

LA STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA (NAFLD)

Inquadramento clinico, diagnostico, terapeutico nell'ambito di una gestione condivisa tra medico di medicina generale e epatologo

INTRODUZIONE

La NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease) rappresenta ormai la causa più frequente di epatopatia cronica nella pratica clinica ambulatoriale. Sempre più spesso il MMG si trova a dover valutare referti ecografici, effettuati per diversi motivi o per il riscontro di un'ipertransaminasemia, che mostrano un quadro di steatosi epatica. Diventa quindi fondamentale un corretto inquadramento diagnostico.

Considerata fino a non molti anni fa una condizione benigna, si ritiene oggi che in una proporzione di casi la NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease) possa assumere un decorso evolutivo, in particolare quando alla steatosi si associno infiammazione e danno epatocellulare. Questa condizione, denominata "steatoepatite non alcolica (NASH: nonalcoholic steatohepatitis)" si associa ad attivazione della fibrogenesi e può evolvere in cirrosi ed epatocarcinoma. La diagnosi si basa sull'utilizzo di tecniche di immagine e/o sull'esame istologico dopo esclusione di cause secondarie di steatosi. La NAFLD è definita da un eccessivo accumulo di trigliceridi nel fegato (>5%), generalmente evidenziato da un quadro di iperreflettenza all'ecografia, in presenza di un consumo di alcol (accuratamente determinato) < 30/20 g al giorno rispettivamente per M/F. Oltre all'esclusione di altre cause di danno epatico, la diagnosi di NAFLD è rafforzata dalla contemporanea presenza di alterazioni tipiche della sindrome metabolica riconducibili ad uno stato di insulino resistenza: in particolare iperglicemia, dislipidemia aterogena, ipertensione arteriosa, obesità addominale.

Oltre alla possibile evoluzione in NASH l'importanza clinica della NAFLD è legata all'effetto indipendente di promozione del danno cardiovascolare, che si aggiunge a quello del dismetabolismo stesso. Inoltre, la NAFLD sembra essere associata a rischio aumentato di neoplasia, non solo a livello epatico. Infine, la presenza di steatosi rappresenta di per sé un fattore aggiuntivo di sofferenza epatica in pazienti con epatopatie acute o croniche di altra eziologia, condizionandone l'evoluzione e spesso interferendo con i trattamenti. Infatti bisogna ricordare che la presenza di NAFLD rappresenta un importante cofattore di progressione per altre epatopatie croniche, ed in particolare in quelle ad eziologia alcolica. Appare quindi evidente che l'identificazione precoce del paziente portatore di NAFLD, la stadiazione del danno d'organo, l'inquadramento generale del paziente ed un precoce intervento personalizzato di terapia e/o monitoraggio sono azioni essenziali per la cura ottimale di questi.

EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza della NAFLD oscilla tra il 6.3 ed il 40% con una mediana del 20%. Esistono condizioni accertate a maggior rischio di NAFLD (prevalenza compresa tra 60 ed 85%) quali l'obesità, il diabete di tipo 2, la dislipidemia proaterogena (ipertrigliceridemia, basse HDL) e la sindrome metabolica. Accanto a queste forme primitive esistono anche forme secondarie di NAFLD (*vedi Tabella1*). Da non dimenticare poi condizioni in cui l'associazione con la NAFLD risulta emergente come la sindrome dell'ovaio policistico, l'ipotiroidismo, la sindrome delle apnee notturne, l'ipopituitarismo, l'ipogonadismo e la psoriasi.

