

STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA: ASPETTI METABOLICI

Felice Paleari

Specialista in Endocrinologia
CAM Centro Analisi Monza

Monza, 15 giugno 2016



Diabetologia

introduzione (1)

Diabetologia (2016) 59:1145–1147

DOI 10.1007/s00125-016-3930-7



COMMENTARY

EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: disease mongering or call to action?

Elisabetta Bugianesi¹

introduzione (2)

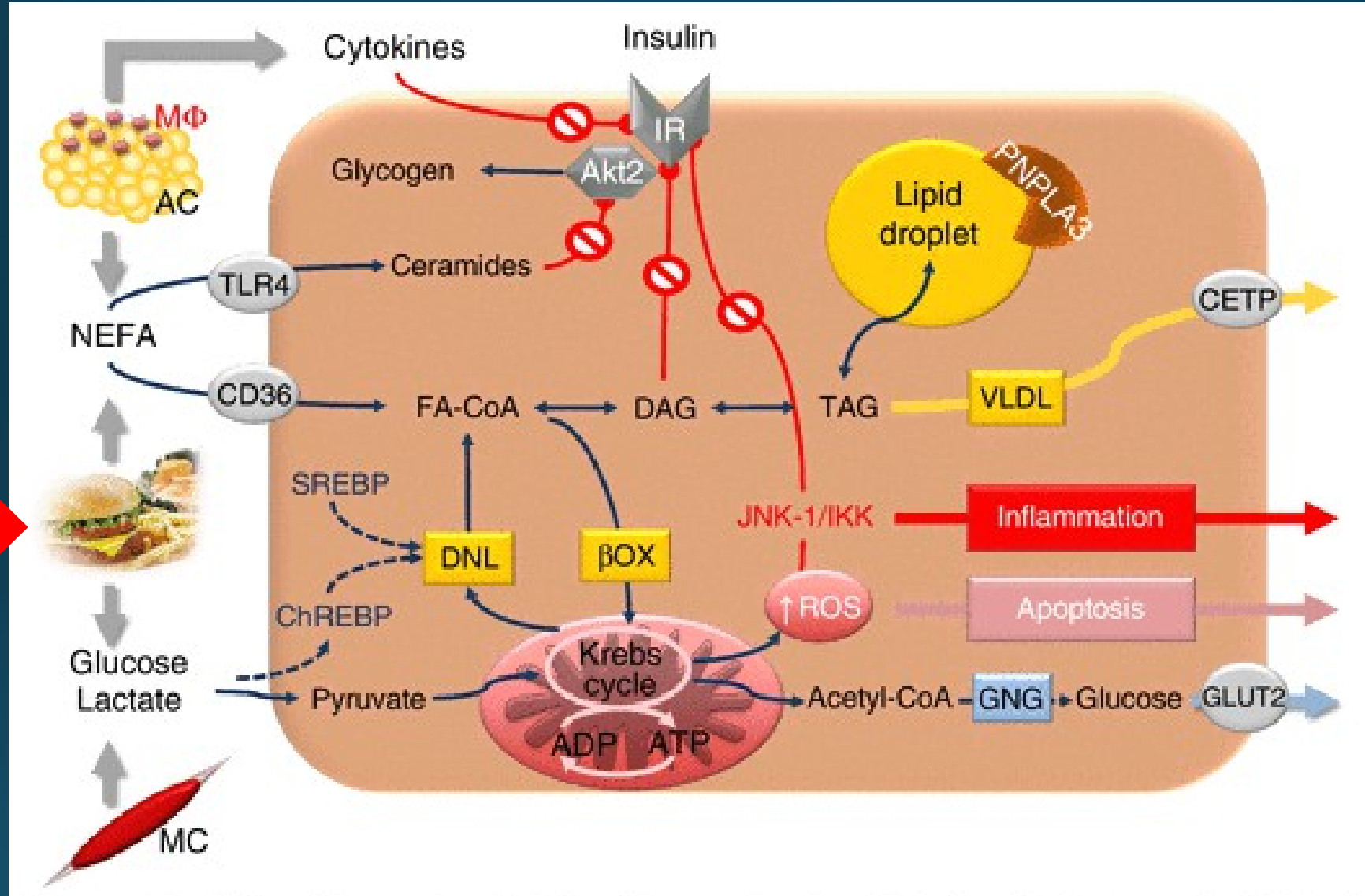
L'aumentata prevalenza di obesità e di sindrome metabolica conseguente ai cambiamenti qualitativi e quantitativi delle abitudini alimentari ed alla sedentarietà ha contribuito in modo significativo alla diffusione della steatosi epatica (NAFLD).

