



**CAM**  
CENTRO ANALISI MONZA

**SYNLAB** 

# STEATOSI (EPATICA) e STEATOEPATITE

***MONZA, 15 giugno 2016***



# Autocertificazione Conflitto d'interesse Relatore

*Il sottoscritto dichiara di non aver avuto negli ultimi  
12 mesi conflitti d'interesse che possano riguardare  
questa presentazione*

***“Myths and tradition, literature and fine arts can provide valuable information on medical knowledge in the ancient ages, sometimes more useful than the writings of ancient physicians”***

*Tiniakos DG, et al. Tityus: A forgotten myth of liver regeneration. Journal of Hepatology 2010;53:357–361*



**Venere di Villendorf,**  
Neolitico,  
*Vienna, Naturhistorisches Museum*

# da *iecur* a *ficatum*

- *iecur* era l'antico nome latino del fegato
  - Etimologia incerta
    - Secondo alcuni dal sanscrito *yakrt*
  - associazione fra *iecur* e *ignis*
- *Iecur, nomen habet, eo quod ignis ibi habeat sedem, qui in cerebro subvolat*
  - Isidoro di Siviglia (560-636). *Etimologiarum*,11,125

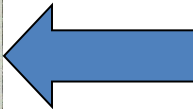
- Il termine *iecur* era anche associato al sentimento.
- *Non ancilla tuum iecur ulceret ulla...*  
(non lasciare che una fanciulla ferisca il tuo fegato)

» *Orazio, Epistolarum I,18.72*

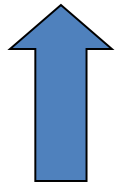
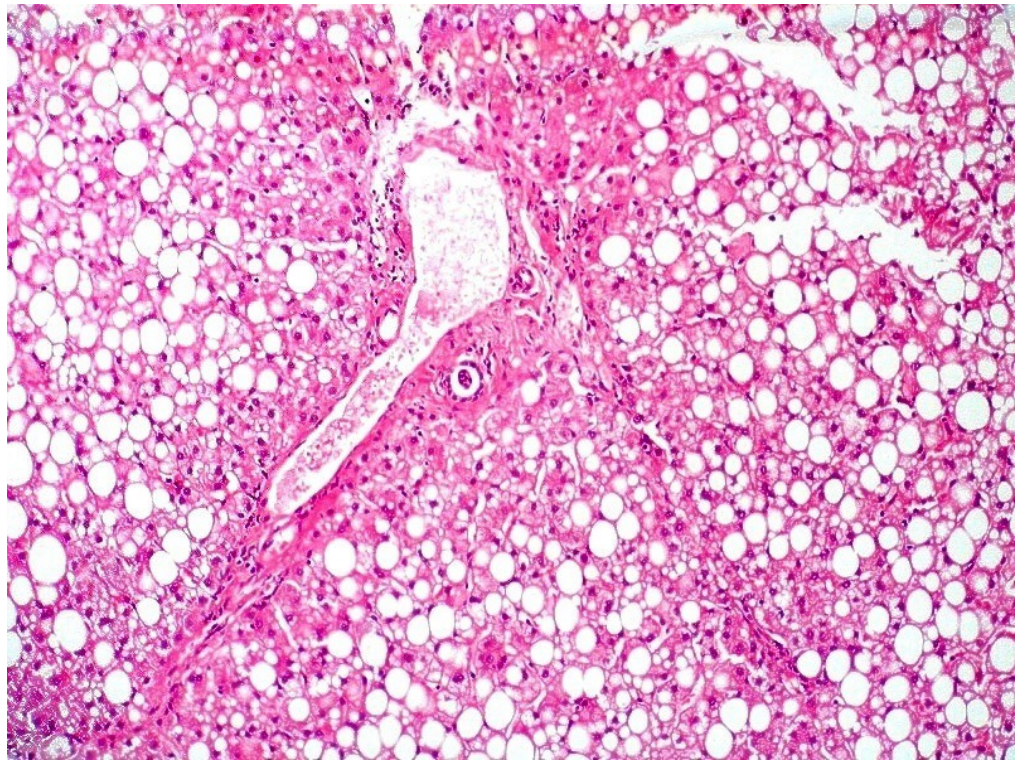
- Il termine *iecur* scompare quasi improvvisamente nel latino medioevale, sostituito da un aggettivo: *ficatum*
- *iecur ficatum*, specialità culinaria molto apprezzata dai romani, indicava il fegato grasso, in particolare quello delle oche nutrite a fichi (*ficus carica*)
  - Fico, frutto ad alto indice glicemico, aumenta la sintesi di acidi grassi nell'epatocita

- Questa relazione fra fegato, grassi, carboidrati indica che gli antichi *gourmets* avevano chiaro il meccanismo alla base del “fegato grasso” (steatosi)
  - *Pinguibus et ficis pastum iecur anseris albae*
    - » *Orazio, Sermones 2,8,88*
- Bisogna aspettare fino alla seconda metà XIX secolo perché fosse ribadita tale relazione
  - Justus von Liebig (1803-1873) per primo rispiega l’origine dietetica del fegato grasso negli animali (e indirettamente nell’uomo) additando come esempio la pratica di ipernutrire le oche
    - » *Chen TS, Chen PS. Understanding the liver. A history. Westport, CT: Greenwood Press; 1984*





**APPARENZA**



**Patologia epatica**

- ***L'accumulo di grasso può essere la causa prima di sviluppo della cirrosi***

» *Rokitansky 1839*

- **La prima descrizione clinica ed istologica della steatosi epatica non associata ad alcool risale al 1962.**

» *Thaler H. Virchows Archives 1962;335:180-210*

- **Ma solo nel 1980 viene coniato il termine di STEATOEPATITE NON ALCOOLICA (N.A.S.H.)**

» *Ludwig J. Mayo Clin Proc 1980;55:434-8*

- ***The term of non-alcoholic steatohepatitis was coined to describe a new syndrome occurring in patients who usually were obese females with a liver biopsy picture consistent with alcoholic hepatitis, but who denied alcohol use.***

» ***Ludwing J. et al. Mayo Clin Proc 1980;55:434-8***

# DEFINIZIONE

- **Steatosi epatica** – evidenziata mediante immagini o istologia – in assenza di cause secondarie di accumulo di grasso quali:
  - Significativo consumo di alcool
  - Farmaci
  - Malattie virali
  - Malattie metaboliche “ereditarie”

• *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: AASLD Practice Guideline . Hepatology 2012;55,6:2005-23*

# Steatosi epatica

## CAUSE JATROGENE

- **Steroidi**
- **Amiodarone**
  - Inibizione  $\beta$  ossidazione mitocondriale
  - Steatosi microvescicolare
- **Nifedipina**
- **Diltiazem**
- **Stilboestrololo**
- **Tamoxifene**
- **Metotrexate**
- **Tetracicline**
- **Calcio antagonisti**
- **Acido valproico**
- **Aspirina**

# Escludere altre epatopatie note

- **Virus epatitici**
  - HBsAg
  - HCV-Ab
- **Autoimmunità**
  - Nella NASH può esserci positività per ASMA
- **Sovraccarico di rame**
  - Età
- **Sovraccarico di Ferro**
  - Ferritina può riflettere l'infiammazione
  - Nel dubbio: HFE
- **Deficit di  $\alpha_1$  antitripsina**
- **Celiachia dell'adulto**

# Patologie associate

- **Sindrome dell'ovaio policistico**
- **Ipotiroidismo**
- ***Obstructive sleep apnea***
- **Ipopituitarismo**
- **Ipogonadismo**
- **Resezione pancreatico-duodenale**

- **NAFLD**

- **NAFL**: steatosi senza danno epatocellulare (es. *ballooning*)
- **NASH**: steatosi con danno epatocellulare (es. *ballooning*) con o senza fibrosi





