



CONVEGNO SID-AMD TOSCANA

L'IMPATTO e i RISCHI delle COMPLICANZE del DIABETE:

dalle **COMPLICANZE TRADIZIONALI**
alle **COMPLICANZE EMERGENTI**

PISA
10 GIUGNO 2023
Hotel Galilei



Diabete e NAFLD: la nuova associazione a delinquere

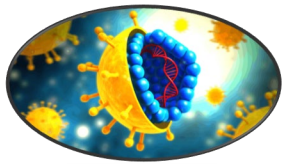
Dr. Alessia Scatena

UOC Diabetologia, Arezzo

The EASL–Lancet Liver Commission: protecting the next generation of Europeans against liver disease complications and premature mortality



Tom H Karlsen*, Nick Sheron†, Shira Zelber-Sagi, Patrizia Carrieri, Geoffrey Dusheiko, Elisabetta Bugianesi†, Rachel Pryke†, Sharon J Hutchinson, Bruno Sangro†, Natasha K Martin, Michele Cecchini, Mae Ashworth Dirac, Annalisa Belloni, Miquel Serra-Burriel, Cyriel Y Ponsioen, Brittney Sheena, Alienor Lerouge, Marion Devaux, Nick Scott, Margaret Hellard, Henkjan J Verkade, Ekkehard Sturm, Giulio Marchesini, Hannele Yki-Järvinen, Chris D Byrne, Giovanni Targher, Aviad Tur-Sinai, Damon Barrett, Michael Ninburg, Tatjana Reic, Alison Taylor, Tim Rhodes, Carla Treloar, Claus Petersen, Christoph Schramm, Robert Flisiak, Marieta Y Simonova, Albert Pares, Philip Johnson, Alessandro Cucchetti, Isabel Graupera, Christos Lionis, Elisa Pose, Núria Fabrellas, Ann T Ma, Juan M Mendive, Vincenzo Mazzaferro, Harry Rutter, Helena Cortez-Pinto, Deirdre Kelly†, Robyn Burton, Jeffrey V Lazarus†, Pere Ginès†, Maria Buti†, Philip N Newsome†‡, Patrizia Burra*‡, Michael P Manns*‡



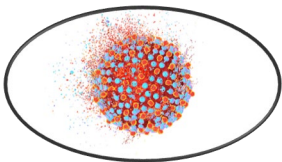
Epatopatia HCV-correlata



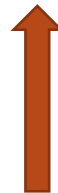
Epatopatia alcol-correlata



Obesità



Epatopatia HBV-correlata



Cibo ultra-processato

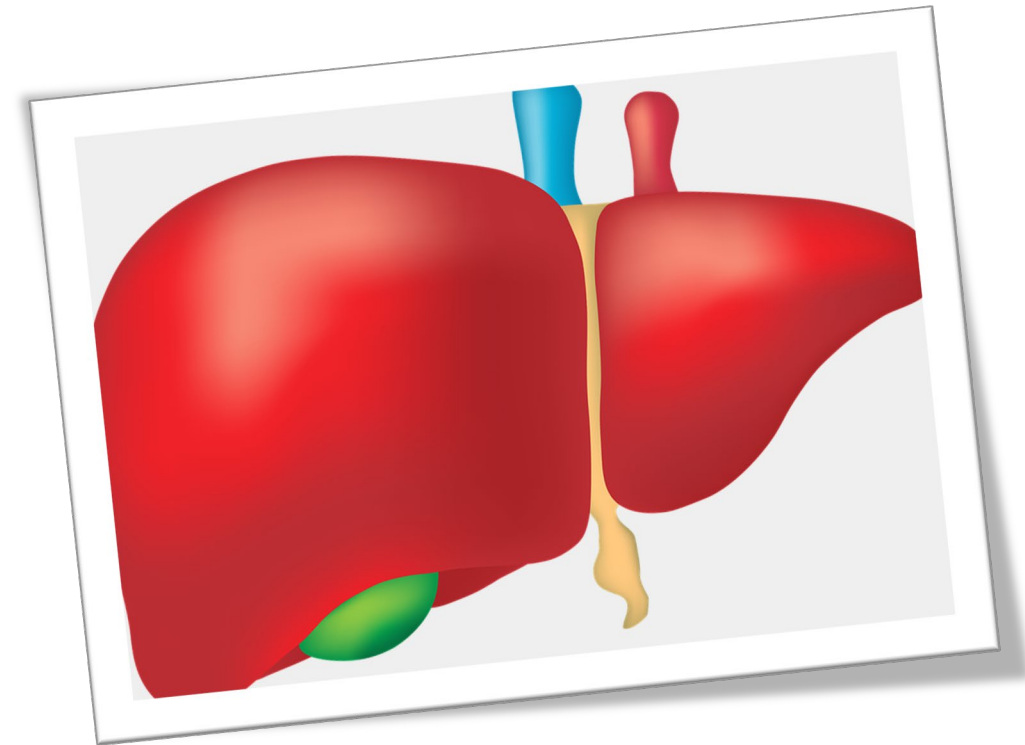
CALL TO ACTION

per:

- **Policy makers:**
 - Tassazione bevande zuccherate e cibi ultra-processati
- **Operatori sanitari**
 - Approccio multidisciplinare alla NAFLD

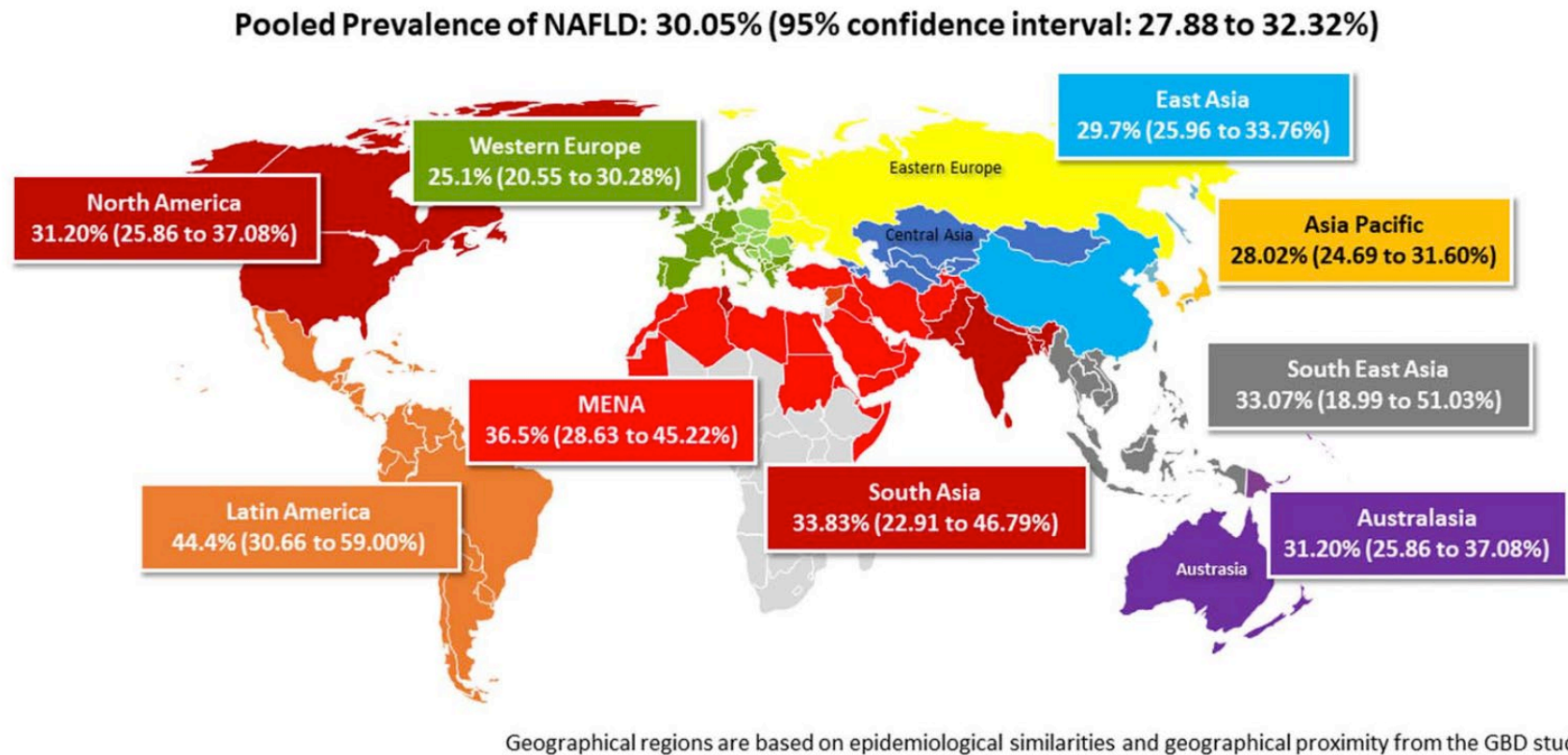
NAFLD

- La **steatosi epatica non alcolica** è diventata una delle principali cause di malattia epatica allo stadio terminale, di epatocarcinoma (HCC) e trapianto di fegato.
- E' frequentemente associata a manifestazioni cliniche extra-epatiche e il suo legame con disordini metabolici come l'obesità e il diabete di tipo 2 (DM2) è così stretto che è stato recentemente introdotto il termine di **MAFLD** (**Metabolic-dysfunction Associated Fatty Liver Disease**).
- È un fattore di rischio indipendente di flogosi, ballooning e fibrosi epatica.



The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review

Zobair M. Younossi^{1,2,3} | Pegah Golabi^{1,2,3} | James M. Paik^{1,2,3} |
Austin Henry¹ | Catherine Van Dongen¹ | Linda Henry^{1,2,3}



L'Italia è intorno
al 22.5-27%

Il livello socio-
economico impatta
sulla prevalenza
della patologia

FIGURE 2 Prevalence of NAFLD According to Global Regions Data Collected 1990–2019.

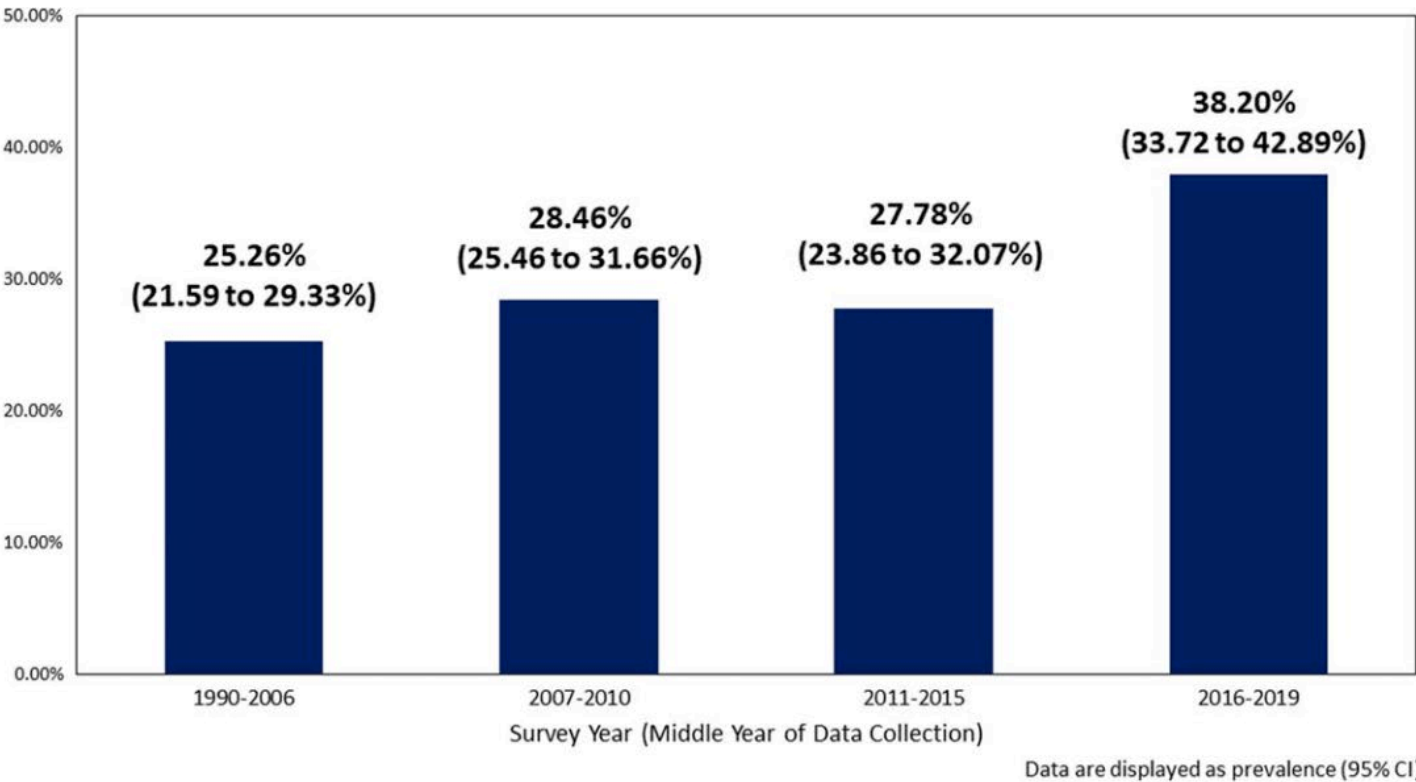


ORIGINAL ARTICLE

OPEN

The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review

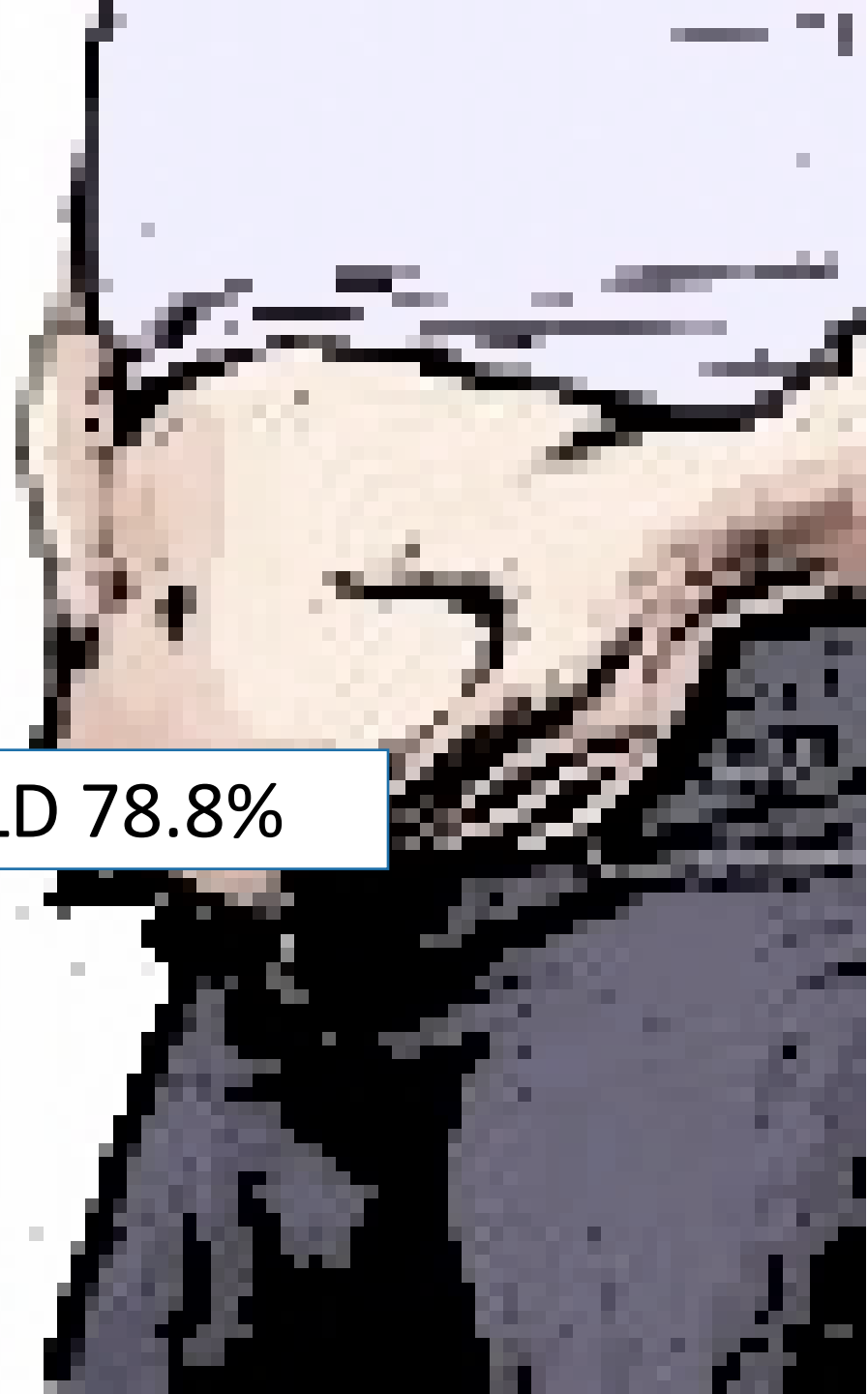
Zobair M. Younossi^{1,2,3} | Pegah Golabi^{1,2,3} | James M. Paik^{1,2,3} | Austin Henry¹ | Catherine Van Dongen¹ | Linda Henry^{1,2,3}



MetS & NAFLD

MetS is defined by the presence of **at least three** metabolic alterations among elevated waist:

- circumference (≥ 94 cm in males; ≥ 80 cm in females)
- elevated triglycerides (≥ 150 mg/dL)
- Reduced HDL-C (< 40 mg/dL in males; ≤ 50 mg/dL in females),
- elevated blood pressure (systolic pressure ≥ 130 mmHg and/
- or diastolic pressure ≥ 85 mm or antihypertensive drug treatment)
- elevated fasting glucose (≥ 100 mg/dL or anti-hyperglycemic treatment)



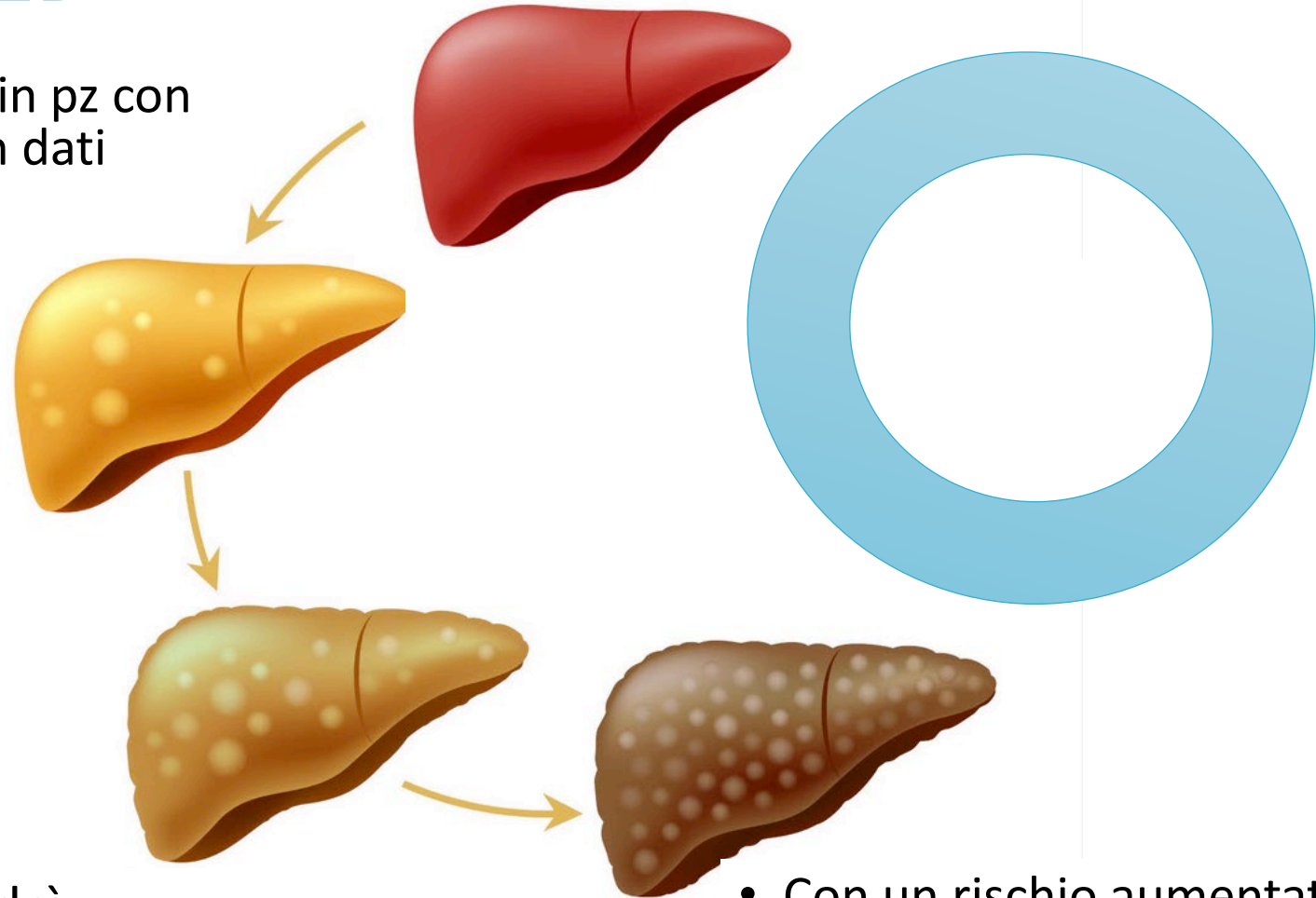
NAFLD 78.8%

[Alberti KG, et al. Circulation 2009;120:1640e5].