Tabella1 Forme secondarie di NAFLD

Farmaci	Interventi chirurgici	Altre forme
Steroidi	Gastroplastica per l'obesità	Abeta/ipobeta-lipoproteinemia
Estrogeni	Bypass digiuno-ileale	Nutrizione parenterale totale
Tamoxifene	Estese resezioni del tenue	Diverticoosi del tenue con bacterial overgrowth
Amiodarone	Diversione bilio-pancreatica	Tossine ambientali
Nifedipina		
Diltiazem		
Methotrexate		

QUADRO CLINICO

La maggior parte se non la quasi totalità dei pazienti con NAFLD è asintomatica e non presenta segni di epatopatia al momento della diagnosi. Alcuni riferiscono una vaga sensazione di malessere, stanchezza e un senso di pienezza o fastidio al quadrante superiore destro dell'addome. L'epatomegalia è l'unico segno obiettivabile.

DIAGNOSI

-Diagnosi di NAFLD

Il sospetto che un paziente sia portatore di NAFLD può originare da una serie di osservazioni, quali la presenza di un'ipertransaminasemia altrimenti non inquadrabile, l'esclusione di un potus superiore ai 30/20 g di alcol/die in M/F rispettivamente, la presenza di fattori di rischio prime fra tutti la sindrome metabolica e l'insulino-resistenza, quest'ultima stimabile con l'indice HOMA [(insulinemia basale x glicemia basale)/22.5] (v.n. < 2.5), o direttamente per il riscontro ecografico occasionale di iperriflettenza epatica.

Nel sospetto di NAFLD, le indagini che possono risultare utili ai fini diagnostici comprendono l'ecografia epatica, l'enzimologia epatica (transaminasi, gamma-GT, fosfatasi alcalina), la valutazione dei fattori di rischio (parametri costituenti la sindrome metabolica), e l'esclusione delle altre cause di epatopatia cronica.

La NAFLD si accompagna spesso ad elevazione delle transaminasi e delle gamma-GT, ed a livelli di trigliceridi e/o colesterolo eccedenti la norma. Spesso è presente un'iperglicemia a digiuno o addirittura un diabete franco ed un'iperinsulinemia, a configurare un quadro di insulino-resistenza. Tuttavia, la maggior parte dei soggetti affetti da NAFLD presenta normalità degli indici epatici, che non esclude la presenza di forme avanzate di epatopatia.

L'ecografia rappresenta la tecnica di più facile impiego ed è largamente disponibile sul territorio. Classicamente documenta un fegato diffusamente iperecogeno, "brillante" (*bright liver*). La sensibilità e la specificità di questa tecnica sono elevate per la diagnosi di steatosi di grado almeno moderato (89 e 93% rispettivamente); tuttavia, l'ecografia non è in grado di rilevare la presenza di NASH o la progressione verso la fibrosi epatica, a meno che non siano già presenti segni di cirrosi e di ipertensione portale.

La classificazione ecografica della NAFLD è la seguente: assente (0), lieve (1), moderata (2), severa (3).

-Diagnosi di NASH

Lo sviluppo di NASH riconosce una patogenesi multifattoriale. Fattori coinvolti sono rappresentati da:

- 1) severità dell'insulino-resistenza e della steatosi con induzione delle vie lipolitiche, sviluppo di stress ossidativo e danno mitocondriale
- 2) alterazioni del microbiota e della permeabilità intestinale
- 3) stato proinfiammatorio sistemico secondario al rilascio di adipochine e citochine, come conseguenza della disfunzione del tessuto adiposo viscerale

4) varianti ereditarie in grado di influenzare il metabolismo lipidico epatico, la risposta infiammatoria ed il processo di fibrosi.

La diagnosi di NASH è istologica mediante biopsia epatica. Esistono dei fattori in grado di far sospettare un danno epatico più severo (presenza di NASH e di fibrosi epatica clinicamente significativa). I fattori associati con una maggiore severità di malattia sono l'età, la presenza di diabete tipo 2 ed elevati livelli di insulina, un indice di massa corporea elevato ($>30 \text{ kg/m}^2$), l'elevazione cronica delle transaminasi, e la familiarità o presenza di fattori di rischio genetici (in particolare: omozigosi per variante I148M di PNPLA3). Tuttavia, una storia di normali livelli di transaminasi e normale indice di massa corporea non escludono la presenza di una NASH e soprattutto di fibrosi severa, in particolare in soggetti affetti da diabete tipo 2.