NAFLD è presente fino al 30% della popolazione generale e fino al 75% dei diabetici di tipo 2.

NAFLD è strettamente legata a un profilo metabolico caratterizzato da insulino-resistenza e quindi a obesità e sindrome metabolica.

NAFLD non può essere considerata una «condizione benigna di accompagnamento del diabete», ma una complicanza (danno d'organo) della malattia diabetica.

Cellular mechanisms linking diabetes and metabolic liver diseases



Diabetologia, 2016; 59:1095-1097

felice paleari-2016

NAFLD e diabete mellito 2:

- NAFLD presenta sempre uno stato di insulino-resistenza
- NAFLD aumenta da 2 a 4 volte il rischio di sviluppare DM2
- DM raddoppia il rischio di epatopatie severe rispetto alla popolazione generale
- DM2 aumenta il rischio di progressione della NAFLD verso HCC di 2-4 volte
- DM2 nei pazienti con NAFLD determina un aumento di circa 2-4 volte del rischio di mortalità totale e un incremento di oltre 20 volte del rischio di morte per cause epatiche.

NAFLD e rischio di complicanze croniche nel diabete: malattia cardiovascolare

- NAFLD si associa a aumentata prevalenza e incidenza di malattia CV sia nella popolazione non diabetica, che in quella diabetica.
- Nei soggetti con DM2 + NAFLD aumenta, indipendentemente dalla coesistenza di FR, delle condizioni metaboliche e della durata di malattia, la prevalenza di:
 - malattia CV preclinica (disfunzione endoteliale, incremento spessore medio-intimale carotideo, disfunzione diastolica ventricolare);
 - malattia CV clinicamente manifesta (coronarica, cerebrale, periferica);
 - mortalità CV.

NAFLD e rischio di complicanze croniche nel diabete: malattia renale cronica

- NAFLD si associa ad aumentata prevalenza e incidenza di malattia renale cronica sia nella popolazione non diabetica, che in quella affetta da diabete.
- NAFLD aumenta da 4 a 6 volte la prevalenza di microalbuminuria in diabetici neo-diagnosticati
- NAFLD raddoppia la prevalenza di malattia renale cronica (VFG<60ml/min e/o macroalbuminuria) sia in popolazioni di diabetici tipo 1, che tipo 2
- NAFLD nel contempo aumenta la prevalenza di retinopatia proliferativa e/o laser-trattata.

Possibili meccanismi attraverso cui la NAFLD/NASH può contribuire allo sviluppo e alla progressione delle complicanze cardiovascolari e renali nel diabete:

- 1.** Aumentato rilascio da parte del fegato di diversi mediatori pro-infiammatori (proteina C reattiva, interleuchina-6, tumor necrosis factor- α e altre proteine di fase acuta) e di fattori pro-coagulanti (inibitore dell'attivatore del plasminogeno [PAI-1], fibrinogeno, fattore VII, fattore VIII e altri fattori della coagulazione).
- 2.** Aggravamento del grado di resistenza insulinica epatica e sistemica.
- 3.** Sviluppo della dislipidemia aterogena (aumentata produzione di particelle VLDL ricche di trigliceridi) e iperlipemia postprandiale.

EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease

European Association for the Study of the Liver (EASL) · European Association for the Study of Diabetes (EASD) · European Association for the Study of Obesity (EASO)

Recommendations

- Patients with IR and/or metabolic risk factors (i.e. obesity or metabolic syndrome [MetS]) should undergo diagnostic procedures for the diagnosis of NAFLD, which relies on the demonstration of excessive liver fat (A1)
- Individuals with steatosis should be screened for secondary causes of NAFLD, including a careful assessment of alcohol intake. The interaction between moderate amounts of alcohol and metabolic factors in fatty liver should always be considered (A1)
- Other chronic liver diseases that may coexist with NAFLD should be identified as this might result in more severe liver injury (B1)

