

L'INTERVISTA

di Elena Mattioli

L'approccio nutrizionale alla steatosi epatica

Risponde: Arrigo Cicero - Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

La steatosi epatica non alcolica (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), per la quale è stata recentemente proposto un cambio di denominazione che sottolinea la relazione con la disfunzione metabolica (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease MASLD), è una condizione molto diffusa, che colpisce nel mondo il 10-25% della popolazione adulta, il 15% dei bambini e oltre il 50% dei pazienti affetti da diabete mellito di tipo II. Rappresenta una importante causa di morbilità per patologie del fegato e di mortalità cardiovascolare.

Ne parliamo con Arrigo Cicero, Professore associato di Scienze tecniche dietetiche applicate presso Alma Mater Studiorum - Università di Bologna, uno degli esperti del panel internazionale che ha preparato il documento "Nutraceutical approaches to non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A position paper from the International Lipid Expert Panel (ILEP)", pubblicato su *Pharmacological Research*¹.

D.: Che cos'è la steatosi epatica non alcolica?

R.: La steatosi epatica non alcolica, come dice il termine, è una condizione in cui si verifica un accumulo di materiale lipidico all'interno del tessuto epatico in assenza di consumo (o con un consumo trascurabile) di bevande alcoliche. Questo accumulo adiposo è associato a una serie di condizioni fisiopatologiche importanti che possono portare a una progressiva degenerazione del fegato: dopo una fase iniziale possono infatti instaurarsi fenomeni infiammatori (steatoepatite non alcolica NASH, fase II di NAFLD) seguiti da fibrosi, che può evolvere ulteriormente in cirrosi, ossia scompenso epatico avanzato.

In molti casi i pazienti con NAFLD non arrivano allo stadio clinico della cirrosi perché la steatosi epatica tende a favorire la comparsa di diabete di tipo II e di patologie cardiovascolari, potenzialmente fatali.

Quali indicazioni ci sono per la diagnosi?

R.: È molto importante indagare su questa condizione di base totalmente asintoma-

tica, che interessa circa il 20% degli adulti italiani, con una prevalenza che aumenta molto nelle persone sovrappeso o già affette da diabete. Questa percentuale è davvero molto elevata e coincide più o meno con quella della popolazione adulta con sindrome metabolica; i pazienti dei due gruppi (NAFLD e sindrome metabolica) sono in parte gli stessi.

La persona affetta da steatosi epatica non alcolica molto spesso è un soggetto sovrappeso, non necessariamente obeso, che presenta alterazioni del metabolismo degli zuccheri e spesso è anche ipertrigliceridemico. Si trova, a volte, in una condizione sfumata nella quale il medico curante si sofferma più su altri elementi concomitanti, senza andare a indagare specificamente sulla presenza di questa patologia, che si individua tramite una ecografia del fegato. Si tratta di un'indagine semplice che andrebbe eseguita più spesso su sospetto clinico. L'ecografia è in grado anche di rilevare il grado di steatosi: lieve, moderato o severo.

D.: Quali sono i principali fattori di rischio che si associano alla sua comparsa?

R.: Tra i principali fattori di rischio c'è il consumo eccessivamente elevato di bevande zuccherate, di alimenti con indice glicemico particolarmente elevato e, in generale, di tutto ciò che predispone allo sviluppo di insulino-resistenza, diabete e rischio cardiovascolare. L'altro fattore di rischio importante è la sedentarietà, radice di molti problemi.

L'incidenza è molto condizionata dalla qualità media della dieta, più che dalla quantità. A parità di calorie assunte, infatti, una persona che vive in Nord Europa o in Nord America tende ad avere una maggiore steatosi perché ha un'alimentazione qualitativamente peggiore. Una dieta ipercalorica di tipo Mediterraneo è meno sfavorevole di una dieta con un eccesso di calorie simile ma di tipo nordamericano (Western diet).

D.: Quali sono, se esistono, gli interventi di stile di vita più efficaci per contrastare la steatosi epatica non alcolica?

R.: Gli interventi sullo stile di vita finalizzati alla prevenzione e al miglioramento della steatosi epatica non alcolica sono gli stessi che vanno proposti per la prevenzione e la gestione della sindrome metabolica, dell'insulino-resistenza e delle patologie cardiovascolari in generale: un aumento dell'attività fisica, non trascurando una quota di attività aerobica, un abbassamento medio dell'indice glicemico degli alimenti, la riduzione del consumo di alimenti ricchi di zuccheri semplici.

D.: Esistono terapie farmacologiche con indicazioni specifiche per la gestione della patologia? A che punto sono gli studi?

R.: La maggior parte della sperimentazione in questo ambito riguarda farmaci che provengono dalla terapia del diabete e sono registrati come antidiabetici. Si è partiti, per esempio, dalla metformina e ora si sta indagando anche l'effetto di SGLT2 inibitori (inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2) e di GLP1 attivatori (agonisti del recettore del peptide-1 glucagone-simile). Nel diabetico sono efficaci perché riducono l'esposizione agli zuccheri circolanti e migliorano l'insulino sensibilità. Mancano, però, i farmaci per pazienti con NAFLD non diabetici, perché una riduzione della glicemia in chi non è diabetico può portare a episodi di ipoglicemia, con tutti i problemi che ne conseguono.

