

# LA STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA: UNA PATOLOGIA EMERGENTE DI INTERESSE METABOLICO

R. MARZOCCHI, C. ZANNONI, S. MOSCATIELLO, G. MARCHESINI

Malattie del Metabolismo, "Alma Mater Studiorum" Università di Bologna, Bologna

**riassunto**

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è una patologia emergente che comprende un ampio spettro di condizioni epatiche, dalla semplice steatosi a quadri avanzati con fibrosi e necroinfiammazione, fino ad arrivare allo sviluppo di cirrosi e di carcinoma epatocellulare. La NAFLD si caratterizza dal punto di vista anatomopatologico per la sua somiglianza con i quadri epatici indotti dall'abuso di alcol, ma si sviluppa in soggetti con consumo modesto (< 20 g/die) o nullo di alcolici. Stime basate su marcatori surrogati indicano che la prevalenza della NAFLD si aggira tra il 10 e il 25% della popolazione generale, con ampie differenze in funzione dell'età e del ceppo etnico. La patogenesi della NAFLD vede l'insulino-resistenza come evento centrale, responsabile dell'accumulo di lipidi negli epatociti così come della progressione del danno epatico, in questo facilitata dalla perossidazione lipidica. È stato proposto che la NAFLD possa rappresentare l'interessamento epatico della sindrome metabolica; diabete tipo 2, obesità e dislipidemia sono infatti le patologie più frequentemente a essa associate. La presenza di NAFLD anche in soggetti normopeso e non diabetici suggerisce che anche condizioni genetiche possano costituire la base sulla quale insistono stili di vita facilitanti (sedentarietà, eccessivo apporto calorico). L'attenzione da parte dei clinici nei confronti della NAFLD è particolarmente giustificata dalla crescente prevalenza di obesità e diabete nella popolazione, che mette un elevato numero di soggetti a rischio di malattia epatica nei prossimi decenni. Interventi mirati alla riduzione dell'insulino-resistenza, mediante perdita di peso e uso di agenti insulino-sensibilizzanti, unitamente all'uso di agenti antiossidanti, sono le strategie terapeutiche più promettenti.

Parole chiave. Insulino-resistenza, diabete, obesità, dislipidemia, sindrome metabolica.

**summary**

*Non alcoholic fatty liver: an emerging disease of metabolic origin. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is an emerging clinical entity, ranging from pure fatty liver to fibrosis, necroinflammation, and eventually cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Histologically, NAFLD resembles liver lesions found in alcohol abuse, but it develops in subjects who drink no more than 20 g of alcohol per day. The prevalence of NAFLD ranges between 10 and 25% of the general population, with differences according to age and race. Insulin resistance is the common soil in the pathogenesis of NAFLD. It causes lipid overload to hepatocytes and lipid peroxidation facilitates disease progression. NAFLD was proposed as part of the metabolic syndrome; accordingly, type 2 diabetes, obesity and dyslipidemia are the most prevalent associated findings. However, NAFLD can also be diagnosed in normal weight, non-diabetic subjects, suggesting a genetic basis of the disease in selected patients. In the majority of patients inappropriate lifestyle behaviours could facilitate gene expression. Great attention was recently given to NAFLD, due to the increasing prevalence of obesity and diabetes in the general population, which puts a large number of patients at risk of advanced liver disease in the next decades. Therapeutic strategies aimed at reducing insulin resistance by weight loss and the use of insulin-sensitizing agents, associated to antioxidant agents, are currently under study with promising results.*

Key-words. *Insulin-resistance, diabetes, obesity, dyslipidemia, metabolic syndrome.*

## Introduzione

Negli ultimi 20 anni è andato progressivamente aumentando l'interesse nei confronti della steatosi epatica non alcolica, una patologia, in parte già conosciuta, ma certamente a lungo sottovalutata. Con l'a-

cronimo NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) s'intende una condizione clinica che si riscontra in un ampio spettro di patologie epatiche, dalla semplice steatosi, alla steatoepatite con necroinfiammazione e

fibrosi più o meno avanzata, fino alla cirrosi e al carcinoma epatocellulare. La NAFLD assomiglia dal punto di vista anatomopatologico alla malattia epatica alcolindotta, ma si sviluppa in soggetti con consumo alcolico nullo o francamente modesto (< 20 g di alcol al giorno) (1).

Una recente messa a punto dell'American Association for the Study of Liver Disease definisce la NAFLD solo su base istopatologica, come un accumulo di lipidi a livello del fegato superiore al 5-10% in peso, ovvero come percentuale di epatociti che contengono goccioline lipidiche al microscopio ottico maggiore del 5% (2).