Recommendations

- All individuals with steatosis should be screened for features of MetS, independent of liver enzymes. All individuals with persistently abnormal liver enzymes should be screened for NAFLD, because NAFLD is the main reason for unexpectedly elevated liver enzymes (A1)
- In subjects with obesity or MetS, screening for NAFLD by liver enzymes and/or ultrasound should be part of routine work-up. In high-risk individuals (age >50 years, T2D, MetS) case finding of advanced disease (i.e. NASH with fibrosis) is advisable (A2)

EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease

European Association for the Study of the Liver (EASL) · European Association for the Study of Diabetes (EASD) · European Association for the Study of Obesity (EASO)

Recommendations

- In persons with NAFLD, screening for diabetes is mandatory, by fasting or random blood glucose or HbA_{1c} (A1) and, if available, by the standardised 75 g OGTT in high-risk groups (B1)
- In patients with T2DM, the presence of NAFLD should be looked for irrespective of liver enzyme levels, since T2DM patients are at high risk of disease progression (A2)

Recommendations

- HOMA-IR provides a surrogate estimate of IR in persons without diabetes and can therefore be recommended provided proper reference values have been established (A1)
- HOMA-IR is of limited use for NAFLD diagnosis in patients with metabolic risk factors. It could confirm altered insulin sensitivity, thereby favouring a diagnosis of IR-associated NAFLD in cases of diagnostic uncertainty (e.g. US-defined steatosis with normal body weight) (B2)
- During follow-up, HOMA-IR might help identify patients at risk of NASH or fibrosis progression in selected cases. Improvement of HOMA-IR during weight loss may indicate metabolic improvement that could be beneficial for NAFLD (C2)

terapia del DM2 e NAFLD-NASH (1)

- L'obiettivo principale del trattamento è il ripristino della sensibilità insulinica dato il ruolo centrale dell'insulin-resistenza del tessuto adiposo e della "lipotossicità" nella patogenesi della NASH.
- Inoltre, si deve attuare un controllo rigoroso di tutti i fattori di rischio cardio-vascolare e metabolico presenti.
- Il caposaldo del trattamento è la modifica dello stile di vita: alimentazione sana, attività fisica, calo di peso (7-10%).
- Non esistono farmaci specifici ma alcuni farmaci d'uso corrente nella popolazione diabetica (insulino-sensibilizzanti, incretine, sartani, statine) possono avere un effetto positivo nell'evoluzione delle epatopatie.
- Al contrario, i farmaci che aumentando la secrezione insulinica, e quindi l'insulinemia, possono avere un effetto più sfavorevole (sulfoniluree) e la stessa terapia insulinica a dosaggio elevato.

terapia del DM2 e NAFLD-NASH (2)

Farmaci insulino-sensibilizzanti:

- Metformina: gli studi più recenti sembrano contestare una sua efficacia diretta attribuendola invece al calo ponderale
- Pioglitazone: farmaco d'elezione in grado di intervenire sulla sensibilità insulinica, sull'ossidazione degli acidi grassi a livello mitocondriale, riduce la lipolisi, aumenta di 2-3 volte l'adiponectina

Incretine:

- Inibitori DPPIV: dati contrastanti (sitagliptin, vildagliptin)
- Agonisti recettoriali GLP1: liraglutide efficacia legata al calo ponderale, riduzione glucotossicità, miglioramento sensibilità insulinica

SGLT2 inibitori:

- Riducono la fibrosi in studi su modelli animali
- Canagliflozin: la riduzione di transaminasi sembrerebbe conseguente al miglioramento glicometabolico ed al calo ponderale

terapia del DM2 e NAFLD-NASH (3)

Sartani sembrerebbero agire come antifibrotici, ma i risultati devono essere confermati.

Ipolipemizzanti (statine, ezetimibe, fibrati, omega3, niacina, colesvelam) vengono usati in modo esteso ed in sicurezza, ma mostrano effetti irrilevanti a livello epatico.

Vit E sembra efficace nel ridurre lo stress ossidativo intracellulare e mostra risultati inferiori solo a pioglitazone .

Pentossifillina (TNF- α agonista e inibitore fosfodiesterasi non selettivo) presenta modesti effetti su infiammazione lobulare e fibrosi.

