guida epatologiche[6,28]. Tra le tecniche utili per la quantificazione non invasiva, l'elastografia epatica rappresenta quella di più ampio impiego, sebbene l'accuratezza diagnostica, ampiamente validata in studi relativi all'epatopatia HCV, sia confermata in ambito NAFLD da pochi studi monocentrici. Potenziali limitazioni consistono in scarsa sensibilità nelle forme lievi e difficoltà tecnica di rilevazione e interpretazione dei dati nei pazienti obesi a causa dell'abbondante rappresentazione del tessuto adiposo sottocutaneo. Studi eseguiti su coorti di limitate dimensioni hanno mostrato risultati incoraggianti in merito all'applicazione della tecnica elastografica alla risonanza magnetica. Tale metodica, recentemente commercializzata, consiste nella rilevazione e visualizzazione, mediante sequenza RM, di vibrazioni trasmesse al parenchima epatico da una sorgente esterna[29]; l'elaborazione successiva dei dati ottenuti fornisce una quantificazione della rigidità del fegato, dedotta dalle proprietà meccaniche del tessuto. I dati pubblicati mostrano una notevole accuratezza diagnostica nella fibrosi avanzata, minore nelle forme lievi; l'attrezzatura necessaria e i costi ne impediscono tuttavia un uso generalizzato[30,31]. Una proposta di algoritmo diagnostico è suggerita nella figura 1.

Complicanze epatiche

L'HCC rappresenta la complicanza epatica più temibile della NASH e insorge non soltanto in stadio cirrotico, ma anche in epatopatie croniche pre-cirrotiche. Recenti studi hanno identificato la NAFLD quale fattore eziologico del 13-38,2% degli HCC in individui affetti da forme criptogenetiche di epatopatia[31]; proporzionalmente la NASH rappresenta a oggi la seconda causa di trapianto in Europa per HCC. Obesità e DM2 sono fattori di rischio aggiuntivo, con un probabile effetto sinergico, di sviluppo di HCC, con un ruolo riconosciuto anche in epatopatie di altra eziologia[32]. L'applicazione dei programmi di screening alla sola popolazione cirrotica comporta quindi un ritardo di diagnosi nei soggetti affetti da forme meno avanzate di fibrosi epatica. Sebbene lo screening per HCC in pazienti non cirrotici non sia attualmente raccomandato dalle linee-guida, è auspicabile che in futuro strumenti di selezione degli individui a più alto rischio di HCC vengano identificati al fine di stratificare la popolazione generale e permettere l'elaborazione di strategie di sorveglianza più mirate.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.1 Mon, 14 Jul 2025, 22:35:06