La NAFLD è la causa più comune di patologia cronica del fegato in molti Paesi. Oltre a una forma primitiva, esistono forme secondarie di steatosi, e la possibilità che la coesistenza di una NAFLD possa potenziare il danno epatico indotto da altri agenti, in particolare l'alcol, le tossine industriali e i virus epatotropi (tab. I). Le implicazioni cliniche della NAFLD derivano soprattutto dal suo potenziale di progressione verso l'ultimo stadio di malattia epatica (end-stage liver disease), mentre la sola steatosi non complicata ha una prognosi relativamente benigna nella maggior parte dei pazienti (3-5).

## Epidemiologia

La mancanza di test diagnostici specifici e sensibili, e l'invasività della biopsia epatica, limitano le conoscenze sulla reale prevalenza della NAFLD. Stime di popola-

zione basate su criteri indiretti (elevazione delle transaminasi, fegato "brillante" all'ecografia) indicano che la prevalenza della NAFLD si aggira tra il 10-24% della popolazione generale nei diversi Paesi. La NAFLD può colpire ogni gruppo d'età ed è stata descritta nella maggior parte dei gruppi razziali.

In gruppi di adulti asintomatici, che presentavano una moderata elevazione delle transaminasi, è stata rilevata la presenza di fegato grasso alla biopsia epatica nel 30-40% dei casi, e steatoepatite con vari gradi di fibrosi, in un ulteriore 15-30% (6-9).

Nello spettro di patologie comprese nella NAFLD rientrano quindi circa il 70% dei casi di danno epatico criptogenico.

La prevalenza di NAFLD subisce un ulteriore incremento all'interno di una popolazione altamente selezionata come quella degli obesi o dei diabetici, nei quali la biopsia epatica risulta positiva per NAFLD nel 90% dei casi (10-12). L'aumentata prevalenza della NAFLD nei Paesi occidentali negli ultimi 10-15 anni è quindi potenzialmente correlabile al parallelo aumento di obesità e diabete riscontrato nei diversi gruppi d'età. Tuttavia, alcuni pazienti con NAFLD sono normopeso e non diabetici e hanno un normale profilo lipidico e normali valori sierici di test di funzionalità epatica (13). L'obesità centrale, documentata da un aumento della circonferenza vita, sembra essere un fattore di rischio per la NAFLD, anche in soggetti con normale BMI (4).

## Diagnosi

La diagnosi di NAFLD viene posta generalmente in pazienti asintomatici quando, in seguito al riscontro casuale di un'alterazione degli enzimi epatici, vengono eseguiti rilievi ecografici che risultano suggestivi di steatosi, in assenza di altre ragioni di malattia epatica. La diagnosi finale di NAFLD richiede però la combinazione di test invasivi e non invasivi.

### Biopsia epatica

La biopsia epatica è il "golden standard" per ogni valutazione e stadiazione del "fegato grasso". Nello spettro delle alterazioni epatiche, la steatosi rappresenta l'estremo clinicamente benigno. Il quadro è caratterizzato da macro- microvescicole di grasso, in particolare di trigliceridi, accumulate all'interno degli epatociti senza causare un'apprezzabile infiammazione, morte cellulare o fibrosi epatica (tab. II) (14). All'estremo opposto si trova la cirrosi, ma nel lungo processo che porta alla cirrosi, nella quasi totalità dei casi la steatosi scompare, rendendo difficile la diagnosi nelle fasi avanzate. Fra questi due estremi si colloca la steatoepatite (stea-

**Tab. I. Classificazione eziologica della steatosi epatica non alcolica**

NAFLD primaria	Condizione associata alla sindrome da insulino-resistenza (diabete tipo 2, obesità, dislipidemia, ipertensione)
NAFLD secondaria	Farmaci (corticosteroidi, estrogeni sintetici, amiodarone, perexilina maleato, nifedipina, tamoxifene, Ca-antagonisti)
	Interventi chirurgici (by-pass digiuno-ileale, resezione intestinale)
	Altre condizioni (nutrizione parenterale totale, infusione di glucosio)
NAFLD di incerta classificazione	Sindrome del tenue contaminato
	Emosiderosi
	Epatite cronica HCV-correlata

**Tab. II. Classificazione istologica della steatosi e della necroinfiammazione (*grading*) e della fibrosi (*staging*) secondo Brunt e coll. (14)**

