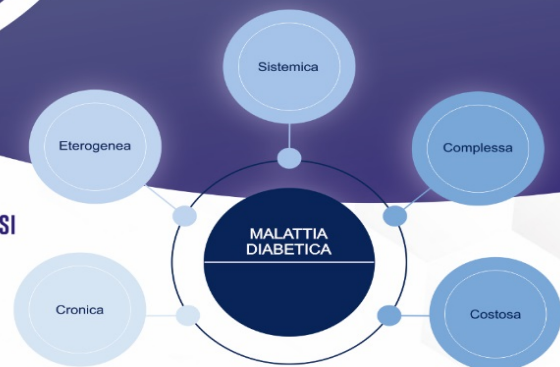




## CONGRESSO REGIONALE CALABRIA SID - AMD 2022



**PRESIDENTE**  
**DOTT. GIUSEPPE CERSOSIMO**

**RESPONSABILI SCIENTIFICI:**  
**DOTT. GIUSEPPE CERSOSIMO - DOTT. EUGENIO ALESSI**

**T-HOTEL LAMEZIA TERME**  
**25-26 NOVEMBRE 2022**



SEGRETERIA  
ORGANIZZATIVA



# Diabete e fegato

Dott. Luigi Muraca  
Direttore U.O.C. Medicina Interna  
Ospedale SPOKE Corigliano-Rossano

**CONGRESSO  
REGIONALE CALABRIA  
SID - AMD  
2022**



**SID**  
Società Italiana  
di Diabetologia



**T-HOTEL LAMEZIA TERME  
25-26 NOVEMBRE 2022**

**DICHIARAZIONE SUL CONFLITTO DI INTERESSI**

Nome

**LUIGI**

Cognome

**MURACA**

**dichiara che negli ultimi due anni:**

**X** non ha avuto rapporti anche di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario

È noto che il diabete è una patologia cronica  
che si associa a incremento della mortalità

tra le possibili cause di morte correlate al diabete,  
oltre alle note classiche  
complicanze macro e microvascolari,  
si riconosce anche l'epatopatia cronica.

I pazienti diabetici presentano, infatti,  
un maggior rischio di sviluppare  
patologie epatiche quali epatiti  
(soprattutto di tipo C),  
scompenso epatico ed epatocarcinoma

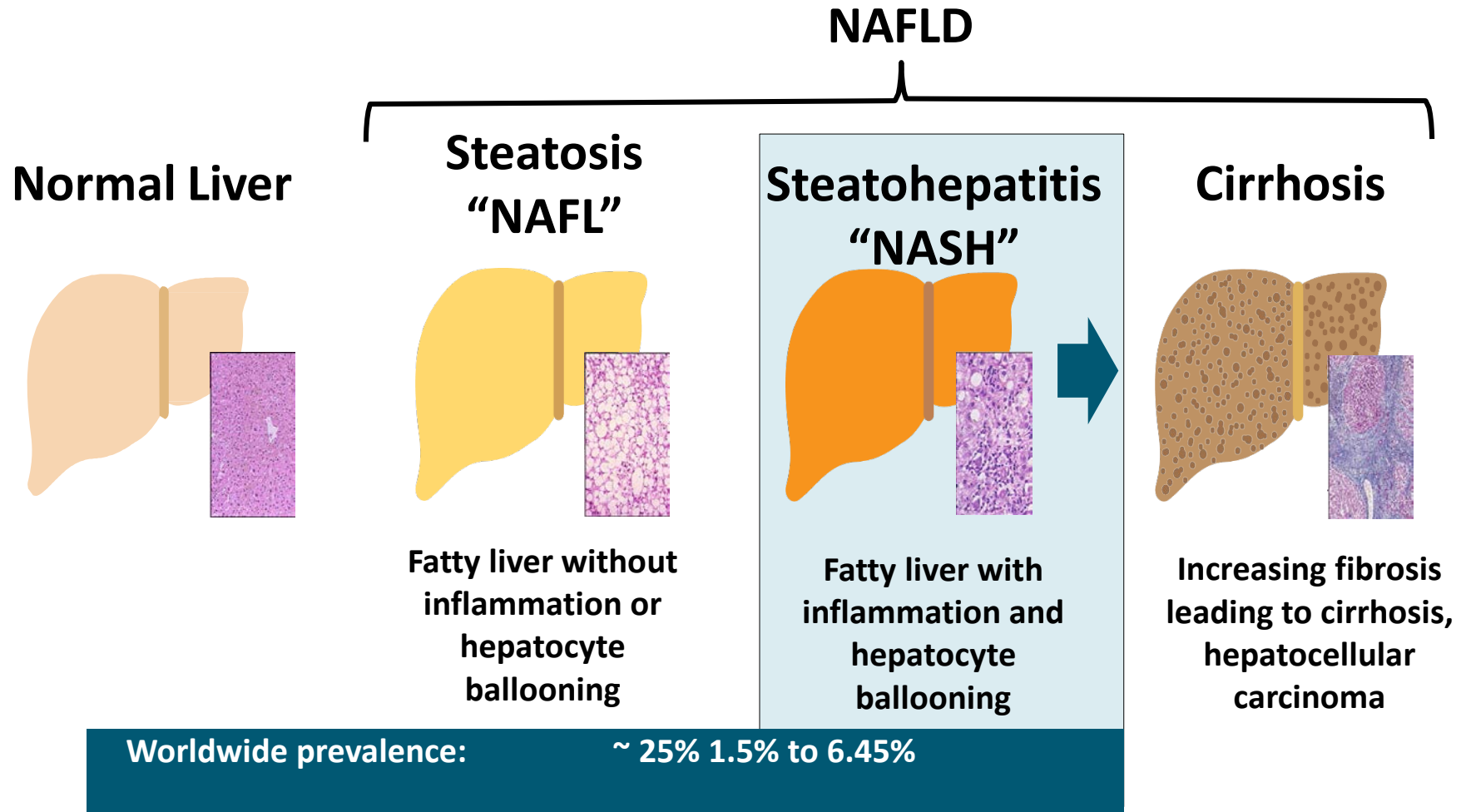
ma la patologia epatica maggiormente  
rappresentata nella popolazione diabetica  
è sicuramente la NAFLD

La sua prevalenza nel diabete tipo 2  
si attesta sul 60-70% e si hanno anche  
le maggiore probabilità di avere le forme  
istologiche più severe quali NASH e cirrosi.

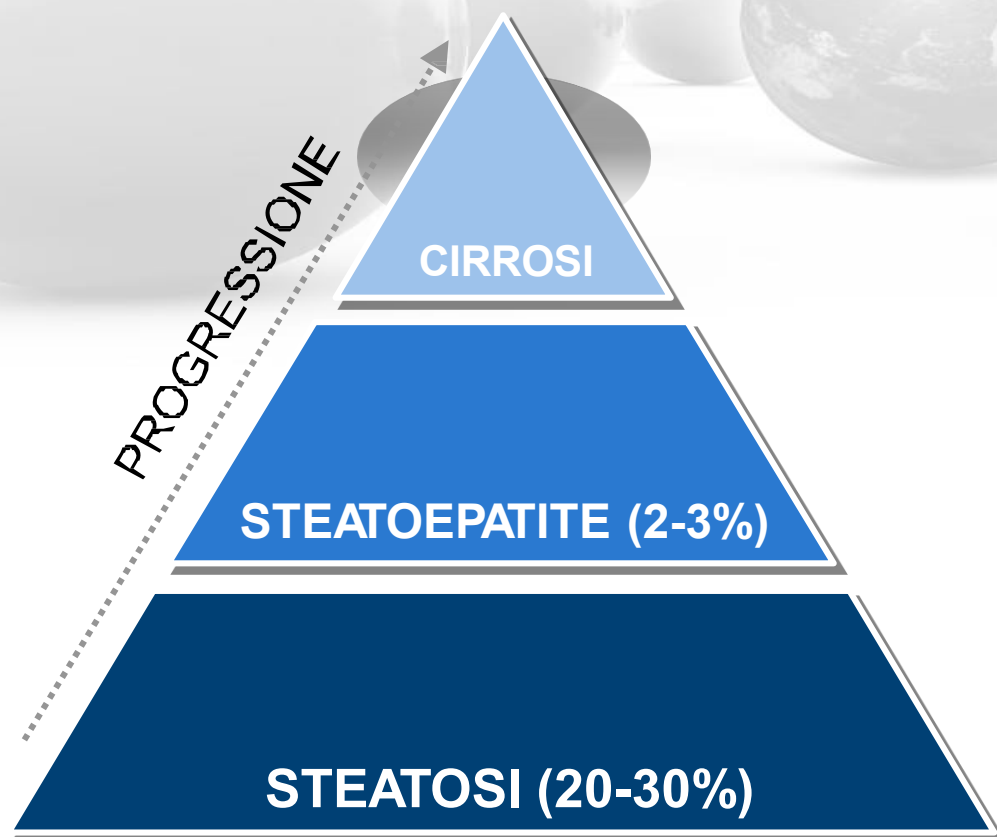
Questa condizione comunemente conosciuta con il nome di “*fegato grasso*”, si realizza quando la percentuale di grasso nel fegato supera il 5%, in assenza di altre patologie di danno epatico e viene considerata come una risposta aspecifica del fegato allo stress metabolico.

Le alterazioni istopatologiche includono uno spettro che va dalla steatosi semplice alla steatoepatite (NASH), dalla fibrosi avanzata alla cirrosi, che può ulteriormente progredire a epatocarcinoma.

The NAFLD Continuum



# EVOLUZIONE DELLA NAFLD



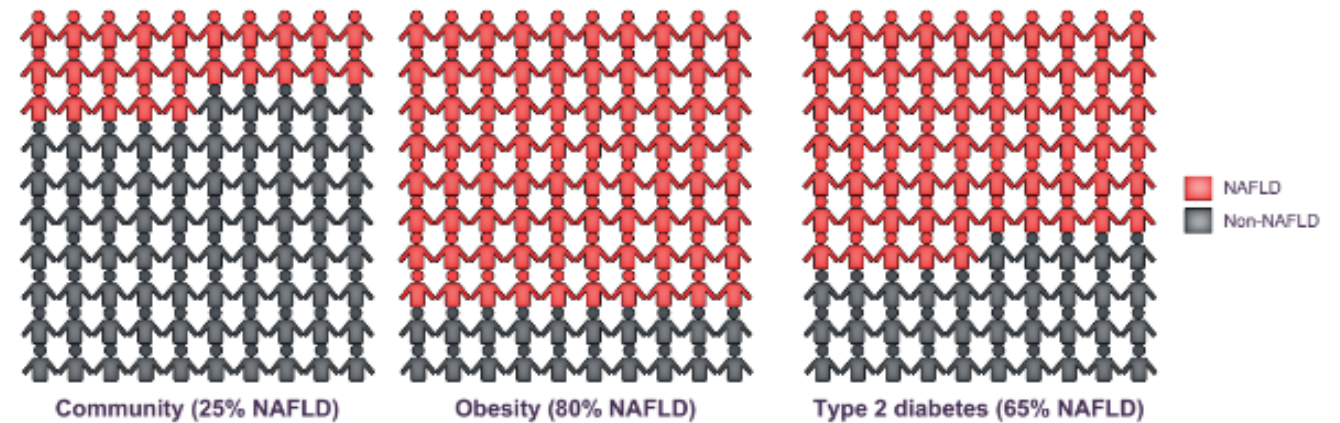
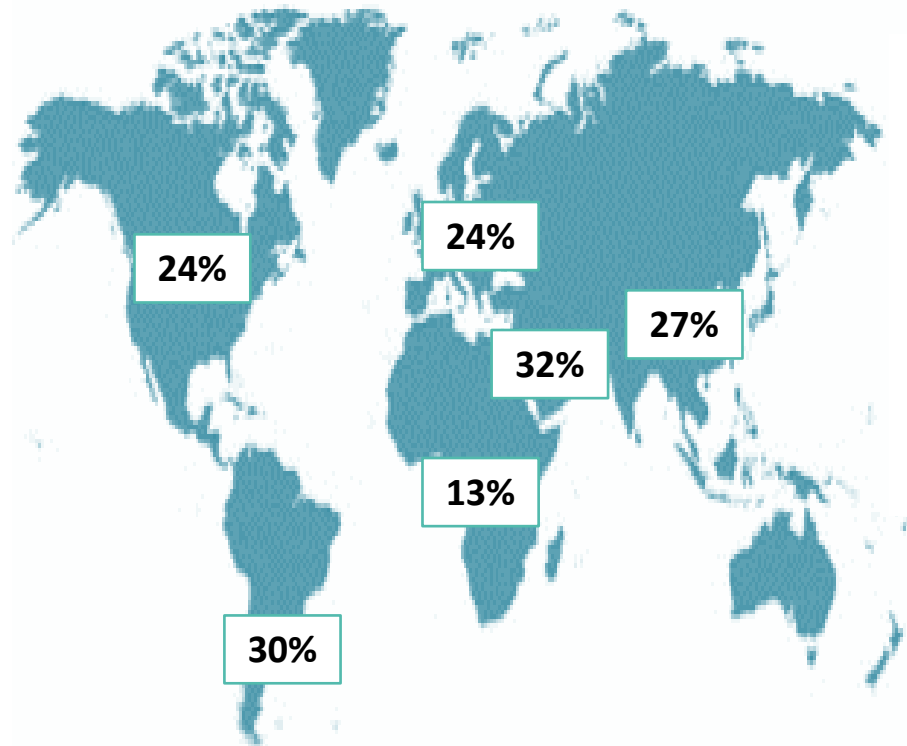
## STORIA NATURALE

La NAFLD ha elevata mortalità derivante da cause epatiche e CV (OR: **1.57**, 95% CI: 1.18-2.10), ed un rischio raddoppiato di DM.

La NASH ha una mortalità da cause epatiche ancora maggiore (OR NASH: **5.71**, 2.31-14.13; OR NASH con fibrosi avanzata: **10.06**, 4.35-23.25), ma non da cause CV (OR: 0.91, 0.42-1.98).

# EPIDEMIOLOGIA

NAFLD prevalence<sup>1</sup>



Si stima che il 25% degli adulti europei soffra di NAFLD.

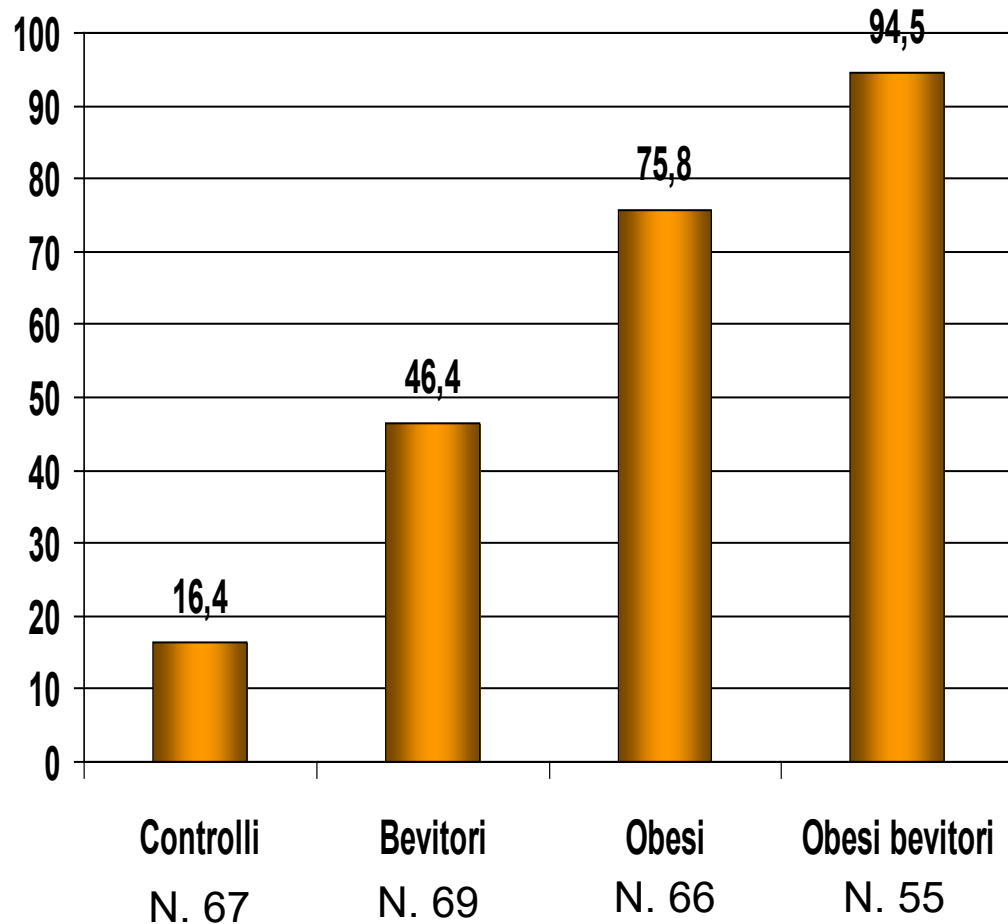
E' presente in quasi 8-9 persone su 10 (dall'80 al 90%)  
che convivono con obesità e in 5-7 persone su 10 (50-70%)  
che convivono con il diabete di tipo 2.

1. Younossi ZM, et al. Hepatology 2016;64:73-84;

2. Perumpail BJ, et al. World J Gastroenterol 2017;23:8263-76;

3. Anstee QM, et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013;10:330-44; 4. Personal perspective

# Prevalenza della steatosi: studio Dyonisos



La steatosi si riscontra frequentemente anche nelle persone sane ed è quasi sempre presente nelle persone obese che bevono più di 60 g di alcol al giorno.

La steatosi è più fortemente associata all'obesità che al consumo eccessivo di alcol, suggerendo un ruolo maggiore del sovrappeso rispetto al consumo di alcol nell'accumulo di grasso nel fegato.