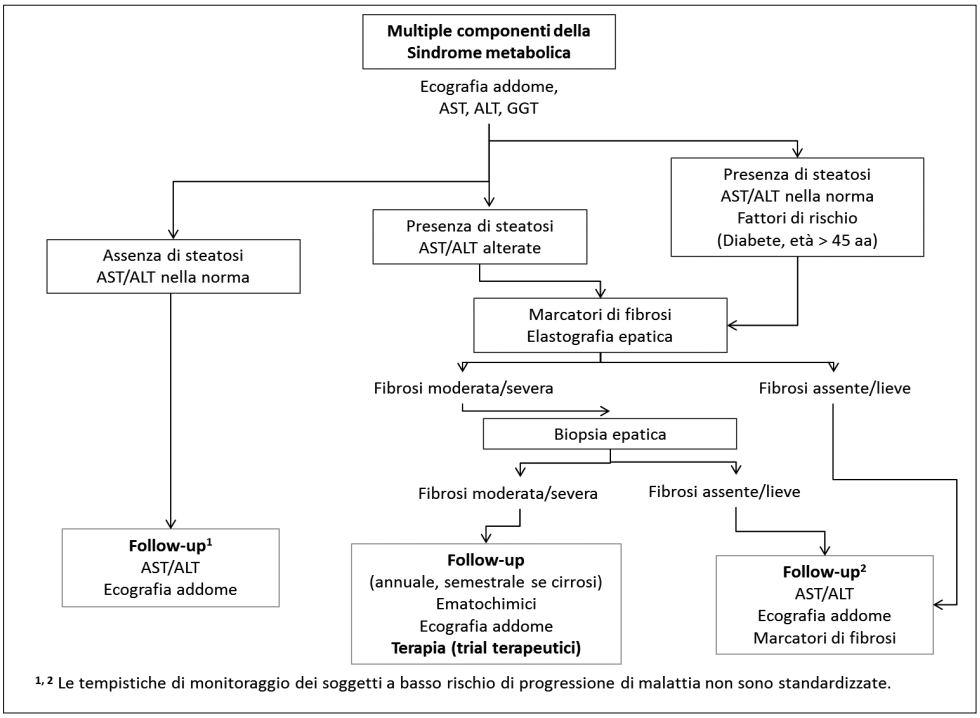

Figura 1. Algoritmo diagnostico della NAFLD.

Complicanze extra-epatiche

La principale causa di morbilità e mortalità nella popolazione affetta da NAFLD è attualmente rappresentata dalle complicanze cardiovascolari[33,34]. La prevalenza strumentale di aterosclerosi, calcificazioni valvolari o alterazioni precoci subcliniche, quali incremento dello spessore intimale arterioso, appare maggiore tra soggetti NAFLD che nella popolazione generale, indipendentemente dalla presenza di DM 2 e altri fattori di rischio[35,36]. Studi epidemiologici hanno, inoltre, dimostrato alterazioni della funzionalità cardiaca ventricolare, diastolica e sistolica, rappresentate anche in ambito pediatrico in bambini obesi e indipendenti dalla presenza di aterosclerosi[37,38]. Quantità e distribuzione di grasso epicardico e disfunzione metabolica del muscolo cardiaco sembrerebbero favorire un rimodellamento cardiaco più precoce[39,40]. Ciò suggerisce la necessità di uno screening cardiovascolare mirato e anticipato nei soggetti affetti da NAFLD, indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio. I medesimi meccanismi coinvolti nell'aumentato rischio cardiovascolare sembrerebbero svolgere un ruolo nello sviluppo di danno renale cronico, verosimilmente mediato dal sistema renina-angiotensina-aldosterone[41]. L'iperattivazione dell'asse, rilevata in associazione a NASH, appare correlata oltre che alla progressione del danno renale anche alla fibrogenesi epatica. Una maggiore prevalenza di compromissione della funzionalità renale nei soggetti con NAFLD è stata confermata in ampi studi di popolazione e non pare influenzata dalla presenza di fattori confondenti quali ipertensione arteriosa, diabete tipo 2 e obesità[42].

Terapia

Sebbene non esistano ancora farmaci registrati specificamente per il trattamento della NASH, l'ambito terapeutico è quello in cui sono stati osservati i maggiori sviluppi negli ultimi anni. Molte nuove molecole sono attualmente in valutazione in trial multicentrici internazionali (tabella 3).

La prima linea di terapia, raccomandabile in tutti i pazienti con NAFLD e anche finalizzata al contenimento del rischio cardiovascolare, è non-farmacologica. Il calo ponderale perseguibile attraverso la modificazione dello stile di vita (incremento dell'attività motoria e variazione delle abitudini alimentari) favorisce un miglioramento dell'istologia epatica quando è maggiore del 7-10% del peso iniziale. In uno studio condotto su 261 pazienti affetti da NAFLD, trattati con dieta e attività fisica per 12 mesi e sottoposti ad accertamento bioptico a inizio e fine trattamento, il calo ponderale è risultato proporzionale alla regressione istologica della NASH (25% dei casi totali) senza peggioramento della fibrosi. Sono preferibili approcci pragmatici, adattati individualmente, che concilino la restrizione dietetica con l'aumento progressivo di esercizio aerobico/di resistenza.