Alcuni score diagnostici, risultanti dall'elaborazione di algoritmi basati su parametri clinici e bioumorali, possono essere di aiuto nel selezionare i pazienti candidabili a biopsia epatica o comunque da ritenere a rischio evolutivo perché affetti da fibrosi epatica moderata-severa, il principale fattore che condiziona la prognosi. Tra questi, il NAFLD fibrosis score (NFS) è stato estensivamente valutato per la definizione della presenza di fibrosi avanzata od esclusione di fibrosi epatica significativa (seppure lasci ancora un'ampia area grigia), e si è dimostrato in grado di predire eventi clinici a lungo termine a livello epatico e la mortalità globale. Tuttavia, indicatori ancora più semplici come il rapporto AST/ALT e lo score APRI ($\text{AST/PLT} \times 100$) mostrano un'accuratezza diagnostica solo lievemente inferiore.

La biopsia epatica è giudicata il "gold standard" per la valutazione del grado di fibrosi epatica. Questa metodica mostra tuttavia diversi limiti come ad esempio l'invasività, il rischio di complicanze e la variabilità del campionamento. È inoltre una procedura costosa. Diverse nuove metodologie di imaging sono state pertanto proposte per la stadiazione non invasiva delle epatopatie croniche, inclusa la NAFLD. Queste metodiche andrebbero utilizzate non in alternativa, ma in modo complementare alla valutazione dei fattori di rischio e degli scores bioumorali sopra elencati. Esse sono mirate principalmente alla misurazione della rigidità epatica e quindi indirettamente dell'entità della fibrosi, tramite tecniche elastografiche "shear wave", di cui le più largamente diffuse sono quelle basate sugli ultrasuoni.

Vibration-controlled Transient Elastography, VCTE (o semplicemente Transient elastography TE) implementata nell'apparecchio Fibroscan.

Utilizza una fonte di vibrazioni a bassa frequenza (50 Hz) emesse attraverso una sonda trasduttore ad ultrasuoni con approccio intercostale e che inducono la propagazione di un'onda di compressione attraverso il tessuto sottostante. Acquisizioni pulsate mediante ultrasuoni vengono utilizzate per seguire la propagazione dell'onda e per misurare la sua velocità (più il parenchima è rigido, maggiore sarà la velocità di trasmissione dell'onda). Quest'ultima viene poi convertita in un valore di rigidità (stiffness) espresso in kilopascal (kPa). Questa metodica ha il vantaggio di essere indolore, rapida, ripetibile e facile da attuare al

letto del malato. I risultati espressi in kPa corrispondono alla mediana di 10 misurazioni validate. L'esame è considerato affidabile se vengono raggiunte 10 misurazioni valide con tasso di successo al di sopra del 60%, ed il rapporto tra il range interquartile e la mediana di 10 misurazioni (IQR/M) è <0.3.

