

12 Aprile

Senza saperlo un adulto su tre soffre di una malattia epatica furtiva e invisibile

La vita dipende dal fegato
Mario Coltorti



Le malattie del fegato in generale sono in aumento, ma una in particolare preoccupa medici e ricercatori – e probabilmente non ne avete mai nemmeno sentito parlare. Si ritiene che più di un terzo degli adulti e circa il 13% dei bambini e degli adolescenti soffrano di una condizione nota, tra gli altri nomi, come **steatosi epatica non alcolica (NAFLD)**, una condizione che, se non diagnosticata e non trattata, li mette in difficoltà. traiettoria verso l'insufficienza epatica e una serie di altre condizioni.

La maggior parte delle persone affette da **NAFLD** non sa di averla, poiché la condizione è in gran parte asintomatica e i programmi di screening sono quasi inesistenti. Ma è in corso uno sforzo concertato per aumentare la consapevolezza nella speranza di evitare una crisi.

La cattiva notizia è che, secondo il nostro percorso attuale, più della metà degli adulti nel mondo soffriranno di **NAFLD** nel corso della loro vita.

La buona notizia è che molte di queste persone non andranno incontro a malattie gravi, e il resto potrebbe essere in grado di invertire il problema, ma solo se viene diagnosticato abbastanza presto.

Il fegato è il più grande organo interno del corpo umano

Kalra A, Yetiskul E, Wehrle CJ, Tuma F.

Physiology, Liver.

2023 May PMID: 30571059.

Oltre ad essere il mezzo principale con cui il corpo neutralizza le tossine, svolge anche un ruolo vitale nel sistema immunitario, nella digestione e nella conservazione delle vitamine.

La malattia epatica cronica non è un nuovo problema di salute pubblica, ma è diventata un bersaglio mobile. In passato, le cause principali di un danno al fegato erano l'abuso prolungato di alcol e l'infezione da virus dell'epatite, ma mentre queste sono diminuite grazie alla maggiore consapevolezza, alla vaccinazione diffusa, allo scambio di siringhe e ai trattamenti antivirali, le malattie del fegato in generale non sono diminuite. La ragione principale di ciò è la **NAFLD**.



La possibilità di un'altra causa sconosciuta di malattia epatica cronica fu segnalata per la prima volta nel 1980, quando **Jurgen Ludwig** e i suoi colleghi della *Mayo Clinic di Rochester* pubblicarono il report

Ludwig J et al

Nonalcoholic steatohepatitis:

Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease.

Mayo Clin Proc. 1980 Jul;55(7):434-8. PMID: 7382552.

su quella che chiamarono “una malattia epatica finora senza nome”. Hanno descritto 20 persone con accumuli di grasso nel fegato simili a quelli osservati nei forti bevitori; tre avevano danni epatici significativi. Gli individui erano non bevitori, ma la maggior parte era moderatamente obesa. Ludwig e i suoi colleghi l'hanno soprannominata **steatoepatite non alcolica (NASH)** (steatoepatite significa infiammazione del fegato correlata al grasso) e hanno detto che era di causa sconosciuta. “Attualmente non conosciamo alcuna terapia efficace”, hanno concluso.

Il rapporto è passato in gran parte inosservato per più di un decennio. Livelli non salutari di grasso nel fegato erano un problema noto, ma i medici vedevano nell'alcol la causa di gran lunga più importante. Negli anni '90, tuttavia, il rapporto venne ampiamente citato quando i tassi di obesità aumentarono e divenne evidente che l'obesità era essa stessa una causa di infiammazione del fegato. **La NASH** (allora ampiamente conosciuta come **NAFLD**) era riconosciuta come una condizione distinta.

Oggi la NAFLD è la malattia cronica più comune al mondo

Wong VW et al

**Changing epidemiology, global trends
and implications for outcomes of NAFLD.**

J Hepatol. 2023 Sep;79(3):842-852.

Secondo una coalizione di medici chiamata “ **Healthy, Healthy lives** ”



la prevalenza mondiale negli adulti è del **38%** e di circa il **13%** nei bambini e negli adolescenti. Ciò ammonta a circa **2,5 miliardi** di persone.



