

## **Steatosi**

### **V. Giannelli**

#### **Introduzione**

Attualmente la steatosi epatica (in inglese: non-alcoholic-fatty-liver-disease; NAFLD) rappresenta la causa più comune di malattia epatica nei paesi sviluppati. Tale patologia, che comprende la steatoepatite (NASH), è strettamente associata allo sviluppo della sindrome metabolica (obesità, dislipidemia, insulino-resistenza, diabete).

La sindrome metabolica e l'obesità sono patologie sempre più comuni nei paesi sviluppati ed in questo contesto la NAFLD rappresenta un continuum che, originando dalla semplice steatosi può, in un gruppo più ristretto di pazienti, evolvere in infiammazione e fibrosi progressiva, fino alla cirrosi. In aggiunta, le evidenze scientifiche più recenti sembrano suggerire che lo sviluppo dell'epatocarcinoma nel contesto della NASH possa prescindere dallo sviluppo della cirrosi, contravvenendo a quello che era un paradigma delle epatiti virali, in particolare di quella legata al virus HCV. Nel contesto della steatosi epatica, bisogna inoltre considerare la contemporanea presenza di più fattori di rischio per lo sviluppo dell'epatocarcinoma, come il diabete e l'obesità.

#### **NASH ed epatocarcinoma (HCC)**

Si stima che circa il 20-30% della popolazione occidentale sia affetta da steatosi; di questo vasto numero di individui, solamente un 10% progredirà verso la NASH. In questo gruppo di pazienti, è stato stimato che circa un terzo svilupperà una fibrosi epatica progressiva nei 3-5 anni successivi alla diagnosi di steatosi semplice, con una prevalenza complessiva della cirrosi tra l'8-26% di pazienti affetti da NASH. Una volta che la cirrosi si è determinata, una diagnosi di NASH all'istologia può essere tuttavia resa difficile in quanto gli accumuli lipidici intra-epatocitari tendono a scomparire. Questa realtà porta diversi autori a ritenere che esista una sottostima della prevalenza di cirrosi NASH-correlata. Infatti, la maggior parte dei pazienti etichettati come affetti da “cirrosi criptogenetica” ha (o ha avuto) spesso caratteristiche cliniche associate con la sindrome metabolica (in particolare l'obesità e il diabete), che portano a sospettare un'etiologia da NAFLD della malattia epatica terminale.

Per quanto riguarda lo sviluppo di HCC nel contesto della cirrosi da NAFLD, studi retrospettivi suggeriscono che circa il 15% dei pazienti con NASH svilupperà dei noduli di HCC. Mentre, studi longitudinali su un periodo di osservazione fino a quasi 20 anni hanno stimato la prevalenza di HCC nel contesto di NAFLD sia tra 0.2 e 0,5% e del 2,8% nel

contesto della NASH. Sebbene queste percentuali di prevalenza dell'HCC siano significativamente più basse rispetto alla patologia epatica virus-correlata, la più alta incidenza della malattia steatosica nella popolazione generale rispetto alle epatiti virali, ha portato a far divenire la NASH-HCC come l'indicazione in più rapida crescita per trapianto di fegato negli Stati Uniti.

### **NAFLD / NASH può progredire a HCC senza cirrosi?**

Diversi studi hanno riportato la possibilità di sviluppare noduli di HCC nel contesto di NASH senza evidenza istologica di cirrosi e studi condotti su modelli animali hanno confermato la possibilità di una carcinogenesi diretta correlata alla resistenza all'insulina e / o alla infiammazione cronica (tramite ad esempio da rialzo cronico del TNF).

Rispetto ai pazienti con HCC legati ad epatiti virali od alcol correlate, nei pazienti con NAFLD si sono osservate diverse importanti differenze, come il più tardivo esordio della malattia neoplastica (67 vs 59 anni) e l'assenza di fibrosi significativa (F0-F2: 65% nei pazienti con NAFLD contro il 26% dei pazienti con eziologia virale). In un recente studio francese, i casi di epatocarcinoma associati alla NAFLD si distinguevano per essere più frequentemente ben differenziati (65% contro 28%). Questo dato è stato successivamente confermato in un più recente studio condotto su pazienti americani ed ha permesso di osservare una prevalenza del 41,7% di HCC associato a un NAFLD-NASH in assenza di cirrosi.

