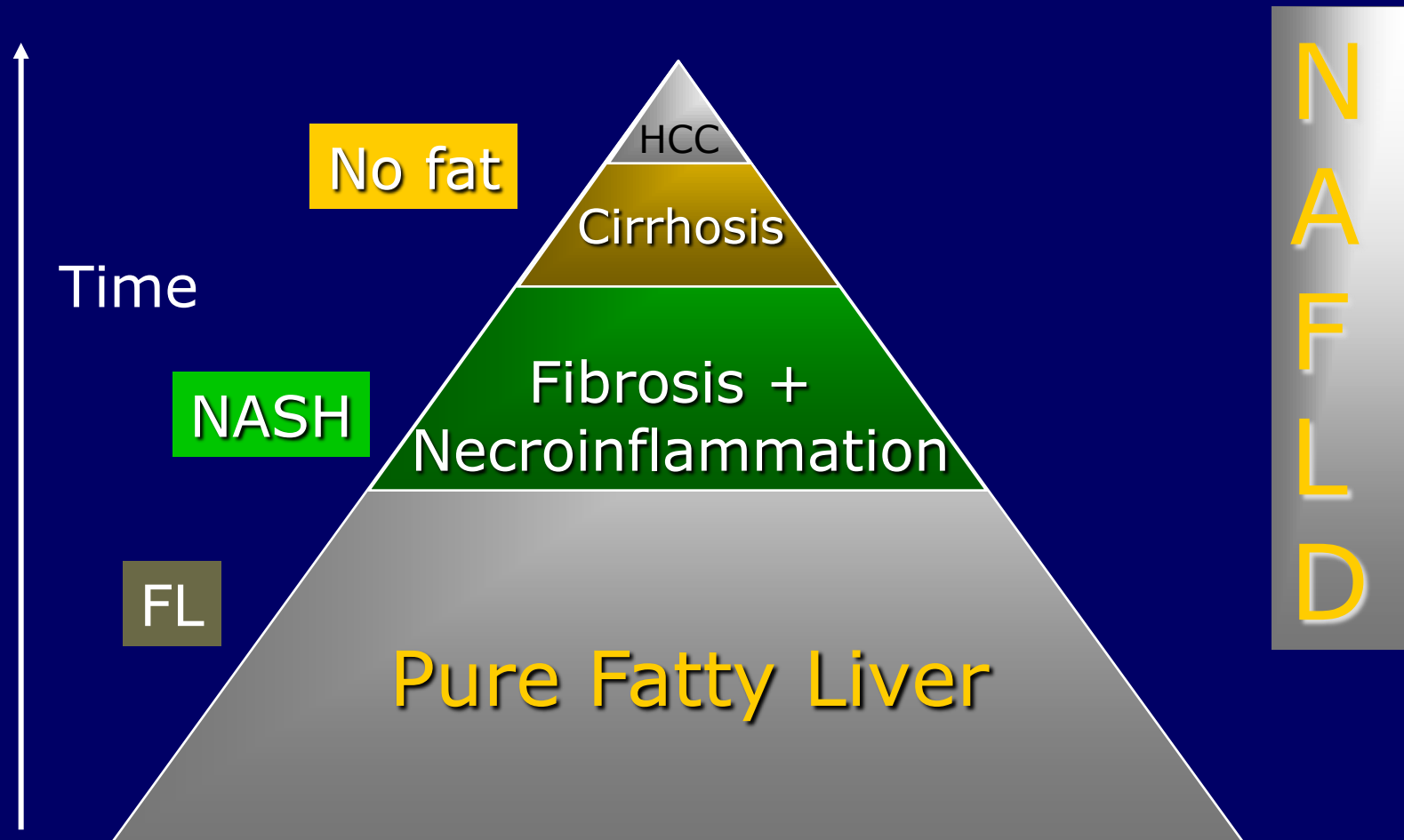


Epatiti croniche e NASH: non solo virus

Agorà penitenziaria 2016
Roma 15 settembre

Massimo Zuin
U.O. Medicina VI
Epatologia e Gastroenterologia
ASST Santi Paolo e Carlo
DISS - Università di Milano

Spettro clinico della NAFLD



NAFLD: definizione

Presenza, in soggetti con consumo alcolico trascurabile ($M < 30\text{g/die}$; $F < 20\text{g/die}$), di steatosi (NAFL) che può associarsi a necro-infiammazione e/o fibrosi (NASH), con potenziale evoluzione verso la cirrosi e le sue complicanze (epatocarcinoma).

