

Farmaci e stile di vita nel trattamento della NAFLD

PIETRO ANDREONE

Università di Modena e Reggio Emilia
Medicina Interna Metabolica AOU di Modena

Dichiaro di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

- INTERCEPT
- GILEAD

Dichiaro altresì l'impegno ad astenermi, nell'ambito dell'evento Congresso SID-AMD Regione Emilia-Romagna 2020, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).

Stili di vita e NAFLD

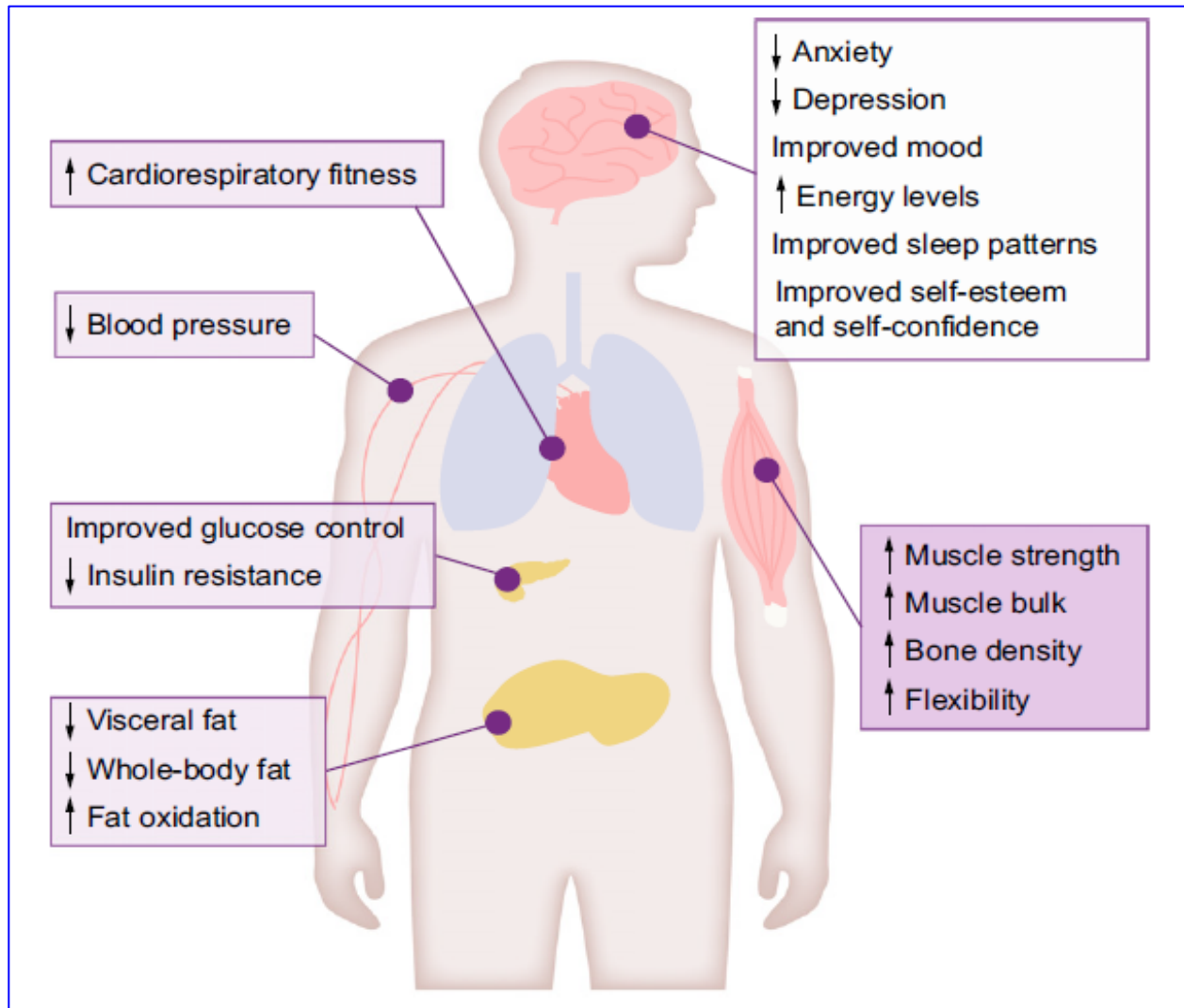
- Primo approccio per il trattamento della NAFLD: controllo dei fattori di rischio
 - Diabete
 - Iperlipemia
 - Obesità
 - Sindrome Metabolica
- Cambiamento degli stili di vita sono strategie ormai ben stabilite per diabete e malattie cardiovascolari
 - Attività fisica
 - Dieta

Stili di vita e NAFLD

- Pochi studi su modifiche dello stile di vita nella NAFLD
- Riduzione del peso corporeo
 - >80% di riduzione del contenuto di lipidi nel fegato
- Effetti dell'esercizio fisico aerobico (150-220 min/sett):
 - 20/30% riduzione del contenuto di lipidi nel fegato
 - Importante come supporto alla dieta per la riduzione di peso
 - Evitare la dissociazione dieta-esercizio fisico
 - Aumenta la fitness cardio-respiratoria
- Esercizio fisico intenso (200-300 min/sett)
 - Cruciale per il mantenimento perdita di peso