## Tabella I. Stime epidemiologiche della steatosi epatica e della steato-epatite in Italia.

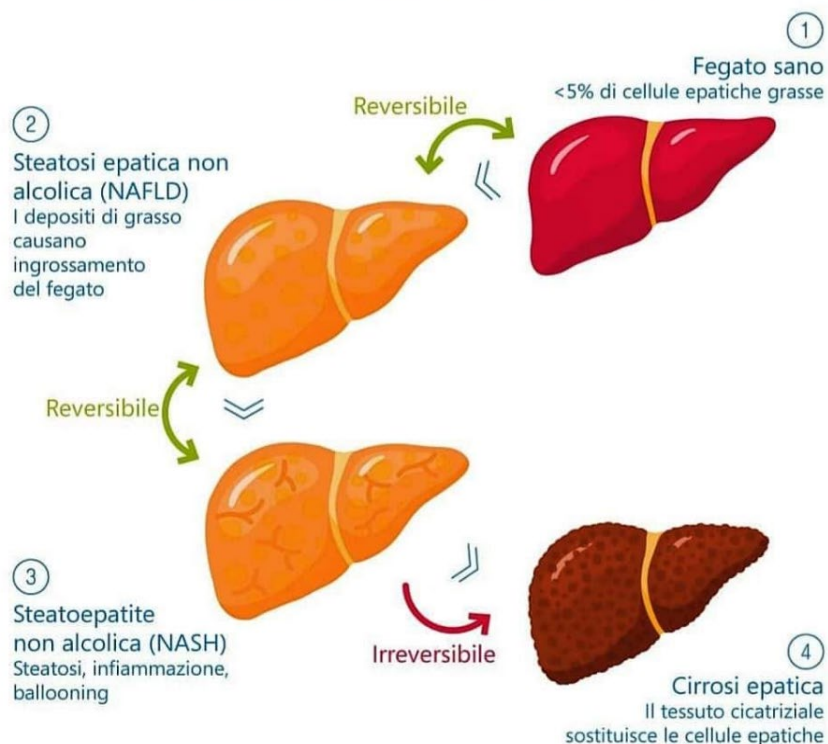
|                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------|
| Stime epidemiologiche in Italia:                                  |
| – prevalenza steatosi: 20-25% (11-14 milioni)                     |
| – incidenza steatosi: 400 mila nuovi casi/anno                    |
| – prevalenza steato-epatite: 10-20% delle steatosi (1.2 milioni)  |
| – incidenza steato-epatite: 40-80 mila nuovi casi/anno            |
| – progressione della steato-epatite in cirrosi: 10% (6 mila/anno) |

Globalmente la prevalenza della NAFLD varia tra le diverse comunità e aree geografiche.

In Italia si stima che attualmente una persona su quattro sia affetta da fegato grasso

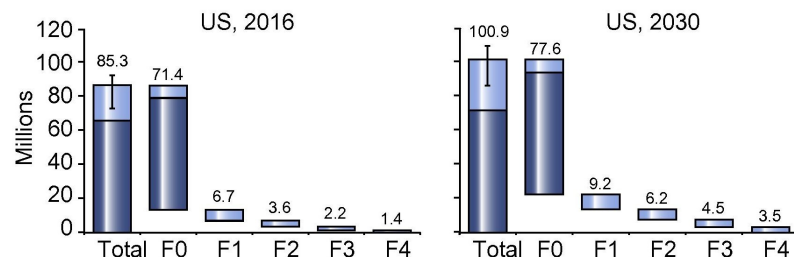
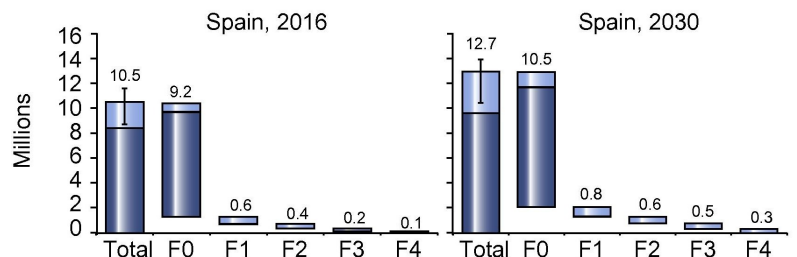
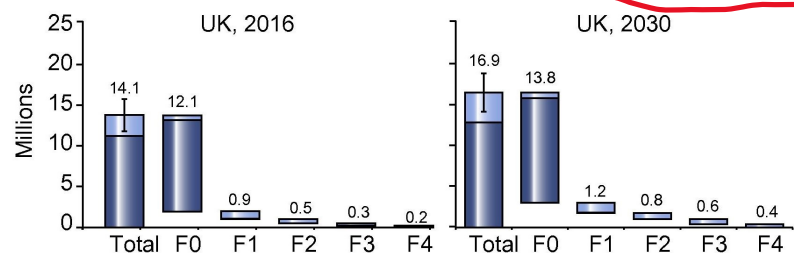
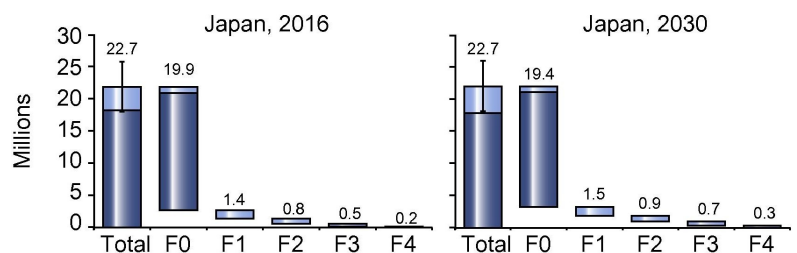
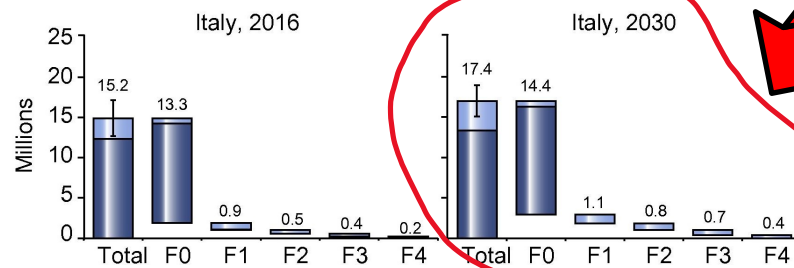
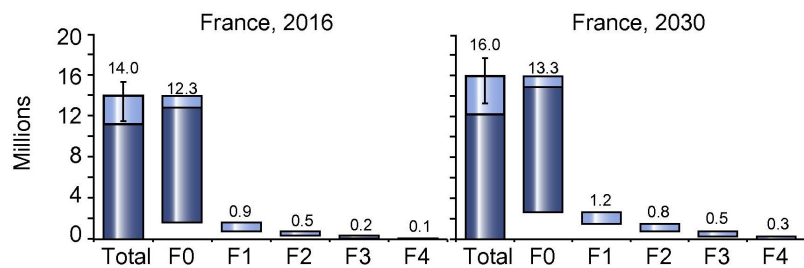
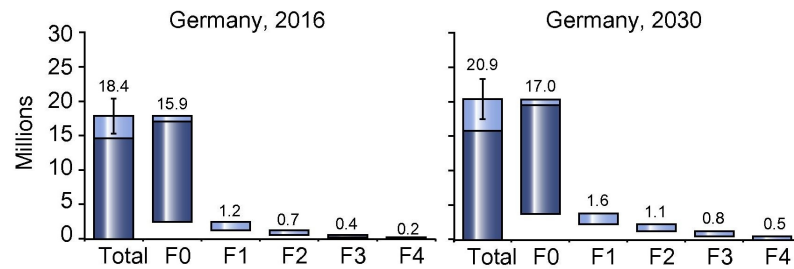
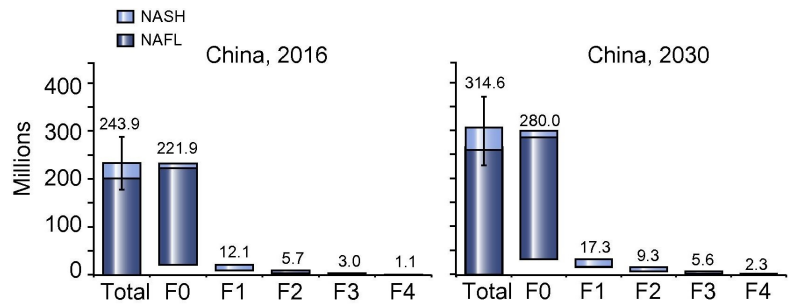
## Principali fattori di rischio per la progressione della steatosi epatica verso le forme più avanzate di malattia

### STADI DI DANNO EPATICO



| ETA'                     | Il rischio aumenta con l'avanzare dell'età                                                                                                                      |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SINDROME METABOLICA      | 70-90 % dei soggetti ha NAFLD<br>La sindrome metabolica è un fattore predittivo indipendente di fibrosi epatica                                                 |
| GENERE                   | Più comune negli uomini<br>Le donne sono a più alto rischio di fibrosi epatica                                                                                  |
| ETNIA                    | Più alto rischio negli ispanici<br>Minor rischio nei neri                                                                                                       |
| DIETA                    | Consumo di cibi ricchi di colesterolo e grassi saturi<br>Elevato introito di fruttosio<br>Basso contenuto di zuccheri<br>La caffeina potrebbe essere protettiva |
| APNEA CRONICA OSTRUTTIVA | Aumentato rischio di fibrosi epatica                                                                                                                            |
| FATTORI GENETICI         | Presenza del gene PNPLA3                                                                                                                                        |

# NAFLD: prevalenza in relazione al grado di fibrosi 2016 -> 2030



**Italia**

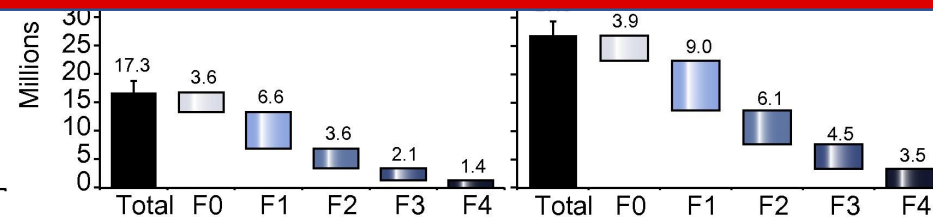
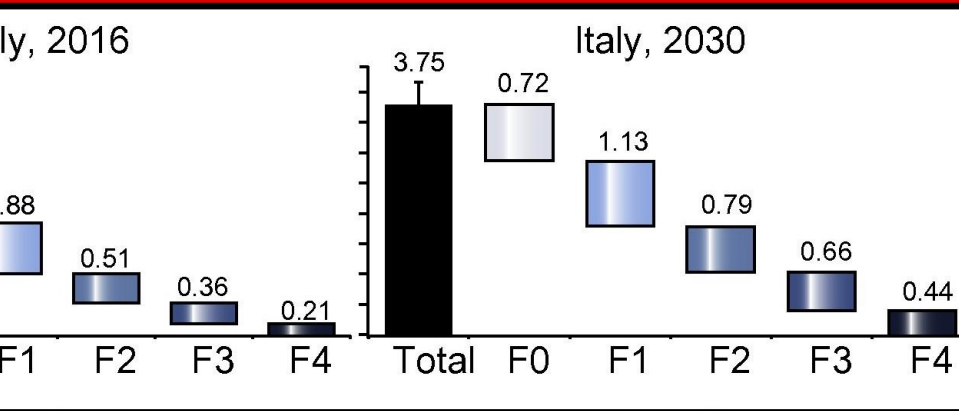
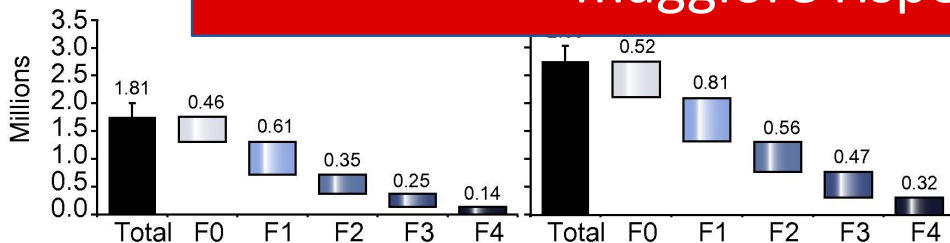
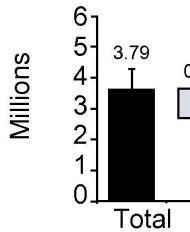
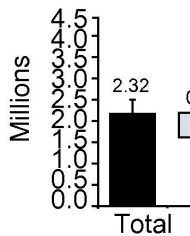
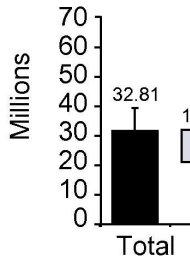
Prevalenza NAFLD 25%  
popolazione generale  
28% negli individui ≥15 anni

La più alta prevalenza  
stimata di NAFLD nel 2030:  
**Italia, 29.5%**

# NASH: prevalenza in relazione al grado di fibrosi 2016 -> 2030

Prevalenza attuale NASH: 3-5%

Nel 2030 l'Italia sarà il Paese con la più elevata percentuale di NASH di grado avanzato (22%)

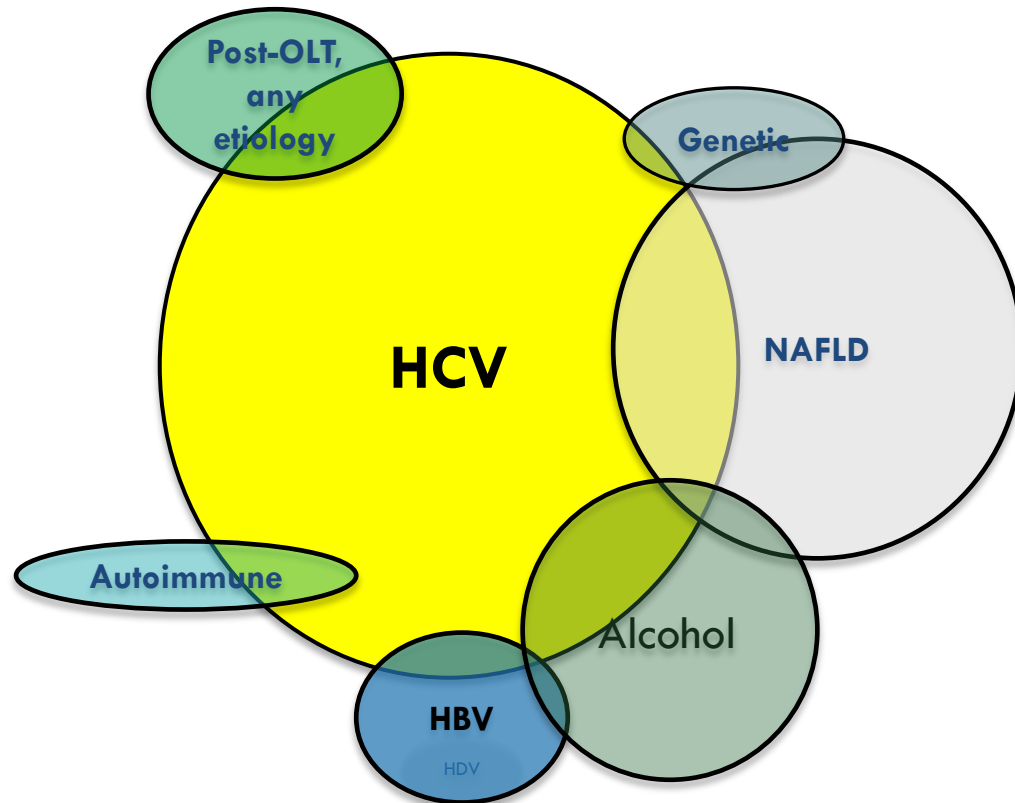


In tutti i Paesi, si stima un aumento della prevalenza di NASH severa maggiore rispetto alle forme iniziale e meno severe

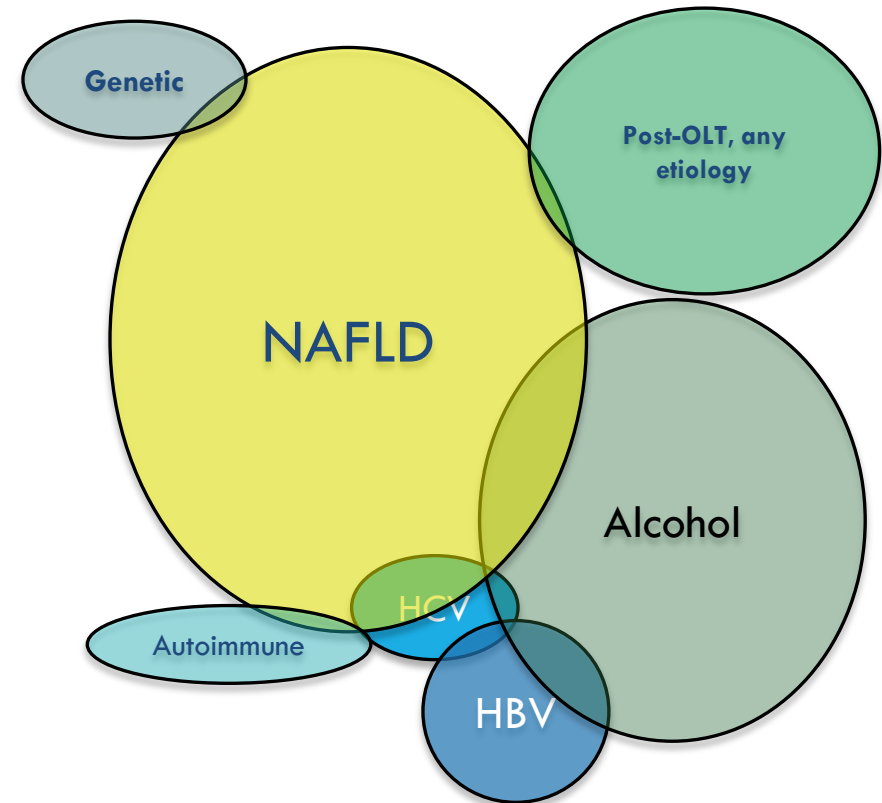
La NAFLD è la più comune causa di epatopatia cronica  
nei paesi occidentali e sta diventando un problema  
di salute pubblica emergente  
in considerazione dell'elevata prevalenza



