

FATTORI E INDICATORI DI RISCHIO

STEATOSI EPATICA ASSOCIATA AD ALTERAZIONI METABOLICHE (MAFLD)

FRANCESCO ANGELICO, MARIA DEL BEN**La steatosi epatica non alcolica**

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD), è la più comune malattia del fegato e colpisce circa un quarto della popolazione mondiale (1). Essa viene definita dalla presenza di steatosi in almeno il 5% degli epatociti, rilevata mediante tecniche di imaging o l'istologia, in soggetti che non abbiano un consumo significativo di alcol e che non presentino cause secondarie di steatosi epatica (come epatite virale, uso di farmaci steatogeni, malattie da accumulo o lipodistrofia). Spesso coesiste una assunzione moderata di alcol e si discute molto su quale sia la soglia per definirne il consumo significativo, che solitamente viene indicata come <30 g/die per l'uomo e <20 g/die per la donna.

Lo spettro della malattia include la steatosi epatica semplice non alcolica (NAFL) potenzialmente non progressiva, e la steato-epatite non alcolica (NASH) potenzialmente progressiva, che può portare a fibrosi grave e progredire a cirrosi ed epatocarcinoma con conseguente mortalità correlate al fegato. La NASH è la principale causa di cirrosi criptogenica. Non è noto il motivo per cui alcuni pazienti progrediscono nella malattia e sviluppano infiammazione e fibrosi progressive, mentre la maggio-

ranza rimane nella fase di semplice steatosi, che generalmente ha un decorso clinico benigno.

A livello globale, la diffusione della NAFLD sta aumentando rapidamente e costituisce un onere sanitario ed economico significativo a causa delle numerose complicanze ad essa associate. La prevalenza della NAFLD è circa il 25/30% con punte sino al 35% nel Medio Oriente e nel Sud America. Essa raggiunge il 70%-80% nei soggetti diabetici e con obesità grave. La prevalenza è aumentata parallelamente alle epidemie di obesità, sindrome metabolica e diabete mellito di tipo 2. La NAFLD è strettamente collegata all'insulino-resistenza e alla sindrome metabolica, della quale viene considerata la componente epatica.

La patogenesi della NAFLD è complessa e probabilmente condizionata dalle interazioni dinamiche tra fattori ambientali, lo stile di vita e la suscettibilità genetica ed epigenetica. Inizialmente, essa è stata interpretata attraverso la cosiddetta "two hit hypothesis" per la quale un primo step, dovuto principalmente ad una condizione di insulino-resistenza comporterebbe un eccessivo accumulo di grasso intra-epatico e un secondo step, caratterizzato dalla presenza di stress ossidativo e dall'attivazione delle cellule di Kupfer e delle cellule stellate con conse-

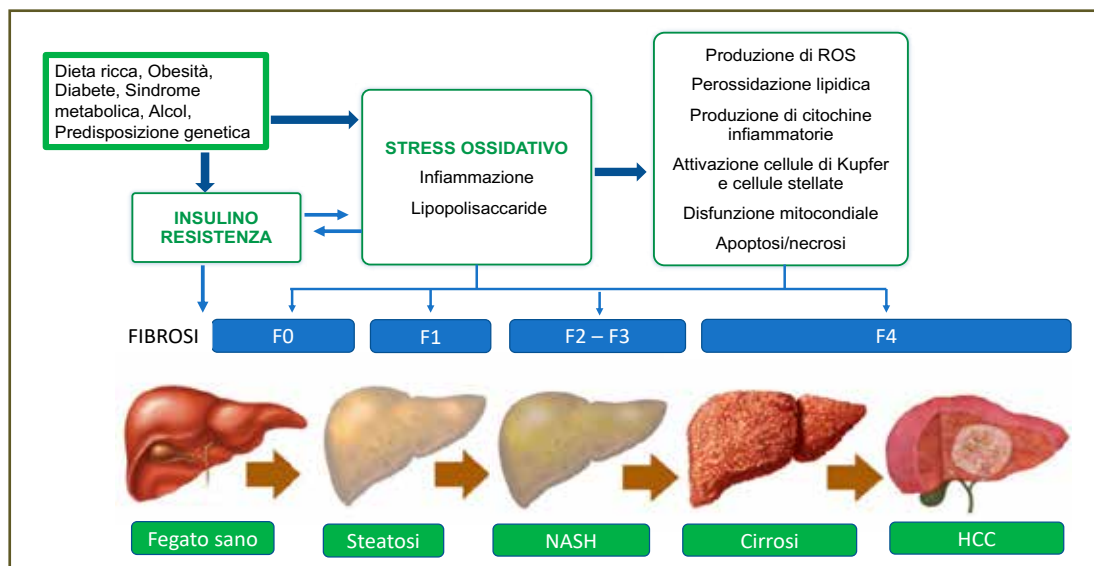


Figura 1 - Principali meccanismi fisiopatologici nella patogenesi e progressione della NAFLD.