Treatment of patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: current approaches and future directions

Kenneth Cusi^{1,2}

Diabetologia (2016) 59:1112–1120

Table 1 Pharmaceutical agents under development for the treatment of NASH

Therapeutic agent	Manufacturer	Target	Proposed mode of action
BMS986036	Bristol-Myers Squibb	Modulation of FGF21 metabolism	Improvement of hepatic lipid and glucose metabolism; anti-inflammatory
Cenicriviroc	Tobira Therapeutics	CCR2 and CCR5	Inhibition of CCR2- and CCR5-mediated monocyte/macrophage infiltration and inflammation
Elafibranor	Genfit	Modulation of hepatic PPAR α and PPAR δ pathways	Stimulation of NEFA oxidation; improvement of lipid and glucose metabolism; prevention of inflammation
Emricasan	Conatus Pharmaceuticals	Caspase pathways (pan-caspase inhibitor)	Inhibition of fibrosis by blocking caspase protease activation and apoptosis pathways
GR-MD-02	Galectin Therapeutics	Galectin-3 inhibitor	Prevention of inflammation and fibrosis
Obeticholic acid	Intercept Pharmaceuticals	FXR agonist	Regulation of hepatic glucose and lipid metabolism
Px-104	Phenex Pharmaceuticals/ Gilead Sciences	FXR agonist	Regulation of hepatic glucose and lipid metabolism
Simtuzumab	Gilead Sciences	LOXL2 enzyme activity	Inhibition of fibrosis by a LOXL2 monoclonal antibody

Agents are listed in alphabetical order

FXR, Farnesoid X receptor; LOXL2, Lysyl oxidase-like 2

Conclusioni

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è una patologia emergente e diffusa che riveste una particolare importanza nella popolazione di diabetici:

- ove ha una prevalenza elevata (fino al 75-80% nei diabetici di tipo 2).
- ove può avere più frequentemente una evoluzione negativa verso forme più severe di epatopatia fino alla HCC.
- ove peggiora la prognosi della malattia diabetica rappresentando un fattore di rischio per complicanze cardiovascolari e renali.

E' importante riconoscerla come «complicanza» della malattia diabetica per poterla trattare tempestivamente: ciò rappresenta una sfida importante per il sistema sanitario sia in termini economici che sociali.