“La prevalenza della malattia è cresciuta notevolmente negli ultimi decenni”, afferma **Jeffrey Lazarus** della *City University di New York*. **“I numeri sono enormi.”** Nel 1990, quando il fegato grasso cominciava a essere considerato un importante problema di salute pubblica, si stima che colpisse il **18,2%** della popolazione mondiale. **Entro il 2020, questo numero sarà più che raddoppiato e si prevede che il numero continuerà ad aumentare**



Mindie Nguyen della *Stanford University Medical Center*

nel report:

Le MH et al.
**Forecasted 2040 global prevalence
of nonalcoholic fatty liver disease using hierarchical bayesian approach.**
Clin Mol Hepatol. 2022 Oct;28(4):841-850.

prevede che più della metà della popolazione adulta avrà la **NAFLD**

Ciò non significa che tutte quelle persone si sentiranno fisicamente malate, e tanto meno saranno consapevoli del loro fegato infiammato e del peggioramento della salute epatica. **La NAFLD** è in gran parte asintomatica, a parte un lieve affaticamento e un addome leggermente dolorante. Ma in circa un terzo delle persone, l'infiammazione cronica associata alla condizione degrada gradualmente la funzionalità epatica e, se non trattata, può andare fuori controllo.

La ragione di questa maggiore prevalenza è piuttosto semplice: c'è un numero crescente di persone in sovrappeso o obese. L'eccesso di peso, soprattutto se associato al **diabete di tipo 2**, provoca l'accumulo di grasso nelle cellule adipose del fegato. Il contenuto di grassi di un fegato sano è inferiore al 5% in massa. Quando lo supera, ha superato la soglia per **NAFLD**.



Secondo **Hannes Hagstrom** del *Karolinska* la prevalenza del **diabete di tipo 2** e della **NAFLD** sta aumentando parallelamente in tutto il mondo.

Wong VW et al.

**Changing epidemiology, global trends
and implications for outcomes of NAFLD.**

J Hepatol. 2023 Sep;79(3):842-852..

L'Organizzazione Mondiale della Sanità afferma che l'obesità è quasi triplicata dal 1975 e che circa il 28% della popolazione mondiale è ora in sovrappeso o obesa.

Ma avere un peso sano non è un motivo per rilassarsi. Circa il 10% delle persone con **NAFLD** ha un fegato grasso nonostante il suo indice di massa corporea sia nel range di normalità, una condizione chiamata **NASH magra**. La ragione di ciò è poco conosciuta, anche se, secondo un documento di revisione del 2022

Xu R et al.

Recent advances in lean NAFLD.

Biomed Pharmacother. 2022 Sep;153:113331.

potrebbe essere che alcune persone abbiano una predisposizione genetica all'accumulo di grasso nel fegato.

Nonostante la **NASH magra**, la **NAFLD** è in gran parte una "comorbidità" dell'obesità, il che significa che è un risultato secondario di un problema di salute primario. I più noti compagni di letto dell'obesità sono il diabete di tipo 2, le malattie cardiovascolari, l'ipertensione e il cancro, tutti oggetto di ampie campagne di sensibilizzazione pubblica.

La **NAFLD**, tuttavia, è scivolata sotto il radar, a causa di ciò che **Lazarus** descrive come "**una mancanza generalizzata di urgenza e di politiche per affrontare il problema**" insieme a bassi livelli di consapevolezza pubblica. **Secondo Lazarus**, ciò è in gran parte dovuto al fatto che è così furtivo. "Il fegato ha problemi a funzionare, ma non ce ne accorgiamo, e questo è un grosso problema", dice.

Altri fattori sono coinvolti nella trascuratezza della **NAFLD**

Byrne CD et al.

Why are there no strategies for NAFLD?

J Hepatol. 2022 Apr;76(4):763-764.



Philip Newsome dell'Università di Birmingham, e consulente del British Liver Trust pensa che

“C'è molto stigma associato alle malattie del fegato. Se si pensa alle cause più comuni – cioè l'eccesso di alcol, il sovrappeso o l'obesità o, nel contesto dell'epatite virale, le persone che si iniettano droghe – c'è stigmatizzazione anche nella professione”, dice. “E sappiamo benissimo che quando si stigmatizza una condizione, le persone hanno meno probabilità di farsi avanti, meno probabilità di accedere alle cure e, in definitiva, ciò porta a risultati peggiori”.



Christopher Byrne dell'Università di Southampton ritiene che esiste anche una disponibilità limitata di test semplici per monitorare la progressione della malattia.

Byrne CD et al

NAFLD: a multisystem disease.

J Hepatol. 2015 Apr;62(1 Suppl):S47-64.

Nel 2022, un sondaggio condotto su 102 paesi che coprivano l'86% della popolazione mondiale

Lazarus JV et al.

NAFLD policy review collaborators. T

he global NAFLD policy review and preparedness index:

Are countries ready to address this silent public health challenge?

J Hepatol. 2022 Apr;76(4):771-780.

ha rilevato che nessuno aveva una strategia nazionale per affrontare la **NAFLD**.