guente infiammazione ed aumento della fibrogenesi. La più recente “*multiple parallel hit hypothesis*” meglio descrive l’interazione fisiopatologica dell’insieme di meccanismi - insulino-resistenza, stress ossidativo, infiammazione, microbiota intestinale, polimorfismi genetici ecc. - che concorrono nella patogenesi della NAFLD e nella sua progressione a NASH (2) (*Figura 1*).

NAFLD: un nome superato?

Il termine NAFLD è stato introdotto quasi 35 anni fa (3)³. Tuttavia, negli ultimi decenni, sono state effettuate numerose critiche a questa definizione, sebbene essa sia ormai molto conosciuta tra i pazienti e nell’ambito medico e della ricerca clinica. Nel 1845 il fegato grasso fu descritto per la prima volta da Thomas Addison in Inghilterra in pazienti con steatosi alcolica, ma è solo agli inizi degli anni 60 che incominciò ad essere chiaro che un quadro di steatosi epatica simile a quella dei bevitori poteva essere presente anche in soggetti che non consumavano alcol. Successivamente, altri

autori hanno messo in relazione la presenza di steatosi con l’obesità e il diabete e con la possibile progressione a cirrosi. Ma è solo nel 1962 che un ricercatore tedesco, J Ludwig, per la prima volta coniò il termine NAFLD per indicare una condizione di fegato grasso molto simile a quella dovuta all’alcol, ma in assenza di una causa alcolica (3). Da allora, il termine NAFLD sembra avere superato il tempo e rappresenta oggi uno dei nomi di malattia più diffusi nell’attività medica giornaliera e nella ricerca clinica e sperimentale. Il termine, tuttavia, è una anti-definizione o meglio una definizione negativa che vuole ribadire che la steatosi epatica del paziente non è assolutamente legata all’abuso di alcol. La definizione non offre alcuna indicazione positiva in relazione alle possibili cause, e all’evoluzione della malattia. Essa ha come obiettivo quello solo di ribadire il concetto del ruolo preminente dell’esclusione dell’alcol nella definizione della malattia.

La definizione di NAFLD, tuttavia, pone numerose difficoltà diagnostiche e il concetto di assenza di un consumo significativo

di alcol indicato nelle differenti Linee guida è oggetto di discussione. Infatti, la soglia di assunzione di alcol risente molto della variabilità interindividuale che dipende dal sesso, età, etnia, modalità di assunzione, suscettibilità genetica ecc. Inoltre, esistono differenti realtà ambientali e sociali che rendono difficile porre soglie di consumo standardizzate e validate per potere effettuare con certezza una diagnosi di NAFLD. Ad esempio, è oggi molto difficile potere valutare l'origine alcolica di una steatosi in presenza di abitudine al binge-drinking, comportamento oggi assai diffuso soprattutto fra i giovani, che è caratterizzato da elevate assunzioni di bevande alcoliche solo durante il fine settimana. A ciò si aggiunge anche la difficoltà della valutazione del consumo di alcol mediante questionari e la tendenza in genere a sottostimare o negare i consumi. Altra caratteristica negativa necessaria per la diagnosi di NAFLD è l'assenza di altre patologie epatiche ed in particolare delle epatiti da virus B e C e delle epatiti autoimmuni. Infine, per potere effettuare la diagnosi di NAFLD è anche necessario escludere il possibile effetto di farmaci che possono favorire la steatosi, quali, ad esempio, l'amiodarone e la tetraciclina.

Quindi, nel complesso, in termine NAFLD è una non-definizione che ha avuto come principale obiettivo di stabilire che la patologia non è di origine alcolica. Infine, occorre anche tenere presente che il termine NAFLD non tiene affatto conto dei grandi progressi ottenuti nel corso di numerosi anni sulle conoscenze della fisiopatologia della malattia e, in particolare sul concetto che la NAFLD nella maggior parte dei casi è una patologia metabolica.