# PREVALENZA

- **La prevalenza della NAFLD varia grandemente per la disomogeneità delle popolazioni studiate, per la definizione usata e per il metodo utilizzato.**
- **Dallas Heart Study. RMN: 31%**
  - *Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. HEPATOLOGY 2004;40:1387-95.*
- **dal 7 all'11% se utilizzate solo transaminasi**
  - *Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults. Aliment Pharmacol Ther 2011;34:274-285.*
- **Se definita mediante US varia fra il 17% ed il 46%**
  - *Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults. Aliment Pharmacol Ther 2011;34:274-285*
- **Se definita mediante biopsia epatica varia fra il 20% ed il 51% in due differenti studi riguardanti potenziali donatori viventi di fegato**
  - *Lee JY, Kim KM, Lee SG, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. J Hepatol. 2007;47(2):239-44.*
  - *Marcos A, Fischer RA, Ham JM, et al. Transplantation 2000;69:2410-2415*

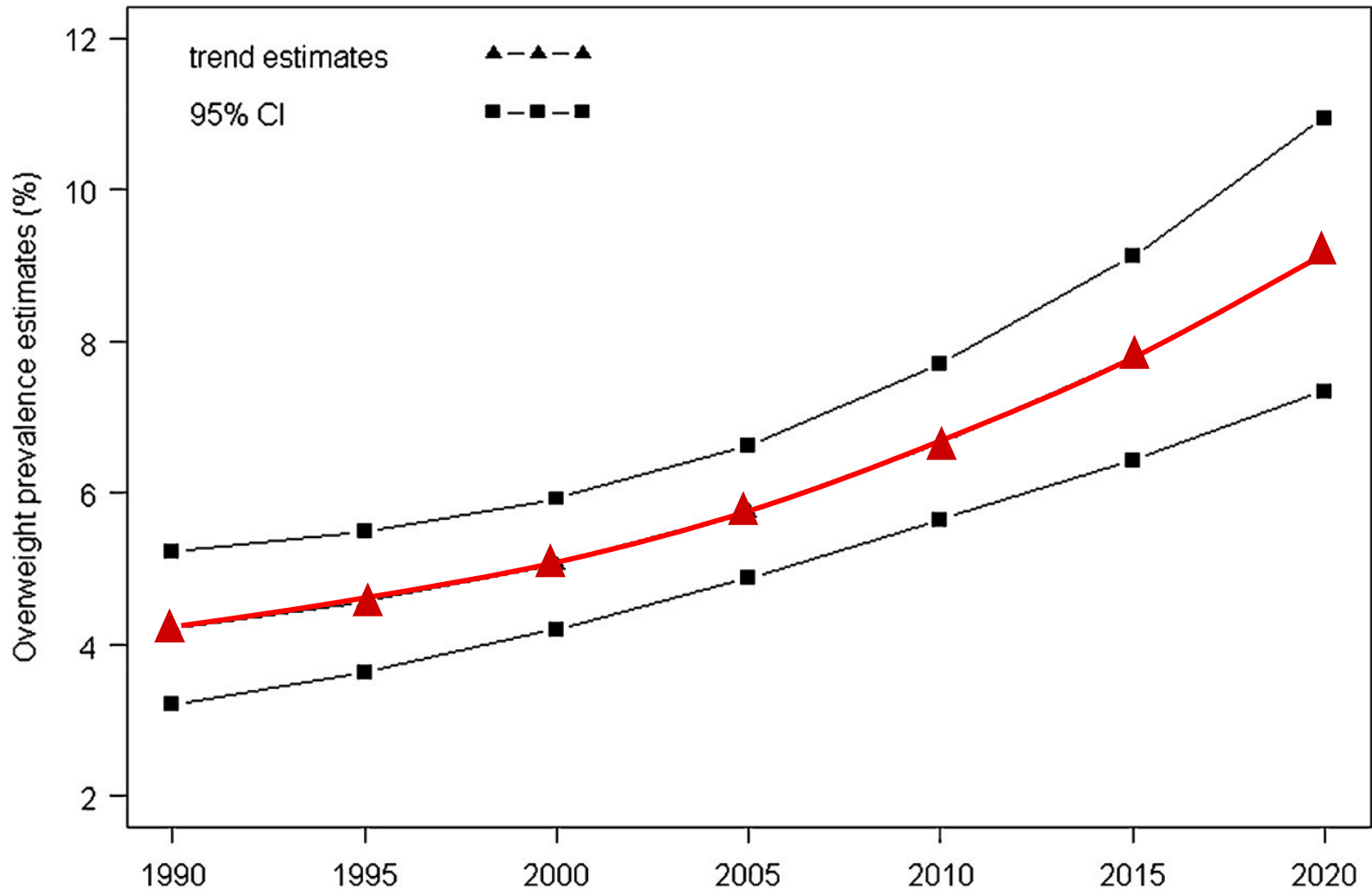
# EPIDEMIOLOGIA

- **Entità nosologica in aumento**
- **Nel 1996 era la seconda più comune epatopatia**  
» *Byron D. Hepatology 1996;24:813-5*
- **Nell'Italia settentrionale è riscontrabile in oltre il 75% dei soggetti sovrappeso**  
» *Bellentani S. Ann Intern Med 2000;18:112-7*

# EPIDEMIOLOGIA (II)

- **Stretta associazione con obesità**
  - Studi su obesi sottoposti a chirurgia bariatrica
    - NAFLD/NASH 90%
    - Cirrosi 5%
- *Boza C, Riquelme A, Ibañez L, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in obese patients undergoing gastric bypass. Obes Surg. 2005;15:1148-53.*
- *Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. J Hepatol. 2006;45:600-6.*
- **Dal 1989 al 1994, nel Regno Unito, i bambini definibili come obesi sono aumentati del 100%**
- **Nel 1994, il 20% delle bambine scozzesi di età compresa fra 9 ed 11 anni era sovrappeso e tale percentuale era doppia rispetto al 1984**
  - *Chin S. Br Med J 2001;322:24-7*

# Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children



# EPIDEMIOLOGIA (III)

- La prevalenza di NAFLD maggiore nei maschi
- Aumenta con l'età
  - *Frith J, Day CP, Henderson E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in older people. Gerontology. 2009;55(6):607-13.*
  - *Amarapurkar D, Kamani P, Patel N, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: population based study. Ann Hepatol 2007;6(3):161- 24-28*
- Stretta associazione con
  - **DM tipo 2**
    - Prevalenza 69%
      - » *Leite NC, Salles GF, Araujo AL, et al. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. Liver Int. 2009;29:113-9.*
  - **Dislipidemia (ipetrigliceridemia)**
    - Prevalenza 50%
      - » *Assy N, Kaita K, Mymin D, et al. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. Dig Dis Sci 2000;45:1929-1934.*

# SINTOMI & SEGNI

- **Astenia** **30%**
- **Dolorabilità quadrante sup. dx** **30%**
- **Epatomegalia** **25%**
- **Obesità** **65%**
- **Letargia e sonnolenza** **rare**
  
- **Circa il 25% dei soggetti con NAFLD hanno un quadro di sindrome da affaticamento cronico (*chronic fatigue syndrome*).**

» *Haller DL, et al. Hepatology;2003;38:233*

# DIAGNOSI

- **Due momenti**
  - Stabilire la presenza di steatosi epatica
  - Stabilirne la natura “non-alcoolica”
- **E’ imperativo che la valutazione iniziale includa appropriate indagini di laboratorio per escludere altre comuni cause di patologia epatica**

# ***Il gold-standard per la diagnosi è la biopsia epatica***

- **Valutare la fibrosi**

- **tuttavia,**

- **data la natura invasiva**
- **costi**
- **rischi**

- ***There is considerable interest in trying to  
make diagnosis using non-invasive methods***

- ***Non-alcoholic fatty liver disease:AASLD Practice Guideline. Hepatology 2012;55,6:2005-23***



# Distribuzione del grasso nel fegato

- **Zona 1 predominante**
  - Pattern “pediatrico” di NAFLD
  - HCV
  - Cachessia
  - Malnutrizione proteica (kwashiorkor)
  - AIDS
  - Nutrizione parenterale totale
  - Fibrosi cistica
  - Avvelenamento da fosforo
  - Corticosteroidi
  - Amidarone
- **Zona 3 predominante**
  - NAFLD dell’adulto
  - Alcohol
  - Farmaci