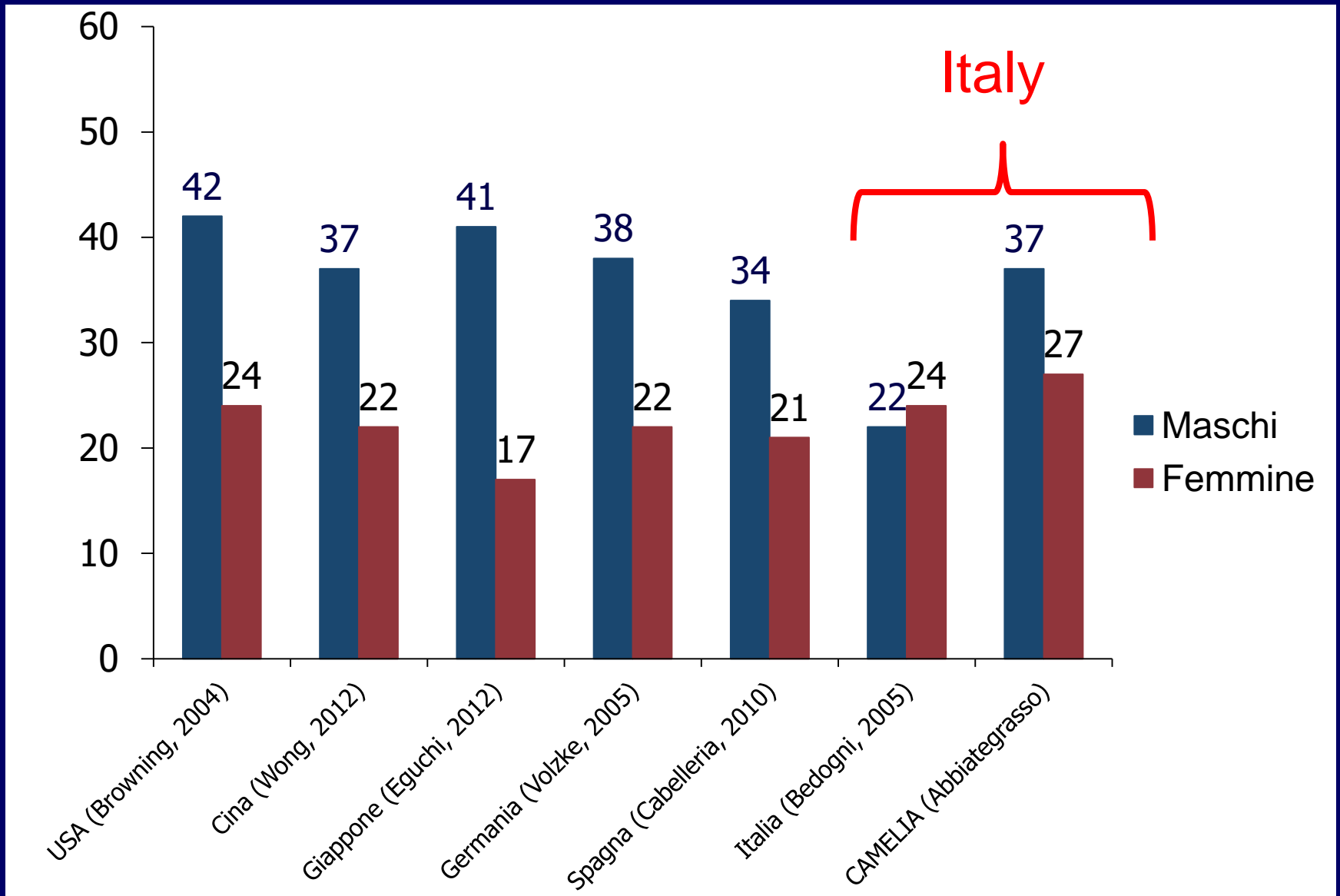
Generalmente associata a sindrome metabolica

