

Prevalenza di steatosi epatica in HIV e fattori di rischio correlati.

Prevalence of liver steatosis in HIV and associated risk factors.

Valeria Brogna^{1,2}, Nicola Squillace¹

¹ Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza

² Università di Milano-Bicocca

Riassunto

La malattia epatica associata a disfunzione metabolica (MASLD) è divenuta la forma più comune di epatopatia cronica nella popolazione generale e nelle persone con infezione da HIV (PWH). L'elevata prevalenza di MASLD nelle PWH è dovuta, oltre a fattori metabolici comuni alla popolazione generale, a fattori correlati all'infezione da HIV, compresa la terapia antiretrovirale (TARV).

A causa di differenti metodi di selezione della popolazione e delle metodiche diagnostiche adoperate, la prevalenza di MASLD nelle PWH è molto variabile negli studi presenti in letteratura. Dati provenienti da recenti metanalisi sono però concordi nel dimostrare un'elevata percentuale di PWH affette da MASLD anche nella regione europea. Una caratteristica peculiare nelle PWH sembra essere una maggiore prevalenza di steatosi epatica nelle persone con BMI < 25 kg/m². Tra i fattori HIV-relati, il peso della TARV nella steatogenesi epatica è ancora oggetto di dibattito: alcuni studi propongono un ruolo di tenofovir alafenamide e inibitori delle integrasi nelle PWH, ma le evidenze presenti in letteratura sono ad oggi contrastanti.

Pochi studi hanno analizzato la storia naturale della MASLD nelle PWH, alcuni dei quali hanno evidenziato un tasso di progressione maggiore rispetto alla coinfezione HIV-HCV. La MASLD inoltre sembra essere strettamente relata ad altre complicanze cardiometaboliche nelle PWH.

Sono poche le strategie terapeutiche approvate per il trattamento della MASLD nelle PWH e non sono noti gli effetti di nuovi farmaci contro la steatosi in questo specifico setting di pazienti.

Abstract

Metabolic dysfunction-associated liver disease (MASLD) has become the most frequent form of chronic liver disease in the general population and in people with HIV infection (PWH).

In addition to metabolic factors shared with the general population, the high prevalence of MASLD in PWH is due to factors related to HIV infection, including antiretroviral therapy (ART).

The prevalence of MASLD in PWH varies in studies across the literature because of differences in sample selection and diagnostic methods used. However, recent meta-analyses agree in demonstrating a high proportion of PWH affected by MASLD, including the European region.

A unique feature in PWH seems to be a higher prevalence of hepatic steatosis in individuals with BMI < 25 kg/m². Among HIV-related factors, the burden of ART is still debated: some studies suggest a role of TAF and INSTI in hepatic steatogenesis, but evidence is conflicting to date.

Few studies have analysed the natural history of MASLD in PWH, some of which have shown a higher rate of progression than in HIV-HCV coinfection. Moreover, MASLD seems to be closely related to other cardiometabolic comorbidities in PWH.

To date, there are few therapeutic strategies to treat MASLD in PWH, and the effects of new drugs against steatosis are still unknown in this patient setting.

Introduzione

La malattia epatica associata a disfunzione metabolica (MASLD, *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*) è divenuta la forma più comune di epatopatia cronica, con una prevalenza stimata al 38% a livello globale (1).

Rappresenta una causa emergente di morbidità nella popolazione generale a causa della progressione in steatoepatite associata a disfunzione metabolica (MASH, *metabolic dysfunction-associated*

steatohepatitis) ed al conseguente rischio di insorgenza di cirrosi epatica e carcinoma epatocellulare. La patogenesi di MASLD inoltre è strettamente relata ai fattori di rischio cardiometabolici e gli eventi cardiovascolari maggiori sono la principale causa di mortalità negli individui con MASLD (2).

Le persone con HIV (PWH, *people living with HIV*) rappresentano una popolazione a rischio di MASLD. Ciò è dovuto alla presenza di fattori di rischio metabolici comuni alla popolazione generale ed a

Autore per la corrispondenza:

Nicola Squillace
Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza

nicola.squillace@irccs-sangerardo.it

Keywords:

Metabolic dysfunction-associated liver disease (MASLD), hepatic steatosis, HIV

Conflitto di interessi:
nessuno

JHA 2024; 9(4): 67-75

DOI: 10.19198/JHA31584

fattori patogenetici peculiari nelle PWH, tra cui anche la terapia antiretrovirale (TARV).

Mentre è consolidato l'impatto degli inibitori nucleosidici di vecchia generazione nella disfunzione epatocitaria con conseguente degenerazione steatosica, il ruolo di tenofovir alafenamide (TAF) e degli inibitori delle integrasi (INSTI) di nuova generazione nella genesi della steatosi epatica è ancora oggetto di dibattito (3).

Esiste un'elevata variabilità in termini di prevalenza di steatosi epatica nelle PWH tra gli studi presenti in letteratura: ciò è dovuto sia alla differente provenienza geografica delle popolazioni oggetto di studio che ai mezzi diagnostici utilizzati ed ai cutoff adoperati, poiché presentano differente sensibilità nell'individuare la presenza di steatosi epatica (4,5).

Oltre ad una considerevole prevalenza di MASLD, alcuni studi dimostrano che nelle PWH esiste anche una maggiore percentuale di MASH rispetto alla popolazione generale (6); pertanto, è ipotizzabile un maggior tasso di progressione della MASLD in MASH nelle PWH.