Stili di vita e NAFLD

Effetti dell'esercizio fisico



Stili di vita e NAFLD

Benefici della perdita di peso



Stili di vita e NAFLD

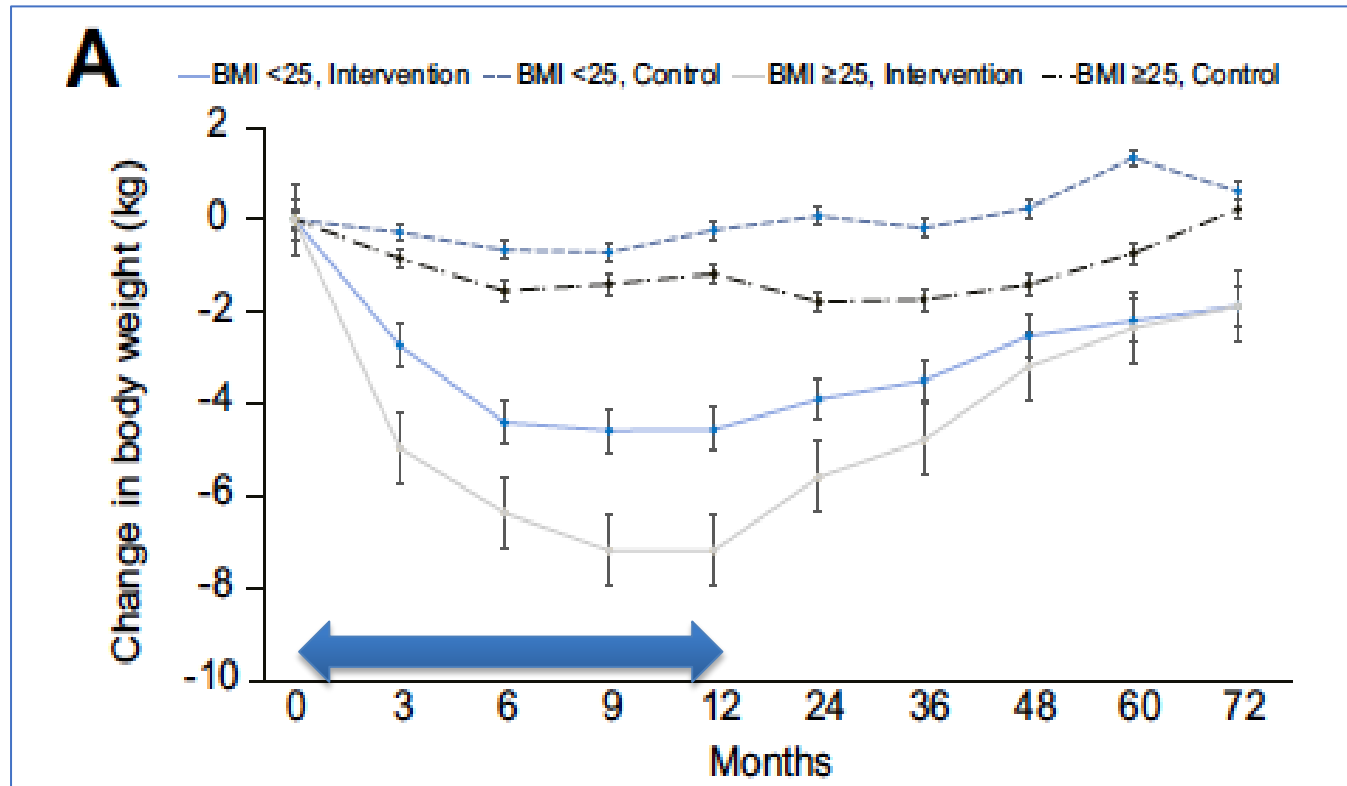
Le indicazioni dietetiche

- Target riduzione 7÷10% peso corporeo
- Restrizione calorica 500÷1.000 Kcal ➡ 0.5/1 Kg/sett
- Composizione della dieta
 - Riduzione dei grassi e monosaccaridi
 - Riduzione degli zuccheri ketogenica o elevato contenuto di proteine
 - Evitare il fruttosio
- Alcol
 - Al di sotto della soglia di rischio/tossicità
- Caffè
 - Nessuna limitazione
- Attività fisica
 - 150÷200 min/sett, aerobica, 3÷5 sessioni



Stili di vita e NAFLD

Efficacia degli interventi nel tempo



Stili di vita e NAFLD

Chirurgia bariatrica

Prospective study following bariatric surgery in pts who are severely obese (N = 381) with ≥ 1 comorbidity, no excessive drinking < 2 yrs, no chronic liver diseases

- Liver biopsies assessed by 2 blinded reviewers for fibrosis (F0-4), NAFLD scoring to determine NASH (≥ 3 , probable or definite; ≥ 5 , definite)

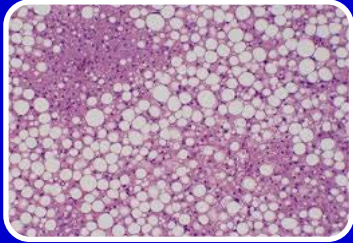
Parameter	Before Surgery	After 5 Yrs	P Value
Diabetes mellitus, n (%)	94 (24.8)	24 (10.8)	.00001
Arterial hypertension, n (%)	185 (48.8)	85 (37.0)	.0005
Serum triglycerides, mean (g/L)	1.67	1.06	.00001
Fasting glucose, mean (g/L)	1.18	0.94	.00001
Insulin resistance index, mean	3.2	2.83	.00001
ALT, mean (IU/L)	30.1	22.8	.00003
GGT, mean (IU/L)	39.9	29.2	.00001

Farmaci e NAFLD

Opzioni attuali

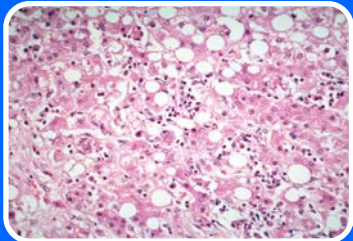
- Valutati nei soggetti NASH con end-point istologici
 - **Vitamina E**
 - **Pioglitazone**
 - **Liraglutide**
- Non hanno l'indicazione alla prescrivibilità

La valutazione dell'efficacia: NAFLD activity score (NAS)



