

NASH: malattia epatica, vascolare, oncologica ?

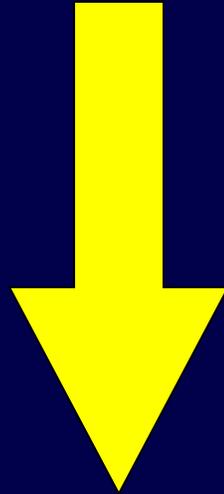
Dott. Fabio Levantesi

*U.O. di Medicina Interna e Gastroenterologia
Ospedale di Bentivoglio - AUSL BOLOGNA*



NAFLD

(Non-Alcoholic Fatty Liver Disease)



NASH

(Non-Alcoholic SteatoHepatitis)

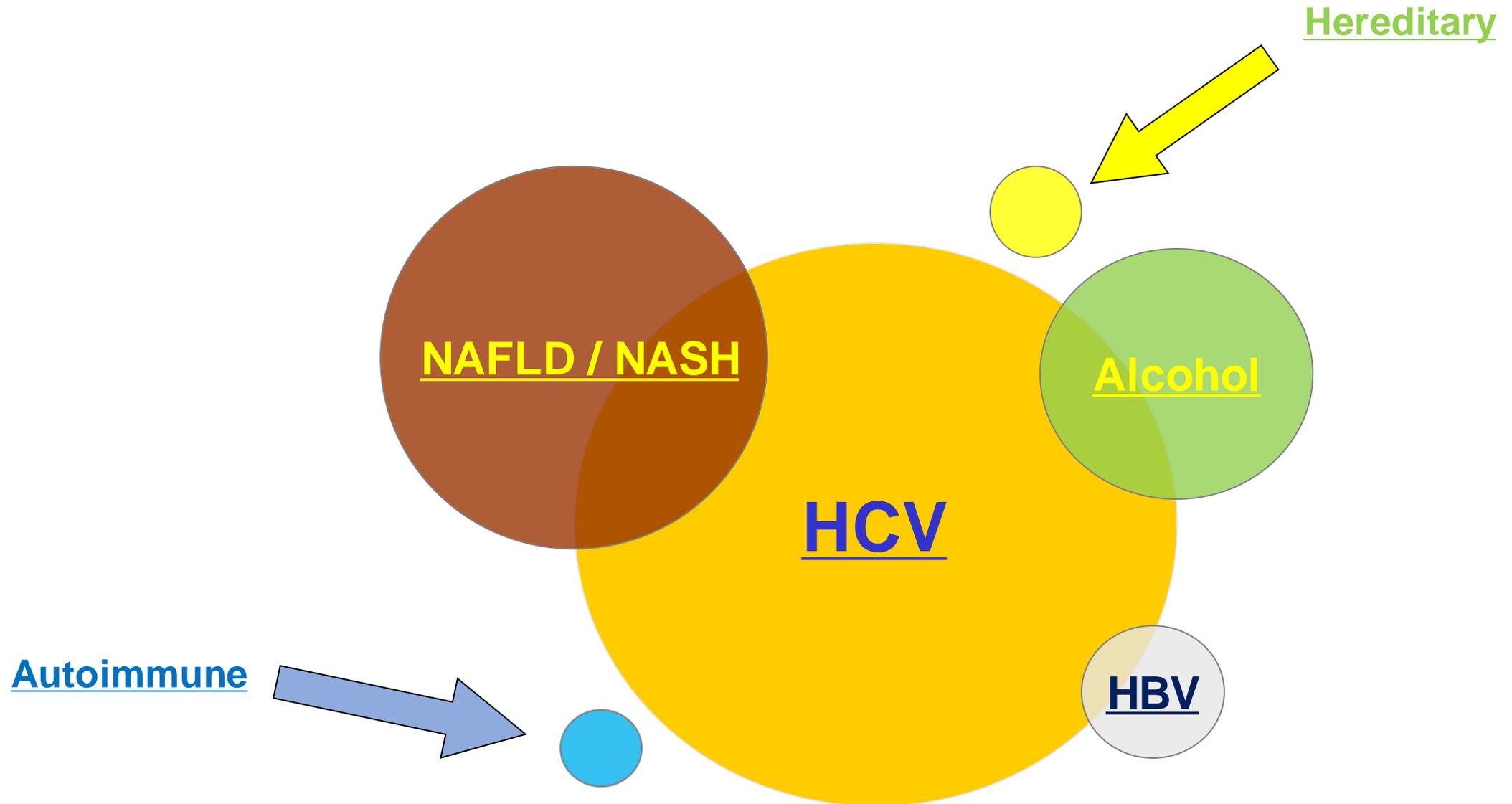


OUTLINE

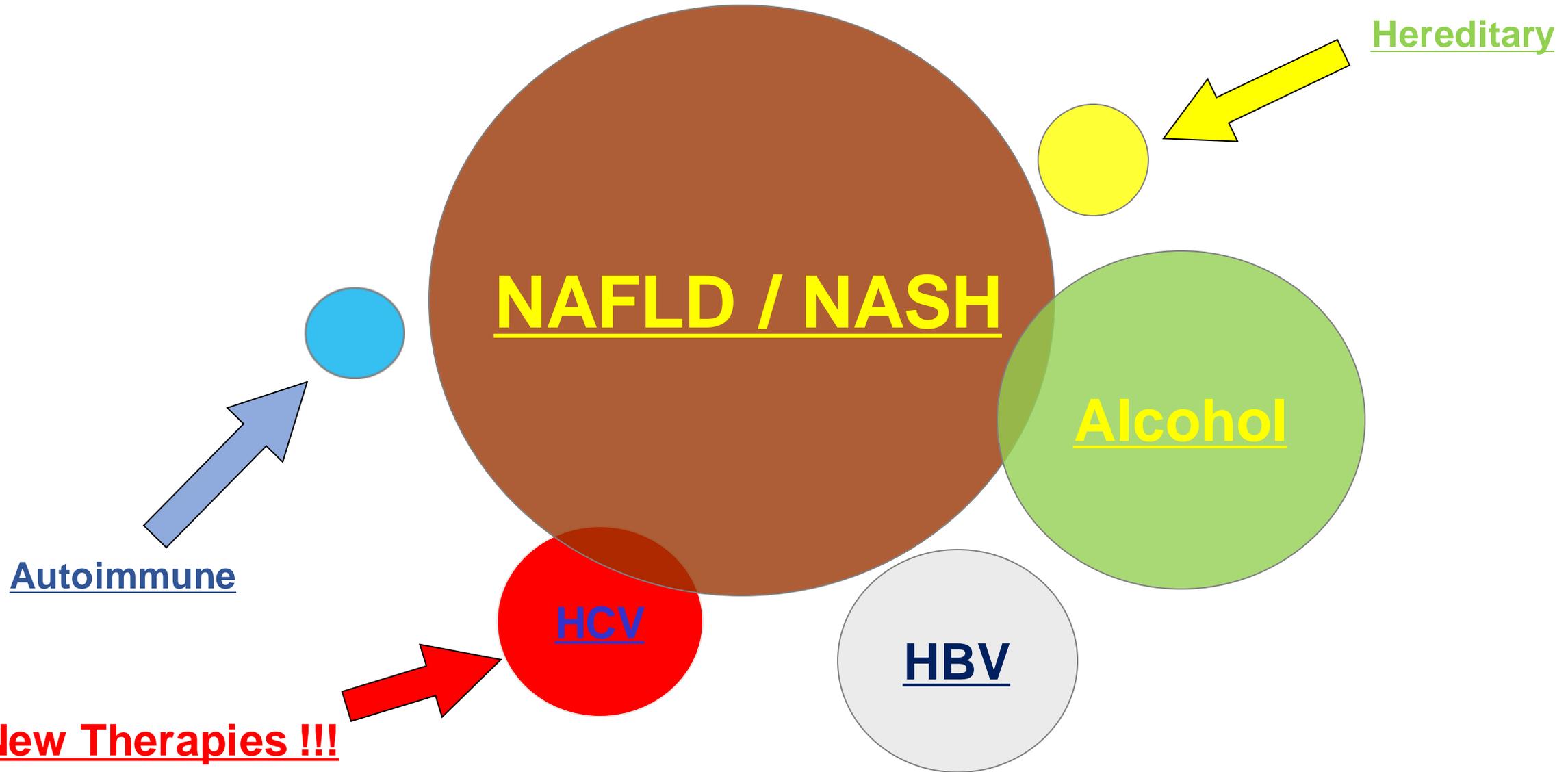
- Impatto clinico / Diagnosi di NAFLD
- Patogenesi della NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease)
 - Ruolo dell' obesità (disfunzione del tessuto adiposo) e della Resistenza Insulinica come “pathogenic drivers
- Patogenesi della NASH (Non-Alcoholic SteatoHepatitis)
 - Impatto clinico della NASH
 - Fattori che determinano danno epatocellulare fino alla fibrosi ed al cancro



The Hepatologist Menu in Italy - 2017

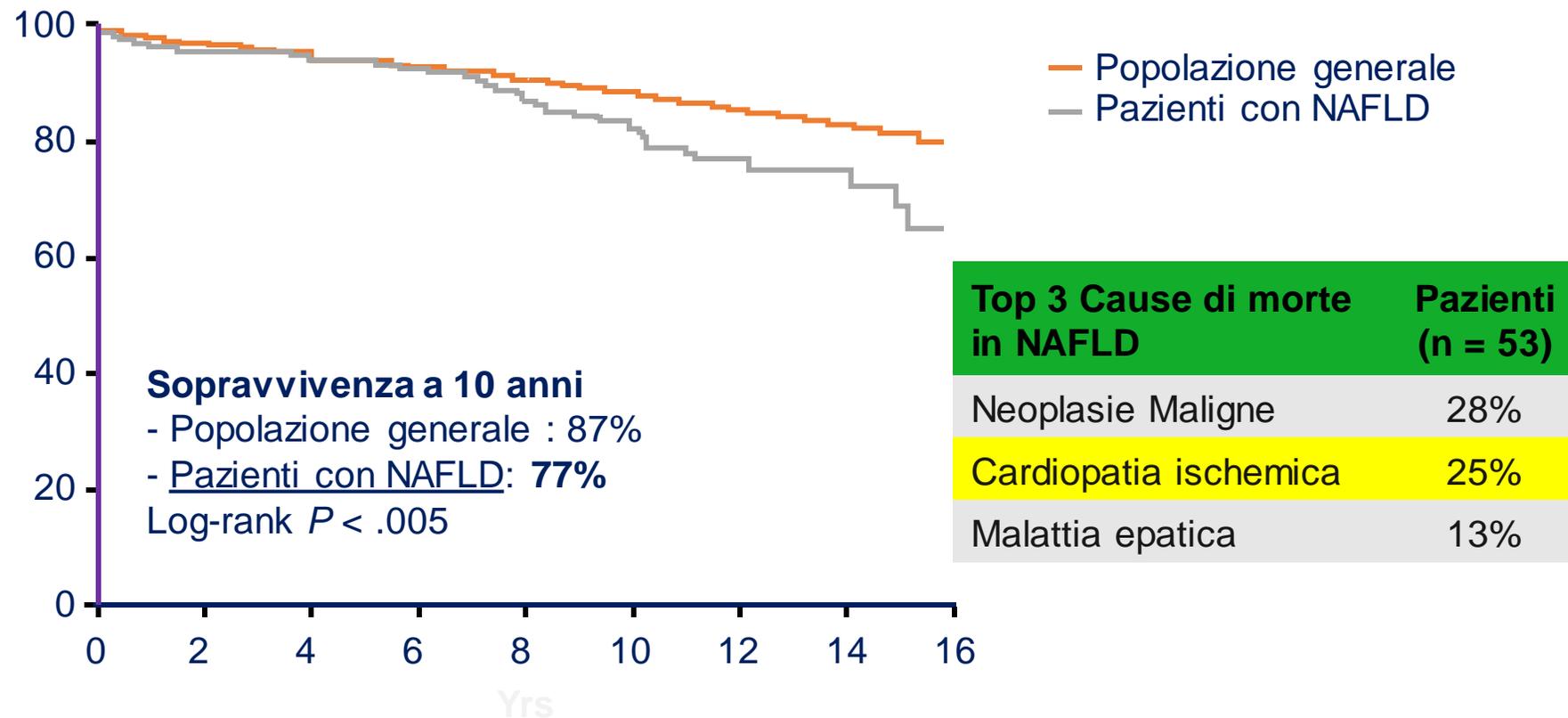


The Hepatologist Menu in Italy - 2025



Mortalità nei pazienti con NAFLD

- Pazienti con NAFLD (N = 420) sovrapponibili per età e sesso alla popolazione generale in Minnesota, seguiti per 7.6 ± 4.0 anni



Diagnosi di NAFLD

- ✓ Effettuare lo screening solo nei pazienti in sovrappeso, diabetici o con S. Metabolica (lo screening nella popolazione generale NON è raccomandato)
- ✓ Lo studio ecografico del fegato può indirizzare verso una infiltrazione steatosica (bassa sensibilità, buona specificità)
- ✓ Utilizzo di parametri laboratoristici surrogati
 - Fatty Liver Index (FLI)
 - NAFLD Liver Fat Score (NAFLD-LFS)
 - Hepatic Steatosis Index (HSI)



OUTLINE

- Impatto clinico / Diagnosi di NAFLD
- **Patogenesi della NAFLD** (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease)
 - Ruolo dell' obesità (disfunzione del tessuto adiposo) e della Resistenza Insulinica come “pathogenic drivers”
- Patogenesi della NASH (Non-Alcoholic SteatoHepatitis)
 - Impatto clinico della NASH
 - Fattori che determinano danno epatocellulare fino alla fibrosi ed al cancro

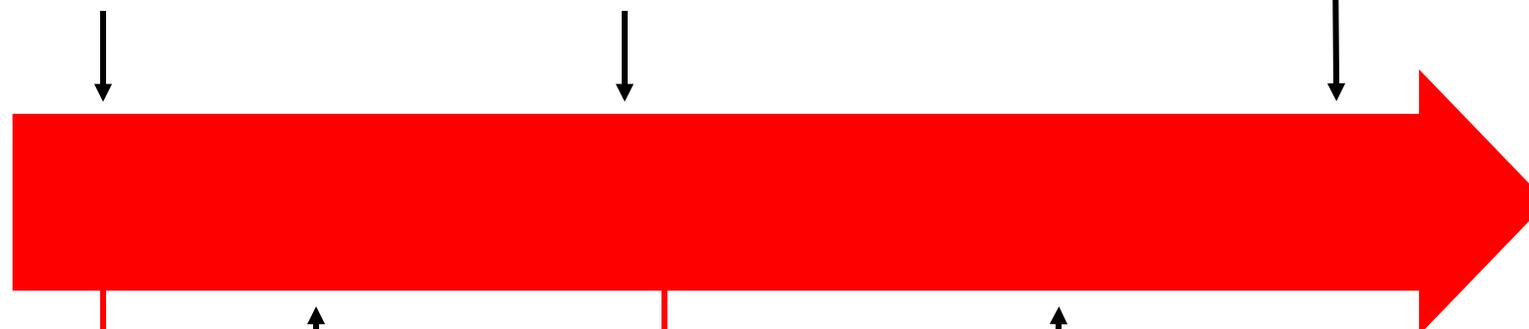


NAFLD / NASH: molteplici fattori di rischio

- Sesso maschile
- Razza/Etnia
- Storia familiare

- Ambiente Intrauterino
- Precoce distacco dal seno materno

- Stile di vita sedentario

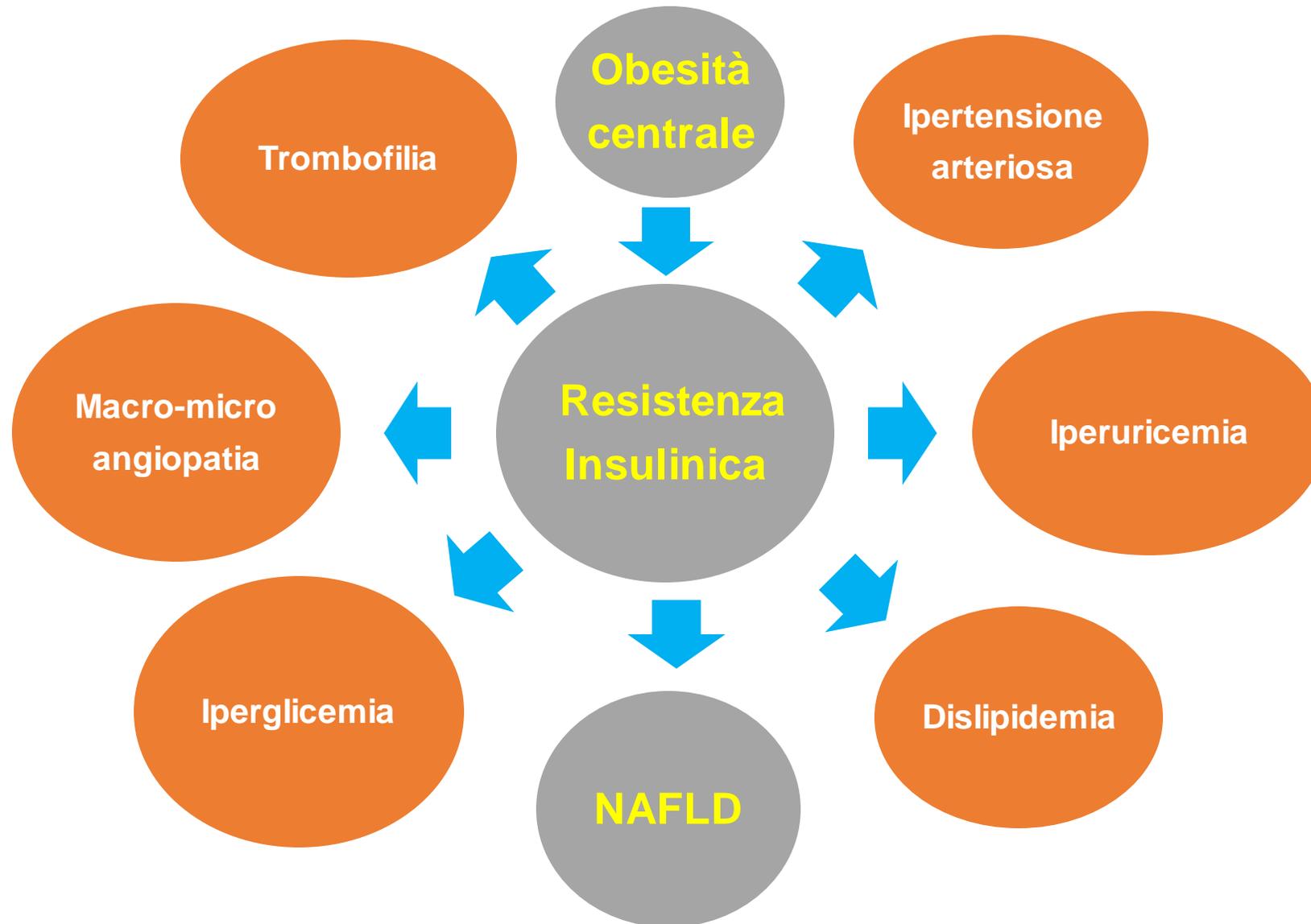


- SNPs
- PNPLA3: rs738409
- TNF
- IL-6, KLF-6, *INSIG*

- Dieta ricca di Acidi Grassi saturi / Colesterolo
- Dieta povera di PUFA, antiossidanti, zinco e fibre alimentari
- Dieta ricca di carne e bibite
- Fruttosio



