

# *Non solo cuore e rene: lo screening della malattia metabolica epatica nel DMT2*

*Dott.ssa Luisa Barana  
SS Diabetologia ed Endocrinologia  
ASL Biella*



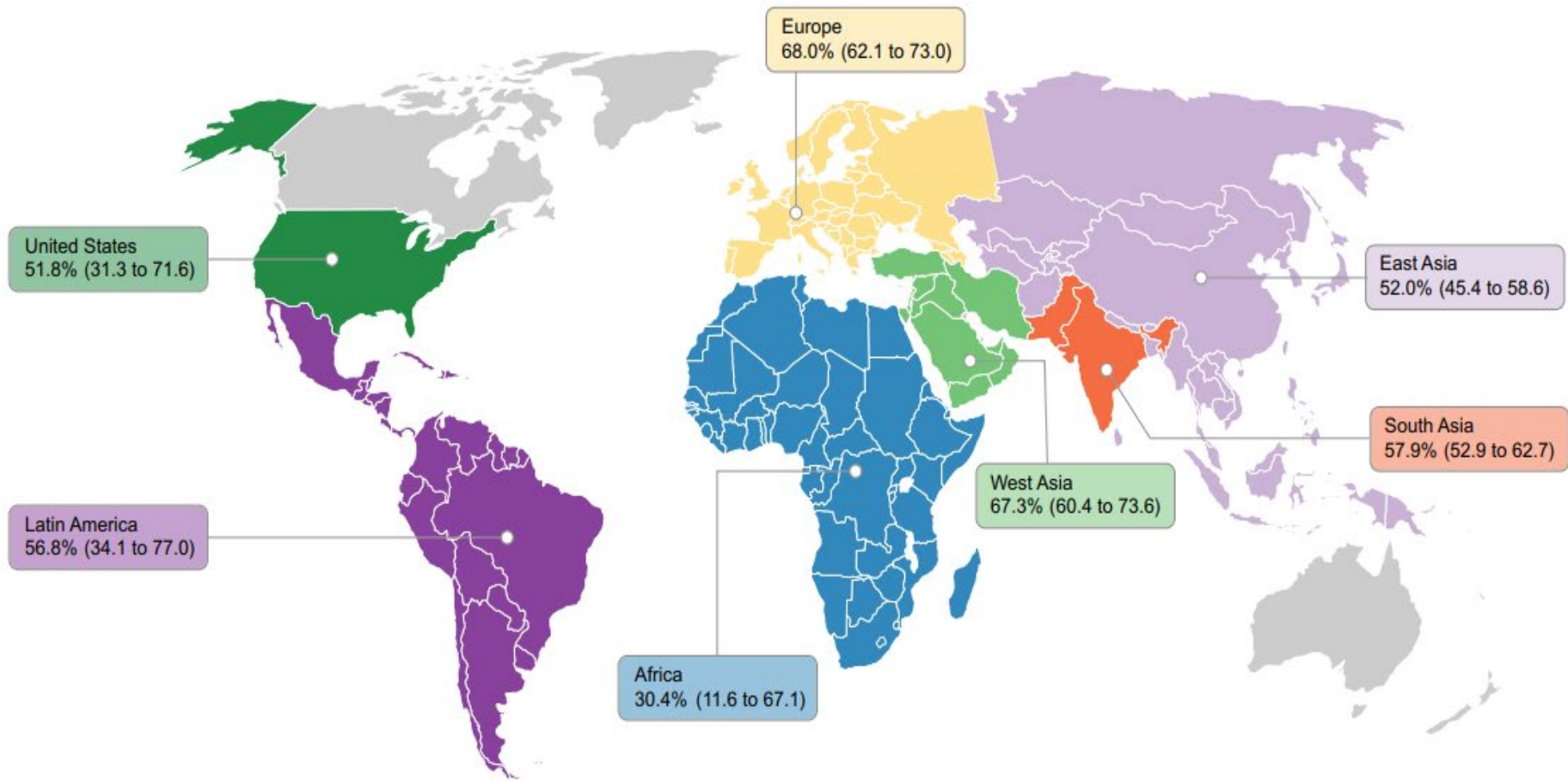
Congresso Regionale SID - AMD Umbria 2022

CENT'ANNI DI DIABETOLOGIA:  
UNA SCIENZA IN CONTINUA EVOLUZIONE

Assisi, BV Grand Hotel Assisi  
18 /19 novembre 2022

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

Dichiaro altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, 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.).