Steatosi	
<b>Grado 1</b>	< 33% degli epatociti interessati
<b>Grado 2</b>	33-66% degli epatociti interessati
<b>Grado 3</b>	> 66% degli epatociti interessati
Fibrosi	
<b>Grado 1, lieve</b>	Steatosi: prevalentemente macrovescicolare, coinvolti > 66% dei lobuli Balloning: osservati occasionalmente, epatociti della zona 3
	Inflammatione lobulare: infiammazione acuta diffusa e media (polimorfi) e cronica (cellule mononucleari)
	Inflammatione portale: nessuna o lieve
<b>Grado 2, moderato</b>	Steatosi: ogni grado, solitamente micro- e macrovescicolare
	Balloning: certa e presenza nella zona 3
	Inflammatione lobulare: possibile presenza di polimorfi in associazione con epatociti balloniformi e/o fibrosi pericellulare; possibile presenza di lieve infiammazione cronica
	Inflammatione portale: da lieve a moderata
<b>Grado 3, severo</b>	Steatosi: tipicamente > 66% dei lobuli (panacinare); comunemente steatosi mista Balloning: prevalentemente zona 3; marcata
	Inflammatione lobulare: infiammazione acuta e cronica diffusa; cellule polimorfonucleate possono essere concentrate nella zona 3 e nell'area perisinusoidale
	Inflammatione portale: da lieve a moderata
Fibrosi	
<b>Stadio 1</b>	Fibrosi pericellulare, perivenulare o perisinusoidale in zona 3; a carattere focale o diffuso
<b>Stadio 2</b>	Aggravamento dello stadio 1, con fibrosi a carattere focale o diffuso, a livello periportale
<b>Stadio 3</b>	Fibrosi a ponte, focale o estesa
<b>Stadio 4</b>	Cirrosi con o senza fibrosi perisinusoidale residua

tosì epatica non alcolica, nota con l'acronimo inglese NASH), caratterizzata da flogosi focale, fibrosi e necrosi cellulare. L'infiammazione tende a prevalere nella zona 3 dell'acino, ed è variabilmente associata alla fibrosi perisinusoidale o a ponte. L'infiltrato infiammatorio è costituito da leucociti polimorfonucleati e cellule mononucleate e si concentra attorno a epatociti in degenerazione "balloniforme", che talvolta contengono corpi ialini di Mallory. Tra tutte queste caratteristiche, la più significativa è la comparsa di fibrosi, evento generalmente considerato irreversibile, su cui si basa una classificazione anatomoclinica che comprende due stadi (1 e 2, di sola steatosi e necroinfiammazione) relativamente favorevoli e 2 stadi (3 e 4, con fibrosi a ponte fino alla cirrosi) di severo e progressivo danno epatico. Le caratteristiche istologiche sopra descritte si ritrovano spesso in quadri di fegato grasso indotto da alcol o farmaci (NAFLD secondaria), e la biopsia epatica non ci permette di distinguere fra le varie cause di questa patologia.

#### Indici bioumorali

Nella maggior parte dei pazienti la diagnosi di NAFLD nasce dal riscontro di alterazioni degli indici di funzionalità epatica (transaminasi, in particolare ALT, e gamma-GT).

A differenza dei pazienti con epatopatia alcolica, negli individui con NAFLD il rapporto AST/ALT è generalmente < 1 (15), pur non esistendo un marker sierico specifico per la NAFLD. Nei pazienti con NAFLD istologicamente accertata, il valore degli enzimi epatici può anche risultare normale, e un valore di transaminasi normale o prossimo alla normalità non esclude un sottostante danno epatico anche severo (16).

I test sierologici per danno epatico di origine virale, autoimmune o congenito devono essere negativi per definizione, anche se non si può escludere che in qualche caso le due patologie possano trovarsi associate.

#### Ecografia addominale

L'ultrasonografia 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 dalla fibrosi. L'ecografia inoltre non consente di differenziare i diversi gradi della malattia e di rilevare la presenza di NASH.

#### Tomografia computerizzata

La tomografia computerizzata è probabilmente più sensibile e più specifica, e può risultare utile nel moni-

torare il contenuto in grasso (17). Il suo limite maggiore risiede nel possibile effetto maschera prodotto dalla presenza di un sovraccarico di ferro, frequente nella NAFLD, che ne diminuisce la sensibilità (18).

### Risonanza magnetica nucleare

È la tecnica d'immagine più sensibile e più specifica per la diagnosi di NAFLD e, quando associata con la spettroscopia, è stata validata come esame per quantificare il contenuto epatico di trigliceridi, con una sensibilità paragonabile a quella della biopsia (19). Rimane peraltro una tecnica di alto costo, che ne limita l'uso a scopi di ricerca. Risulta inoltre difficile distinguere fra semplice steatosi e steatoepatite, più o meno complicata da fibrosi.

## Patogenesi

Il meccanismo patogenetico della NAFLD non è ancora stato chiarito, ma certamente l'insulino-resistenza gioca un ruolo primario nell'innescare una serie di reazioni a catena che portano alla comparsa di steatosi epatica. La steatosi per sé non è una condizione maligna in grado di evolvere verso quadri epatici più avanzati, ma con essa entrano in gioco altri meccanismi patogenetici, alla cui base è la perossidazione lipidica. Lo sviluppo di steatoepatite è stato quindi proposto come un processo a due "hit" (20): il primo mediato dall'insulino-resistenza e il secondo dalla perossidazione lipidica. In realtà, i due processi non sono necessariamente disgiunti, e possono riconoscere un unico momento patogenetico (fig. 1).