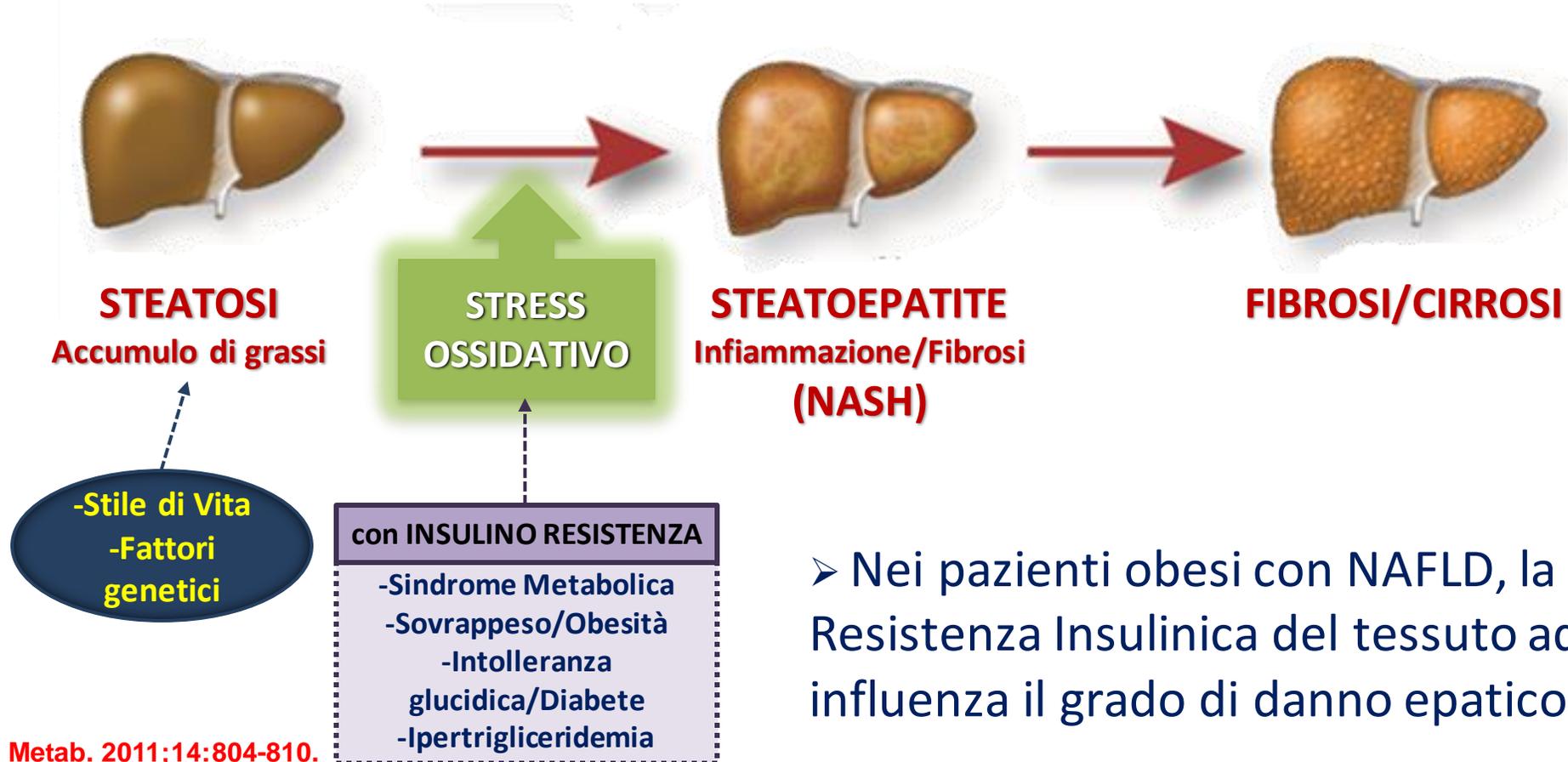
Obesità e Resistenza Insulinica come Drivers Patogenetici



Progressione della NAFLD

➤ Nella NAFLD, l' aumento del flusso di Acidi Grassi al fegato ed ai mitocondri produce uno stress ossidativo ed un danno epatico^[1]

- Nonostante l' aumentata ossidazione da parte dei mitocondri epatici, il fegato è incapace di adattarsi al cronico sovraccarico dei substrati



➤ Nei pazienti obesi con NAFLD, la Resistenza Insulinica del tessuto adiposo influenza il grado di danno epatico^[2]

1. Sunny NE, et al. Cell Metab. 2011;14:804-810.

2. Lomonaco R, et al. Hepatology. 2012;55:1389-1397.

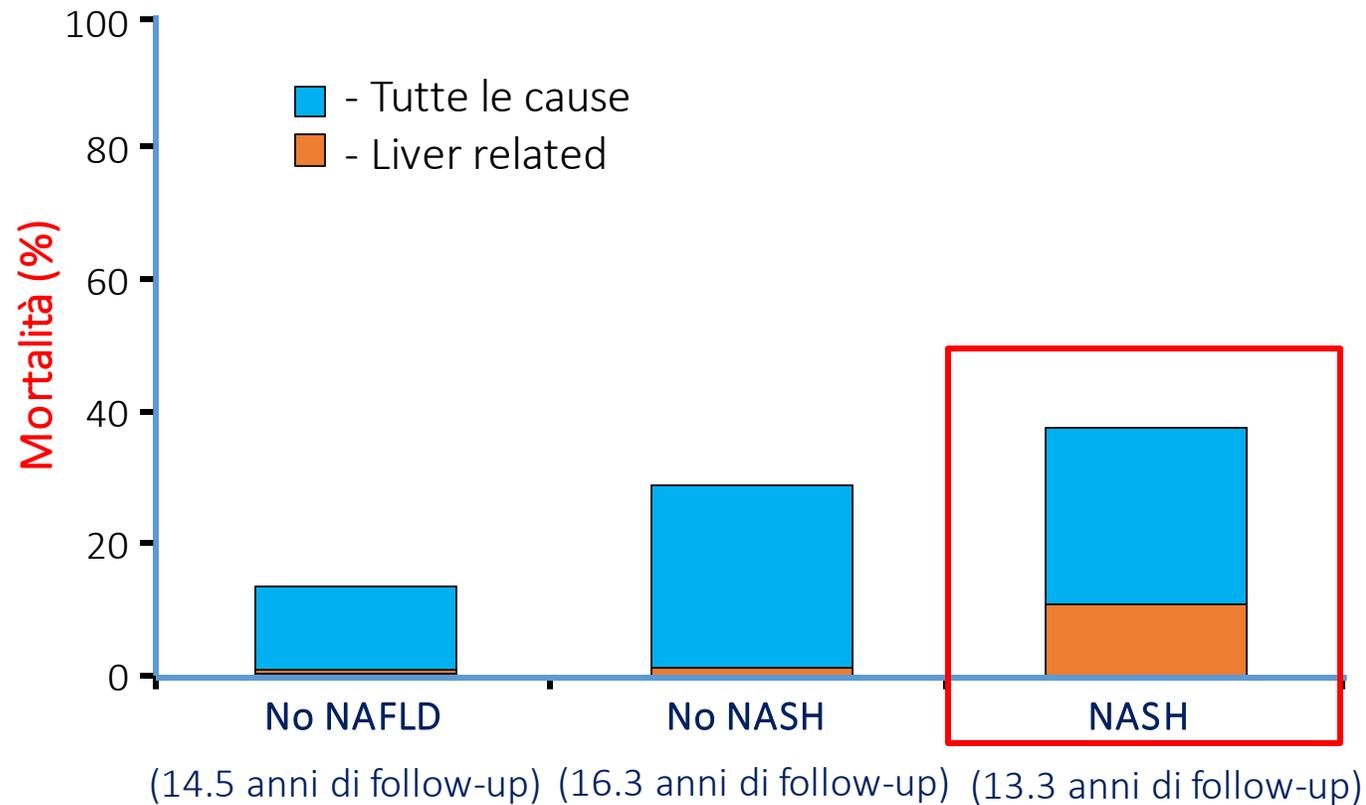


OUTLINE

- Impatto clinico / Diagnosi di NAFLD
- Patogenesi della NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease)
 - Ruolo dell' obesità (disfunzione del tessuto adiposo) e della Resistenza Insulinica come “pathogenic drivers”
- Patogenesi della NASH (Non-Alcoholic SteatoHepatitis)
 - Impatto clinico della NASH
 - Fattori che determinano danno epatocellulare fino alla fibrosi ed al cancro

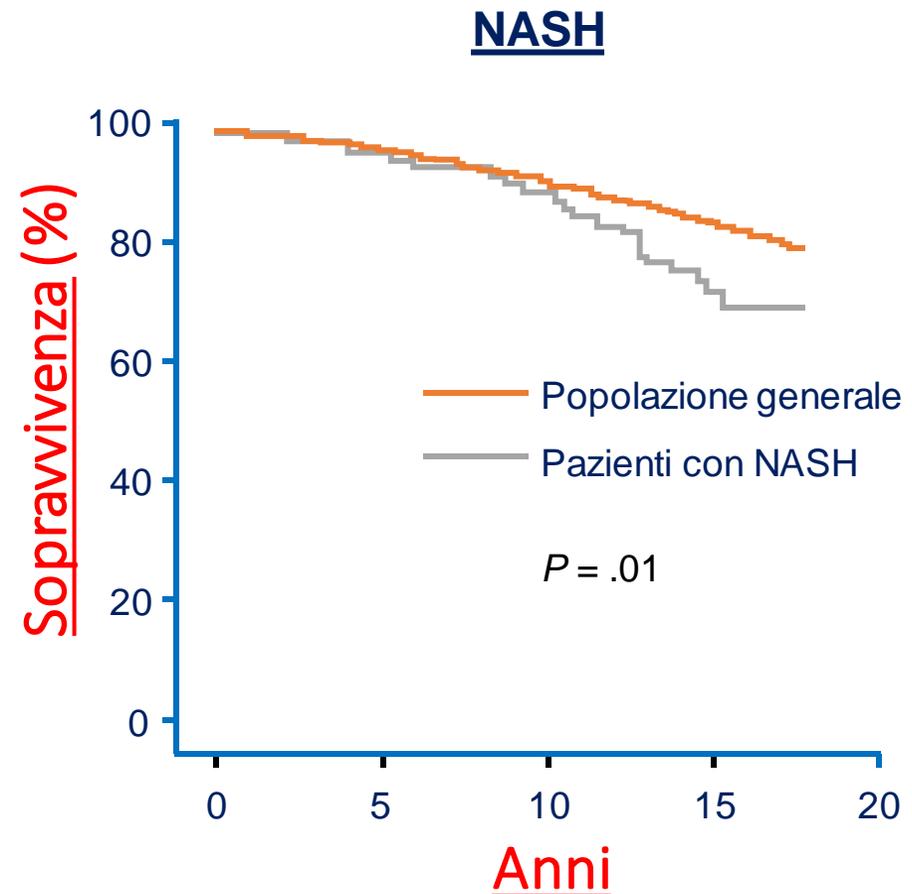
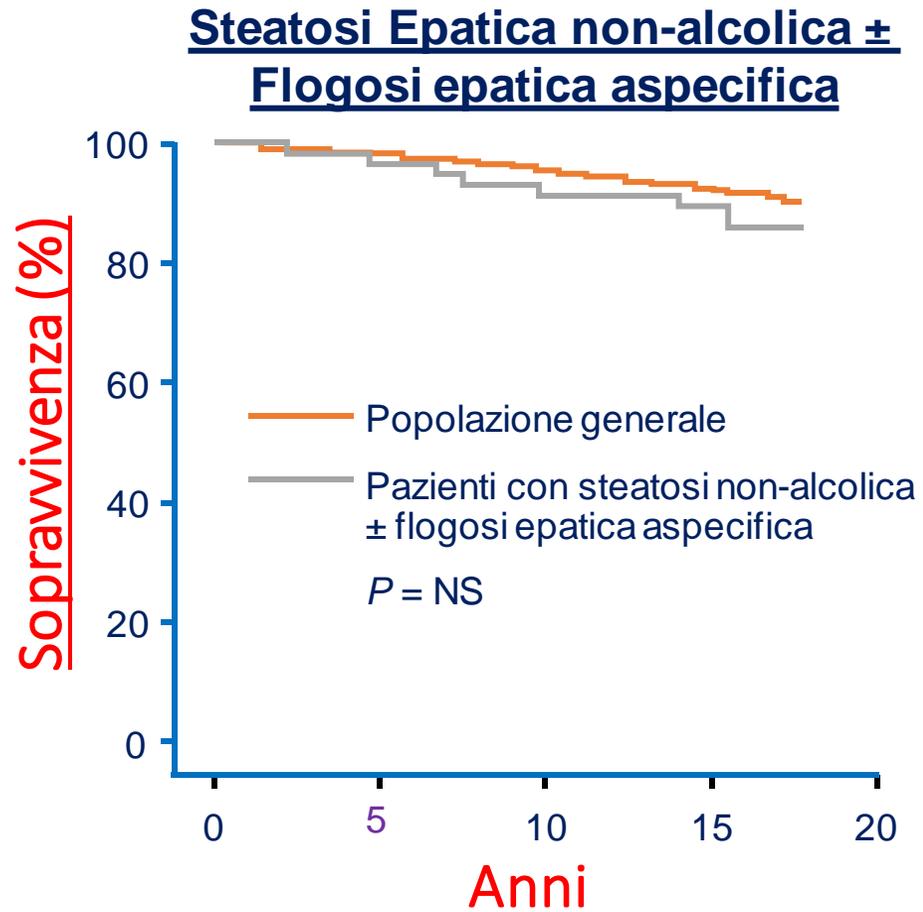