Criteri NIH (ATP III) per la definizione di Sindrome Metabolica

- ***Obesità Centrale***
 - Circonferenza Vita >102 cm (M), >88 (F)
- ***Alterata Regolazione del Glucosio***
 - Glicemia a digiuno ≥ 110 mg/dL
- ***Iperensione Arteriosa***
 - PA Sistolica ≥ 130 mmHg o PA Diastolica ≥ 85
- ***Ipertrigliceridemia***
 - Trigliceridemia a digiuno ≥ 150 mg/dL
- ***Ridotto Colesterolo-HDL***
 - Colesterolo-HDL <40 mg/dL (M) or <50 (F)

La positività per almeno 3 criteri identifica i soggetti con Sindrome Metabolica

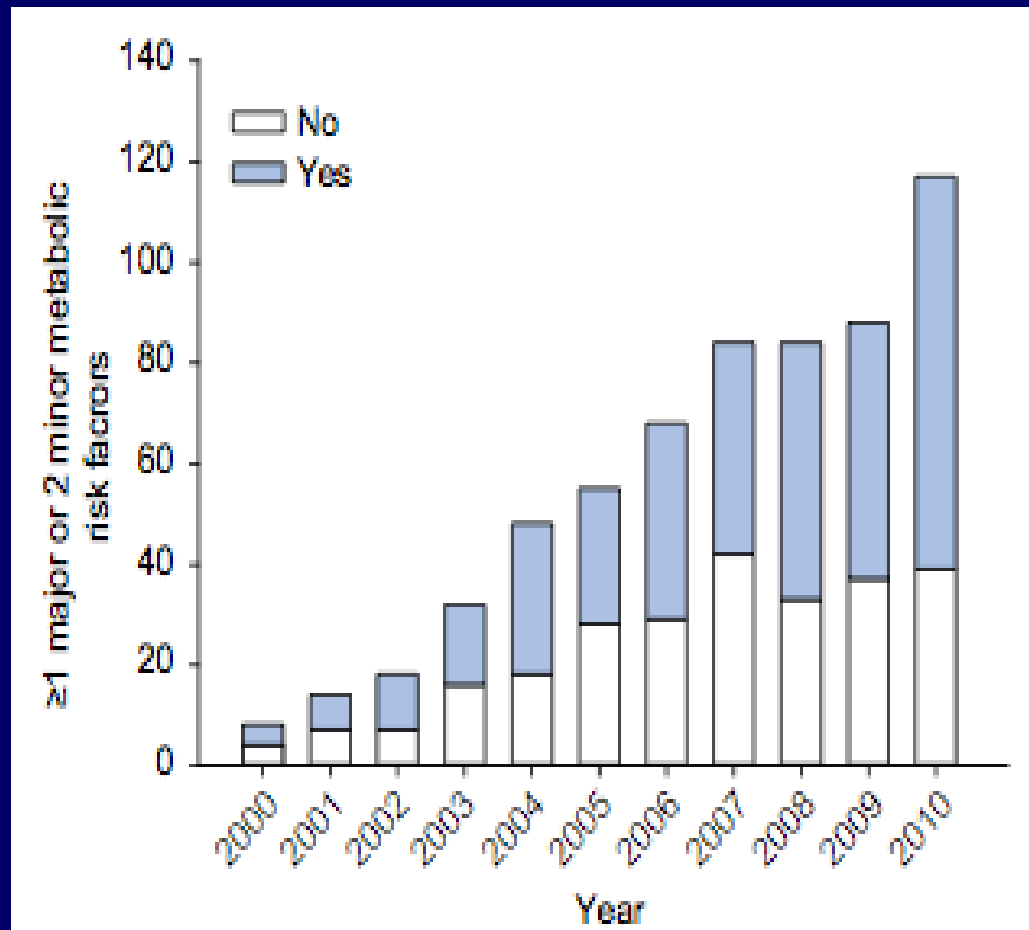
NAFLD- Prevalence



Prevalenza delle varie eziologie delle differenti epatopatie nella popolazione generale

EZIOLOGIA	PREVALENZA
Malattia steatosica non alcolica (NAFLD)	25 - 30%
HCV	2 %
Malattia epatica alcolica	1 %
HBV	0.5– 0.8 %
HFE (Emocromatosi ereditaria)	1:200- 1:400
Epatopatia autoimmune	> 17/100,000
Deficit Alfa1- AT	1/1500- 1/7600
Morbo di Wilson	1/30,000