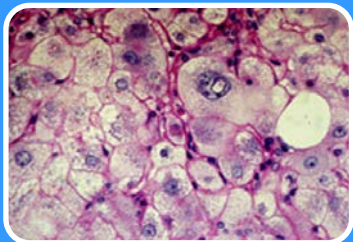
Steatosis

- 0 (<5%); 1 (5-33%); 2 (>33-66%); 4 (>66%)



Lobular Inflammation

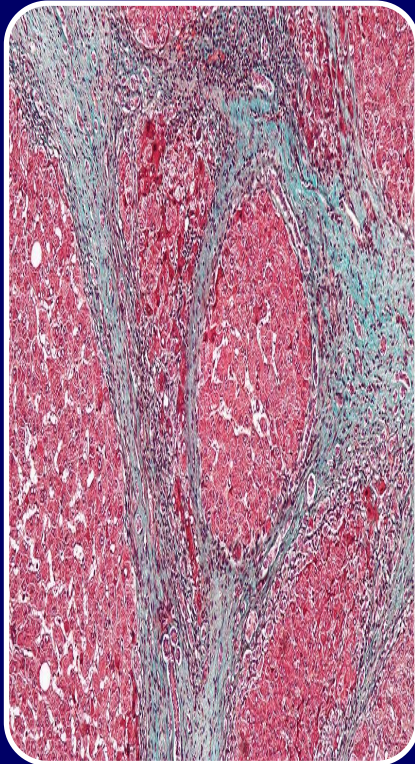
- 0 (no foci); 1 (<2 foci); 2 (2-4 foci) 3 (>4 foci)



Hepatocyte Ballooning

- 0 (none); 1 (few balloon cells); 2 (many balloon cells)

La valutazione dell'efficacia: lo stadio della fibrosi

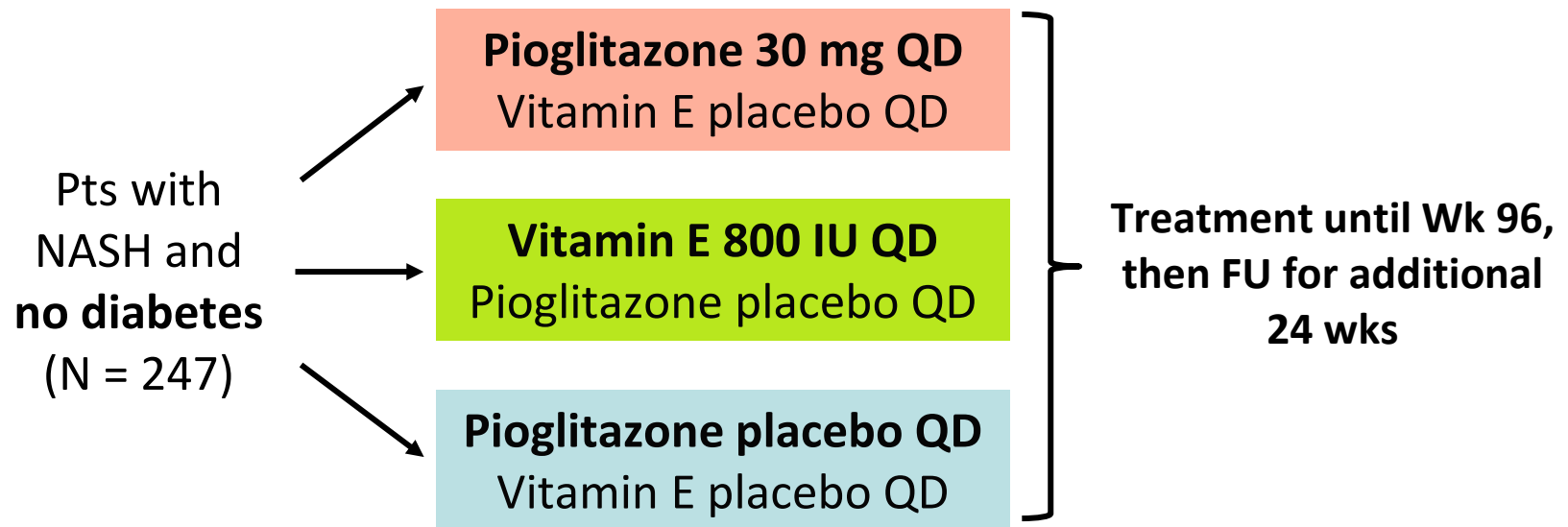


- 0 (None)
- 1 (Perisinusoidal /periportal)
- 1A (Mild, zone 3 perisinusoidal)
- 1B (Moderate, zone 3 perisinusoidal)
- 1C (Portal/periportal)
- 2 (Perisinusoidal and portal/periportal)
- 3 (Bridging fibrosis)
- 4 (Cirrhosis)