# Indagini di laboratorio non patognomoniche d.d. con potus

test	potus	NASH
<b>AST/ALT</b>	<b>&gt; 1</b>	<b>&lt; 1</b>
<b>bilirubina</b>	<b>aumentata</b>	<b>normale</b>
<b>albumina</b>	<b>normale o ridotta</b>	<b>normale</b>
<b><math>\gamma</math>GT</b>	<b>sempre aumentata</b>	<b>spesso aumentata</b>
<b>MCV</b>	<b>aumentato</b>	<b>normale</b>
<b>colesterolo</b>	<b>spesso aumentato</b>	<b>spesso aumentato</b>

# *Alcoholic liver disease/NAFLD Index*

*<http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel10html>*

- **Score basato su 5 variabili**
  - MCV
  - AST/ALT
  - Peso
  - Altezza
  - Sesso
- **Mediante una analisi con regressione lineare del modello multivariato e pesato, si ottiene un punteggio numerico**
  - **< 0 (es. -5,04): NAFLD 99% probabilità**
  - **> 0 (es.+ 8,95): alcool 99% probabilità**

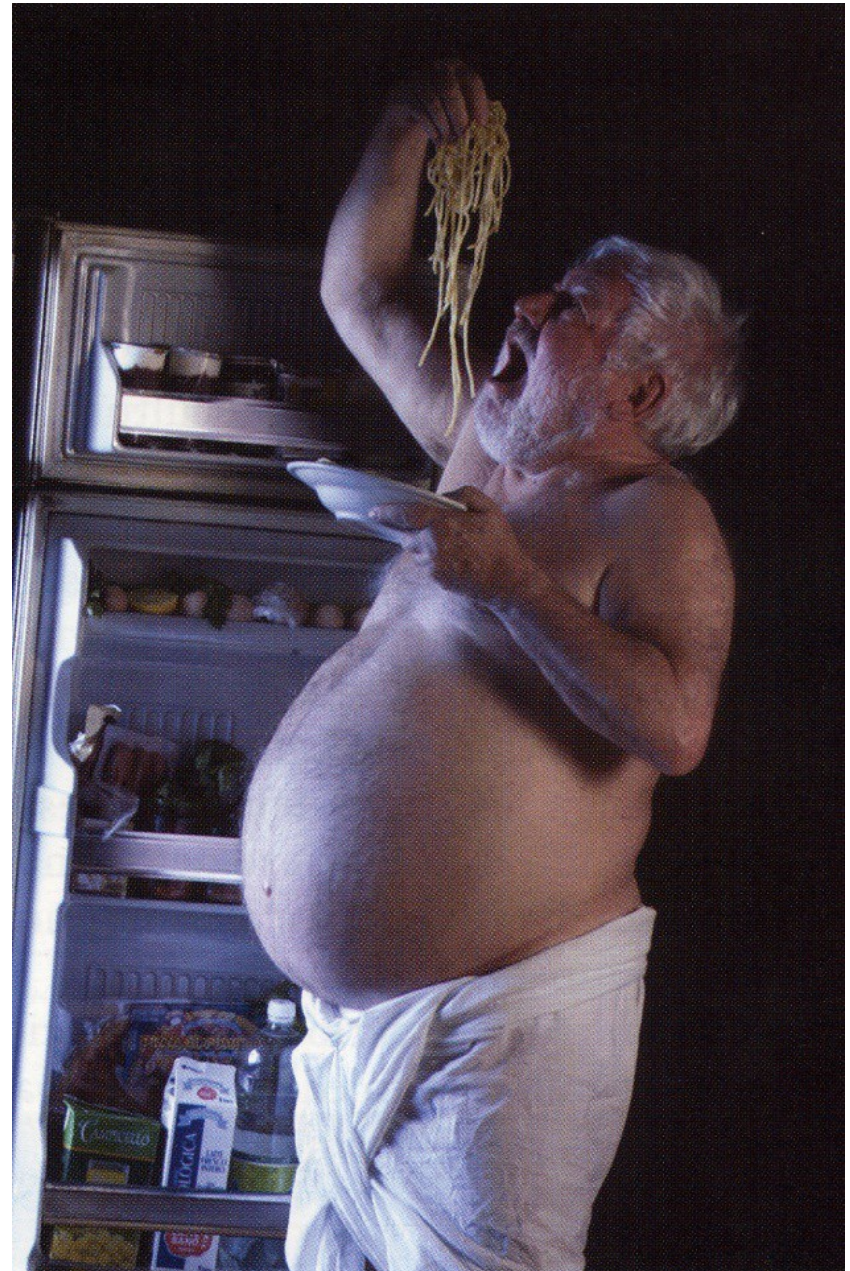
» *Dunn W, Angulo P, Sanderson S, et al. Utility of a new model to diagnose an alcohol basis for steatohepatitis. Gastroenterology 2006;131,4:1057-63*

# *Imaging*

- ***Two-dimensional sonography features include increased hepatic parenchymal echotexture and vascular blurring***
  - Sensibilità > 90%
  - Specificità (*positive predictive value = 60%*)

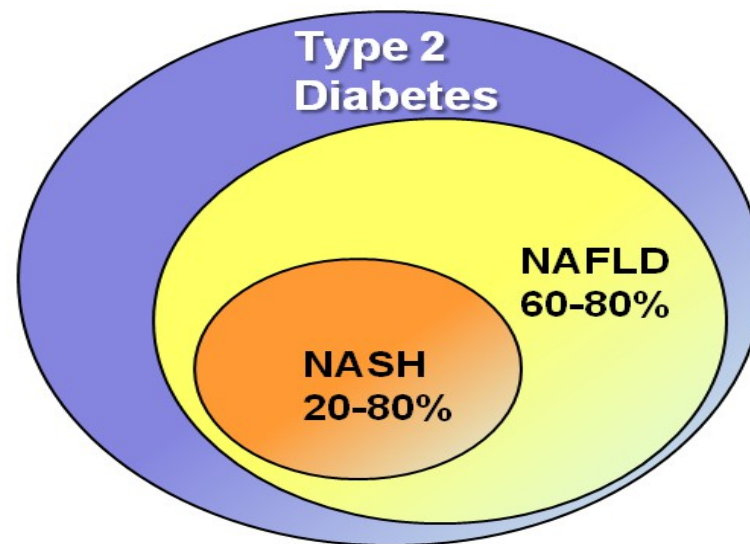
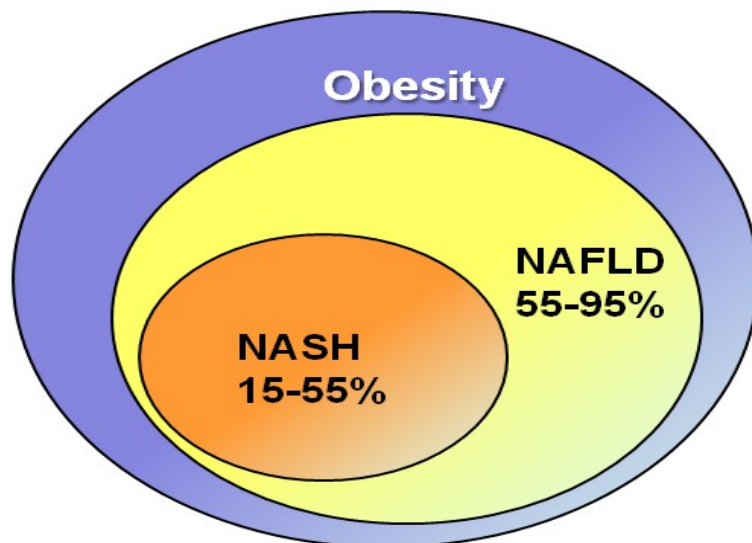
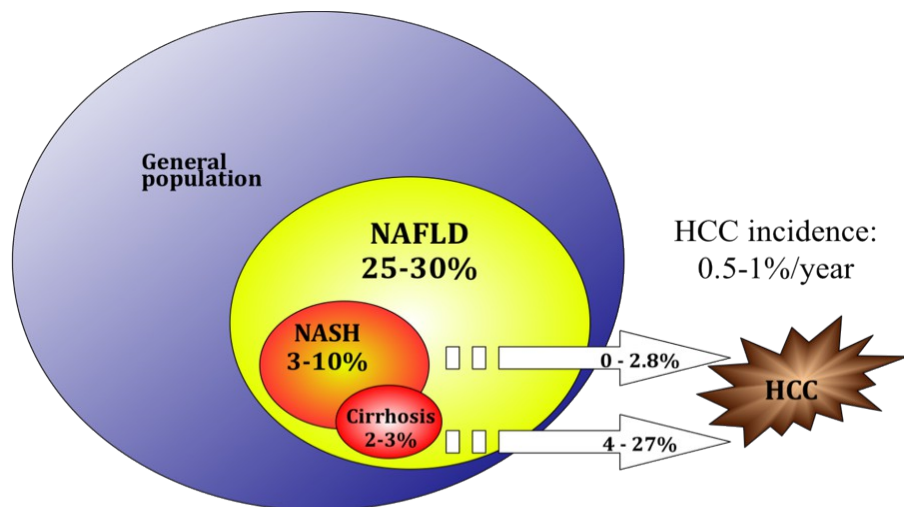
» *Saadeh S, et al. Gastroenterology 2002;123:745-50*