The prevalence of metabolic risk factors in patients with HCC in Northern England



Dyson et al
J Hepatol 2014

Metabolic risk factors defined as 1 major (obesity, type 2 diabetes) or 2 minor (dyslipidemia, hypertension, CV events) affect 66% of individuals referred in 2010

Prevalenza della NAFLD e della NASH nella popolazione generale e nelle categorie a rischio CV

	NAFLD (%)	NASH (%)
Popolaz Generale	20-30	4-5
Obesi	50-85	10-60
Diabetici tipo 2	55-75	15-25
Dislipidemici	50	n.d.
Ipertesi	36	15

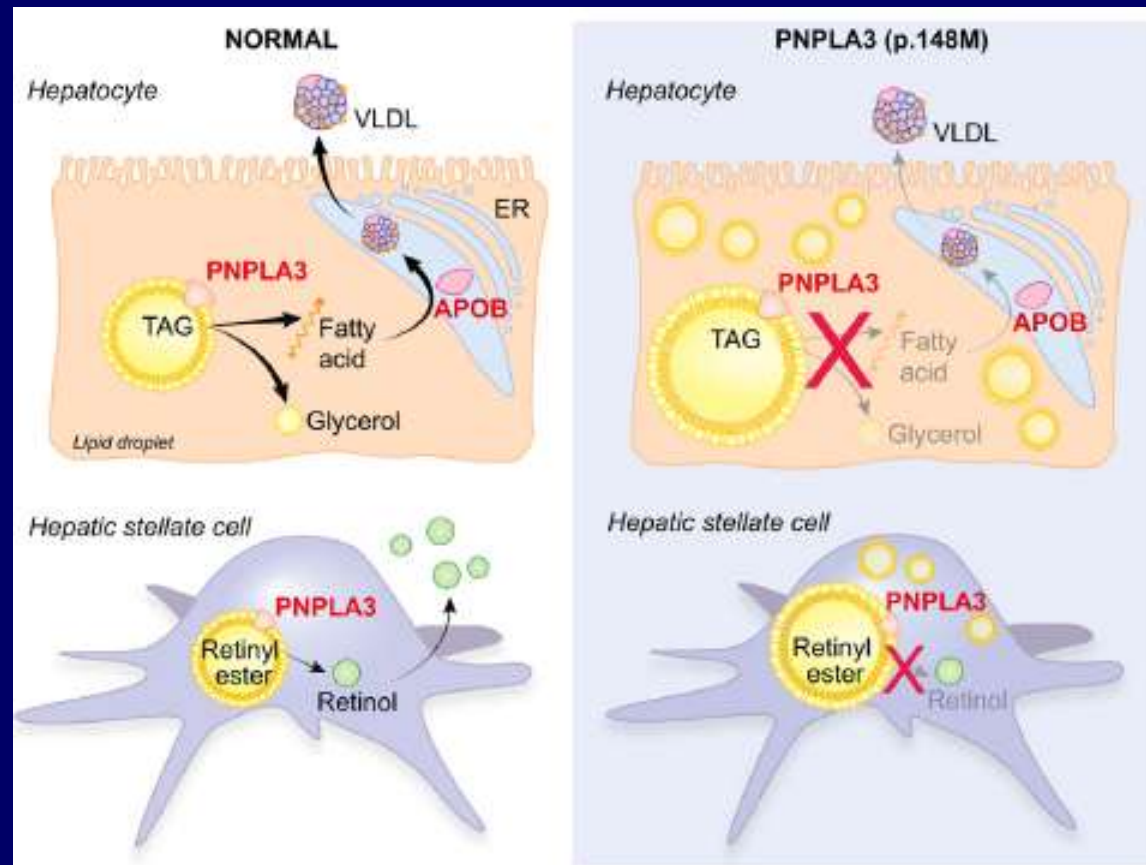
NAFLD: diagnosi

- Rilievo di steatosi US
- Consumo alcolico trascurabile <140 g/settimana
- Screening negativo per eziologia alternativa (virus, autoimmunità, celiachia, malattie genetiche)
- Tests epatici scarsa sensibilità e specificità
70-80% dei pazienti con NAFLD ha tests epatici normali (ALT, AST, GGT) anche se la NAFLD è la causa più frequente di riscontro di alterazione dei tests epatici.
Screening nei gruppi a alto rischio ??
L'aumento persistente delle transaminasi è associato con un aumentato rischio di progressione verso la NASH (steatoepatite)
- Biopsia epatica solo in sospetto di progressione di malattia