[Soresi M, et al. Acta Diabetol 2013;50:241e9].

DMT2 & NAFLD

- La prevalenza di NAFLD in pz con DMT2 è del 70-80%, con dati italiani pari a 59-73.2%

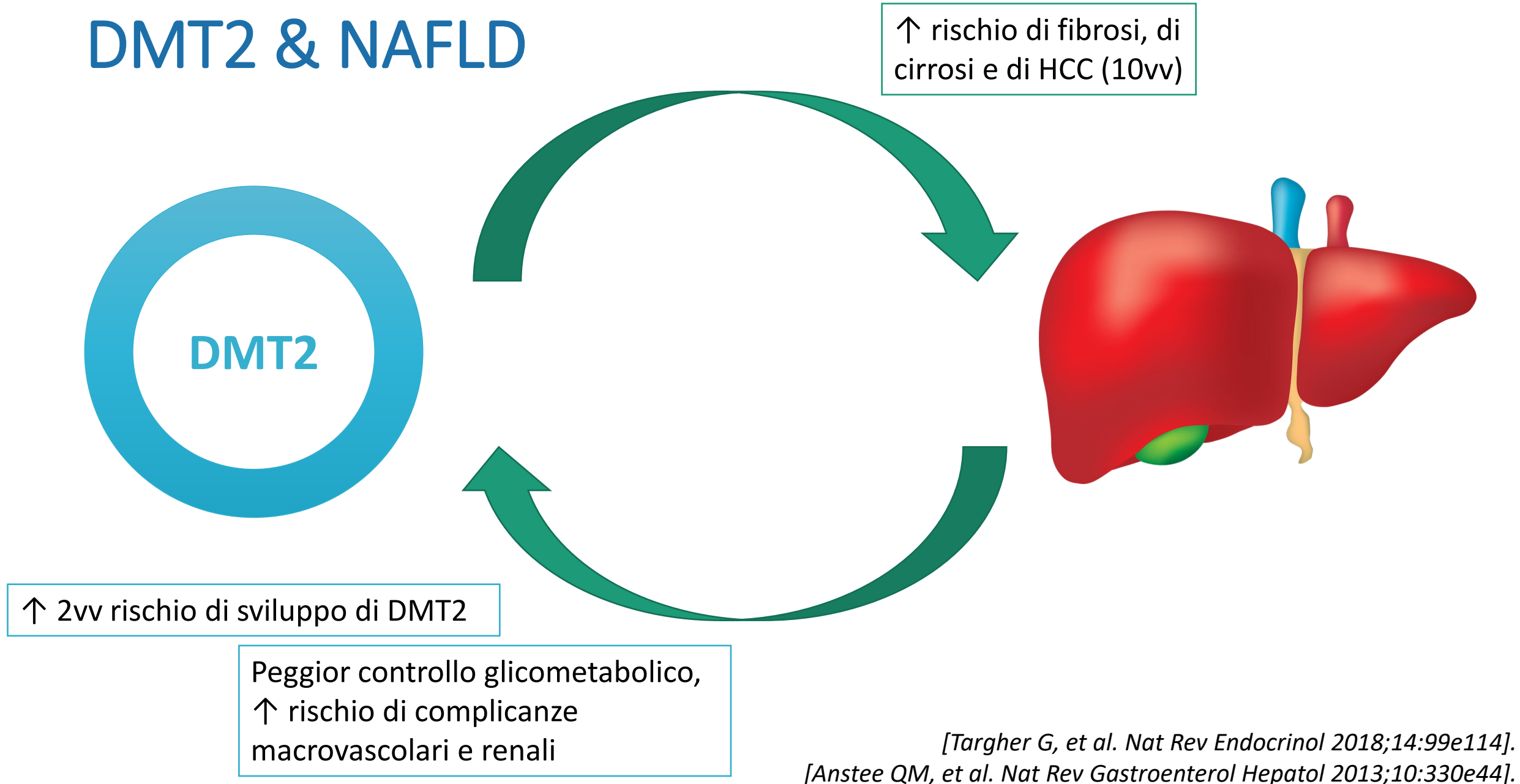


- Di questi il 13-18% andrà incontro a fibrosi epatica

- Con un rischio aumentato di 10vv di cirrosi e epatocarcinoma (HCC)

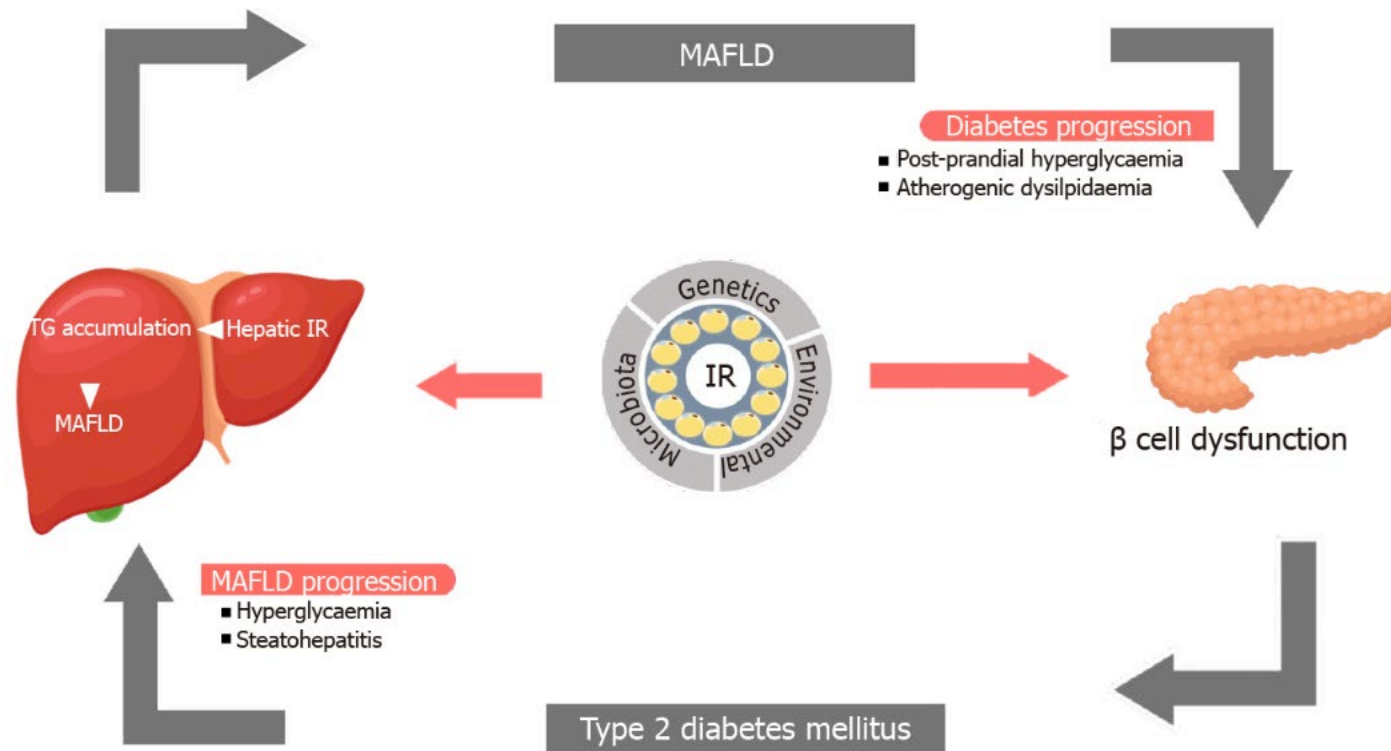
[Targher G, et al. Nat Rev Endocrinol 2018;14:99e114].
[Anstee QM, et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013;10:330e44].

DMT2 & NAFLD

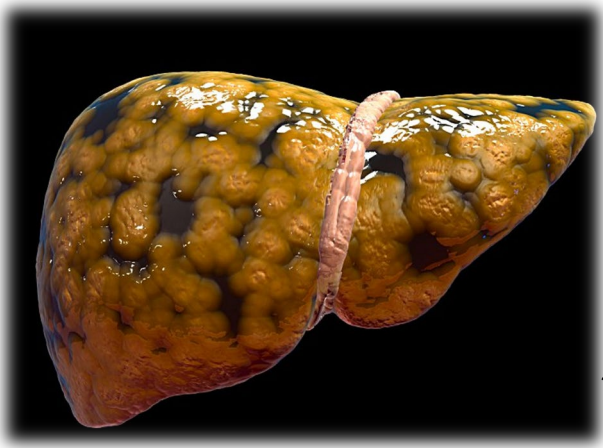


Management of metabolic-associated fatty liver disease: The diabetology perspective

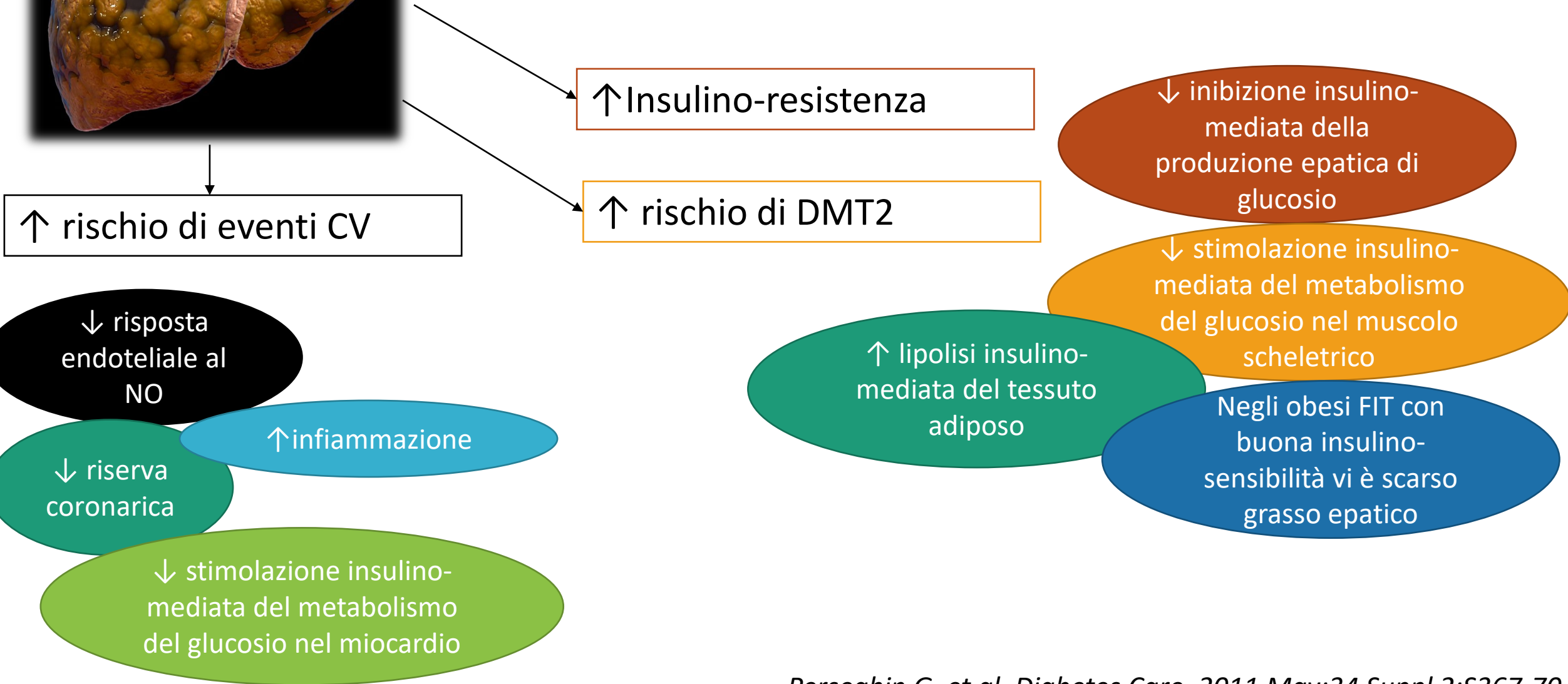
Mohammad Sadiq Jeeyavudeen, Shahanas K A Khan, Sherouk Fouda, Joseph M Pappachan



DOI: 10.3748/wjg.v29.i1.126 Copyright ©The Author(s) 2023.



Il grasso nel posto sbagliato: NAFLD



Impatto Economico

- In Europa NAFLD e NASH sono responsabili rispettivamente di una spesa diretta pari a 35 miliardi e 20 miliardi di euro e di 191 miliardi di costi sociali stimati in Qaly.
- In Italia si stima una spesa fino a 65.000.000 di euro/anno, in gran parte dovuti a ricoveri e complicanze epato-correlate.

ORIGINAL ARTICLE

OPEN

The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review

Zobair M. Younossi^{1,2,3} | Pegah Golabi^{1,2,3} | James M. Paik^{1,2,3} | Austin Henry¹ | Catherine Van Dongen¹ | Linda Henry^{1,2,3}



Mortalità

TABLE 4 All-cause and cause-specific mortality rate among NAFLD patients

	Studies with ultrasound or FLI (n = 3)	Studies with ultrasound, FLI, or biopsy (n = 5)
	Rate per 1000 person-years (95% CI)	
Total NAFLD cases	8153	19,340
Total person-years	104,470	263,947
All-cause mortality	12.6 (6.68–23.67)	17.05 (10.31–28.05)
Cause-specific death		
Cardiac specific	4.20 (1.34–7.05)	5.54 (2.72–8.35)
Extrahepatic cancer specific	2.83 (0.78–4.88)	4.21 (1.94–6.48)
Liver specific	0.92 (0.00–2.21)	1.75 (0.58–2.91)

Abbreviation: FLI, fatty liver index.

The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review

Zobair M. Younossi^{1,2,3} | Pegah Golabi^{1,2,3} | James M. Paik^{1,2,3} | Austin Henry¹ | Catherine Van Dongen¹ | Linda Henry^{1,2,3}

Prevalenza della NASH

TABLE 5 Global and regional NASH prevalence in general population (+20 y)

	NASH prevalence % (SE)
Global	5.27 (2.63)
North America and Australasia	5.00 (2.50)
Asia Pacific	4.49 (2.24)
Western Europe	4.02 (2.01)
South-East Asia	5.30 (2.65)
East Asia	4.76 (2.38)
South Asia	5.42 (2.71)
Latin America	7.11 (3.55)
North Africa and Middle East	5.85 (2.93)

Notes: NASH prevalence was calculated by multiplying the prevalence of NASH in NAFLD patients with the prevalence of NAFLD in the general population. SE was computed by delta method. If estimates are not normally distributed, it will underestimate SE.
The prevalence of NASH among NAFLD patients is 16.02% (95% CI: 3.24%–52.08%).

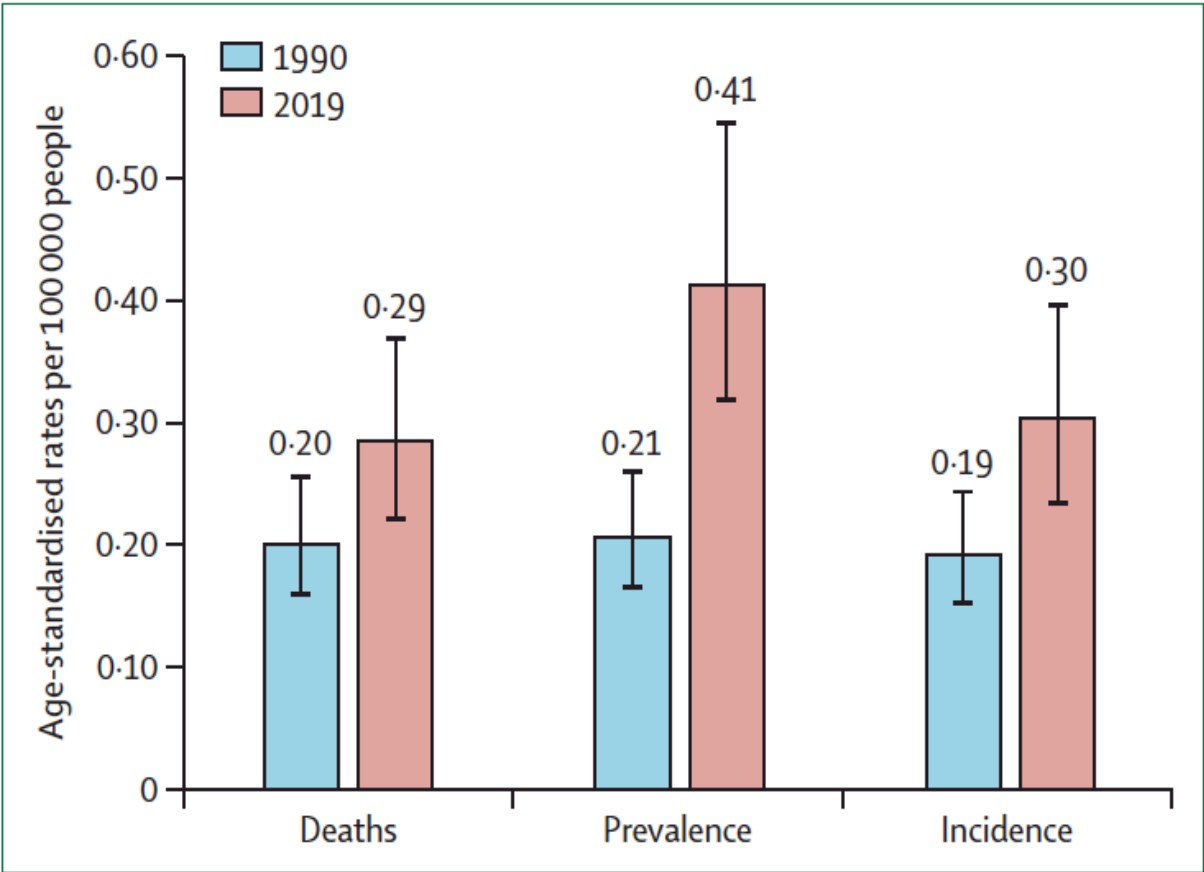
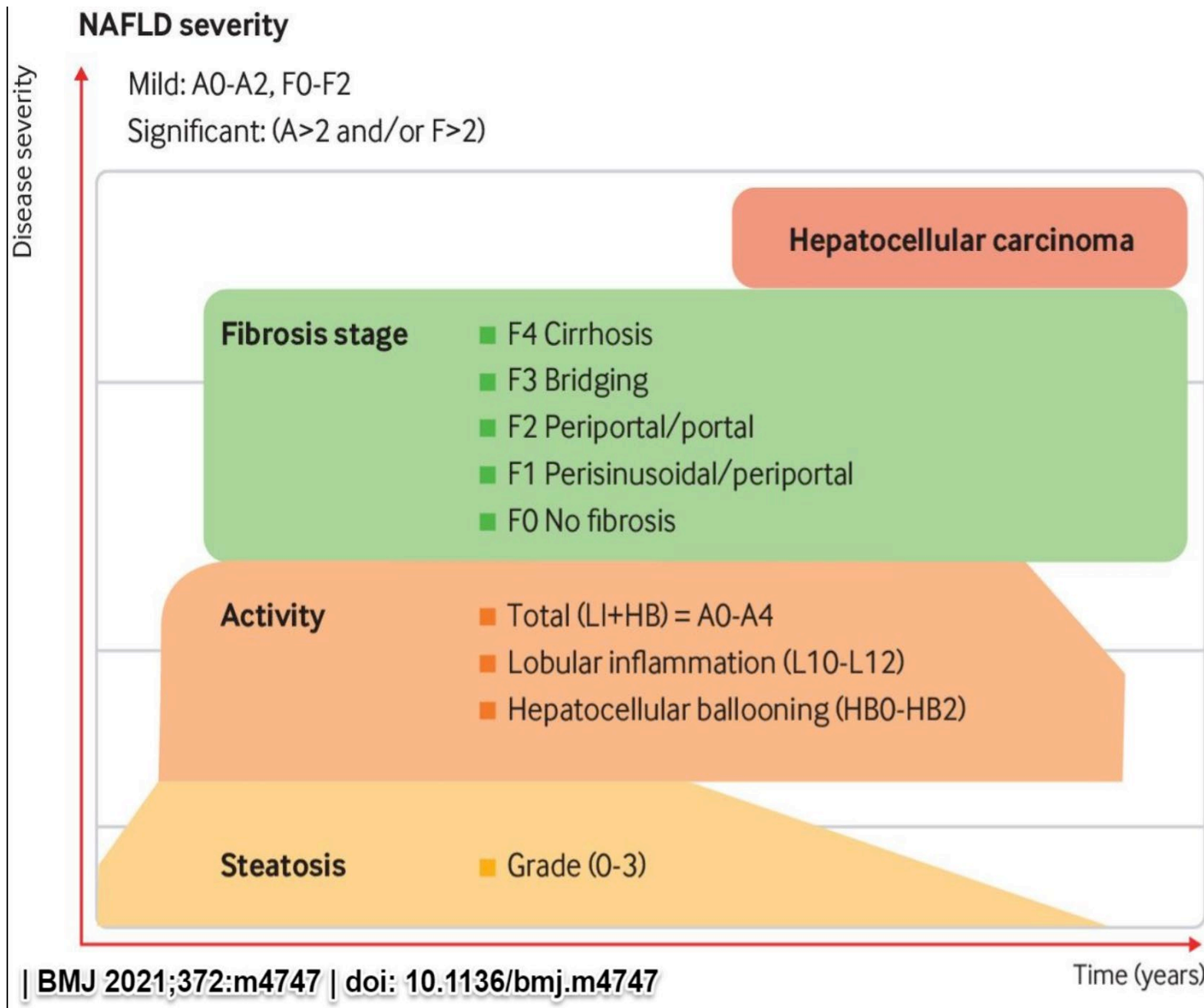


Figure 6: Epidemiology of primary liver cancer due to NASH in the WHO European region, 1990 vs 2019

[The Lancet Commission. Lancet 2022; 399: 61–116]



Mortalità

Diagnosi: l'importanza del riferimento precoce

- Lo screening di routine per la NAFLD nella popolazione generale non è consigliato ma nei pz ad alto rischio, come quelli affetti da MetS o DMT2, occorre avviare una valutazione globale.
- Escludere un elevato consumo di alcool (>30 g/die per i maschi e >20 g/die per le femmine).
- Escludere altre cause di epatopatia.