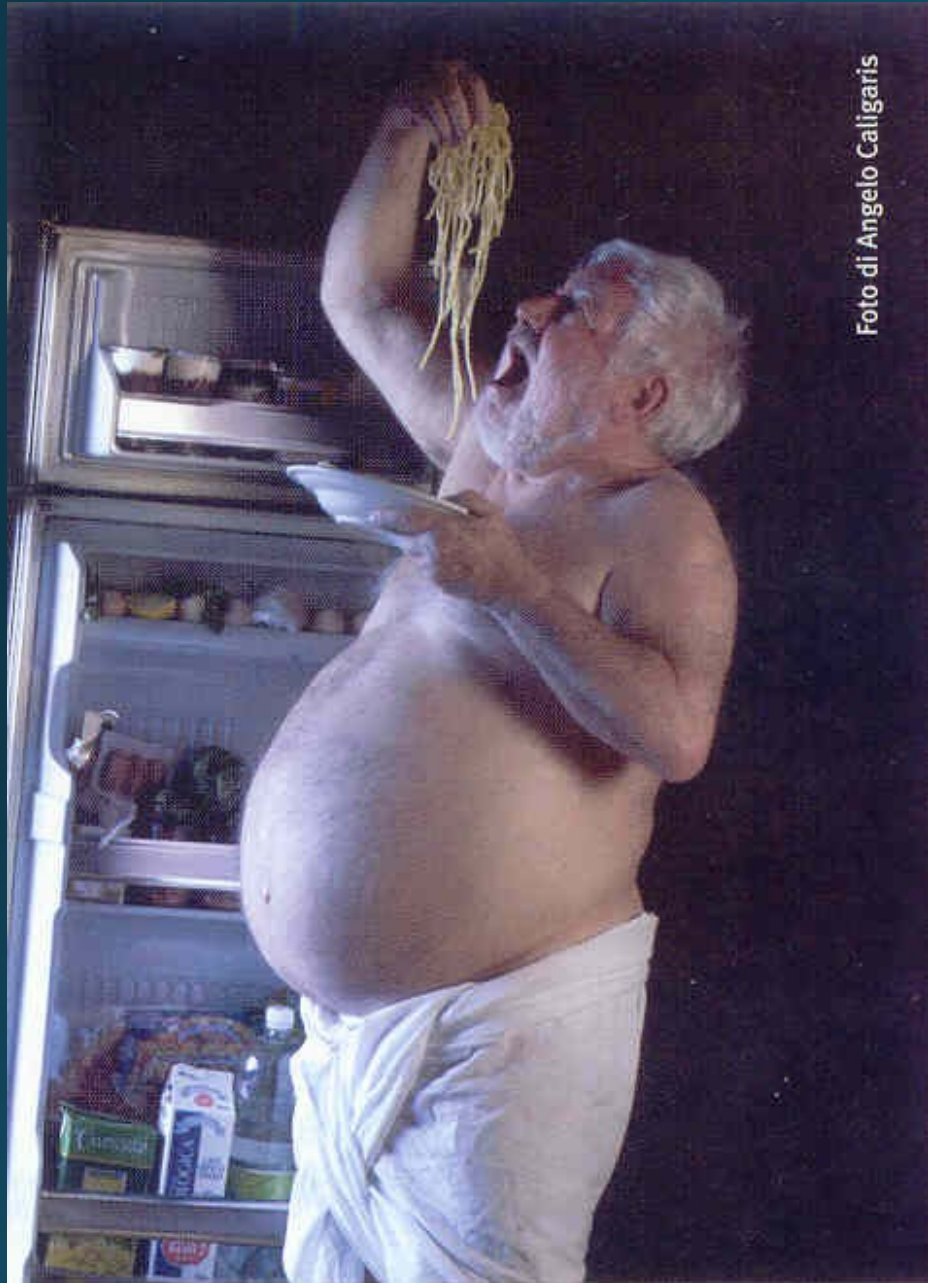


Foto di Angelo Caligaris

**...un esempio da
non seguire...**

grazie per l'attenzione !