- Nella maggior parte dei pazienti la **NAFLD/NASH** è associata con altri fattori di rischio metabolico come **obesità, diabete mellito e dislipidemia.**



# Prevalenza di NAFLD e NASH nei gruppi ad alto rischio

*Bhala et al Curr Pharma Des 2013*



# Chiara associazione fra NAFLD e *sindrome metabolica*

*Clark JM, et al. Am J Gastroenterol 2003;98:960-7*

- ***Sindrome metabolica***

- **Obesità**
- **Diabete**
- **Ipertrigliceridemia**
- **Iperensione**

- **Ruolo centrale svolto – in entrambi i casi – dalla resistenza alla insulina (98%)**

» *Sanyal AJ, et al. Gastroenterology 2001;120:1183-92*

# Insulina resistenza

- L'effetto diretto dell'alto livello di insulina è la riduzione della  $\beta$ -ossidazione mitocondriale degli acidi grassi, riconosciuto meccanismo di steatosi epatica.
- Il prodotto finale del metabolismo lipidico, che si accumula nell'epatocita, è il  
**trigliceride**

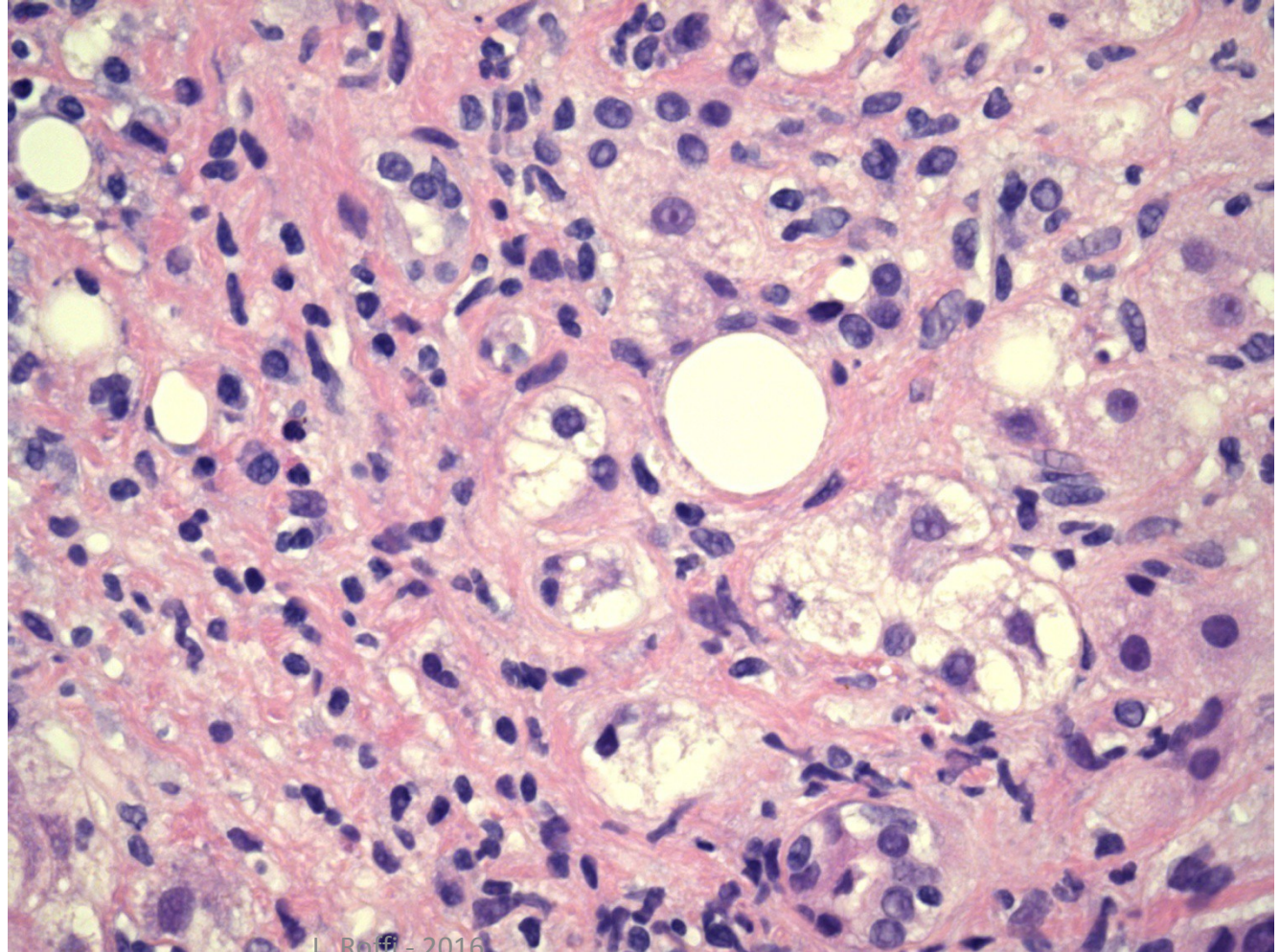


**La steatosi epatica si sviluppa ogni volta che la capacità del fegato di “esportare” i trigliceridi è superata**

**Correlazione diretta tra trigliceridi epatici e fibrosi**

# Conseguenze.....

- Apoptosi e necrosi cellulare



# Danno Mitocondriale

- I mitocondri sono centrali per la “respirazione” cellulare
- Una alterata attività mitocondriale favorisce la progressione da steatosi a steatoepatite.  
» *Fromenty B et al. Diabetes Metab 2004;30:121-38.*
- La disfunzione mitocondriale è caratterizzata dalla permeabilità della membrana esterna.  
» *Bouchier-Hayes L, et al. J Clin Invest 2005;115:2640-7*
- La permeabilità della membrana esterna comporta il passaggio di proteine dallo spazio mitocondriale intra-membrane al *cytosol*.

# Danno mitocondriale (II)

- **Attivazione di enzimi proteolitici (caspasi) nel *cytosol***
- **Distruzione della catena respiratoria mitocondriale**
- **Produzione di “radicali liberi”**
- **Perdita dell’integrità strutturale del mitocondrio**