Dato il crescente peso che questa comorbidità riveste nell'aspettativa di vita delle persone con HIV, l'obiettivo di questa review è fornire un aggiornamento circa la prevalenza di MASLD e le sue caratteristiche nelle persone con HIV, nonché di esporre i recenti dati della letteratura sulla sua progressione, il legame con i fattori di rischio cardiovascolare ed, infine, le attuali misure preventive e terapeutiche disponibili per il trattamento di MASLD nella popolazione generale e nelle persone con HIV.

NAFLD, MAFLD, MASLD

L'inquadramento nosografico della steatosi epatica negli ultimi anni è stato oggetto di rivalutazione. Originariamente si identificava con il termine steatosi epatica non alcolica (NAFLD, *Non-alcoholic fatty liver disease*) una condizione determinata dalla presenza di steatosi epatica in almeno il 5% della cellularità epatocitaria in assenza di cause secondarie di steatogenesi, quali abuso alcolico (introito di alcol giornaliero > 20 g nella donna, > 30 g nell'uomo), infezione da virus epatitici, farmaci steatogeni, malattie ereditarie (7). Tale definizione ha il vantaggio di escludere concause di steatosi epatica, ma non pone l'accento sui me-

canismi patogenetici alla base della malattia. Per tale motivo nel 2020 è stato proposto il termine steatosi epatica associata a disfunzione metabolica (MAFLD, *Metabolic-associated fatty liver disease*) (8): la diagnosi si basa sulla documentazione di steatosi epatica per mezzo di biopsia epatica o metodica radiologica o tramite markers sierici in tre categorie di pazienti: in sovrappeso (body mass index, BMI ≥ 25 kg/m²), con BMI < 25 kg/m² ma con presenza di almeno 2 fattori di rischio metabolici, con diagnosi di diabete. Tale definizione, pur basandosi sulla presenza di fattori cardiometabolici, non esclude la concomitanza di fattori steatogeni come il consumo di alcol ed inoltre mantiene in lingua anglosassone il termine *fatty* (grasso), un'accezione ritenuta poco inclusiva e stigmatizzante. Nel mese di giugno 2023, tramite consenso Delphi di multiple società scientifiche (9), è stato proposto di adottare la definizione di MASLD, che si basa sul riscontro di steatosi epatica tramite biopsia epatica o metodiche di imaging e la concomitante presenza di almeno 1 su 5 fattori di rischio cardiometabolici (pre-ipertensione o terapia anti-ipertensiva; intolleranza glucidica, iperglicemia a digiuno o terapia anti-diabetica; aumentato BMI o aumentata circonferenza viscerale; ipertrigliceridemia o terapia ipolipemizzante; ridotti livelli di HDL). MASLD inoltre rappresenta solo una delle entità appartenenti all'ampio spettro di Malattia steatosica epatica (SLD, *steatotic liver disease*), che comprende anche forme ad eziologia mista tra metabolica ed alcolica (Met-ALD, MASLD and *increased alcohol intake*), forme ad eziologia specifica (tra cui le epatiti virali) e forme criptogeniche. Dall'introduzione della nuova nomenclatura, numerosi studi (10,11) hanno dimostrato un'elevata aderenza ai criteri MASLD di pazienti precedentemente diagnosticati come NAFLD nella popolazione generale, a riprova della centralità della componente metabolica nella genesi della malattia. Per quanto concerne le PWH, esistono ancora pochi studi in letteratura che comparano l'utilizzo di criteri diagnostici differenti in pazienti con steatosi epatica. Michel e colleghi hanno dimostrato un'elevata sovrapposizione tra diagnosi di MAFLD e NAFLD in una coorte di 282 PWH (12). Inoltre, nello studio multicentrico statunitense di Gawrieh e colleghi comprendente 1065 PWH, a fronte di una prevalenza di SLD del 52% con la maggioranza di diagnosi di MASLD (412 persone, 74% delle

SLD), solo l'1% di tutte le forme diagnosticate di SLD (6 persone) apparteneva alla categoria criptogenetica, che sarebbe rientrata tra i criteri NAFLD secondo precedente nomenclatura (13).

Nel valutare il ruolo di HIV nella steatogenesi epatica è fondamentale eliminare il ruolo di co-fattori; pertanto, nella seguente revisione critica, ove non specificato diversamente, sono stati esclusi gli studi in cui erano presenti altri fattori di rischio per steatosi epatica come coinfezione da virus epatotropi ed eccessivo consumo di alcol.

Diagnosi di steatosi epatica

Le metodiche di imaging presentano specificità e sensibilità notevolmente differenti nel diagnosticare la steatosi epatica, che influiscono sulla capacità di indagare la prevalenza di MASLD nella popolazione. L'ecografia e la TC (con misurazione del rapporto di captazione tra fegato e milza, *Liver-to-spleen ratio*, LSR) sono metodiche affidabili nell'individuare la presenza di steatosi di grado moderato-severo (che interessa il 20-30% degli epatociti), ma la sensibilità della metodica ecografica diminuisce nei pazienti in sovrappeso (14). L'elastografia epatica con acquisizione del parametro controllato di attenuazione (CAP) è una metodica facilmente riproducibile che sta entrando sempre più in uso nella pratica clinica.

Sono stati proposti diversi cutoff per la determinazione della steatosi epatica: il valore di 248 dB/m è proposto in maniera ricorrente nella letteratura, mentre le ultime linee guida europee propongono un cutoff di 275 dB/m, che presenta una sensibilità superiore al 90% (15).

La spettroscopia in risonanza magnetica (RM) (H-MRS) e la RM con misura della densità protonica della frazione di grasso (MRI-PDFF, *MRI-derived proton density fat fraction*) si avvicinano maggiormente all'elevata sensibilità determinata dal gold standard, che risulta ancora essere la biopsia epatica, in quanto permettono di evidenziare anche forme di steatosi epatica lieve (accumulo di grasso epatocitario > 5%) (7).