La terapia farmacologica rivolta al trattamento dei disordini metabolici concomitanti (ipolipemizzanti, anti-ipertensivi e anti-diabetici) è raccomandabile in tutti i pazienti con NAFLD al fine di prevenire e contenere le comorbilità extra-epatiche. La somministrazione di statine, formalizzata dalle attuali linee-guida sulle dislipidemie, ha mostrato nell'ambito di studi retrospettivi una ridotta incidenza di HCC nei pazienti affetti da NASH.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.1 Mon, 14 Jul 2025, 22:35:06

Tabella 3. Farmaci in fase di studio sperimentale in corso o concluso.

Farmaco	Dosaggio e bracci di trattamento	Fase di studio	Caratteristiche di popolazione
GFT505	80 mg/120 mg/placebo	2	NASH stadio pre-cirrotico
Liraglutide	1,8 mg/placebo	2	NASH (no cirrosi Child B o C) Soggetti sovrappeso
Acido obeticolico	10 mg/25 mg/placebo	3	NASH con fibrosi Stadio pre-cirrotico
Simtuzumab (GS-6624)	200 mg/700 mg/placebo	2	Cirrosi compensata
Simtuzumab (GS-6624)	75 mg/125 mg/placebo	2	NASH con fibrosi avanzata
Vitamina E	200/400/800 UI	2	NAFLD (no cirrosi scompensata)
GS-4997 (+/- simtuzumab)	6 mg/18 mg/ 6 mg + simtuzumab 125 mg/ 18 mg + simtuzumab 125 mg/ Simtuzumab 125 mg	2	NASH con fibrosi Stadio pre-cirrotico
Acidi grassi omega-3	2 g	2	NASH (no cirrosi scompensata)
Ethylicosapentate EPA-E	1800 mg/2700 mg/placebo	2	NASH stadio pre-cirrotico
Aramchol	400/600 mg/placebo	2	NASH stadio pre-cirrotico Soggetti sovrappeso Diabete o pre-diabete
Galactoarabino-rhamnogalacturonate GR-MD-02	----/placebo	2	Fibrosi avanzata Cirrosi compensata
Galactoarabino-rhamnogalacturonate GR-MD-02	2 mg/8 mg/placebo	2	Cirrosi con ipertensione portale
Cenicriviroc	150 mg/placebo	2	NASH con fibrosi Stadio pre-cirrotico
AstraZeneca Compound (AZ)	800 mg/placebo	2	NAFLD
BMS-986036	----/placebo	2	NASH Soggetti sovrappeso

Fonte: www. clinicaltrials.gov, febbraio 2016.

Il trattamento farmacologico indirizzato specificamente alla patologia epatica è invece indicato nelle sole forme avanzate di NASH.

Insulino-sensibilizzanti

I tiazolidinedioni (TDZ) possiedono, tra i farmaci attualmente in uso, il più forte razionale patogenetico di utilizzo nella NASH e sono raccomandati dalle linee-guida epatologiche[6,28]. Essi agiscono promuovendo la differenziazione degli adipociti in cellule più piccole e più sensibili all'insulina e determinano inoltre l'incremento locale di sintesi e uptake degli acidi grassi, riducendone lo stoccaggio in fegato e muscolo[43]. L'altro farmaco di ampio impiego clinico in ambito diabetologico, la metformina, pur possedendo una funzione insulino-sensibilizzante mediata dall'inibizione della produzione epatica di glucosio e dall'incremento di utilizzo periferico, non è raccomandata quale terapia specifica per la NASH a causa di una mancata evidenza di miglioramento istologico derivante dall'utilizzo.