NASH: DIAGNOSI

- La diagnosi può essere posta solo su base istologica.
- Fattori associati a maggiore probabilità di NASH e di progressione di malattia epatica:
 - diabete
 - BMI>30
 - età >50 aa
 - elevazione persistente delle transaminasi, specie se dopo calo ponderale (sensibilità 45%; specificità 85%)
 - familiarità
 - omozigosi per variante I148M di PNPL A3

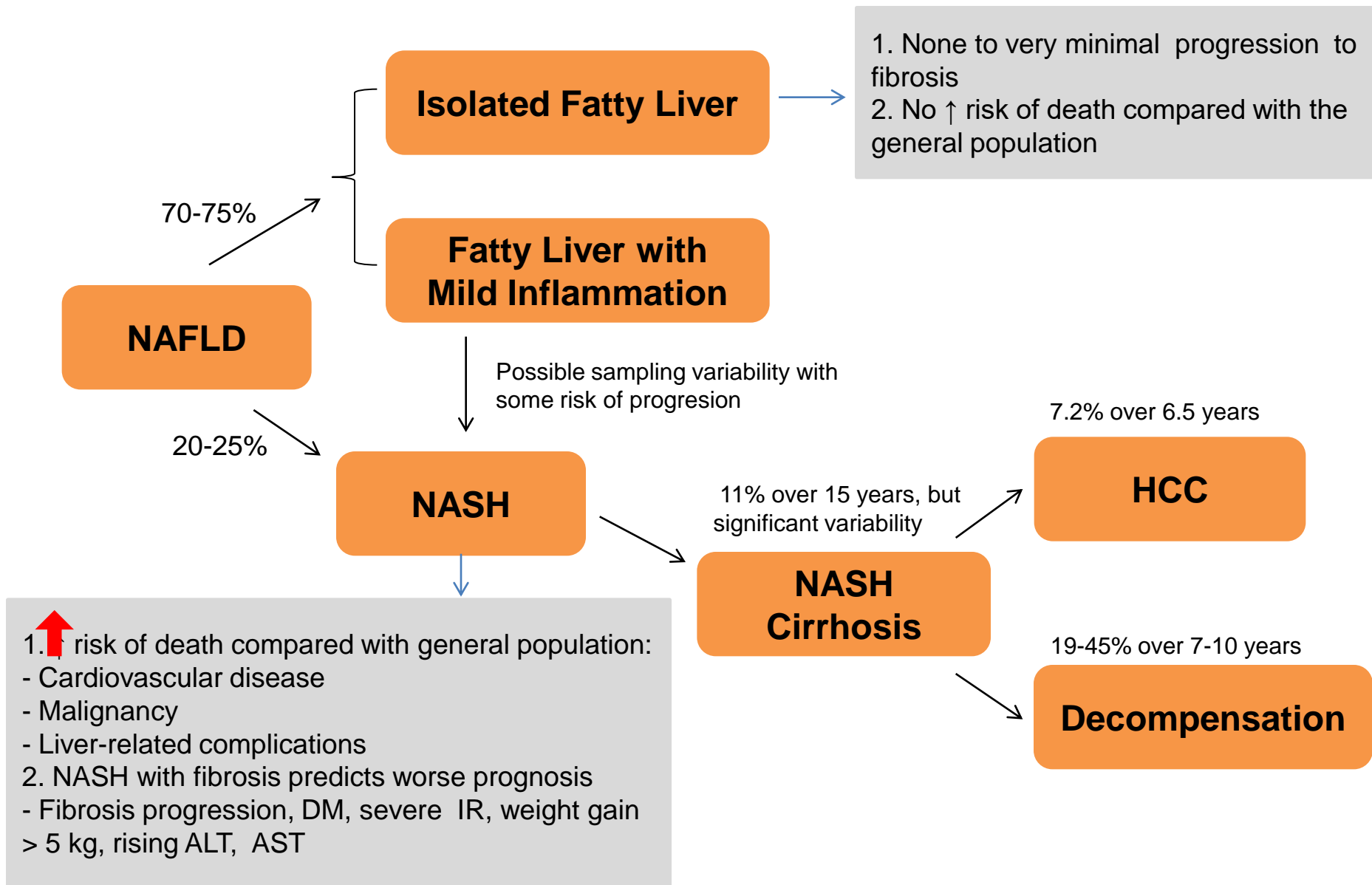
Patatin-like phospholipase 3 (PNPLA3) in liver diseases