Il Fibroscan possiede una buona accuratezza nella diagnosi di fibrosi avanzata e cirrosi, e nell'esclusione della fibrosi significativa. I valori di cut-off ottimali per la diagnosi di fibrosi avanzata e cirrosi differiscono però in base all'epatopatia di base. Per quanto riguarda la NAFLD i migliori cut-off sono risultati essere 7.0 kPa, 8.7 kPa e 10.3 kPa ad indicare rispettivamente fibrosi significativa, fibrosi avanzata e cirrosi. Bisogna tuttavia tener conto di una serie di fattori che possono favorire il rilievo di valori di stiffness falsamente elevati, ad esempio: necrosi epatica importante (incrementi maggiori degli enzimi citolitici, specialmente oltre x5), colestasi extraepatica, fegato da stasi e amiloidosi epatica. Soggetti con spazi intercostali stretti, enfisema polmonare ed ascite non sono buoni candidati al Fibroscan. È dibattuto se il grado di steatosi influenzi la misurazione della stiffness epatica. Un problema a sé è rappresentato dai pazienti obesi in cui le sonde convenzionali M, normalmente utilizzate sembrano condurre ad un basso tasso di successo delle misurazioni, probabilmente a causa dell'eccesso di grasso sottocutaneo che ostacola la propagazione delle onde ultrasonore al parenchima epatico. Lo sviluppo di sonde XL (frequenza inferiore e trasduttore più sensibile) per i pazienti in sovrappeso e S (a frequenza più elevata) per i pazienti pediatrici, sta in parte risolvendo questi problemi. Una nuova promettente applicazione del Fibroscan, basata sul grado di attenuazione acustica al passaggio degli ultrasuoni nel tessuto, permette il calcolo di un nuovo parametro: il CAP (controlled attenuation parameter). Questo parametro sembra correlare con il grado di steatosi e quindi pare essere in grado di differenziare in modo non invasivo i diversi gradi di steatosi. Richiede tuttavia una più ampia validazione in studi su popolazioni più ampie. Il Fibroscan è un apparecchio totalmente dedicato alle applicazioni sopra riportate e non funziona come ecografo convenzionale.

Acoustic radiation force impulse quantification (ARFI) o point Shear Wave Elastography (pSWE)

Questa tecnica permette la misurazione dell'elasticità epatica nel corso di un'ecografia convenzionale. La regione epatica d'interesse viene eccitata in maniera meccanica attraverso un impulso acustico ad ultrasuoni di brevissima durata. Il passaggio dell'impulso acustico nel tessuto genera onde di taglio o "shear waves", con direzione ortogonale a quella dell'impulso acustico e con rapida attenuazione (<10 mm), la cui velocità è proporzionale alla rigidità del tessuto attraversato (maggiore la velocità, maggiore il grado di fibrosi). Il vantaggio di questo strumento risiede nel fatto che la regione da campionare possa essere liberamente scelta a profondità diverse durante una visualizzazione ecografica del fegato e che consente la misura in più aree del parenchima epatico permettendo di valutare porzioni di fegato maggiore in un solo esame. Inoltre, non mostra i limiti di ridotta applicabilità tipici del Fibroscan nei pazienti obesi e con versamento ascitico e gode di una buona riproducibilità. Come per il Fibroscan, i risultati sono

influenzati dall'attività necro-infiammatoria, dalla colestasi ostruttiva e dal fegato da stasi, che conducono ad un rischio di sovrastima della fibrosi epatica.

Elastografia ad ultrasuoni bidimensionale in tempo reale.

Un approccio tecnologico a parte all'interno delle metodiche che utilizzano gli ultrasuoni e le tecniche shear wave è rappresentato dalla tecnologia di elastografia bidimensionale in tempo reale a Shear Wave (2D SWE). Essa permette una valutazione della rigidità epatica su un'area di scansione più grande del fegato, approssimativamente di circa 10 cmq. Essa è di più recente introduzione, ma la letteratura fino ad oggi disponibile, basata soprattutto su epatopatia di genesi virale e più limitatamente sulle forme steatosiche, dà una ottima correlazione rispetto ai valori ottenibili con il Fibroscan ed allo stadio di fibrosi documentato istologicamente.

Elastografia in risonanza magnetica

Questo strumento combina la capacità dell'elastografia di fornire informazioni riguardo al parenchima epatico ai vantaggi della risonanza magnetica che permette la valutazione del fegato in toto e non solo di una sua porzione. La disponibilità della metodica risulta tuttavia limitata, in particolare in Italia.

-Diagnostica complementare-inquadramento globale del paziente

Una volta fatta diagnosi di NAFLD, il completamento diagnostico prevede la stadiazione della malattia in termini di gravità (passaggio di competenza specialistica) e la ricerca di patologie sistemiche associate e/o potenzialmente influenti sulla stessa NAFLD.