[The Lancet Commission. Lancet 2022; 399: 61–116]

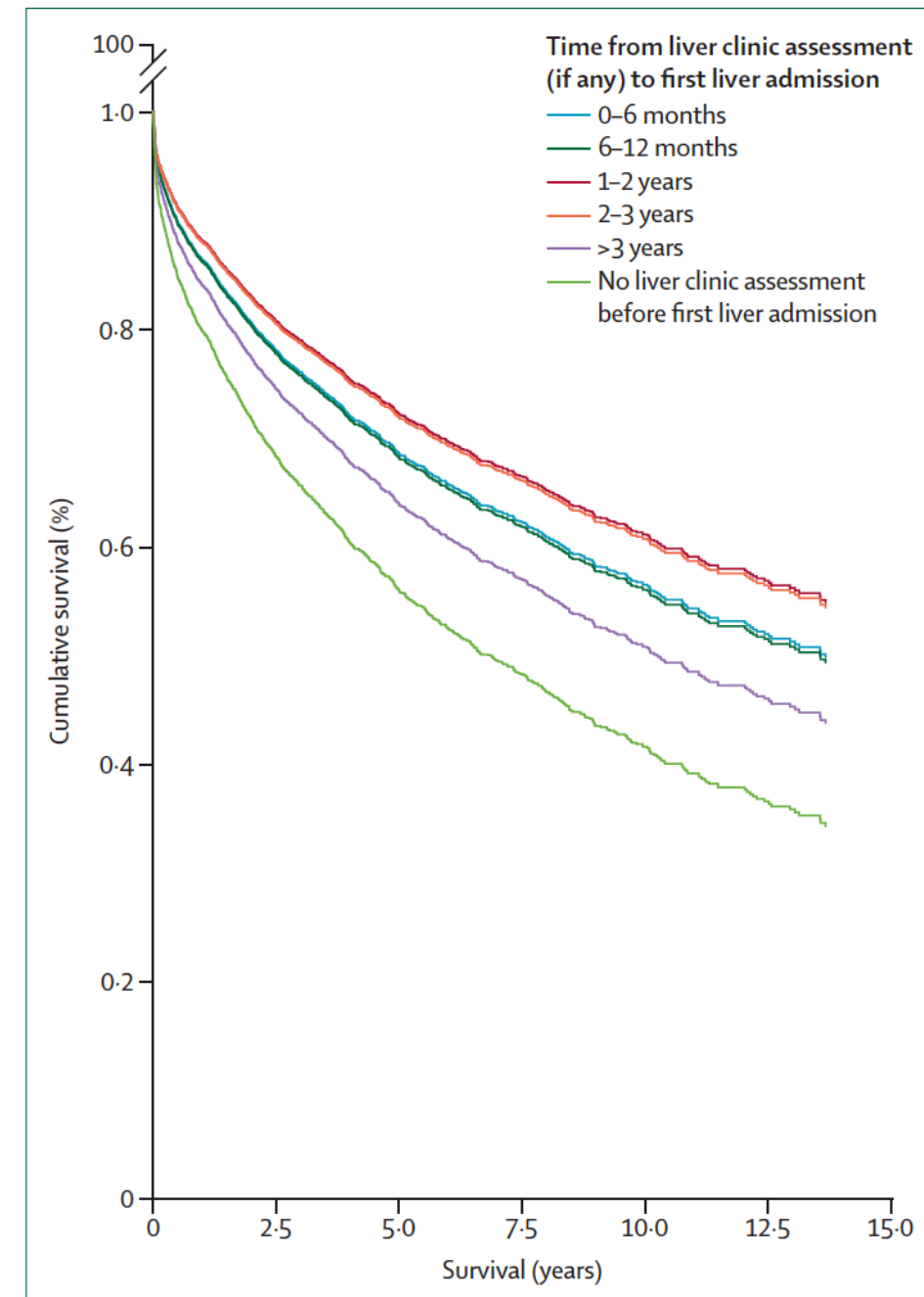


Figure 16: Survival rates for individuals following a first admission with liver failure

Inquadramento Diagnostico

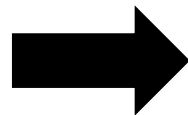
Indagini di I° livello

- Transaminasi, bilirubina, albumina, piastrine, INR
- AST/ALT > 1,5 nell'abuso di alcol, <0,8 nella NAFLD
- Sideremia, ferritina
- Trigliceridi

Indagini di II° livello

- Sierologia per epatite B e C (HBsAg, HBsAb, HBcAb, HBCAb)
- Eventuale valutazione per epatite autoimmune (immunoglobuline, anticorpi antinucleo, anticorpi anti-muscolo liscio e anticorpi anti-microsomiali di fegato e rene)

Biopsia epatica **gold standard** ma non sempre affidabile e a rischio di complicanze, ancora per diagnosi di NASH



- FIB4 e NFS meglio di altri algoritmi €
- Eco epatica e Fibroscan (II° livello) € €
- RM (solo per studi clinici) € € €

Score Validati

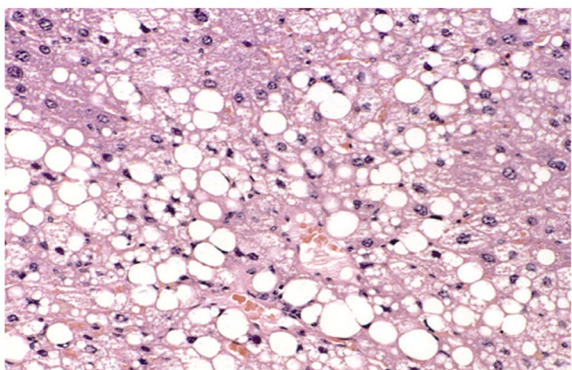
Indice	Formula	Significato
Hepatic steatosis index (HSI)	$HSI = 8 \times (\text{ALT/AST ratio}) + \text{BMI} (+2 \text{ se donna; } +2 \text{ se diabetico})$	HSI <30 esclude steatosi HSI >36 indica steatosi
Fatty Liver Index (FLI)	$FLI = 100 \times \exp[0.953 \times \ln(\text{triglycerides}) + 0.139 \times \text{BMI} - 0.718 \times \ln(\text{GGT}) + 0.053 \times [\text{waist circumference}] - 15.745] / (1 + \exp[0.953 \times \ln(\text{triglycerides}) + 0.139 \times \text{BMI} + 0.718 \times \ln(\text{GGT}) + 0.053 \times [\text{waist circumference}] - 15.745])$	FLI <30 esclude steatosi FLI ≥ 60 indica steatosi
Fibrosis-4 Index (FIB-4)	$FIB-4 = \text{age}[\text{years}] \times \text{AST}[\text{IU/L}] / ((\text{PLT}[\text{109/L}] \times (\text{ALT}[\text{IU/L}])^{1/2})$	FIB-4 score <1,30 indica bassa probabilità di fibrosi epatica FIB-4 >2.67 indica elevata probabilità di fibrosi epatica
NAFLD Fibrosis Score (NFS)	$-1,675 + (0,037 \times \text{Age}) + (0,094 \times \text{BMI}) + (1,13 \text{ se IFG o DMT}) - (0,013 \times \text{Platelets}) - (0,66 \times \text{Albumin})$	Basso rischio per F3/F4 : - <1,455 se <65 aa - <0,12 se >65 anni Alto rischio per F3/F4: - >0,676

Predittori del rischio di NAFLD

Predittore del rischio di fibrosi

BIOPSIA

- *Gold standard*
- invasiva e costosa, dolorosa e non scevra da complicate.
- Errore di campionamento
- Variabilità di interpretazione



Fibroscan o Elastografia

- Non invasiva, riproducibile, ripetibile. Veloce (10')
- La sonda contiene un vibratore a bassa frequenza che genera un'onda elastica ed un trasduttore a singolo elemento che lavora a 5 MHz è usato sia come emittente che come ricevente.
- Il fibroscan valuta la fibrosi del fegato misurandone la sua durezza che viene espressa in kPa (Kilopascal).
- Con il sistema CAP (*Controlled Attenuation Parameter*) misura anche il grado di steatosi.
- Limitata da obesità, ascite, spazi intercostali ristretti.

CAP Score	Steatosis Grade	Amount of Liver showing Fatty Change
150 – 248 dB/m	S0	0 – 10%
248 – 260 dB/m	S1	11% - 33%
260 – 280 dB/m	S2	34% - 66%
Higher than 280 dB/m	S3	Higher than 67%

Current Meta-analysis 2020 interpretation guide however these are NOT absolute and should be discussed with your physician

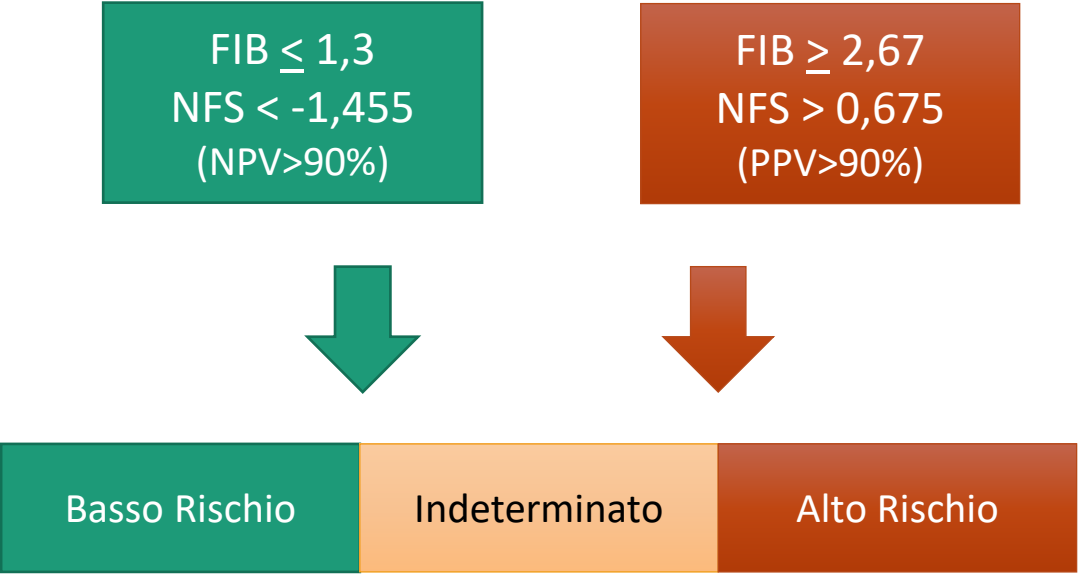


Metavir (biopsia)	Fibroscan
F0	<5kPa
F1	<7kPa
F2	<9,9kPa
F3	≥10kPa
F4	≥13kPa

Preparing for the NASH Epidemic: A Call to Action

Diabetes Care 2021;44:2162–2172 | <https://doi.org/10.2337/dci21-0020>

Fasiha Kanwal,¹ Jay H. Shubrook,²
Zobair Younossi,³ Yamini Natarajan,⁴
Elisabetta Bugianesi,⁵ Mary E. Rinella,⁶
Stephen A. Harrison,⁷
Christos Mantzoros,⁸ Kim Pfothenauer,⁹
Samuel Klein,¹⁰ Robert H. Eckel,¹¹
Davida Kruger,¹² Hashem El-Serag,¹³ and
Kenneth Cusi¹⁴



[Alkhoury et al. Gastroenterol Hepatol 2012;8:661]

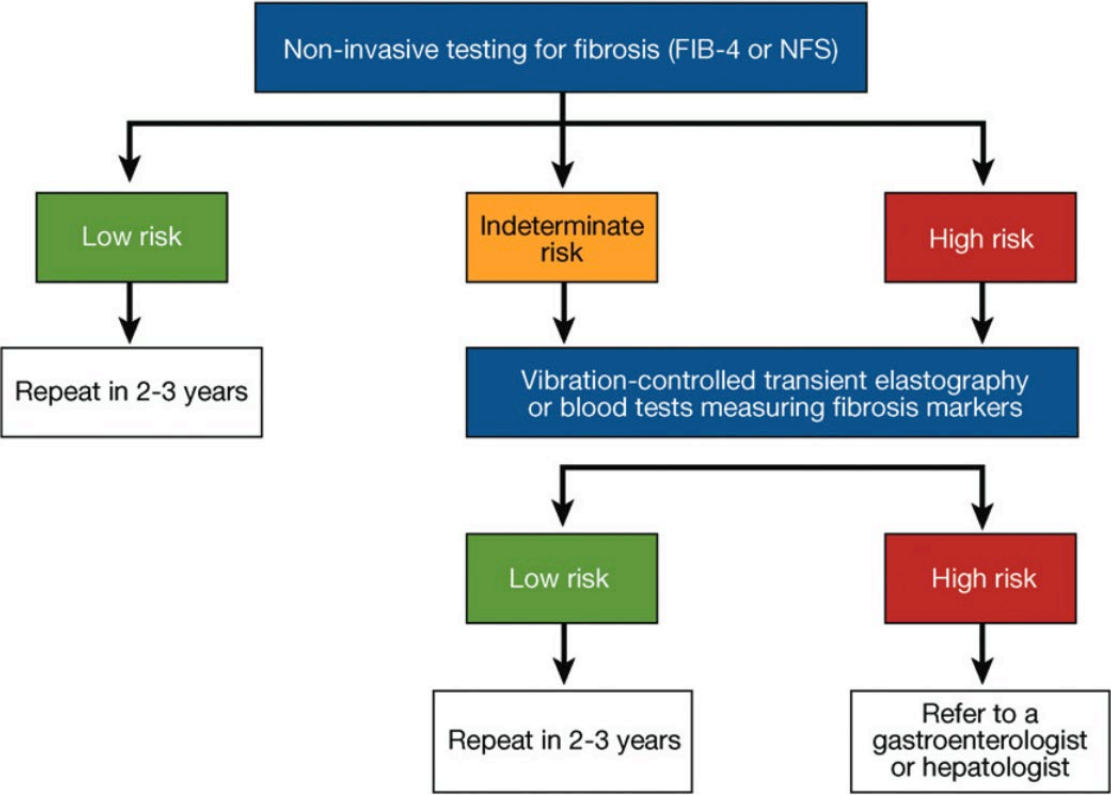
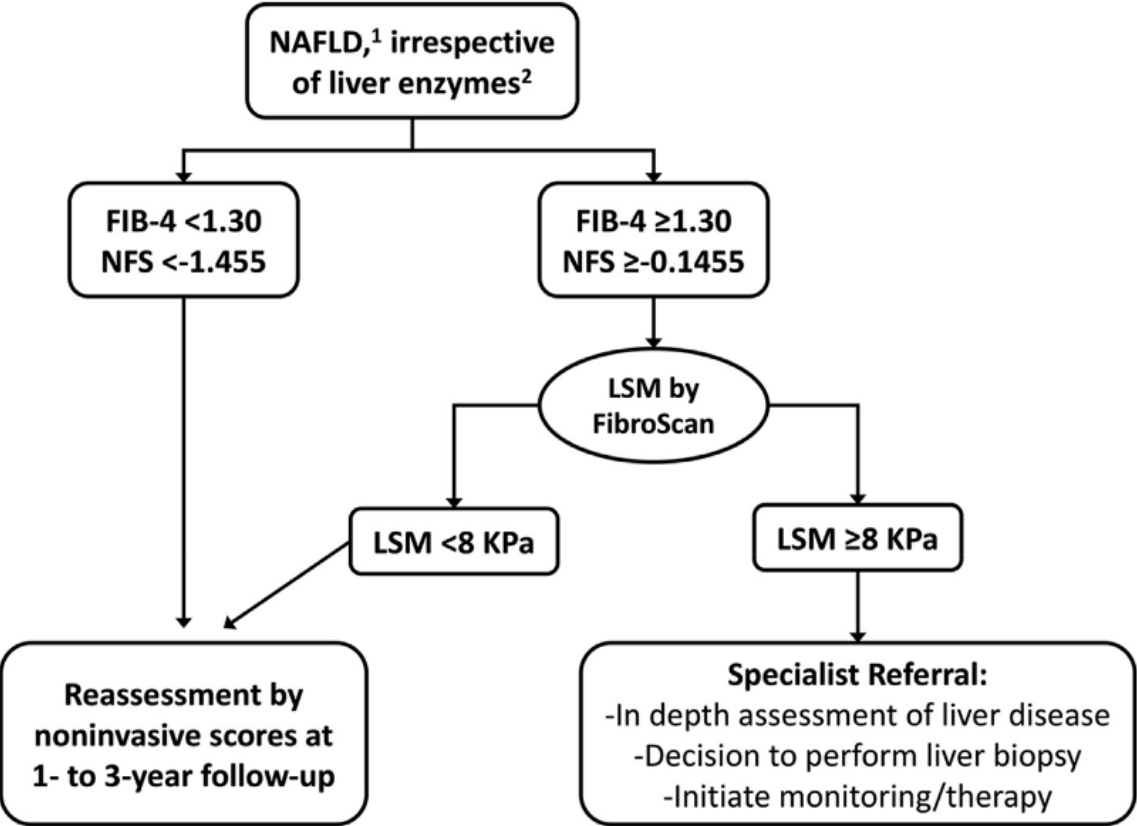


Figure 1—Algorithm for risk stratification in patients with NAFLD/NASH. FIB-4, Fibrosis-4 Index; NFS, NAFLD fibrosis score.

Non-alcoholic fatty liver disease in adults 2021: A clinical practice guideline of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF), the Italian Society of Diabetology (SID) and the Italian Society of Obesity (SIO)[☆]

Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), Società Italiana di Diabetologia (SID) and Società Italiana dell'Obesità (SIO)¹



Dati Annali 2019 (250.181 pazienti)

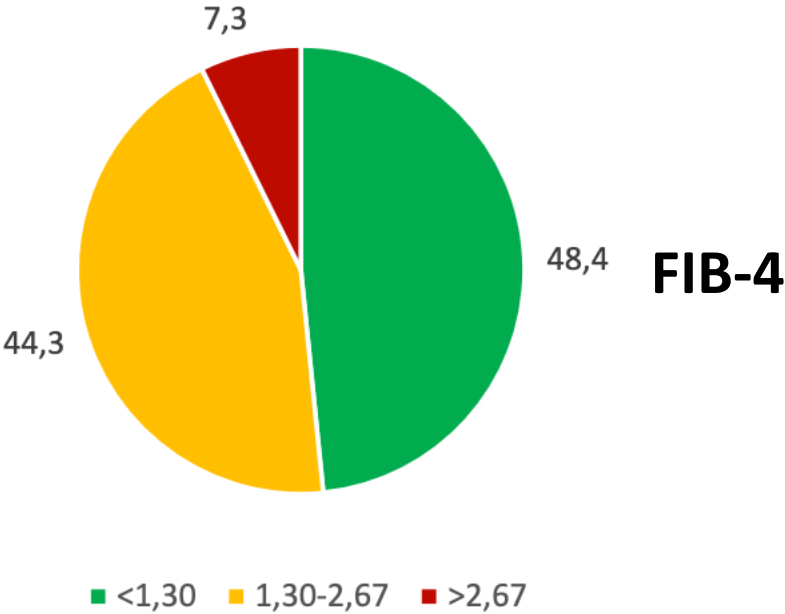
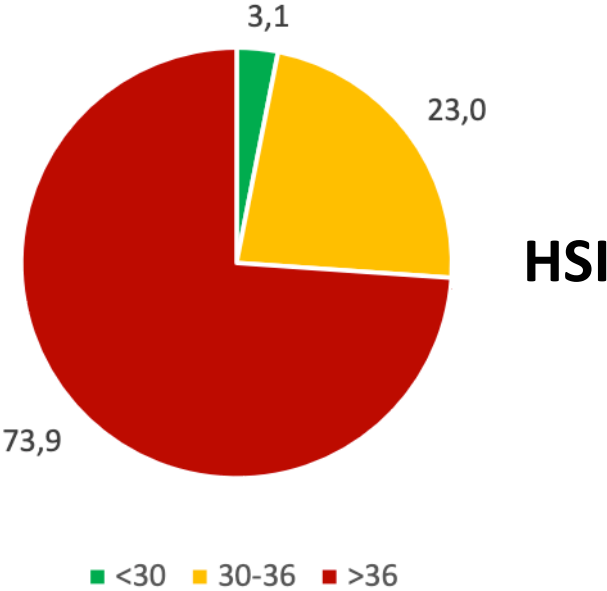


Tabella 2: Distribuzione del Fatty Liver Index (FLI) nei pazienti categorizzati per classi di HSI

HSI	<30	30-36	>36
N	7.771	57.511	184.899
FLI medio	18,2±15,4	36,2±20,3	71,0±21,9
<30	83,7	44,6	5,5
30-59	13,6	41,0	23,7
≥60	2,7	14,5	70,8

Dati Annali 2019 (250.181 pazienti)

HSI	<30	30-36	>36
N	7.771	57.511	184.899
Età media (anni)	74,9±10,6	72,5±10,5	67,9±11,0
Età in classi (%):			
Durata diabete (anni)	15,2±10,7	14,0±10,1	11,6±9,2
Durata diabete in classi (%):			
HbA1c medio (%)	7,0±1,2	7,1±1,1	7,3±1,2
BMI (Kg/m2)	20,6±1,9	24,4±2,1	31,2±5,0
Colesterolo totale (mg/dl)	164,5±36,5	163,9±37,0	168,3±38,6
Colesterolo LDL (mg/dl)	89,2±30,5	89,3±31,1	91,6±32,5
Colesterolo HDL (mg/dl)	54,3±15,4	51,1±13,8	47,7±12,4
Trigliceridi (mg/dl)	101,6±50,1	115,6±62,9	146,4±85,2
Pressione sistolica (mmHg)	131,7±19,4	133,6±18,6	135,2±18,2
Pressione diastolica (mmHg)	73,1±9,7	74,6±9,4	77,2±9,8
PA ≥140/90 mmHg	39,4	42,2	47,3

Pazienti più giovani, con minor durata di DM, con controllo glicemico peggiore, tgl elevati, HDL basse, elevata PA diastolica.