## The hepatologist's menu' A.D. 2018

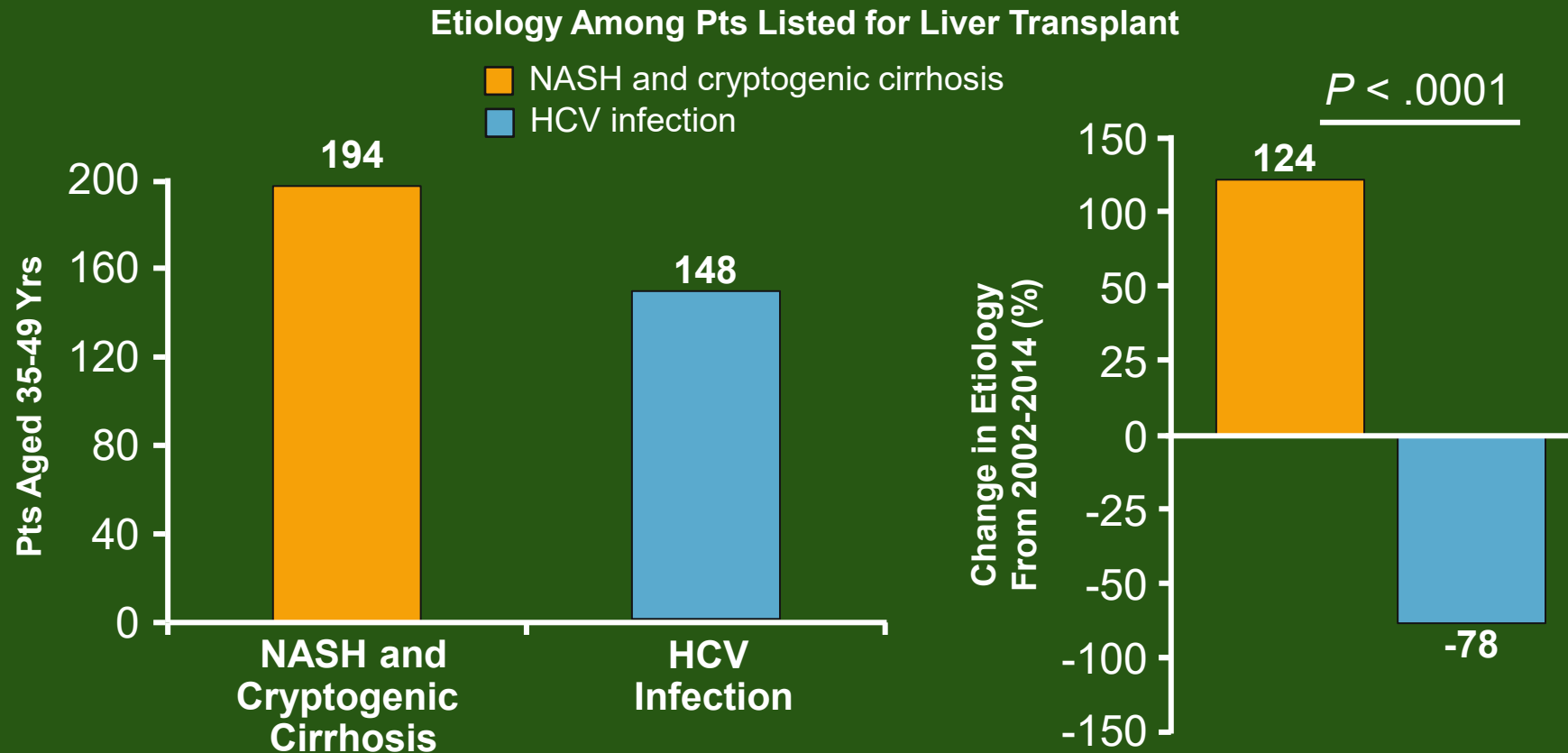


## The hepatologist's menu A.D. 2025



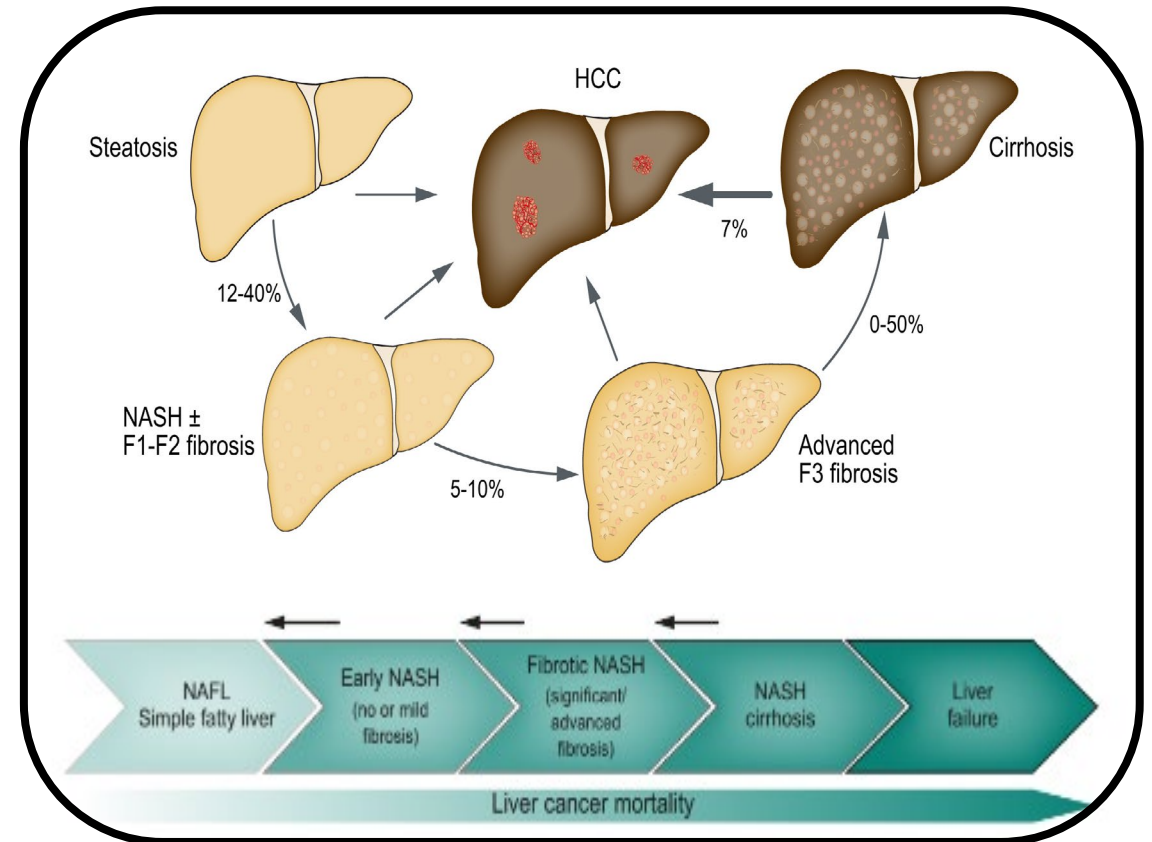
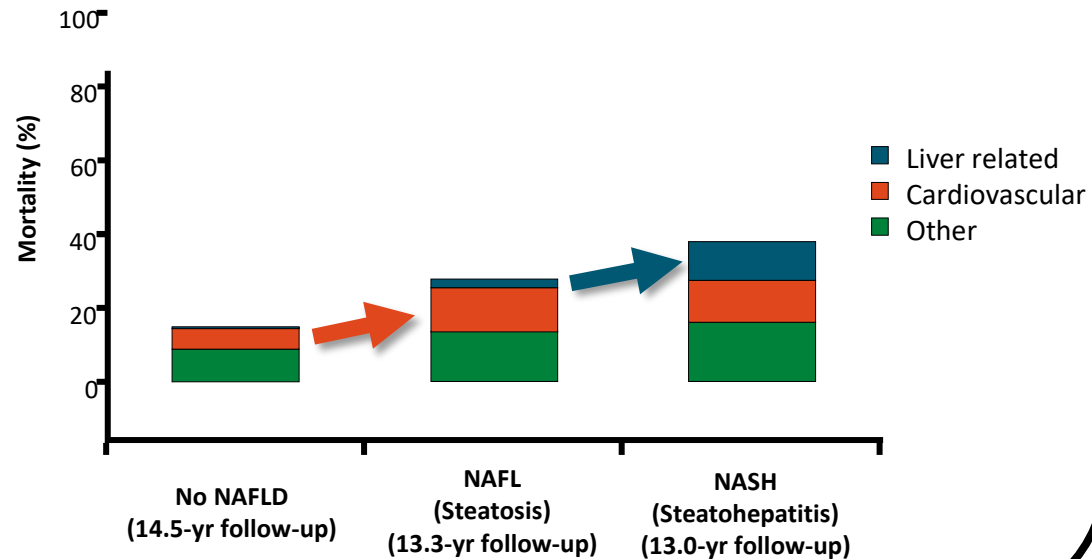
## NASH: Indicazione numero uno per il trapianto di fegato in pazienti di età < 50 anni

- In 2015 registry of pts listed for liver transplant, NASH surpassed HCV infection

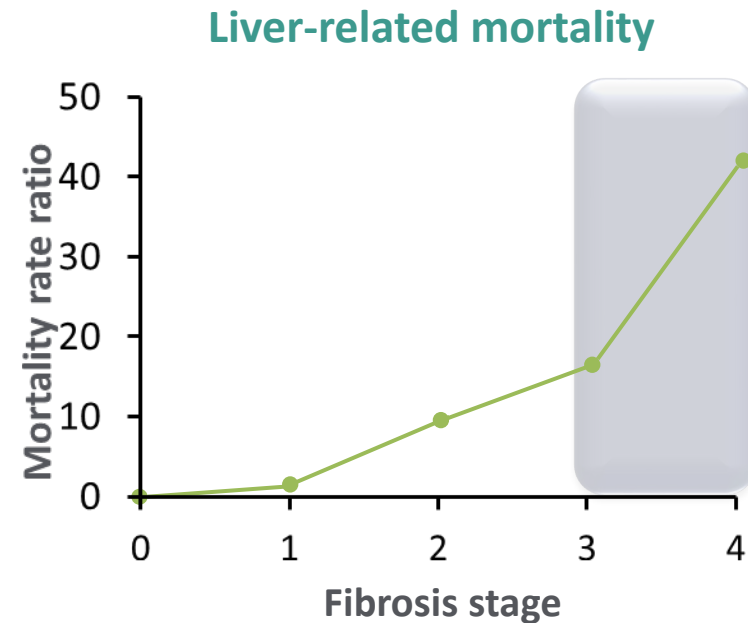
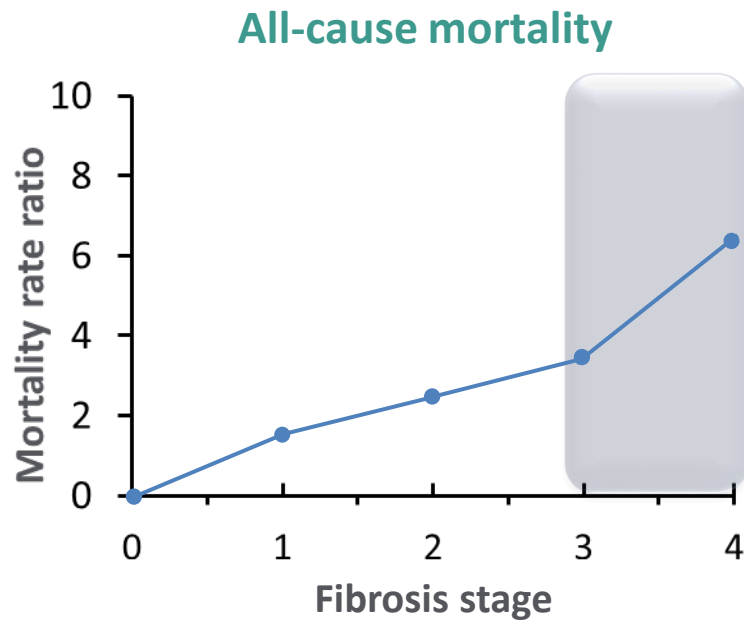


## Fatty Liver Is Not Benign: Mortality Associated With Isolated Steatosis and NASH

- Analysis of all-cause mortality in 6 separate studies among patients without NAFLD vs with and without NASH
  - NAFLD determined by ultrasound; NASH determined by liver biopsy



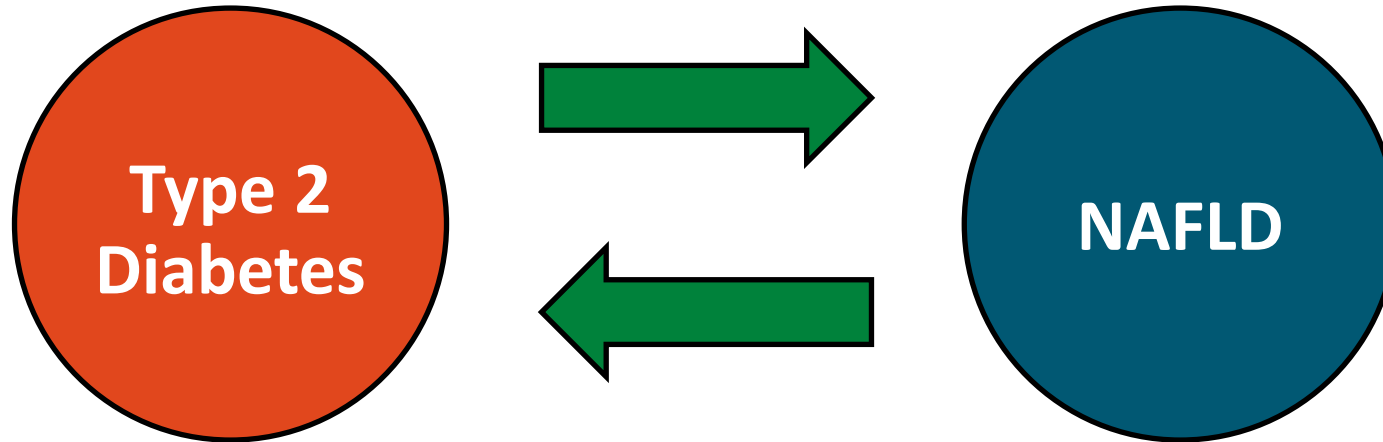
# Il rischio di mortalità aumenta con lo stadio della fibrosi nei pazienti NAFLD



Dulai P, et al. Hepatology 2017;65:1557–65

Systematic review and meta-analysis of 5 studies in 1495 NAFLD patients with 17,452 person-years follow-up. The primary outcome was to estimate the fibrosis stage-specific all-cause mortality rate (in relation to patients with stage 0 fibrosis) for NAFLD patients.

# Type 2 Diabetes and Fatty Liver Disease: “Bidirectional Association”



“Traditionally a disease of hepatologists, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) has recently become a major concern of a broad spectrum of healthcare providers”

“Endocrinologists and those caring for patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) are at center stage, as T2DM appears to worsen the course of NAFLD and the liver disease makes diabetes management more challenging”

## NAFLD nei pazienti con DT2



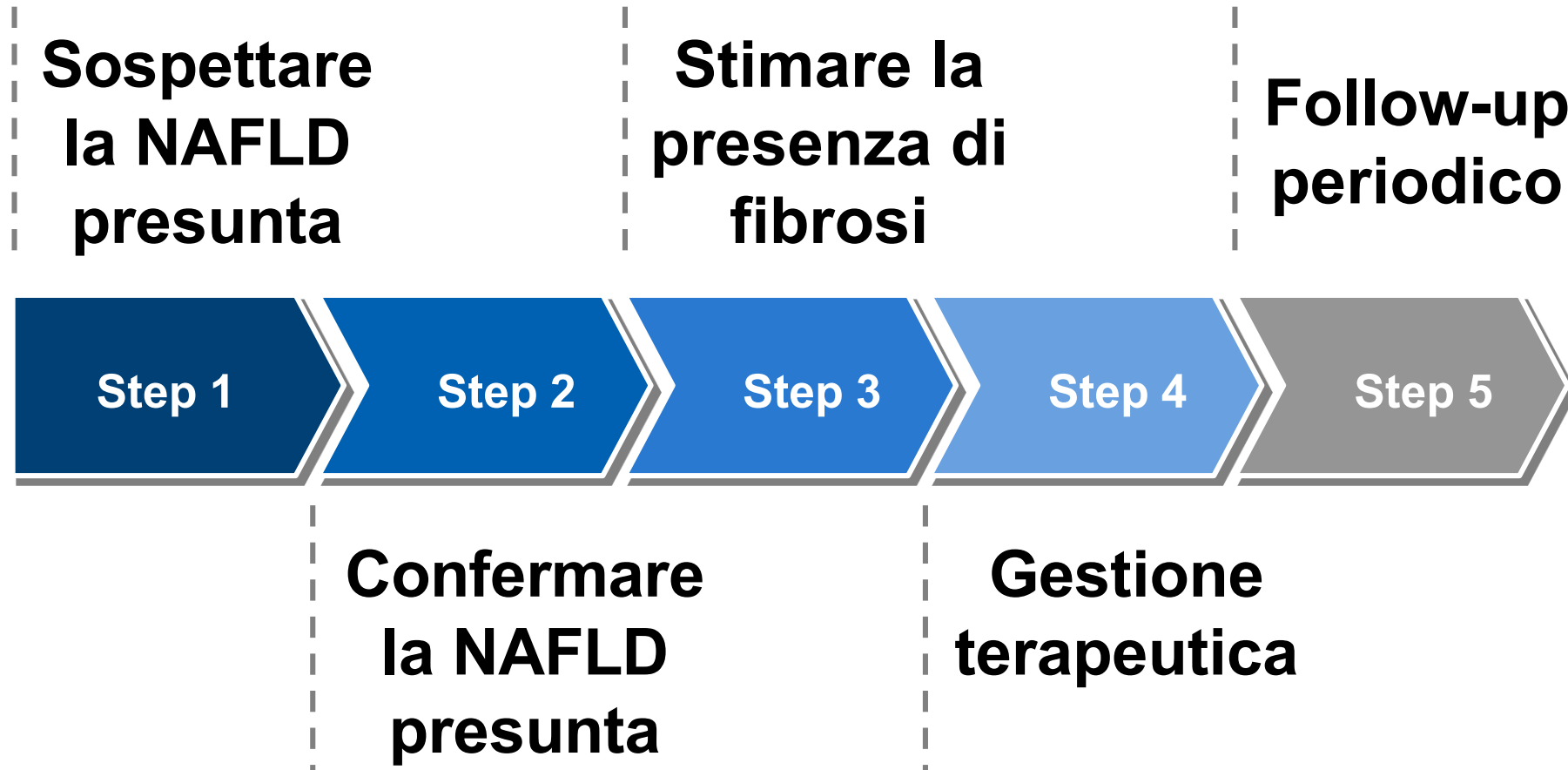
Va sospettata ed indagata

Peggiora l'insulino-resistenza

Peggiora il compenso glicemico

Dal punto di vista clinico molti pazienti affetti da NAFLD non riferiscono segni e/o sintomi di epatopatia. La maggior parte dei pazienti con NAFLD sono asintomatici.