» *Ricci JE, et al. Cell 2004;117:773-86*

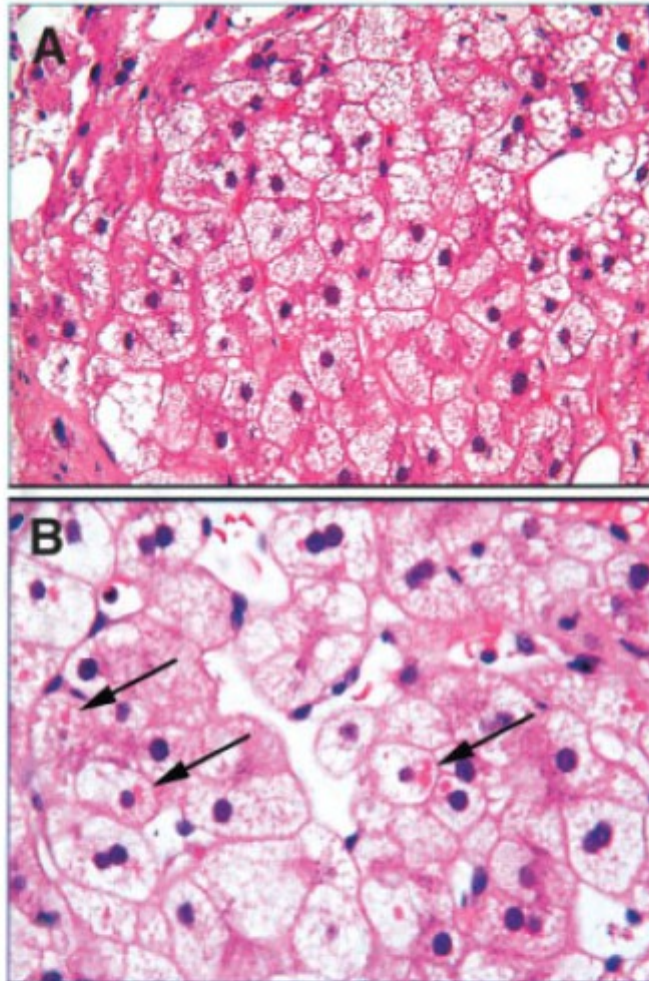


Fig. 2. Microvesicular steatosis and megamitochondria. (A) Contiguous patch of microvesicular steatosis from case of steatohepatitis. This case would be scored positively for this feature. (B) Photomicrograph of cells with easily identified megamitochondria (arrows). This case would be scored positively for this feature, although it is not necessary to see so many positive cells in a single field. (All photomicrographs: Hematoxylin and eosin; original magnification  $\times 400$ ).

# Alterazione metabolismo delle citochine

- ***It is a major feature of both alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis***

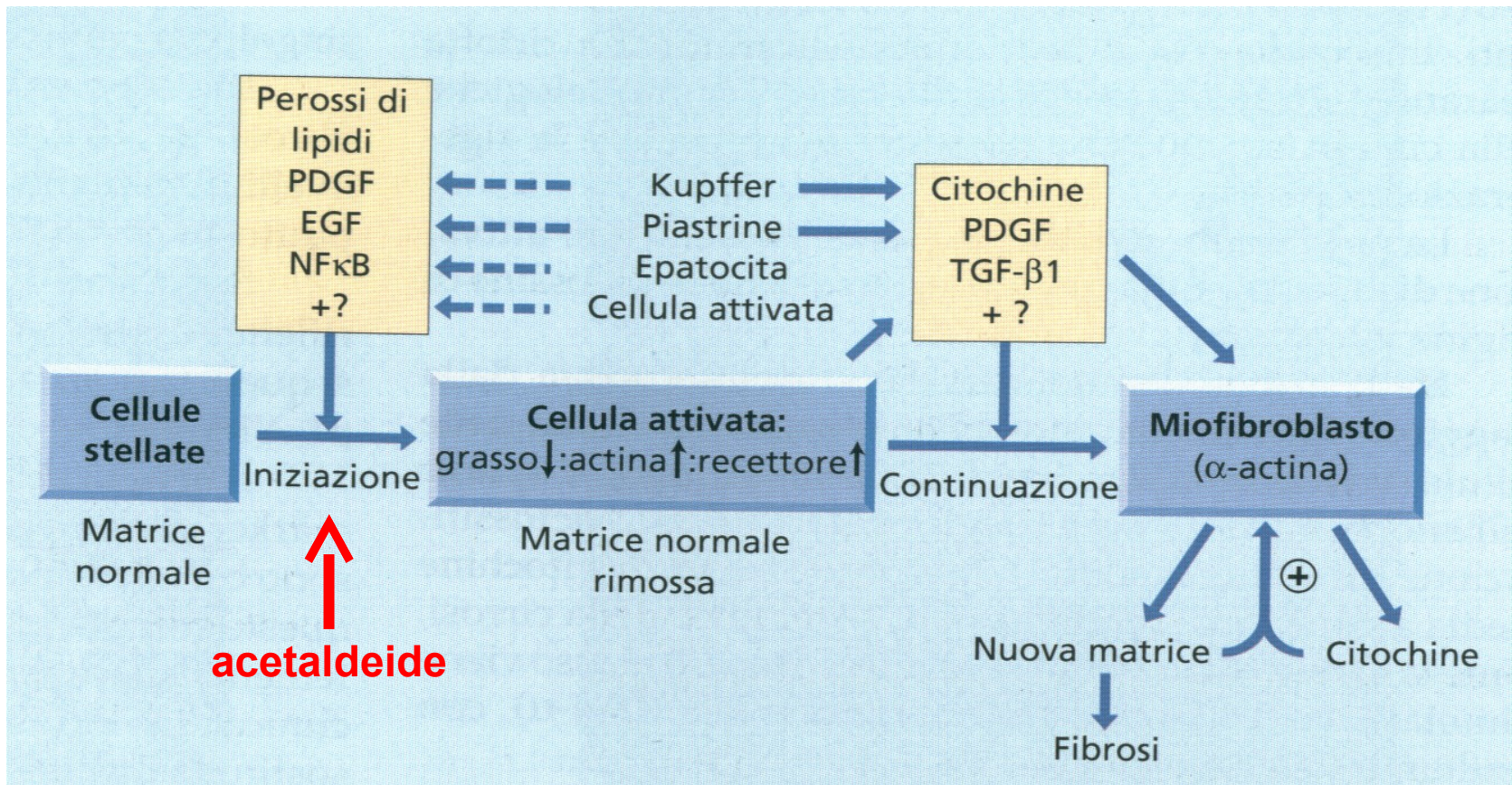
» *Tilg H, et al. N Engl J Med 2000;343:1467-76*

- **Pazienti obesi con *NASH* hanno:**
  - **TNF- $\alpha$  aumentato**
  - **Citochine infiammatorie (es. interleuchina-8) aumentate**

» *Kugelmas M, et al. Hepatology 2003;38:413-9*

- I più potenti induttori della produzione di matrice fibrosa da parte delle cellule stellate sono soprattutto alcuni prodotti della **perossidazione lipidica** (TGF- $\beta$ 1, IL1 $\beta$ , TNF) e **l'acetaldeide** (ciclo metabolico dell'alcool)

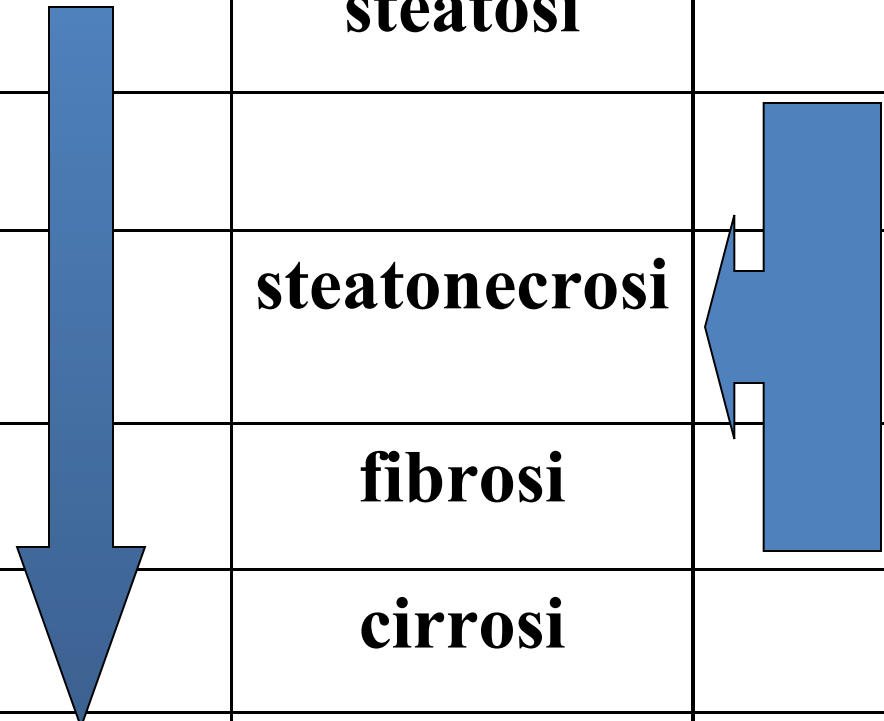
# Le *cellule stellate* vengono attivate da fattori rilasciati da cellule adiacenti danneggiate (effetto paracrino)