La resistenza insulinica può essere una condizione genetica, indipendente dall'indice di massa corporea (BMI), ma più spesso si tratta di una condizione acquisita legata all'aumento del grasso viscerale, generata da stili di vita sedentari e da eccessivo apporto calorico. È verosimile che le due componenti (congenita e acquisita) abbiano nei vari casi un peso diverso; lo stile di vita condurrebbe così alla manifestazione fenotipica di genotipi a rischio.

L'insulino-resistenza, liberando la lipolisi e modificando il metabolismo dei grassi a livello epatico, è responsabile di un aumento degli acidi grassi liberi (FFA) nel circolo plasmatico. L'eccesso di lipidi viene captato dal fegato che, in conseguenza dell'iperinsulinemia, non è più in grado di produrre e secernere VLDL. I trigliceridi si depositano allora nel fegato inducendo la comparsa di steatosi.

La leptina, ormone della sazietà prodotto dal tessuto adiposo, potrebbe giocare un ruolo importante nell'accumulo di grassi nel tessuto epatico, così come nel cuore e nel muscolo. La leptina regola il senso di sazietà e il comportamento alimentare in senso anoressizzante e ostacola l'accumulo di grassi nei tessuti non propriamente finalizzati alla riserva energetica. Tuttavia, alti valori di leptina sono stati riscontrati in pazienti con NAFLD, sia obesi sia normopeso (21). È presumibile che, in associazione all'insulino-resistenza, si verifichi anche una resistenza alla leptina con conseguente deposito di grassi nel fegato e insorgenza di steatosi epatica.

Un altro mediatore dell'insulino-resistenza è il tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), in grado di inattivare la tirosina chinasi del recettore insulinico, con conseguente stimolazione della lipogenesi e promozione della stea-

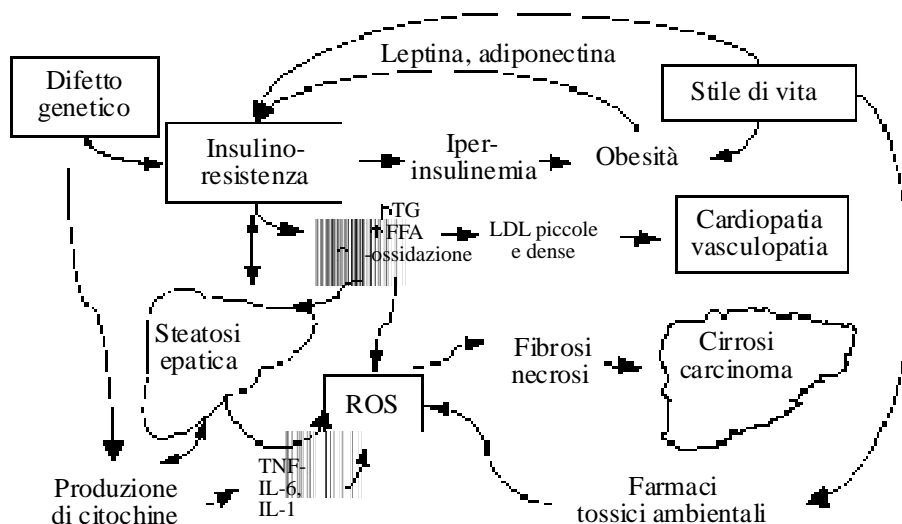


Fig. 1. Meccanismo patogenetico della NAFLD. La patologia può originare sia da un difetto genetico, sia da uno stile di vita inappropriato. In entrambi i casi, spesso tra loro sinergici, si realizzano obesità e steatosi epatica. La disregolazione del metabolismo lipidico porta da un lato all'aumentato rischio cardiovascolare, dall'altro a potenziare la steatosi. Per l'iperproduzione di citochine si ha un aumento delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) e la perossidazione lipidica è stimolo per la progressione a fibrosi, necroinfiammazione epatica, fino alla cirrosi e al carcinoma epatocellulare.

tosì epatica. Il TNF- $\alpha$  prende parte nella regolazione di cellule, enzimi mitocondriali e citochine coinvolti nel processo infiammatorio, contribuendo pertanto all'insorgenza di fibrosi, ed è inoltre coinvolto nel processo di apoptosi degli epatociti. Il TNF- $\alpha$  promuove il danno epatico ed è stata riportata una correlazione tra il valore di TNF- $\alpha$  plasmatico e la severità della NASH (23). Tra gli altri mediatori coinvolti nella patogenesi della steatoepatite non alcolica vi è anche l'adiponectina. Questa proteina prodotta dal tessuto adiposo risulta infatti ridotta in caso di insulino-resistenza e obesità (23). La sua funzione è quella di inibire la produzione di TNF- $\alpha$  da parte del fegato, e di citochine dell'infiammazione (interleuchina-6) da parte del tessuto adiposo. L'adiponectina è quindi un modulatore della sensibilità insulinica e assume un ruolo di protezione nell'insorgenza della steatoepatite (24).