La misurazione del CAP ha una sensibilità e specificità inferiori alle metodiche in RM in quanto influenzata dal BMI e dalla presenza di comorbidità come il diabete (16).

Prevalenza e fattori di rischio di MASLD in HIV

La prevalenza di MASLD nella popolazione occi-

dentale senza infezione da HIV varia dal 17 al 46% a seconda degli studi analizzati.

Ciò dipende fortemente da fattori demografici: sono note una maggiore prevalenza nel sesso maschile e nelle etnie non-africane e l'associazione con BMI elevato, presenza di sindrome metabolica e diabete (17).

Il ruolo della provenienza geografica sulla prevalenza di MASLD è dovuto a fattori sia genetici che collegati allo stile di vita e ai differenti regimi dietetici. La prevalenza sembra essere più elevata nei paesi dell'America del Sud e del Medio Oriente e minima in Africa (18).

Nelle PWH è stata documentata un'elevata prevalenza di steatosi epatica con un'ampia variabilità tra gli studi.

Una recente revisione sistematica e metanalisi ha analizzato dati provenienti da 24 studi internazionali: ne emerge una prevalenza di NAFLD in PWH pari al 38%, ma è presente un'alta eterogeneità tra gli studi analizzati, dovuta in parte alle differenti metodologie diagnostiche adoperate (19).

In Europa si afferma una prevalenza media del 42% di NAFLD nelle PWH, più elevata rispetto agli altri continenti: è da tenere in considerazione però che sono stati analizzati solo due studi che hanno utilizzato come metodo diagnostico la biopsia epatica e che uno di questi è europeo (20), mentre l'altro, di Sterling e colleghi, è statunitense (21). Gli studi bioptici hanno mostrato in media la più elevata percentuale di PWH con steatosi (87%) e ciò potrebbe derivare sia dalla maggiore sensibilità della metodica sia dal fatto che gli individui sottoposti a biopsia epatica, una procedura invasiva, non scevra di rischi peri-operatori e costosa, presentino già dei fattori di rischio per malattia epatica, come gli elevati livelli di transaminasi, di cui è nota la correlazione con steatosi epatica. Il dato riportato da Manzano-Nunez e colleghi sulla prevalenza globale ed europea poco si discosta dalla recente metanalisi sulla prevalenza di NAFLD nella popolazione adulta di persone con HIV in Europa, stimata al 43% (22), e anche dalla metanalisi di Kalligeros e colleghi, che stima una prevalenza globale di NAFLD in HIV del 33.9% con metodiche di imaging e del 42.79% in Europa (23).

Tra gli studi più recenti, lo studio di Gawreith e al. (24) ha valutato la prevalenza di NAFLD in una coorte di 342 PWH tramite elastografia epatica con cutoff 263 dB/m, riscontrando una prevalenza del 50.6%.

L'unico fattore di rischio HIV-relato è stato la durata dell'infezione, mentre la presenza di diabete e obesità si sono confermati come fattori di rischio come nella popolazione generale. Nelle persone con HIV sembra esserci una maggiore proporzione di persone con steatosi epatica e BMI < 25 kg/m², definite come "lean NAFLD/MASLD" a seconda della definizione adoperata. Nello studio sopracitato la prevalenza è stata di 1/3 dei casi di NAFLD. Lo studio di Cervo e colleghi, focalizzato sulla prevalenza di *lean* NAFLD diagnosticata con CAP > 248dB/m in una coorte di 1511 pazienti con infezione da HIV di cui il 15.7% con BMI < 25 kg/m², il 24% aveva NAFLD (25). Una recente analisi della prevalenza di MASLD condotta sulla coorte olandese 2000 PWH ha invece evidenziato una prevalenza di steatosi epatica del 37.7% (misurata tramite CAP > 263 dB/m), tra cui il 18.7% nelle PWH con BMI < 25 ed il 54% di pazienti in sovrappeso ed obesi (26).

Da segnalare inoltre lo studio *cross-sectional* eseguito su un subset della coorte Reprieve che è andato a valutare la prevalenza di NAFLD con metodica TC in un gruppo di uomini giovani con basso rischio cardiovascolare, ottenendo una prevalenza del 21% (27). Questo dato potrebbe essere spiegato dalla minor prevalenza dei fattori metabolici in questa specifica popolazione, che, come è noto, correlano con la presenza di steatosi epatica.

Steatogenesi epatica in HIV

Sono state ipotizzate diverse concause di danno epatico prodotto dall'infezione cronica da HIV. In primo luogo, gioca un ruolo l'aumento della vita media delle PWH grazie all'avvento dei farmaci di nuova generazione che garantiscono una soppressione virologica efficace e duratura insieme ad un ripristino delle difese immunitarie CD4-mediate (28). Come nella popolazione generale, il fenomeno dell'invecchiamento comporta l'acquisizione di fattori di rischio cardiometabolici che sono strettamente relati alla genesi di NAFLD primaria (7). L'infezione da HIV inoltre determina innanzitutto un'azione diretta a livello delle cellule stellate epatiche e delle cellule di Kupffer, che può contribuire alla creazione di un ambiente infiammatorio che promuove la steatosi. Per via dell'infezione cronica si verifica uno stato di infiammazione sistemica, che può danneggiare il fegato e favorire l'accumulo di grasso negli epatociti. È noto inoltre il

ruolo della traslocazione microbica e della disbiosi intestinale che si verificano prettamente nelle fasi iniziali di deplezione linfocitaria CD4-mediate, e causano l'accumulo di agenti microbiologici ed endotossine a livello epatico. Uno studio effettuato sulla coorte Women's Interagency HIV Study analizzando biomarkers sierici di danno intestinale e traslocazione microbica ha dimostrato un'associazione statisticamente significativa con l'infezione da HIV (29) e in particolar modo con i livelli di Fibroscan-AST (FAST) score. È da sottolineare che la coorte oggetto di studio è caratterizzata da un elevato livello di *food insecurity*, che, nonostante il gruppo di donne che vivono con infezione da HIV fosse appaiato per fattori riguardanti lo stile di vita (abitudine tabagica, alcolica, uso di sostanze stupefacenti), potrebbe aver influito sulla distribuzione dei markers sierici nei due campioni.