# STORIA NATURALE

<b>Età (anni)</b>					
<b>20</b>		<b>steatosi</b>			
<b>30</b>				<i>Stress ossidativi</i>	
<b>40</b>		<b>steatonecrosi</b>		<i>Perossidazione lipidica</i>	
<b>50</b>		<b>fibrosi</b>		<i>Diabete tipo II</i>	
<b>60</b>		<b>cirrosi</b>			



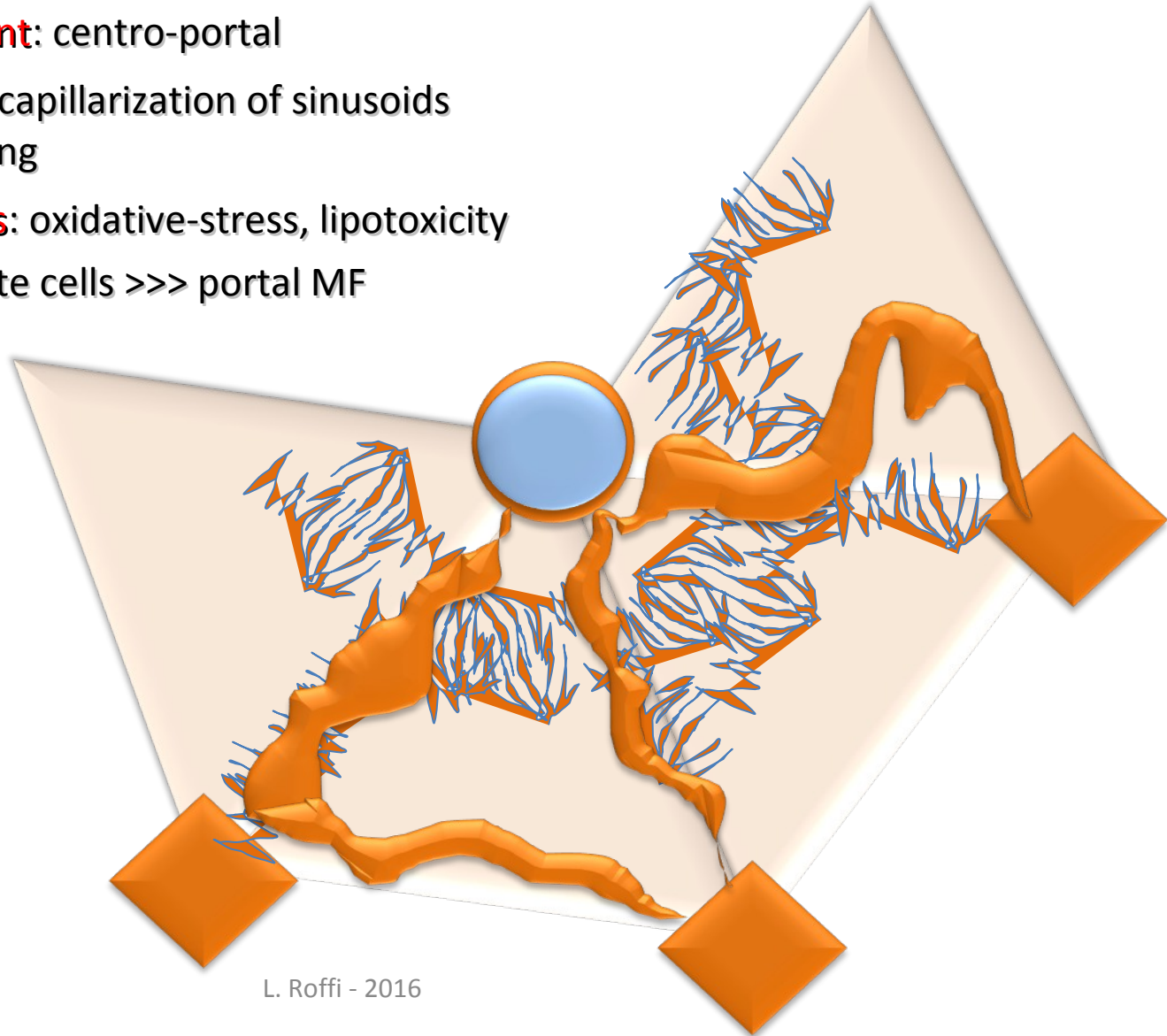
# Pericellular Fibrosis and Capillarization of Sinusoids (e.g. ASH/NASH)

**Pattern of Development:** centro-portal

**Key Events:** extensive capillarization of sinusoids precedes septal bridging

**Prevalent Mechanisms:** oxidative-stress, lipotoxicity

**Fibrogenic cells:** stellate cells >>> portal MF





Contents lists available at ScienceDirect

Progress in Lipid Research

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/plipres](http://www.elsevier.com/locate/plipres)

## Review

## Recent insights into the molecular pathophysiology of lipid droplet formation in hepatocytes



Nishika Sahini, Jürgen Borlak\*

Centre for Pharmacology and Toxicology, Hannover Medical School, 30625 Hannover, Germany

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 18 September 2013

Received in revised form 17 February 2014

Accepted 21 February 2014

Available online 6 March 2014

## Keywords:

Hepatocyte

Lipid droplets

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)

## ABSTRACT

Triacylglycerols are a major energy reserve of the body and are normally stored in adipose tissue as lipid droplets (LDs). The liver, however, stores energy as glycogen and digested triglycerides in the form of fatty acids. In stressed condition such as obesity, imbalanced nutrition and drug induced liver injury hepatocytes accumulate excess lipids in the form of LDs whose prolonged storage leads to disease conditions most notably non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Fatty liver disease has become a major health burden with more than 90% of obese, nearly 70% of overweight and about 25% of normal weight patients being affected. Notably, research in recent years has shown LD as highly dynamic organelles for maintaining lipid homeostasis through fat storage, protein sorting and other molecular events studied in adipocytes and other cells of living organisms. This review focuses on the molecular events of LD forma-