Sono allo studio anche alcuni modulatori del metabolismo degli acidi biliari come

**Gli interventi
su alimentazione
e attività fisica sono
più efficaci di farmaci
e integratori**

l'acido obeticolico, un agonista del recettore del farnesoide X. Sempre per evitare l'instaurarsi di ipoglicemia nei pazienti non diabetici, un approccio allo studio è quello di prescrivere un'associazione di farmaci con meccanismo d'azione diverso, a dosaggio più basso di quello previsto per l'utilizzo singolo. È però della massima importanza capire che se riusciamo a intervenire sugli stili di vita del paziente, sia in termini di attività fisica che di qualità dell'alimentazione, in modo da raggiungere un peso corporeo ottimale, possiamo conseguire risultati molto migliori nella gestione e nella regressione della patologia rispetto a quelli attualmente ottenibili con l'approccio farmacologico. Purtroppo, è più semplice a dirsi che a farsi e per questo motivo spesso si cerca una scorciatoia meno impegnativa.

D.: Ci sono integratori che secondo le evidenze più solide disponibili potrebbero ridurre il grado di steatosi nei pazienti che ne sono affetti, o rallentarne la progressione?

R.: Ci sono tanti tentativi descritti in letteratura a questo proposito, ognuno dei quali ha la sua quota di incertezza.

I prodotti che si sono dimostrati essere più attivi sulla protezione dal danno epatosteatosico sono la silimarina, estratta dal cardo mariano, e la vitamina E.

La silimarina è dotata di attività antiossidante con un tropismo specifico per il fegato e si è rivelata efficace negli studi clinici in tutte le fasi del danno epatico da NAFLD, compresa quella precirrotica. Il dosaggio necessario però è superiore a quello presente negli integratori in commercio e concentrare e stabilizzare un prodotto di estrazione e non biosintetico è molto costoso. È registrata come farmaco con indicazione specifica di epatoprotezione in molte farmacopee estere. In Italia non sono stati fatti investimenti per riportare il principio attivo all'interno delle liste rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale, dove si trovava più di trent'anni fa, da cui è stato rimosso perché i dossier non erano adeguati alle nuove normative.

Per quanto riguarda la vitamina E, le concentrazioni che si sono dimostrate epatoprotettive sono purtroppo superiori a quelle ritenute sicure nell'area cardiovascolare e potrebbero quindi indurre un aumento di rischio in questo ambito. La vitamina E, infatti, sembra essere protettiva per il sistema cardiovascolare sotto a una certa soglia, ma l'effetto si inverte se la si supera.

D.: Quali sono gli altri nutraceutici promettenti quanto a dati di efficacia?

R.: Gli acidi grassi omega 3 sono epatoprotettivi in modo proporzionale al loro effetto di riduzione della trigliceridemia. Servono quindi dosaggi medio alti, superiori a 2 g al giorno, che non sono quelli contenuti nella maggior parte degli integratori, e che possono essere costosi, salvo che non li si impieghi contemporaneamente per trattare più condizioni cliniche (es: ipertrigliceridemia).

Un altro principio attivo molto interessante è la curcumina estratta dalla curcuma. Molti studi clinici dimostrano le sue proprietà epatoprotettive, ma in Italia il Ministero della Salute ha imposto un avvertimento sulla confezione (warning) per sconsigliare l'utilizzo in pazienti epatopatici. La decisione è stata presa in seguito ad alcune segnalazioni di eventi avversi di tipo epatotossico avvenuti solo in Italia, che non si sono ripetuti nel tempo dopo il provvedimento, e la cui attendibilità resta quindi un po' incerta.

Nel mercato dell'integrazione per l'epatosteatosi vengono normalmente utilizzati dei

mix di sostanze di origine vegetale (e non solo) alla minima dose potenzialmente efficace che possa generare un impatto positivo senza indurre effetti indesiderati. Per esempio associare la silimarina a basso dosaggio alla vitamina E, pure a basso dosaggio e a un altro estratto (es. di carciofo, berberis o bergamotto) può contribuire complessivamente a migliorare l'insulina sensibilità e di conseguenza a migliorare il quadro clinico (con riduzione di transaminasi ed enzimi epatici).

Mancano però studi clinici che indaghino a fondo i meccanismi d'azione ed efficacia di queste formulazioni miste e quelli esistenti sulle sostanze singole purtroppo sono tutti di breve durata. Quindi la pratica si basa su supposizioni più che su prove e viene tarata sul breve periodo, con tutti i limiti di un intervento che non è a lungo termine come invece servirebbe, né monitorato adeguatamente per quanto riguarda i possibili benefici.

Bibliografia

- ¹ Rizzo M, Colletti A, Penson PE, Katsiki N, Mikhailidis DP, Toth PP, et al. *International Lipid Expert Panel (ILEP). Nutraceutical approaches to non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A position paper from the International Lipid Expert Panel (ILEP)*. Pharmacol Res. 2023 Mar;189:106679.