Tra i più recenti agenti insulino-sensibilizzanti, il GFT505, agonista di PPARα/PPARδ, ha recentemente mostrato effetti promettenti attraverso l'induzione del metabolismo ossidativo epatico e l'inibizione di lipolisi e sintesi glucidica endogena. Studi clinici condotti su soggetti obesi hanno rilevato un miglioramento dell'assetto lipidico e dell'insulino-sensibilità con associata riduzione dei marcatori di infiammazione[44,45]. Già in uso nella popolazione diabetica, gli agonisti del recettore GLP-1 (glucagon-like peptide 1), ormone fisiologicamente prodotto in fase post-prandiale con azione modulatoria glucidica, rappresentano un'altra promettente prospettiva di trattamento nei pazienti

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.1 Mon, 14 Jul 2025, 22:35:06

con NASH. In particolare, in un recente trial clinico la liraglutide ha mostrato un'azione inibente sulla de novo lipogenesi epatica e un miglioramento del quadro istologico[46].

Altri regolatori dell'omeostasi metabolica sono stati identificati negli acidi biliari; tra questi l'acido obeticolico (OCA), agonista sintetico di FXR (Farnesoid X Receptor) di cui promuove l'attivazione, agisce sul compenso glicemico migliorando l'insulino-sensibilità, riducendo la lipogenesi e favorendo l'ossidazione degli acidi grassi. Gli effetti istologici della terapia sono stati recentemente valutati in un trial clinico multicentrico con evidenza di miglioramento istologico della NASH e riduzione della fibrosi; tuttavia, gli effetti benefici sul danno epatico si accompagnano a un incremento significativo delle LDL plasmatiche, con una potenziale ripercussione sul rischio cardiovascolare[47].

Antiossidanti

A questa categoria appartiene la vitamina E, componente della membrana cellulare con funzione protettiva dal danno ossidativo. Due ampi studi randomizzati condotti su popolazione adulta e pediatrica hanno indagato un possibile ruolo della vitamina nella patologia epatica. I dati ottenuti hanno mostrato una riduzione della necroinfiammazione e della degenerazione balloniforme con risoluzione della NASH in una percentuale non trascurabile di casi[48,49].

Antifibrotici

Altri obiettivi di terapia di nuovo interesse scientifico sono l'arresto della fibrogenesi e la potenziale regressione della fibrosi. La lisil-ossidasi è un enzima coinvolto nella formazione della matrice extracellulare la cui espressione è incrementata nella fibrosi epatica. L'anticorpo monoclonale diretto verso l'omologo 2 dell'enzima (LOXL2), simtuzumab, in corso di valutazione in ambito sperimentale, eserciterebbe un'azione antifibrotica mediata dal condizionamento dell'attivazione fibroblastica e dall'azione inibente la produzione di citochine e fattori di crescita[50].

Chirurgia bariatrica

In pazienti selezionati, affetti da obesità grave e senza comorbilità significative, la chirurgia bariatrica rappresenta un'opzione terapeutica percorribile. Il calo ponderale che ne consegue determina un miglioramento della sensibilità all'insulina e del compenso glicemico e riduce l'espressione di mediatori di infiammazione da parte del tessuto adiposo, tipicamente associata all'obesità. Studi condotti in ambito chirurgico hanno evidenziato un beneficio istologico prolungato in termini di riduzione di stetoepatite e fibrosi[51,52].