# Management del paziente con NAFLD



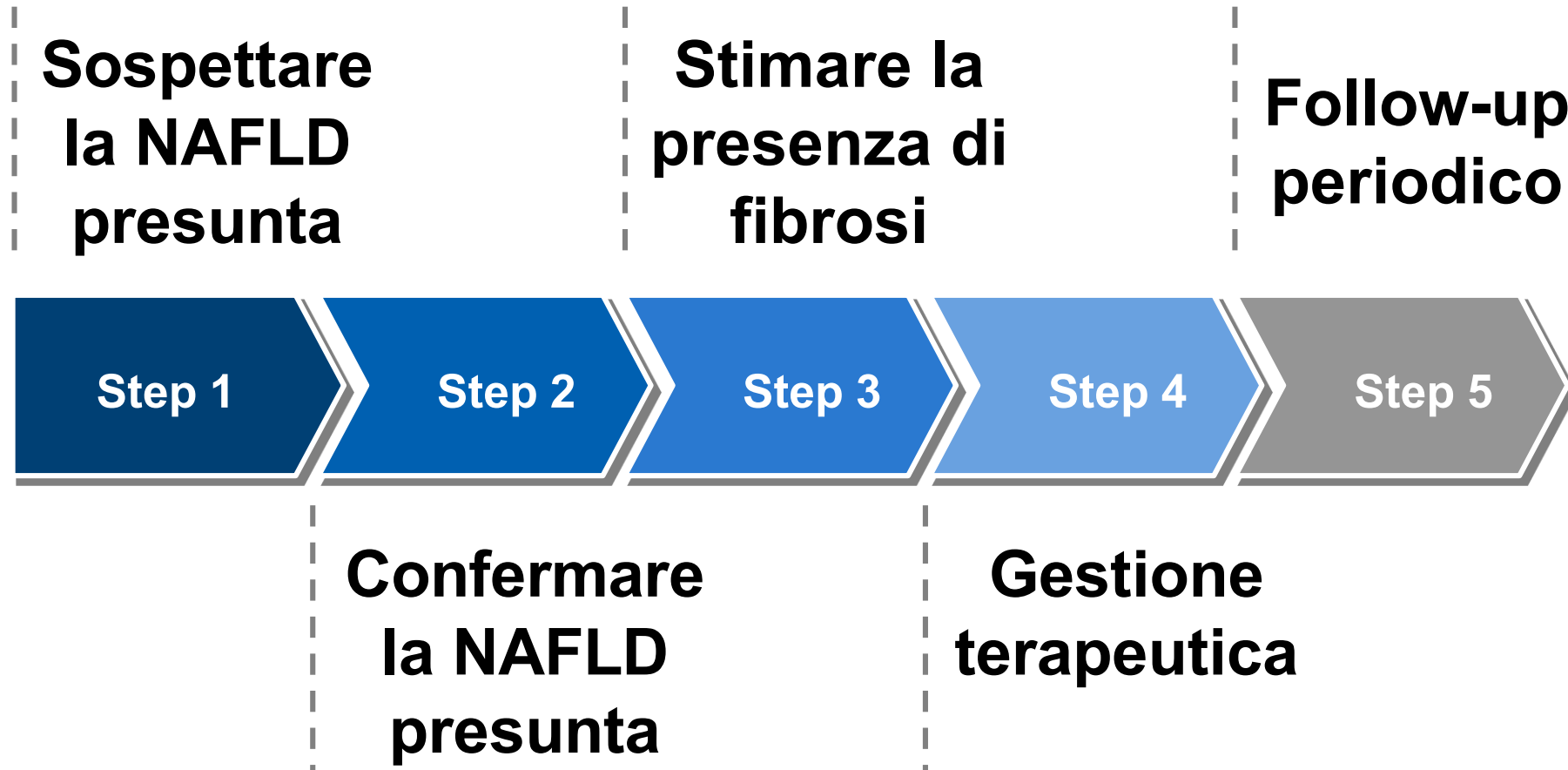
# Step n° 1: sospettare la NAFLD presunta



Solo se steatosi  
> 30%

|       |     |
|-------|-----|
| ALT > | AST |
| ↓     | ↓   |
| NASH  | ASH |

# Management del paziente con NAFLD

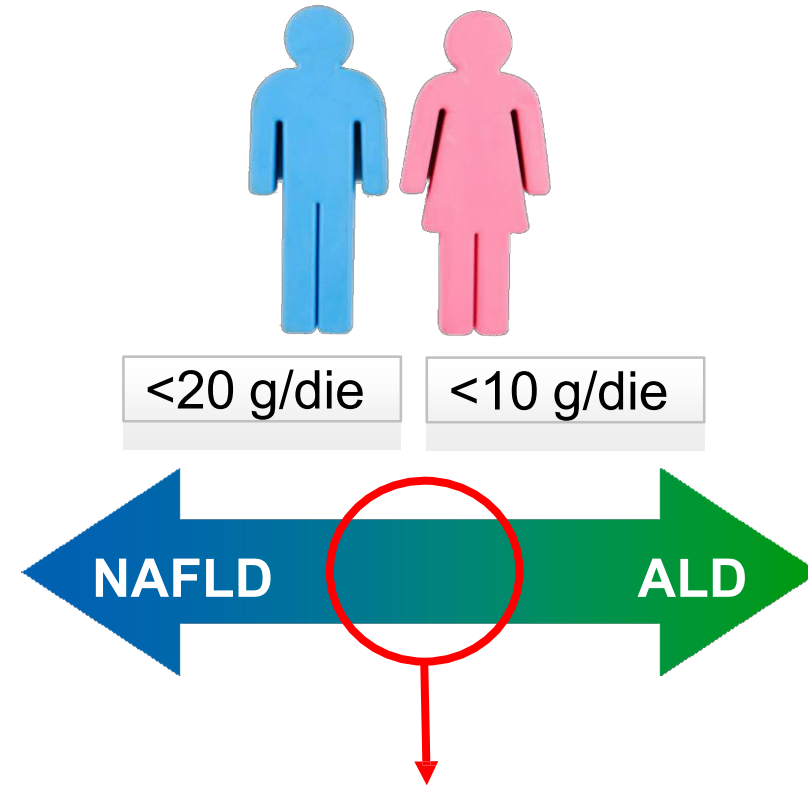


## Step n° 2: confermare la NAFLD presunta

### Anamnesi

- Alimentazione
- Alcol
- Attività fisica
- Modificazioni del peso corporeo
- Assunzione di farmaci o tossici
- Malattie autoimmunitarie
- PCOS

### Quanto alcol?



***«Alcuni pazienti con NAFLD possono invece essere affetti da epatopatia alcolica. È necessario ottenere una storia accurata riguardo all'assunzione di alcol in passato».***

## Step n° 2: confermare la NAFLD presunta

### Esame Obiettivo

- Indice di Massa Corporea
- Circonferenza Addominale
- Pressione arteriosa
- Rapporto Vita/Fianchi

### Test di laboratorio

- Esame emocromocitometrico
- PT, PTT
- AST, ALT, GGT, FA
- Proteine totali, elettroforesi proteica
- Glicemia ed insulinemia a digiuno
- Col. totale ed HDL, trigliceridemia
- HBsAg, Ab-anti HCV
- ASMA, ANA, LKM I-II, p-ANCA,
- c-ANCA, EMA
- Sideremia, transferrina e ferritina
- Alfa 1-antitripsina
- Cupremia, ceruloplasmina
- TSH

# Diagnosi Differenziale

**Table 5**  
Causes of fatty liver disease [106].

| Nutritional                                       | Drugs <sup>a</sup>                    | Metabolic or genetic                        | Other                                                             |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Protein-calorie malnutrition <sup>b</sup>         | Glucocorticoids <sup>b</sup>          | Lipodystrophy <sup>b</sup>                  | Inflammatory bowel disease <sup>b</sup>                           |
| Starvation <sup>b</sup>                           | Synthetic estrogens <sup>b</sup>      | Dysbetalipoproteinemia <sup>b</sup>         | Small-bowel diverticulosis with bacterial overgrowth <sup>b</sup> |
| Total parenteral nutrition <sup>b</sup>           | Aspirin <sup>c</sup>                  | Weber-Christian disease <sup>b</sup>        | Human immunodeficiency                                            |
| Rapid weight loss <sup>b</sup>                    | Calcium-channel blockers <sup>b</sup> | Wolman's disease <sup>d</sup>               | Virus infection <sup>b</sup>                                      |
| Gastrointestinal surgery for obesity <sup>b</sup> | Amiodarone <sup>d</sup>               | Cholesterol ester storage <sup>d</sup>      | Environmental hepatotoxins                                        |
|                                                   | Tamoxifen <sup>b</sup>                | Acute fatty liver of pregnancy <sup>c</sup> | Phosphorus <sup>c</sup>                                           |
|                                                   | Tetracycline <sup>c</sup>             |                                             | Petrochemicals <sup>b,c</sup>                                     |
|                                                   | Methotrexate <sup>b</sup>             |                                             | Toxic mushrooms <sup>b</sup>                                      |
|                                                   | Perhexiline maleate <sup>d</sup>      |                                             | Organic solvents                                                  |
|                                                   | Valproic acid <sup>c</sup>            |                                             | <i>Bacillus cereus</i>                                            |
|                                                   | Cocaine <sup>c</sup>                  |                                             | Toxins <sup>c</sup>                                               |
|                                                   | Antiviral agents                      |                                             |                                                                   |
|                                                   | Zidovudine <sup>b</sup>               |                                             |                                                                   |
|                                                   | Didanosine <sup>c</sup>               |                                             |                                                                   |
|                                                   | Fialuridine <sup>c</sup>              |                                             |                                                                   |

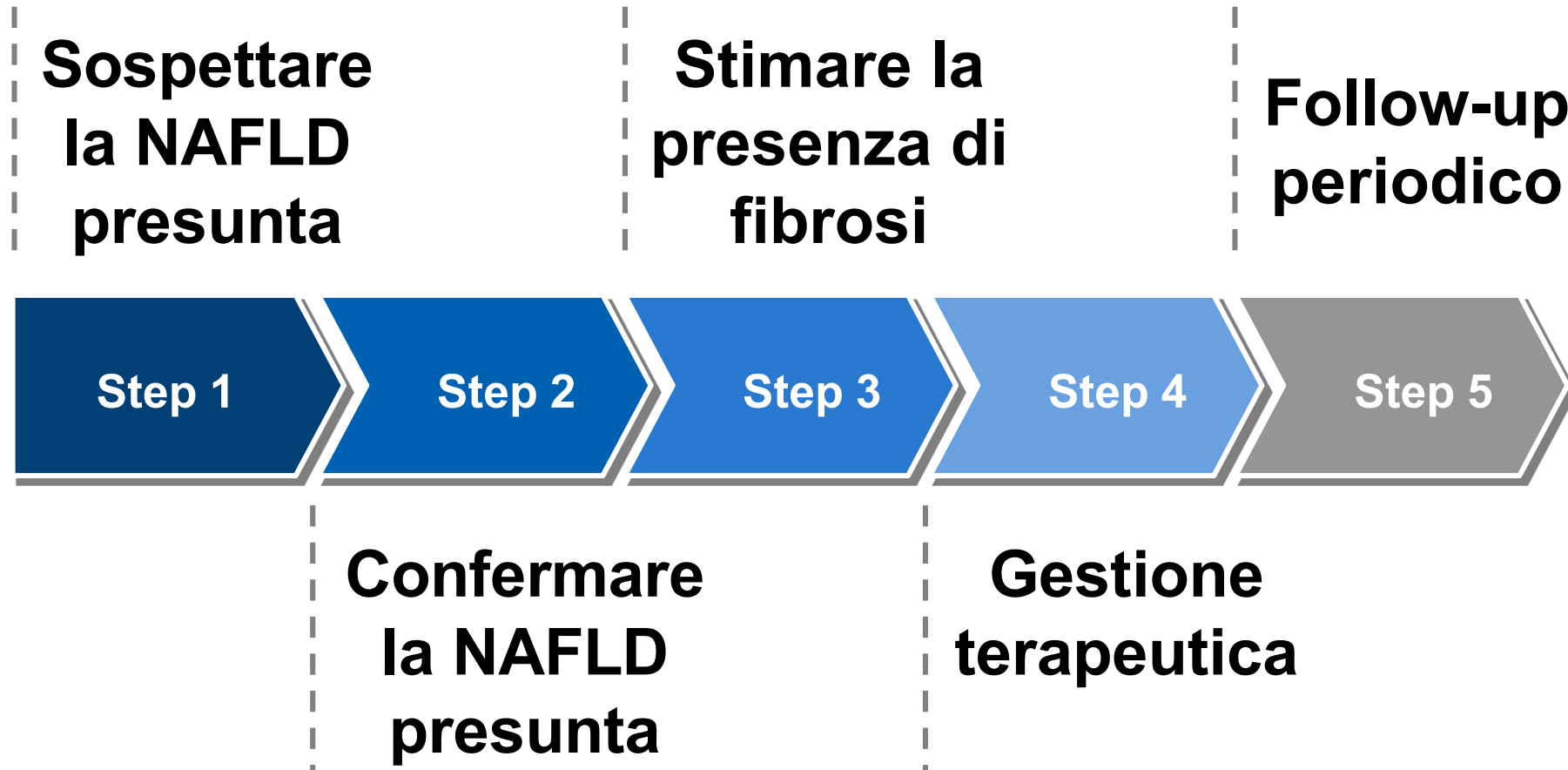
<sup>a</sup> This is a partial list of agents that produce fatty liver. Some drugs produce inflammation as well. The association of fatty liver with calcium-channel blockers and valproic acid is weak, whereas the association with amiodarone is strong. Drug-induced fatty liver may have no sequelae (e.g., cases caused by glucocorticoids) or can result in cirrhosis (e.g., cases caused by methotrexate and amiodarone).

<sup>b</sup> This factor predominantly causes macrovesicular steatosis (mostly owing to imbalance in the hepatic synthesis and export of lipids).

<sup>c</sup> This factor predominantly causes microvesicular steatosis (mostly owing to defects in mitochondrial function).

<sup>d</sup> This factor causes hepatic phospholipidosis (mostly owing to the accumulation of phospholipids in lysosomes).

# Management del paziente con NAFLD



## NAFLD fibrosis score Online calculator

Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. The NAFLD fibrosis score  
A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD  
Hepatology 2007;45(4):846-854 doi:10.1002/hep.21496

Age (years) 60

BMI (kg/m<sup>2</sup>) 35

IGF/diabetes ☒

AST 40

ALT 38

Platelets (x10<sup>9</sup>/l) 250

Albumin (g/l) 3

Score 2.00

Original score 2.559

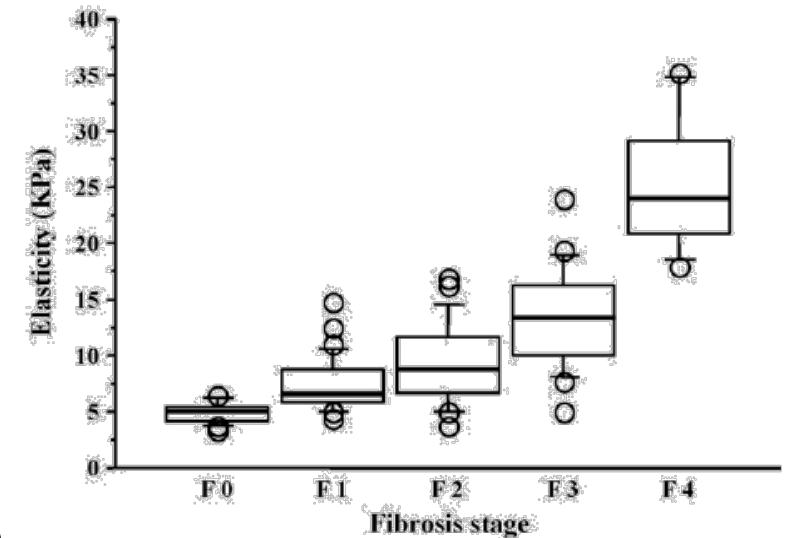
< -1.455: predictor of **absence** of significant fibrosis (F0-F2 fibrosis)

≤ -1.455 to ≤ 0.675: indeterminate score

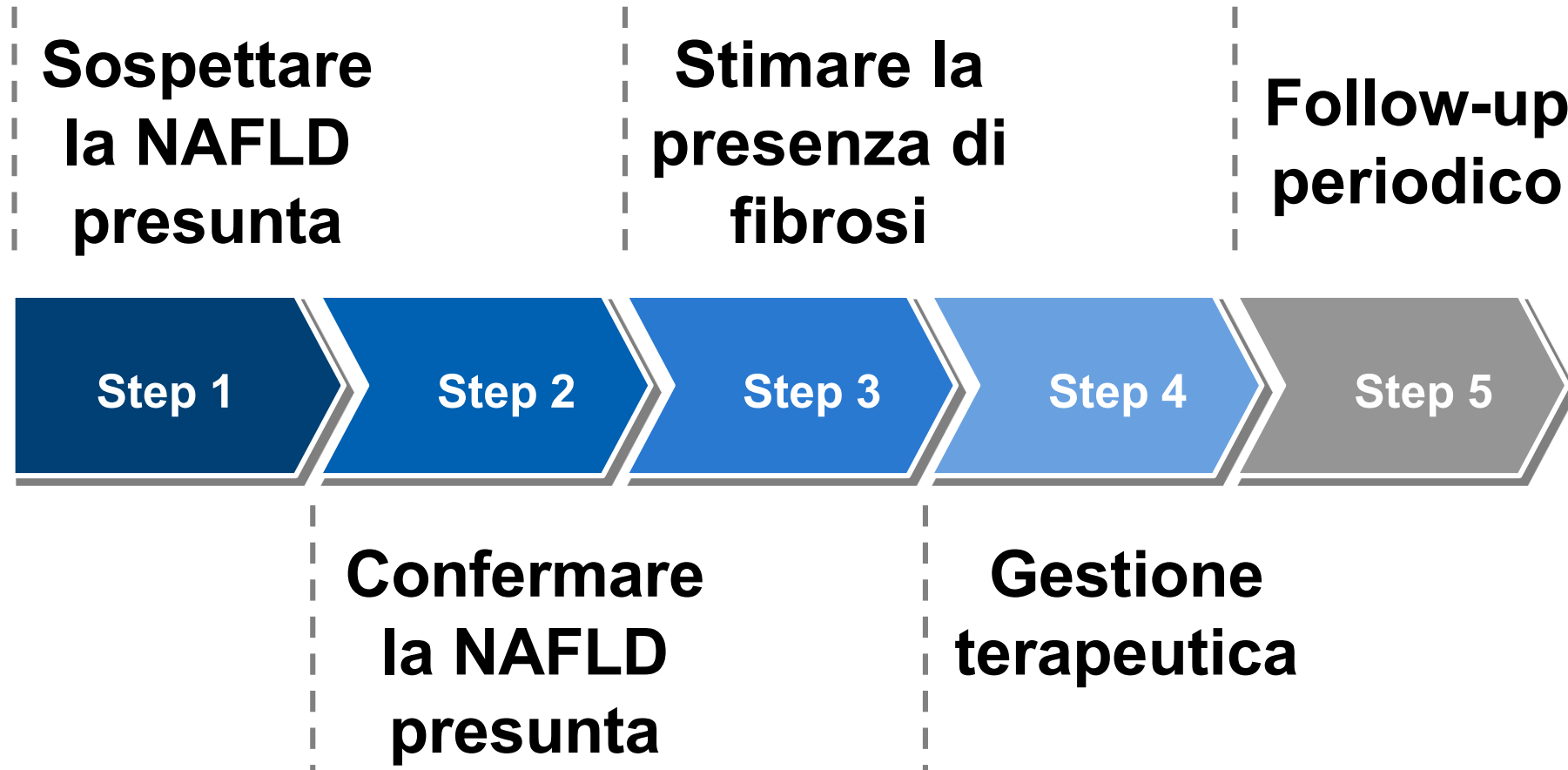
> 0.675: predictor of **presence** of significant fibrosis (F3-F4 fibrosis)