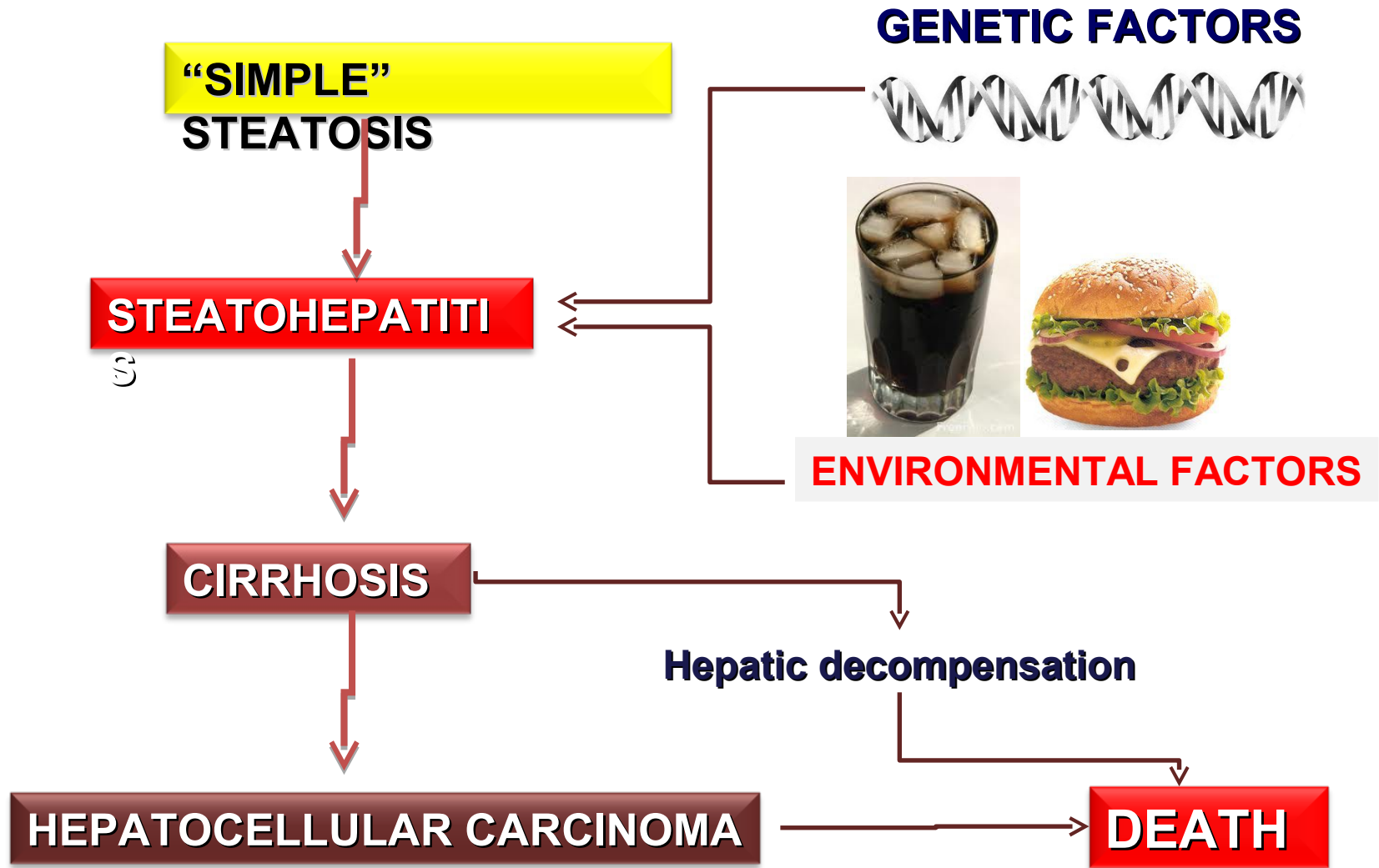
- Recentemente ampi studi sul genoma umano, valutando numerosi polimorfismi di singoli nucleotidi (SNPs) hanno evidenziato che nei pazienti con epatopatia steatosica uno SNP è fortemente correlato con la maggiore severità ed evolutività della malattia.
- Lo SNP più significativo nel condizionare la comparsa, la gravità e l'evolutività della steatosi epatica è localizzato nel cromosoma 22 a livello del gene PNPLA3 (*Adiponutrina/Patatin-Like Phospholipase-3*).

**Table 1**

A summary of recently reported genetic studies in hepatic steatosis.

Gene	Species	Type of study	Treatment	Phenotype	Molecular effects
<i>CPT 1<math>\alpha</math></i>	Mice	Transgenic over expression	HFD, adenovirus	Obese/diabetic	Low oxidative stress; improved FA oxidation, insulin signalling, inflammation
<i>ACLY</i>	Mice	Loss of activity (siRNA)	Adenovirus	Diabetic with leptin deficiency	Improved insulin sensitivity; reduces steatosis and obesity
<i>Elovl2/3</i>	Mice	Transgenic over expression	pCXN2 mammalian vector		Reduced lipid accumulation
<i>Elovl5/6</i>	<i>In vitro</i>	Knock down using siRNA	High glucose		High SREBP activity and steatosis
<i>CD36</i>	Mice	Knock out of CD36 with AHR effect	AHR agonist	Steatosis	Reduced TG levels, inhibition of steatosis
<i>FABP</i>	Mice	Knock out	HFD/starvation		Exacerbates weight gain, reduces FA oxidation
<i>FATP2</i>	Mice	Knock down (adenovirus shRNA)	HFD		Improved insulin sensitivity, reduces hepatic steatosis
<i>FATP5</i>	Mice	Knock out	HFD		Reduced FA uptake
<i>Caveolin1</i>	Rats	Caveolin1 expression	CHD	Steatosis	Association with abnormal LD biogenesis
<i>LXR<math>\alpha</math></i>	Mice	Knock out	HFD	Artherosclerosis, obesity, diabetes (mild)	Low lipid uptake, high insulin resistance
<i>LRH1</i>	Mice	Knock out (conditional)	High glucose	Floxed condition	Together with other genes alters cellular activity
<i>FXR</i>	Mice	Increased FXR expression	Synthetic FXR agonist	Obese	Reduced glucose, FFA, insulin resistance and steatosis
<i>PPAR<math>\alpha</math></i>	Mice	Agonist	HFD	Obese/diabetic	Improved insulin sensitivity, reduces NASH
<i>PPAR<math>\gamma</math></i>	Mice	Knock out	HFD	Obese	Low lipogenesis and hepatic steatosis
<i>C/EBP<math>\beta</math></i>	Mice	Knock out	MCD	Diabetic	Reduced ER stress, inflammation and lipid accumulation
<i>HNF4<math>\alpha</math></i>	Mice	Reduced expression in hyperinsulinemia	Streptozotocin	Diabetic (type 1 and 2)	Increased SREBP and insulin resistance
<i>VDR</i>	Mice	Knock out			Increased inflammation, steatotic grade
<i>TR</i>	Mice, rat	Increased TR expression	Agonist treatment	Obese/diabetic	Reduced LDL cholesterol, FFA and steatosis
<i>S6K</i>	Transgenic rat	SREBP over expression	High carbohydrate, fat free diet		S6K supports insulin mediated SREBP1c processing
<i>SREBP1c, AKT2</i>	Mice	LTSC1 knock out	Rapamycin		Lowered steatosis
<i>ChREBP</i>	Mice	Over expression	HFD	Obese	Improves insulin signalling, increased lipogenesis, steatosis
<i>Perilipin2</i>	Mice	Inhibition by ASO	HFD	Obese	Reduced lipid load, Improves insulin sensitivity, reduces steatosis
<i>Perilipin3</i>	Mice	Inhibition by ASO	HFD		Improved insulin signalling and reduced steatosis
<i>CIDEA</i>	Mice	Over expression		Obese, type 2 diabetes	Reduced $\beta$ oxidation, high TG and larger LD formation
<i>VIM</i>	Mice	Reduced expression in adipocytes	HFD	Obese	Disturbed adipocyte regulation
<i>VLDL</i>	Mice	Increased expression	HFD	Obese	High lipid load, steatosis
<i>NF-<math>\kappa</math>B</i>	Mice	Knock out	MCD		Increased NASH condition
<i>SOCS1/3</i>	Mice	Knock out	HFD	Diabetic	Increased insulin sensitivity but increased steatosis
<i>CCR2 and TLR</i>	Mice	Knock out	CHD	Obese	Reduced inflammation insulin resistance, steatosis
<i>MCPI, TNF<math>\alpha</math></i>	Mice	Knock down with siRNA	MCD	Obese	Reduced inflammation and steatosis
<i>ROCK</i>	Mice	Knock out		Obese	Reduced MCPI, PAI1 and inflammation
<i>ATGL</i>	Mice	Knock down with shRNA	HFD	Obese	Increased TG levels and glucose tolerance
<i>PEMT</i>	Mice	Knock out	Various diets		Phosphocholine deficiency and hepatic steatosis
<i>MTP</i>	Mice	Steatotic drug induced inhibition	Normal diet		Inhibition of MTP activity in hepatic steatosis

# From "Simple Steatosis" to HCC



# FRUTTOSIO & NAFLD

- Fruttosio metabolizzato **solo** nel fegato. Un suo eccesso causa insulino-resistenza
- Fruttosio reagisce con proteine ed acidi grassi polinsaturi generando AGEs (*advanced glycation end-products*) che potenziano il danno ossidativo
- Cronica esposizione porta a
  - dislipidemia,
  - resistenza alla leptina (ormone che regola il senso di sazietà),
  - obesità
- Favorisce la selezione di batteri potenzialmente patogeni intestinali.
- Le cellule tumorali prediligono il fruttosio come fonte energetica

- **Consumo di fruttosio associato a severità della fibrosi**

» *Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, et al. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with NAFLD. Hepatology 2010;51,6:1961-71*



# **Le cose che rendono piacevole la vita**

**Sono illegali**

**Sono immorali**

**oppure**

**Fanno ingrassare**



# STORIA NATURALE

- L'evoluzione da NAFLD a NASH, a Fibrosi, a cirrosi e infine ad HCC, non è obbligatorio.
- E' lo **stress ossidativo** che gioca un ruolo chiave (*pivotal role*) nella progressione della malattia.