Mortalità negli adulti obesi



Mortalità legata alla NASH tra i pazienti affetti da NAFLD

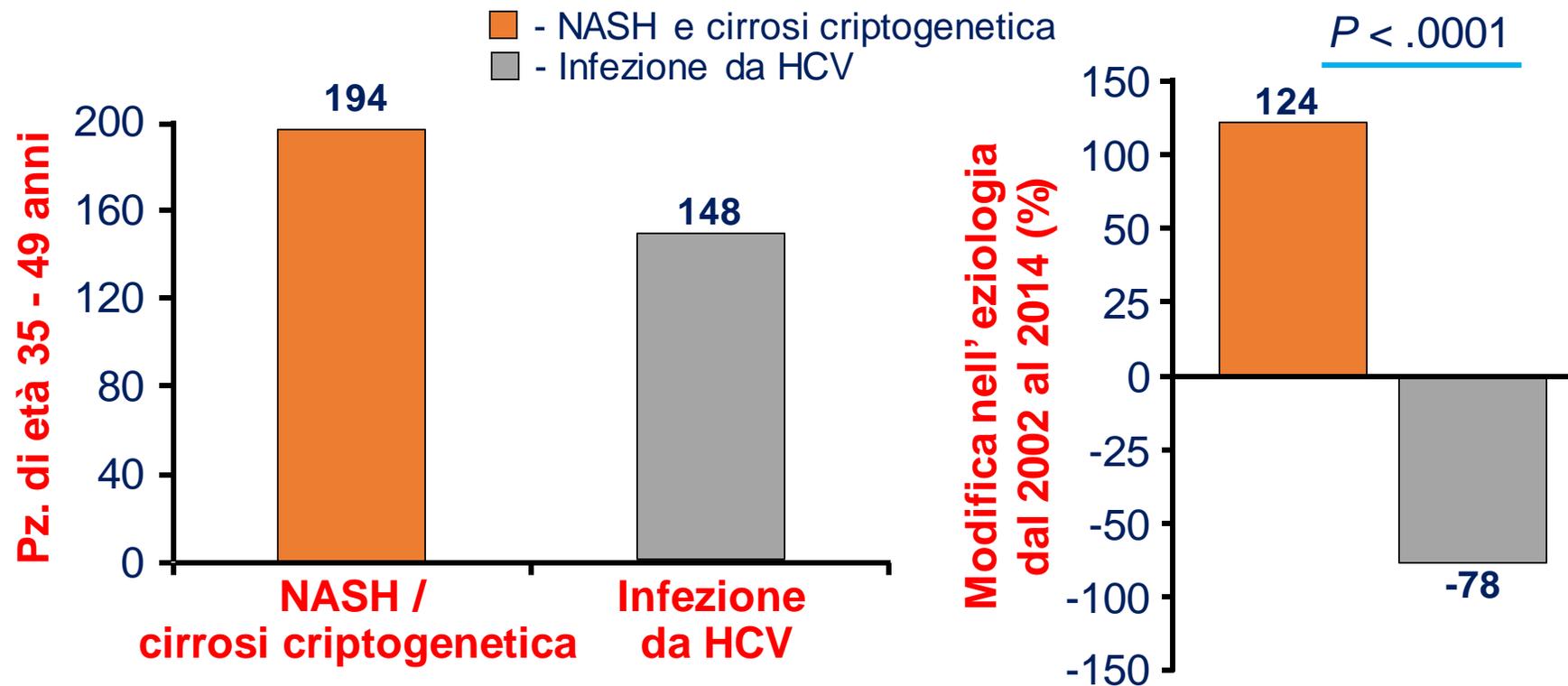
- Pazienti con NAFLD (N = 129) incrociati per età e sesso in Svezia e seguiti per 13.7 anni (SD: 1.3anni)



NASH: la prima indicazione per trapianto di fegato nei pazienti con età < 50 anni

- Nel 2015, la NASH ha sorpassato l' infezione da HCV come indicazione per OLT

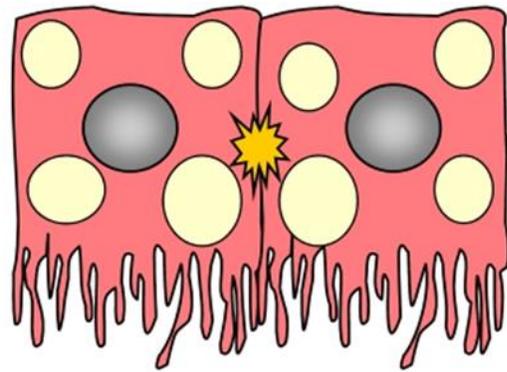
Causa eziologica tra i pazienti in lista per OLT



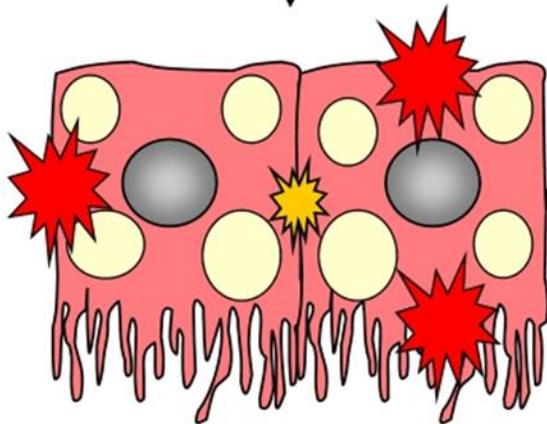
OUTLINE

- Impatto clinico / Diagnosi di NAFLD
- Patogenesi della NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease)
 - Ruolo dell' obesità (disfunzione del tessuto adiposo) e della Resistenza Insulinica come “pathogenic drivers”
- Patogenesi della NASH (Non-Alcoholic SteatoHepatitis)
 - Impatto clinico della NASH
 - Fattori che determinano danno epatocellulare fino alla fibrosi ed al cancro





Steatosi Epatica



Stress Ossidativo

Lipotossicità

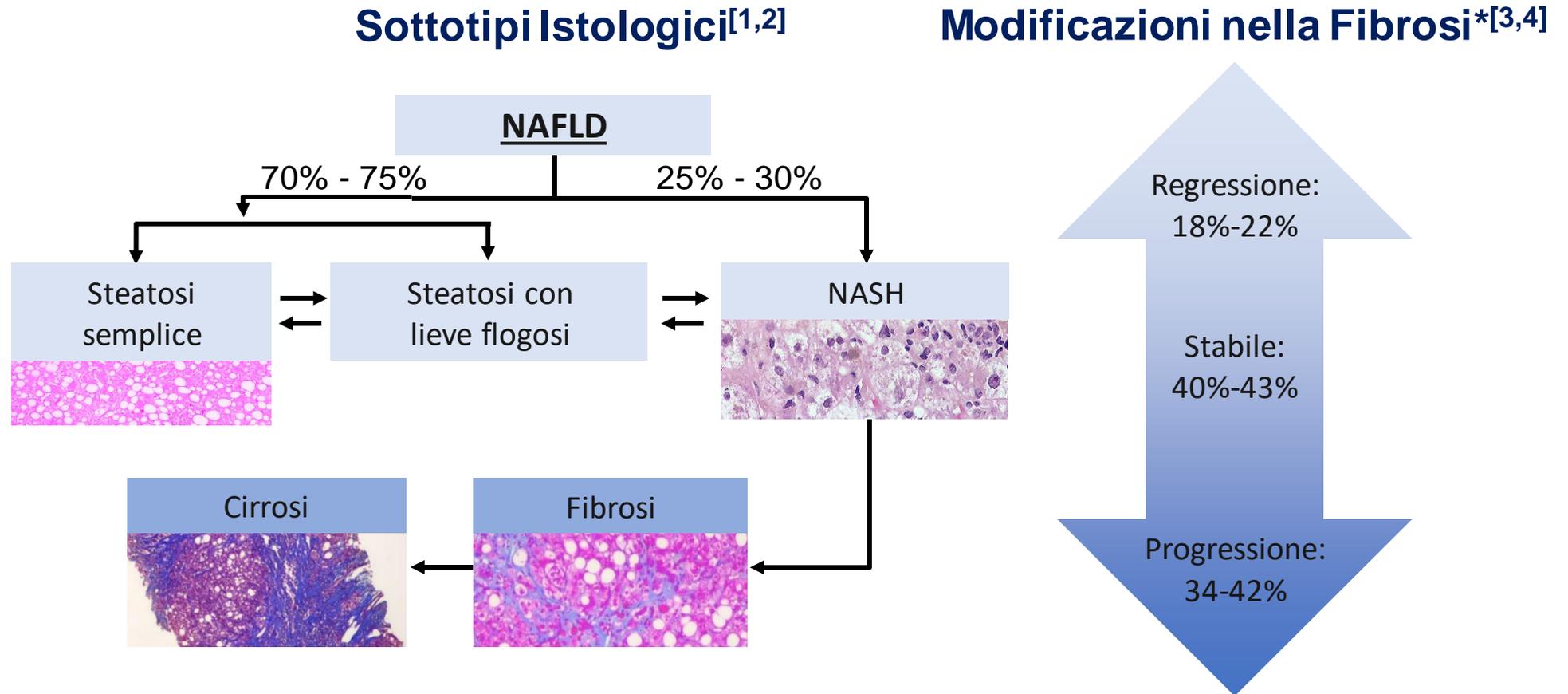
Fibrosi Epatica

Attivazione delle Cellule Stellate Epatiche

Inflammatione



NAFLD Disease Progression



*N = 108 pazienti con NAFLD / NASH e follow-up mediano 6.6 anni (dati ricavati da biopsie seriali)

1. Ludwig J, et al. Mayo Clin Proc. 1980;55(7):434-438.
2. Kleiner DE, et al. Hepatology. 2005;41(6):1313-1321.
3. McPherson S, et al. J Hepatol. 2015;62:1148-1155.
4. Singh S, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015 Apr;13(4):643-54



Assessment del paziente con sospetta NAFLD

- **Escludere altre cause di elevazione degli enzimi epatici / infiltrazione grassa del fegato**
- **Determinare la severità della NAFLD**
 - **Presenza di NASH**
 - **Presenza di fibrosi epatica**  **stadiazione**
 - biomarkers sierici e tecniche di Imaging
 - ruolo della biopsia epatica



Escludere altre Eziologie

- Altre condizioni che generano fegato grasso

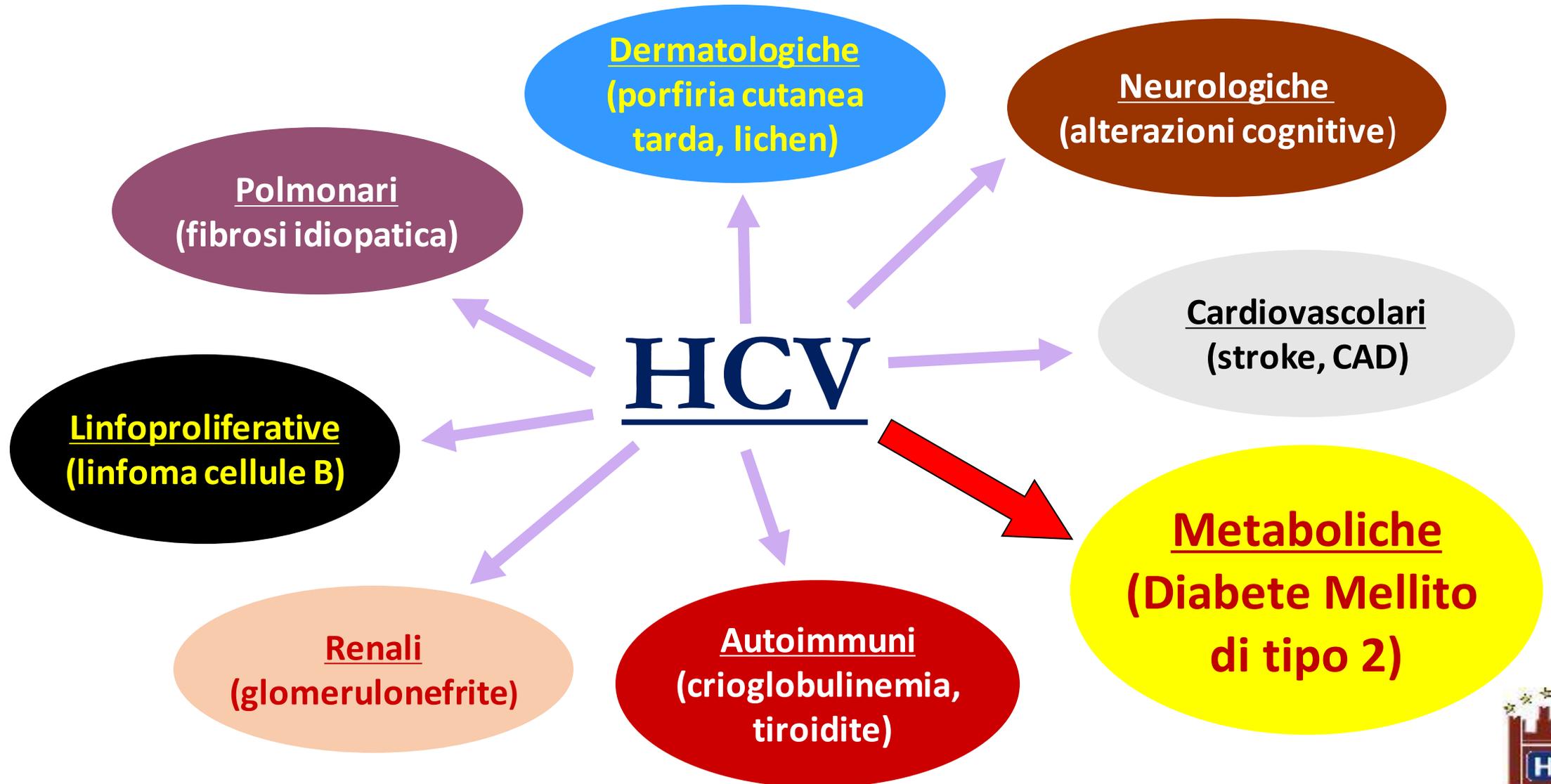
- Consumo eccessivo di alcol
- Malnutrizione
- Farmaci (amiodarone, steroidi, tamoxifene, metotrexato, valproato, antiretrovirali...)
- Nutrizione parenterale

- Altre Epatopatie Croniche

- Epatiti Virali B, D o C (HBsAg, HBcAb, anti-Delta, anti-HCV)
- Deficit di α 1-Antitripsina (livelli sierici di α 1-antitripsina)
- M. di Wilson (cupremia, cupruria, ceruloplasmina)
- Epatite Autoimmune (ANA, ASMA, LKM)
- Emocromatosi (ferritina/TIBC/sideremia)
- Lipodistrofia
- M. Celiaco (anti-Trasglutaminasi, EMA, biopsia duodenale)

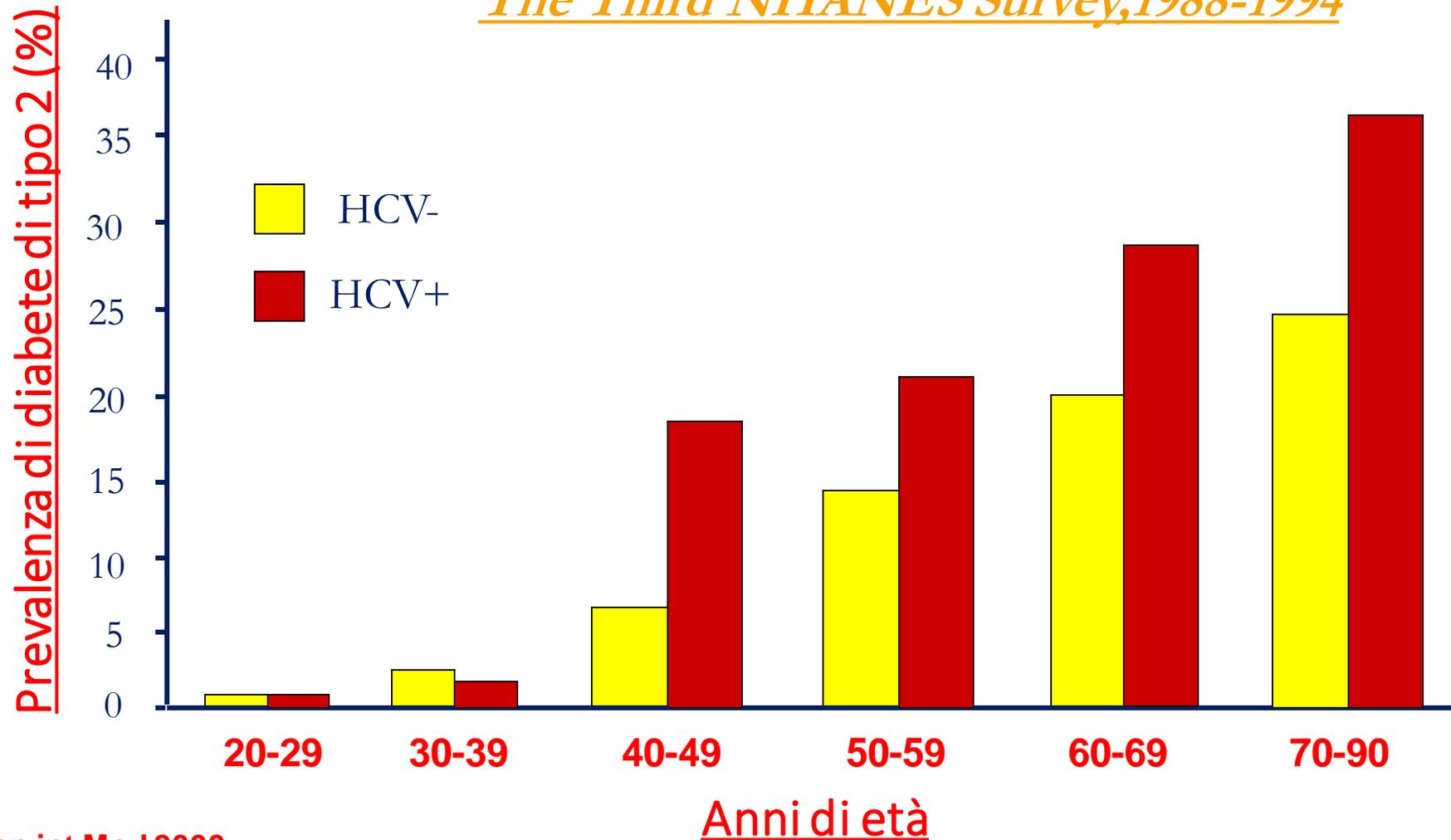


Effetti extraepatici di HCV: patologie associate



Prevalenza di Diabete Mellito in HCV+ vs HCV- in base alle diverse età

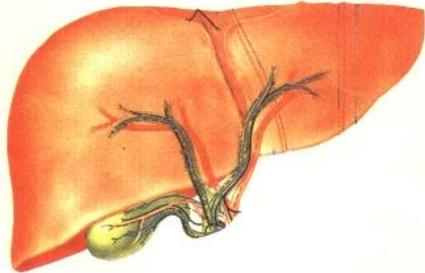
The Third NHANES Survey, 1988-1994



Peculiarità del Genotipo 3 di HCV

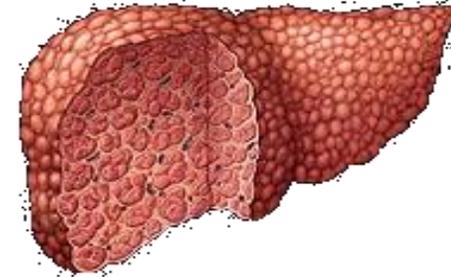
Aumentata incidenza di Steatosi

La steatosi è **piu frequente (23%)** nei pazienti con GT3 (**73%**; 501/685) confrontati con i pz. non-GT3 (**50%**; 1468/2932)¹