Non è noto quanto la terapia antiretrovirale giochi un ruolo favorevole nel ripristinare la disbiosi. Inoltre, nei pazienti con infezione da HIV persiste uno stato di immunoattivazione che determina un substrato di flogosi cronica, responsabile a livello epatico ed a livello cardiovascolare della degenerazione lipidica.

Lo sviluppo della fibrosi epatica nelle PWH sembra avere caratteristiche peculiari. In un recente studio che ha analizzato 107 biopsie epatiche di PWH affette da MASLD confrontate con un gruppo di controllo senza infezione da HIV, le alterazioni istologiche che conducono a fibrosi erano meno frequenti nelle PWH nonostante la fibrosi fosse significativamente più avanzata rispetto ai controlli (OR: 1.42; IC 95%: 1.03–1.97; P=0.03) (30). Questo dato si discosta dall'analisi effettuata da Vodkin e colleghi, in cui invece la prevalenza di steatoepatite era significativamente maggiore nelle 33 PWH rispetto ai 33 controlli con steatosi epatica senza infezione da HIV e risultava essere associata alle alterazioni strutturali epatiche come la presenza di infiammazione lobulare (31).

Le due coorti in esame avevano un numero inferiore di partecipanti rispetto allo studio di Allende (30), ma erano correttamente appaiate per sesso, età, copresenza di diabete mellito e valore di BMI. In entrambi gli studi la coorte composta da PWH aveva una prevalenza di persone di etnia ispanica statisticamente maggiore e un maggiore livello di ALT. Ciò evidenzia come nelle PWH i meccanismi patogenetici della progressione del danno epatico

dipendano da fattori indipendenti da quelli comuni alla popolazione generale che presentano un peso individuale differente e non ancora adeguatamente chiarito.

Terapia Antiretrovirale

Per quanto concerne il ruolo della terapia antiretrovirale nella genesi della steatosi epatica, gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) di prima generazione sono noti per causare tossicità mitocondriale e di conseguenza disfunzione epatocitaria. Alcuni inibitori della proteasi (PI) sono stati associati alla dislipidemia e alla resistenza insulinica (32), entrambi fattori di rischio per la steatosi epatica. Tra le classi farmacologiche maggiormente usate correntemente, l'effetto degli NRTI di seconda generazione, in particolar modo di TAF, è oggetto di studio in quanto le note alterazioni del profilo metabolico e l'incremento ponderale osservato con l'introduzione del farmaco in terapia (33,34), potrebbero favorire l'insorgenza di steatosi epatica.

Allo stesso modo è ipotizzato da alcuni studi che gli inibitori delle integrasi (INSTI), di cui è noto l'effetto sull'incremento ponderale nei primi mesi di terapia (35,36), possano a loro volta favorire la steatogenesi epatica (37).

In particolare, lo studio prospettico longitudinale di Bischoff e colleghi ha individuato un'associazione tra utilizzo di TAF e inibitori delle integrasi ed insorgenza di steatosi epatica, mentre ha riscontrato un effetto protettivo di tenofovir disoproxilfumarato (TDF) (38). L'utilizzo di TAF è stato associato ad insorgenza di steatosi anche nello studio longitudinale sulla coorte svizzera Swiss HIV cohort study, che comprende circa l'80% di tutte le persone con HIV in TARV dello stato (39). Tale associazione si è verificata esclusivamente per i partecipanti allo studio con un BMI > 25 kg/m²; pertanto, è da tenere in considerazione l'effetto dell'aumentato BMI, che di per sé costituisce un fattore di rischio per NAFLD. In tale studio non è stata trovata un'associazione con INSTI.

Uno studio effettuato su una popolazione di 99 persone naïve alla TARV ha mostrato una riduzione degli score sierici NSH e FIB-4 dopo avvio di regime basato sugli INSTI. È da considerare che è noto l'effetto di "ritorno al benessere" negli individui che cominciano la terapia antiretrovirale; pertanto, nel valutare questi pazienti si dovrebbe

tenere conto del fatto che la TARV potrebbe avere un effetto benefico sulla steatosi epatica virus-relata e sul benessere generale dell'individuo, incluso l'incremento ponderale (40).

Per quanto concerne il ruolo di TAF, a differenza degli studi sopracitati, Zhao e colleghi non hanno dimostrato un'associazione statisticamente significativa tra steatosi epatica ed esposizione a TAF in un sottogruppo di 48 pazienti con infezione da HBV cronica (41). Inoltre, per quanto riguarda gli effetti metabolici del farmaco, un iniziale aumento della trigliceridemia alla quarantottesima settimana di trattamento è stato seguito da un successivo ritorno a valori non statisticamente significativi.