Non differenze in termini di: eGFR, micro/macroalbuminuria, retinopatia, complicanze arti inferiori, pregressi eventi CV

Dieta e monoterapia orale sono più frequenti nel gruppo con HSI <30, mentre l'uso di GLP1RA e SGLT2i (entrambi 13,7%) è più frequente in quello con HSI >36, I pazienti con HSI elevato mostravano un maggior uso di anti-ipertensivi e statine ma non di antiaggreganti.

Dati Annali 2019 (250.181 pazienti)

• Analisi Univariata per FIB-4>2,67:

- età
- Sesso maschile
- Durata del diabete
- BMI lievemente elevato
- DAP bassa
- GOT, GPT e GGT elevati
- piastrine molto più bassi.
- eGFR <60ml/min
- micro/macroalbuminuria
- eventi cardiovascolari pregressi
- Retinopatia
- complicanze vascolari periferiche.
- Insulina
- Antipertensivi
- No statine

• Analisi Multivariata per FIB-4>2,67:

- sesso maschile
- obesità
- HbA1c <7,0
- Elevate LDL
- Elevata pressione diastolica.
- insulina + iporali
- terapia insulinica esclusiva.
- farmaci antiipertensivi
- No statine

Pazienti più anziani, con più lunga durata del diabete, miglior controllo glicemico ma non di tutti i FR-CV e già con complicanze micro e macroangiopatiche, in terapia insulinica.

SABATO 16 MAGGIO 2020

EDITORIALE

Se si strappa
la coesione
del Paese

CARLO FUSI

Diciamola così. Il vero nervo scoperto è che la Fase 2 e quelle che verranno funzionano come un caotico rompete le righe dove tutti cercano l'angolo migliore per salvarsi dalla bufera della recessione che colpirà in autunno come un maglio. Una sorta di scomposto sabba che non conosce riguardi né distinguo: l'unica bussola è la propria convenienza. Questo progressivo sfaldamento non solo fa a brandelli la coesione sociale ma è il macigno su cui si infrange ogni possibilità di rilancio e di sviluppo del Paese. Prendiamo la maggioranza. Con un opù degno dei migliori numeri d'acrobazia, M5S e Pd si sono ritrovati alleati dopo essersi a lungo odiati per impedire le elezioni e bloccare l'ascesa di Matteo Salvini. Ora il capo leghista s'è arenato e le urne sono impossibili. Allora che ci stanno a fare insieme due forze così diverse e perfino antitetiche? Dovrebbero saldarsi in uno sforzo unitario per ricostruire l'Italia. Invece procedono su binari diversi, s'azzuffano, alla fine si accordano ma troppe volte l'impressione è che il collante vero sia tirare a campare. Cosa di buono può venir fuori da una simile condizione? Idem l'opposizione. Compatta (anche di facciata) come una falange quando sembrava che le elezioni anticipate e la riconquista del potere fossero ad un passo. Ora che la marcia nel deserto s'allunga, ognuno va per conto suo e ci si divide perfino sul sequestro di una cooperante. Per non parlare di quisquiglie come l'Europa o le misure anticrisi.

Alla logica galleggiatoria non sfugge - né sarebbe possibile - neppure il premier. Il cui senso di mediazione più che nel ricercare la migliore sintesi sembra concentrarsi nel concedere a tutti un po' di tutto (leggi risorse o sussidi). Primum vivere, il resto è come l'intendenza: seguirà.

L'epitome migliore degli squaschi della pandemia è nel rapporto istituzionale tra Stato e Regioni e di queste ultime

DOPO LA NOSTRA PUBBLICAZIONE DEL DOCUMENTO DELLA AUSL DI PARMA

L'esposto del legale di Cutolo in Procura:
il giudice di sorveglianza ha avuto la relazione?

DAMIANO ALIPRANDI A PAGINA 12

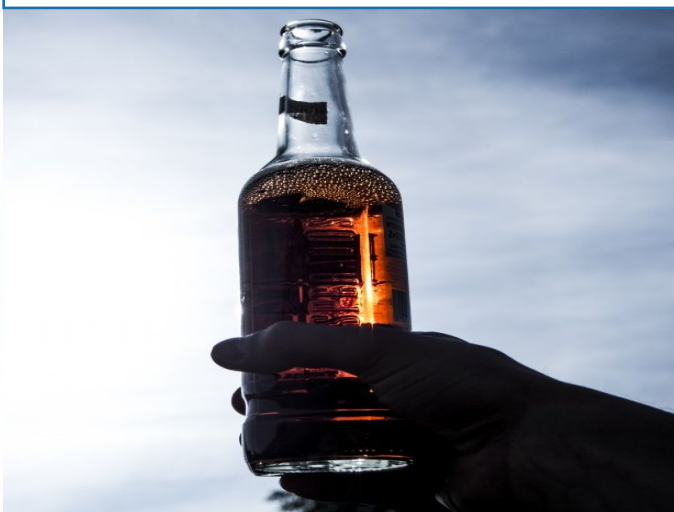


IL DUBBIO

CNF, PENALISTI E GIURISTI TUTTI D'ACCORDO: NIENTE DEROGHE SULLE LIBERTÀ

« Che fine ha fatto il pioglitazone? »

Sparito dal prontuario dei diabetologi

Nei dati ANNALI AMD
nessun aggiustamento
per consumo di alcol

SIMONA MUSCO

«L'avvocatura vigilerà». Quella della presidenza del Consiglio nazionale forense Maria Masi è una promessa, alla luce di uno stato d'emergenza che ha messo in crisi la tenuta del sistema.

CUPERLO

«Un pezzo di 5S è rimasto con Salvini»

GIULIA MERLO
A PAGINA 6

gioco, facendo emergere, da un lato, la legittimità costituzionale degli strumenti usati dal governo per gestire l'emergenza e, dall'altro, la fragilità del Parlamento, assieme al rischio che lo strumento emergenziale possa mettere in discussione, in futuro, diritti dati per acquisiti e certi.

A PAGINA 5

CHE GOVERNO FARÀ/1

Il dilemma irrisolto
di Conte: leader Pd
o Cinquestelle forever

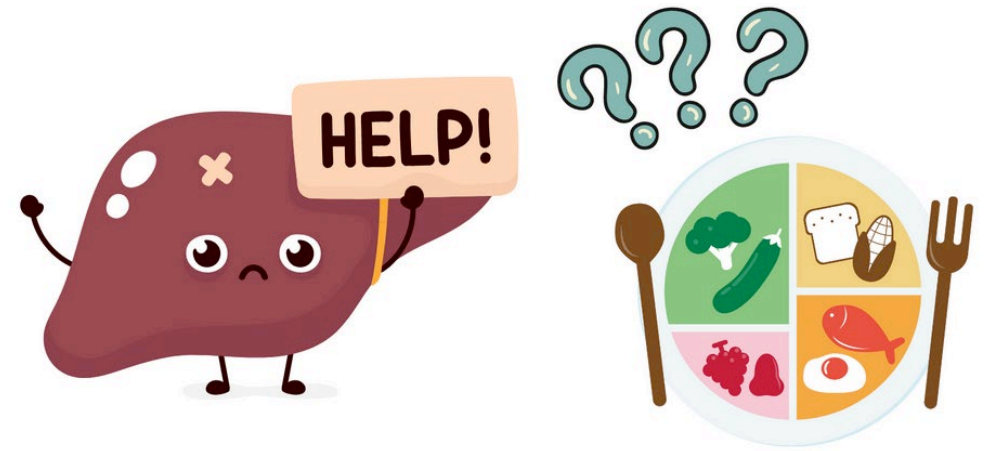
FRANCESCO DAMATO

Se l'anziano zio frate cappuccino è anche il suo confessore, Giuseppe Conte può ben attendersi una familiare e benevola assoluzione per lo strappo all'evidenza compiuto quando ha detto di non aver impiegato "un minuto più del necessario" per il decreto Rilancio.

A PAGINA 9



Dieta & Attività Fisica



La terapia primaria per la NAFLD è la perdita di peso con una dieta a ridotto introito calorico, di grassi saturi, e carboidrati accompagnata da esercizio fisico regolare.

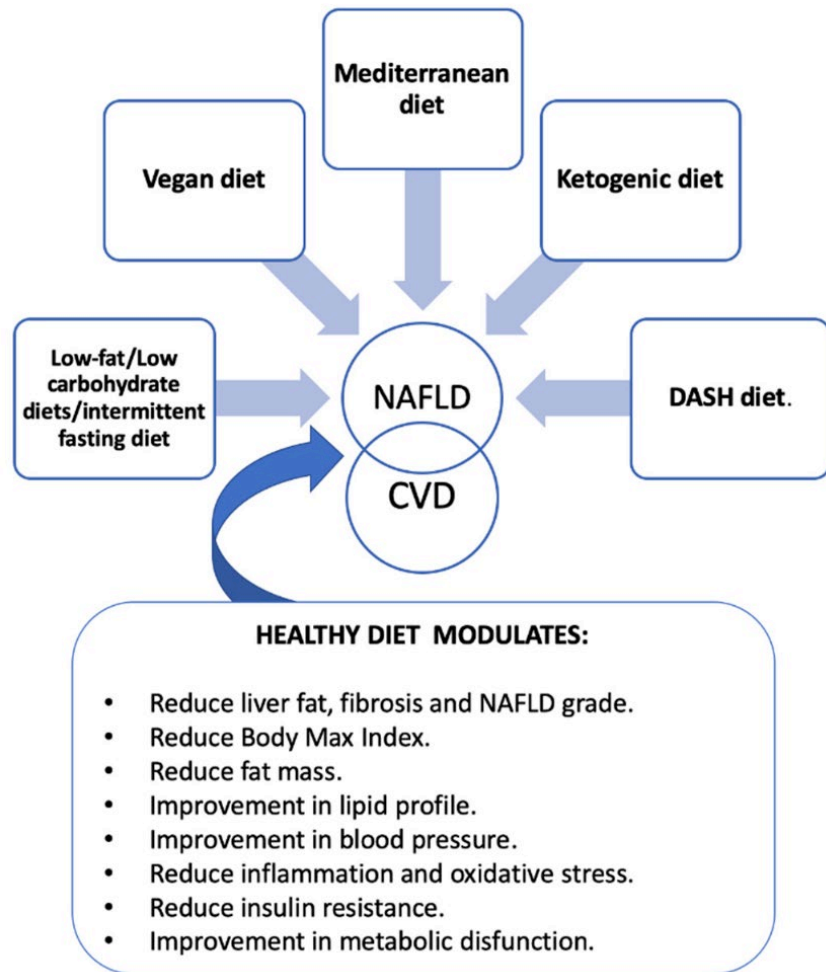
I benefici cardiometabolici e la riduzione del grasso epatico si osservano per un calo ponderale >5%.

Un calo ponderale maggiore (>10%) conduce a benefici maggiori e può far regredire la steatoepatite e anche la fibrosi epatica.

La dieta maggiormente raccomandata dalle LG è la **Dieta Mediterranea**.
Qualsiasi attività fisica volta al consumo calorico è raccomandabile.

Different Dietary Approaches, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease: A Literature Review

Jose D. Torres-Peña ^{1,2,†}, Antonio P. Arenas-de Larriva ^{1,2,†} , Juan F. Alcala-Diaz ^{1,2} , Jose Lopez-Miranda ^{1,2,*,‡} 
and Javier Delgado-Lista ^{1,2,*,‡} 



Miglioramento degli indici della NAFLD, della flogosi e della fibrosi per ogni pattern alimentare ma la Dieta Mediterranea è associata con il minor rischio di NAFLD e delle sue complicanze.

Gli alimenti da evitare assolutamente sono le bevande zuccherate, i prodotti a base di zuccheri semplici e gli snack ipercalorici.

Evitare il consumo di alcool

Fattori da considerare sono:

- Stato socioeconomico
- Stato civile
- Educazione alimentare

Terapia Farmacologica

- L'FDA e l'EMA identificano 2 condizioni per l'approvazione di farmaci in pz con NASH:
 - 1) Risoluzione della NASH senza peggioramento della fibrosi
 - 2) Almeno uno stadio di miglioramento della fibrosi senza peggioramento della NASH



Metformina

- ✓ Riduzione di ALT e AST di -2.84 (95%CI: -11.09 to 5.28) e -2.39 (95%CI: -7.55, 2.49) rispettivamente.
- ✓ Riduzione del BMI con calo ponderale del 4.3-7.9%
- ✓ Miglioramento di HbA1c e del profilo lipidico.
- ⊖ Non miglioramento dell'istologia della NASH.



Le linee-guida non raccomandano l'inizio della terapia con metformina nei pazienti con NASH.

Tuttavia può essere continuata in pazienti con MAFLD e NASH.

[Lian J, et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 649018 [PMID: 33841337 DOI: 10.3389/fendo.2021.649018]

[Li Y, et al.. *Biomed Rep* 2013; 1: 57-64 [PMID: 24648894 DOI: 10.3892/br.2012.18]

Inibitori DPP-IV

- ⊖ Non riduzione di ALT e AST.
- = Effetto neutro sul peso.
- ✓ Miglioramento di HbA1c.
- ⊖ Non miglioramento dell'istologia della NASH.

- Non raccomandati in pazienti con MAFLD

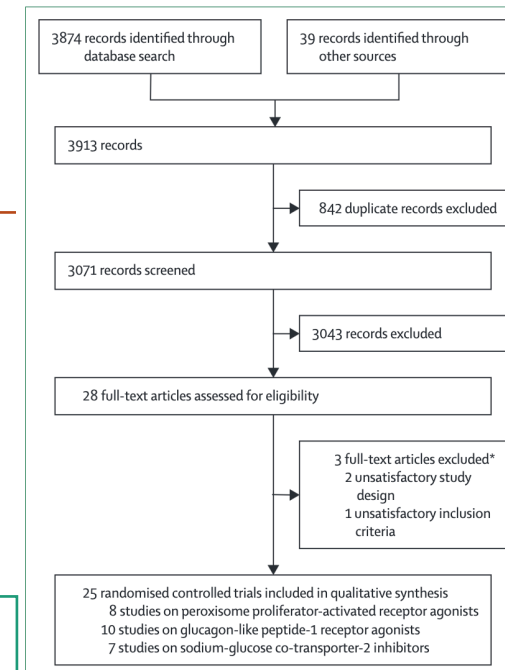
[Zafar Y, et al. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2022 Aug-Sep;46(7):101970. doi: 10.1016/j.clinre.2022.101970. Epub 2022 Jun 1. PMID: 35659603].

[Cusi K, et al (AASLD). Endocr Pract 2022; 28: 528-562 PMID: 35569886 DOI: 10.1016/j.eprac.2022.03.010]

Alessandro Mantovani, Christopher D Byrne, Giovanni Targher

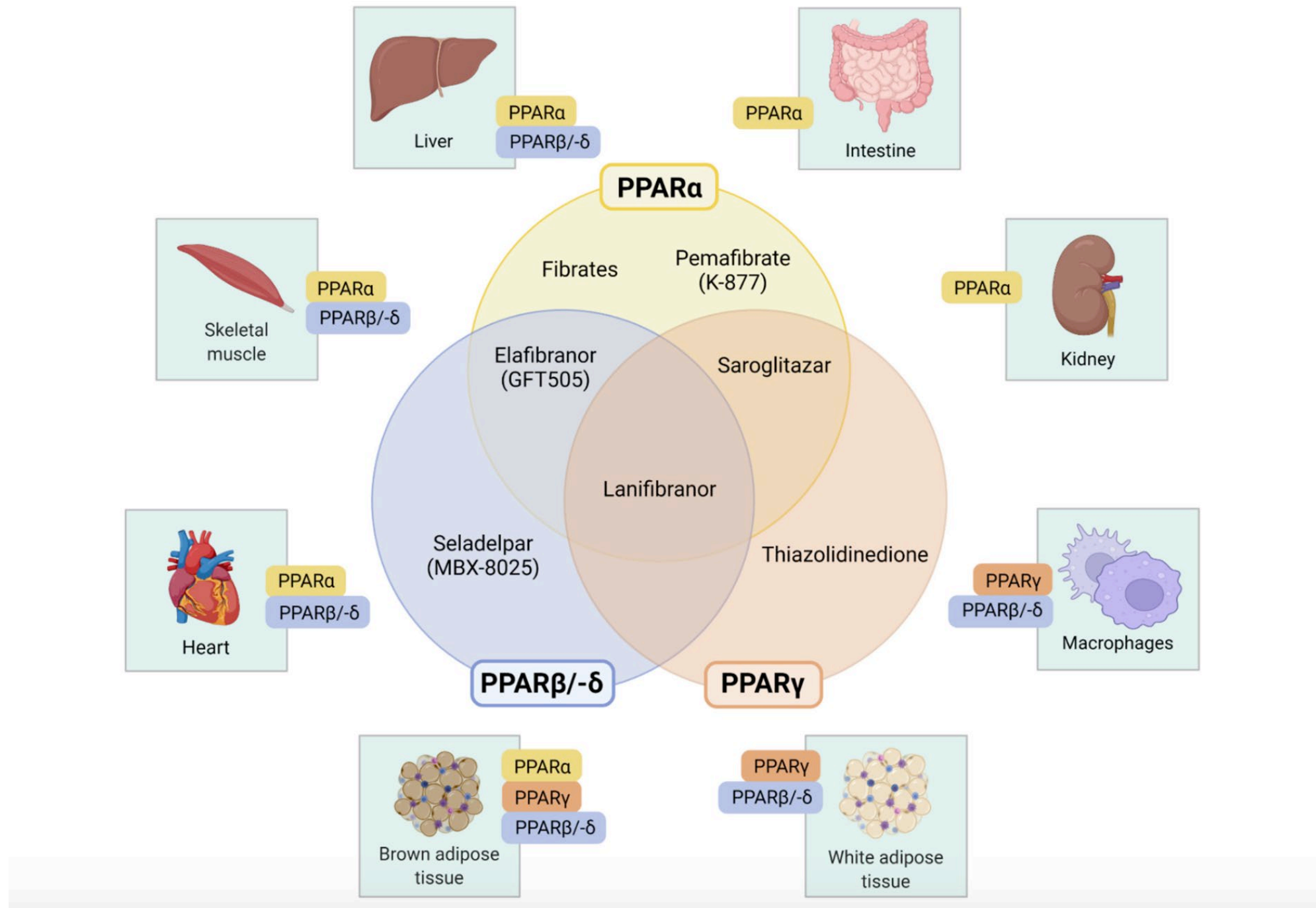


- ✓ Non esistono terapie specifiche per la NAFLD/NASH.
- ✓ Molti nuovi farmaci per la cura del DMT2 sono attualmente in studio per la loro efficacia su NAFLD/NASH:
 - ✓ PPAR agonisti
 - ✓ GLP1ra
 - ✓ SGLT2-i