L'accumulo di lipidi a livello epatico è da solo responsabile di un'attivazione del processo infiammatorio che viene in seguito amplificato dalla perossidazione lipidica a opera degli enzimi mitocondriali. Nei pazienti con NASH, inoltre, sono state riscontrate anomalie a livello mitocondriale, caratterizzate dalla presenza di inclusioni paracrystalline, peraltro non presenti negli individui con sola steatosi epatica (25), che sarebbero responsabili di una maggiore attività perossidativa. Si instaura pertanto una sorta di stress ossidativo cronico che induce una deplezione degli agenti antiossidanti con conseguente eccesso di radicali liberi dell'ossigeno (26) e insorgenza di danno degli epatociti.

Infine, la presenza di un eccesso di ferro a livello epatico, caratteristico di molti pazienti NAFLD, può rappresentare un cofattore per lo stress ossidativo (27).

## Clinica

A differenza della steatosi alcolica, i pazienti con NAFLD non lamentano generalmente alcuna sintomatologia, fatta eccezione per i soggetti in cui è già presente un quadro di cirrosi (28). Qualora presenti, i sintomi sono aspecifici e variabili. I più comuni sono l'astenia, la debolezza muscolare e un malessere che possono associarsi a dolore al quadrante superiore destro o a distensione addominale (29). Nel 25% e nel 75% dei pazienti, rispettivamente, si riscontrano splenomegalia ed epatomegalia, difficilmente rilevabili alla palpazione qualora sia presente obesità (4, 30). L'evoluzione del quadro epatico fino alla cirrosi si caratterizza per il riscontro di ascite, encefalopatia epatica, spider nevi e ittero.

Tra i dati di laboratorio, oltre a quelli già menzionati per la diagnosi, non è infrequente il rilievo di elevati valori

di ferritina, sideremia e saturazione della transferrina. Come detto in precedenza, la NAFLD si associa poi a tutte le condizioni riconducibili all'insulino-resistenza, ora identificabili nell'ambito della sindrome metabolica. La clinica della NAFLD può pertanto essere complicata da una serie di patologie, e particolarmente dagli eventi cardiovascolari a esse riferibili. La prevalenza di sindrome metabolica, secondo i criteri proposti dall'Adult Treatment Panel III (tab. III) (31), è stimata intorno al 22% della popolazione generale e si correla con un aumento della mortalità e morbilità cardiovascolare. Obesità, dislipidemia e diabete tipo 2 sono le condizioni che più frequentemente si associano a NAFLD con una prevalenza rispettivamente del 60-95%, 29-92% e 28-55%. In riferimento poi alla sola obesità, la prevalenza di steatosi è tanto maggiore quanto è più alta la classe di appartenenza. D'altro canto, in ognuna di queste patologie si osserva un'alta prevalenza di NAFLD, che può pertanto essere considerata un'espressione della sindrome metabolica stessa. La presenza simultanea di più di una di queste condizioni cliniche aumenta significativamente il rischio di quadri epatici maggiormente severi. La presenza di sindrome metabolica aumenta, infatti, il rischio di NASH nei soggetti con NAFLD.

## Terapia

Obiettivo primario della terapia è: 1) modificazione dei fattori patogeneticamente implicati nell'insorgenza di NAFLD, quali l'insulino-sensibilità, l'accumulo di tessuto adiposo e la perossidazione lipidica; 2) la gestione delle patologie associate; 3) la prevenzione della progressione del quadro epatico.

Il primo approccio prevede un'attenzione particolare allo stile di vita, che includa dieta ed esercizio fisico

**Tab. III. Criteri per la definizione di sindrome metabolica secondo l'Adult Treatment Panel III (31). La presenza di almeno tre dei criteri riportati identifica i soggetti portatori di sindrome metabolica**

<b>Obesità viscerale</b>	Circonferenza vita > 102 cm (M); > 88 cm (F)
<b>Trigliceridi</b>	≥ 150 mg/dL
<b>Colesterolo HDL</b>	< 40 mg/die (M); < 50 mg/dL (F)
<b>Pressione arteriosa</b>	≥ 130/80 mmHg
<b>Glicemia a digiuno</b>	≥ 110 mg/dL