Recenti dati provenienti dalla coorte CORIS hanno evidenziato un ruolo protettivo dell'associazione TDF + (emtricitabina o lamivudina) + rilpivirina (RPV) per quanto riguarda la presenza e la progressione di steatosi epatica diagnosticata con marcatori surrogati come il TyG per la stima di insulino-resistenza epatica (*HS-IR, Hepatic Steatosis- Insuline Resistance*) (42).

Fattori di rischio cardiometabolici

Le PWH presentano un rischio cardiovascolare maggiore rispetto alla popolazione generale (43) a causa dal noto fenomeno di invecchiamento precoce sostenuto principalmente dallo stato infiammatorio cronico legato all'infezione da HIV e dalla persistente immunoattivazione (44).

Diversi studi in letteratura hanno indagato il legame tra steatosi epatica e fattori di rischio cardiovascolare in HIV. È noto, inoltre, il legame tra diabete e steatosi epatica nella popolazione generale. Nello studio di Khran e colleghi è stata analizzata una coorte di 485 persone con infezione da HIV, in cui è stata riscontrata una maggiore incidenza di diabete e dislipidemia al follow up in PWH con diagnosi elastografica di NAFLD all'inizio dell'osservazione (45).

In una coorte di 6007 PWH analizzata prospetticamente per una media di 48 mesi, l'insorgenza di diabete mellito è risultata essere del 2% (119 pazienti). Lo sviluppo di diabete mellito, come atteso, è risultato essere staticamente associato alla presenza di insulino-resistenza epatica al baseline mentre il danno epatico stimato tramite FIB-4 non si è rivelato essere un fattore predittivo indipendente di diabete mellito (42). La prevalenza di insulino resistenza nello studio è stata del 49%, calcolata tramite TyG index, che ri-

sulta quindi essere un potenziale predittore di rischio metabolico nelle PWH. Tale ruolo è stato confermato anche da Yan e colleghi, che hanno evidenziato come un TyG index > 8.5 sia strettamente associato ad insorgenza di steatosi epatica (diagnosticata per CAP > 248 dB/m) (46).

La malattia steatosica epatica inoltre risulta essere un importante fattore di rischio per eventi cardiovascolari maggiori, come osservato nello studio di Krishnan e colleghi, che hanno analizzato i dati provenienti dal database TriNetX di una popolazione di 151.868 PWH, di cui 4969 persone con diagnosi di NAFLD. Queste avevano un rischio relativo significativamente maggiore di ictus, infarto e insorgenza di scompenso cardiaco rispetto al controllo (47). I gruppi analizzati sono stati appaiati per numerosi fattori confondenti HIV e non-HIV specifici, ma non per sesso, in quanto la proporzione di maschi risultava essere maggiore nel gruppo NAFLD.

Progressione del danno epatico

La steatosi epatica comprende la progressione in MASH, caratterizzata dalla compresenza di steatosi, infiammazione e degenerazione balloniforme delle cellule epatiche con o senza segni di fibrosi epatica che viene stadiata dal punto di vista istologico nei gradi da F1, in cui è presente infiammazione in assenza di fibrosi, fino a F4 che configura il quadro di cirrosi epatica, in cui la formazione di setti fibrotici delinea la comparsa di noduli cirrotici che possono evolvere in carcinoma epatocellulare (7). Esistono ad oggi metodiche non invasive per stimare il grado di fibrosi epatica senza ricorrere alla biopsia epatica. In particolar modo, la misura dell'elasticità epatica (LS, *Liver stiffness*) tramite elastografia epatica permette di escludere la presenza di fibrosi epatica clinicamente significativa quando il parametro LS è < 8kPa (17). Mentre per > 12 kPa la LS mantiene adeguata accuratezza diagnostica, per i valori intermedi, la MRE (risonanza magnetica) dimostra essere più vicina alla biopsia epatica (48,49). Esistono inoltre numerosi marcatori sierici di fibrosi epatica che costituiscono un valido strumento di screening per i pazienti a rischio di fibrosi, tra cui FIB-4, NSI (NAFLD Steatosi Index), APRI (AST Platelet Ratio Index) (15). Inoltre, sono stati sviluppati scores composti da markers sierici e metodiche di imaging non invasive, come il FAST score, che combina la misurazione dei li-

velli di AST sierici ai parametri CAP ed LS misurati in elastografia, dimostrando adeguata accuratezza nel determinare il rischio di fibrosi (50).

Per quanto concerne la storia naturale della steatosi epatica in HIV, alcuni studi presenti in letteratura suggeriscono che la progressione del danno epatico potrebbe essere più accentuata. Una recente analisi retrospettiva multicentrica condotta da Guaraldi e colleghi ha riportato un tasso di progressione della fibrosi epatica di 2.8 per 100 anni-persona (95% CI 2.3-3.4) in una coorte di 1183 di cui il 14.4% aveva fibrosi significativa al baseline misurata tramite elastografia epatica. La prevalenza di MASLD al baseline è stata valutata tramite CAP su un sottogruppo di 663 pazienti ed è risultata essere del 48.5%. Insieme all'incremento ponderale, è risultata essere l'unico fattore predittivo di progressione del danno fibrotico, mentre la coinfezione con virus epatitici, presente nel 25.2% della coorte generale, non è risultata statisticamente significativa (51). Allo stesso modo, nello studio di Pembroke e colleghi la coinfezione da HIV-HCV non è stata associata alla progressione del danno steatosico, al contrario, i pazienti con mono-infezione da HIV hanno esibito una progressione significativamente maggiore del danno epatico rispetto ai pazienti con coinfezione da HIV-HCV - rispettivamente tasso di progressione del danno steatosico di 37.8 (95% CI 29.2-49.0) e 21.9 (95% CI 15.6-30.7) per 100 anni-persona (52).