NAFLD: una malattia metabolica

I pazienti con la NAFLD mostrano spesso alterazioni metaboliche simili a quelle

presenti nella sindrome metabolica. Sebbene la NAFLD non sia uno dei criteri diagnostici per la sindrome metabolica, essa ne è frequentemente parte. In particolare, l'insulino-resistenza rappresenta un meccanismo fisiopatologico comune alle due condizioni. Essa gioca un ruolo fondamentale nella patogenesi dell'accumulo eccessivo di grasso nella NAFLD, ma, allo stesso tempo, rappresenta l'alterazione metabolica principale alla base della sindrome metabolica. Altro aspetto comune alle due patologie è l'accumulo intra-addominale del grasso, che rappresenta la sede principale dell'origine degli acidi grassi che giungono al fegato in condizioni di insulino-resistenza. NAFLD e sindrome metabolica si sovrappongono sotto molti aspetti. Inoltre, vi è anche una larga sovrapposizione di comorbidità ad esse associate. Entrambe contribuiscono a realizzare una alterazione metabolica multi-sistemica che si associa ad un aumentato rischio di progressione della malattia epatica, di diabete e di eventi cardiovascolari. La relazione fra NAFLD e sindrome metabolica è bidirezionale. La diagnosi di NAFLD è spesso seguita da quella di sindrome metabolica e di diabete di tipo 2. La sindrome metabolica comprende la NAFLD come sua manifestazione a livello del fegato ed è un importante fattore predittivo di progressione verso la NASH.

Sia la NAFLD che la sindrome metabolica sono fenotipi molto complessi. La NAFLD comprende uno spettro di condizioni variabili caratterizzate da un progressivo aggravamento del danno epatico che può progredire dalla steatosi semplice fino alla cirrosi e all'epatocarcinoma. La storia naturale è variabile in tutte le sue fasi e difficilmente prevedibile. Il filo comune è rappresentato dalla presenza di insulino-resistenza e di stress ossidativo. Ciò si accompagna alla ridotta capacità dell'insulina di soppri-

mere normalmente la produzione di glucosio e di VLDL nel fegato con conseguente rischio di sviluppare il diabete e la dislipidemia e anche di ridurre la lipolisi. Anche la sindrome metabolica è una condizione molto eterogenea. Poiché la diagnosi si basa sugli ampi criteri clinici, possono esserci molteplici presentazioni cliniche e biochimiche a seconda del diverso raggruppamento dei fattori di rischio e dell'interazione tra variazione genetica e fattori ambientali. Come conseguenza di tale variabilità fenotipica, i pazienti possono presentare gradi molto differenti di insulino-resistenza.

Sulla base di queste osservazioni, è evidente la presenza di una forte associazione bidirezionale fra NAFLD e sindrome metabolica, sebbene non sia ancora chiarito se la NAFLD debba essere considerata come una causa o piuttosto una conseguenza della sindrome metabolica. Entrambe sono espressione di un profilo di rischio cardiometabolico comune. Ciò implica che l'approccio alla NAFLD debba essere necessariamente multidisciplinare. I gastroenterologi e gli epatologi hanno tradizionalmente interpretato la NAFLD come una malattia epatica, potenzialmente evolutiva sino alla NASH e alla cirrosi. Più recentemente, la forte associazione con la sindrome metabolica ha indotto gli internisti e i diabetologi a occuparsi della prevenzione del diabete e degli eventi cardiovascolari, che in questo ambito rappresentano le più frequenti cause di eventi fatali.

Un aspetto marginale della NAFLD, che peraltro desta notevole interesse clinico e di ricerca, è la cosiddetta "lean NAFLD" (4). Essa fa riferimento ad una condizione di steatosi epatica in soggetti magri che non hanno le caratteristiche della sindrome metabolica. Tra le cause principali, vi sono quelle genetiche rappresentate principalmente dalla ipo-betalipoproteinemia, dalle malattie da accumulo lisosomiale,

quali ad esempio la *cholesterol ester storage disease* (CESD), e da alcuni polimorfismi genetici. In particolare, i soggetti portatori dell'allele PNPLA3 I148Met (rs738409 C/G) hanno una steatosi più severa, in assenza di sindrome metabolica e con un maggior rischio di progressione a NASH e a epatocarcinoma.