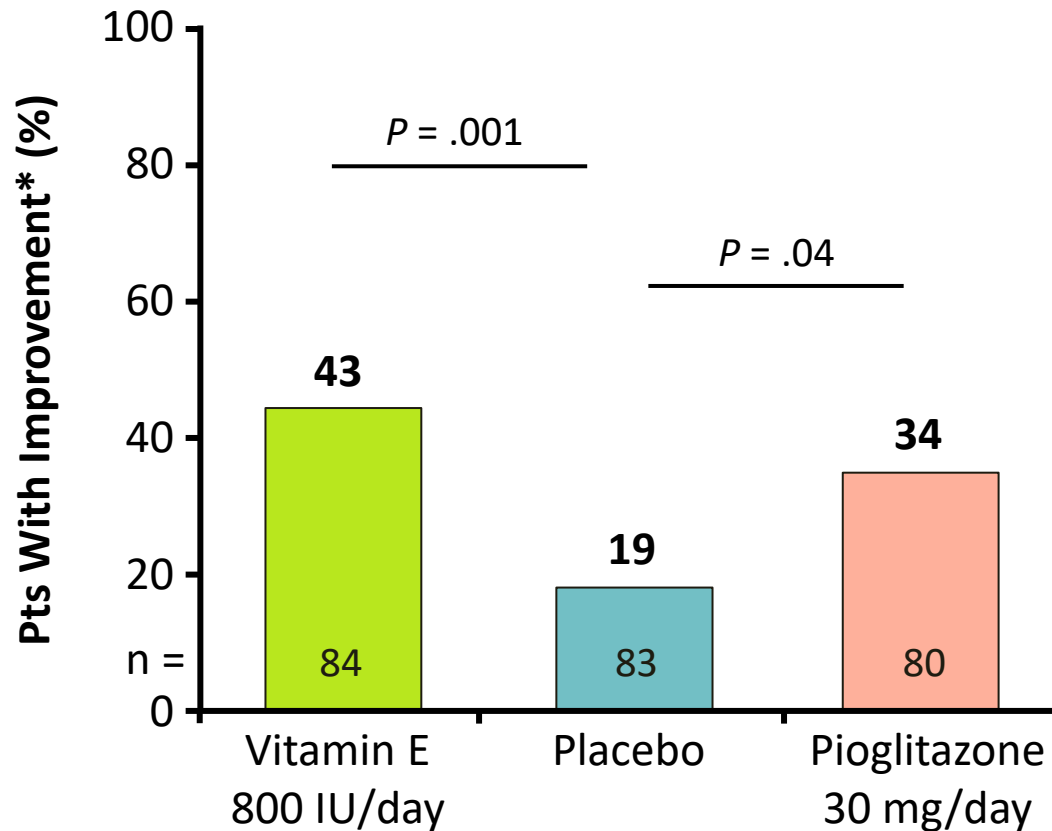
Farmaci e NAFLD

Vitamina E (PIVENS trial)

Randomized, double-masked, double-dummy, placebo-controlled study



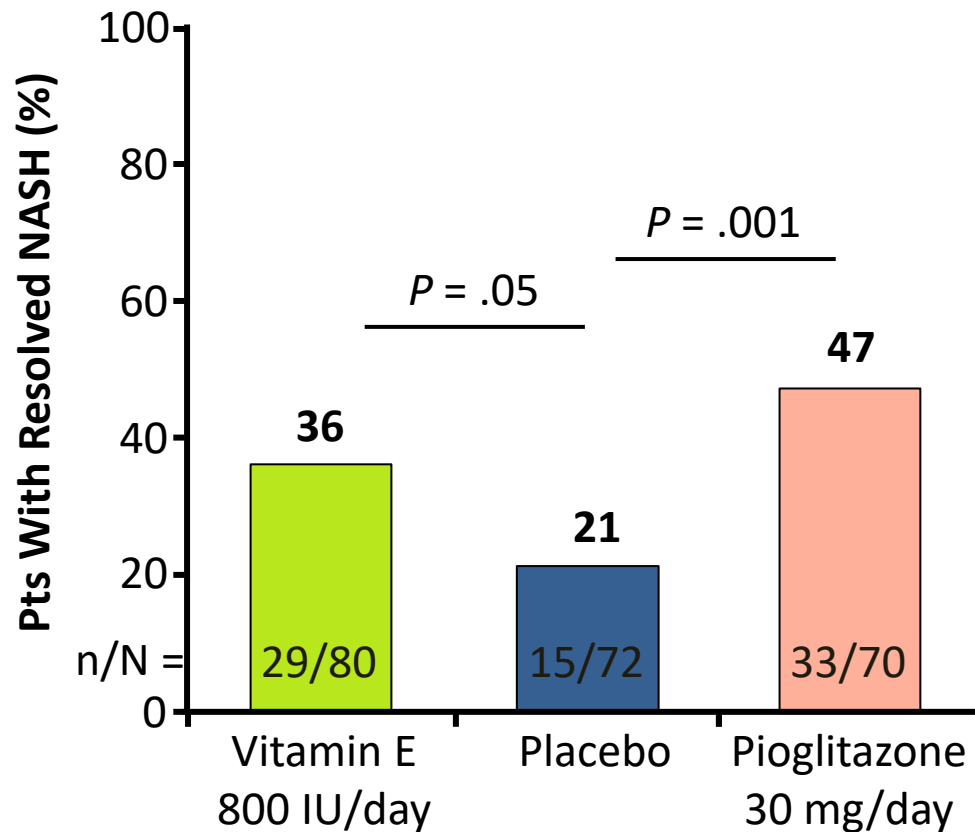
Vitamina E: miglioramento istologico NAS



*Histologic improvement: ≥ 1 -point improvement in hepatocellular ballooning score, no increase in fibrosis score, and either a decrease in NAS to ≤ 3 or a ≤ 2 -point decrease in NAS plus ≥ 1 -point decrease in either the lobular inflammation or steatosis score.