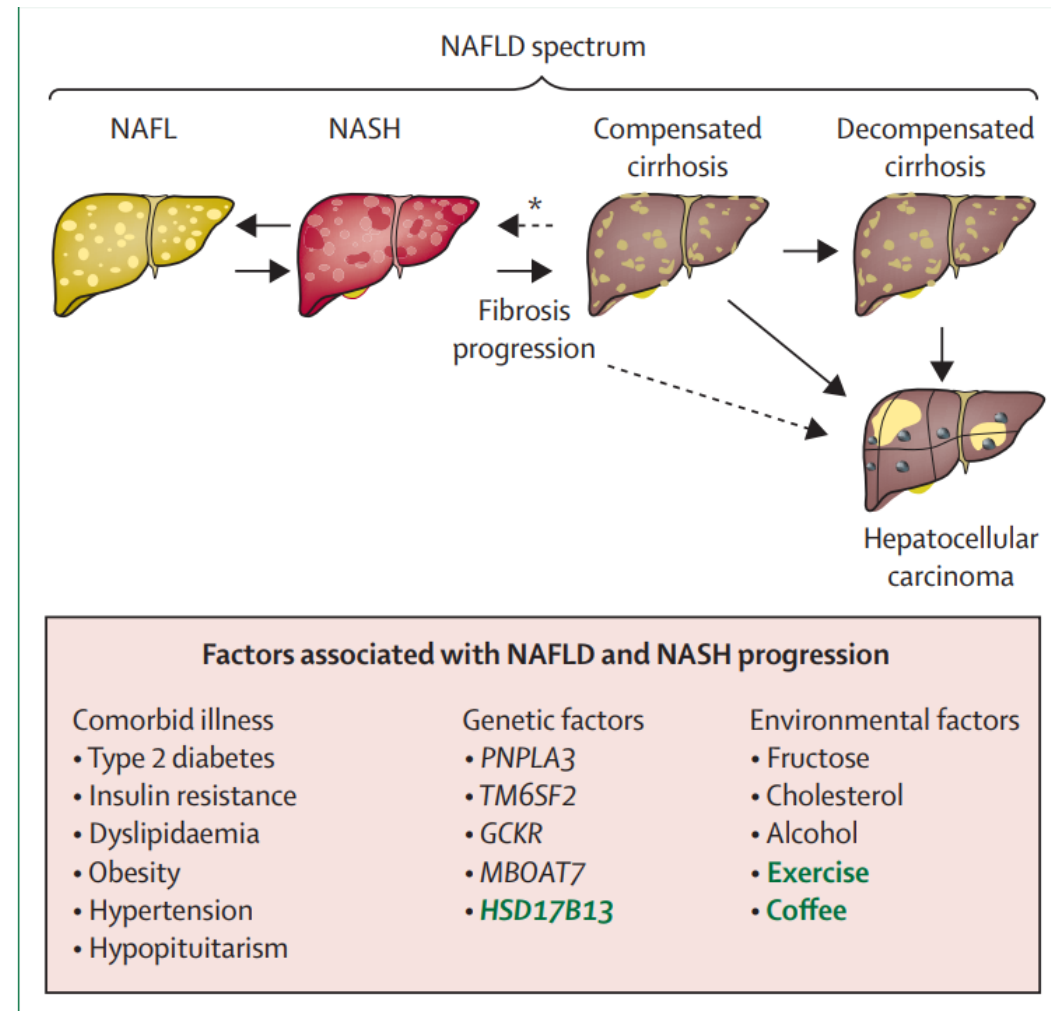
## Perché parlare di NAFLD nel diabete

La steatosi epatica non alcolica rappresenta attualmente l'epatopatia cronica più frequente e la seconda causa di *end stage liver disease* e trapianto epatico. Si stima che circa un terzo della popolazione dei paesi occidentali ed industrializzati sia affetta da NAFLD; nelle persone con diabete la prevalenza media è del 55%, con punte fino a 70-75%, di NASH del 35-40% (in Italia, è stimata di circa il 70% )