BMI: body mass index  
IGF: impaired fasting glucose

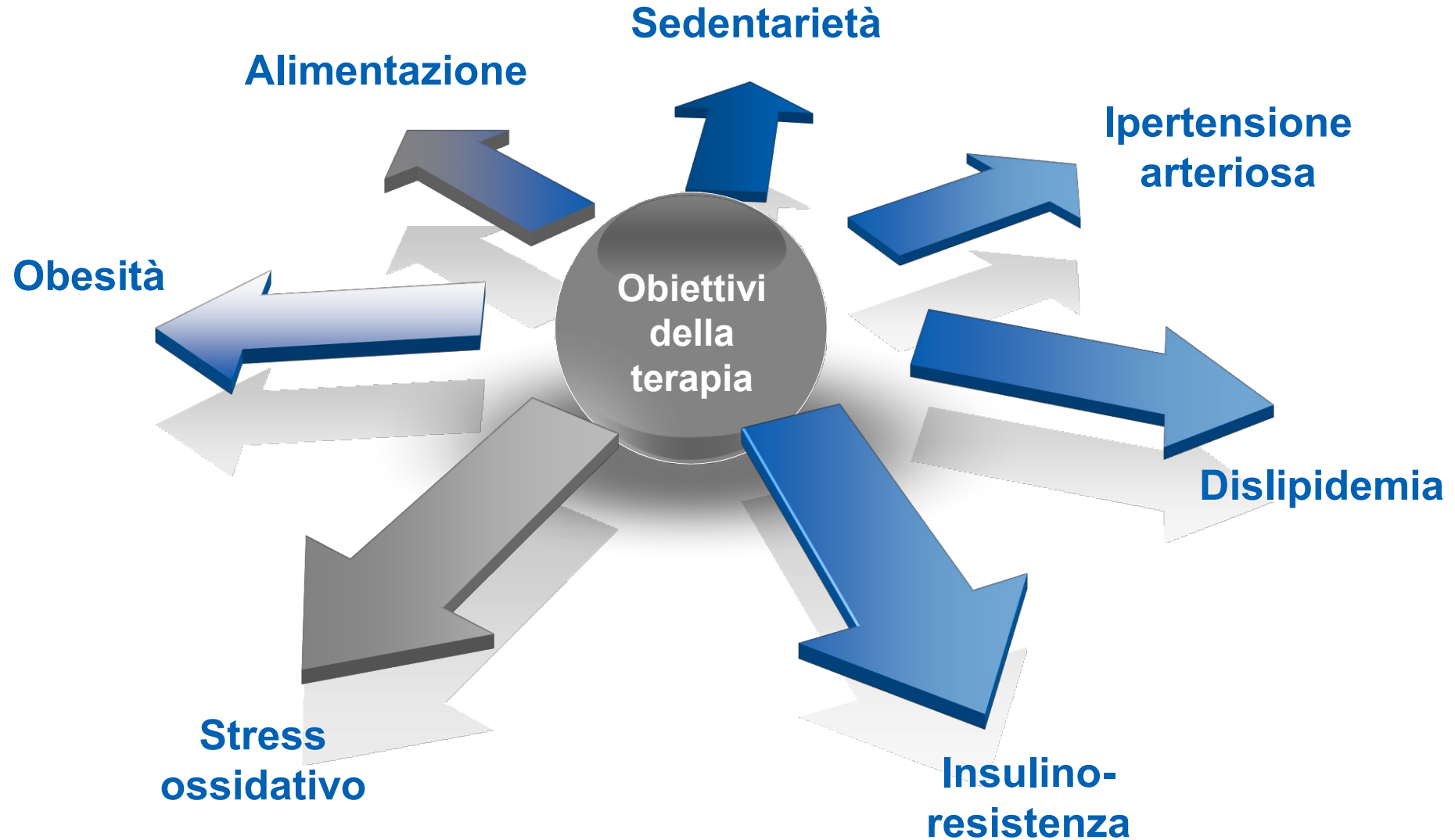
## Step n° 3: stimare la presenza di fibrosi



# Management del paziente con NAFLD



## Step n° 4: gestione terapeutica



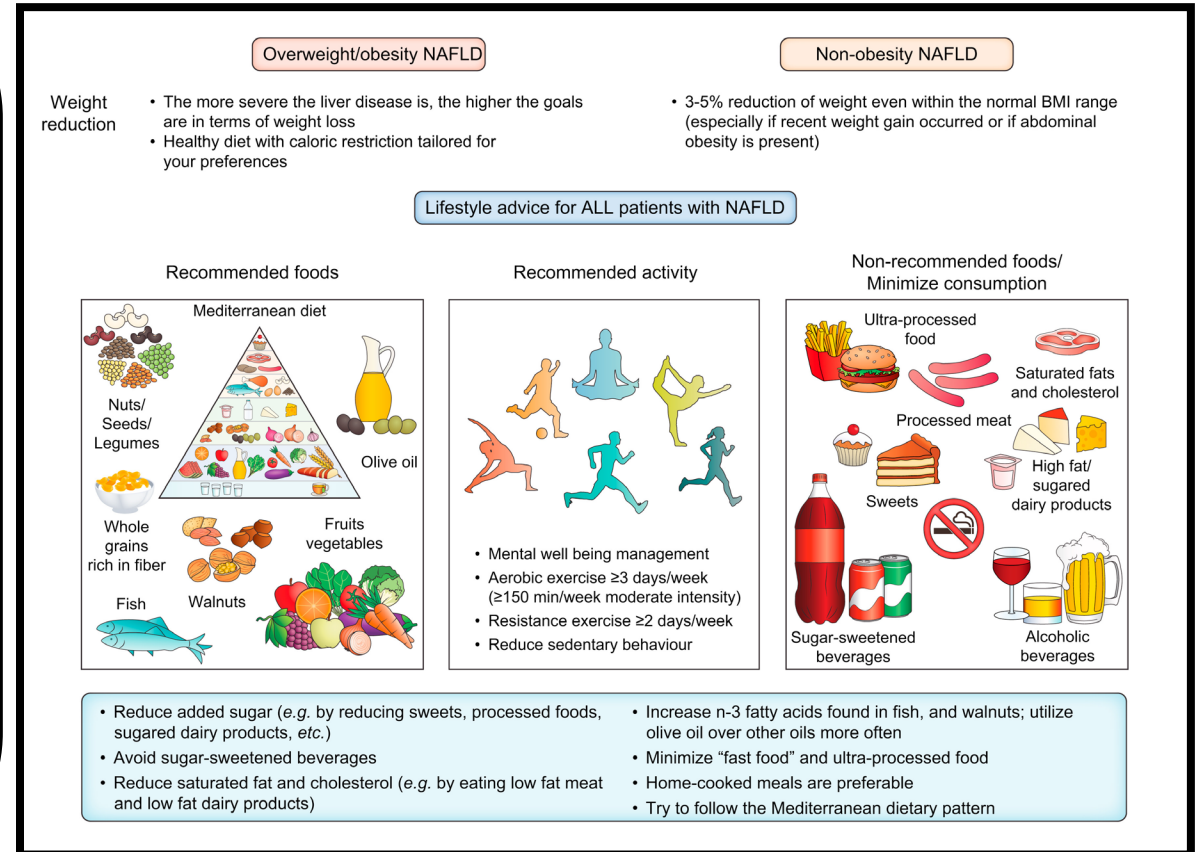
What is the evidence for lifestyle modifications  
in the management of NAFLD?

Maximum effort should be made to  
improve the factors that drive the disease:  
this is what is meant by lifestyle  
modification

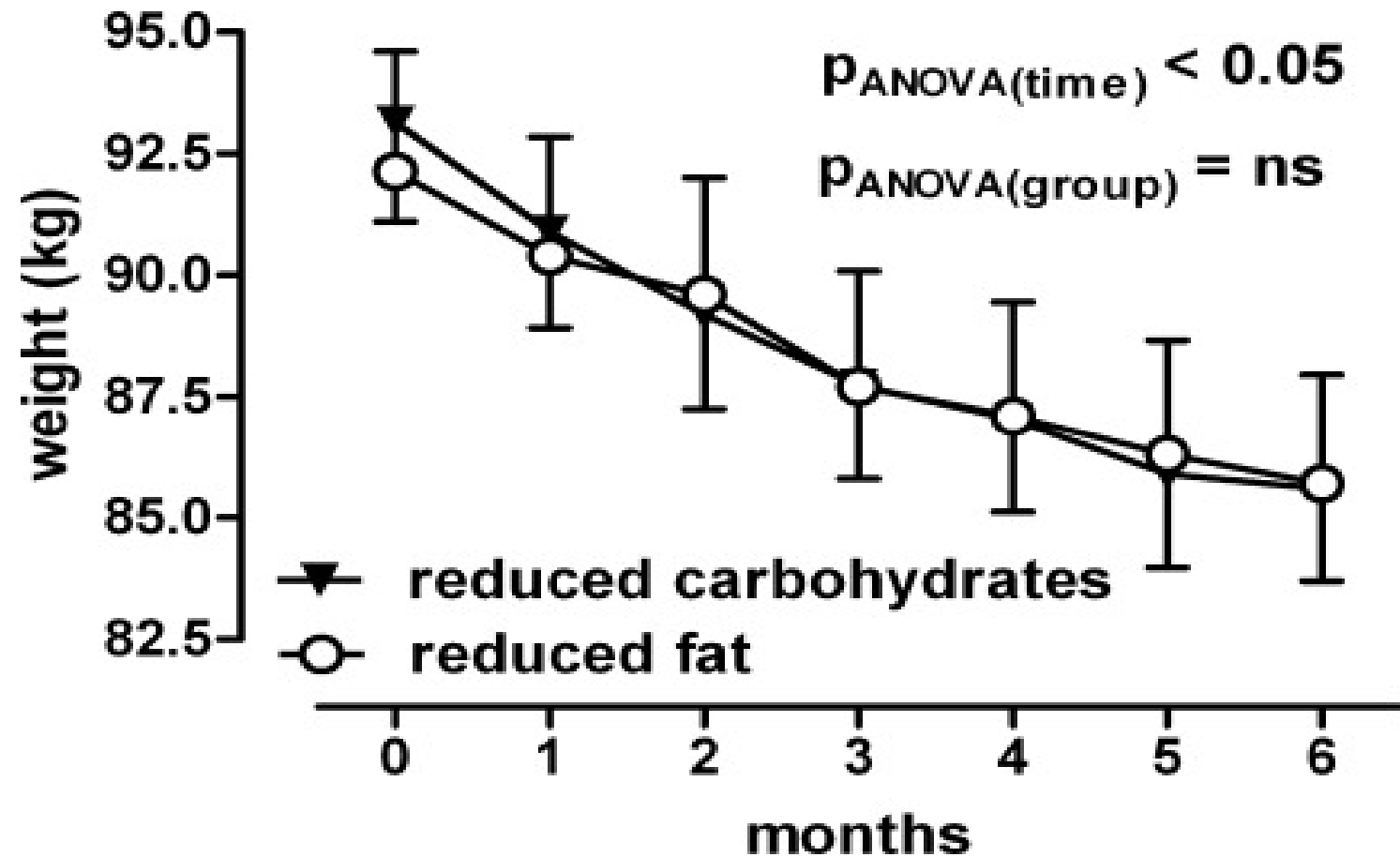
Weight loss

# What is the evidence for lifestyle modifications in the management of NAFLD?

- La perdita di peso può essere ottenuta con qualsiasi metodo dietetico che riduca l'apporto calorico.
- Molti diversi tipi di dieta hanno dimostrato di essere efficaci per indurre la perdita di peso, sebbene non esista una dieta "magica".
- Ad esempio, una dieta a basso contenuto di carboidrati sembra essere altrettanto efficace di una dieta a basso contenuto di grassi nel ridurre il grasso epatico e l'enzima epatico alanina aminotransferasi a lungo termine, purché si raggiunga una perdita di peso del 7%



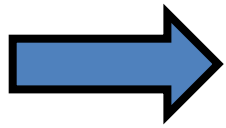
Confronto  
randomizzato di  
diete ipocaloriche a  
ridotto contenuto  
di grassi e  
carboidrati sul  
grasso intraepatico  
in persone in  
sovrappeso e obese



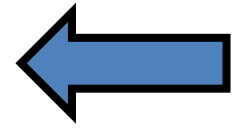
# What is the evidence for lifestyle modifications in the management of NAFLD?

## La perdita di peso rappresenta un efficace trattamento per tutto lo spettro della NAFLD.

- La perdita di peso, in qualsiasi modo ottenuta, determina un miglioramento dei tests ematochimici, della steatosi, della infiammazione epatica e della fibrosi.
- L'impatto della Perdita di peso sul miglioramento epatico dipende dal grado di riduzione del peso



Una riduzione >5% è necessaria per ridurre la steatosi epatica  
Una riduzione del 7–10% per migliorare la infiammazione  
Una riduzione di >10% per migliorare la fibrosi



- Una modifica del Lifestyle che produce anche un modesto risultato, come una perdita sostenuta del 5%, può indurre una significativa riduzione dei trigliceridi e della glicemia.

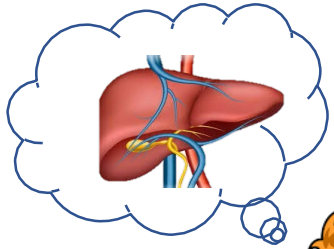
Sedentary behaviour,  
physical activity and exercise



Nella NAFLD, i comportamenti sedentari sono comuni.

Il comportamento sedentario  
è un fattore di rischio indipendente per la NAFLD

Ne condiziona lo sviluppo e la progressione della malattia.



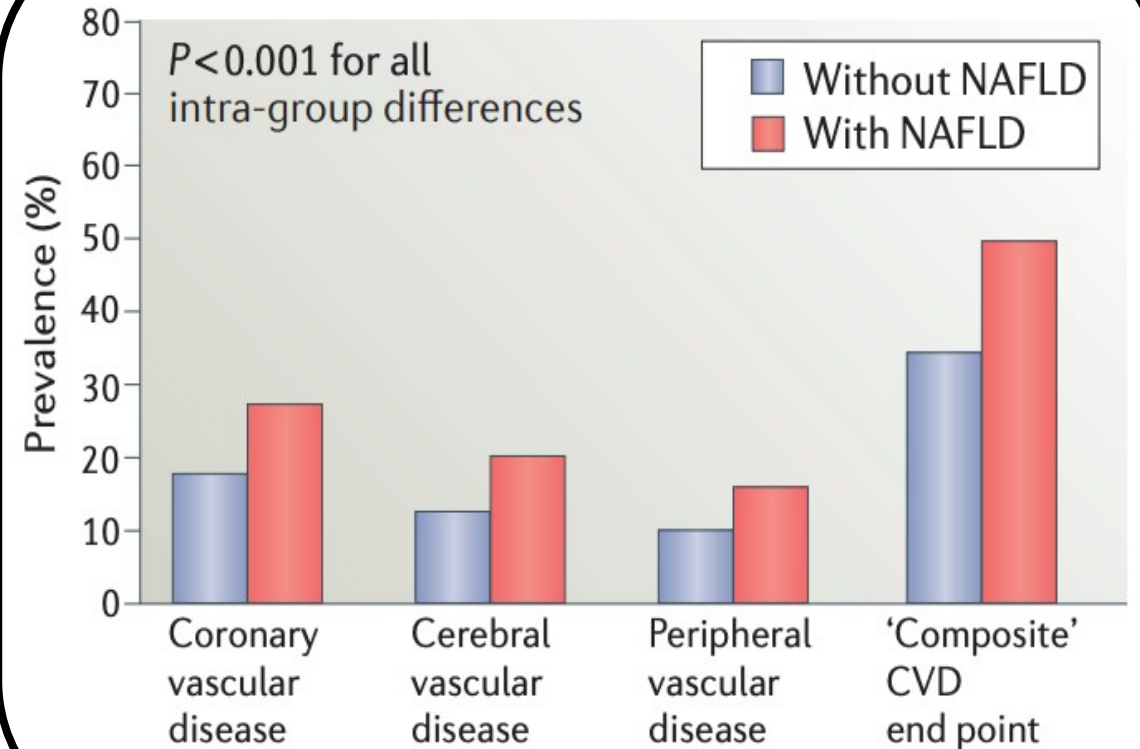
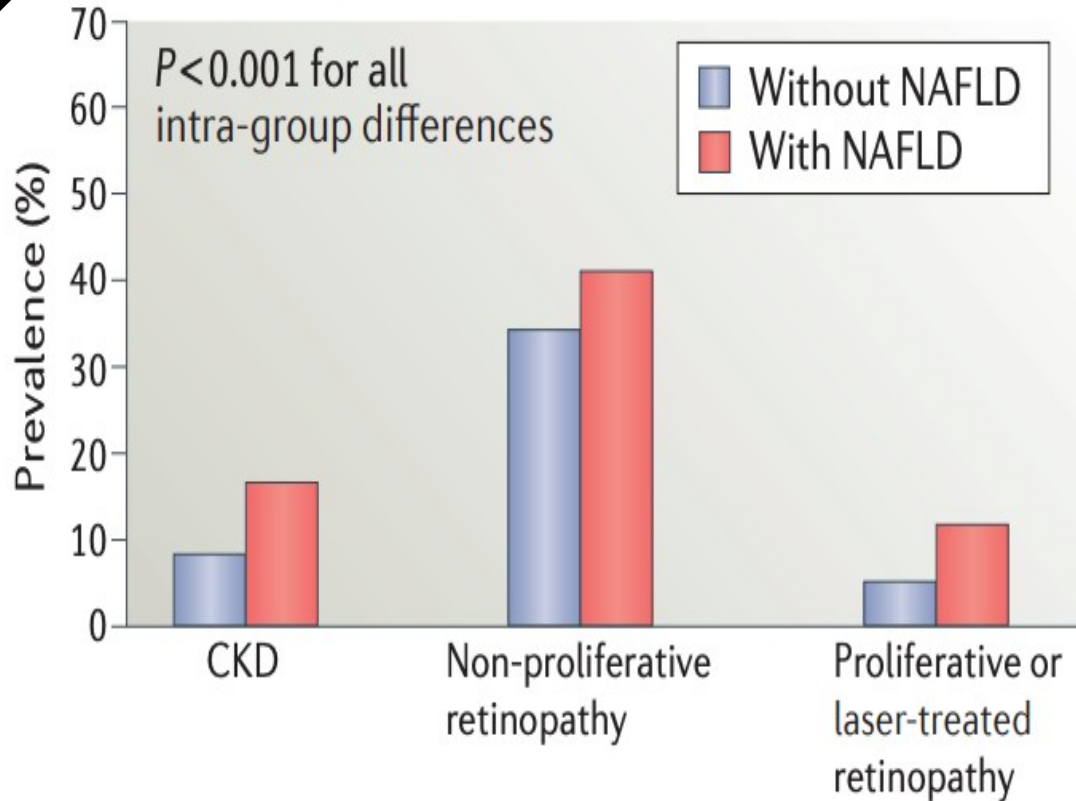
## DT2 nei pazienti con NAFLD