Per giudicare questo, i ricercatori hanno creato un **“indice di preparazione”** basato su sei criteri, tra cui la raccolta dei dati, la consapevolezza generale e la disponibilità di diagnosi e cure, quindi hanno assegnato un punteggio a ciascun paese su 100. L'India è arrivata prima con 42,7 e il Regno Unito secondo con 40. Ma nessuna delle due nazioni può dirsi ben preparata. **“Hanno fallito, ma tutti gli altri hanno fallito peggio”, ha commentato Jeffrey Lazarus**

Più di un terzo dei paesi ha ottenuto un punteggio pari a zero, tra cui Irlanda, Islanda e Sud Africa. A livello generale c'è “un sostanziale margine di miglioramento”, **afferma Byrne**.

Senza di esso, milioni di persone potrebbero sviluppare condizioni piuttosto terribili. Ciò che accade esattamente dopo che il grasso si accumula nel fegato è ancora oggetto di dibattito, ma il

problema sembra essere correlato allo **stress ossidativo**, che è il luogo in cui si osservano livelli elevati di specie reattive dell'ossigeno, molecole che causano danni ai lipidi, alle proteine e al DNA. Lo **stress ossidativo** sembra accumularsi quando il grasso nel fegato viene utilizzato come fonte di energia. Ciò successivamente provoca **l'infiammazione**.

Per quelli sfortunati, il risultato è la fibrosi, l'accumulo di tessuto cicatrizzato duro mentre il fegato combatte una battaglia persa contro l'infiammazione.

Vedi Badeker

Il fegato ha incredibili poteri di rigenerazione, con la capacità di ricrescere completamente dopo che il 90% di esso è stato rimosso o danneggiato.

Ma ha i suoi limiti. Quando il tessuto cicatrizzato travolge l'organo, il risultato è la cirrosi, che spesso porta al cancro e all'insufficienza epatica. I sintomi della cirrosi comprendono ittero, stanchezza e debolezza, perdita di appetito, perdita di peso, nausea e vomito, dolore nella parte destra dell'addome, prurito alla pelle e gonfiore dei piedi e delle caviglie. Circa l'80% delle persone a cui viene diagnosticata muore entro un anno

Wu XN et al

Global burden of liver cirrhosis and other chronic liver diseases caused by specific etiologies from 1990 to 2019.

BMC Public Health. 2024 Feb 3;24(1):363.

Anche la cirrosi è in costante aumento. Tra il 2010 e il 2019, il numero di decessi è aumentato del 10% a livello globale.

Solo circa un decimo di questi decessi sono stati causati dalla **NAFLD** – la maggior parte è ancora causata dai virus dell'epatite B e C e dall'alcol – ma mentre la cirrosi virale e alcolica stanno gradualmente diminuendo grazie alle vaccinazioni e alle misure di controllo dell'alcol, la cirrosi **NAFLD** è in aumento

Huang DQ et al.

Global epidemiology of cirrhosis - aetiology, trends and predictions.

Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2023 Jun;20(6):388-398.

Le persone con **NAFLD** non devono solo preoccuparsi che il loro fegato si riempia. La principale causa di morte in questo gruppo è la malattia cardiovascolare

Huang DQ et al.

Shared Mechanisms between Cardiovascular Disease and NAFLD.

Semin Liver Dis. 2022 Nov;42(4):455-464.

È anche un fattore di rischio indipendente per il **diabete di tipo 2**, la malattia renale cronica e i tumori in organi diversi dal fegato.

Byrne CD et al.

Why are there no strategies for NAFLD?

J Hepatol. 2022 Apr;76(4):763-764.

Fortunatamente, la **NAFLD** è perfettamente curabile se presa abbastanza presto.

"È una situazione terrificante, ma è una situazione molto risolvibile", dice Lazarus. "Per la stragrande maggioranza, dal 75 all'80%, possiamo intervenire negli stadi più bassi della malattia epatica". Proprio il mese scorso, la Food and Drug Administration statunitense ha approvato il suo primo farmaco che potrebbe aiutare le persone affette da NAFLD, chiamato resmetirom, che riduce il tessuto cicatriziale e altri indicatori di cattiva salute del fegato – e ce ne sono altri in cantiere

Nel frattempo, gli interventi sullo stile di vita offrono una soluzione chiave. Secondo Lazarus, la lenta combustione della NAFLD e gli stadi iniziali della fibrosi possono essere arrestati o addirittura invertiti perdendo dal 7 al 10% del peso corporeo e mantenendolo sotto controllo. Naturalmente, alle persone in sovrappeso o obese è stato probabilmente detto che la perdita di peso avrebbe già migliorato la loro salute, ma se sapessero di avere anche una malattia al fegato potenzialmente fatale, quella potrebbe essere una motivazione in più, dice. Il problema è che le persone generalmente non lo fanno perché non vengono sottoposte al test.

Per questo motivo, Lazarus e altri stanno facendo una pressione concertata per inserire la malattia nell'agenda della sanità pubblica. A febbraio, un consorzio di oltre 40 ricercatori, guidato da Lazarus, ha pubblicato un'importante chiamata alle armi intitolata:

Lazarus JV et al.