2597 pz

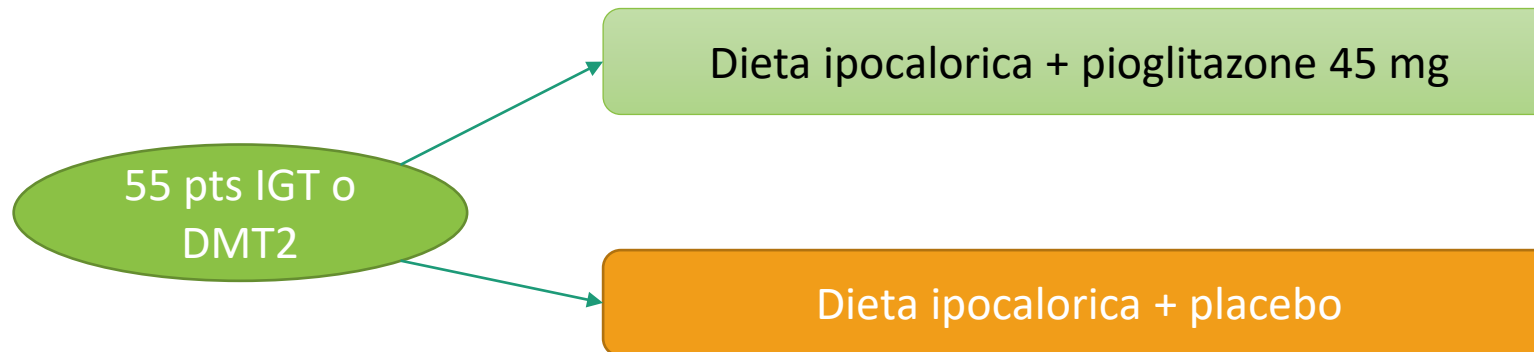
1610 DMT2

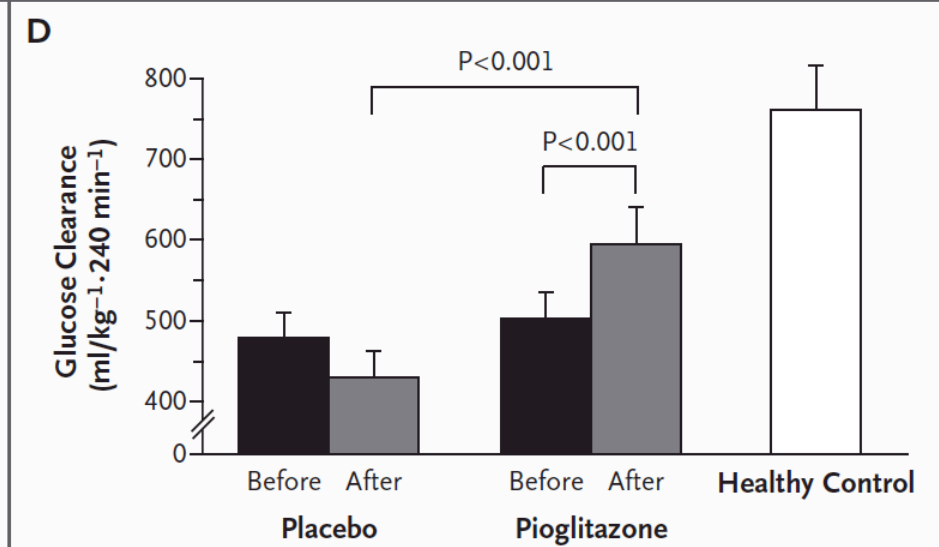
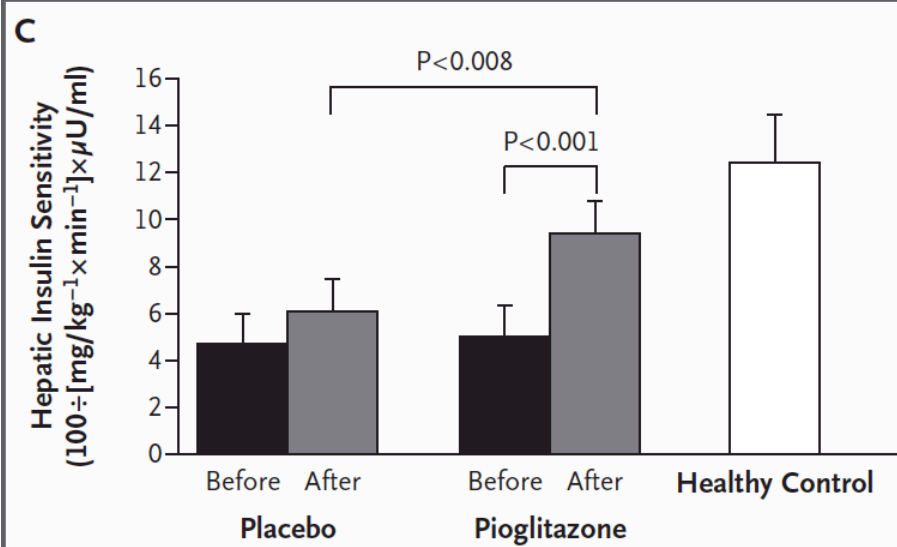
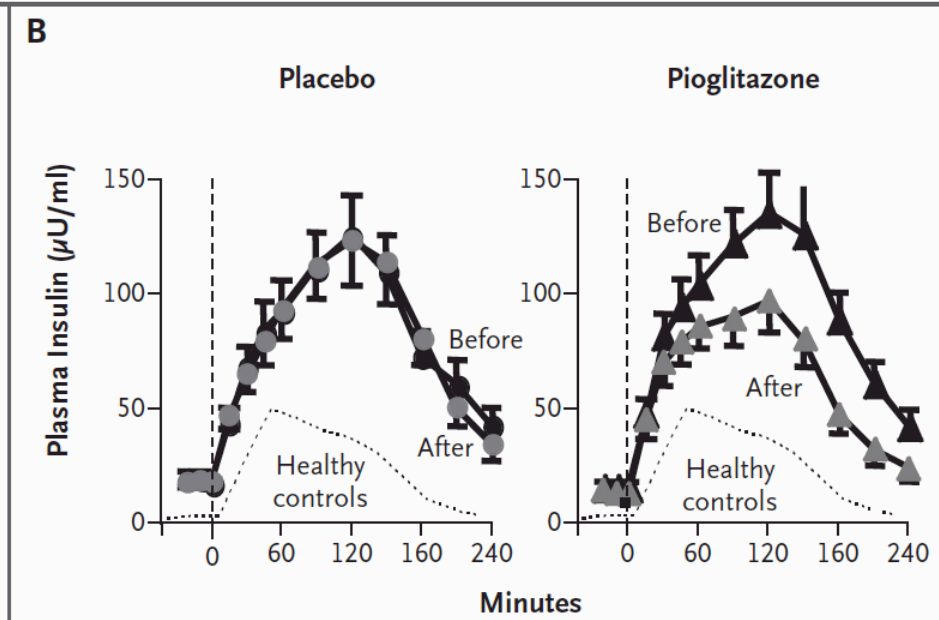
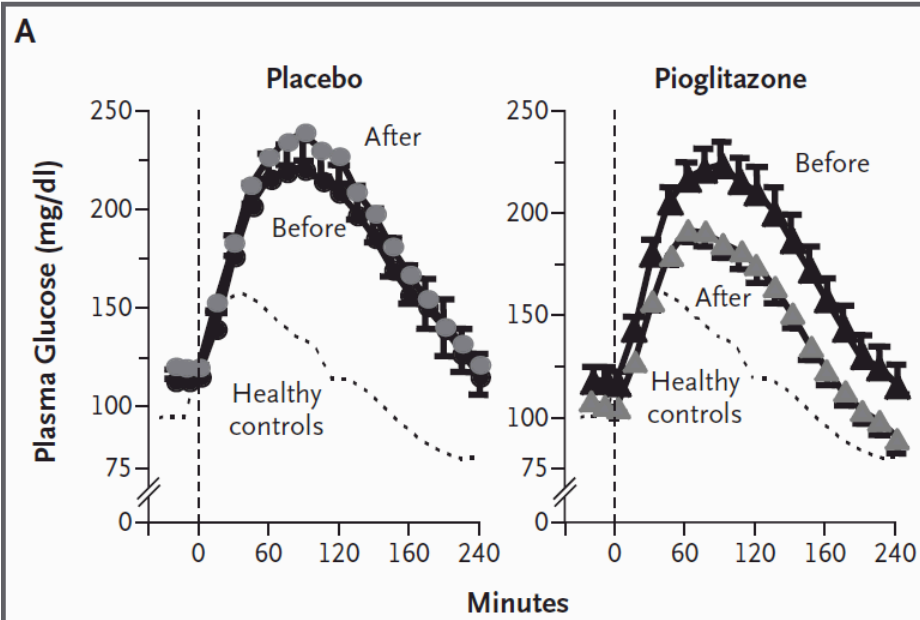


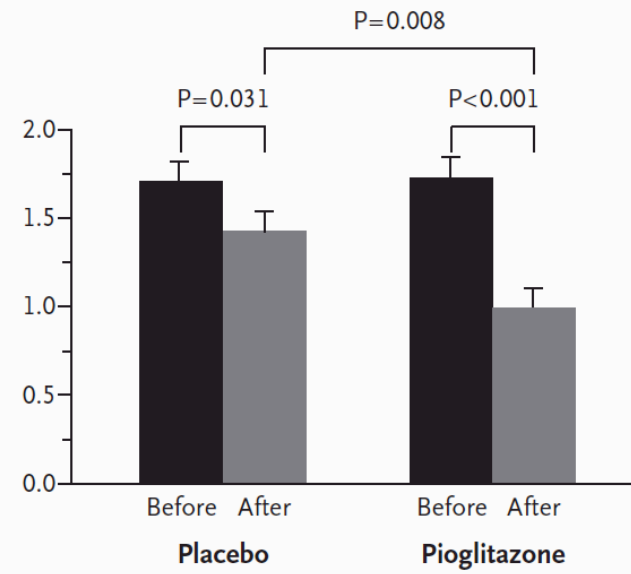
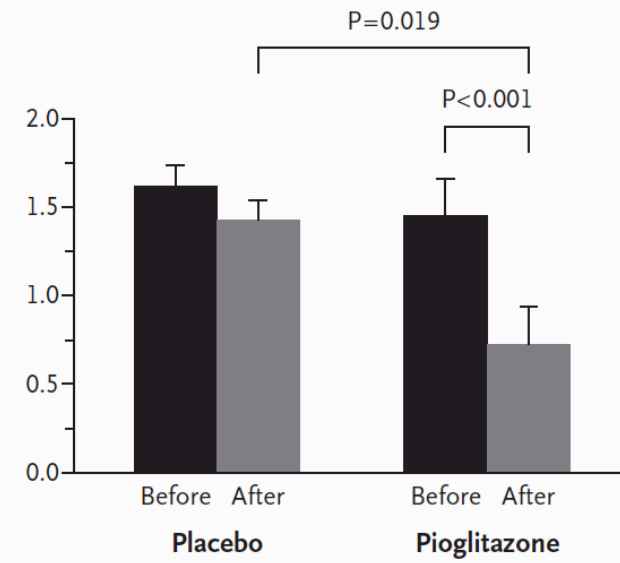
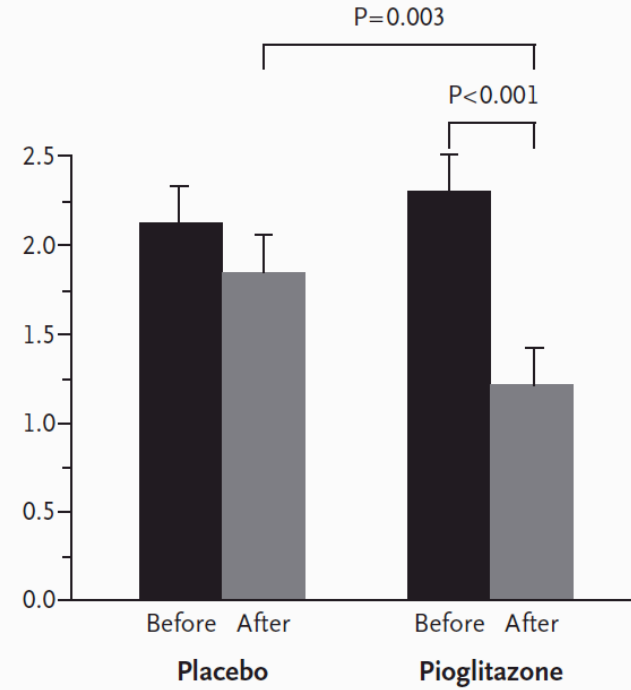
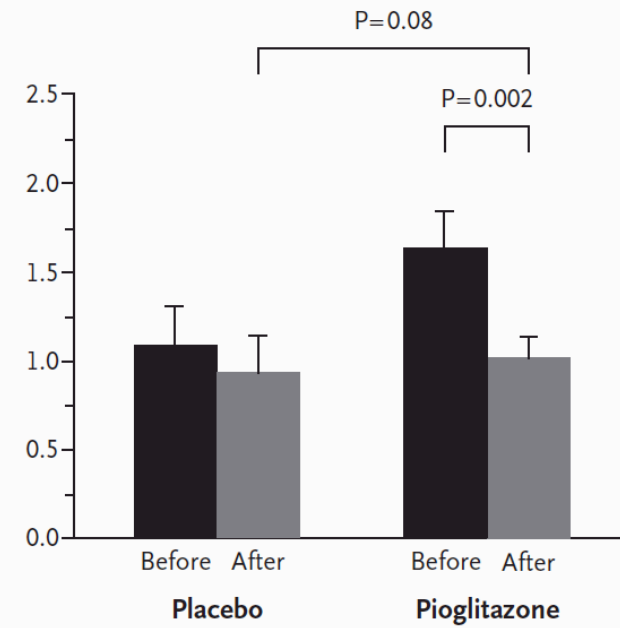
ORIGINAL ARTICLE

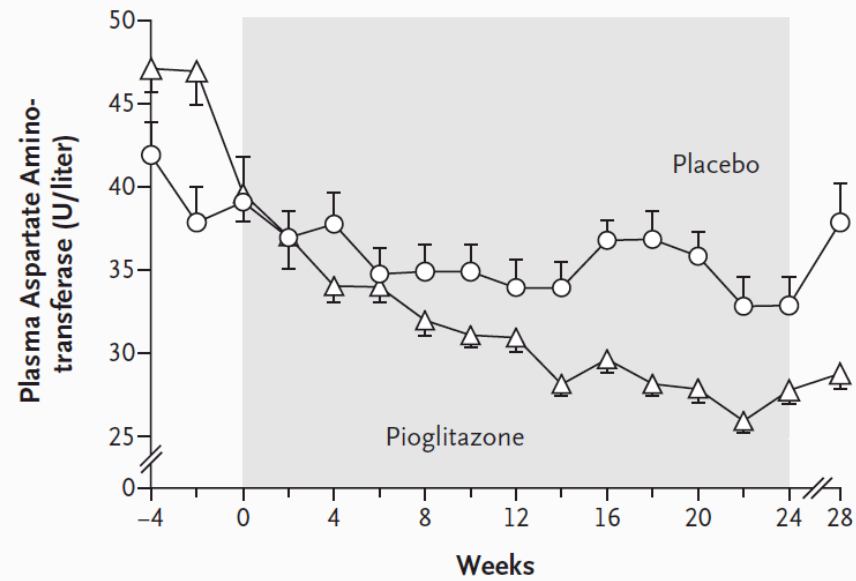
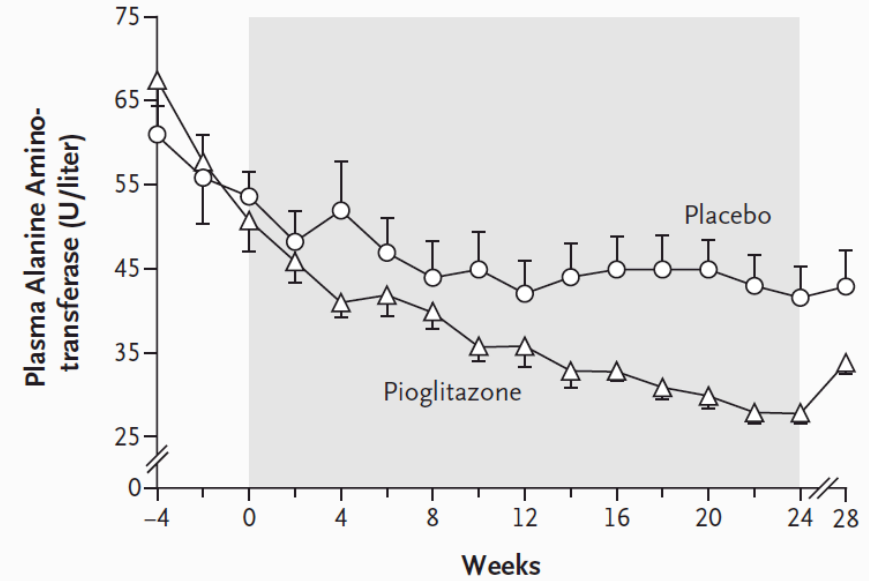
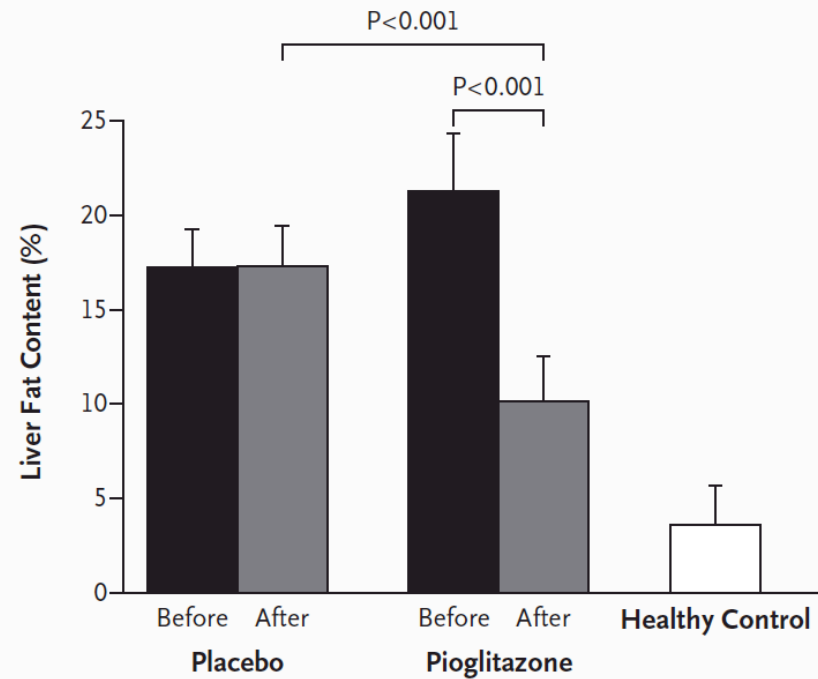
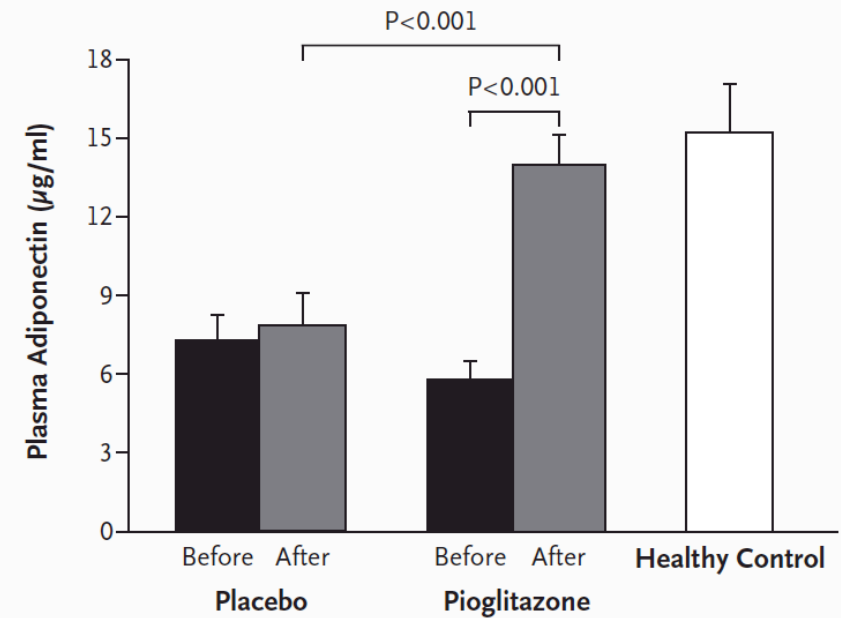
A Placebo-Controlled Trial of Pioglitazone in Subjects with Nonalcoholic Steatohepatitis

Renata Belfort, M.D., Stephen A. Harrison, M.D., Kenneth Brown, M.D., Celia Darland, R.D., Joan Finch, R.N., Jean Hardies, Ph.D., Bogdan Balas, M.D., Amalia Gastaldelli, Ph.D., Fermin Tio, M.D., Joseph Pulcini, M.D., Rachele Berria, M.D., Jennie Z. Ma, Ph.D., Sunil Dwivedi, M.D., Russell Havranek, M.D., Chris Fincke, M.D., Ralph DeFronzo, M.D., George A. Bannayan, M.D., Steven Schenker, M.D., and Kenneth Cusi, M.D.





A Inflammation**B Ballooning Necrosis****C Steatosis****D Fibrosis**

A**B****C****D**

Pioglitazone (indicazione)

- Pazienti affetti da DMT2 con NASH (elevate transaminasi o indici non invasivi) e per il trattamento della MAFLD.
- Da valutare in base al singolo caso clinico per il rischio di complicanze.

[Zafar Y, et al. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2022 Aug-Sep;46(7):101970. doi: 10.1016/j.clinre.2022.101970. Epub 2022 Jun 1. PMID: 35659603].

[Cusi K, et al (AASLD). Endocr Pract 2022; 28: 528-562 PMID: 35569886 DOI: 10.1016/j.eprac.2022.03.010]

SGLT-2 inibitori

- ✓ Riduzione di AST e ALT e gammaGT
- ✓ Riduzione del BMI con calo ponderale del 3%
- ✓ Miglioramento di HbA1c e del profilo lipidico.
- ✓ Effetto cardio-nefro protettivo
- ✓ Miglioramento del FIB-4 score (WMD = -0.21, 95%CI: -0.40, -0.03, P = 0.02)



Le linee-guida ancora non raccomandano gli SGLT-2 per la NAFLD/NASH.