Conclusioni: verso il 2020

Sebbene il campo di ricerca sulla NAFLD sia uno dei più prolifici degli ultimi anni, molti sono ancora gli obiettivi da perseguire, i più urgenti dei quali sono la scoperta e la validazione di marcatori non invasivi sia di NAFLD sia di NASH e la definizione di una terapia specifica per la NASH. La NAFLD si caratterizza per l'ampissima prevalenza nella popolazione, ma solo una percentuale minima, sebbene rilevante in termini assoluti, muore per cause epatologiche; tuttavia, la possibilità di effettuare uno screening efficace e condiviso è stata finora vanificata per l'incertezza degli attuali marcatori, per il costo della biopsia epatica e infine per la mancanza di un chiaro vantaggio soprattutto dal punto di vista terapeutico. L'individuazione di marcatori non invasivi dovrà essere affidata alla costituzione di ampi database e biobanche condivise che, in collaborazione con aree accademiche e industriali di specifico interesse, possano validare i biomarcatori esistenti e portare alla scoperta di nuovi. In questo campo la genetica potrà avere un ruolo chiave, e il fine ultimo sarà quello di definire il genotipo/fenotipo del singolo paziente con NAFLD su cui modulare un percorso diagnostico/terapeutico. A questo riguardo, il panorama terapeutico si sta rapidamente arricchendo di nuove molecole, che verranno sperimentate in studi a lungo termine per dimostrarne un effettivo beneficio in termini di sostenibilità, efficacia e mancanza di effetti collaterali.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global Epidemiology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease-Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence and Outcomes. Hepatology 2015 doi: 10.1002/hep.28431. [Epub ahead of print]
2. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. Gastroenterology 2011; 140: 124-31.
3. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34: 274-85.
4. Steatosi epatica non alcolica (NAFLD): raccomandazioni per un modello di gestione condivisa tra medico di medicina generale e specialista epatologo. Associazione italiana per lo studio del fegato (AISF). 2016.
5. Argo CK, Caldwell SH. Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis. Clin Liver Dis 2009; 13: 511-31.
6. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology 2012; 55: 2005-23.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.1 Mon, 14 Jul 2025, 22:35:06

7. Dunn W, Schwimmer JB. The obesity epidemic and non-alcoholic fatty liver disease in children. Curr Gastroenterol Rep 2008; 10: 67-72.
8. Welsh JA, Karpen S, Vos MB. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988-1994 to 2007-2010. J Pediatr 2013; 162: 496-500.
9. Mehal WZ. The Gordian Knot of dysbiosis, obesity and NAFLD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013; 10: 637-44.
10. Wang WY, Barratt BJ, Clayton DG, Todd JA. Genome-wide association studies: theoretical and practical concerns. Nat Rev Genet 2005; 6: 109-18.
11. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. Nat Genet 2008; 40: 1461-5.
12. Sookoian S, Castaño GO, Burgueño AL, Gianotti TF, Rosselli MS, Pirola CJ. A nonsynonymous gene variant in the adiponutrin gene is associated with nonalcoholic fatty liver disease severity. J Lipid Res 2009; 50: 2111-6.
13. Valenti L, Al-Serri A, Daly AK, et al. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2010; 51: 1209-17.
14. Rotman Y, Koh C, Zmuda JM, Kleiner DE, Liang TJ; NASH CRN. The association of genetic variability in patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2010; 52: 894-90.
15. Hassan MM, Kaseb A, Etzel CJ, et al. Genetic variation in the PNPLA3 gene and hepatocellular carcinoma in USA: risk and prognosis prediction. Mol Carcinog 2013; 52: 139-47.
16. Kozlitina J, Smagris E, Stender S, et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. Nat Genet 2014; 46: 352-6.
17. Liu YL, Reeves HL, Burt AD, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Nat Commun 2014; 5: 4309.
18. Browning JD. Statins and hepatic steatosis: perspectives from the Dallas Heart Study. Hepatology 2006; 44: 466-71.
19. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. Hepatology 2008; 48: 792-8.
20. Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. Hepatology 2004; 39: 179-87.
21. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Halpern Z, Oren R. NAFLD and hyperinsulinemia are major determinants of serum ferritin levels. J Hepatol 2007; 46: 700-7.
22. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985; 28: 412-9.
23. Nascimbeni F, Loria P, Ratziu V. Non-alcoholic fatty liver disease: diagnosis and investigation. Dig Dis 2014; 32: 586-96.
24. Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. Ultrasound Med Biol 2010; 36: 1825-35.
25. Chan WK, Nik Mustapha NR, Mahadeva S. Controlled attenuation parameter for the detection and quantification of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol Hepatol 2014; 29: 1470-6.
26. Nascimbeni F, Loria P, Ratziu V. Non-alcoholic fatty liver disease: diagnosis and investigation. Dig Dis 2014; 32: 586-96.
27. Castera L, Vilgrain V, Angulo P. Noninvasive evaluation of NAFLD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013; 10: 666-75.
28. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. J Hepatol 2010; 53: 372-84.
29. Muthupillai R, Lomas DJ, Rossman PJ, Greenleaf JF, Manduca A, Ehman RL. Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. Science 1995; 269: 1854-7.
30. Kim D, Kim WR, Talwalkar JA, Kim HJ, Ehman RL. Advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: noninvasive assessment with MR elastography. Radiology 2013; 268: 411-9.
31. Loomba R, Wolfson T, Ang B, et al. Magnetic resonance elastography predicts advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study. Hepatology 2014; 60: 1920-8.
32. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lok AS. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. Hepatology 2002; 36: 1349-54.
33. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. Hepatology 2006; 44: 865-73.
34. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2010; 363: 1341-50.
35. Gastaldelli A, Kozakova M, Højlund K, et al.; RISC Investigators. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population. Hepatology 2009; 49: 1537-44.
36. Moon SH, Noh TS, Cho YS, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid artery inflammation evaluated by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Angiology 2015; 66: 472-80.
37. Singh GK, Vitola BE, Holland MR, et al. Alterations in ventricular structure and function in obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. J Pediatr 2013; 162: 1160-8.
38. Sert A, Aypar E, Pirgon O, Yilmaz H, Odabas D, Tolu I. Left ventricular function by echocardiography, tissue Doppler imaging, and carotid intima-media thickness in obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. Am J Cardiol 2013; 112: 436-43.
39. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, et al. Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver. Hepatology 2008; 47: 51-8.
40. Bugianesi E, Gastaldelli A. Hepatic and cardiac steatosis: are they coupled? Heart Fail Clin 2012; 8: 663-70.
41. Matthew Morris E, Fletcher JA, Thyfault JP, Rector RS. The role of angiotensin II in nonalcoholic steatohepatitis. Mol Cell Endocrinol 2013; 378: 29-40.
42. Vanni E, Marengo A, Mezzabotta L, Bugianesi E. Systemic complications of nonalcoholic fatty liver disease: when the liver is not an innocent bystander. Semin Liver Dis 2015; 35: 236-49.
43. Ratziu V, Goodman Z, Sanyal A. Current efforts and trends in the treatment of NASH. J Hepatol 2015; 62: S65-75.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.1 Mon, 14 Jul 2025, 22:35:06