### **I principali fattori di rischio associati con la comparsa di HCC nel contesto NASH**

#### *Obesità*

La prevalenza dell'obesità è aumentata in modo significativo negli ultimi decenni. In Europa, Stati Uniti ed in Asia diversi studi epidemiologici hanno dimostrato che i pazienti in sovrappeso presentavano un rischio maggiore di sviluppare HCC (HR, 1,07; 95% CI 1.01-1.15), con un rischio ancora maggiore per pazienti obesi (1,85, 95% CI: 1,44-2,37). Tra gli studi inclusi, 7 hanno analizzato un totale di 5037 pazienti sovrappeso e 10 hanno analizzato un totale di 6.042 pazienti obesi: i risultati hanno mostrato che i pazienti in sovrappeso avevano aumento del rischio di carcinoma epatocellulare del 17%, mentre i pazienti obesi avevano 89% di aumento di tale rischio rispetto alla popolazione generale. Un altro studio caso-controllo ha confermato tale aumento del rischio di carcinoma epatocellulare nei pazienti obesi (RR 3,5, 95% CI 1.3-9.2) o con diagnosi di diabete (RR, 3,5; 95% CI 1.6 a 1.7) ed il rischio era ancora maggiore se obesità e diabete erano presenti contemporaneamente (OR 11.8, CI 95%: 2,7-51,9). Rispetto ai pazienti con un indice di massa corporea (BMI) normale, il rischio relativo (RR) di mortalità per cancro al fegato è stato 1,68 volte più alto tra le donne e le 4.52 volte superiore negli uomini con un BMI > 35 kg / m<sup>2</sup>; in maniera altrettanto interessante è stato osservato che il rischio di mortalità per cancro del fegato nei pazienti maschi obesi è stato anche il più alto di tutti i tumori studiati.

## *Diabete*

In un ampio studio longitudinale (173.000 pazienti diabetici e 650 000 controlli non diabetici seguiti 10-15 anni), l'incidenza di HCC era 2 volte superiore nei pazienti diabetici (con il più alto aumento tra quelli con il più lungo periodo di follow-up) ed il diabete è stato identificato come fattore di rischio indipendente per HCC. Il rischio di carcinoma epatocellulare nel diabete sembra ridursi in caso di pazienti trattati con l'uso di statine o metformina. Nel primo studio, 1300 casi sono stati confrontati con 5200 controlli. Il risultato ha mostrato una riduzione del rischio di carcinoma epatocellulare (25 al 40%) nei pazienti diabetici trattati con statine. In un altro studio condotto su 4000 pazienti con diabete, l'analisi multivariata ha mostrato che il trattamento con metformina è stato associato ad una riduzione significativa del rischio di carcinoma epatocellulare rispetto all'utilizzo delle sulfaniluree o di insulina (RR, rispettivamente: 0,15; CI 95% dal 0,04 a 0,50 e RR: 0,16; 95% CI 0,06-0,46). Ciò è stato confermato in una recente meta-analisi con revisione sistematica di 13 studi caso-controllo: 11 hanno suggerito un'associazione tra diabete e HCC con un rischio raddoppiato ed hanno permesso di identificare il diabete come fattore di rischio indipendente in 12 studi di coorte.

In un altro studio di confronto condotto su 615.532 pazienti diabetici versus 614.871 controlli, il rischio complessivo di sviluppare carcinoma epatocellulare era pari a 32,76 e 17,41 per 10.000 pazienti-anno, rispettivamente, per gli uomini e le donne con diabete. Rispetto ai controlli, i pazienti con diabete risultavano avere un maggiore rischio di malignità, pari a circa 2 volte dopo aggiustamento per altri fattori di rischio. In confronto, il rischio corrispondente per i tumori dei dotti biliari era molto inferiore (1,42 e 1,60 per 10.000 pazienti/anno).

## **Conclusioni**

Obesità e sindrome metabolica sono associate ad un aumentato rischio di insorgenza per molti tipi di cancro. I cambiamenti pro-infiammatori e pro-angiogenici correlati alla resistenza all'insulina ed alla steatosi possono essere associati allo sviluppo del cancro al fegato.

Nel contesto della NAFLD i principali fattori di rischio per lo sviluppo dell'epatocarcinoma sono sicuramente l'età, la fibrosi avanzata, e soprattutto la presenza di diabete mellito e dell'obesità. Considerando questi dati, è necessario migliorare le raccomandazioni allo screening ecografico nei pazienti con NAFLD e sindrome metabolica, anche in assenza di cirrosi, e migliorare la presa in carico di questi pazienti attraverso un approccio multi disciplinare tra i vari specialisti interessati a questa patologia sistemica (epatologo, diabetologo, dietologo, nutrizionista).

## BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113-21.
- Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005; 42: 44-52.
- De Minicis S, Agostinelli L, Rychlicki C, et al. HCC development is associated to peripheral insulin resistance in a mouse model of NASH. *PLoS ONE* 2014; 9: e97136.
- El-Serag HB, Lau M, Eschbach K, Davila J, Goodwin J. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Hispanics in the United States. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1983-9.
- Ertle J, Dechene A, Sowa JP, et al. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer* 2011; 128: 2436-43.
- Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. *Hepatology* 2009; 49: 851-9.
- Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. *Hepatology* 2000; 32: 689-92.
- Ratziu V, Bonyhay L, Di Martino V, et al. Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* 2002; 35: 1485-93.
- Siegel AB, Zhu AX. Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: two growing epidemics with a potential link. *Cancer* 2009; 115: 5651-61.

Dott. Valerio Giannelli, UOC Malattie del Fegato - Dipartimento Interaziendale Trapianti, Az.Osp. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: [v.giannelli@scf.gov.it](mailto:v.giannelli@scf.gov.it)