- *Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. HEPATOLOGY 2010;52:774-788.*
- *Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2010;363:1341-1350.*
- *G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. Annals of Medicine 2011;43(8):617-49.*

# STORIA NATURALE (II)

- **Studio *Mayo Clinic***
- **Biopsia epatica eseguita in 144 pazienti con NASH**
- **Ampio spettro di lesioni dalla semplice STEATOSI alla CIRROSI severa**
- **L'età anagrafica è il più importante fattore predittivo di fibrosi ( $p < 0.001$ )**
- **Nessun paziente non obeso, non diabetico, di età < a 45 anni aveva fibrosi**

» *Angulo P. Hepatology 1999;30:1356-62*

# STORIA NATURALE (III)

- Studio del “*Gruppo Parigi*”
- Biopsia epatica eseguita in 93 obesi
- La fibrosi correla con l’età (> 50 anni), il peso corporeo (BMI) ed il livello di ALT

» *Ratziu V. Gastroenterology 2000;118:1117-23*

# STORIA NATURALE (IV)

- ***Cleveland study*** (studio longitudinale)
- **132 pazienti con NASH**
  - **44 con NIDDM**
    - Cirrosi nel 25% dei pazienti
  - **88 senza NIDDM**
    - Cirrosi nel 10% dei pazienti

» *Matteoni CA. Gastroenterology 1999;116:1413-9*

# STORIA NATURALE (V)

- ***Newcastle study***
  - 40 pazienti con NASH (età media: 40 anni)
  - Biopsia epatica basale
  - Follow-up di 11 anni
  - Escluso potus e diabete
- **NESSUNA EVOLUZIONE**
  - » *Teli MR. Hepatology 1995;22:1714-9*

# NAFLD & mortalità

- **Pazienti con NAFLD hanno una mortalità complessiva aumentata rispetto alla popolazione di controllo**
- **Ma .... patologie cardiovascolari principali cause di morte**
- **Aumento della mortalità per cause epatiche solo in presenza di NASH**

# La NASH sembra essere il più comune precursore, dopo la scoperta dell'HCV, della CIRROSI CRIPTOGENETICA

Il 70% dei pazienti con cirrosi criptogenetica (età > 60 anni) ha anamnesi positiva per almeno una delle seguenti condizioni:  
**obesità, NIDDM, dislipidemia**

*Caldwell SH. Hepatology 1999;29:664-9*

*Poonawalla A. Gastroenterology 2000;118:A975*

*Browning JD, et al. Am J Gastroenterol.2004;99:292-8.*

Hindawi Publishing Corporation  
BioMed Research International  
Volume 2014, Article ID 106247, 6 pages  
<http://dx.doi.org/10.1155/2014/106247>

*Review Article*

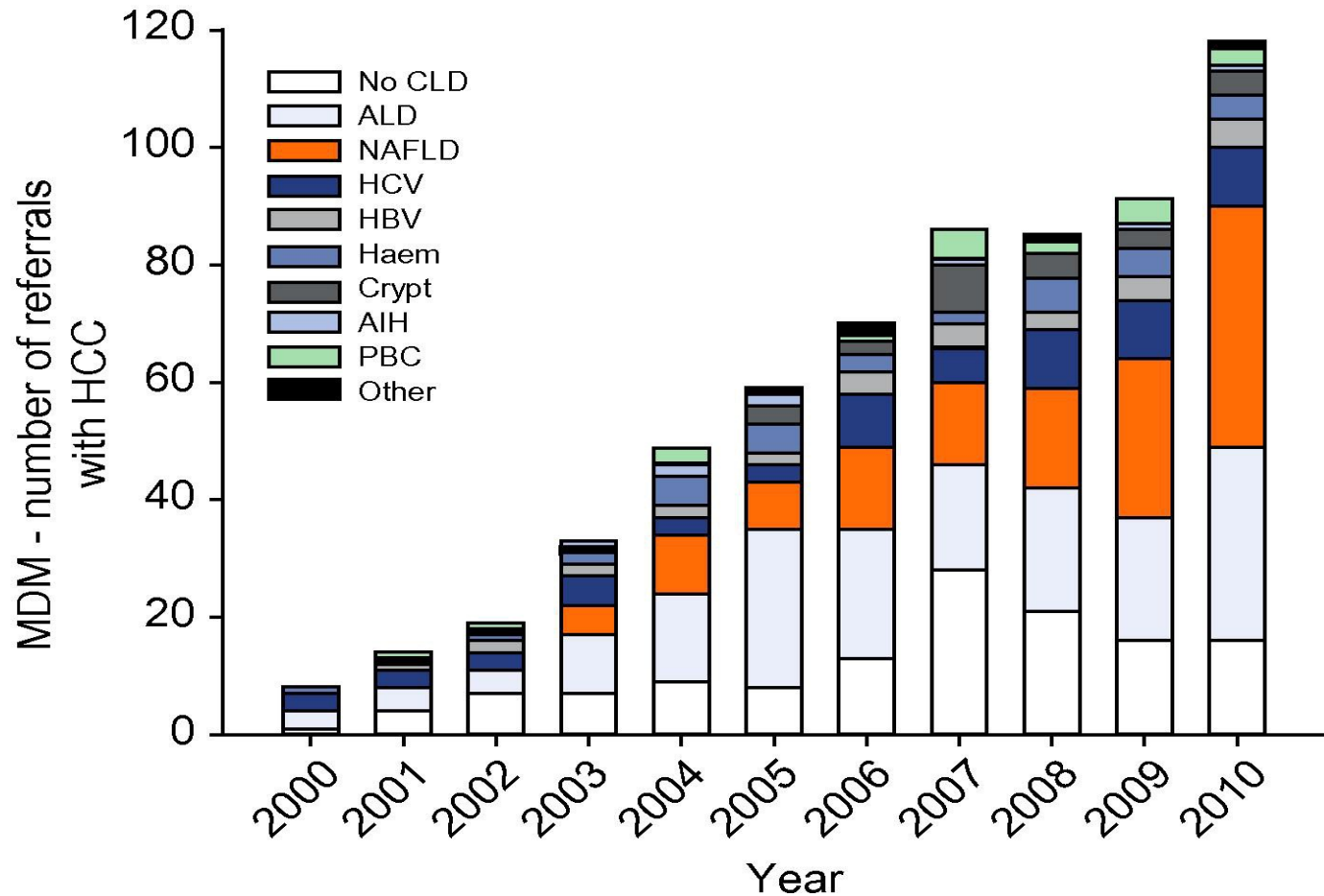
# **Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma**

**Luciana Kikuchi, Cláudia P. Oliveira, and Flair J. Carrilho**

*São Paulo Clínicas Liver Cancer Group, Hospital das Clínicas, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo,  
Department of Gastroenterology, University of São Paulo School of Medicine, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar No. 255,  
Instituto Central No. 9159, 05403-000 Sao Paulo, SP, Brazil*



# NAFLD è la più comune causa di HCC nel North East UK



Dyson et al J Hepatology 2013

- **Ma questo rischio è sostanzialmente circoscritto a quei pazienti con cirrosi o fibrosi avanzata.**

- » *Bugianesi E, Leone N, Vanni E, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2002;123:134-40.*
- » *Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, et al. The incidence and risk factor of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. HEPATOLOGY 2010;51:1972-1978.*
- » *Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, et al. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:428-433.*

- **Recente studio internazionale**
  - **247 NAFLD con fibrosi avanzata o cirrosi (follow up: 85.6 +/- 54.5 mesi)**
  - **Sopravvivenza a 10 anni 81,5%**
  - **Nessuna differenza con pazienti con cirrosi HCV +**
    - » *Yatsuji S, Hashimoto E, Tobar M, et al. Clinical features and outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C. J Gastroenterol Hepatol 2009;24:248-254.*
  - **Ma rischio di HCC significativamente minore**
    - » *Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. HEPATOLOGY 2006;42:132-138.*

Giotto (1267 – 1337)  
**Nozze di Cana (1305 – 7)**, particolare  
*Padova, Cappella degli Scrovegni*



**GRAZIE**  
**per la vostra attenzione**