ARCHIVIO DIAS

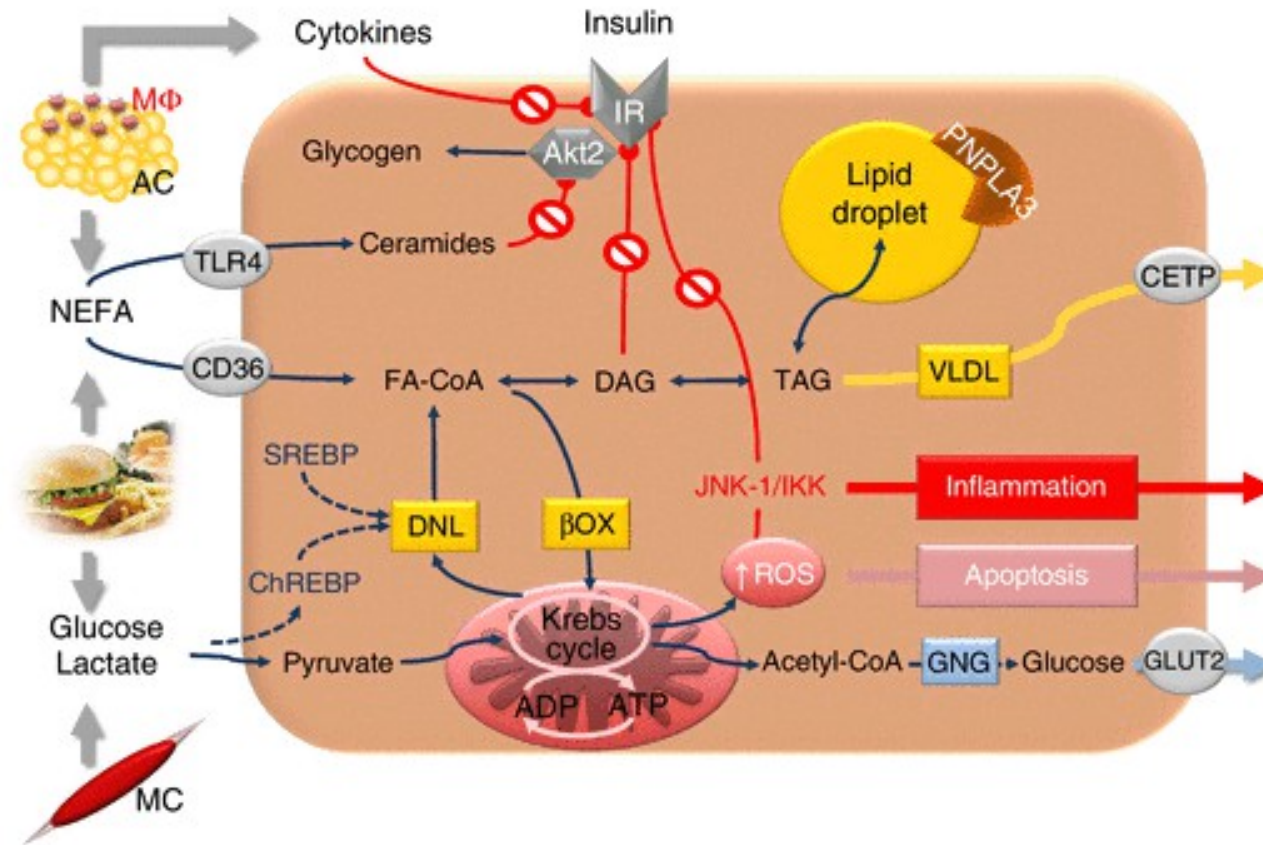


Fig. 1 Cellular mechanisms linking diabetes and metabolic liver diseases. High-energy diets increase the flux of NEFA and glucose to hepatocytes. Likewise, in obesity and insulin resistant states, the flux of NEFA, glucose and lactate is re-directed to the liver, and cytokines mainly originating from inflamed adipose tissue, infiltrated by macrophages (M Φ), enter the liver. Within the hepatocytes, fatty acyl-coenzyme A (FA-CoA), via diacylglycerol (DAG) or ceramides, inhibits insulin signalling at the level of the insulin receptor (IR) or Akt2 and thereby causes insulin resistance. Furthermore, the FA-CoA pool, as a precursor of triacylglycerol (TAG), is further enlarged by de novo lipogenesis (DNL), controlled by sterol- and carbohydrate-responsive enhancing binding proteins (SREBP and ChREBP), and decreased by β oxidation (β OX). TAG

can be released in the form of VLDL or stored in lipid droplets, where it undergoes turnover catalysed by hydrolases and acyltransferases such as patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3), which is involved in the development of NAFLD independently of insulin resistance. Enhanced mitochondrial activity can give rise to reactive oxygen species (ROS) and thereby generate oxidative stress with apoptosis and activate inflammatory pathways (c-Jun N-terminal kinase [JNK]/inhibitor of κ B kinase [IKK]). Finally, accumulation of acetyl-CoA serves as a precursor for gluconeogenesis (GNG) and thereby raises endogenous glucose production and causes hyperglycaemia. AC, adipocyte; CETP, cholesteryl ester transfer protein; MC, muscle cell; TLR4, Toll-like receptor 4

**EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines
for the management of non-alcoholic fatty liver disease**European Association for the Study of the Liver (EASL) · European Association for the
Study of Diabetes (EASD) · European Association for the Study of Obesity (EASO)

Diabetologia (2016) 59:1121–1140

Table 3 Protocol for a comprehensive evaluation of suspected NAFLD patients

Level	Item
Initial	<ol style="list-style-type: none">1. Alcohol intake: <20 g/day (women), <30 g/day (men)2. Personal and family history of diabetes, hypertension and CVD3. BMI, waist circumference, change in body weight4. Hepatitis B/Hepatitis C virus infection5. History of steatosis-associated drugs6. Liver enzymes (aspartate and alanine transaminases [γ-glutamyl-trans-peptidase])7. Fasting blood glucose, HbA_{1c}, OGTT, (fasting insulin [HOMA-IR])8. Complete blood count9. Serum total and HDL-cholesterol, triacylglycerol, uric acid10. US (if suspected for raised liver enzymes)
Extended ^a	<ol style="list-style-type: none">1. Ferritin and transferrin saturation2. Tests for coeliac and thyroid diseases, polycystic ovary syndrome3. Tests for rare liver diseases (Wilson, autoimmune disease, α1-antitrypsin deficiency)

^a According to a priori probability or clinical evaluation

EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease

European Association for the Study of the Liver (EASL) · European Association for the Study of Diabetes (EASD) · European Association for the Study of Obesity (EASO)