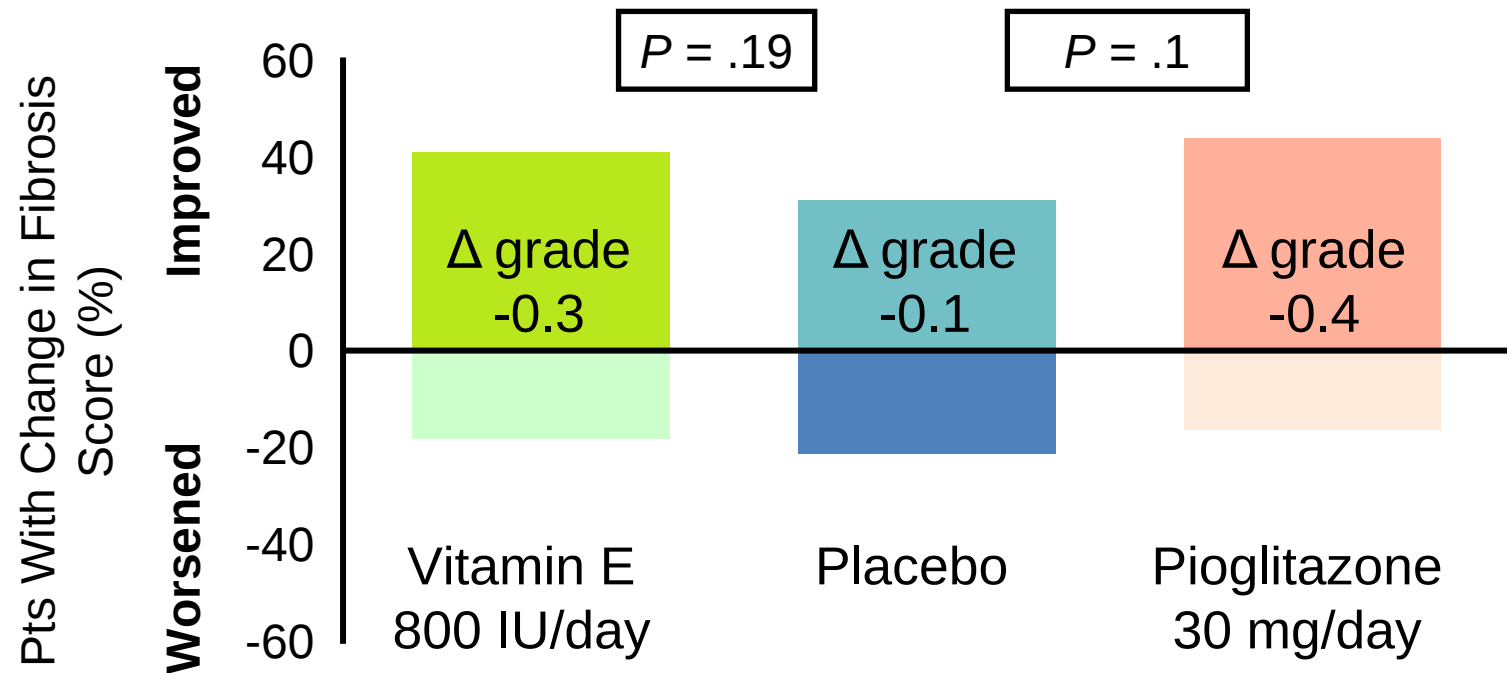
Farmaci e NAFLD

Vitamina E: risoluzione della NASH



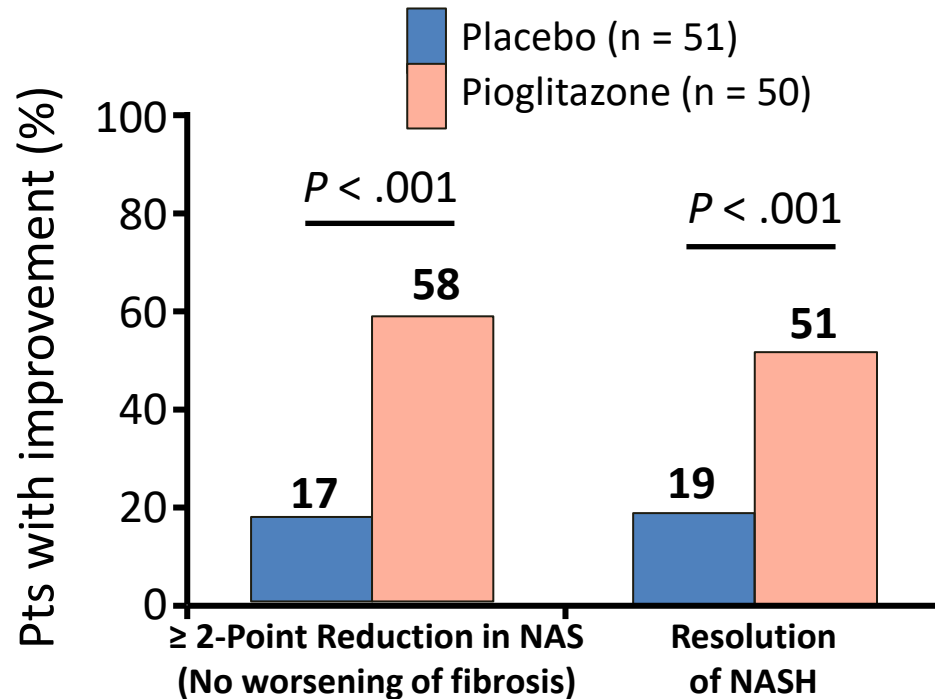
Farmaci e NAFLD

Vitamina E: efficacia sulla fibrosi



Pioglitazone: NASH miglioramento/risoluzione a 18 mesi

Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of pts with NASH and **pre-diabetes or type 2 diabetes mellitus** (N = 101)