Progressione più veloce della malattia epatica

L' infezione da GT3 è associata con lo **sviluppo più rapido** di fibrosi rispetto al GT1²



Aumentato rischio di HCC

L' infezione da GT3 è associata con un rischio di **insorgenza di HCC più alto** dopo 5 anni di F-U (**34%**, n=25) vs i pazienti non-GT3 (**17%**, n=328; p=0.013)³

Tassi più alti di mortalità

L' infezione da GT3 è associata con un **aumento** significativo del **rischio di complicanze (11%) e morte (17%)** vs GT1 (p<0.001 per entrambi)⁴

Assessment del paziente con sospetta NAFLD

- Escludere altre cause di elevazione degli enzimi epatici / infiltrazione grassa del fegato
- **Determinare la severità della NAFLD**
 - **Presenza di NASH**
 - **Presenza di fibrosi epatica** → **stadiazione**
 - biomarkers sierici e tecniche di Imaging
 - ruolo della biopsia epatica



Predittori clinici della NASH in pazienti con NAFLD

Caratteristiche	Outcome
Età avanzata ^[1]	Maggiore durata della malattia
Sesso ^[2]	Donne in post-menopausa manifestano malattia più aggressiva
Razza ^[3]	↑ Prevalenza, severità nei pz. Ispanici ed Asiatici; ↓ Prevalenza, severità nei pz. di colore
Obesità centrale, dislipidemia (↑ TG, ↓ HDL), Resistenza Insulinica/diabete ^[4]	Aumentato rischio di S. Metabolica, 66% prevalenza di fibrosi a ponte se pazienti > 50 anni, obesi o diabetici ^[5,6]
AST/ALT ratio > 1, ^[7] piastrine basse ^[8]	Indicatori di NASH / cirrosi
ALT persistentemente elevate ^[9]	Possono essere associate con un rischio maggiore di progressione dell'epatopatia

1. McPherson S, et al. Am J Gastroenterol. 2016;[Epub ahead of print]; 2. Yang JD, et al. Hepatology. 2014;59:1406-1414; 3. Pan JJ, Fallon MB. World J Hepatol. 2014;6:274-28; 4. Younossi, Z M, et al. Hepatology. 2016;64:73-84; 5. Ratziu V, et al. Gastroenterology. 2000;118:1117-1123; 6. Angulo P, et al. Hepatology. 1999;30:1356-1362; 7. Neuschwander-Tetri BA, et al. Hepatology. 2010;52:913-924; 8. McPherson S, et al. Gut. 2010;59:1265-1269; 9. Ekstedt M, et al. Hepatology. 2006;44:865-873.



ALT persistentemente normali non escludono una possibile evoluzione fibrotica nella NASH

- **ALT persistentemente elevate sono frequentemente associate a malattia epatica evolutiva^[1]**
- **Tuttavia, anche i pazienti con livelli normali di ALT possono comunque sviluppare un'epatopatia cronica^[2-4]**
 - **> 40% dei pazienti con NASH possono presentare ALT entro i limiti di norma^[5]**
- **Non esiste un cut-off dei valori di ALT predittivo per lo sviluppo di NASH o evoluzione fibrotica nei pazienti con NAFLD^[6]**

1. Ekstedt M, et al. *Hepatology*. 2006;44:865-873. 2. Maximos M, et al. *Hepatology*. 2015;61:153-160. 3. Mofrad P, et al. *Hepatology*. 2003;37:1286-1292. 4. Amarapurkar DN, Patel ND. *Trop Gastroenterol*. 2004;25:130-134. 5. Dyson JK, et al. *Frontline Gastroenterol*. 2014;5:211-218. 6. Verma S, et al. *Liver Int*. 2013;33:1398-1405.



Assessment del paziente con sospetta NAFLD

- Escludere altre cause di elevazione degli enzimi epatici / infiltrazione grassa del fegato
- **Determinare la severità della NAFLD**
 - Presenza di NASH
 - **Presenza di fibrosi epatica**  **stadiazione**
 - biomarkers sierici e tecniche di Imaging
 - ruolo della biopsia epatica



Stadiazione non invasiva della Fibrosi Epatica

Markers Sierologici

✓ Simple

✓ AST/ALT ratio

✓ FIB-4 index

✓ APRI (AST to-platelet ratio index)

✓ NAFLD fibrosis score

❖ Complex

❖ NASH
FibroSURE

❖ ELF (Enhanced Liver Fibrosis)

❖ HA (Hyaluronic Acid)

Tecniche di Imaging

➤ Elastography

➤ VCTE (Vibration-Controlled Transient Elastography)
FibroScan

➤ MR elastography

➤ ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse)

➤ SSI (Supersonic Shear Imaging)



NAFLD Fibrosis Score vs. FIB-4 score

**NAFLD
Fibrosis
Score**

Parametri

Età (anni)

AST

ALT

Piastrine (x 10⁹)

BMI

Albumina, gr/L

Glicemia aumentata
a digiuno / diabete ?

FIB-4 score

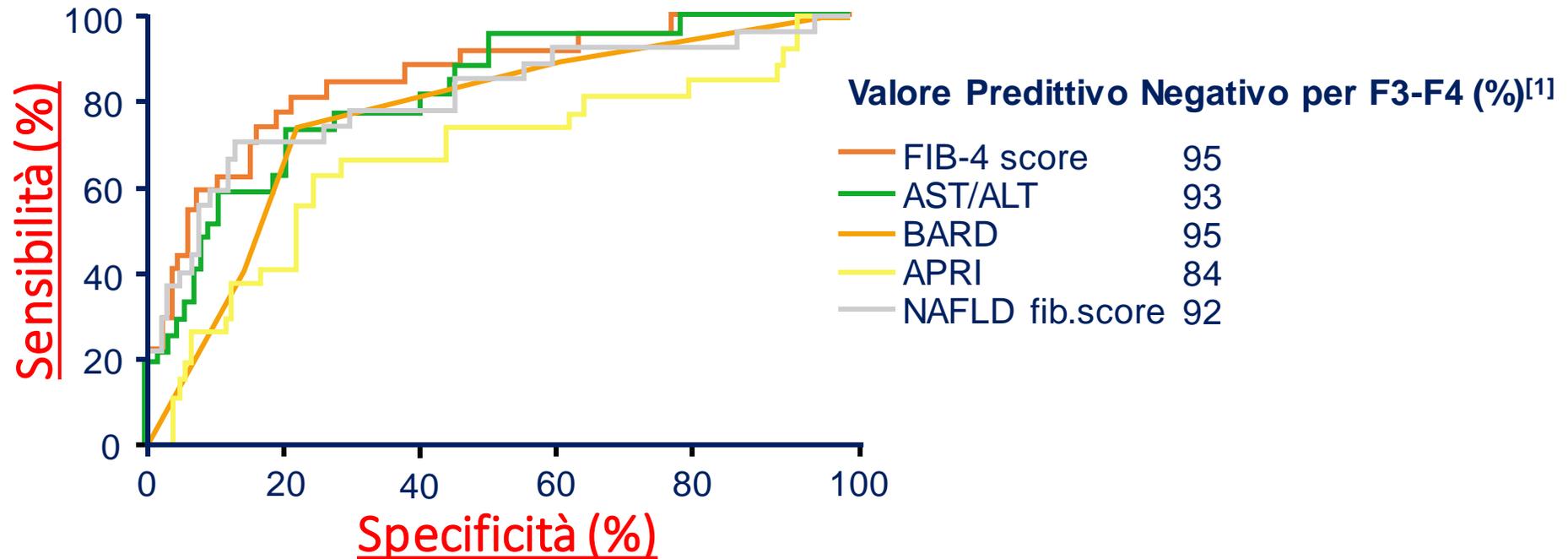
NAFLD Cutoff Value ^[1]	Stadio	FIB-4 Cutoff Value ^[2]	Stadio
< -1.455	F0-F2	< 1.45	F0-F2
-1.455 to 0.676	Indeterminato	1.45 to 3.25	Indeterminato
> 0.676	F3-F4	> 3.25	F3-F4

1. Angulo P, et al. *Hepatology*. 2007;45:846-854.

2. Sterling RK, et al. *Hepatology*. 2006;43:1317-1325.



Possono i tests lab. e/o clinici distinguere gli stadi di Fibrosi 0-2 vs 3-4?



- La forza predittiva dei tests non-invasivi nella diagnosi di fibrosi epatica sta nella loro abilità di **escludere la malattia avanzata (F3-F4)**
- Sono meno accurati nell' identificare I gradi medio-bassi di fibrosi

McPherson S, et al. Gut. 2010;59:1265-1269.

McPherson S, et al. Am J Gastroenterol. 2016;[Epub ahead of print].



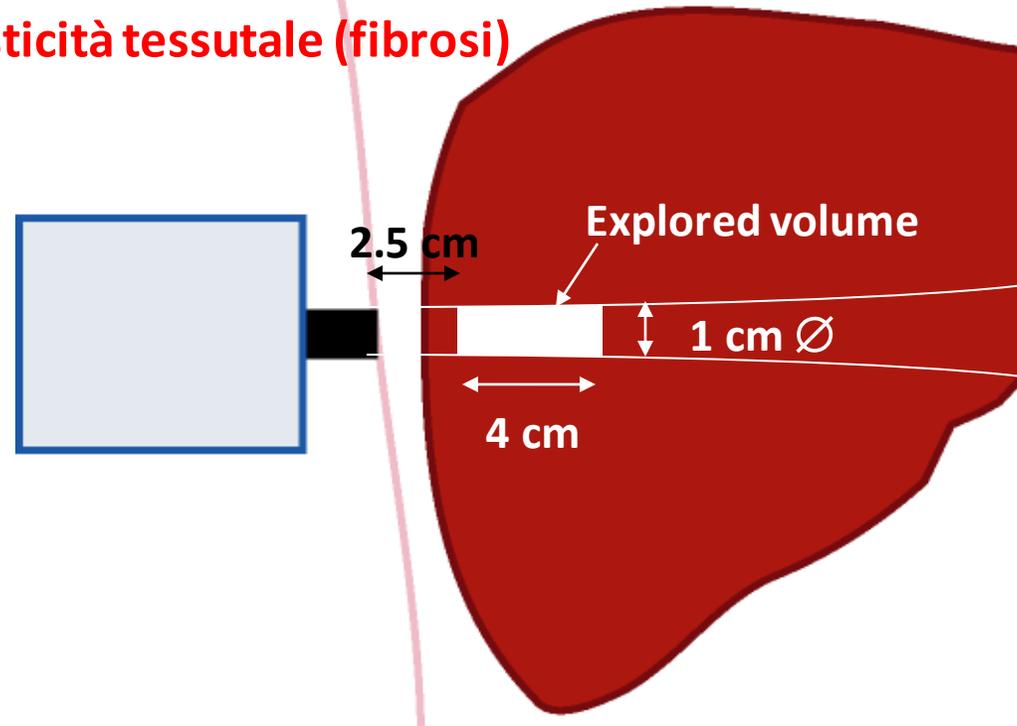
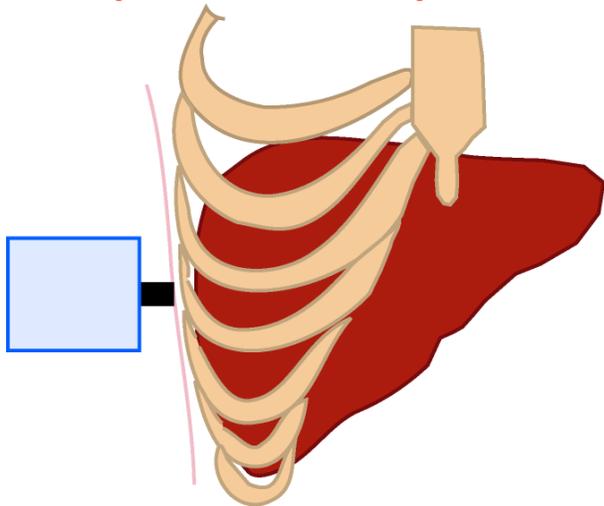
FibroScan®



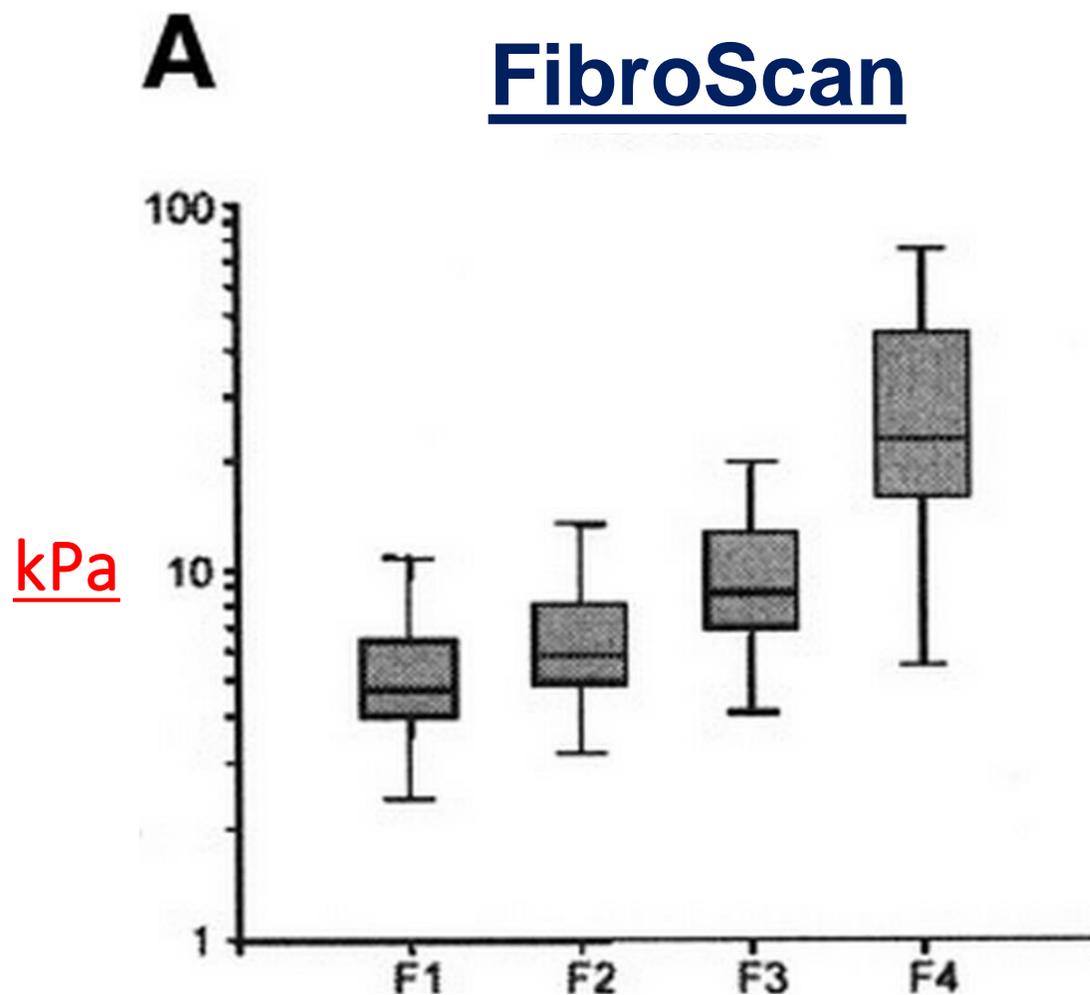
- Non ancora standardizzato in pazienti con NAFLD
- Problemi di misurazione in pazienti obesi e/o in sovrappeso e/o con fibrosi F2-F3