Tab. IV. Trial clinici di trattamento della steatosi epatica non alcolica

Autori	Terapia	Dose	Casi	Tempo	Enzimi epatici	Istologia
Eriksson (32)	Dieta		3	1 anno	Migliorati	Migliorata
Andersen (33)	Dieta		41	4-23 mesi	Migliorati	Variabile
Palmer (34)	Dieta + ex		39	2-11 mesi	Migliorati	nv
Vajro (35)	Dieta + ex		9	30 mesi	Migliorati	Migliorata
Ueno (36)	Dieta + ex		25	3 mesi	Migliorati	Migliorata
Franzese (37)	Dieta + ex		58	6 mesi	Migliorati	nv
Marchesini (38)	Metformina	500 × 3	20	4 mesi	Migliorati	nv
Coyle (39)	Metformina	500 × 4	2	4-11 mesi	Migliorati	Migliorata
Acosta (40)	Pioglitazone	nd	8	2-12 mesi	Migliorati	nv
Azuma (41)	Pioglitazone	15 mg	7	3 mesi	Migliorati	Migliorata
Neuschwander-Tetri (42)	Rosiglitazone	4 mg × 2	30	48 sett	Migliorati	Migliorata
Laurin (43)	UDCA	13-15 mg/kg	24	12 mesi	Migliorati	Migliorata
Horlander (44)	Atorvastatina	30 mg	7	21 mesi	Migliorati	Migliorata
Saibara (45)	Bezafibrato	400 mg	2	10 mesi	Migliorati	Migliorata
Lavine (46)	Vitamina E	400-1200 UI	11	4-10 mesi	Migliorati	nv
Harrison (47)	Orlistat	360 mg	3	6 mesi	Migliorati	Migliorata
Desai (48)	Flebotomia		8	3-24 mesi	Migliorati	nv
Nitecki (49)	Flebotomia		9	6-12 mesi	Migliorati	Migliorata
Facchini (50)	Flebotomia		17	—	Migliorati	nv

nv = non valutata; ex = esercizio fisico

(tab. IV). Nei soggetti in sovrappeso od obesi, una dieta ipocalorica con induzione di un calo ponderale > 5-10% del peso corporeo è da sola in grado di provocare una riduzione delle transaminasi e del volume epatico (32). Tuttavia, bisogna fare attenzione ai regimi calorici troppo restrittivi, poiché una perdita di peso troppo rapida (> 1,6 kg/settimana) porta a peggiorare il quadro epatico e il rischio di litiasi biliare. Un calo ponderale troppo veloce promuove, infatti, una consistente mobilizzazione di grassi dal tessuto adiposo e da qui al fegato attraverso la vena porta (33). L'azione dell'esercizio fisico si esplica attraverso l'aumento della sensibilità insulinica e il miglioramento

dell'utilizzo dei substrati a livello muscolare. L'attività fisica deve preferibilmente essere costante, giornaliera e di tipo aerobio. L'associazione di dieta e attività fisica, come dimostrato da più studi (34-37), è maggiormente utile rispetto a dieta ed esercizio singolarmente considerati, anche per quanto riguarda il controllo delle patologie associate a NAFLD (obesità, diabete mellito, dislipidemia e ipertensione).

Il ruolo patogenetico dell'insulino-resistenza nell'insorgenza della NAFLD risulta confermato dall'efficacia terapeutica ottenuta in diversi studi nell'utilizzo di farmaci insulino-sensibilizzanti come la metformina (38, 39) e i tiazolidenidioni (40-42), farmaci abitualmente utilizzati nel controllo metabolico del diabete

di tipo 2. La metformina ostacola la beta-ossidazione mitocondriale, riduce la steatosi grazie alla sua azione inibitoria nell'espressione del TNF- $\alpha$ , e riduce la produzione di glucosio nel fegato. I tiazolidenidioni (pioglitazone e rosiglitazone) hanno un ruolo nel processo di ricezione dell'insulina da parte delle cellule in quanto ligandi del *peroxisome proliferator activated receptor gamma* (PPAR-gamma) e aumentano la sensibilità insulinica a livello del tessuto adiposo. Purtroppo per entrambi i farmaci, se il loro uso riduce sensibilmente le transaminasi, e per il rosiglitazone vi sono anche evidenze marginali di un miglioramento istologico, al cessare della terapia si ha un nuovo aumento delle transaminasi.

Una delle terapie proposte per la steatoepatite non alcolica prevede la somministrazione di acido ursodeossicolico (UDCA) o di un aminoacido in esso presente, la taurina. L'UDCA agisce a livello cellulare e subcellulare e previene il danno di membrana negli epatociti. L'UDCA esplica anche un effetto antiossidante. La principale azione della taurina è quella di emulsionare i lipidi provenienti dalla dieta promuovendone la digestione. Uno studio (43) ha mostrato un miglioramento del quadro epatico valutato sia sulla base delle transaminasi, sia alla biopsia dopo un anno di trattamento con UDCA, ma la segnalazione non è stata seguita da altri studi favorevoli.

Dato il coinvolgimento dell'assetto lipidico nella patogenesi della NAFLD, alcuni studi hanno dimostrato che la somministrazione di statine (44) o fibrati (45) ha un effetto benefico sul fegato, con decremento delle transaminasi e miglioramento del quadro istologico. Le statine, attraverso l'inibizione dell'enzima HMG-CoA reduttasi, aumentano il catabolismo del colesterolo, riducono le LDL e l'attività dei loro recettori, e infine i trigliceridi circolanti (33%). I fibrati diminuiscono del 30% la sintesi del colesterolo, ma in maggior misura agiscono sui trigliceridi grazie all'inibizione della lipasi del tessuto adiposo. L'utilizzo di tali farmaci porta pertanto a un miglioramento dell'assetto lipidico in generale con miglioramento della dislipidemia che, come precedentemente detto, è spesso presente in questi pazienti.