Tuttavia è da considerare in pazienti con MAFLD, in attesa di maggiori evidenze.

[Zafar Y, et al. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2022 Aug-Sep;46(7):101970. doi: 10.1016/j.clinre.2022.101970. Epub 2022 Jun 1. PMID: 35659603].

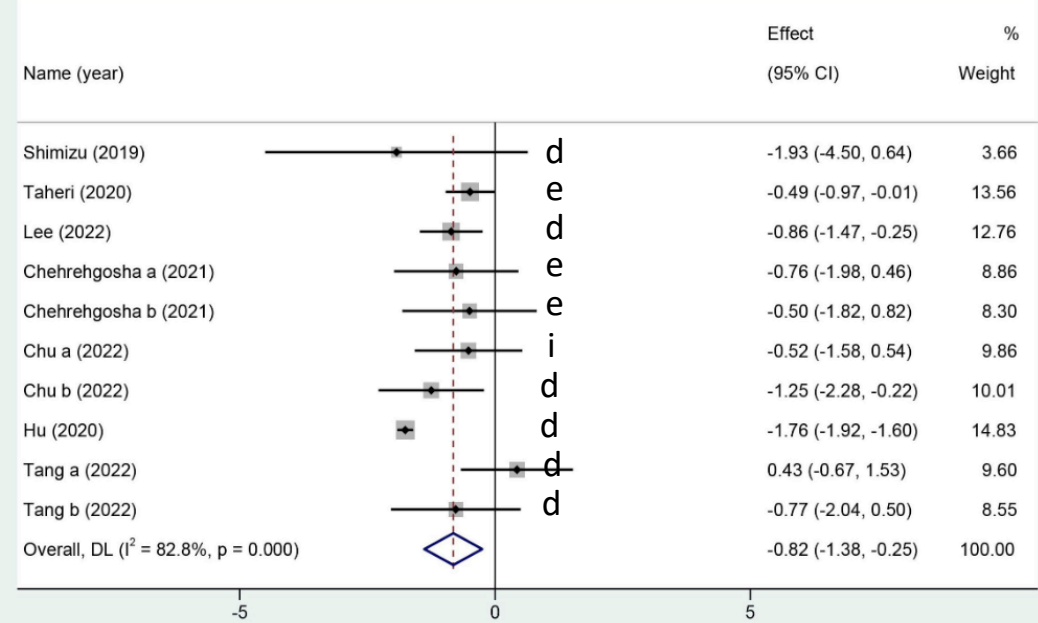
[Cusi K, et al (AASLD). Endocr Pract 2022; 28: 528-562 PMID: 35569886 DOI: 10.1016/j.eprac.2022.03.010]

Effects of SGLT2 inhibitors on hepatic fibrosis and steatosis: A systematic review and meta-analysis

Peipei Zhou^{1,2}, Ying Tan^{1,2}, Zhenning Hao^{1,2}, Weilong Xu^{1,2},
Xiqiao Zhou^{1*} and Jiangyi Yu^{1,2*}

¹Department of Endocrinology, Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, China, ²The First Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, China

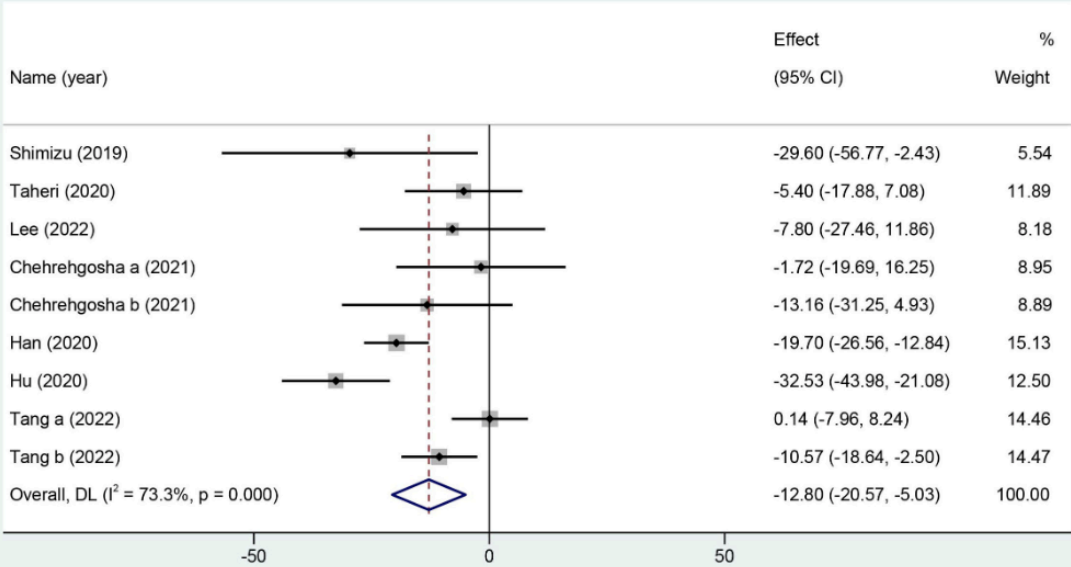
LSM



NOTE: weights are from random-effects model

empagliflozin
dapagliflozin
empagliflozin
empagliflozin
ipragliflozin
dapagliflozin
dapagliflozin
dapagliflozin

CAP



NOTE: weights are from random-effects model



ELSEVIER



Review

Comparison of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and thiazolidinediones for management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis

Ishaque Hameed^a, Javeria Hayat^a  , Shayan Marsia^a, Syed Abdus Samad^b, Rafay Khan^c,
Omer Mustafa Siddiqui^a, Mohammad Omer Khan^a, Shanza Malik^a, Kaneez Fatima^a,
Marat Fudim^{d e}, Richard A Krasuski^d

Conclusion

The improvement in liver enzymes, steatosis and fibrosis caused by SGLT2 inhibitors and TZDs was similar. SGLT2 inhibitors, however, resulted in a significant decrease in VFA and body weight. As weight loss is found to have a positive effect on the resolution of steatosis and fibrosis in NAFLD patients, SGLT2 inhibitors may have the potential to be considered for long-term management, however, further research needs to be conducted to determine the utility of SGLT2 inhibitor class of antidiabetic drugs for effectively treating NAFLD.

Cardiorenal outcomes by indices of liver steatosis and fibrosis in individuals with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: Analyses from VERTIS CV, a randomized trial of the sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor ertugliflozin

Karen D. Corbin PhD, Samuel Dagogo-Jack MD, Christopher P. Cannon MD, David Z.I. Cherney MD, Francesco Cosentino MD, Robert Frederick MD, Jie Liu MD, Annpey Pong PhD, Jianxin Lin MS, Nilo B. Cater MD, Richard E. Pratley MD

Table with 6 columns: Outcome, Q1, Q2, Q3, Q4, P interaction. Rows include HHF (incidence) and MACE (incidence).

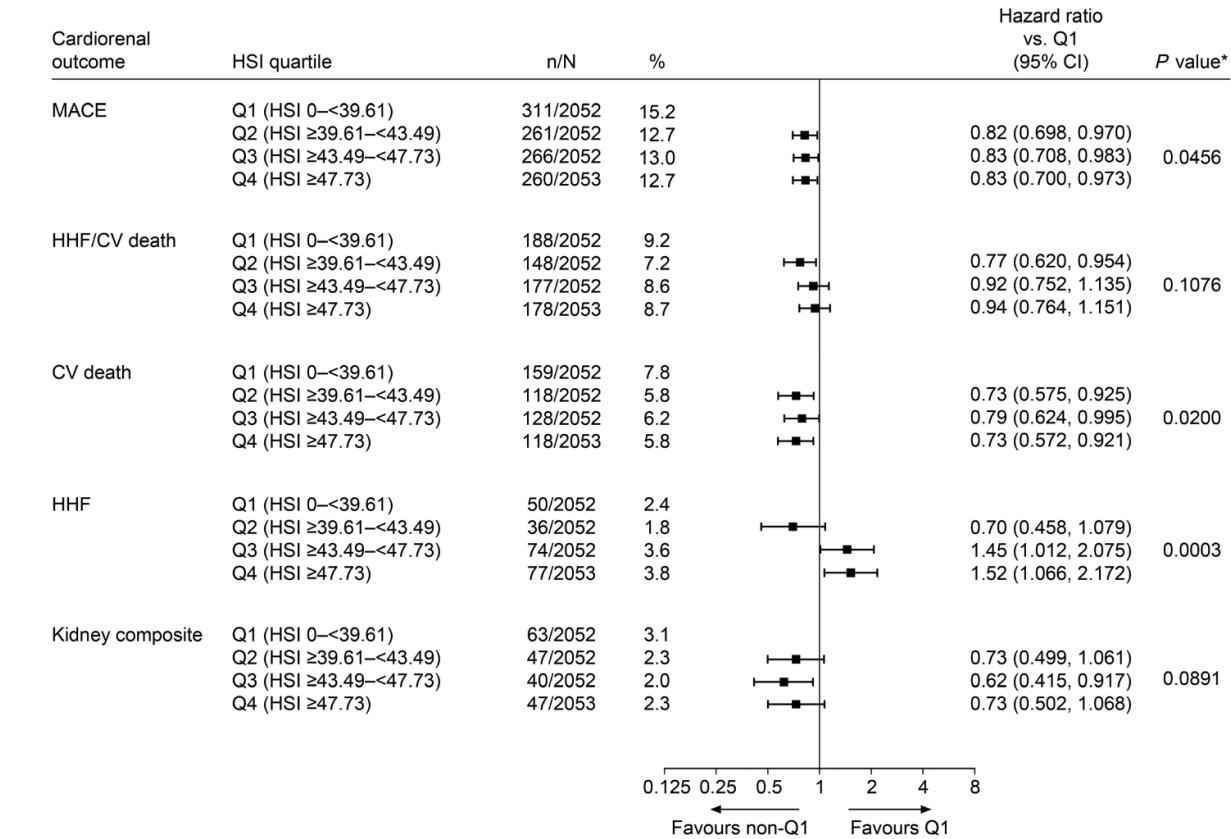
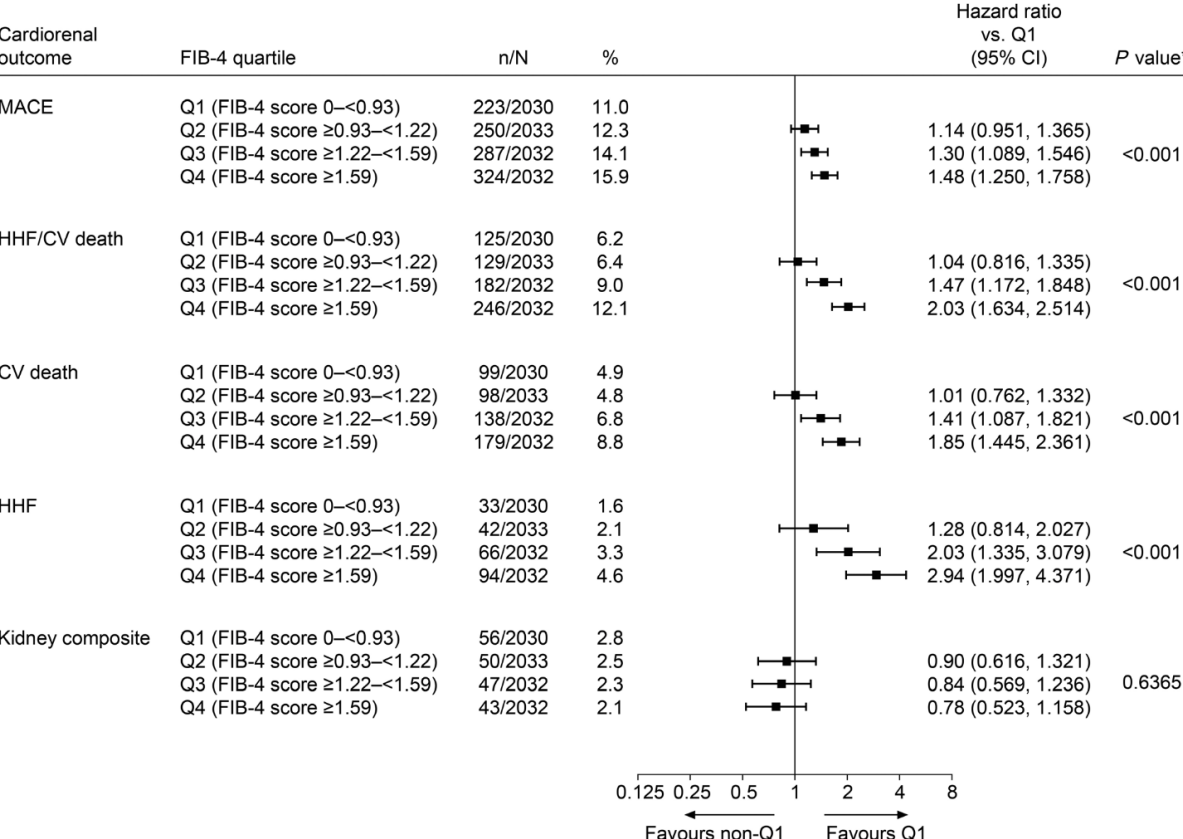


Table with 6 columns: Outcome, Q1, Q2, Q3, Q4, P interaction. Rows include HHF (incidence) and MACE (incidence).



Cardiorenal outcomes by indices of liver steatosis and fibrosis in individuals with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: Analyses from VERTIS CV, a randomized trial of the sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor ertugliflozin

Karen D. Corbin PhD¹ | Samuel Dagogo-Jack MD² | Christopher P. Cannon MD³ | David Z.I. Cherney MD⁴ | Francesco Cosentino MD⁵ | Robert Frederick MD⁶ | Jie Liu MD^{7*} | Annpey Pong PhD⁷ | Jianxin Lin MS⁷ | Nilo B. Cater MD⁶ | Richard E. Pratley MD¹

ALT:

- $p < 0,001$ per ertu 5 mg e 15 mg ad 1 anno
- $P < 0,05$ per ertu 15 mg ad ogni punto

AST:

- $p < 0,001$ per ertu 5 mg e 15 mg ad 1 anno
- $P < 0,05$ per ertu 15 mg a 2 e 5 anni

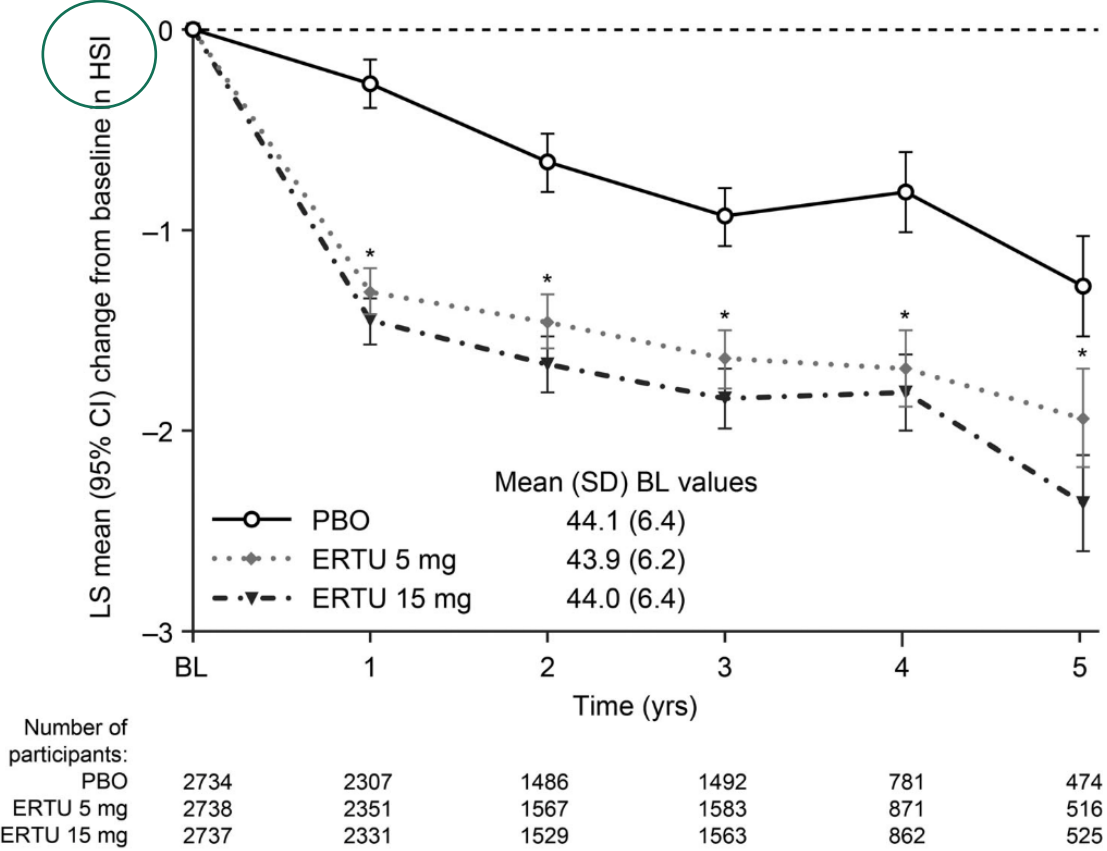


FIGURE 3 Change in hepatic steatosis index (HSI) score over time. *For the difference in least squares (LS) mean change in HSI relative to placebo (PBO); $P < 0.001$ for both ertugliflozin (ERTU) 5 mg and ertugliflozin 15 mg. BL, baseline; CI, confidence interval; SD, standard deviation; yrs, years.

Non differenze per FIB-4

GLP-1ra

- ✓ Riduzione di HbA1c tra 0,66 e 2.3%
- ✓ Calo ponderale di 2-11.4 Kg (max con tirzepatide)
- ✓ Miglioramento del profilo lipidico e pressorio
- ✓ Effetto cardio-nefro protettivo
- ✓ Risoluzione della NASH (33% liraglutide, 62% semaglutide)
- ✓ Riduzione del grasso epatico (no per liraglutide)
- ✓ Riduzione ALT, AST, gammaGT
- ✓ Riduzione del FIB-4 score



Le linee-guida raccomandano i GLP-1ra per la NASH sospetta o confermata da biopsia e per la MAFLD.

[Zafar Y, et al. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2022 Aug-Sep;46(7):101970. doi: 10.1016/j.clinre.2022.101970. Epub 2022 Jun 1. PMID: 35659603].

[Cusi K, et al (AASLD). Endocr Pract 2022; 28: 528-562 PMID: 35569886 DOI: 10.1016/j.eprac.2022.03.010]

GLP-1 Receptor Agonists in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current Evidence and Future Perspectives

Riccardo Nevola , Raffaella Epifani, Simona Imbriani, Giovanni Tortorella, Concetta Aprea, Raffaele Galiero , Luca Rinaldi , Raffaele Marfella  and Ferdinando Carlo Sasso *

Riduzione del peso corporeo dose-dipendente:



- Liraglutide 3 mg/die 3.4-6.1%
- Semaglutide 2.4 mg/sett 9,6-17,4%

Riduzione degli indici di citolisi epatica:



- Exenatide efficace nel 40% dei pz
- Dulaglutide riduzione significativa a 6 mesi
- Liraglutide riduzione dose-dipendente
- Semaglutide riduzione dose-dipendente

Riduzione del grasso viscerale:



- Exenatide riduzione del grasso (RM e FLI)
- Liraglutide riduzione del grasso (RM e FLI) e miglioramento della NASH (biopsia)
- Semaglutide miglioramento della NASH (biopsia)

Riduzione della fibrosi:



- Liraglutide migliora istologia
- Semaglutide migliora istologia

GLP-1 Receptor Agonists in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current Evidence and Future Perspectives

Riccardo Nevola , Raffaella Epifani, Simona Imbriani, Giovanni Tortorella, Concetta Aprea, Raffaele Galiero , Luca Rinaldi , Raffaele Marfella  and Ferdinando Carlo Sasso * 

FIBROSI EPATICA

I GLP1-ra riducono l'espressione di 3/5 geni coinvolti della produzione di collagene, quando somministrati long-term.

Liraglutide sopprime completamente la carcinogenesi HCC-correlata, per un meccanismo legato all'aumento dell'adiponectina, alla riduzione della leptina, alla riduzione della flogosi.

STEATOSI EPATICA

I GLP1-ra riducono peso corporeo e livelli glicemici, sembra inoltre che esercitino un effetto epatoprotettivo riducendo la morte cellulare e stimolando la lipolisi.