La velocità delle onde di pressione a propagazione trasversale si traduce in una misurazione dell' elasticità tessutale (fibrosi)

La sonda immette un' onda elastosonografica entro il parenchima epatico



Ultrasound Elastography (FibroScan®) nell' Epatite C

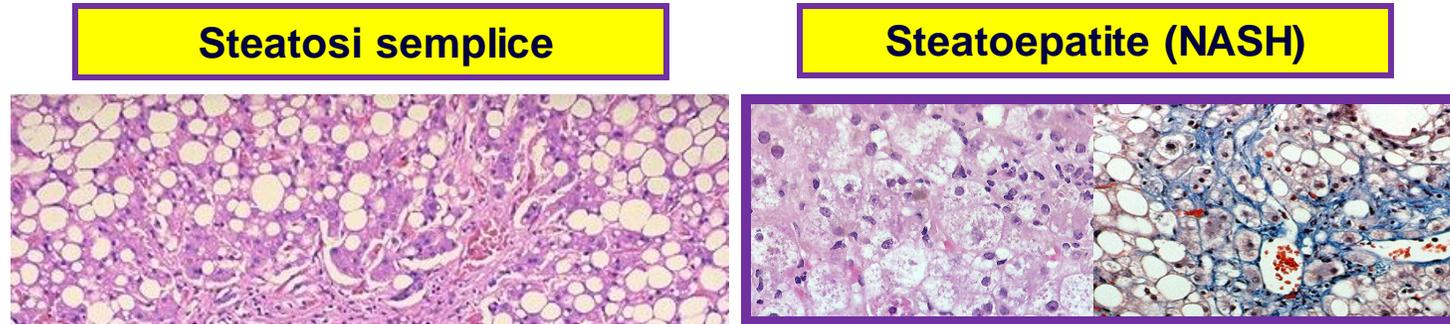


Assessment del paziente con sospetta NAFLD

- Escludere altre cause di elevazione degli enzimi epatici / infiltrazione grassa del fegato
- **Determinare la severità della NAFLD**
 - Presenza di NASH
 - **Presenza di fibrosi epatica** → **stadiazione**
 - biomarkers sierici e tecniche di Imaging
 - ruolo della biopsia epatica



Il ruolo della Biopsia Epatica



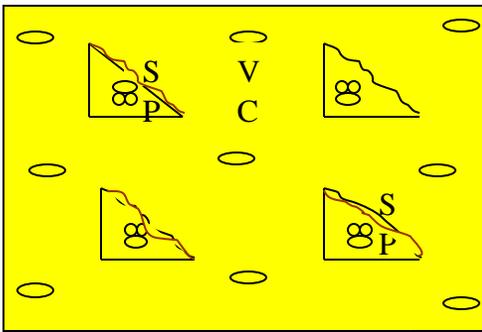
- **Effettuare diagnosi di NASH (esami surrogati non dirimenti)^[1]**
 - Iniziare terapia farmacologica
 - Determinare la prognosi: epatica, cardiovascolare, etc
- **Stadiazione della fibrosi (se i tests di lab. o di Imaging sono contrastanti)^[1]**
- **Individuare malattie epatiche concomitanti^[1]**
 - Epatite Autoimmune, M. di Wilson, epatite da farmaci, emocromatosi (la ferritina può essere elevate nella NAFLD in assenza di sovraccarico di ferro)^[2]

1. Rinella ME, et al. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2014 ;10:219-227.

2. Camaschella C, Poggiali E. *Haematologica*. 2009;94:307-309.



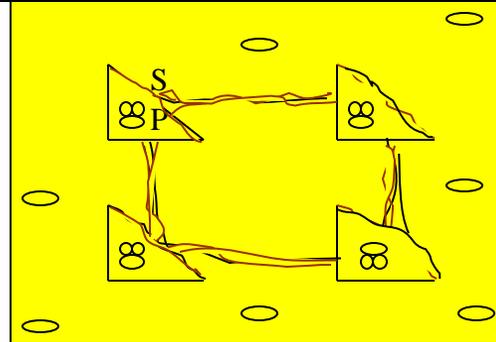
Limiti ed errori degli strumenti



F0-F1

< 7.1 kPa diagnostici

- L' elastometria "FibroScan" misura la «rigidità» del fegato, non la fibrosi epatica
- Inoltre, la flogosi parenchimale può incrementare i valori di "stiffness" rispetto alla reale entità della fibrosi^[1]

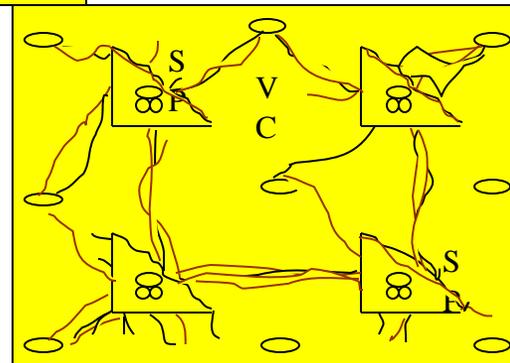


F2

$> 7.1 - < 8.7$ kPa

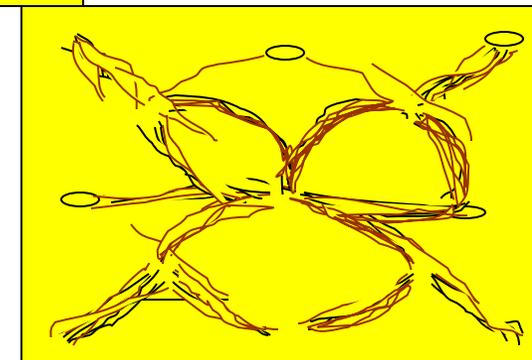
Biopsia Epatica: Gold Standard ma non Best Standard

- Esame invasivo
- Errori di campionamento bioptico
- Distribuzione non omogenea della fibrosi nel fegato
- Errori di interpretazione da parte dell' istopatologo



F3

$> 8.7 - < 12.5$ kPa



F4

> 12.5 kPa

1. Chen J, et al. Radiology. 2011;259:749-756.;
2. Castera L, et al; Gastroenterology:2005



F0-F1

F2-F3

F4 cirrosi



???



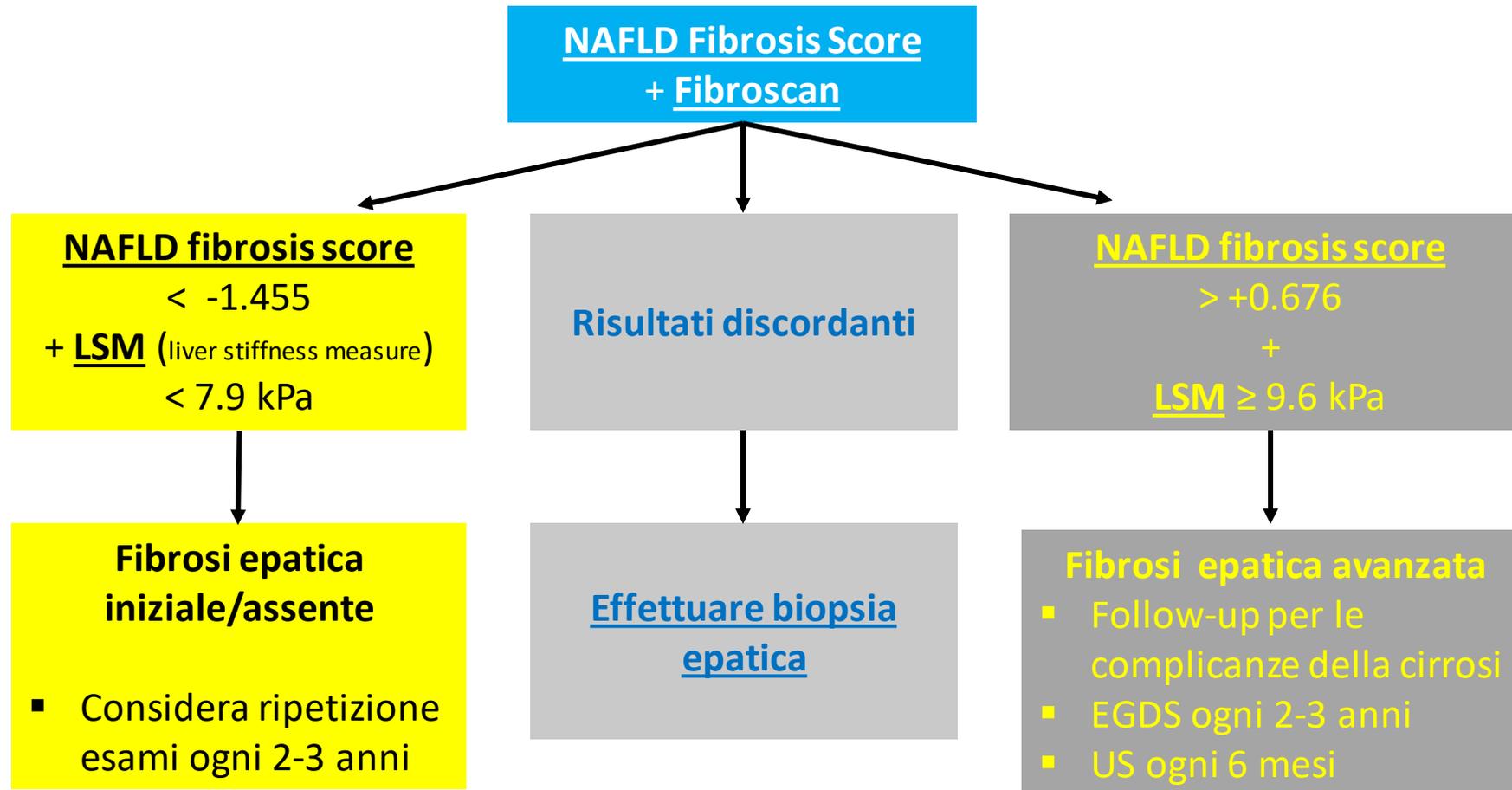
E' facile distinguere fibrosi di grado diverso ?

Paziente	A	B
Sesso	M	M
Eta'	56	64
AST (U/L)	39	59
ALT (U/L)	58	47
Bilirubina (mg/dL)	0.8	0.6
Albumina (g/dL)	3.8	3.9
Piastrine (x10 ³)	198	169
FIBROSI EPATICA	?	?

- Paziente A: Fibrosi F1 (FIB-4 = 1,45)
- Paziente B: Fibrosi F4 – cirrosi (FIB-4 = 3,26)



Approccio diagnostico per valutare il grado di fibrosi nei pazienti con NAFLD



NAFLD E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

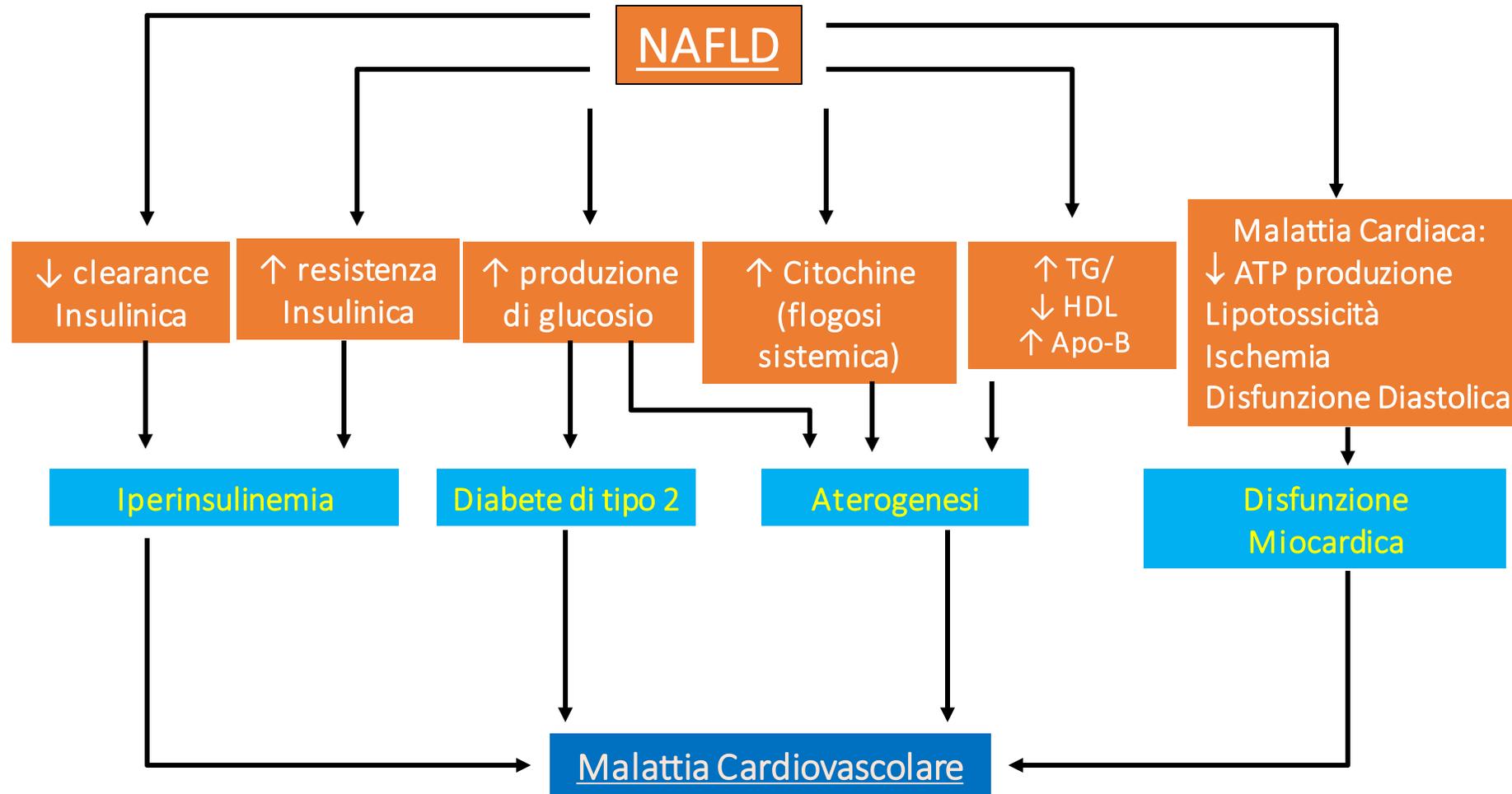


NAFLD e rischio CV: possibili meccanismi

- Effetti della sindrome metabolica associata
- Effetti dell' interazione Resistenza Insulinica / Iperinsulinemia ed attivazione del Sistema RAAS