Varianti di PNPLA3 sono associate a maggior rischio di:

- Sviluppo della steatosi e progressione verso la NASH
- Progressione verso la cirrosi delle epatopatie virali
- Sviluppo di HCC nei soggetti con NASH

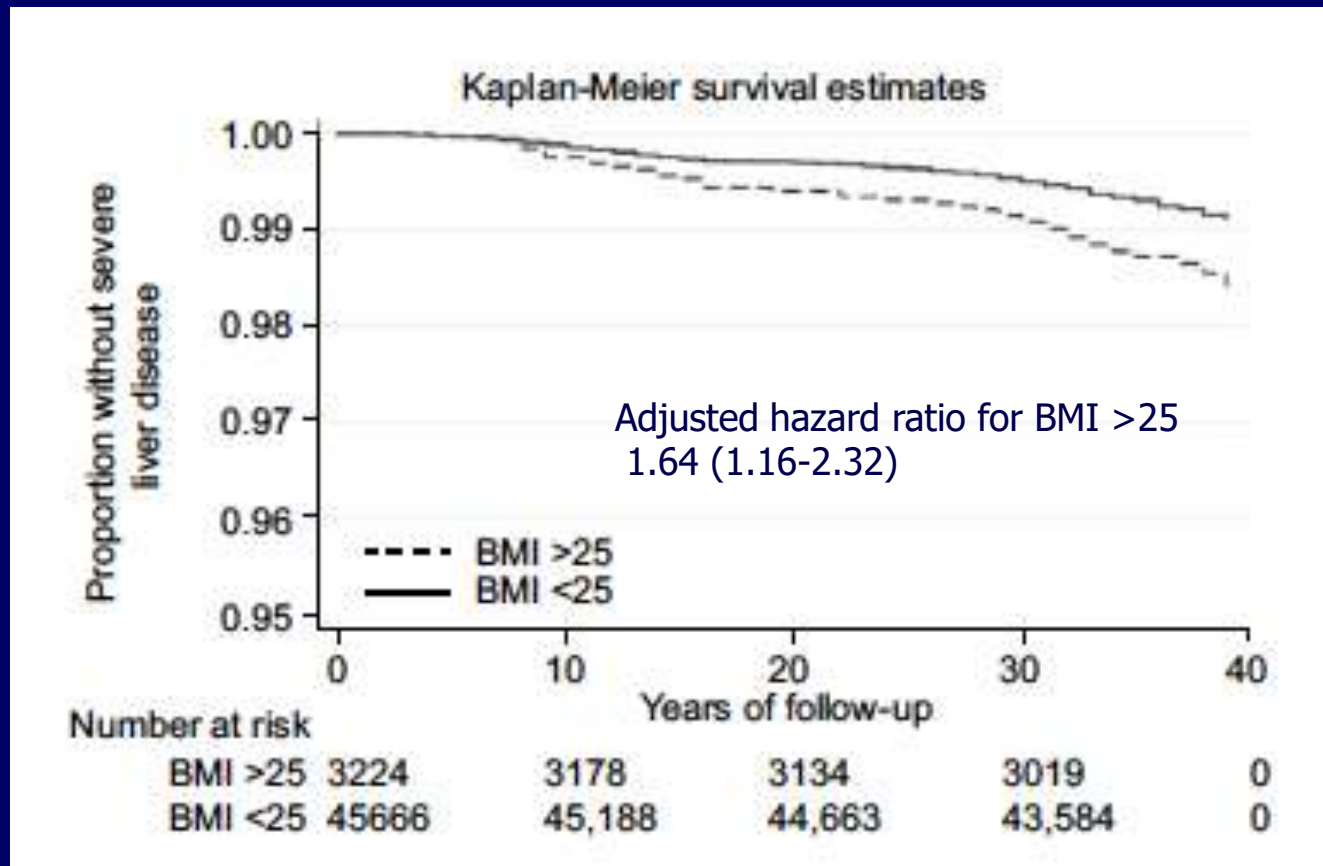
Natural History of NAFLD



Obesity, Diabetes, Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and HCC

- Obesity, diabetes and NAFLD are associated with an increased risk of HCC (2-4 fold)
- HCC risk in NAFLD pts seems lower than in HCV pts.
- In NAFLD pts, HCC develops in non-cirrhotic liver in \approx 50% of cases
- In NAFLD pts., HCC at diagnosis has larger volume and more infiltrative pattern.

Kaplan-Meyer curve for development of severe liver disease stratified on overweight status in late adolescent subjects



Gestione del paziente con NAFLD

- Modifica dello stile di vita
- **Correzione dei fattori di rischio CV concomitanti**
- Rimozione dei fattori aggravanti l'epatopatia (*farmaci, Ferro, virus, ALCOL*)
- Trattamento specifico della NAFLD
- Monitoraggio epatologico adeguato US e esami)negli stadi avanzati (cirrosi)

Modifiche dello stile di vita (I)

Perdita di peso

- Riduzione del peso corporeo del 7-10%, rispetto al peso iniziale, in 6-12 mesi
- Ridurre l' apporto calorico giornaliero (deficit 500-1000 calorie) per ottenere una perdita di peso di 500-1000 g/sett

Dieta

- Dieta ipoglucidica (<40% delle Kcal totali) o ipolidica (grassi <40% delle Kcal totali con riduzione dei grassi saturi) secondo necessità individuali
 - Eliminare: cibi o bevande contenenti il fruttosio
soft drinks, caramelle e prodotti dolci o ricchi di zuccheri e carboidrati raffinati
 - Consumo di alcol rigorosamente sotto i valori soglia di epatotossicità (M<30g/die; F<20g/die); sospensione assoluta nei pazienti con NASH
- Nessuna restrizione per il caffè

Sospensione del fumo

Modifiche dello stile di vita (II)

Attività fisica

Ogni tipo di attività fisica fa bene!