L'inquadramento completo di un paziente con NAFLD deve prevedere la valutazione dello stato generale di salute attraverso la ricerca di altre condizioni morbose sistemiche associate ed in particolare di ipotiroidismo, diabete e soprattutto di sindrome metabolica.

La **sindrome metabolica** è una condizione clinica (ipertrigliceridemia, bassi livelli di colesterolo HDL, iperglicemia, ipertensione arteriosa, circonferenza addominale >94 cm nell'uomo e >80 cm nella donna, secondo le linee guida dell'International Diabetes Federation) caratterizzata da un'elevata morbilità e mortalità per malattie cardiovascolari. La frequenza con la quale la sindrome metabolica è presente in pazienti con NAFLD supera il 40%, e pertanto questo comporta che una larga quota di pazienti con NAFLD abbia un aumentato rischio di malattie cardiovascolari e di diabete. Pertanto, il paziente con NAFLD deve essere stratificato per il rischio cardiovascolare con l'uso delle comuni carte del rischio.

L'ipotiroidismo ed il diabete, qualora presenti, devono essere controllati farmacologicamente ed i pazienti mantenuti in stato di compenso metabolico.

È ormai noto che la NAFLD rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare indipendente. Da studi prospettici condotti su larga popolazione è stato evidenziato che l'incidenza di morte o eventi cardiovascolari è quasi doppio nei pazienti con livelli più elevati di transaminasi rispetto ai soggetti con livelli normali. L'associazione tra NAFLD e vasculopatia (carotidea precoce ed avanzata) è risultata indipendente dai classici fattori di rischio, dal controllo glicemico, dall'uso dei farmaci e dalla presenza di sindrome metabolica. Esistono, quindi, numerosi indizi a favore di una correlazione patogenetica tra NAFLD e aterosclerosi anche se manca una dimostrazione rigorosa, basata su studi prospettici condotti sulla popolazione generale. Lo spettro delle complicanze cardiovascolari associate alla NAFLD comprende inoltre ipertrofia del ventricolo sinistro con disfunzione ventricolare sinistra e conseguente scompenso cardiaco congestizio ed aumentato rischio di aritmie (principalmente fibrillazione atriale). Pertanto i soggetti affetti da NAFLD dovrebbero periodicamente sottoporsi ad indagini clinico-strumentali volte a valutare la presenza di cofattori di rischio cardiovascolare (ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete mellito) il grado di interessamento cardiovascolare (ecocolordoppler dei tronchi sovra-aortici, ecocardiografia, test da sforzo). In presenza di vasculopatia e diabete, è da tenere inoltre presente l'aumentato rischio di insufficienza renale cronica.

-Valutazione specialistica epatologica

Una prima valutazione specialistica sarebbe opportuna in caso di complicazione del quadro clinico e/o biochimico. Il ricorso alla valutazione specialistica sarà tuttavia indispensabile quando il paziente si presenti con il sospetto di NASH, fibrosi epatica avanzata, necessità di approfondimento diagnostico ed eventualmente dell'esecuzione di una biopsia epatica, quando presenti una familiarità per cirrosi epatica od epatocarcinoma, prima di essere sottoposto a trattamenti particolari e soprattutto a terapia con farmaci potenzialmente epatotossici (chemioterapici, farmaci steatogeni).

Sarà inoltre preferibile affidare il paziente alla valutazione specialistica prima che venga sottoposto a chirurgia bariatrica nei casi di obesità grave.

Il soggetto portatore di una NAFLD non complicata da altre condizioni associate o ad alto impegno clinico, sarà oggetto di consultazione specialistica, quando, trascorsi 6-12 mesi dalla diagnosi, la messa in atto di consigli dietetico-comportamentali non abbia apportato i desiderati cambiamenti nei parametri antropometrici, biochimici e/o ecografici. Il supporto di una valutazione specialistica può essere utile anche nel caso di pazienti restii ad apportare modifiche di stile di vita ed alimentari, laddove consigliati dal MMG.