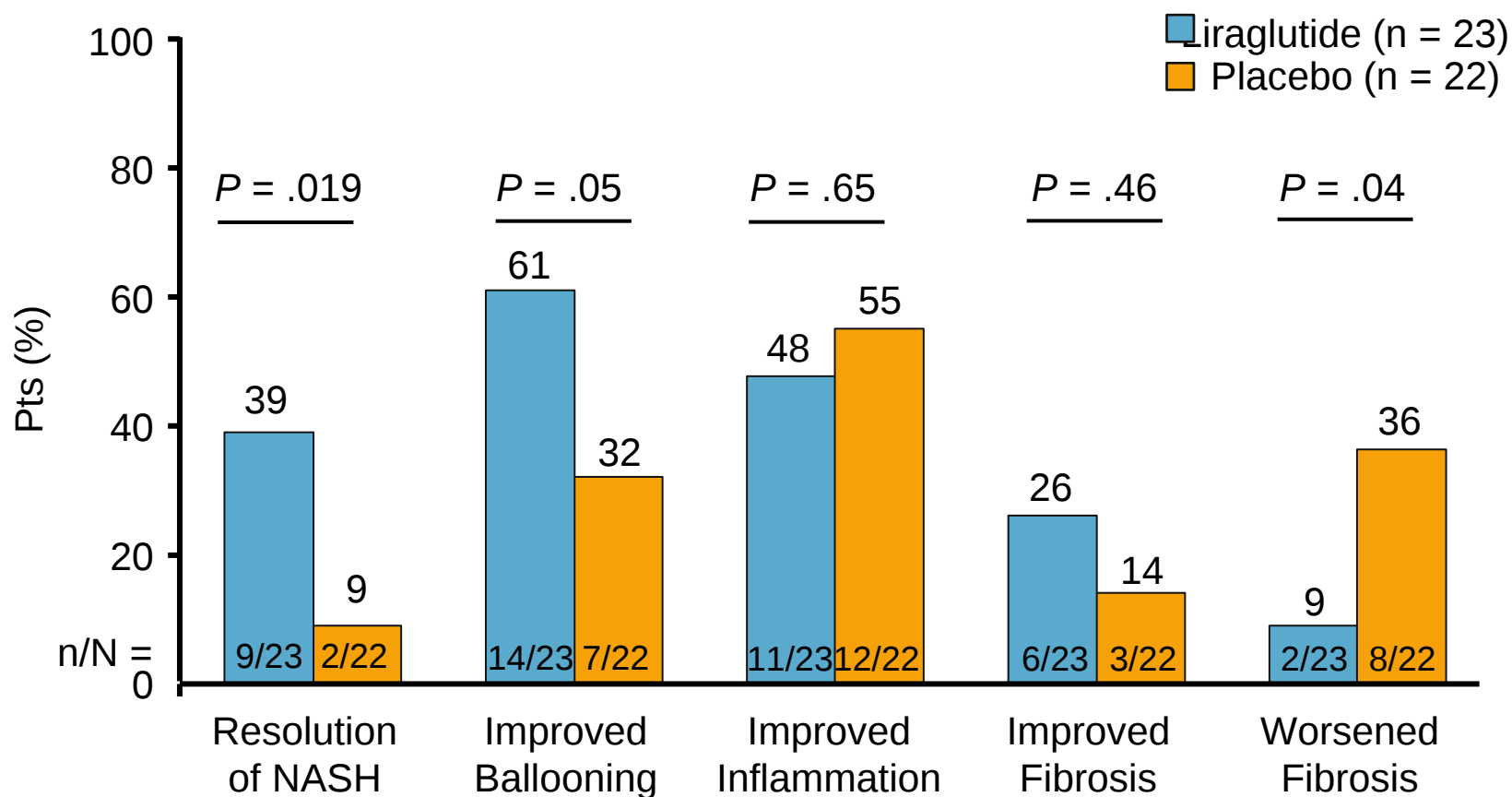
Other PIO outcomes:

- Improved fibrosis score (-0.5; CI: -0.9 to 0; $P = .039$)
- Greater **weight gain** (+2.5 kg vs placebo)