Tra i fattori relati all'avanzamento del danno epatico, infine, potrebbe essere rilevante approfondire il ruolo delle differenze di genere nelle PWH. Lo studio di Kablawi e colleghi ha valutato la progressione di malattia epatica per un follow-up di 7 anni tramite la misurazione di FAST score in una coorte multicentrica di 1472 PWH con il 25% di donne. L'analisi dei dati ha evidenziato una prevalenza maggiore di steatoepatite nel sesso maschile (9.2 % vs 4.8 % nel sesso femminile al baseline), ma un'accelerazione nell'incremento del FAST-score in età perimenopausale (40 – 50 anni) nelle donne con infezione da HIV ha permesso di raggiungere simili livelli di rischio rispetto al sesso maschile per un'età > 55 anni (53).

Trattamento della MASLD in HIV

La gestione della MASLD nelle persone con HIV richiede un approccio multifattoriale.

Allo stato attuale, il trattamento si concentra prin-

cialmente sulla modifica dello stile di vita tramite restrizione calorica ed esercizio fisico aerobico volti ad ottenere una perdita di peso, che è stata dimostrata efficace nel ridurre il contenuto di grasso epatico e migliorare la funzione epatica. In questo ambito, la dieta mediterranea è stato l'approccio maggiormente studiato in letteratura (54). Inoltre, la gestione dei fattori di rischio metabolici, come il trattamento della dislipidemia, la gestione della resistenza all'insulina e il controllo dell'ipertensione, è cruciale per prevenire la progressione della MASLD a steatoepatite o fibrosi epatica.

Per quanto concerne la farmacoterapia, le attuali linee guida europee EACS (European AIDS Clinical Society) (55) suggeriscono di adottare un regime terapeutico antiretrovirale con effetto neutro sul peso. Tra i farmaci in studio per la steatosi epatica, solo alcuni di essi sono stati testati nella popolazione con HIV. Tra questi, l'utilizzo di vitamina E per 24 settimane ha dimostrato efficacia sia dal punto di vista laboratoristico con riduzione di ALT che radiologico con riduzione del CAP (56). La tesamorelina, analogo sintetico del GhRh, ha dimostrato una riduzione del tasso di progressione della fibrosi epatica in una coorte di 60 pazienti (57). L'utilizzo di pioglitazone, già efficace in pazienti con diagnosi di diabete, ha portato ad una riduzione significativa del contenuto epatico di grasso (misurato in H-MRS) in una coorte ristretta di pazienti con coinfezione HIV/HCV e NAFLD selezionata in base all'assenza di elevati livelli di emoglobina glicata (58). Tra le molecole non ancora testate nelle PWH, resmetirom, agonista del THR-beta ha dimostrato efficacia nella riduzione del grasso epatico in MRI-PDFF (59). Anche elafibranor, agonista PPAR α/δ , ha dimostrato un ruolo nella riduzione dell'infiammazione epatica con decremento significativo delle transami-

nasi in una recente metanalisi (60). Tra i farmaci attualmente disponibili per il trattamento di MASLD, inoltre, pioglitazone può essere prescritto esclusivamente a pazienti con diagnosi di diabete mentre la somministrazione di vitamina E non è raccomandata nei pazienti diabetici. Un utilizzo cronico di vitamina E inoltre è stato associato ad un aumentato rischio di carcinoma prostatico (61).

Conclusioni

La malattia epatica associata a disfunzione metabolica è una comorbidità altamente prevalente nelle PWH; pertanto, è necessario indagare la sua presenza nella popolazione a rischio tramite test non invasivi, come proposto dalle ultime linee guida europee. La terminologia recentemente acquisita pone correttamente l'accento sulla patogenesi della malattia, difatti la correlazione con i fattori di rischio cardiometabolici è confermata dagli studi presenti in letteratura. Nell'ambito delle PWH, mentre la durata dell'infezione si conferma essere il principale fattore di rischio HIV-relato, il ruolo dei farmaci antiretrovirali sulla genesi della steatosi epatica rimane ad oggi controverso.

Sono necessari ulteriori studi dal design longitudinale per stabilire il ruolo degli inibitori delle integrasi di nuova generazione e del TAF, farmaci altamente efficaci nel trattamento dell'infezione da HIV e scevri dagli effetti avversi di altre classi terapeutiche. Infine, in virtù dell'alta prevalenza in HIV e delle caratteristiche peculiari della steatosi epatica a causa dei fattori virus-specifici e della terapia antiretrovirale, le PWH dovrebbero essere incluse nei protocolli di ricerca per i farmaci contro la steatosi epatica, in quanto l'efficacia di tali farmaci potrebbe non essere comparabile a quella della popolazione generale. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Wong VW, Ekstedt M, Wong GLH, Hagström H. *Changing epidemiology, global trends and implications for outcomes of NAFLD*. J Hepatol. 2023; 79: 842-52.
2. Targher G, Byrne CD, Tilg H. *MASLD: a systemic metabolic disorder with cardiovascular and malignant complications*. Gut. 2024; 73: 691-702.
3. Biały M, Czarnecki M, Ingłot M. *Impact of Combination Antiretroviral Treatment on Liver Metabolic Health in HIV-Infected Persons*. Viruses. 2023; 15: 2432.
4. Yendewa GA, Khazan A, Jacobson JM. *Risk Stratification of Advanced Fibrosis in Patients With Human Immunodeficiency Virus and Hepatic Steatosis Using the Fibrosis-4, Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis, and BARD Scores*. Open Forum Infect Dis. 2024; 11: ofae014.
5. Vuille-Lessard É, Lebouché B, Lennox L, et al. *Nonalcoholic fatty liver disease diagnosed by transient elastography with controlled attenuation parameter in unselected HIV monoinfected patients*. AIDS. 2016; 30: 2635-43.
6. Cervo A, Shengir M, Patel K, Sebastiani G. *NASH in HIV*. Curr HIV/AIDS Rep. 2020; 17: 601-14.
7. EASL-EASD-EASO *Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease*. J Hepatol. 2016; 64: 1388-402.