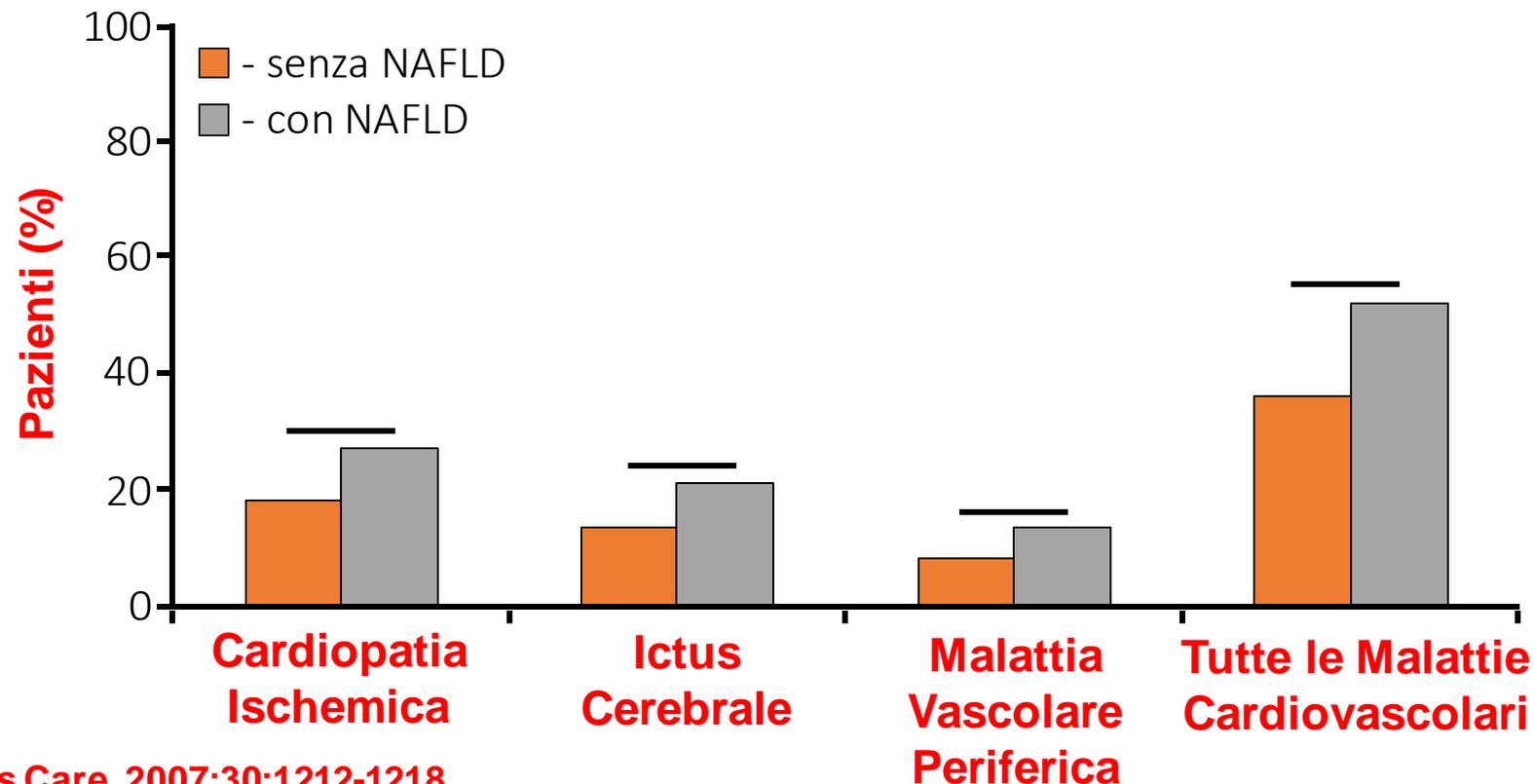


Conseguenze Metaboliche della NAFLD



Incremento delle Malattie Cardiovascolari negli adulti con NAFLD

- **Cross-sectional study su adulti con (n = 1974) e senza (n = 418) NAFLD**

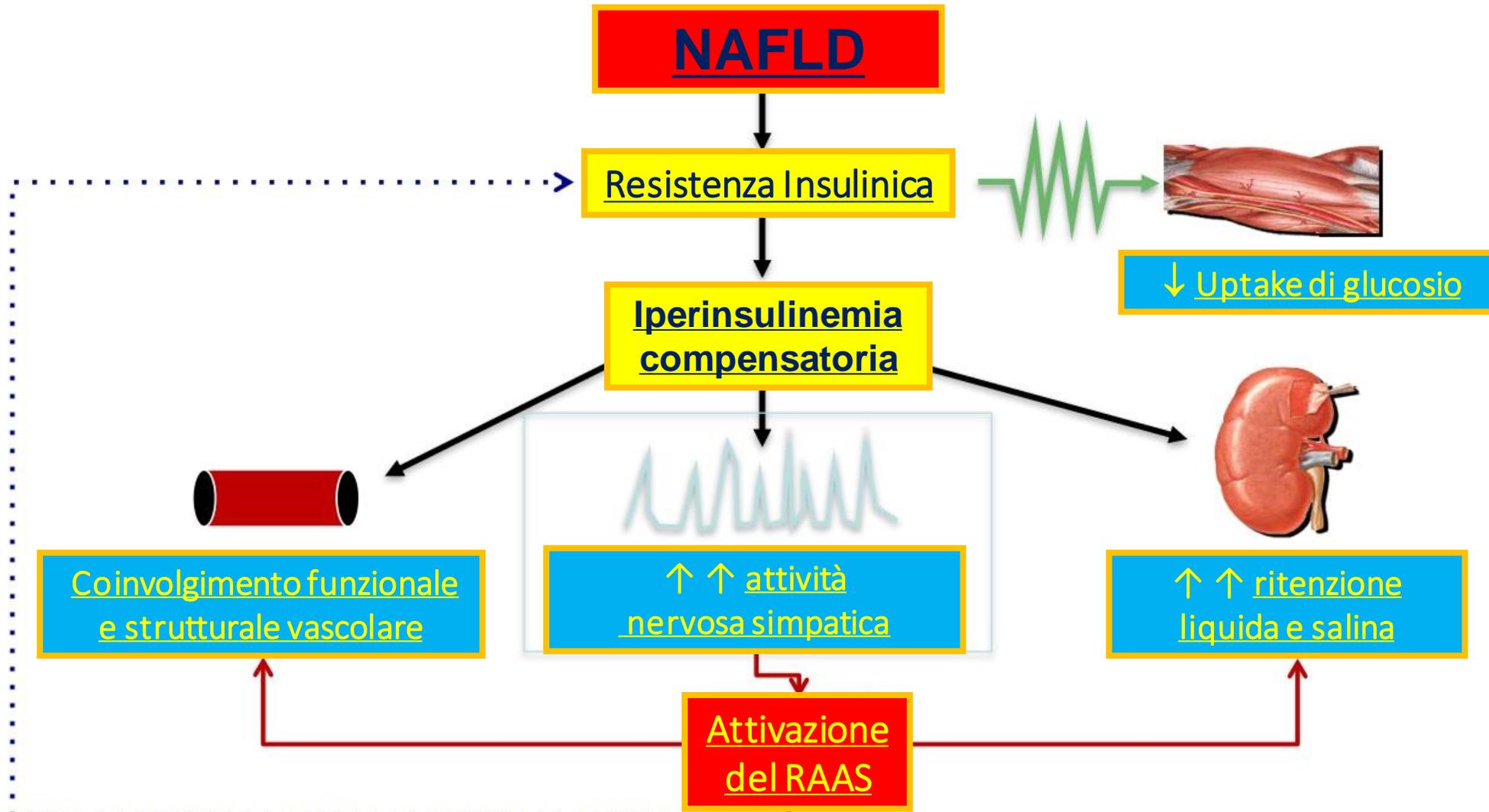


NAFLD e rischio CV: possibili meccanismi

- Effetti della sindrome metabolica associata
- Effetti dell' interazione Resistenza Insulinica / iperinsulinemia ed attivazione del Sistema RAAS



NAFLD, Resistenza Insulinica e Malattie Cardiovascolari: possibili links



NAFLD / NASH ED

EPATOCARCINOMA (HCC)



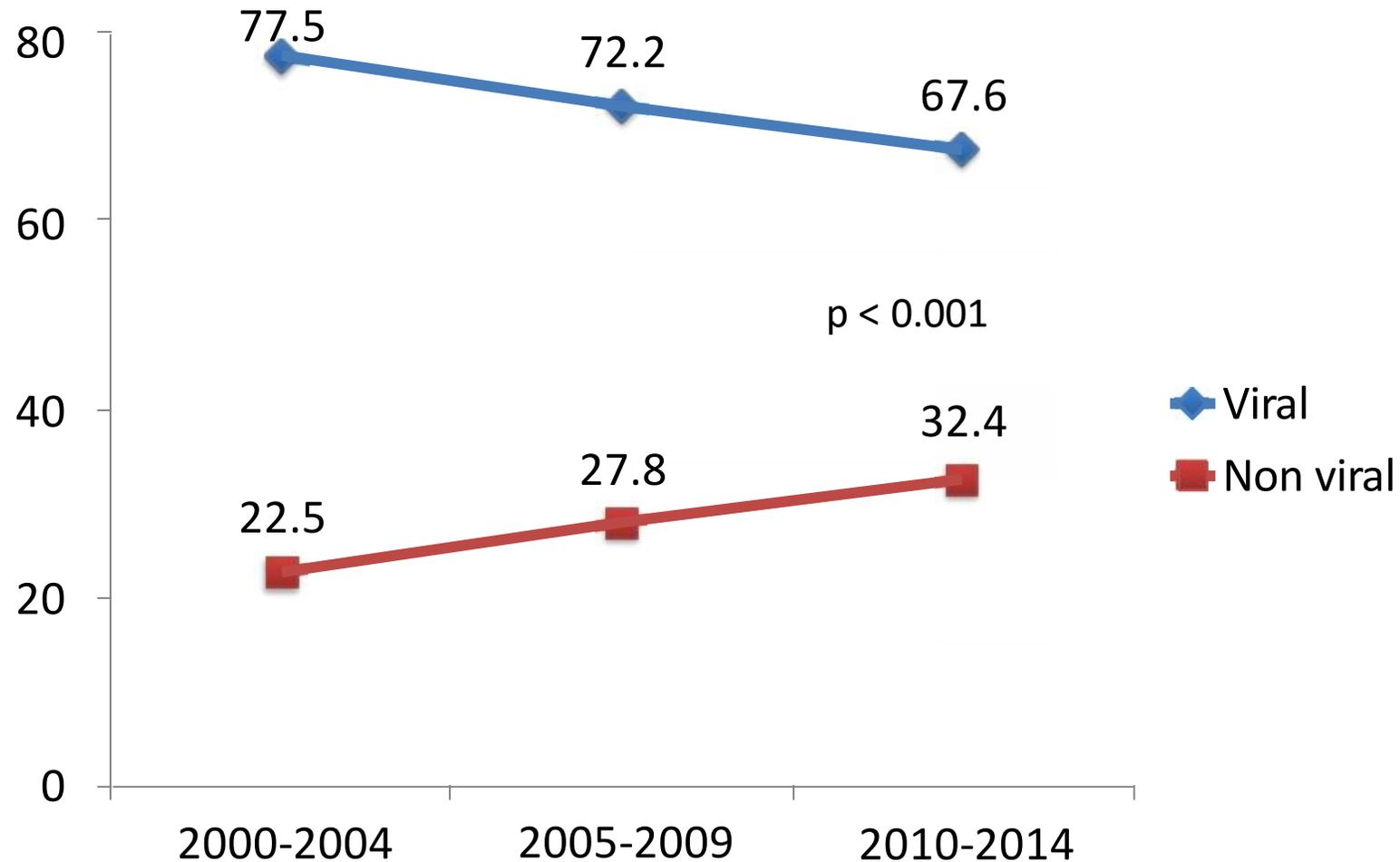
HCC su NAFLD: caratteristiche distintive

Outline

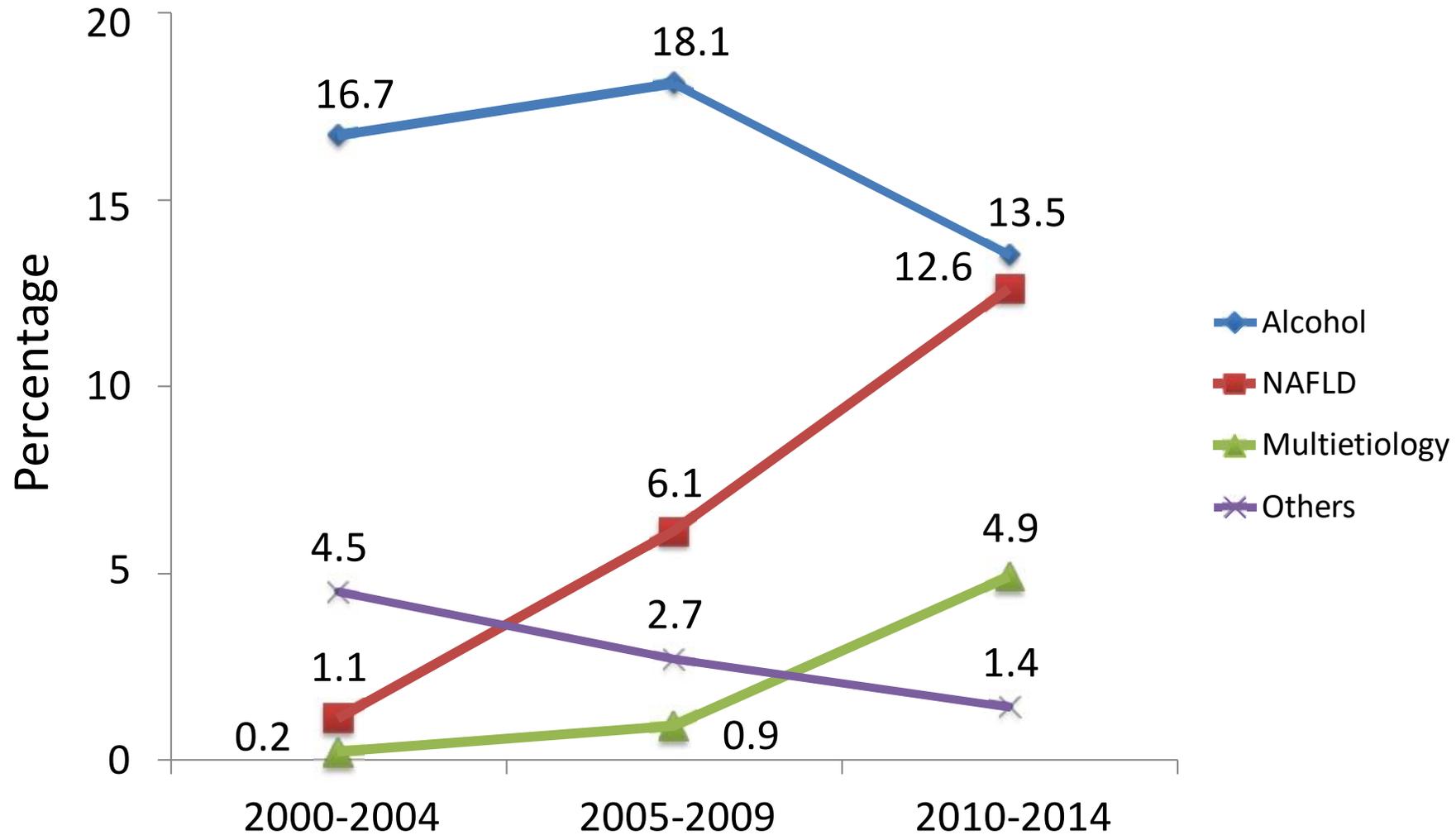
- **Prevalenza e tassi d'incidenza**
- **Presentazione clinica e caratteristiche patologiche**
- **Esiti delle terapie non palliative**
- **Prevenzione primaria: realtà o mito ?**



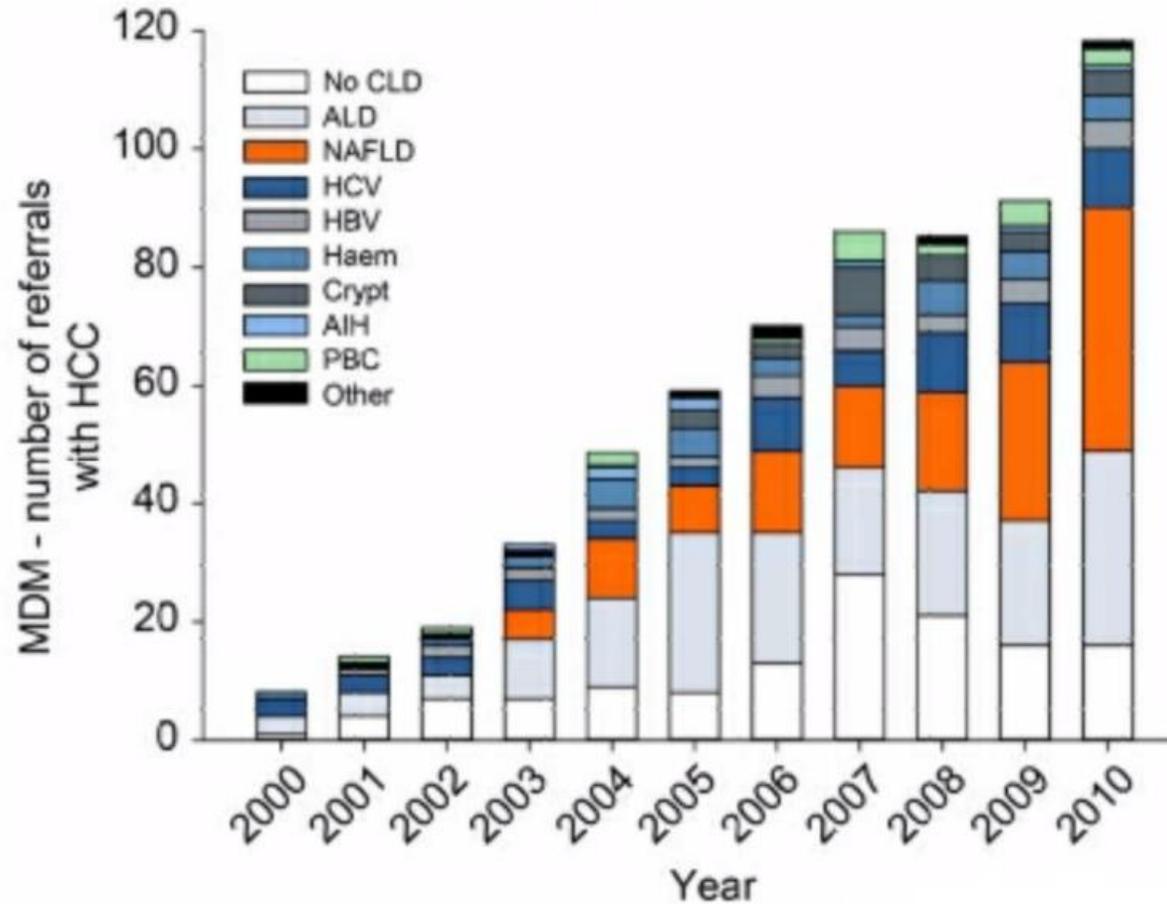
“The changing scenario” dell’ HCC nel XXI° secolo in Italia



“The changing scenario” dell’ HCC nel XXI° secolo in Italia



Studio retrospettivo sull' HCC associato a NAFLD - Newcastle-upon-Tyne



From 2.0 to 3.7x10⁵ HCC mortality

**HCC aumenta : - 2-3 volte in HCV & alcol
- 10 volte nella NAFLD**

By 2010 metabolic RFs in 66% HCCs



HCC su NAFLD: caratteristiche distintive

Outline

- Prevalenza e tassi d'incidenza
- **Presentazione clinica e caratteristiche patologiche**
- Esiti delle terapie non palliative
- Prevenzione primaria: realtà o mito ?