Il termine steatosi epatica non alcolica (NAFLD) circo-scrive un ampio spettro di condizioni:

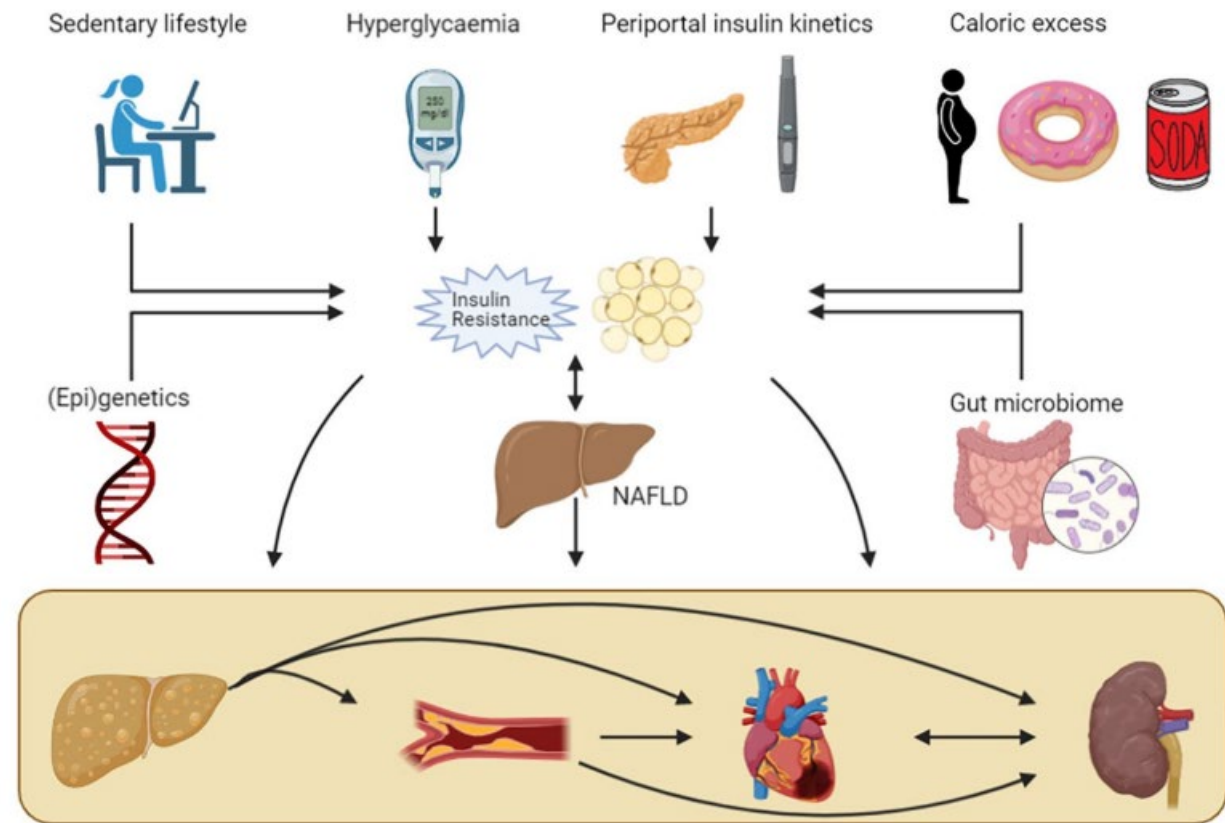
- **steatosi semplice**, caratterizzata dall'accumulo di trigliceridi intracellulari nel parenchima epatico
- **steatoepatite (NASH)**, con necro-infiammazione e gradi diversi di fibrosi;
- **cirrosi**, irreversibile, che può talora evolvere in epatocarcinoma