8. Eslam M, Sanyal AJ, George J, et al. *MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease*. *Gastroenterology*. 2020; 158: 1999-2014.e1.
9. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, et al. *A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature*. *J Hepatol*. 2023; 79: 1542-56.
10. Hagström H, Vessby J, Ekstedt M, Shang Y. *99% of patients with NAFLD meet MASLD criteria and natural history is therefore identical*. *J Hepatol*. 2024; 80: e76-e77.
11. Song SJ, Lai JCT, Wong GLH, Wong VWS, Yip TCF. *Can we use old NAFLD data under the new MASLD definition?* *J Hepatol*. 2024; 80: e54-e56.
12. Michel M, Labenz C, Armandi A, et al. *Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in people living with HIV*. *Sci Rep*. 2023; 13: 9158.
13. Gawrieh S, Vilar-Gomez E, Woreta TA, et al. *Prevalence of steatotic liver disease, MASLD, MetALD and significant fibrosis in people with HIV in the United States*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024; 59: 666-79.
14. Bril F, Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, et al. *Clinical value of liver ultrasound for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in overweight and obese patients*. *Liver Int*. 2015; 35: 2139-46.
15. Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, et al. *EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update*. *J Hepatol*. 2021; 75: 659-89.
16. Petroff D, Blank V, Newsome PN, et al. *Assessment of hepatic steatosis by controlled attenuation parameter using the M and XL probes: an individual patient data meta-analysis*. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021; 6: 185-98.
17. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. *AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease*. *Hepatology*. 2023; 77: 1797-835.
18. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. *The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review*. *Hepatology*. 2023; 77: 1335-47.
19. Manzano-Nunez R, Rivera-Esteban J, Navarro J, et al. *Uncovering the NAFLD burden in people living with HIV from high- and middle-income nations: a meta-analysis with a data gap from Sub-Saharan Africa*. *J Int AIDS Soc*. 2023; 26: e26072.
20. Busca C, Sánchez-Conde M, Rico M, et al. *Assessment of Noninvasive Markers of Steatosis and Liver Fibrosis in Human Immunodeficiency Virus-Monoinfected Patients on Stable Antiretroviral Regimens*. *Open Forum Infect Dis*. 2022; 9: ofac279.
21. Sterling RK, Smith PG, Brunt EM. *Hepatic Steatosis in Human Immunodeficiency Virus: A Prospective Study in Patients Without Viral Hepatitis, Diabetes, or Alcohol Abuse*. *J Clin Gastroenterol*. 2013; 47: 182-7.
22. Jin D, Jin S, Zhou T, et al. *Regional variation in NAFLD prevalence and risk factors among people living with HIV in Europe: a meta-analysis*. *Front Public Health*. 2024; 11: 1295165.
23. Kalligeros M, Vassilopoulos A, Shehadeh F, et al. *Prevalence and Characteristics of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Fibrosis in People Living With HIV Monoinfection: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023; 21: 1708-22.
24. Gawrieh S, Lake JE, Debroy P, et al. *Burden of fatty liver and hepatic fibrosis in persons with HIV: A diverse cross-sectional US multicenter study*. *Hepatology*. 2023; 78: 578-91.
25. Cervo A, Milic J, Mazzola G, et al. *Prevalence, Predictors, and Severity of Lean Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients Living With Human Immunodeficiency Virus*. *Clin Infect Dis*. 2020; 71: e694-e701.
26. Van Eekeren LE, Vadaq N, Vos WAJW, et al. *Liver Steatosis is Prevalent in Lean People With HIV and Associated With Exposure to Antiretroviral Treatment - A Cross-sectional Study*. *Open Forum Infect Dis*. 2024; 11: ofae266.
27. Lake JE, Taron J, Ribaudo HJ, et al. *Hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease are common and associated with cardiometabolic risk in a primary prevention cohort of people with HIV*. *AIDS*. 2023; 37: 2149-59.
28. Guihot A, Bourgarit A, Carcelain G, Autran B. *Immune reconstitution after a decade of combined antiretroviral therapies for human immunodeficiency virus*. *Trends Immunol*. 2011; 32: 131-7.
29. Duarte MJ, Tien PC, Kardashian A, et al. *Microbial Translocation and Gut Damage Are Associated With an Elevated Fast Score in Women Living With and Without HIV*. *Open Forum Infect Dis*. 2024; 11: ofae187.
30. Allende DS, Cummings O, Sternberg AL, et al. *MASLD in people with HIV exhibits higher fibrosis stage despite lower disease activity than in matched controls*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024; 60: 1351-60.
31. Vodkin I, Valasek MA, Bettencourt R, Cachay E, Loomba R. *Clinical, biochemical and histological differences between HIV-associated NAFLD and primary NAFLD: a case-control study*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 41: 368-78.
32. Périard D, Telenti A, Sudre P, et al. *Atherogenic Dyslipidemia in HIV-Infected Individuals Treated With Protease Inhibitors*. *Circulation*. 1999; 100: 700-5.
33. Surial B, Mugglin C, Calmy A, et al. *Weight and Metabolic Changes After Switching From Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide in People Living With HIV: A Cohort Study*. *Ann Intern Med*. 2021; 174: 758-67.
34. Squillace N, Ricci E, Menzaghi B, et al. *The Effect of Switching from Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) to Tenofovir Alafenamide (TAF) on Liver Enzymes, Glucose, and Lipid Profile*. *Drug Des Devel Ther*. 2020; 14: 5515-20.
35. Bourgi K, Jenkins CA, Rebeiro PF, et al. *Weight gain among treatment-naïve persons with HIV starting integrase inhibitors compared to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in a large observational cohort in the United States and Canada*. *J Int AIDS Soc*. 2020; 23: e25484.
36. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, et al. *Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials*. *Clin Infect Dis*. 2020; 71: 1379-89.
37. Kirkegaard-Klitbo DM, Thomsen MT, Gelpi M, Bendtsen F, Nielsen SD, Benfield T. *Hepatic Steatosis Associated With Exposure to Elvitegravir and Raltegravir*. *Clin Infect Dis*. 2021; 73: e811-e814.