Population Study in the US: NAFLD HCC from 2004-2009 SEER Registry

Variable	HCV N = 2736	HBV N = 471	Autoimmune hepatitis/biliary cirrhosis N = 254	Alcoholic liver disease N = 817	NAFLD N = 701
Age at cancer diagnosis, mean (SD) ⁵	<u>65.79 (10.65)</u>	69.76 (10.25)	72.36 (8.65)	69.96 (8.05)	<u>73.24 (8.11)</u>
Male	1894 (69.2%)	346 (73.5%)	139 (54.7%)	713 (87.3%)	430 (61.3%)
Race,					
White	<u>1560 (57.0%)</u>	111 (23.6%)	198 (78.0%)	630 (77.1%)	<u>532 (75.9%)</u>
Black	422 (15.4%)	32 (6.8%)	8 (3.1%)	59 (7.2%)	23 (3.3%)
Other	754 (27.6%)	328 (69.6%)	48 (18.9%)	128 (15.7%)	146 (20.8%)
Tumor Stage,					
Un-staged	295 (10.8%)	41 (8.7%)	37 (14.6%)	121 (14.8%)	88 (12.6%)
Localized	1559 (57.0%)	276 (58.6%)	141 (55.5%)	411 (50.3%)	395 (56.3%)
Advanced	882 (32.2%)	154 (32.7%)	76 (29.9%)	285 (34.9%)	218 (31.1%)



HCC nella NASH: tumore ben differenziato, spesso in assenza di cirrosi

	Metabolic Syndrome (n = 31)	Chronic Liver Disease (n = 81)
Tumor size (cm)	8.8 ± 6	7.8 ± 6.3
Bilobar	7 (23%)	5 (6%)
Number of tumors	1 (1-3)	1 (1-5)
Capsule	23 (74%)	51 (63%)
Macroscopic vascular invasion	6 (19%)	21 (26%)
Differentiation		
Well	20 (64.5%)	23 (28%)
Moderate	11 (35.5%)	47 (58%)
Poor	0 (0)	11 (14%)
Microscopic vascular invasion	14 (45%)	52 (64%)
Satellite nodules	11 (35.5%)	36 (44%)
<u>Liver fibrosis</u>		
F0-F2	20 (65.5%)	21 (26%)
F3-F4	11 (35.5%)	60 (74%)



HCC su NAFLD: caratteristiche distintive

Outline

- Prevalenza e tassi d'incidenza
- Presentazione clinica e caratteristiche patologiche
- **Esiti delle terapie non palliative**
- Prevenzione primaria: realtà o mito ?

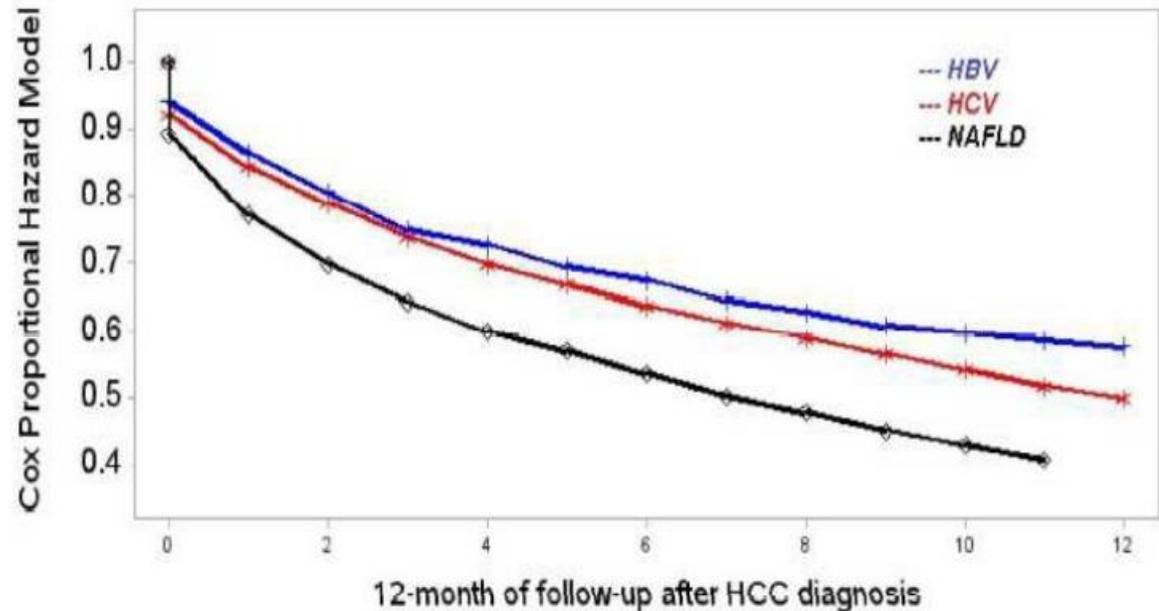


Population Study: NAFLD HCC in the US from 2004-2009

- Fattori indipendentemente associati alla mortalità ad un anno (HCC cohort)

	HR (95% CI)
Older age	1.02 (1.01-1.02)
Lower income	1.33 (1.20-1.48)
Unstaged tumor	1.24 (1.12-1.37)
Medicare eligibility disabled/ESRD	1.39 (1.22-1.58)
NAFLD	1.21 (1.01-1.45)

-Curva di sopravvivenza aggiustata per eziologia



Implicazioni cliniche dell' HCC su NAFLD

Pazienti con NAFLD e HCC

- **Pazienti più spesso soggetti a resezione epatica in quanto più frequentemente non cirrotici**
- **Comorbidità ed effetti negativi della steatosi epatica su:**
 - Rigenerazione epatica
 - Vulnerabilità agli insulti ischemici



HCC su NAFLD: caratteristiche distintive

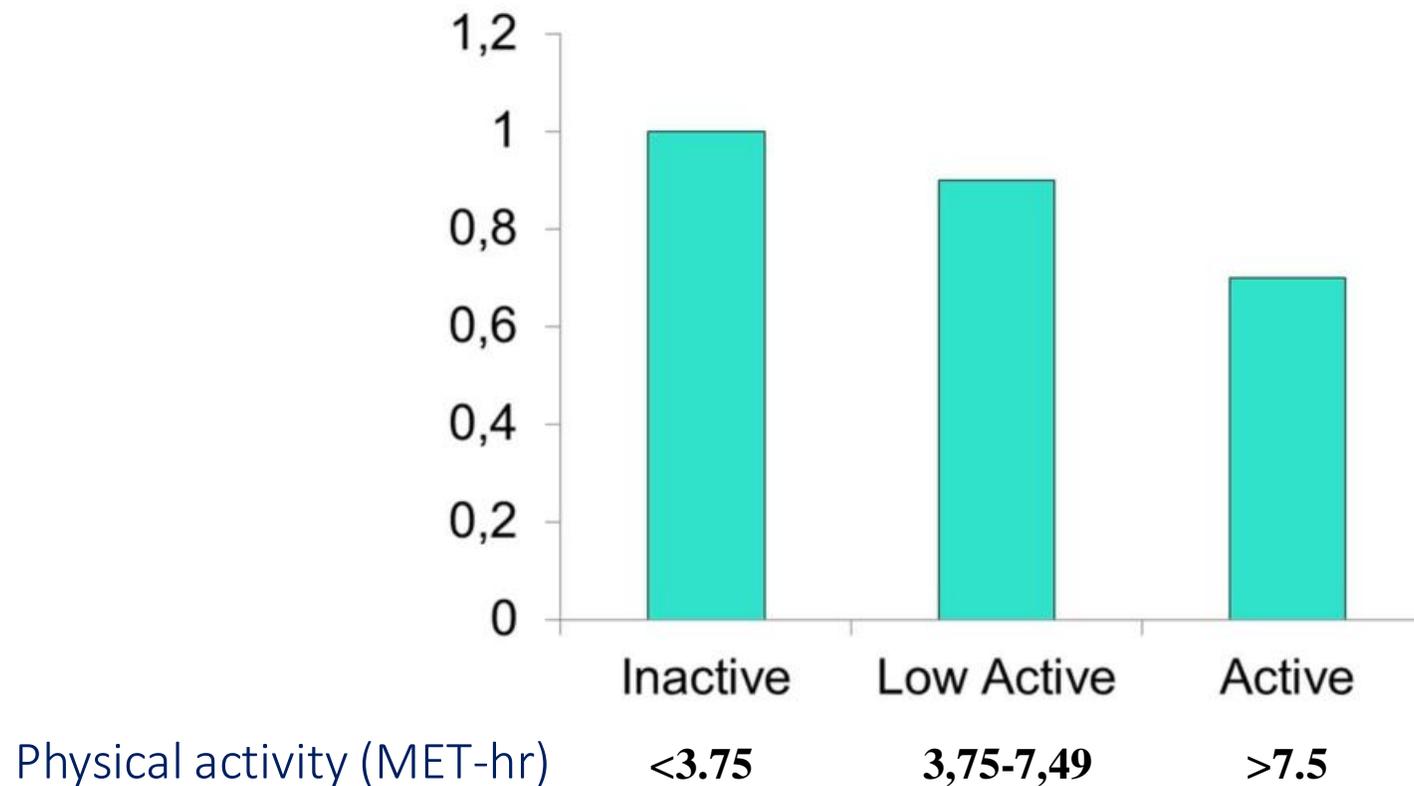
Outline

- Prevalenza e tassi d'incidenza
- Presentazione clinica e caratteristiche patologiche
- Esiti delle terapie non palliative
- **Prevenzione primaria: realtà o mito ?**



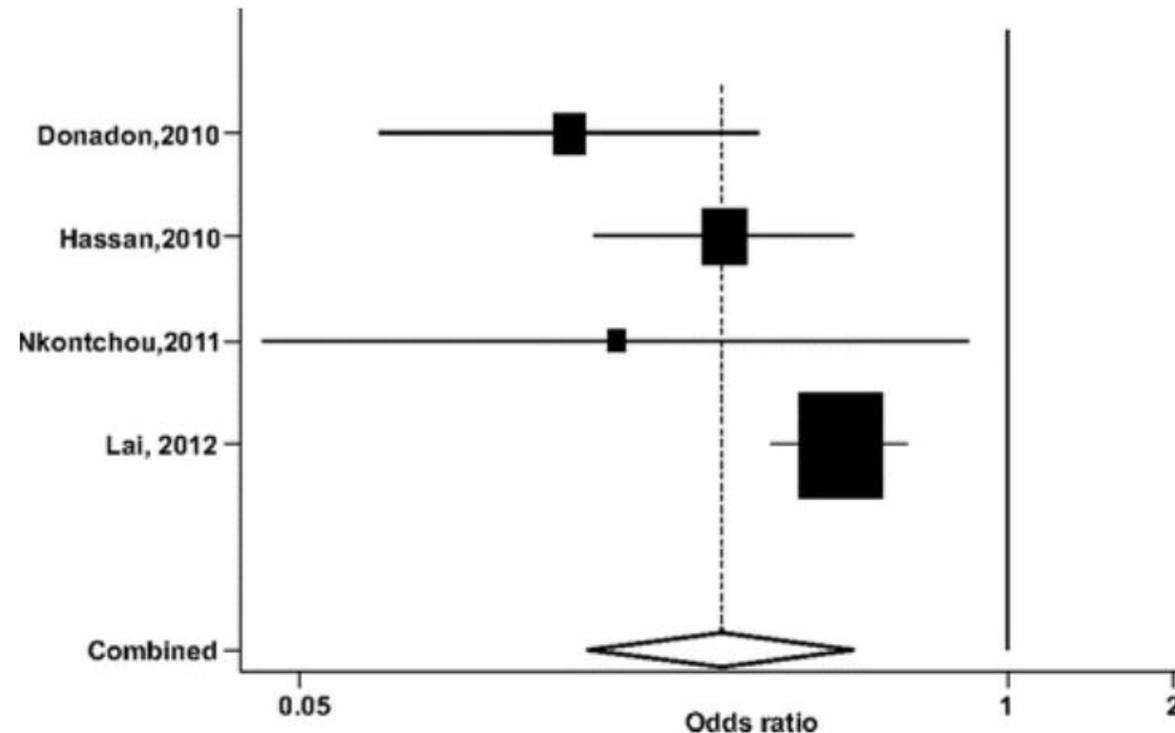
Uno studio prospettico sull'attività fisica e la prevenzione dell'HCC - Taiwan

- **428.584 (HCV+/-) pazienti seguiti prospetticamente: 1.668 HCC in 8.5 anni**



Metformina e prevenzione dell' HCC - Una metanalisi nel DMT2

- La Metformina riduce il rischio di sviluppo di HCC del 70% nel DMT2



Retrospective analysis of 172 diabetic patients with cirrhosis with a median survival of 12 years
No episodes of lactic acidosis



HCC su NAFLD: caratteristiche distintive

- ❑ Il tasso di incidenza del NAFLD-HCC è in aumento in aree geografiche differenti
- ❑ Il NAFLD-HCC è associato con l'età, la cirrosi criptogenetica, l'obesità, il diabete e le cardiopatie.
Nessuno stigma molecolare peculiare.
- ❑ Il NAFLD-HCC presenta periodi di sopravvivenza più brevi rispetto ai tumori epatici virus-relati, spesso a causa della diagnosi tardiva (mancanza di screening)
- ❑ La prevenzione primaria è possibile attraverso interventi sullo stile di vita



NAFLD / NASH

E TUMORI COLO-RETTALI



Steatosi Epatica e Tumori Colo-Rettaali

- ❖ **Sono condizioni cliniche molto frequenti**
- ❖ **La frequenza è maggiore nei paesi occidentali e ad elevato sviluppo economico**
- ❖ **La frequenza è globalmente aumentata dal dopoguerra ad oggi, quindi è in qualche modo correlata al benessere**
- ❖ **Entrambi sono correlati a dieta, stile di vita e svariati fattori metabolici**



E.Fiori et al. - Anticancer Res. 35:221, 2015

- Studio condotto su 1.500 pazienti sottoposti a colonscopia per screening
- Prevalenza di adenomi e di carcinomi significativamente più alta nei pazienti con **Sindrome Metabolica**
- Tra i vari componenti della **Sindrome Metabolica**, obesità e steatosi epatica erano i soli fattori con **significato statistico indipendente**

➤ **Conclusioni:** La S. Metabolica (obesità, NAFLD) è un fattore di rischio per adenomi e cancro coloretali



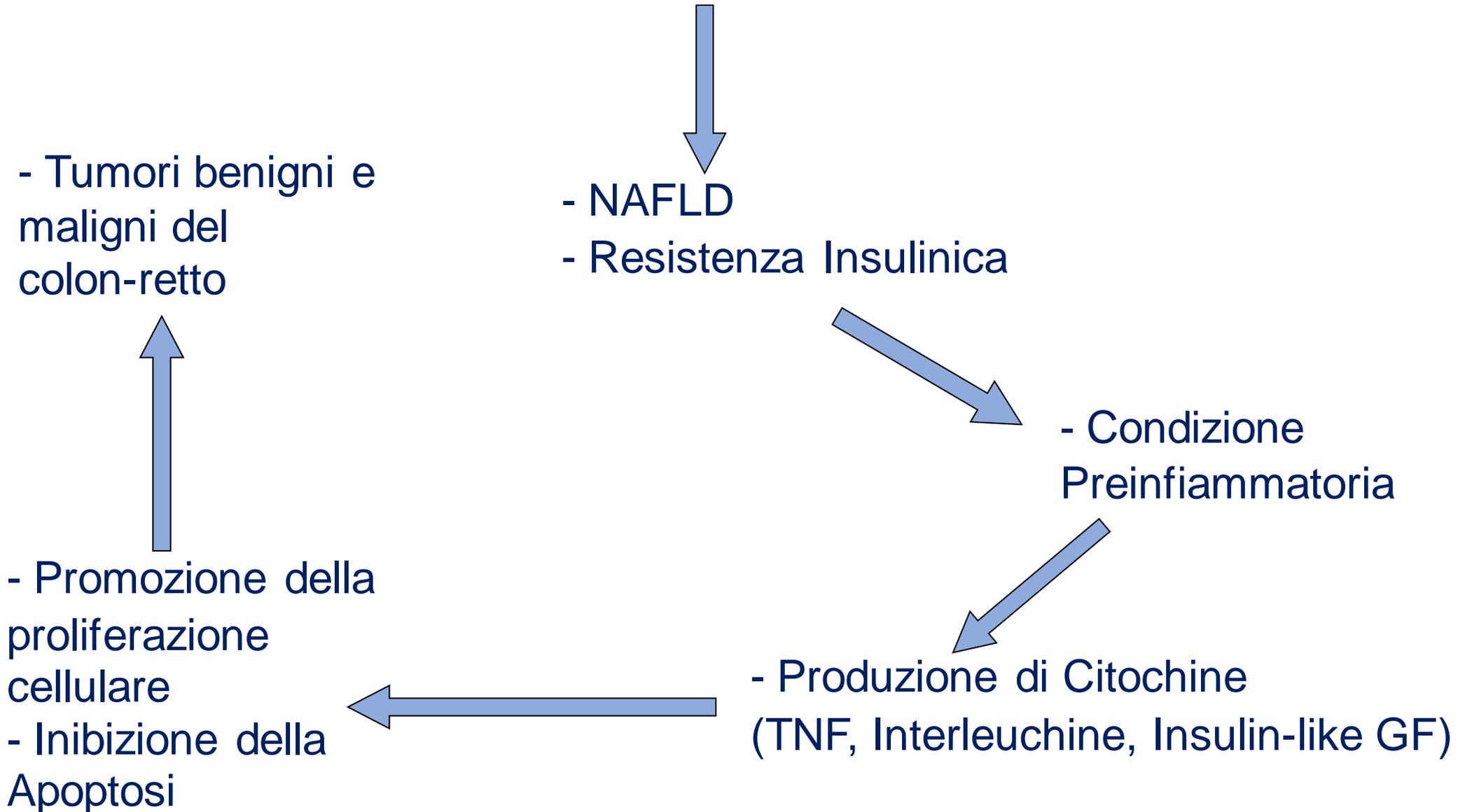
H.Shen et al. J. Gastroent. Onc. 5:440, 2014