44. Cariou B, Zair Y, Staels B, Bruckert E. Effects of the new dual PPAR alpha/delta agonist GFT505 on lipid and glucose homeostasis in abdominally obese patients with combined dyslipidemia or impaired glucose metabolism. Diabetes Care 2011; 34: 2008-14.
45. Cariou B, Hanf R, Lambert-Porcheron S, et al. Dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonist GFT505 improves hepatic and peripheral insulin sensitivity in abdominally obese subjects. Diabetes Care 2013; 36: 2923-30.
46. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al.; LEAN trial team, Abouda G, Aldersley MA, Stocken D, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. Lancet 2016; 387: 679-90.
47. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al.; NASH Clinical Research Network. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2015; 385: 956-65.
48. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al.; NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2010; 362: 1675-85.
49. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, et al.; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. JAMA 2011; 305: 1659-68.
50. Ratziu V. Pharmacological agents for NASH. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013; 10: 676-85.
51. Klein S, Mittendorfer B, Eagon JC, et al. Gastric bypass surgery improves metabolic and hepatic abnormalities associated with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2006; 130: 1564-72.
52. Kral JG, Thung SN, Biron S, et al. Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. Surgery 2004; 135: 48-58.

Indirizzo per corrispondenza:
Prof. Elisabetta Bugianesi
Divisione di Gastroenterologia
Dipartimento di Scienze Mediche
Università di Torino
Corso Dogliotti 14
10126 Torino
E-mail: elisabetta.bugianesi@unito.it