MAFLD: Il giusto nome per indicare la presenza di una disfunzione metabolica?

Negli ultimi anni sono state rivolte numerose critiche alla tradizionale denominazione della NAFLD, basata, come già detto, sull'esclusione dell'assunzione eccessiva di alcol e sull'assenza di altre epatopatie croniche. Ciò è derivato soprattutto dalla difficoltà di continuare ad impiegare una definizione negativa per una malattia epatica potenzialmente progressiva che interessa più di un quarto della popolazione adulta. In particolare, è stato molto criticato il dovere fare sempre riferimento all'alcol, senza dare nessuna definizione positiva che in qualche modo caratterizzi la malattia. Pertanto, le conoscenze sulle alterazioni metaboliche della malattia e sul suo elevato rischio di complicanze cardiometaboliche hanno sollevato la necessità di trovare una nuova denominazione che introduca criteri positivi che descrivano i sottostanti meccanismi fisiopatologici.

Pertanto, nel 2020, un gruppo di esperti internazionali ha suggerito di cambiare il nome alla NAFLD e ha proposto la nuova definizione di "*metabolic associated fatty liver disease - MAFLD*" per identificare una condizione di steatosi epatica associata ad alterazioni metaboliche (5-7). In questo documento di consenso gli autori hanno definito la MAFLD come una condizione di steatosi epatica associata ad alterazioni metaboliche che vengono definite per mez-

zo di criteri diagnostici chiari e di facile applicazione. Così, si è proposto di passare da una definizione negativa ad una inclusiva che sottolinea chiaramente l'importanza dell'obesità, del diabete e della sindrome metabolica nella patogenesi della steatosi epatica. La definizione di MAFLD ha il vantaggio di uscire da una nebulosa di possibili cause sconosciute e di descrivere la vera natura della malattia in modo accurato, dando ad essa una maggiore rilevanza clinica (8, 9).

La diagnosi di MAFLD deve basarsi sulla presenza di steatosi epatica (definita da tecniche di immagine, quali l'ecografia epatica o la risonanza magnetica del fegato, o dalla biopsia epatica o da punteggi biochimici quali ad esempio il *fatty liver index* (FLI) associata a diabete, o sovrappeso/obesità o ad una alterazione metabolica. Quest'ultima è definita dalla presenza di almeno due fra le seguenti sette alterazioni: aumento della circonferenza della vita, HDL basso, trigliceridemia elevata, gluco-

sio a digiuno alterato, aumento della pressione arteriosa, proteina C reattiva alta (PCR), presenza di resistenza all'insulina (5) (Figura 2).

La diagnosi di MAFLD è quindi una diagnosi di inclusione e non più di esclusione di condizioni potenzialmente in grado di causare steatosi.

Alcuni aspetti da approfondire

Il passaggio da NAFLD a MAFLD può tuttavia presentare alcuni problemi e criticità (9, 10). Il primo aspetto riguarda il consumo di alcol. Infatti, sulla base dei nuovi criteri diagnostici, la presenza di un eccessivo consumo di alcol non esclude più la diagnosi di MAFLD visto che un riferimento all'alcol non è presente nel nuovo algoritmo diagnostico della MAFLD. Ciò potrebbe portare a sottostimare il ruolo dell'alcol nei soggetti con MAFLD, tra i quali potrebbero essercene numerosi con un concomitante quadro di steatosi epatica an-