Va sospettato: screening, prevenzione e terapia

Peggiora il quadro della NAFLD → fibrosi

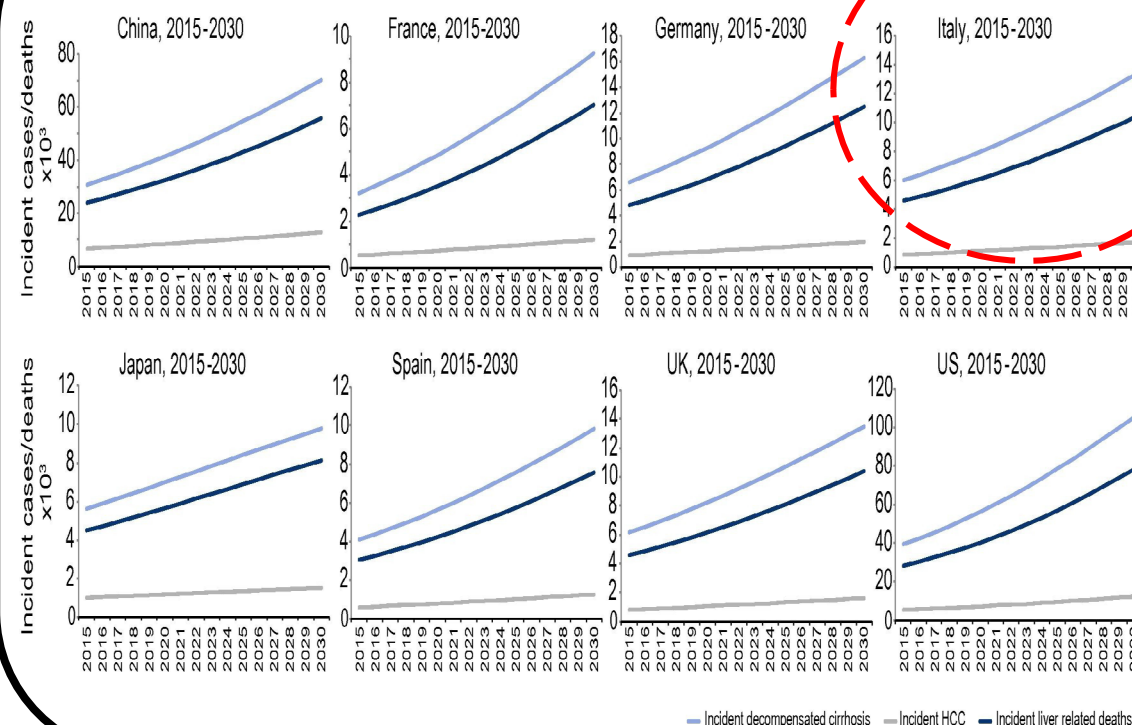
Aumenta la mortalità

## Prevalenza delle complicanze micro e macrovascolari del DT2 in relazione alla NAFLD

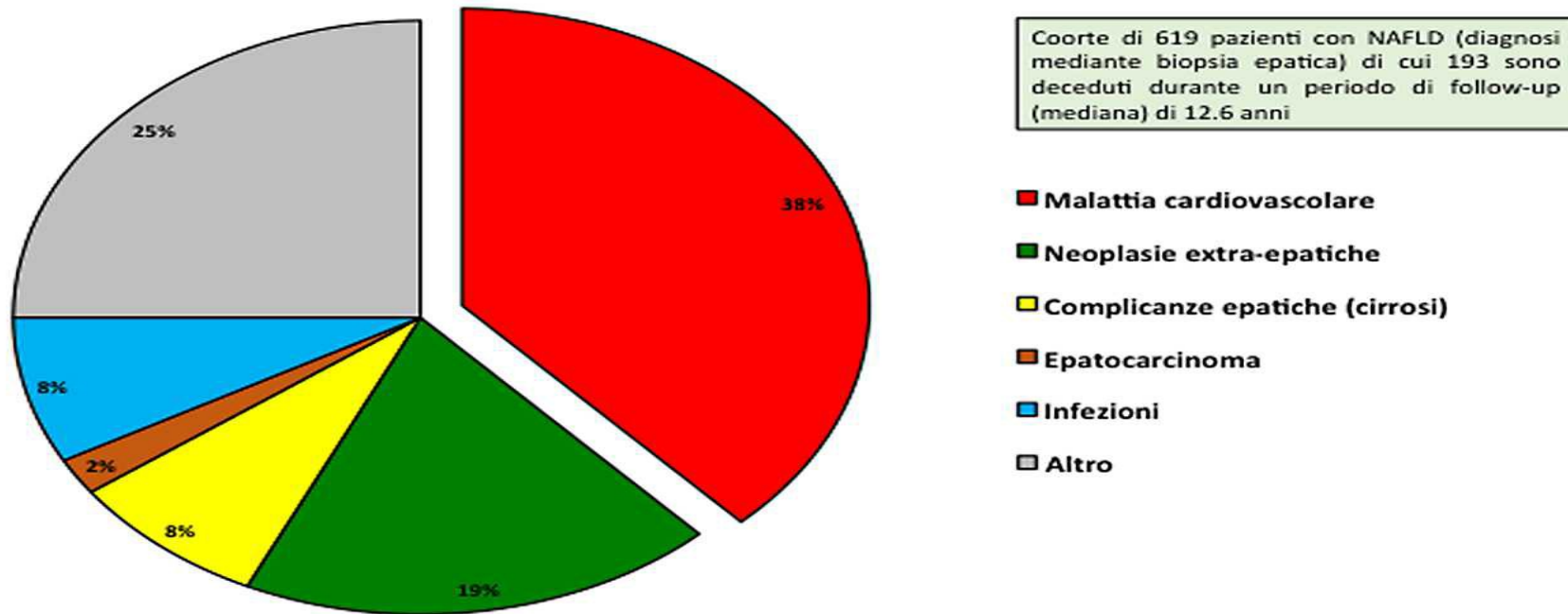


*La presenza di T2D aumenta il rischio  
sia di mortalità correlata al fegato che di mortalità complessiva  
nei pazienti con NAFLD  
(280 soggetti, follow-up mediano di 12,5 anni)*

| Risk factor      | Overall mortality<br>aHR (95 % CI) | Liver-related mortality<br>aHR (95 % CI) | Cardiac mortality<br>aHR (95 % CI) |
|------------------|------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|
| NASH             | 1.13 (0.74–1.71)                   | <b>9.16 (2.10–9.88)</b>                  | 0.51 (0.23–1.10)                   |
| Age              | <b>1.07 (1.05–1.10)</b>            | <b>1.06 (1.02–1.10)</b>                  | <b>1.12 (1.08–1.18)</b>            |
| Male gender      | 0.95 (0.62–1.47)                   | 1.44 (0.62–3.34)                         | 0.83 (0.36–1.90)                   |
| Caucasian race   | 1.67 (0.92–3.06)                   | 1.85 (0.62–5.47)                         | 1.37 (0.39–4.83)                   |
| Obesity          | 0.91 (0.60–1.40)                   | 0.88 (0.38–2.04)                         | 1.56 (0.70–3.47)                   |
| Type II diabetes | <b>2.09 (1.39–3.14)</b>            | <b>2.19 (1.00–4.81)</b>                  | 1.71 (0.75–3.86)                   |
| Hyperlipidemia   | 1.01 (0.68–1.52)                   | 0.48 (0.19–1.23)                         | 1.68 (0.78–3.61)                   |



## Principali cause di morte nei pazienti con NAFLD



Carcinoma epatocellulare  
e tumori extraepatici

La NAFLD è la terza causa più comune di HCC negli Stati Uniti,  
dopo l'epatite C e le malattie alcol correlate,  
rappresentando il 14,1% di tutti i casi

I pazienti NAFLD con fibrosi agli stadi F3 e F4 hanno un rischio di HCC quasi 7 volte maggiore rispetto alle persone senza malattia epatica ed il rischio è 10 volte maggiore in associazione a DMT2 ed obesità

## Terapia farmacologica

Nonostante la NAFLD stia raggiungendo proporzioni endemiche, non esistono al momento farmaci con indicazione specifica per tale condizione clinica



## Trattamento farmacologico della NAFLD

Le linee guida internazionali raccomandano che la terapia farmacologica per NAFLD / NASH sia riservata ai pazienti che presentano una malattia attiva associata alla presenza di fibrosi epatica  $\geq$  stadio F2

Inoltre, sia FDA che l'EMA hanno identificato due endpoint per l'approvazione condizionale dei farmaci in pazienti con NASH in stadio non cirrotico:

- 1) risoluzione della NASH senza peggioramento della fibrosi epatica
- 2) miglioramento di almeno uno stadio della fibrosi epatica senza peggioramento della NASH

# Safety and Tolerability of Recommended Therapies (Off Label)

## Pioglitazone

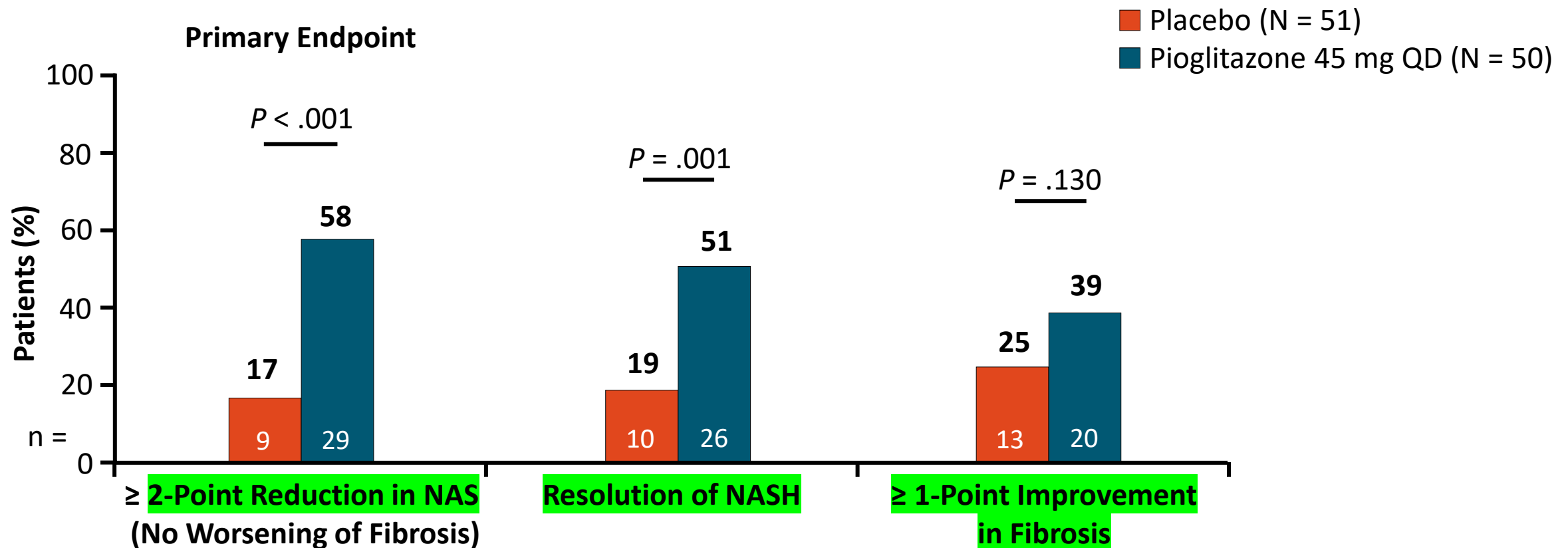
- Edema, weight gain (~ 2-3 kg over 2-4 yrs)
- Risk of osteoporosis in women
- Equivocal bladder cancer risk
  - Increased in some studies
  - No association in most studies

(Forza Raccomandazione Condizionata  
Qualità evidenza Alta)

**L'uso di questi agenti deve essere personalizzato per pazienti selezionati  
con NASH confermata istologicamente  
dopo un'attenta considerazione del rapporto rischio/beneficio**

## TZD Pioglitazone in NASH and Prediabetes or T2DM: 18-Mo Outcomes

- Randomized, placebo-controlled, double-blind phase IV study of patients with NASH and prediabetes or type 2 diabetes (N = 101)



## Safety and Tolerability of Recommended Therapies (Off Label)

### Vitamin E (800 IU/day)

- Possible all-cause mortality risk at > 800 IU/day
- Increased hemorrhagic stroke risk
  - Also shows reduced ischemic stroke risk
- Increased prostate carcinoma risk (HR vs placebo: 1.17; 99% CI: 1.004-1.36;  $P = .008$ )<sup>†</sup>

(Forza Raccomandazione Condizionata  
Qualità evidenza Moderata)

**L'uso di questi agenti deve essere personalizzato per pazienti selezionati  
con NASH confermata istologicamente  
dopo un'attenta considerazione del rapporto rischio/beneficio**

**L'acido ursodesossicolico (UDCA)**

a dosi standard (13-15 mg/kg) o elevate (23-35 mg/kg)  
è stato testato come trattamento farmacologico  
della NASH in numerosi RCTs.

I risultati ottenuti hanno mostrato un  
modesto effetto sui livelli sierici di ALT ma  
nessun beneficio istologico rispetto al placebo

**Forza Raccomandazione Condizionata**  
**Qualità evidenza Bassa**

## Semaglutide Vs Placebo In Obese, Nondiabetic Patients

Un recente studio multicentrico di fase II in pazienti con NASH provata con biopsia ha dimostrato che la semaglutide aveva un'efficacia significativamente maggiore per la risoluzione della NASH rispetto al placebo.

Tuttavia, non vi è stato alcun miglioramento significativo nello stadio della fibrosi valutato dalla biopsia epatica alla settimana 72.

- **Post hoc analysis** of randomized, double-blind phase II trial
  - Semaglutide: GLP-1 receptor agonist
  - Superior, dose-related mean reductions in body weight at Wk 52 with semaglutide vs placebo in primary analysis (6.0% to 13.8% vs 2.3%, respectively;  $P < .0001$ )

Nondiabetic adults with BMI  $\geq 30$ ,  
 $\geq 1$  failed weight loss attempt,  
A1C  $< 6.5\%$   
(n = 649)\*

Semaglutide 0.05-0.4 mg SC QD<sup>†</sup>  
(n = 513)

Placebo SC QD  
(n = 136)

***Follow-up  
to Wk 59***

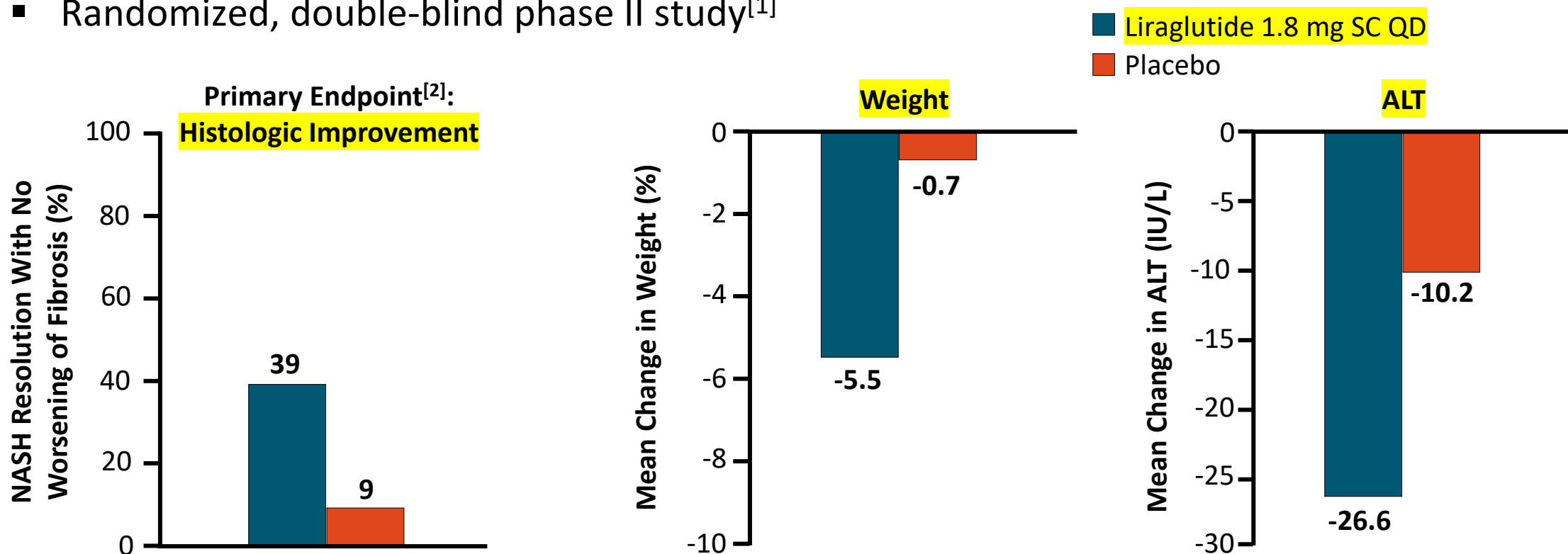
All patients received lifestyle intervention of -500 kcal/day diet and physical activity. \*Examined population within larger trial of 957 participants from 8 countries. <sup>†</sup>Dose groups: 0.05 mg, n = 103; 0.1 mg, n = 102; 0.2 mg, n = 103; 0.3 mg, n = 103; 0.4 mg, n = 102.