Risultati marginalmente positivi si sono ottenuti in seguito a somministrazione di agenti antiossidanti, quali la vitamina E, la betaina e l'N-acetilcisteina. La betaina, enzima che prende parte nel processo di rimetilizzazione dell'omocisteina a metionina, promuove la mobilizzazione degli FFA, mentre l'N-acetilcisteina induce un aumento del glutatone epatico e ostacola la produzione di radicali liberi, proteggendo dallo stress ossidativo. Tuttavia, è ancora da verificare la continuità dei benefici ottenuti nel tempo, dal momento che

anche per la vitamina E si ha un ritorno alle condizioni epatiche precedenti l'inizio del trattamento dopo sospensione della terapia (46).

Da valutare con studi a lungo termine è anche la terapia con orlistat, inibitore delle lipasi pancreatiche. L'orlistat agisce a livello intestinale inibendo l'assorbimento dei grassi provenienti dalla dieta e quindi, al pari degli ipolipidemizzanti orali, contribuisce a migliorare l'assetto lipidico. Uno studio osservazionale recente (47) ha mostrato un miglioramento sia istologico sia delle transaminasi dopo sei mesi di terapia con orlistat. Poiché parte dei pazienti con steatoepatite non alcolica presenta valori elevati di ferritinemia e di saturazione della transferrinemia e, dato il ruolo patogenetico del ferro nell'insorgenza di insulino-resistenza e nella perossidazione dei grassi, ogni metodica che induce una deplezione del ferro ematico, contribuisce al miglioramento del quadro epatico. Una delle opzioni terapeutiche proposta per indurre un calo della sideremia in pazienti NAFLD è la salassoterapia, come mostrato in diversi studi (48-50) in cui si è dimostrata un'evoluzione positiva del quadro istologico, in concomitanza con una riduzione delle transaminasi.

## Bibliografia

1. Alba LM, Lindor K: Review article: non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* **17**, 977-986, 2003
2. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH: Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* **37**, 1202-1219, 2003
3. Teli MR, James OFW, Bart JA, Bennet MK, Day CP: The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* **22**, 1714-1719, 1995
4. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA: Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* **107**, 1103-1109, 1994
5. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ: Nonalcoholic fatty liver disease. A spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* **116**, 1413-1419, 1999
6. Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G: Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy: the Dyonisos study. *Hepatology* **20**, 1442-1449, 1994
7. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crose LS, Brandi G, Sasso F et al: Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* **132**, 112-117, 2000
8. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I: Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* **118**, 1117-1123, 2000
9. Skelly MM, James PD, Ryder SD: Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absen-