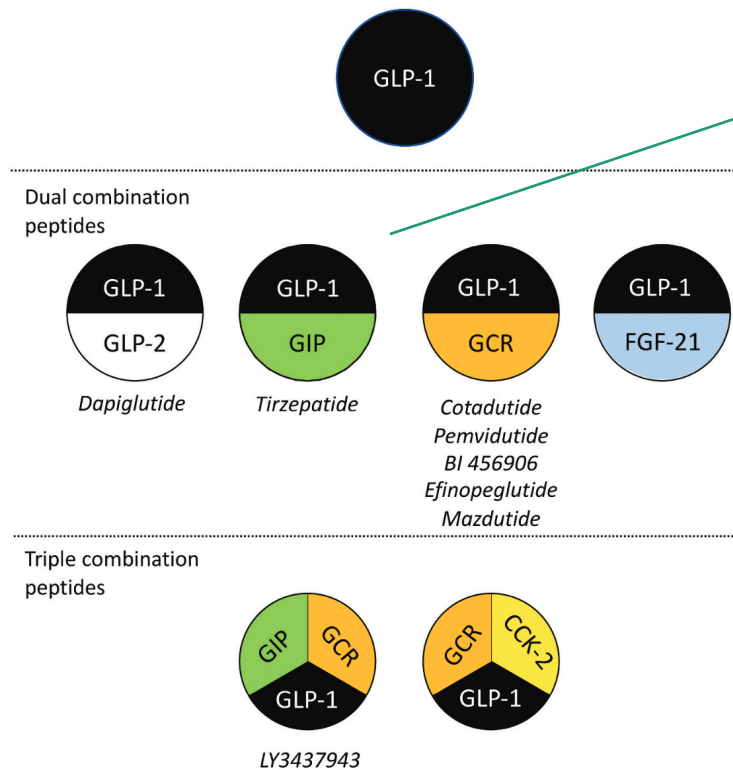
SPECIAL REPORT



Looking ahead to potential incretin combination therapies for nonalcoholic steatohepatitis in patients with diabetes

Lucia Brodosi^a, Maria Letizia Petroni^a and Giulio Marchesini^b

^aUnit of Clinical Nutrition and Metabolism, IRCCS-Azienda Ospedaliera di Bologna Sant'Orsola-Malpighi, Bologna, Italy; ^bDepartment of Medical and Surgical Sciences, Alma Mater University of Bologna, Bologna, Italy



GIP è «uno stabilizzatore della glicemia bifunzionale con effetto glucosio-dipendente sui due principali ormoni pancreatici glucoregolatori».

La doppia via:

- ✓ Amplifica le azioni del GLP-1.
- ✓ Permette una migliore tollerabilità gastro-intestinale.
- ✓ Ottimizza il controllo glicemico e riduce il peso corporeo più di qualsiasi comparatore
- ✓ La farmacocinetica e la tollerabilità sono ottime sia nei pz con DMT2 sia nei pz senza e per qualsiasi classe di Child-Pugh (A, B o C)

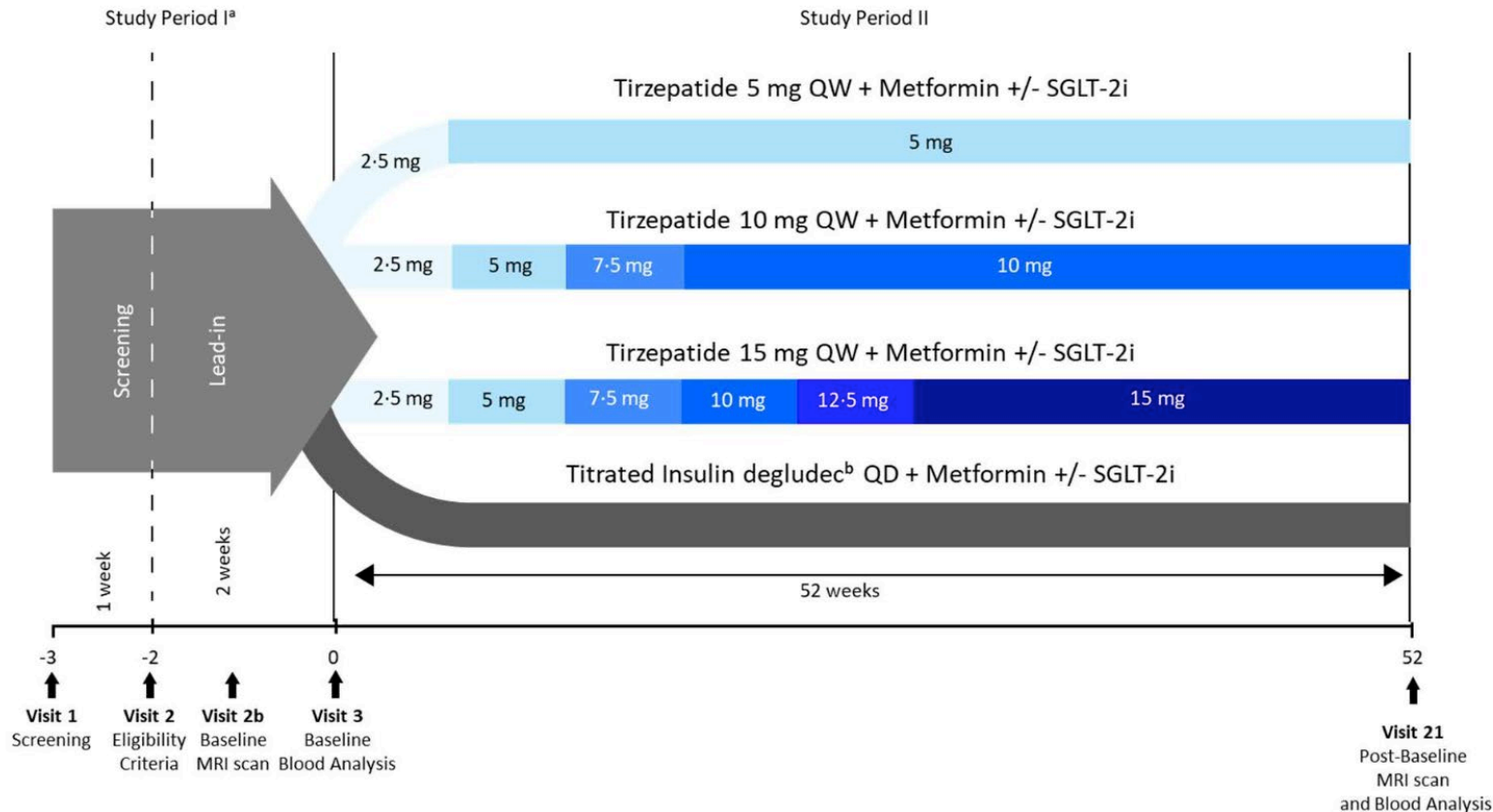
THE LANCET

Diabetes & Endocrinology

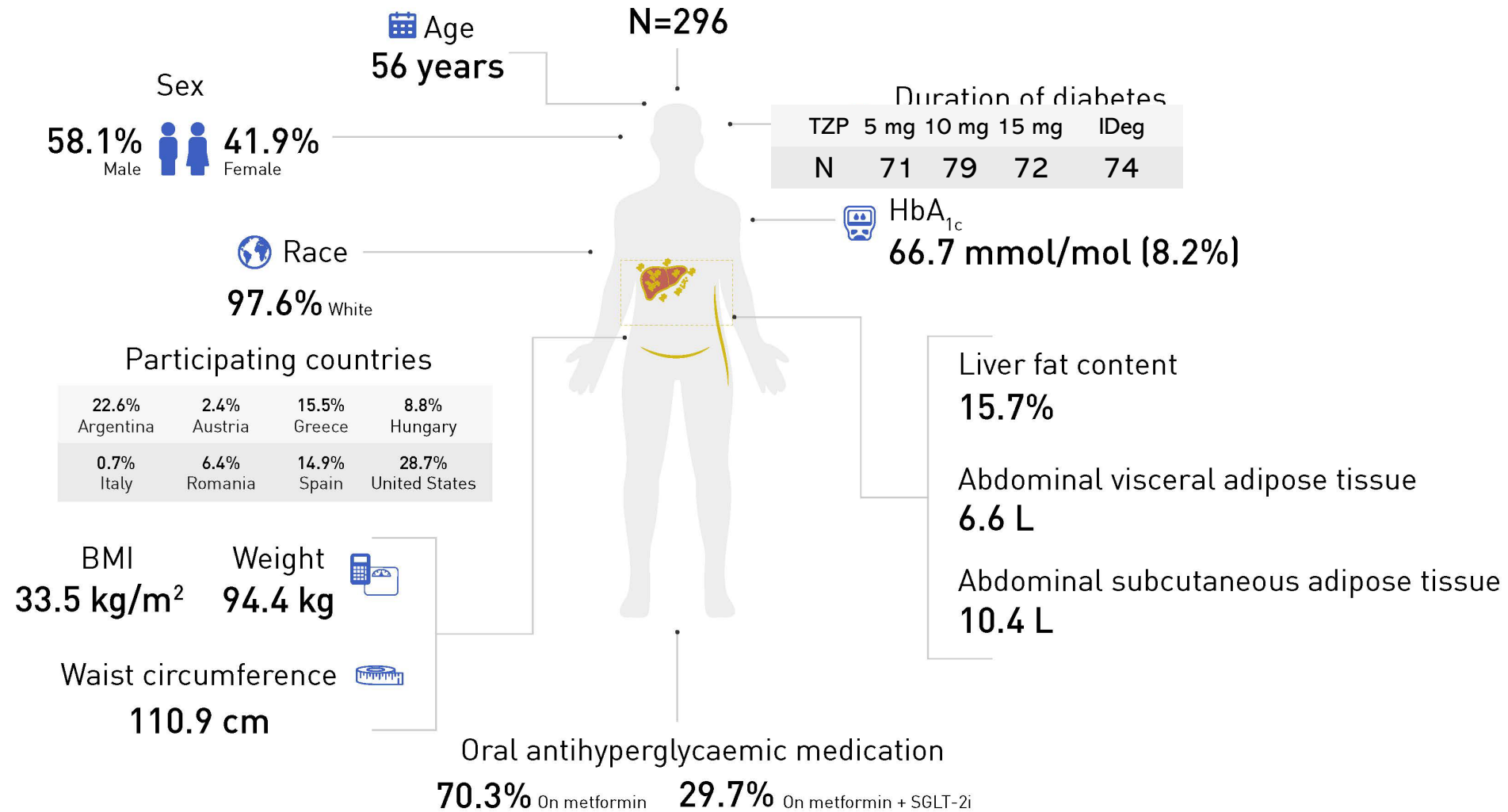
Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial

Amalia Gastaldelli, Kenneth Cusi, Laura Fernández Landó, Ross Bray, Bram Brouwers, Ángel Rodríguez

Institute of Clinical Physiology, CNR, Pisa, Italy (Prof A Gastaldelli PhD); Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, The University of Florida, Gainesville, FL, USA (Prof K Cusi MD); Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA (L Fernández Landó MD, R Bray PhD, B Brouwers PhD); and Lilly Spain, Madrid, Spain (A Rodríguez MD)



[Lancet Diabetes Endocrinol. 2022 Jun;
10(6):393-406. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00070-5.
Epub 2022 Apr 22. PMID: 35468325].

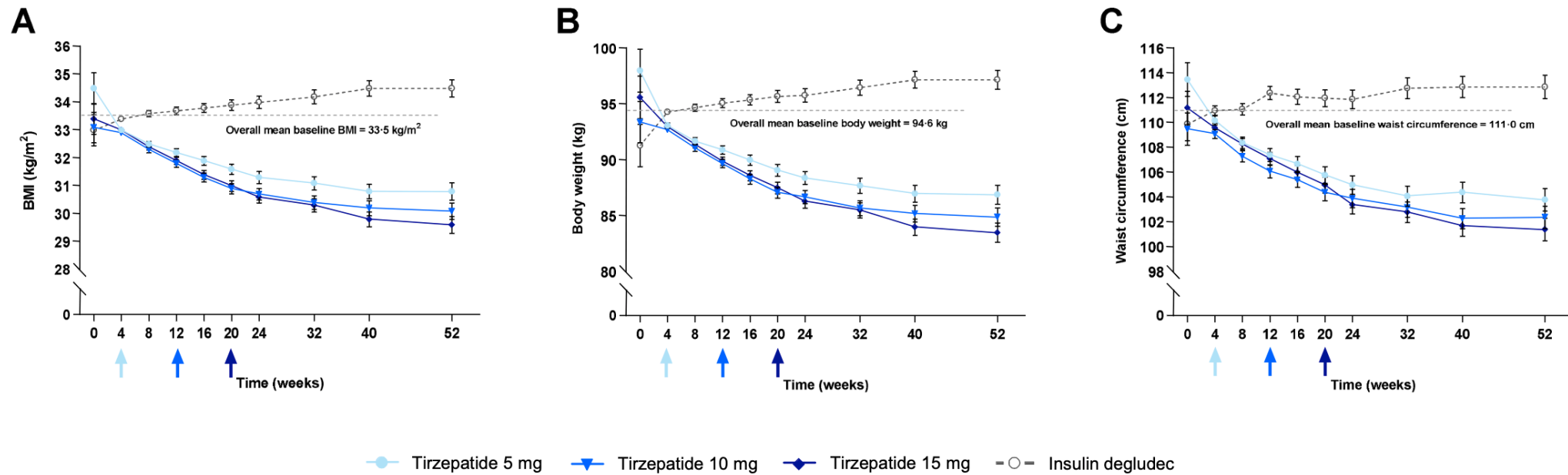


Abbreviations: BMI = body mass index; HbA_{1c} = haemoglobin A_{1c}; IDeg = insulin degludec; MRI = magnetic resonance imaging; N = all randomly assigned participants who took at least 1 dose of study drug and had a valid MRI at either baseline or postbaseline (enrolled MRI population); SGLT-2i = sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor; TZP = tirzepatide.

SURPASS-3 MRI

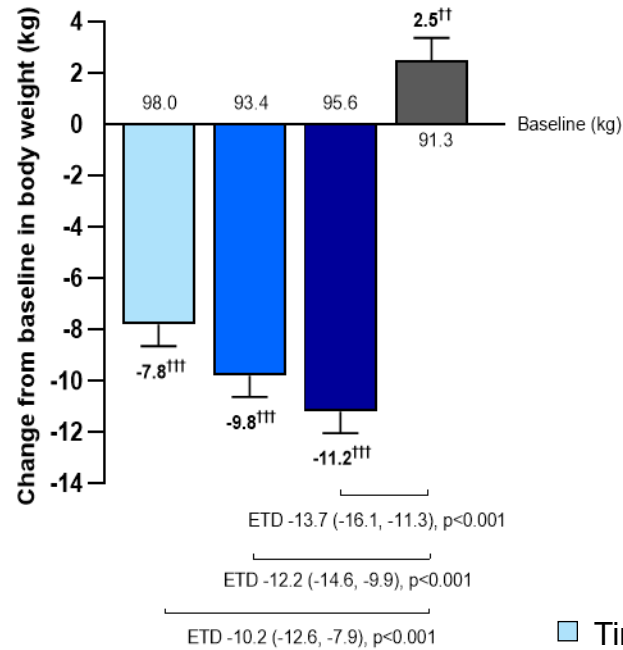
Figure S2: Body mass index, body weight, and waist circumference over time

Data are LSM (error bars are SE); MRI analysis set. Arrows indicate when the maintenance dose of tirzepatide 5, 10, and 15 mg are initiated for the respective treatment groups. BMI=body mass index. LSM=least-squares mean. MRI=magnetic resonance imaging. SE=standard error.

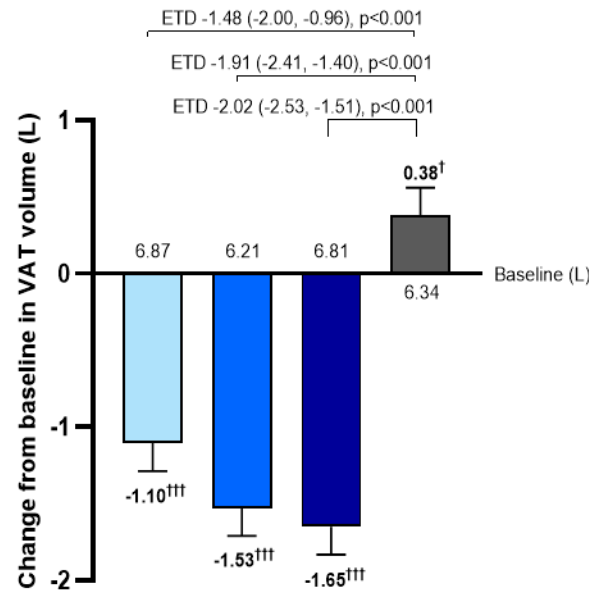


SURPASS-3 MRI

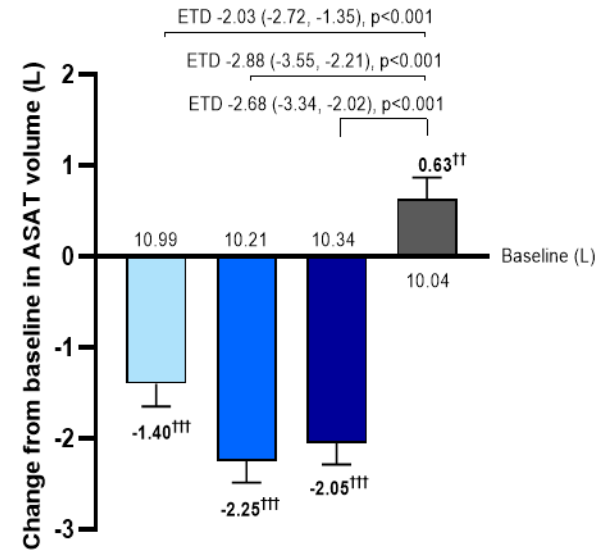
Body Weight at Week 52



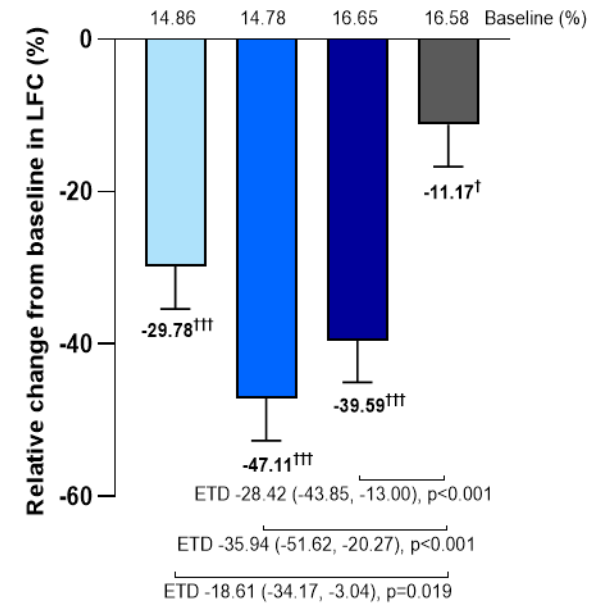
Visceral Adipose Tissue (VAT) at Week 52



Abdominal SC Adipose Tissue (ASAT) at Week 52



Liver Fat Content (LFC) at Week 52

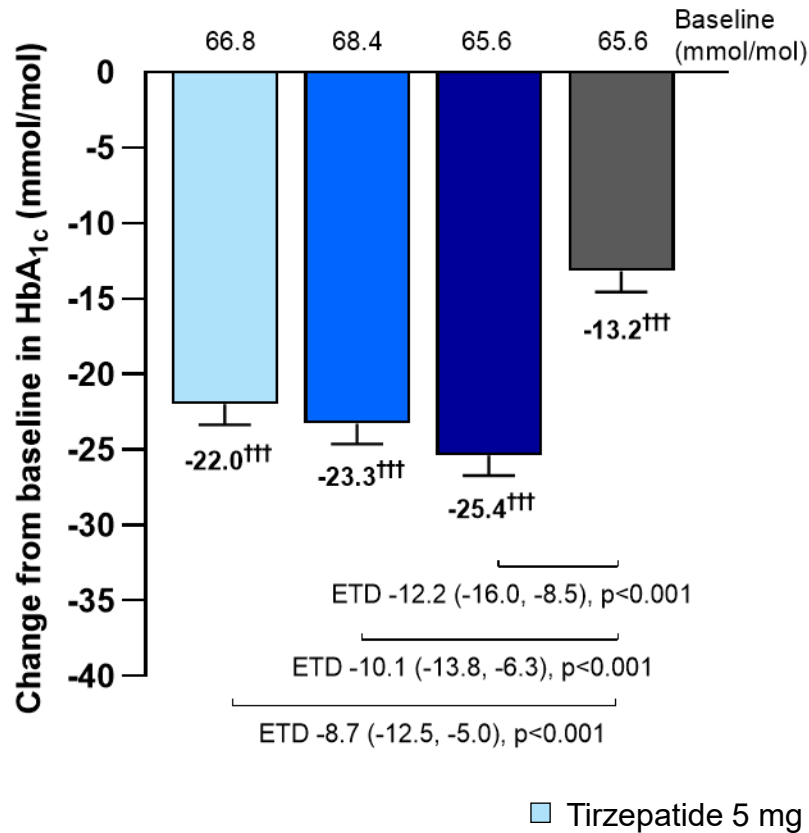


Data are LSM (error bars are SE); ANCOVA analysis; MMRM analysis for body weight. mITT (MRI analysis set). Estimated treatment differences (ETD) are LSM (95% confidence interval) vs insulin degludec. † p<0.05; †† p<0.01; ††† p<0.001 vs baseline within treatment group.