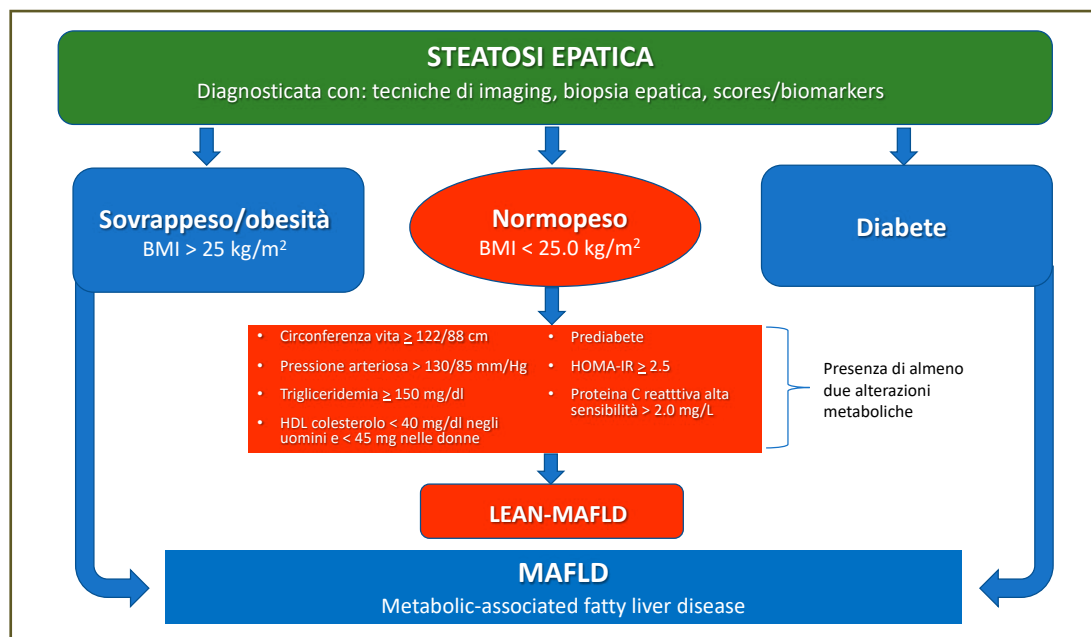


Figura 2 - Criteri diagnostici proposti per la diagnosi di MAFLD.

che di origine alcolica. Pertanto, occorre tenere ben presente che, in alcuni pazienti, questa nuova definizione di MAFLD potrebbe nascondere il ruolo rilevante del consumo di alcol come meccanismo di malattia epatica cronica. Questo aspetto dovrà sempre essere accuratamente valutato in ogni soggetto con MAFLD.

In aggiunta all'alcol, la nuova diagnosi di MAFLD può coesistere anche con la presenza di altre malattie del fegato o di condizioni che possono favorire la steatosi epatica, quali ad esempio l'impiego di alcuni farmaci. In particolare, non costituisce più un criterio di esclusione la presenza di epatiti virali croniche B e C e di altre epatopatie croniche. È da notare, in particolare, che una steatosi epatica si osserva frequentemente in pazienti con epatite cronica C con genotipo virale 3. È quindi possibile che un paziente possa avere una steatosi epatica derivante da differenti eziologie, avere una diversa storia naturale e che possa anche rispondere meno alle possibili terapie. Pertanto, in ogni paziente con MAFLD, sarà sempre necessario effettuare una accurata anamnesi per potere identificare tutte le differenti possibili cause di steatosi.

Un altro importante aspetto oggetto di possibili criticità sono le modalità che sono state proposte per la diagnosi della steatosi epatica. Infatti, l'algoritmo diagnostico per la MAFLD consente di documentare la presenza di steatosi per mezzo della biopsia epatica, le tecniche di imaging, fra le quali quella più comunemente impiegata è l'ecografia e il calcolo di alcuni score non invasivi di steatosi. Fra questi, il più usato è il *fatty liver index* che se maggiore di 60 è diagnostico per la presenza di steatosi. Pertanto, l'impiego di differenti metodi per la diagnosi di steatosi può portare ad identificare fenotipi di MAFLD molto eterogenei e diversi fra loro. Di particolare interesse sono i soggetti nei quali l'ecografia del fegato

è negativa, rilievo frequente quando la percentuale di epatociti con steatosi è inferiore al 30%, ma il FLI è >60 e pertanto diagnostico per la presenza di steatosi. Tali soggetti andranno identificati ed attentamente monitorati soprattutto se diabetici o obesi.

Numerosi sono anche i vantaggi della nuova definizione della NAFLD. La denominazione positiva (MAFLD) e non più negativa (NAFLD) riflette la sua eziopatogenesi e in tal modo unifica un gruppo eterogeneo di alterazioni epatiche presenti in soggetti obesi o diabetici o con la sindrome metabolica. Ciò potrà portare ad una migliore identificazione di trattamenti terapeutici individualizzati e ad una più precisa selezione di pazienti per la partecipazione a nuovi trials clinici. Inoltre, i nuovi criteri diagnostici consentono di identificare e caratterizzare bene un gruppo di pazienti non obesi e non diabetici nei quali la presenza di steatosi si accompagna a quella di almeno due alterazioni metaboliche (*Tabella 1*). Si tratta dei soggetti con la cosiddetta "lean MAFLD", nei quali la malattia non si associa ad obesità, diabete e sindrome

Tabella 1 - Criteri diagnostici per "LEAN MAFLD".