Farmaci e NAFLD

Liraglutide: efficacia su istologia

Randomized, double-blind phase II trial of overweight pts with NASH



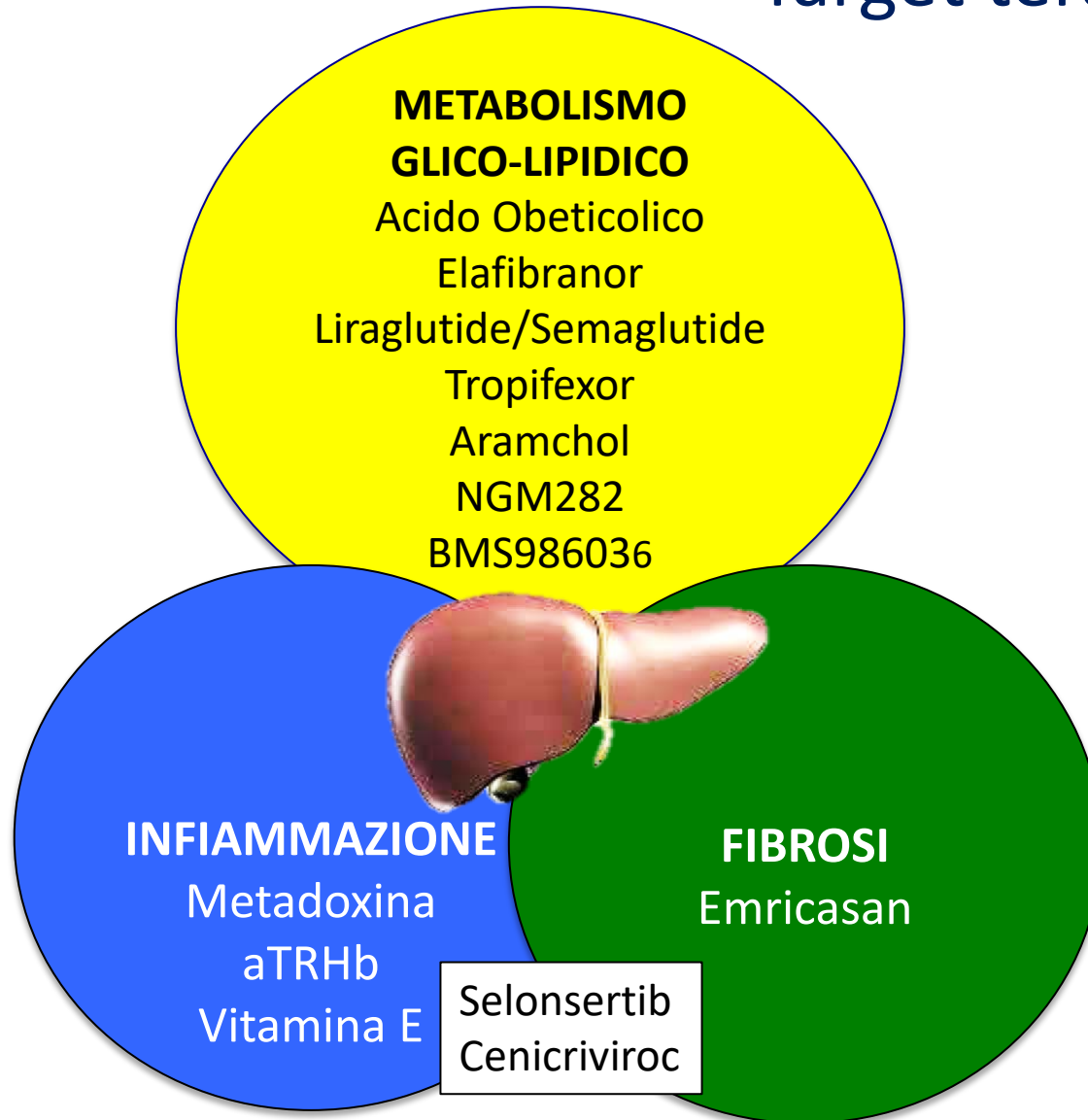
Farmaci e NAFLD

Altri farmaci valutati

- **URSODEOXYCHOLIC ACID** showed some biochemical but no histological improvements
Lindor KD, et al. Hepatology 2004; Dufour JF, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; Leuschner UF, et al. Hepatology 2010
- **n-3 POLYNSATURATED FATTY ACID** might reduce liver fat, but two trials on histological outcomes were negative.
Parker HM, et al. J Hepatol 2012; Sanyal AJ, et al. Gastroenterology 2014; Argo CK, et al. J Hepatol 2015.
- Data on **PENTOXIFYLLINE** and **ORLISTAT** are limited or inconclusive.
Zelber-Sagi S, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; Harrison SA, et al. Hepatology 2009; Zein CO, et al. Hepatology 2011.
- Trials with **EZETIMIBE** were negative. **STATINS** have not been adequately tested. Their use in NAFLD is safe, with no increased risk of hepatotoxicity, and may even significantly reduce aminotransferases.
Takeshita Y, et al. Diabetologia 2014; Loomba R, et al. Hepatology 2015; Dongiovanni P, et al. J Hepatol 2015.
- **PHLEBOTOMY** programme to reduce iron stores to near iron deficiency improved the NAS score, without worsening fibrosis.
Valenti L, et al. World J Gastroenterol 2014.

Farmaci e NAFLD

Target terapeutici



Farmaci e NAFLD

Studi di Fase 3

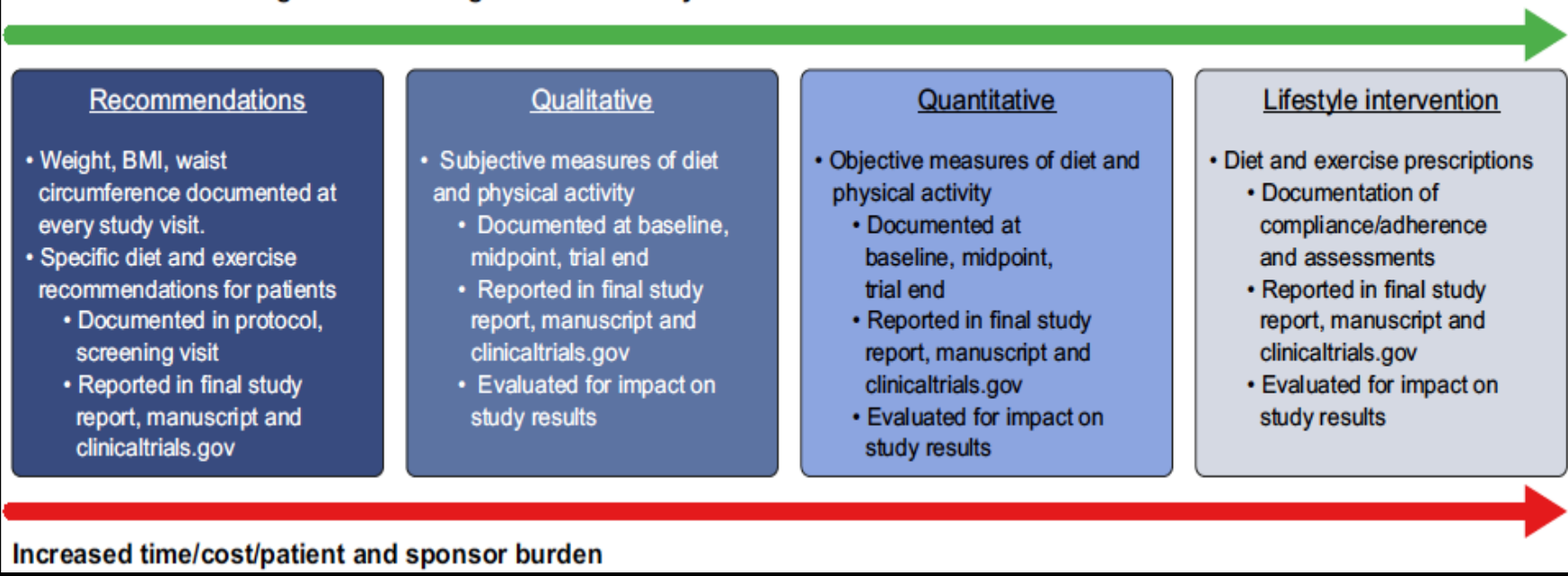
Farmaco	Nome Trial	Tipo di sostanza	Target terapeutico	Risultati
ACIDO OBETICOLICO	REGENERATE	Acido biliare sintetico	Recettore X Farnesoide	Riduzione fibrosi (18 mesi)
SELONSERTIB	STELLAR 3/4	Anti-fibrotico	Kinasi 1 segnale apoptosi	End-point non raggiunto
ELAFIBRANOR	RESOLVE	PPAR agonista	PPAR- $\alpha\delta$	End-point non raggiunto
CENICRIVIROC	AURORA	Antagonista recettore chemochine	CCR2-CCR5	Studio in corso
RESMETIROM	MAESTRO	Agonista recettore TSH epatico	THR β	Studio in corso
ARAMCHOL	ARMOR	Acido grasso/biliare coniugato sintetico	Stearoil CoA desaturasi 1	Studio in corso