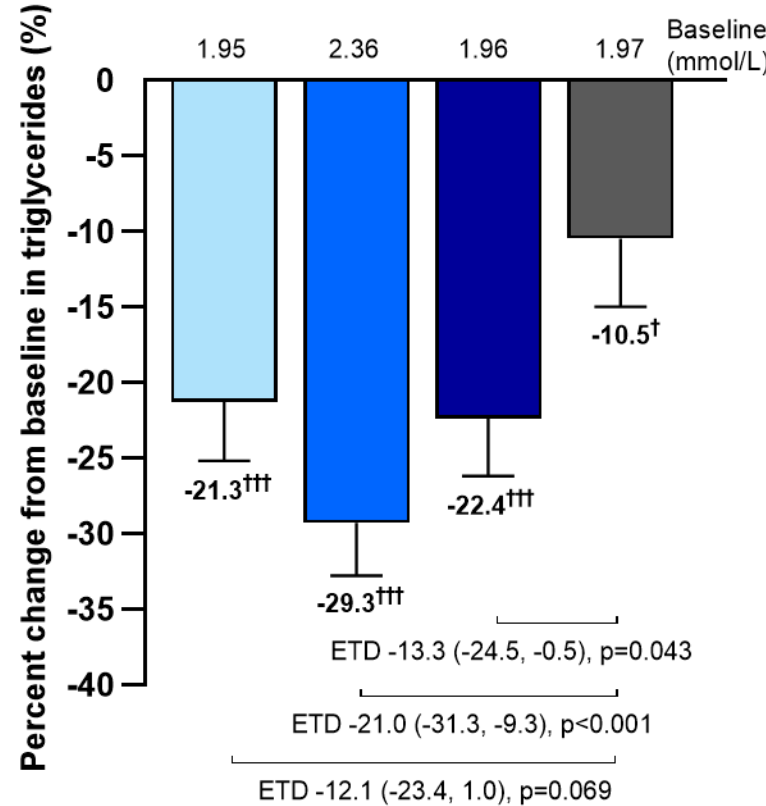
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; LSM = least-squares mean; mITT = modified Intent-to-Treat; MMRM = mixed model repeated measures; MRI = magnetic resonance imaging; SC = subcutaneous; SE = standard error.

SURPASS-3 MRI

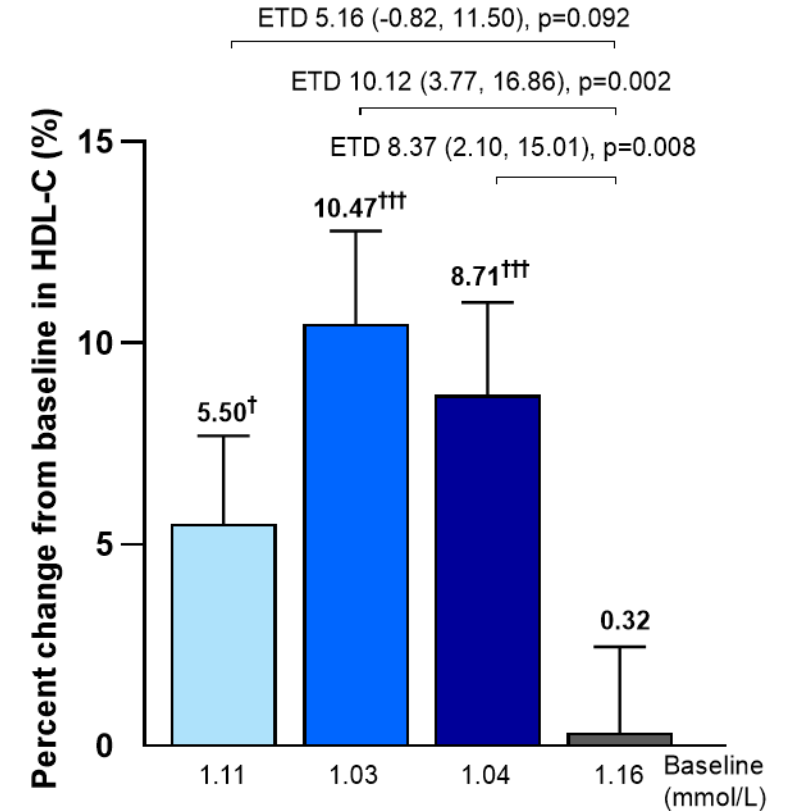
HbA_{1c} at Week 52



Triglycerides at Week 52



HDL-C at Week 52



Data are LSM (error bars are SE); MMRM analysis. mITT (MRI analysis set). Estimated treatment differences (ETD) are LSM (95% confidence interval) vs insulin degludec.

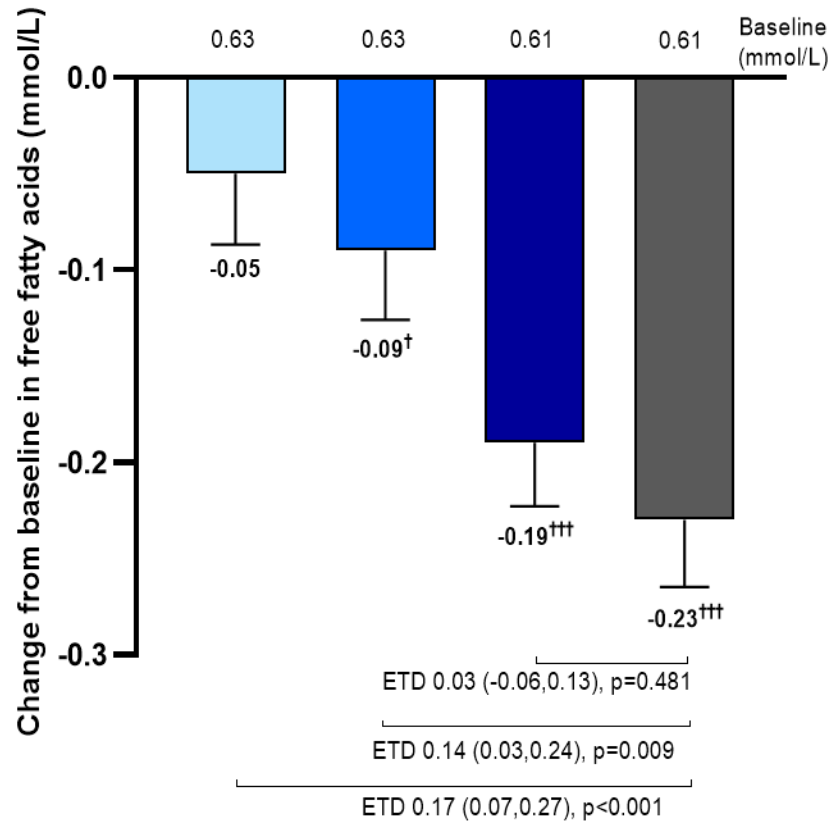
† p<0.05; †† p<0.01; ††† p<0.001 vs baseline within treatment group. Mean insulin degludec dose at Week 52 was 58.8 U/day (0.6 U/kg/day).

Abbreviations: HbA_{1c} = haemoglobin A_{1c}; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LSM = least-squares mean; mITT = modified Intent-to-Treat; MMRM = mixed model repeated measures; MRI = magnetic resonance imaging; SE = standard error.

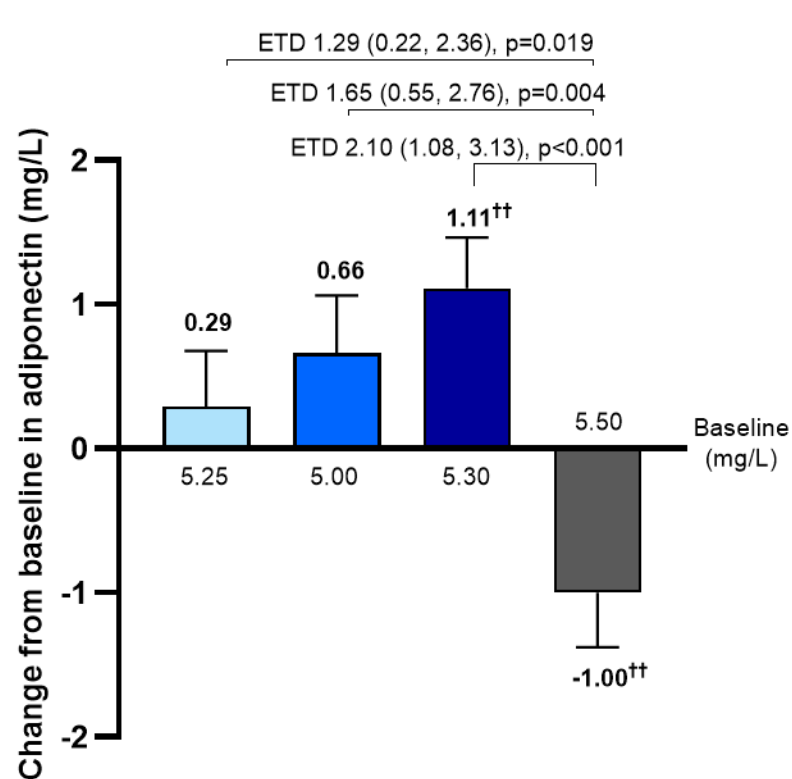
Gastaldelli et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10(6):393-406.

SURPASS-3 MRI

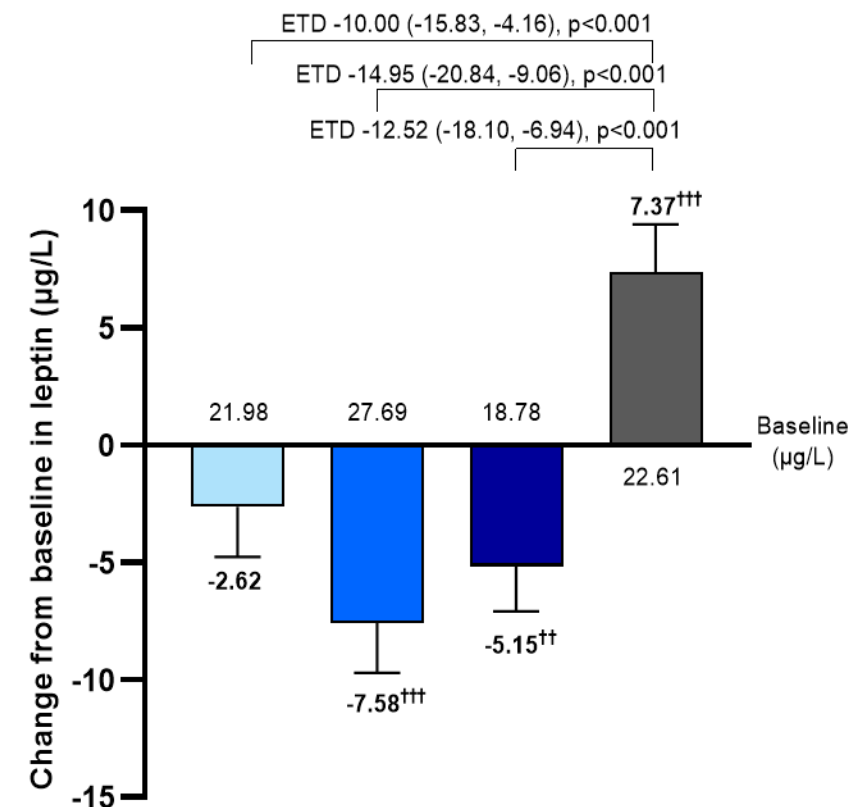
Free Fatty Acids at Week 52



Adiponectin at Week 52



Leptin at Week 52



■ Tirzepatide 5 mg
 ■ Tirzepatide 10 mg
 ■ Tirzepatide 15 mg
 ■ Insulin Degludec

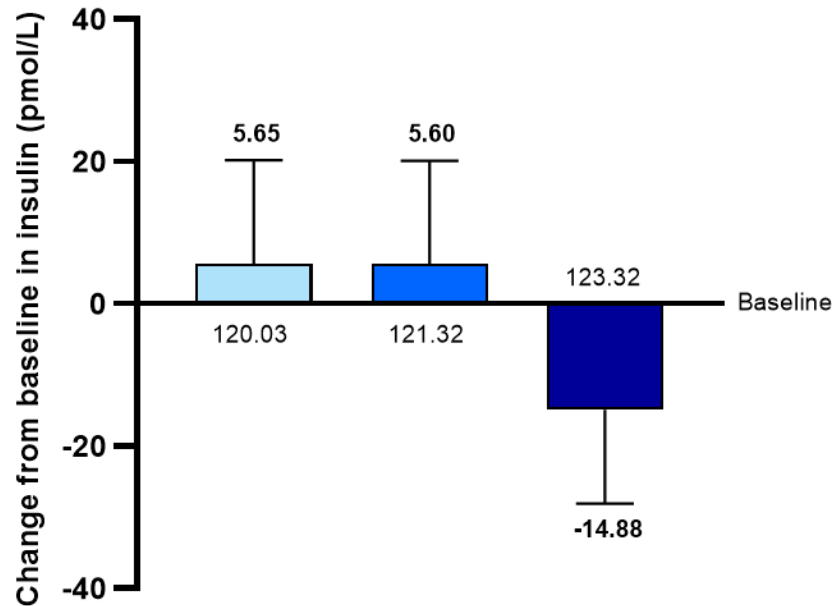
Data are LSM (error bars are SE); ANCOVA analysis. mITT (MRI analysis set). Estimated treatment differences (ETD) are LSM (95% confidence interval) vs insulin degludec.

† p<0.05; †† p<0.01; ††† p<0.001 vs baseline within treatment group.

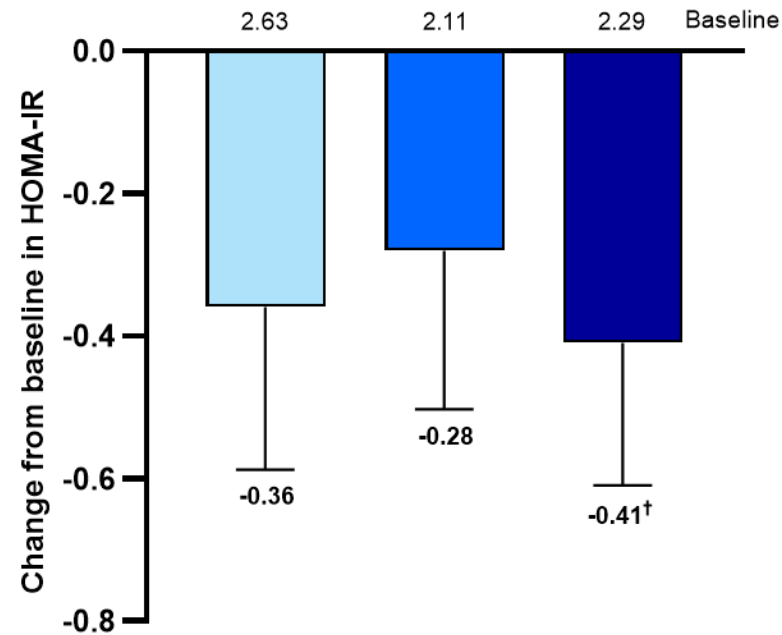
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; LSM = least-squares mean; mITT = modified Intent-to-Treat; MRI = magnetic resonance imaging; SE = standard error.

SURPASS-3 MRI

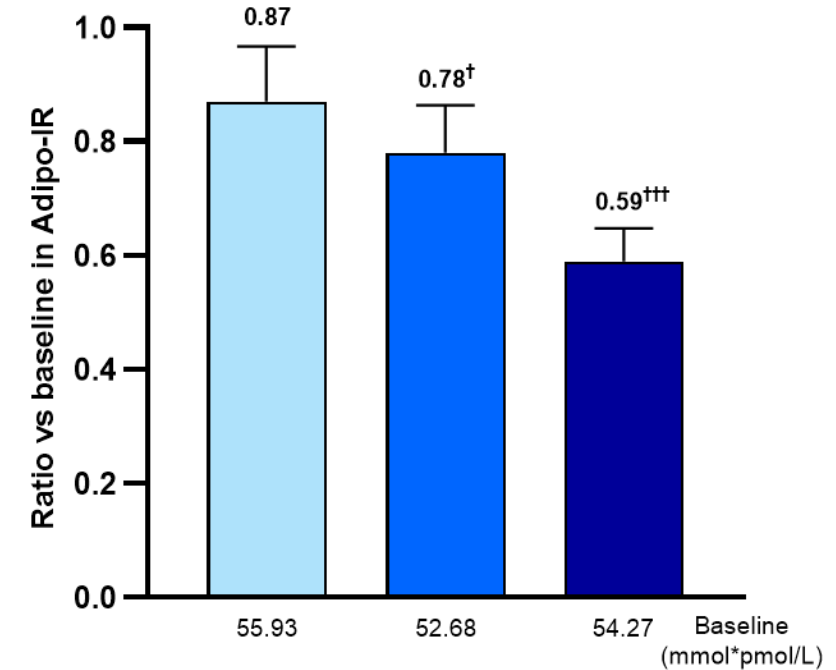
Fasting Insulin at Week 52



HOMA-IR (Computed With Fasting Insulin) at Week 52



Adipo-IR at Week 52



□ Tirzepatide 5 mg ■ Tirzepatide 10 mg ■ Tirzepatide 15 mg

Data are LSM (error bars are SE) for insulin and HOMA-IR, and geometric mean (error bars are SE) for Adipo-IR (endpoint measurement to baseline measurement ratio using log transformation); ANCOVA analysis. mITT (MRI analysis set). [†] p<0.05; ^{††} p<0.01; ^{†††} p<0.001 vs baseline within treatment group.

Abbreviations: Adipo-IR = adipose tissue insulin resistance index; ANCOVA = analysis of covariance; HOMA-IR = homeostatic model assessment for insulin resistance; LSM = least-squares mean; mITT = modified Intent-to-Treat; MRI = magnetic resonance imaging; SE = standard error.

Improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes has a beneficial impact on NAFLD, independent of change in BMI or glucose lowering agent



Retrospective study in 637 DMT2

Santo Colosimo ^{a,b}, Garry D. Tan ^b, Maria Letizia Petroni ^c, Giulio Marchesini ^c,
Jeremy W. Tomlinson ^{b,*}

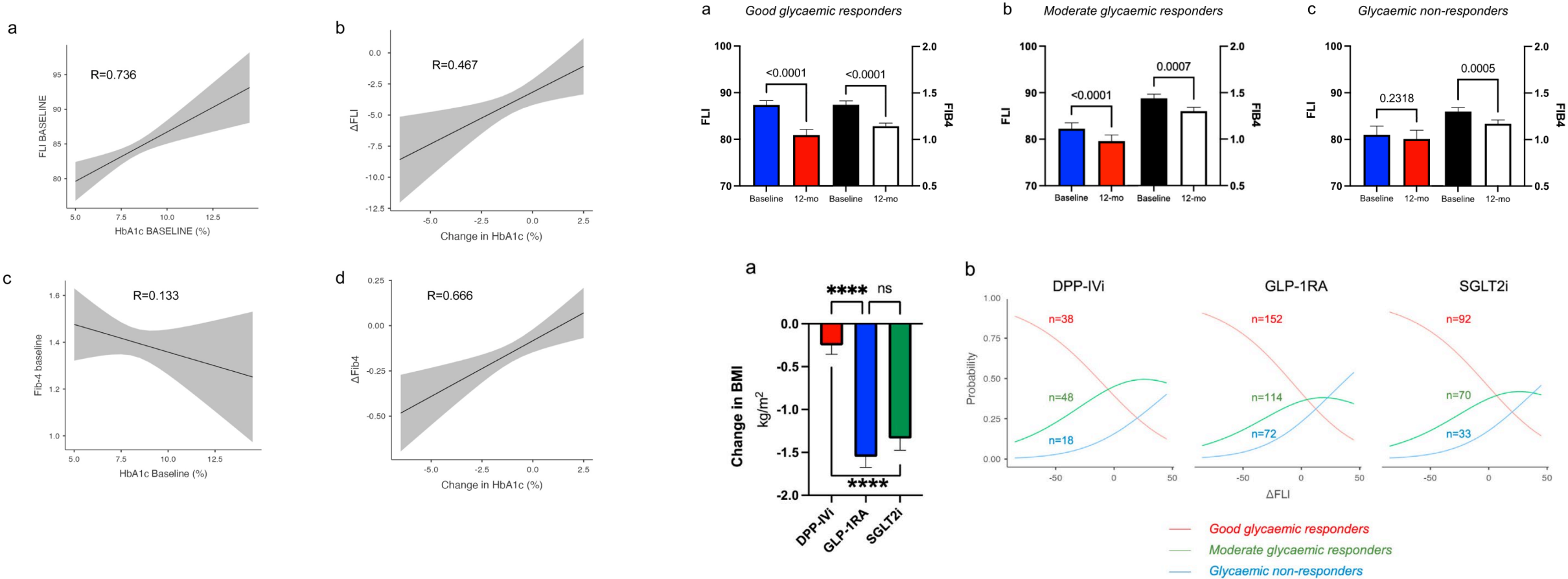


Figure 3 (a) BMI decreased significantly in those patients treated with GLP-1RA and SGLT2i, but not DPP-IVi. (b) Multiple logistic regression demonstrated that the probability of FLI improvement was highest in the good-responders and that this was similar across all 3 classes of glucose lowering agent.

Management of metabolic-associated fatty liver disease: The diabetology perspective

Mohammad Sadiq Jeeyavudeen, Shahanas K A Khan, Sherouk Fouda, Joseph M Pappachan

Popolazioni Speciali

- **NAFLD & gravidanza:** può causare ipertensione, emorragia post-partum e parto prematuro. La prevalenza è pari a 18.4% nel I° trimestre ed è un fattore di rischio di sviluppo di GDM. I neonati sono esposti ad un alto rischio di obesità in età precoce e sviluppo di **MAFLD pediatrica**: Terapia: esercizio fisico.
- **MAFLD & bambini:** è presente nel 23% dei bambini in sovrappeso. Terapia: dieta ed esercizio fisico.
- **MAFLD & anziano:** attenzione alla malnutrizione.

Ambulatorio NAFLD Arezzo



Dr. Matteo Apicella
diabetologo



Dr. Laura Emma Lapini
Infettivologa, epatologa



Grazie per l'attenzione!