TERAPIA

-Misure comportamentali e modifiche dello stile di vita

Molti studi indicano che modificazioni dello stile di vita possano ridurre i valori di transaminasi ed il grado di steatosi.

La **perdita di peso** ottenuta mediante dieta ipocalorica (ridotto introito di carboidrati e acidi grassi saturi, cibi raffinati, alcol ed in particolare delle bevande contenenti fruttosio, componente alimentare che più chiaramente è risultato associato con NAFLD/NASH negli studi epidemiologici) in combinazione all'esercizio fisico (lavoro aerobico e di resistenza) ed al consumo di acidi grassi polinsaturi (gli acidi grassi omega-3 interverrebbero in particolare riducendo l'infiammazione, primum movens della fibrogenesi) spesso è sufficiente a determinare una regressione/miglioramento della steatosi.

Nei soggetti sovrappeso od obesi, è generalmente richiesta una riduzione del peso corporeo di circa 7-10% per migliorare il grado di steatosi ed influenzare positivamente l'attività necro-infiammatoria. Per quanto riguarda l'attività fisica, quando non controindicato per presenza di comorbidità è consigliabile praticare esercizio fisico moderato/intenso (sia aerobico che di resistenza) almeno 20 minuti 3 volte a settimana. In presenza di obesità severa (BMI>40) o moderata associata a comorbidità metaboliche, è utile riferire il paziente a centri che eseguono chirurgia bariatrica, in quanto la perdita di peso ottenuta mediante questo approccio metodologico porta a miglioramento anche del danno epatico nella maggior parte dei casi.

Un **moderato consumo di alcol** (< 20/30g/die nella donna e uomo rispettivamente) può non essere dannoso in assenza di NASH e di omozigosi per la variante 148MM sfavorevole di PNPLA3.

Diversi studi epidemiologici indicano inoltre che il consumo di **caffè** possa avere un effetto protettivo sulla progressione della NAFLD e lo sviluppo di fibrosi. Seppure non vi siano prove di un effetto protettivo, il consumo di caffè non è pertanto da sconsigliare.

-Terapia farmacologica

Premesso che non esistono al momento farmaci specifici per il trattamento della NAFLD, alcune molecole farmacologiche, comunemente utilizzate e registrate per altre indicazioni, hanno dimostrato effetti benefici nei pazienti con NAFLD/NASH. L'approccio farmacologico andrebbe riservato ai pazienti con maggiore severità di danno epatico (fibrosi avanzata) coordinandosi con lo specialista.

Diversi studi hanno indagato l'effetto della **metformina**, il principale farmaco insulino sensibilizzante utilizzato per la terapia del diabete di tipo 2, sui livelli di transaminasi e sull'istologia epatica nei pazienti con NASH. Nonostante risultati contrastanti, una recente meta-analisi ha concluso che la somministrazione

di metformina, ove non altrimenti indicata per la terapia dell'iperglicemia, non provochi un miglioramento dei livelli di transaminasi o dell'istologia epatica rispetto al solo intervento sullo stile di vita. Tuttavia, è da notare che la metformina rimane il pilastro della terapia del diabete di tipo 2 e deve essere somministrata ai pazienti affetti anche da NAFLD salvo controindicazioni.

Tra i tiazolidinedioni, il **pioglitazone** ha dimostrato di poter ridurre la steatosi ed il grado di infiammazione senza influenzare la fibrosi nei pazienti con NASH diagnosticata istologicamente. Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 il trattamento con pioglitazone è stato associato ad una riduzione significativa dell'outcome primario morte, infarto miocardico e stroke. È stato tuttavia registrato un tasso maggiore di scompenso cardiaco, osteoporosi e carcinoma vescicale. Pertanto, tale farmaco è soggetto ad ampio dibattito, in quanto la sicurezza e l'efficacia a lungo termine nei pazienti con NASH non diabetici non è ben definita.