- **Meta-analisi, 6.263 pazienti, studio su associazione tra NAFLD e tumori intestinali**
- **NAFLD associata agli adenomi coloretali (O.R. 1.74)**
- **NAFLD associata al numero di adenomi (O.R. 1.79)**
- **Associazione più marcata nella popolazione asiatica rispetto alla europea (O.R. 1.77)**

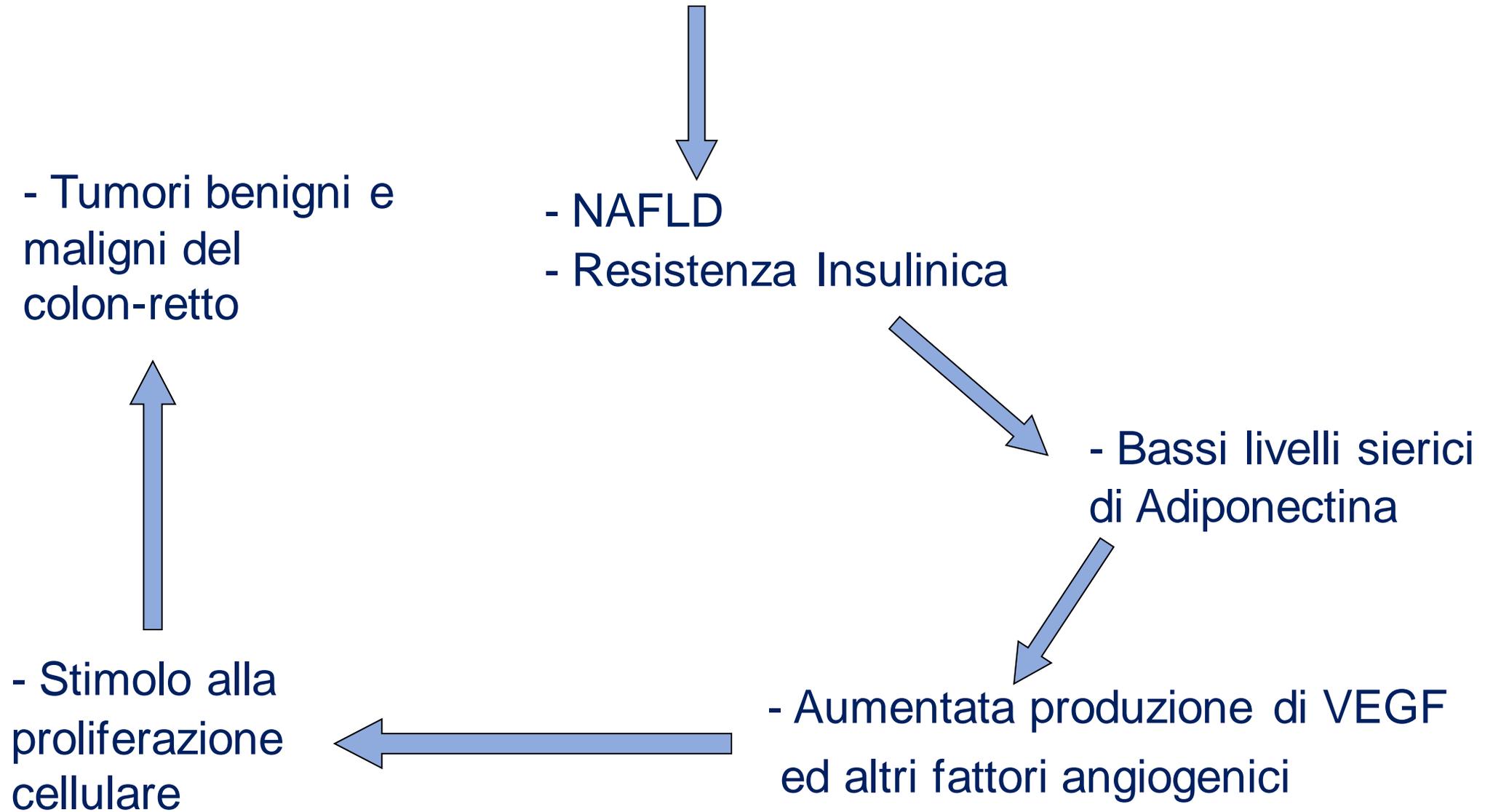
➤ **Conclusioni:** La NAFLD risulta significativamente associata allo sviluppo di adenomi nei pz. che si sottopongono a screening



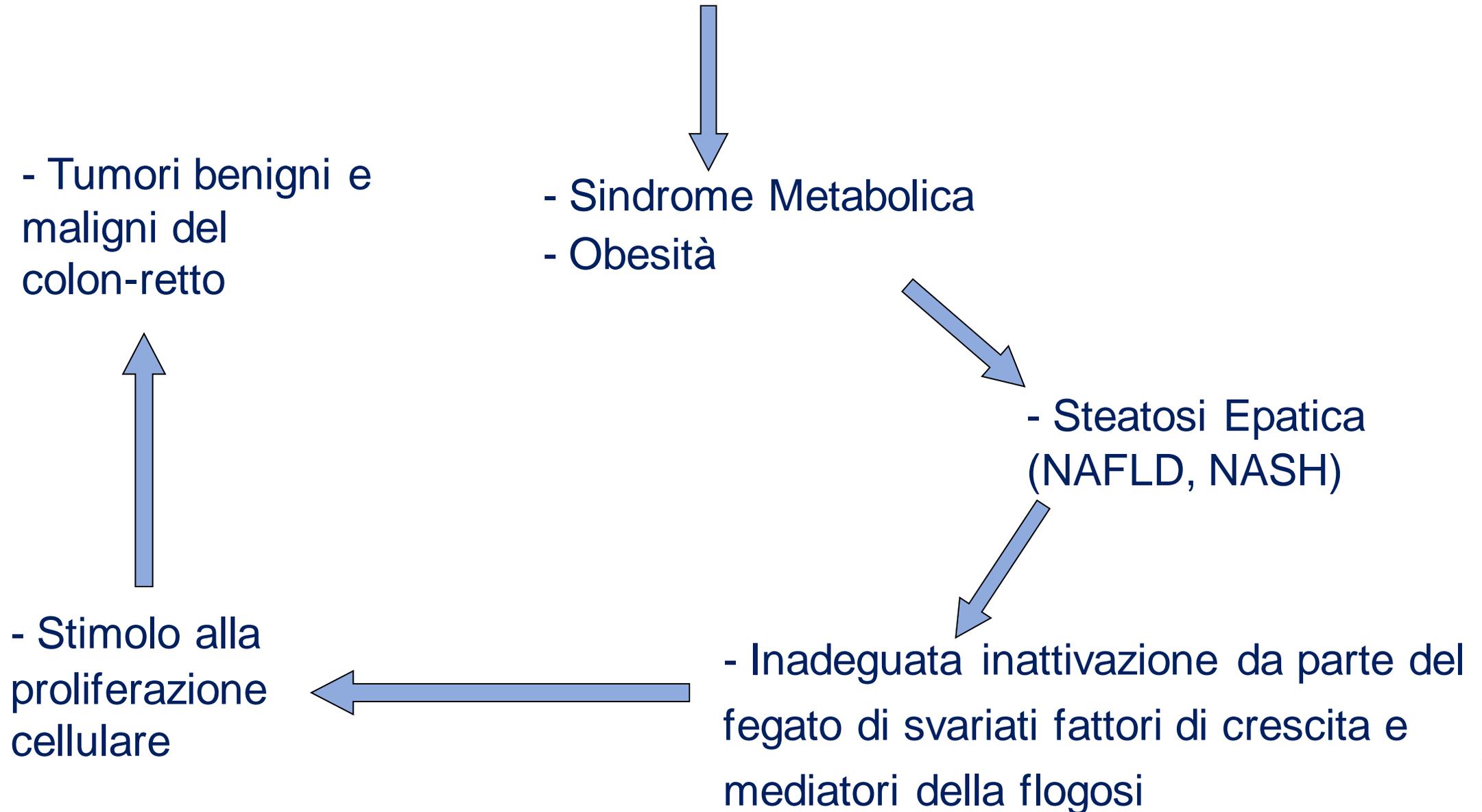
Possibili Meccanismi Patogenetici (1)



Possibili Meccanismi Patogenetici (2)



Possibili Meccanismi Patogenetici (3)



NAFLD / NASH: CENNI DI TERAPIA



Opzioni terapeutiche: potenziali targets per la NASH

Ridurre la resistenza all' insulina

• Lifestyle

- Perdita di peso
- Dieta
- Esercizio fisico
- Metformina
- Tiazolidinedioni (pioglitazone)

Diminuire lo stress ossidativo

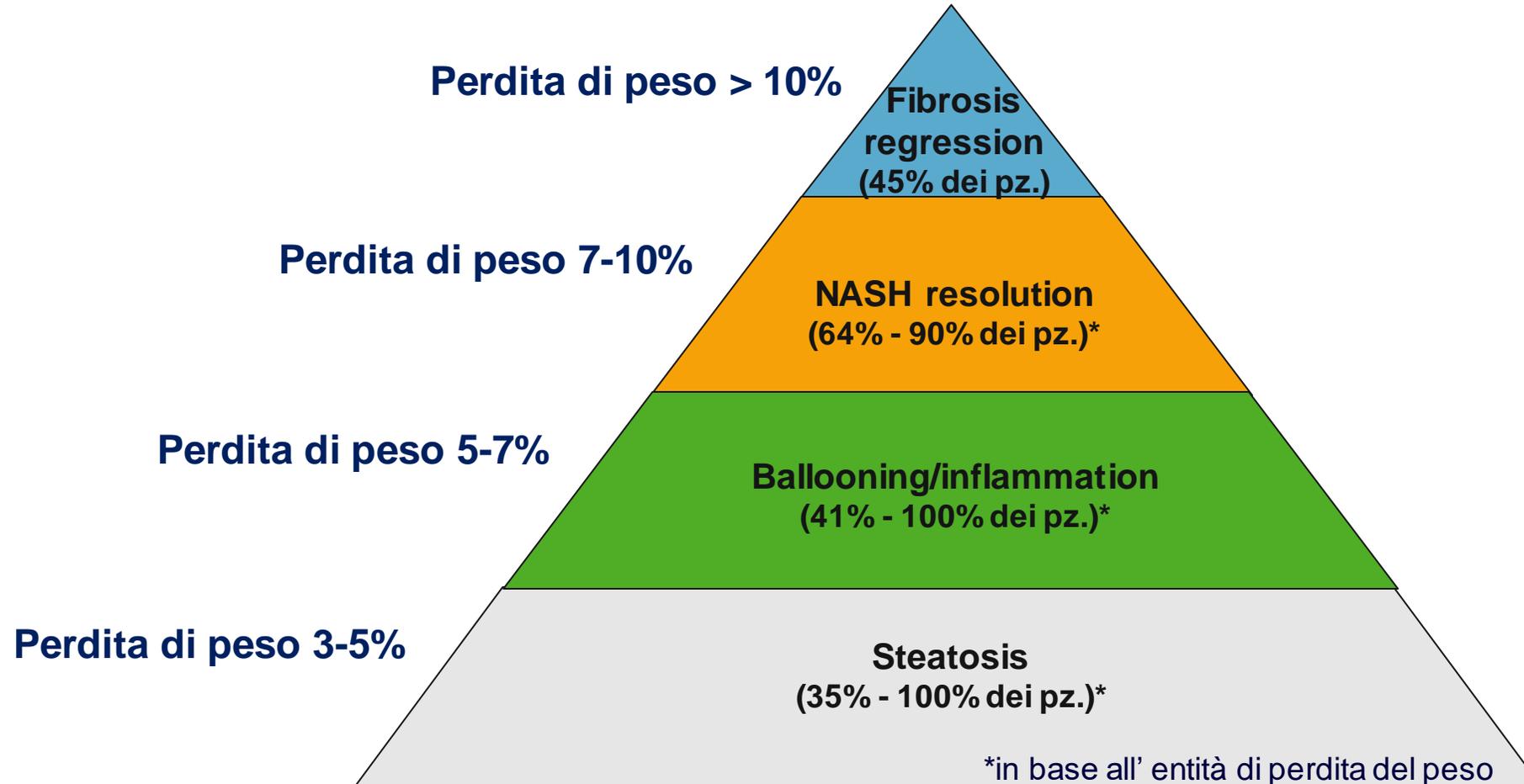
• Lifestyle

- Aumentare antiossidanti
- Diminuire l' infiammazione
- Ridurre OSAS
- Antifibrotici



La percentuale di perdita di peso è associata a miglioramento istologico nella NAFLD

- Analisi dei dati da 4 studi randomizzati



Effetto dell' esercizio fisico sulla NAFLD

- **L' inattività fisica è legata a:**
 - **Incremento ponderale ed Obesità Centrale**
 - **Resistenza Insulinica**
 - **Aumentato rischio di S. Metabolica**
 - **Insorgenza di NAFLD**
 - **Severità della NASH**





....vola meno....cammina di più !!!

**“ Prima di venire qui ero confuso
su questo argomento.
Dopo la vostra lezione sono ancora
confuso, ma a un livello superiore.”**

Enrico Fermi

Grazie per l'attenzione !!!



Stadiazione Non-Invasiva: NAFLD

Fibrosis Score

NAFLD Fibrosis Score Online Calculator^[1,2]

Age (years)

BMI (kg/m²)

IGF/diabetes

AST

ALT

Platelets (x10⁹/l)

Albumin (g/l)

Simple Noninvasive Systems Predict Long-term Outcomes in Pts With NAFLD^[2]

Event by Score, AUROC ± SE (95% CI)	Liver-Related Events	P Value	Death/Liver Transplantation	P Value
<u>NAFLD fibrosis score</u>	0.86 ± 0.03 (0.80-0.92)	< .001	0.70 ± 0.04 (0.62-0.78)	< .001
<u>APRI</u>	0.80 ± 0.03 (0.73-0.86)	< .001	0.63 ± 0.05 (0.53-0.72)	.006
<u>FIB-4 index</u>	0.81 ± 0.03 (0.76-0.87)	< .001	0.67 ± 0.05 (0.58-0.76)	.01



Ruolo della disfunzione del Tessuto Adiposo nella patogenesi della NAFLD (1)

- La NAFLD è una malattia complessa con patogenesi e progressione clinica determinata da una **combinazione di fattori genetici ed ambientali**
 - numerosi fattori genetici identificati come “promotori” della malattia
 - *PNPLA3* rs738409 C>G (I148M) è tra questi il principale “promotore” genetico della NAFLD
- I principali drivers nella patogenesi della NAFLD sono lo **stress metabolico dovuto ad eccesso calorico** con conseguente sviluppo di **obesità ed Insulino-Resistenza**



Ruolo della disfunzione del Tessuto Adiposo nella patogenesi della NAFLD (2)

- **Nella NAFLD, l' aumento del flusso di Acidi Grassi Liberi al fegato ed ai mitocondri determina un cambiamento dei meccanismi metabolici intracellulari**
 - nonostante l' aumento dell' attività ossidativa mitocondriale, il fegato non riesce ad adattarsi al cronico “overload” di substrati lipidici
- **Questo determina una varietà di insulti epatotossici (stress ossidativo, lipotossicità, stress mitocondriale, attivazione flogistica, produzione di citochine ed adipochine) che portano a danno epatocellulare, insorgenza di flogosi ed, in ultimo, alla fibrogenesi epatica**



Dall' Obesità/Lipotossicità alla NASH e Cirrosi