Farmaci e NAFLD

Studi di combinazione Fase 2

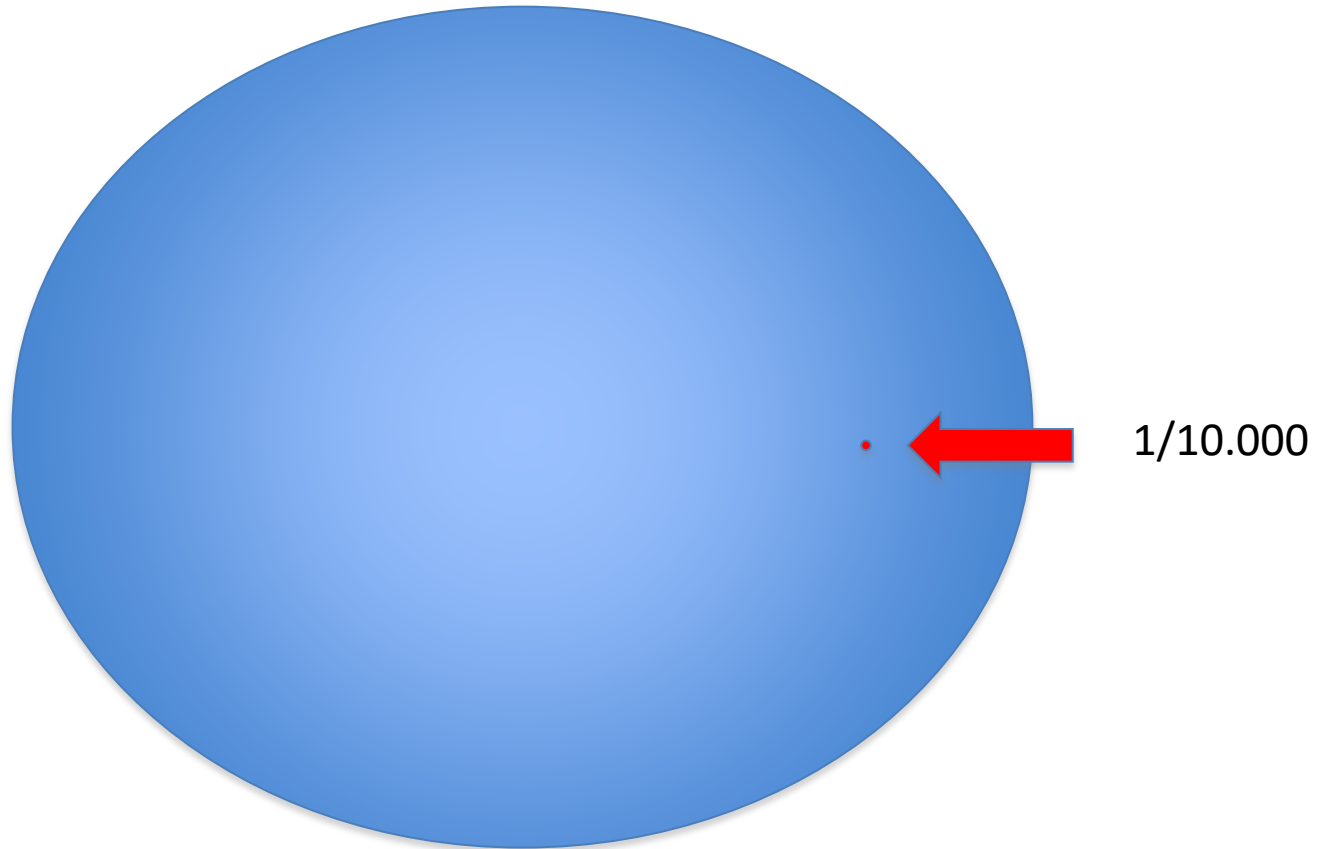
1° Farmaco	2° farmaco	Nome dello studio	Popolazione target	Durata del trattamento
ACIDO OBETICOLICO	ATORVASTATINA	CONTROL	NASH	16 SETTIMANE
TROPIFEXOR	CENICRIVIROC	TANDEM	NASH F2/F3	48 SETTIMANE
TROPIFEXOR	LICOGLIFOZIN	ELIVATE	NASH F2/F3	48 SETTIMANE
CILOFEXOR	FIRSOCOSTAT SELONSERTIB		NASH F2/F4	12 SETTIMANE
CILOFEXOR	FIRSOCOSTAT SELONSERTIB	ATLAS	NASH F3/F4	48 SETTIMANE
CILOFEXOR	FIRSOCOSTAT SEMAGLUTIDE	Acido grasso/biliare coniugato sintetico	NASH F2/F3	24 SETTIMANE

Increased scientific rigor and challenges with feasibility



Stili di vita e NAFLD

Counselling e perdita di peso



- Minuti in 1 anno = 525.960
- Tempo dedicato al counselling su perdita di peso e stili di vita assumendo 4 visite di 15 minuti ognuna

Stili di vita e NAFLD

Counselling e perdita di peso