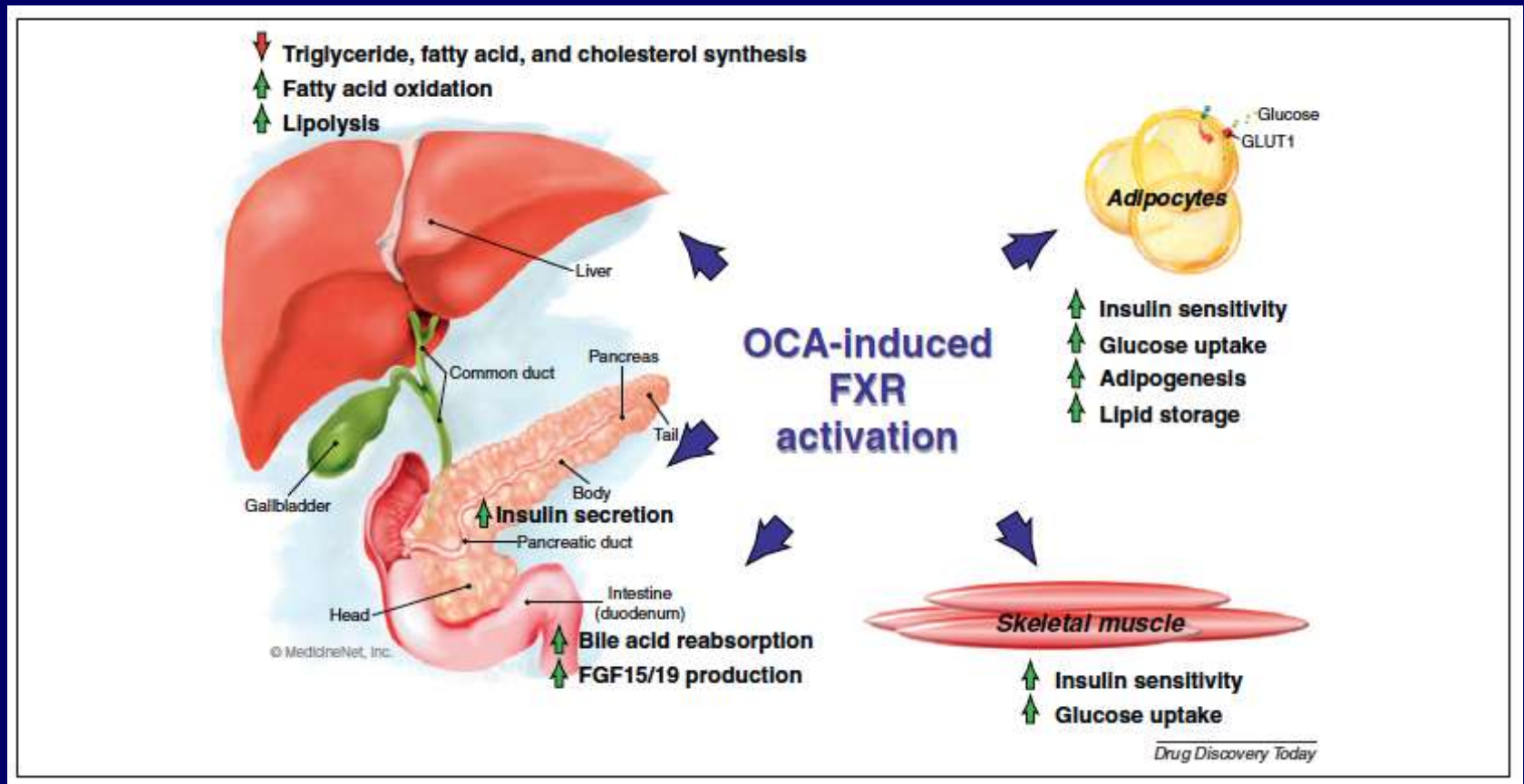
- attività fisica aerobica di moderata intensità (camminata rapida, cyclette 3ore/ sett in 3-5 sedute). Se intensa (corsa) preferibile
- Attività di potenziamento muscolare (palestra) è un'alternativa da tenere in considerazione
- L'attività fisica va regolata sulle preferenze del paziente

Sospensione del fumo

Potential effects of emerging treatments (monotherapy) on insulin resistance and hepatic steatosis, inflammation and fibrosis

Agents	Insulin resistance	Hepatic steatosis	Hepatic inflammation	Hepatic fibrosis
Thiazolidinediones	↓	↓	↓	?
Vitamin E	↓	↓	?	?
Pentoxifylline	None	↓	?	?
Orlistat	↓	?	?	?
Ursodeoxycholic acid	↓	↓	?	?
Statins	?	↓	?	?
Fibrates	None	None	None	None
Omega-3	?	↓	?	?
Probiotics	↓	?	?	?
Obeticholic acid	↓	↓	↓	↓

Metabolic effects of OCA in different target/organs tissues



Bariatric surgery

- Histological effects
 - Improves steatosis: ~ 90%
 - Improves Steatohepattis ~ 80%
 - May improves fibrosis

Dixon, 2004, Klein 2006 Mathurin 2009 & 2012

→ NOT yet recommended as 1st treatment

For NASH but NASH not a contraindication to Sx
in an otherwise eligible patient

Chalasani, American Guidelines, 2012

CONCLUSIONI (I)

L'epatopatia steatosica fa parte di un quadro **sistemico**, in genere come componente **minore** (specie nelle fasi precoci)

Il trattamento non può che essere rivolto alle alterazioni metaboliche (**counselling!** Stile di vita) oltre che

- alla rimozione dei fattori aggravanti l'epatopatia (*farmaci, Ferro, virus, ALCOL..*)
- alla correzione dei fattori di rischio CV concomitanti

CONCLUSIONI (II)

- **Negli stadi avanzati** (fibrosi intensa, cirrosi):
- monitoraggio “epatologico” adeguato per
*ipertensione portale e complicanze
scompenso (ascite...)
epatocarcinoma*
- anche ai fini di eventuale candidatura a trapianto
epatico