Presenza di steatosi epatica (con tecniche di immagine, istologia, biomarcatori/scores)
<p>Soggetto magro o normopeso BMI <25 kg/m² Presenza di almeno due delle seguenti alterazioni metaboliche:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Circonferenza della vita ≥102 nell'uomo e ≥88 cm nella donna - Trigliceridemia ≥150 mg/dl - Colesterolo HDL ≤40 mg nell'uomo e 50 mg/dl nella donna - Prediabete: glicemia a digiuno 100-125 mg/dl o 2 ore dopo carico 140-199 mg/dl o HBA1c 5,7%-6,5% - Pressione arteriosa ≥135/85 mm/Hg o trattamento antipertensivo - HOMA score ≥2,5 - h-PCR ≥2 mg/L

me metabolica. In questi soggetti si dovrà indagare la possibile presenza di cause genetiche e attuare un più intenso programma di follow up.

La nuova diagnosi di MAFLD non comprende più la condizione dicotomica di NASH o non NASH. Infatti, viene sottolineato come il confine fra le due condizioni sia molto variabile, scarsamente definito e identificabile solo con la biopsia epatica. Al contrario, si sottolinea che è di grande importanza valutare la severità della fibrosi che rappresenta il più importante fattore di rischio sia per la progressione della malattia epatica, sia per il rischio di complicanze cardio-metaboliche (11). Per tale scopo dovranno essere usate le tecniche elastografiche e i marker non invasivi di fibrosi, quali ad esempio il *FIB-4* e il *NaflD fibrosis score*. Merito ulteriore dei nuovi criteri diagnostici è anche quello di avere richiamato l'attenzione sul valore diagnostico dell'aumento della proteina C reattiva quale marker sistemico dello stato di infiammazione cronica di basso grado che caratterizza i pazienti con la MAFLD e le altre forme di patologie metaboliche correlate all'obesità.

Infine, l'eziopatogenesi metabolica della MAFLD, finalmente ben caratterizzata anche nel nome, sottolinea l'importanza di un nuovo approccio terapeutico integrato alla malattia (12). La MAFLD dovrebbe infatti essere trattata nell'ambito di ambulatori specialistici dedicati (*MAFLD clinic*) dove vengano applicati protocolli diagnostici, terapeutici e di follow up standardizzati. I pazienti dovrebbero essere affidati ad un gruppo multidisciplinare dove operino in stretta collaborazione internisti, epatologi, diabetologi, cardiologi e nutrizionisti.

Bibliografia

1. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018; 15: 11-20.
2. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016; 65: 1038-1048.
3. Lonardo A, Leoni S, Alswat KA, Fouad Y. History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int. J. Mol. Sci*. 2020; 21: 5888.
4. Albhaisi A, Chowdhury A, Sanyal AJ. Non-alcoholic fatty liver disease in lean individuals. *JHEP Reports*. 2019; 1: 329-341.
5. Eslam M, Sanyal AJ, George J, Panel IC. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020; 158: 1999-2014.e1.
6. Eslam M, Philip N, Newsome PN, Sarin SK et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020; 73: 202-209.
7. Shiha G, Alswat K, Al Khatry M, et al. Nomenclature and definition of metabolic-associated fatty liver disease: a consensus from the Middle East and north Africa. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Epub Nov 9: S2468-1253(20)30213-2.
8. Targher G, Byrne CD. From nonalcoholic fatty liver disease to metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: is it time for a change of terminology? *Hepatoma Res*. 2020; 6: 64.
9. Fouad Y, Waked I, Bollipo S et al. What's in a name Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. *Liver International*. 2020; 40: 1254-1261.
10. Younossi ZM, Rinella ME, Sanyal A, et al. From NAFLD to MAFLD: Implications of a premature change in terminology. *Hepatology* 2020; Jun 16. Online ahead of print.
11. Angulo, P. et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2015; 149: 389-397.
12. Valencia-Rodríguez A, Vera-Barajasa A, Chávez-Tapia NC, Uribea M, Méndez-Sánchez N. Looking into a new era for the approach of metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease. *Ann Hepatol*. 2020; 19: 227-229.