Dato che lo stress ossidativo è considerato essere un meccanismo chiave del danno epatocellulare nei soggetti con NASH, la **vitamina E**, un antiossidante altamente lipofilo, è stato studiato come trattamento di tale condizione. Somministrata al dosaggio di 800 UI/die migliora l'infiammazione epatica in circa un terzo degli adulti non diabetici affetti da NASH confermata istologicamente.

Alcuni studi hanno suggerito che le **statine** possano migliorare i parametri biochimici e l'istologia epatica in pazienti con NASH, anche se si tratta di studi caratterizzati da piccole casistiche o non randomizzati. In realtà, nonostante la riluttanza a volte osservata nell'utilizzo di questa classe di farmaci nei pazienti con epatopatia cronica, è accertato che le statine siano sicure in questi soggetti e che non ci sia evidenza di aumentato rischio di danno epatico severo da statine in portatori di NASH/NAFLD rispetto a chi non lo sia. Esse possono pertanto essere utilizzate con sicurezza nella terapia della dislipidemia in questi pazienti.

Anche i supplementi di **acidi grassi omega-3** sembrerebbero poter migliorare la dislipidemia e ridurre il grasso epatico, ma non vi sono al momento dati per indicarne specificamente l'utilizzo nella NAFLD.

Dati promettenti sul miglioramento del danno epatico sono stati riportati per gli **agonisti di Farnesoid X receptor (FXR)**, ma ulteriori studi saranno necessari prima che questi farmaci possano rendersi disponibili.

-Teraia chirurgica

La **chirurgia bariatrica** è indicata nei soggetti con obesità morbigena. Si è dimostrata efficace anche nel ridurre il danno epatico a lungo termine in alcuni casi selezionati (BMI>40 kg/m², BMI>35 kg/m² con comorbidità quali diabete, dislipidemia ed ipertensione arteriosa non controllata), mentre l'indicazione specifica per NASH è dibattuta ed ancora non dimostrata.

Il **trapianto epatico** è sicuro e migliora la sopravvivenza in maniera simile alle altre indicazioni in pazienti affetti da NAFLD con cirrosi scompensata od epatocarcinoma.

CONCLUSIONI

Sebbene non siano attualmente disponibili evidenze scientifiche a supporto di uno screening sistematico della steatosi epatica e di un percorso diagnostico e terapeutico ben definito, la rilevanza epidemiologica e la possibile evolutività clinica della NAFLD impongono al MMG di considerare con grande attenzione i pazienti con steatosi documentata, di ricercarla attivamente nei pazienti a rischio elevato (soprattutto obesi e diabetici), di documentarne ove possibile l'eziologia e le eventuali condizioni cliniche associate, di intervenire attivamente sui fattori che possono averla determinata, di individuare i pazienti ad alto rischio di evoluzione verso la steatoepatite prospettando l'opportunità di un consulto specialistico per un approfondimento diagnostico (biopsia) o un'eventuale terapia farmacologica.

BIBLIOGRAFIA

1. Grattagliano I, D'Ambrosio G, Palasciano G. *Steatosi e steatoepatite non alcolica (nafld, nash) inquadramento e trattamento in medicina generale*. Rivista società italiana di medicina generale 2008; 3.
2. „Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF). *STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA (NAFLD) Raccomandazioni per un modello di gestione condivisa tra medico di medicina generale e specialista epatologo*.
<https://www.simg.it/documenti/pdf/NAFLD.pdf>
3. Patti M. *L'approccio ecografico nello studio del medico di medicina generale. Case report Epatopatia e comorbidità: un caso singolare ma non troppo*. Rivista società italiana di medicina generale 2016; 1: 10-13.
4. Borzì V. *Epatopatie e diabete mellito di tipo 2. Un'associazione sempre più attuale*. MEDIA Aggiornamento e formazione in diabetologia e malattie metaboliche 2008; 8: 10-15.