A global action agenda for turning the tide on fatty liver disease.

Hepatology. 2024 Feb 1;79(2):502-523.

Parte di questo programma è quello di rinominare la NAFLD come **malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica o MALSD**.

Rinella ME et al.

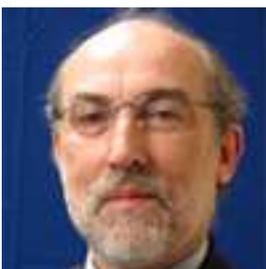
NAFLD Nomenclature consensus group.

A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature.

J Hepatol. 2023 Dec;79(6):1542-1556.

Uno dei motivi principali è che il nome attuale non fa altro che aumentare lo stigma già associato alle malattie del fegato, con le sue allusioni sia all'alcol che ai grassi. "Il cambio di nome è stato in parte fatto per renderlo qualcosa di cui le persone si sentivano più a loro agio nel parlare", afferma Newsome.

Armati del nuovo nome, il piano è quello di aumentare la consapevolezza della condizione e delle sue cause e di promuovere programmi di screening migliori.



Secondo Patrick Marcellin dell'Università Paris Diderot, la condizione soddisfa tutti i criteri stabiliti per lo screening di routine, ma in realtà non lo fa quasi da nessuna parte. Si può fare: esiste un esame del sangue chiamato **test potenziato della fibrosi epatica**, che

misura tre molecole coinvolte nel metabolismo che riflettono la gravità della fibrosi epatica. Ma è costoso.

Un'alternativa più economica è **FIB-4 (Fibrosis-4 (FIB-4) Calculator)** che calcola la possibilità che una persona abbia fibrosi dai risultati degli esami del sangue di routine. **"Dà un'indicazione che potrebbe succedere qualcosa", dice Lazarus.** Per il follow-up è possibile utilizzare un test ecografico relativamente economico chiamato **FibroScan** in grado di rilevare sia la fibrosi che la cirrosi.

FibroScan for assessing liver fibrosis and cirrhosis outside secondary and specialist care

Una sperimentazione condotta in Scozia nel 2019 ha avuto un tale successo che il National Health Service Tayside a Dundee ora effettua screening di routine.

New liver test 'could save thousands of lives'

Ma pochissimi sistemi sanitari hanno seguito l'esempio, afferma **Lazarus.** **"Se fossi al comando, metterei FibroScan ovunque."**

Non così in fretta, dicono i critici. Lo screening di massa è controverso. Si vuole evitare di perdere persone che svilupperanno una malattia significativa, **dice Newsome**, ma si vuole anche evitare di inseguire coloro che alla fine non svilupperanno un problema al fegato. **"Suscita ansia. Consuma risorse".** Molto meglio rivolgersi a coloro che sono noti per essere ad alto rischio, come le persone in sovrappeso o obese e che soffrono di **diabete di tipo 2**

Abeysekera KWM et al.

Implementation of a liver health check in people with type 2 diabetes.

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024 Jan;9(1):83-91.

Ciò che realmente aiuterebbe, **dice Newsome**, è capire perché alcune persone sono più suscettibili di andare incontro a danni al fegato più gravi rispetto ad altri. "Spesso si possono avere due pazienti della stessa età, dello stesso peso ed entrambi affetti da diabete, ma uno avrà cicatrici significative e l'altro no", **afferma Newsome.** Il motivo esatto non è chiaro, anche se ci sono forti segnali che sia genetico, dice.

Presto potrebbero essere disponibili test in grado di identificare chi è maggiormente a rischio di cicatrici, ma lo screening non può risolvere il problema da solo. Come sappiamo bene, ci sono molti fattori che influenzano il peso delle persone, come la genetica, i cambiamenti ormonali e l'età, così come lo stile di vita e fattori economici che non sono necessariamente sotto il loro controllo. Le persone devono anche agire in base a qualsiasi consiglio o supporto fornito, il che, come ha dimostrato l'esperienza nel tentativo di fermare l'epidemia di obesità e diabete di tipo 2, può essere incredibilmente impegnativo. **"La maggior parte delle strategie per affrontare questo problema hanno fallito", afferma Newsome.** La nuova generazione di farmaci dimagranti, come Wegovy può aiutare.

In assenza di screening, probabilmente è meglio prevenire che curare. Il consiglio di Newsome è che se pensi di poter essere a rischio, chiedi al tuo medico di fare un test. Ma alla fine, il messaggio da portare a casa è ovvio: mantenere un peso corporeo sano. Più facile a dirsi che a farsi nel nostro ambiente che promuove l'obesità, ma come mi ha insegnato Mario Coltorti **la vita dipende dal fegato.**