38. Bischoff J, Gu W, Schwarze-Zander C, et al. *Stratifying the risk of NAFLD in patients with HIV under combination antiretroviral therapy (cART)*. *EClinicalMedicine*. 2021; 40: 101116.
39. Riebensahm C, Berzigotti A, Surial B, et al. *Factors Associated With Liver Steatosis in People With Human Immunodeficiency Virus on Contemporary Antiretroviral Therapy*. *Open Forum Infect Dis*. 2022; 9: ofac538.
40. Fernandes SR, Leite AR, Lino R, et al. *The impact of integrase inhibitors on steatosis and fibrosis biomarkers in persons with HIV naïve to antiretroviral therapy*. *BMC Infect Dis*. 2023; 23: 553.
41. Zhao W, Liu Y, Zhang M, et al. *Lipid safety of tenofovir alafenamide during 96-week treatment in treatment-naïve chronic hepatitis B patients*. *Front Med*. 2024; 11: 1399665.
42. Luisa Montes M, Busca C, Rava M, et al. *Hepatic steatosis-insulin resistance and type 2 diabetes in people with HIV at diagnosis: effect of initial antiretroviral therapy*. *AIDS*. 2024; 38: 1982-7.
43. Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, et al. *Global Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People Living With HIV: Systematic Review and Meta-Analysis*. *Circulation*. 2018; 138: 1100-12.
44. Nasi M, Pinti M, De Biasi S, et al. *Aging with HIV infection: A journey to the center of inflammAIDS, immunosenescence and neuroHIV*. *Immunol Lett*. 2014; 162: 329-33.
45. Krahn T, Martel M, Sapir-Pichhadze R, et al. *Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Development of Metabolic Comorbid Conditions in Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection*. *J Infect Dis*. 2020; 222: 787-97.
46. Yan H, Chen S, Gao X, et al. *Association Between TyG Index, Liver Steatosis and Immunosenescence in People Living with HIV*. *Infect Drug Resist*. 2024; 17: 5049-59.
47. Krishnan A, Sims OT, Surapaneni PK, Woreta TA, Alqahtani SA. *Risk of adverse cardiovascular outcomes among people with HIV and nonalcoholic fatty liver disease*. *AIDS*. 2023; 37: 1209-16.
48. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, et al. *Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. *Gastroenterology*. 2019; 156: 1717-30.
49. Lee HA, Kim S seob, Choi JY, et al. *Magnetic resonance imaging improves stratification of fibrosis and steatosis in patients with chronic liver disease*. *Abdom Radiol*. 2022; 47: 3733-45.
50. Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, et al. *FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study*. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5: 362-73.
51. Guaraldi G, Milic J, Renzetti S, et al. *The effect of weight gain and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease on liver fibrosis progression and regression in people with HIV*. *AIDS*. 2024; 38: 1323-32.
52. Pembroke T, Deschenes M, Lebouché B, et al. *Hepatic steatosis progresses faster in HIV mono-infected than HIV/HCV co-infected patients and is associated with liver fibrosis*. *J Hepatol*. 2017; 67: 801-8.
53. Kablawi D, Milic J, Thomas T, et al. *Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis exhibits sex differences in people with HIV*. *HIV Med*. 2024; 25: 1259-69.
54. Cinque F, Cespiati A, Lombardi R, Guaraldi G, Sebastiani G. *Nutritional and Lifestyle Therapy for NAFLD in People with HIV*. *Nutrients*. 2023; 15: 1990.
55. EACS Guidelines. EACSociety. Accessed December 5, 2024. <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>
56. Sebastiani G, Saeed S, Lebouche B, et al. *Vitamin E is an effective treatment for nonalcoholic steatohepatitis in HIV mono-infected patients*. *AIDS*. 2020; 34: 237-44.
57. Stanley TL, Fourman LT, Feldpausch MN, et al. *Effects of tesamorelin on non-alcoholic fatty liver disease in HIV: a randomised, double-blind, multicentre trial*. *Lancet HIV*. 2019; 6: e821-e830.
58. Matthews L, Kleiner DE, Chairez C, et al. *Pioglitazone for Hepatic Steatosis in HIV/Hepatitis C Virus Coinfection*. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2015; 31: 961-6.
59. Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, et al. *Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial*. *The Lancet*. 2019; 394: 2012-24.
60. Malik A, Nadeem M, Malik MI. *Efficacy of elafibranor in patients with liver abnormalities especially non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis*. *Clin J Gastroenterol*. 2021; 14: 1579-86.
61. Klein EA, Thompson IM, Tangen CM, et al. *Vitamin e and the risk of prostate cancer: the selenium and vitamin e cancer prevention trial (SELECT)*. *JAMA*. 2011; 306: 1549.