- ALT changes evaluated in subgroups with vs without elevated ALT at BL; 18% (174/954) predicted to be at risk for or have NAFLD/NASH with advanced fibrosis

## LEAN: 48-Wk Results of Liraglutide vs Placebo in Overweight Patients With NASH

*uno studio randomizzato in doppio cieco che ha esaminato liraglutide rispetto al placebo  
in pazienti in sovrappeso e con NASH provata da biopsia*

- Randomized, double-blind phase II study<sup>[1]</sup>



*Lo studio ha dimostrato l'efficacia di liraglutide nella risoluzione della NASH sulla base della scomparsa del gonfiore degli epatociti  
senza un peggioramento della fibrosi tra i pazienti con NASH dopo 48 settimane di trattamento.  
Tuttavia, questo studio non è riuscito a dimostrare l'efficacia di liraglutide nel migliorare l'infiammazione lobulare e la NASH.*

## **Efficacy and Safety of the Farnesoid X Receptor Agonist Obeticholic Acid in Patients With T2DM and NAFLD**

**L'acido obeticolico (OCA) è un derivato semisintetico dell'acido biliare umano primario acido chenodesossicolico, l'agonista naturale del recettore farnesoide X, che è un recettore ormonale nucleare che regola il metabolismo del glucosio e dei lipidi**

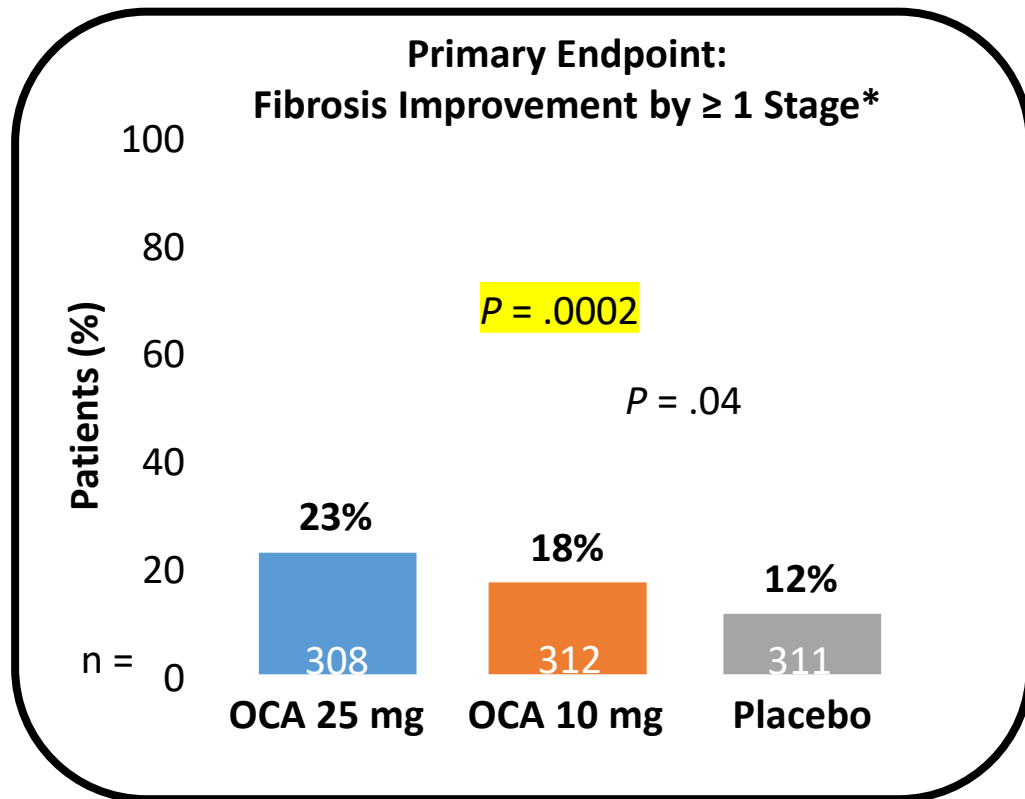
**Nei modelli animali, l'OCA riduce la resistenza all'insulina e la steatosi epatica.**

**L'attivazione di FXR da parte dell'OCA porta ad un aumento della sensibilità all'insulina nei pazienti con NAFLD che hanno il diabete mellito di tipo 2**

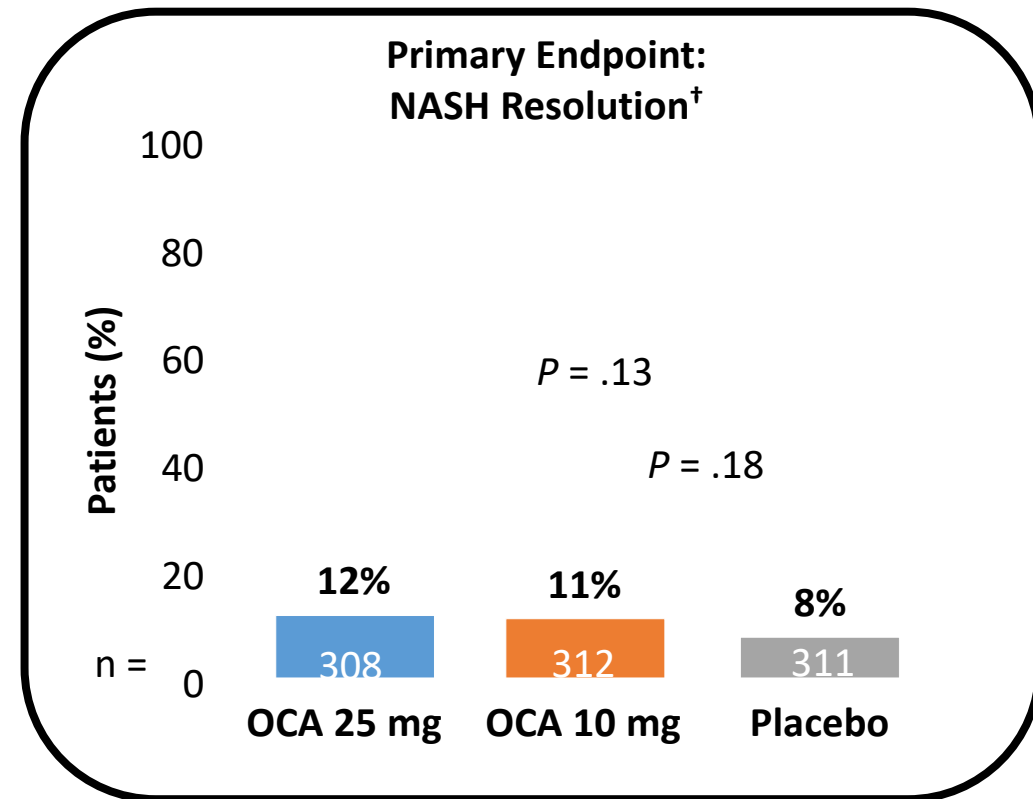
**Nel dicembre 2016 ha ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata per il trattamento della colangite biliare primitiva (PBC),  
in combinazione con acido ursodesossicolico (UDCA),  
negli adulti con risposta inadeguata all'UDCA  
o come monoterapia negli adulti che non tollerano l'UDCA.**

# REGENERATE: Mo 18 Efficacy of Obeticholic Acid for Treatment of NASH

Randomized, placebo-controlled phase III trial in patients with biopsy-confirmed NASH with fibrosis stage 2-3 (N = 931)

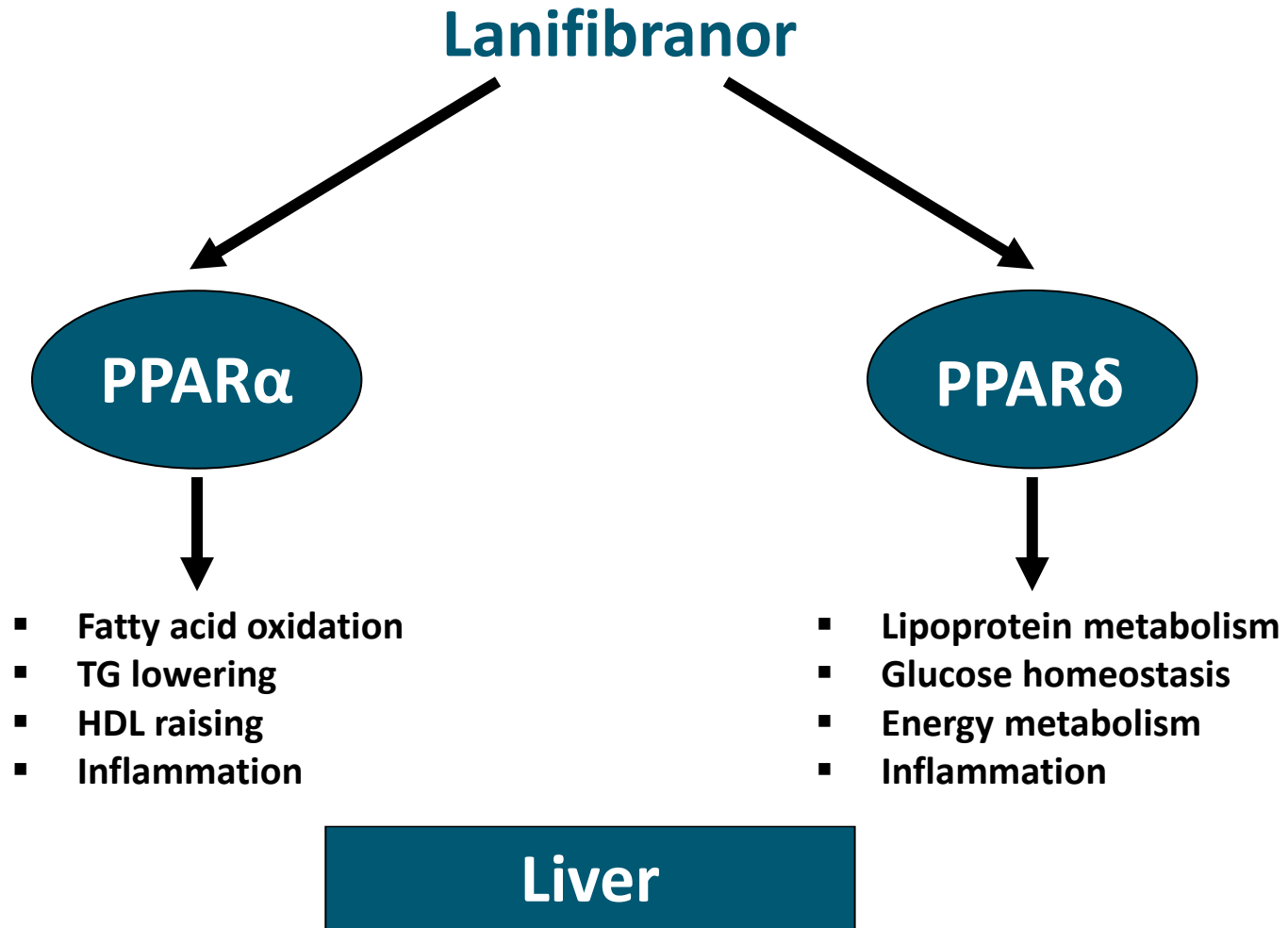


\*With no worsening of NASH.



†With no worsening of fibrosis.

# Elafibranor: PPAR $\alpha$ / $\delta$ Agonist



## Tirzapatide

E' un doppio agonista GLP-1 e GIP.

Il SURMONT è uno studio in fase III in cui il farmaco, somministrato una volta alla settimana, ha mostrato un buon controllo glicemico e una riduzione del peso con una buona tollerabilità e profili di sicurezza accettabili.

## Cotadutide

E' un doppio agonista del GLP-1 e del glucagone.

Un RCT di fase IIb in pazienti in sovrappeso con T2DM ha mostrato efficacia nel ridurre il peso e le transaminasi sieriche rispetto al placebo

## Conclusioni

Il trattamento farmacologico per la NAFLD, in particolare la NASH, negli studi clinici si concentra sulla risoluzione della NASH e sul miglioramento della fibrosi.

Il trattamento principale rimane la perdita di peso attraverso modifiche alla dieta e allo stile di vita.

Per quanto riguarda l'attuale farmacoterapia diretta al fegato, si raccomanda l'uso di pioglitazone e vitamina E in gruppi selezionati di pazienti con fibrosi significativa (fibrosi  $\geq$  F2) da casi confermati da biopsia con o senza T2DM.



*Grazie per  
l'attenzione....*

*Luigi muraca*









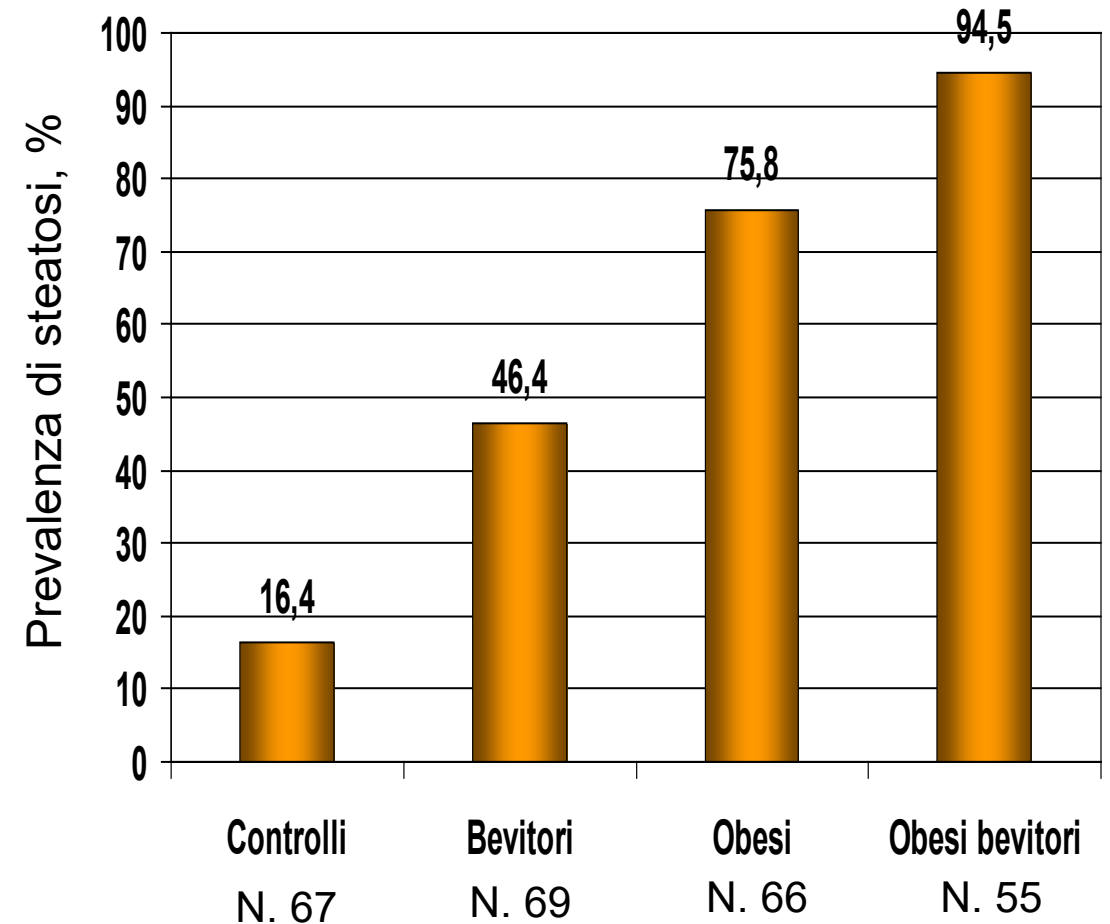
La prevalenza della NAFLD nel diabete tipo 2 si attesta sul 60-70% e può arrivare a valori più elevati in base al grado di obesità dei pazienti.

Rispetto ai soggetti non diabetici, i diabetici non solo hanno una maggiore probabilità di manifestare la NAFLD, ma anche di avere le forme istologiche più severe quali NASH e cirrosi.

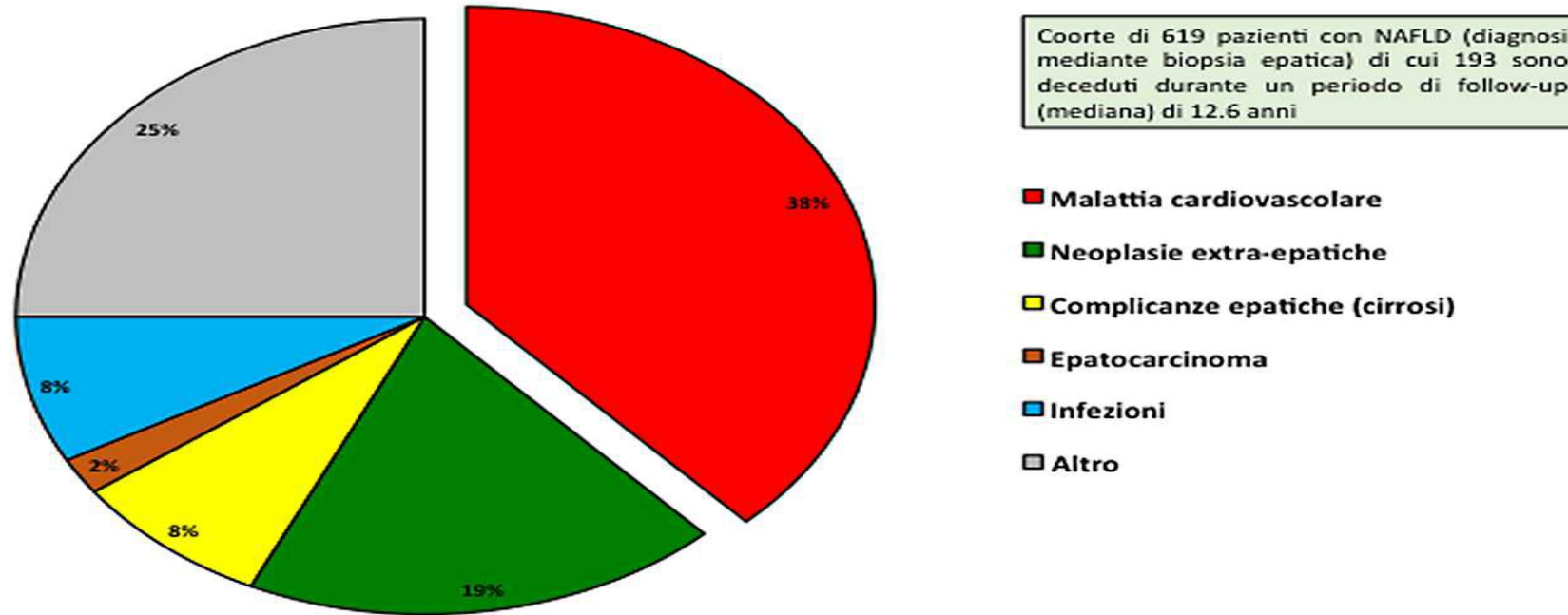
# Prevalenza della steatosi: studio Dyonisos

La steatosi si riscontra frequentemente nelle persone sane ed è quasi sempre presente nelle persone obese che bevono più di 60 g di alcol al giorno.

La steatosi è più fortemente associata all'obesità che al consumo eccessivo di alcol, suggerendo un ruolo maggiore del sovrappeso rispetto al consumo di alcol nell'accumulo di grasso nel fegato.