- ce of diagnostic serology. *J Hepatol* **35**, 195-199, 2001
10. Braillon A, Capron JP, Herve MA, Degott C, Quenum C: Liver in obesity. *Gut* **26**, 133-139, 1985
  11. Nomura F, Ohnishi K, Satomura Y, Ohtsuki T, Fukunaga K, Honda M et al: Liver function in moderate obesity: Study in 534 in moderately obese subjects among 4613 male company employees. *Int J Obes* **10**, 349-354, 1986
  12. Silverman JF, O'Brien KF, Long S, Legget N, Khazanie PG, Pories WJ et al: Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am J Gastroenterol* **85**, 1345-1355, 1990
  13. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD: Independent predictors of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* **30**, 1356-1362, 1999
  14. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR: Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging of the histological lesions. *Am J Gastroenterol* **94**, 2467-2474, 1999
  15. Kral JG, Schaffner F, Pierson RN Jr, Wang J: Body fat topography as an independent predictor of fatty liver. *Metabolism* **42**, 548-551, 1993
  16. Yano E, Tagawa K, Yamaoka K, Mori M: Test validity of periodic liver function tests in a population of Japanese male bank employees. *J Clin Epidemiol* **54**, 945-951, 2001
  17. Ricci C, Longo R, Gioulis E, Bosco M, Pallesello P, Masutti S et al: Noninvasive *in vivo* quantitative assessment of fat content in human liver. *J Hepatol* **27**, 108-113, 1997
  18. Mendler MH, Bouillet P, LeSidaner A, Lavine E, Labrousse F, Sautereau D et al: Dual-energy CT in the diagnosis and quantification of fatty liver limited clinical value in comparison to ultrasound scan and single energy CT, with special reference to iron overload. *J Hepatol* **28**, 785-794, 1998
  19. Szczepaniak LS, Babcock EE, Schick FD, Dobbins RL, Garg A, Burns TE et al: Measurement of intracellular triglyceride stores by H spectroscopy and validation *in vivo*. *Am J Physiol* **276**, E977-E989, 1999
  20. Day CP, James OFW: Steatohepatitis: a tale of two "hits". *Gastroenterology* **114**, 842-845, 1998
  21. Uygun A, Kadayifei A, Yesiloua Z, Erdil A, Yaman H, Saka M et al: Serum leptin levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* **95**, 3584-3588, 2000
  22. Crespo J, Cayon A, Fernandez-Gil P, Hernandez-Guerra M, Mayorga M, Dominguez-Diez A et al: Gene expression of TNF- $\alpha$  and TNF receptors, p55 and p75. *J Hepatol* **34**, 1158-1163, 2001
  23. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa RE, Pratley PA et al: Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* **86**, 1930-1935, 2001
  24. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KSL, Cooper GJS: The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease in mice. *J Clin Invest* **112**, 91-100, 2003
  25. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK et al: Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* **120**, 1183-1192, 2001
  26. Festi D, Colecchia A, Sacco T, Bondi M, Roda E, Marchesini G: Hepatic steatosis in obese patients: clinical meaning and prognostic significance. *Obesity reviews* (in stampa)
  27. Chitturi S, George J: Interaction of iron, insulin resistance, and nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Gastroenterol Rep* **5**, 18-25, 2003
  28. Reid AE: Non-alcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* **121**, 710-723, 2001
  29. James OF, Day CP: Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance. *J Hepatol* **29**, 495-501, 1998
  30. Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG: Alcohol-like liver disease in nonalcoholics: A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology* **95**, 1056-1062, 1988
  31. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA* **285**, 2486-2497, 2001
  32. Eriksson S, Eriksson KF, Bondesson L: Nonalcoholic steatohepatitis obesity: a reversible condition. *Acta Med Scand* **220**, 83-88, 1986
  33. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P: Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* **12**, 224-229, 1991
  34. Palmer M, Schaffner F: Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology* **99**, 1408-1413, 1990
  35. Vajro P, Fontanella A, Perna C, Orso G, Tedesco M, De Vincenzo A: Persistent hyperaminoferasemia resolving after weight reduction in obese children. *J Pediatr* **125**, 239-241, 1994
  36. Ueno T, Sugawara H, Sujako K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S et al: Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* **27**, 103-107, 1997
  37. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, Puziello A, Iannucci MP, Saviano MC et al: Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* **42**, 1438-1442, 1997
  38. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomasetti S, Zoli M, Melchionda N: Metformin in non-alcoholic steatohepatitis (letter). *Lancet* **358**, 893-894, 2001
  39. Coyle WJ, Delaney N, Yoshihara A, Lawson P: Metformin treatment in patients with nonalcoholic steatohepatitis normalizes LFTs and improves histology (abstract). *Gastroenterology* **116**, A1198, 1999
  40. Acosta RC, Molina EG, O'Brien CB, Cobo MC, Amaro R, Neff GW et al: The use of pioglitazone in nonalcoholic steatohepatitis (abstract). *Gastroenterology* **120**, A546,

- 2001
41. Azuma T, Tomita K, Kato S, Adelchi M, Inokuchi N, Kitamura N et al: A pilot study of a thiazolidenediones, pioglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis (abstract). *Hepatology* **36**, 379A, 2002
  42. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Sponseller C, Wehmeier KR, Hampton K. Histological improvement in NASH following increased insulin sensitivity with the PPAR- $\gamma$  ligand rosiglitazone for 48 weeks (abstract). *Hepatology* **36**, 379A, 2002
  43. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J et al: Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* **23**, 1464-1467, 1996
  44. Horlander JC, Kwo PY, Cummings OW, Koukoulis G: Atorvastatin for the treatment of NASH (abstract). *Gastroenterology* **120**, A544, 2001
  45. Saibara T, Onishi S, Ogawa Y, Yoshida S, Enzan H. Bezafibrate for tamoxifen-induced non-alcoholic steatohepatitis (letter). *Lancet* **353**, 1802, 1999
  46. Lavine JE: Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr* **136**, 734-738, 2000
  47. Harrison SA, Ramrakhiani S, Brunt EM, Anbari MA, Cortese C, Bacon BR: Orlistat in the treatment of NASH: a case series. *Am J Gastroenterol* **98**, 926-930, 2003
  48. Desai TK, Chiorean M: Phlebotomy reduces transaminase levels in patients with chronic nonalcoholic steatohepatitis (abstract). *Gastroenterology* **114**, A1233, 1998
  49. Nitecki J, Jackson FW, Allen ML, Farr VL, Jackson FW: Effect of phlebotomy on non-alcoholic steato-hepatitis (NASH) (abstract). *Gastroenterology* **118**, A1474, 2000
  50. Facchini FS, Hua NW, Stoohs RA: Effect of iron depletion in carbohydrate-intolerant patients with clinical evidence of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* **122**, 931-939, 2002

---

*Corrispondenza a: Prof. Giulio Marchesini, Cattedra di Malattie del Metabolismo, "Alma Mater Studiorum" Università di Bologna, Policlinico S. Orsola, Via Massarenti 9, 40138 Bologna*

*Pervenuto in Redazione il 23/12/2003 – Accettato per la pubblicazione il 28/1/2004*