## Principali cause di morte nei pazienti con NAFLD



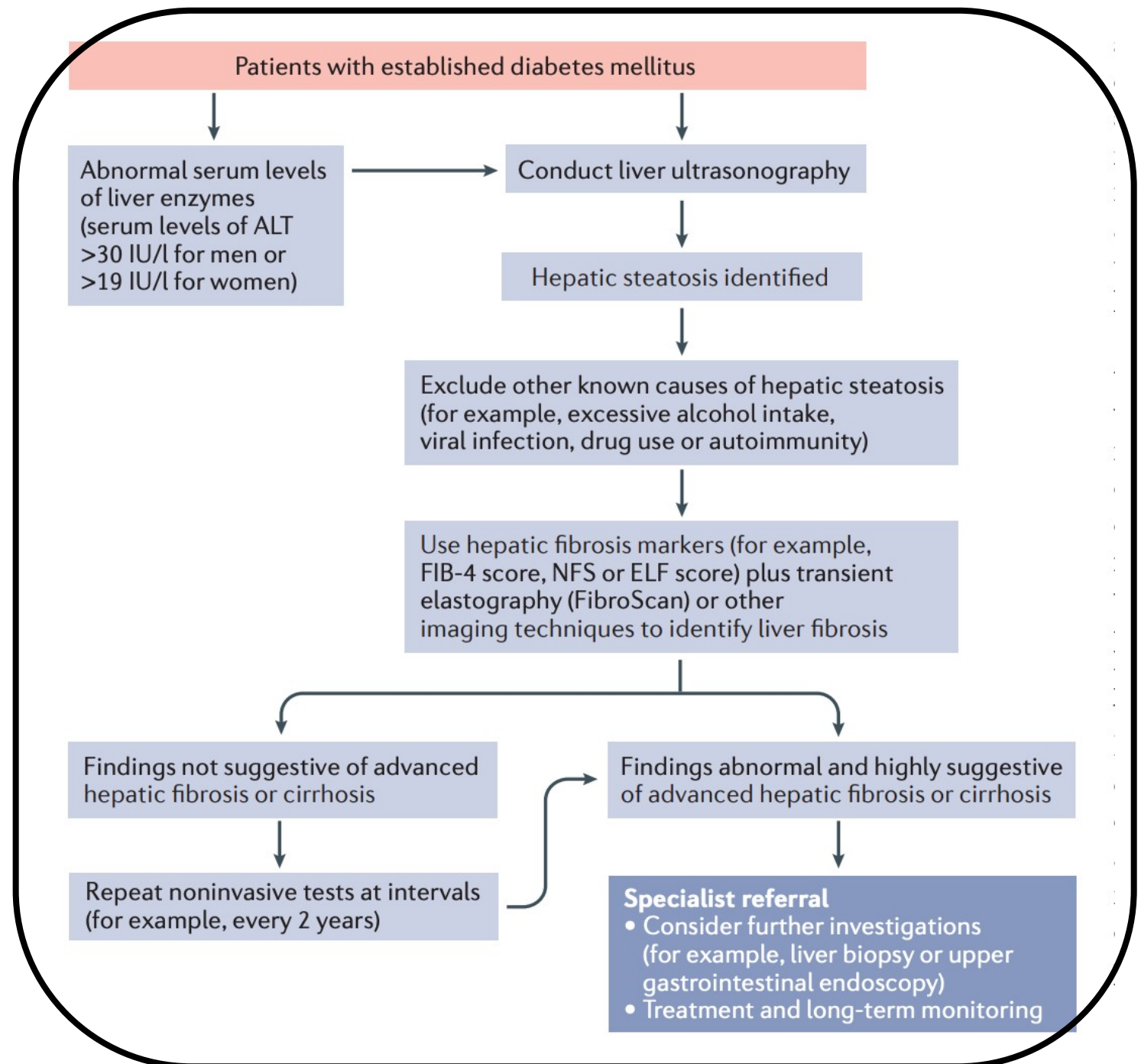
| Cause of death                                                                                                                                                                                                                                                  | N (% of all deaths) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Coronary artery disease [ICD-9: 404 (hypertensive heart disease), 410–414 (ischemic heart disease), 427–429 (cardiac dysrhythmias, heart failure), 440 (atherosclerosis); ICD-10: I20–I25 (ischemic heart diseases), I46 (cardiac arrest), I50 (heart failure)] | 32 (27.8 %)         |
| Liver-related [ICD-9: 571–572 (chronic liver disease, cirrhosis, sequelae of CLD), 155.0 (primary liver cancer); ICD-10: K72–K74 (hepatic failure, chronic hepatitis, fibrosis and cirrhosis of liver), C22.0 (liver cell carcinoma)]                           | 30 (26.1 %)         |
| Malignancy [ICD-9: 151–153 (gastrointestinal), 157 (pancreas), 189 (kidney), 199 (other), 201 (Hodgkin's disease), 202 (other lymphoma); ICD-10: C18 (colon), C34 (lung), C64 (kidney), C81 (Hodgkin's disease), C97 (multiple)]                                | 18 (15.7 %)         |
| Other (diabetes, infection, pulmonary, accident, unknown)                                                                                                                                                                                                       | 35 (30.4 %)         |
| Total (% of the studied cohort)                                                                                                                                                                                                                                 | 115 (39.8 %)        |

Carcinoma  
epatocellulare  
e tumori extraepatici

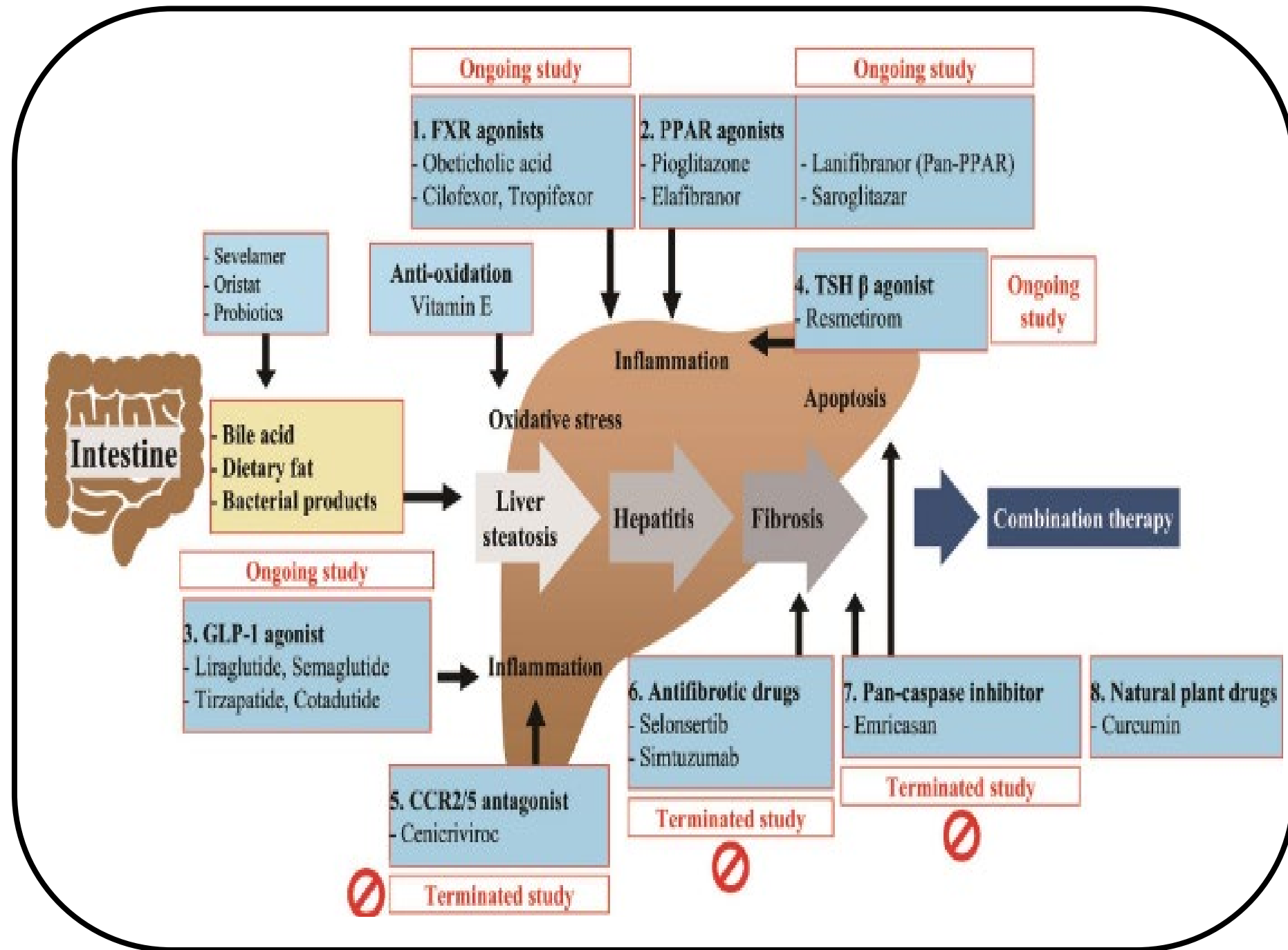
La NAFLD è la terza causa più comune di HCC negli Stati Uniti,  
dopo l'epatite C e le malattie alcol correlate,  
rappresentando il 14,1% di tutti i casi

I pazienti NAFLD con fibrosi agli stadi F3 e F4  
hanno un rischio di HCC quasi 7 volte maggiore  
rispetto alle persone senza malattia epatica  
ed il rischio è 10 volte maggiore in associazione a DMT2  
ed obesità, cosa che rende la NAFLD la seconda causa  
principale di trapianto di fegato (LT) per HCC negli Stati Uniti  
e l'indicazione al trapianto in più rapido aumento

**Importanza  
specifica identificazione  
NAFLD  
per il diabetologo**

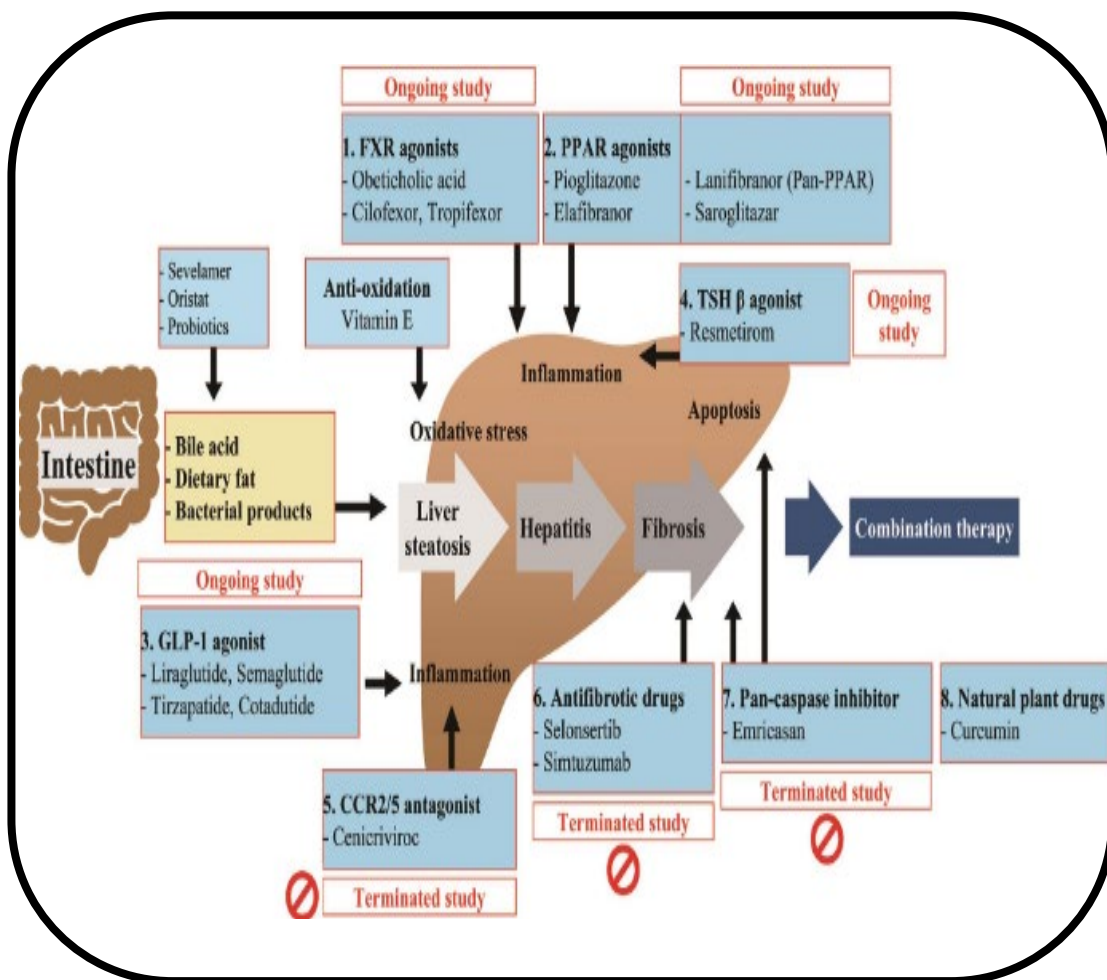


## Terapie farmacologiche



**Livello di evidenza disponibile  
e grado di raccomandazione  
per il trattamento della  
NAFLD**

| <u>INTERVENTO</u>                      | <u>OUTCOME</u>       | <u>LIVELLO<br/>DI EVIDENZA</u> | <u>GRADO<br/>DI<br/>RACCOMANDAZIONE</u> |
|----------------------------------------|----------------------|--------------------------------|-----------------------------------------|
| Calo ponderale<br>Esercizio fisico     | Istologia/biochimica | 1                              | A                                       |
| Vitamina E                             | Biochimica           | 2                              | B                                       |
| Metformina<br>(in diabetici)           | Biochimica           | 2                              | B                                       |
| Pioglitazone                           | Istologia/biochimica | 1                              | A                                       |
| Probucolo                              | Biochimica           | 2                              | B                                       |
| Acido Ursodesossicolico                | Biochimica           | 2                              | B                                       |
| Statine                                | Imaging/Biochimica   | 1                              | A                                       |
| Inibitori recettori<br>angiotensina II | Istologia/biochimica | 3                              | C                                       |
| Orlistat                               | Istologia/biochimica | 2                              | B                                       |



Livello di evidenza disponibile e grado di raccomandazione per il trattamento della NAFLD

Terapie farmacologiche

| INTERVENTO                          | OUTCOME              | LIVELLO DI EVIDENZA | GRADO DI RACCOMANDAZIONE |
|-------------------------------------|----------------------|---------------------|--------------------------|
| Calo ponderale<br>Esercizio fisico  | Istologia/biochimica | 1                   | A                        |
| Vitamina E                          | Biochimica           | 2                   | B                        |
| Metformina<br>(in diabetici)        | Biochimica           | 2                   | B                        |
| Pioglitazone                        | Istologia/biochimica | 1                   | A                        |
| Probucoolo                          | Biochimica           | 2                   | B                        |
| Acido Ursodesossicolico             | Biochimica           | 2                   | B                        |
| Statine                             | Imaging/Biochimica   | 1                   | A                        |
| Inibitori recettori angiotensina II | Istologia/biochimica | 3                   | C                        |
| Orlistat                            | Istologia/biochimica | 2                   | B                        |

# Semaglutide Vs Placebo In Obese, Nondiabetic Patients

- **Post hoc analysis** of randomized, double-blind phase II trial
  - Semaglutide: GLP-1 receptor agonist
  - Superior, dose-related mean reductions in body weight at Wk 52 with semaglutide vs placebo in primary analysis (6.0% to 13.8% vs 2.3%, respectively;  $P < .0001$ )

Wk 52

**Nondiabetic adults with BMI  $\geq 30$ ,**  
 $\geq 1$  failed weight loss attempt,  
A1C  $< 6.5\%$   
(n = 649)\*

Semaglutide 0.05-0.4 mg SC QD<sup>†</sup>  
(n = 513)

Placebo SC QD  
(n = 136)

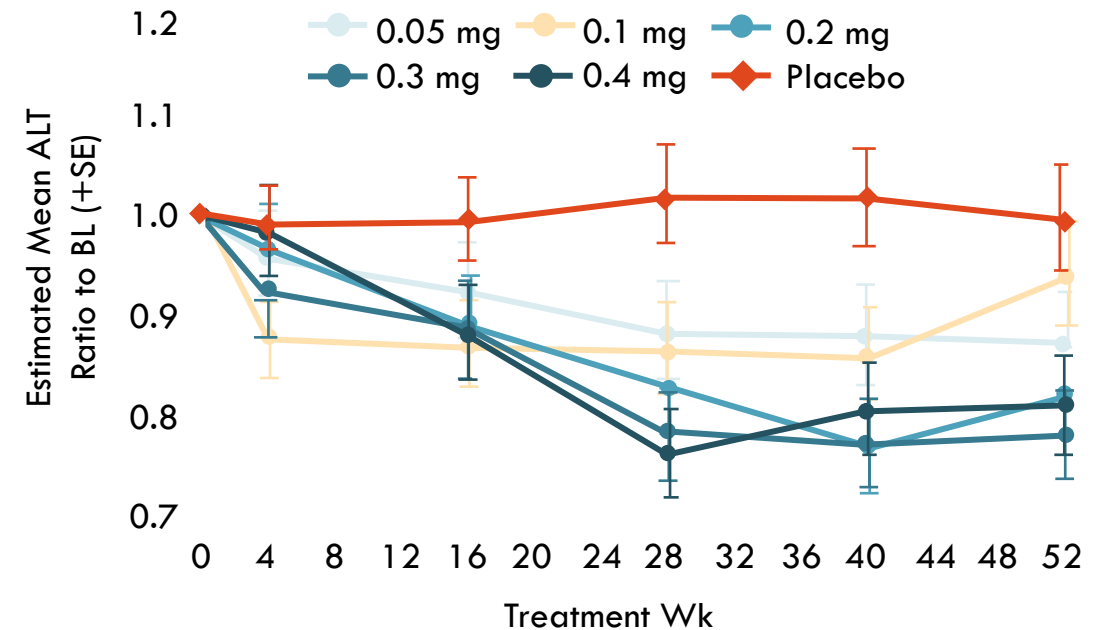
***Follow-up  
to Wk 59***

All patients received lifestyle intervention of -500 kcal/day diet and physical activity. \*Examined population within larger trial of 957 participants from 8 countries. <sup>†</sup>Dose groups: 0.05 mg, n = 103; 0.1 mg, n = 102; 0.2 mg, n = 103; 0.3 mg, n = 103; 0.4 mg, n = 102.

- ALT changes evaluated in subgroups with vs without elevated ALT at BL; 18% (174/954) predicted to be at risk for or have NAFLD/NASH with advanced fibrosis

## Elevated ALT Declined, Often Normalized With Semaglutide Treatment by Wk 52

- ALT decline most marked around Wk 28 but generally continued through EOT with semaglutide in patients with BL ALT elevation
- By Wk 52, ALT normalized in 25% to 46% of patients receiving semaglutide vs 18% receiving placebo



| Outcome at Wk 52, % (n/n) | Semaglutide |            |            |            |            | Placebo    |
|---------------------------|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|                           | 0.05 mg     | 0.1 mg     | 0.2 mg     | 0.3 mg     | 0.4 mg     |            |
| Normalized ALT            | 29 (17/58)  | 25 (15/59) | 38 (19/50) | 43 (23/54) | 46 (21/46) | 18 (14/76) |

Considerazioni finali e  
take-home messages

La NAFLD è una condizione ad elevata morbidità e mortalità

La prevalenza di NAFLD e NASH nei pazienti con DT2 raggiunge il 60-70%.

LA NAFLD si associa a peggiori esiti metabolici e ad una maggiore incidenza di complicanze del diabete mellito, inclusa morte CV.

La presenza del DT2 accelera la progressione della NAFLD ed è un predittore di fibrosi aumentata e mortalità.

Identificare la NAFLD nel DT2 permette una migliore stratificazione del rischio