La diagnosi di NAFLD è di esclusione, basata sulla presenza di steatosi epatica in soggetti con anamnesi negativa per eccessivo consumo alcolico ed esenti da altre cause note di epatopatia cronica



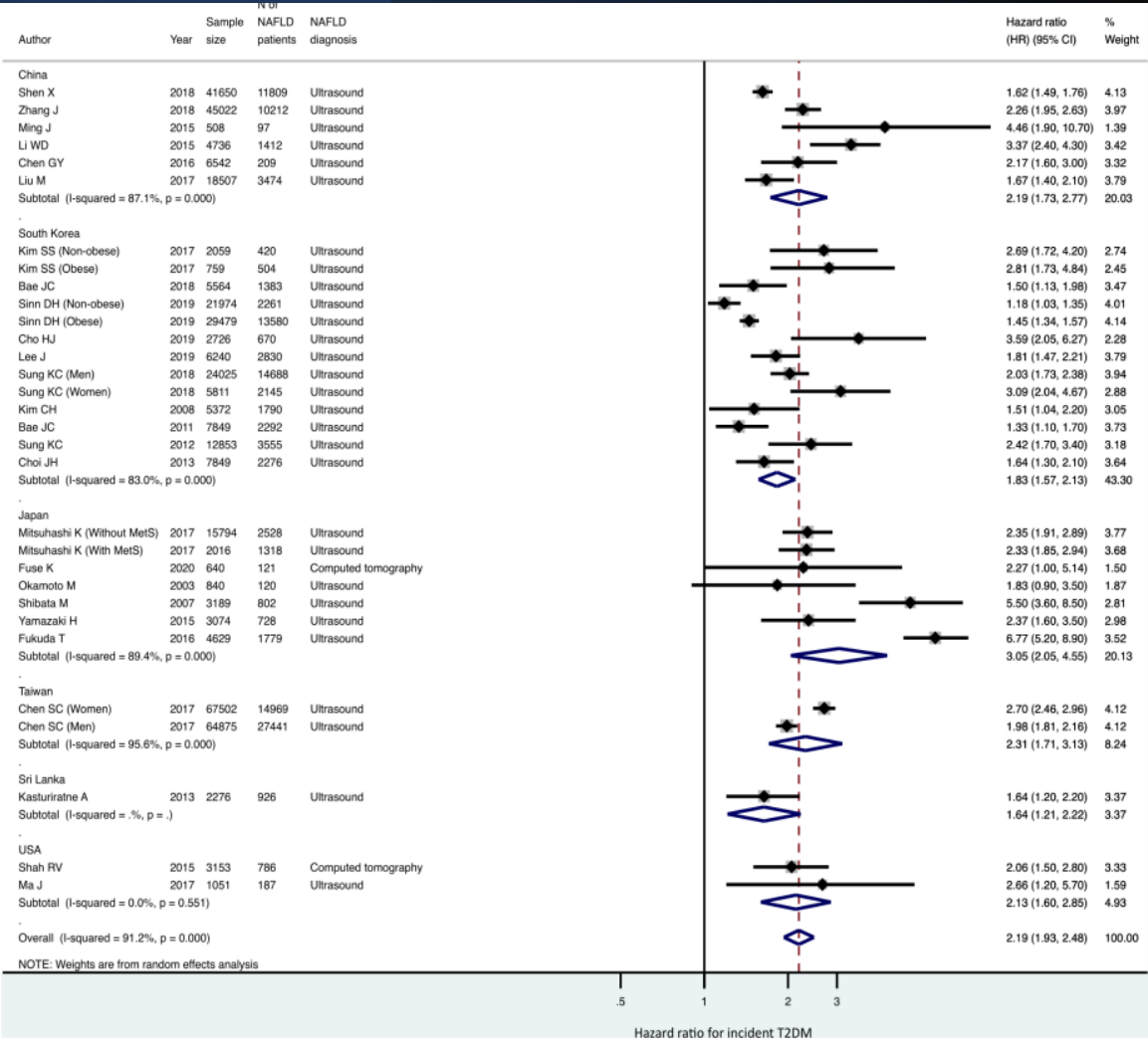
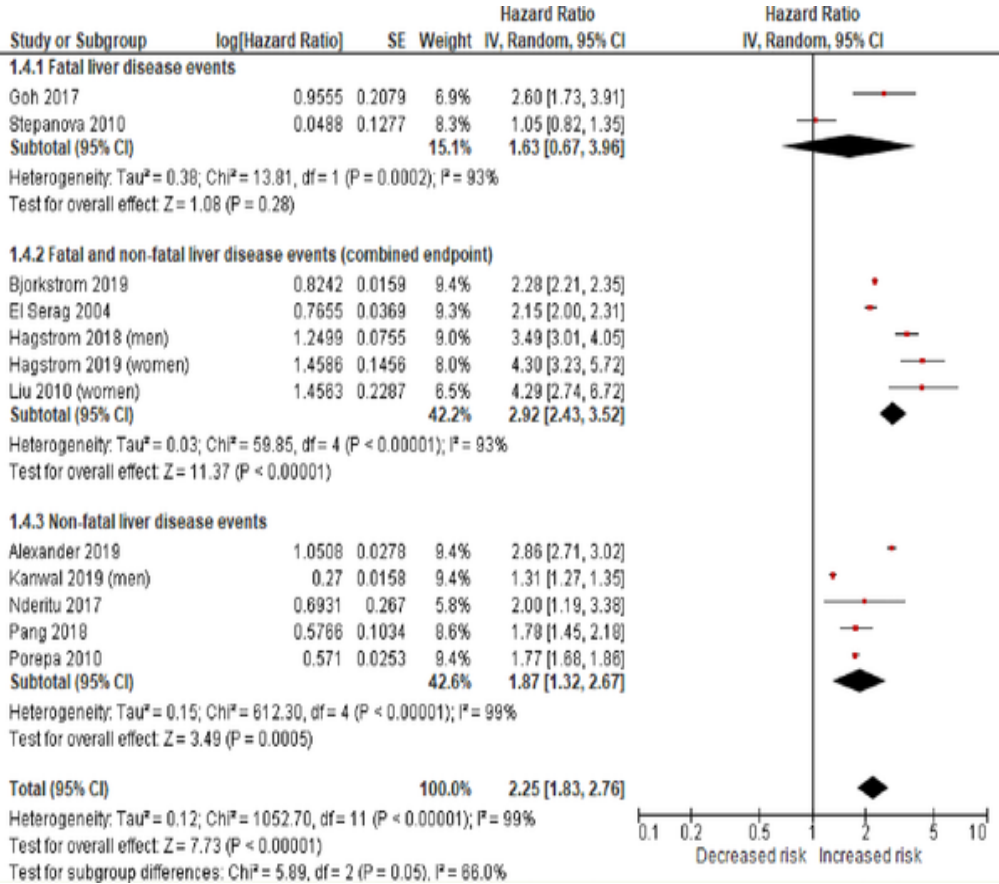
# Steatosi e diabete: una relazione complessa

Il progredire del danno epatico nella steatosi è sostenuto dall'interazione di diversi fattori in sinergia (*multiple hit hypothesis*): insulino resistenza, stress ossidativo, citochine ed ormoni, aspetti nutrizionali, genetici ed epigenetici, microbiota intestinale

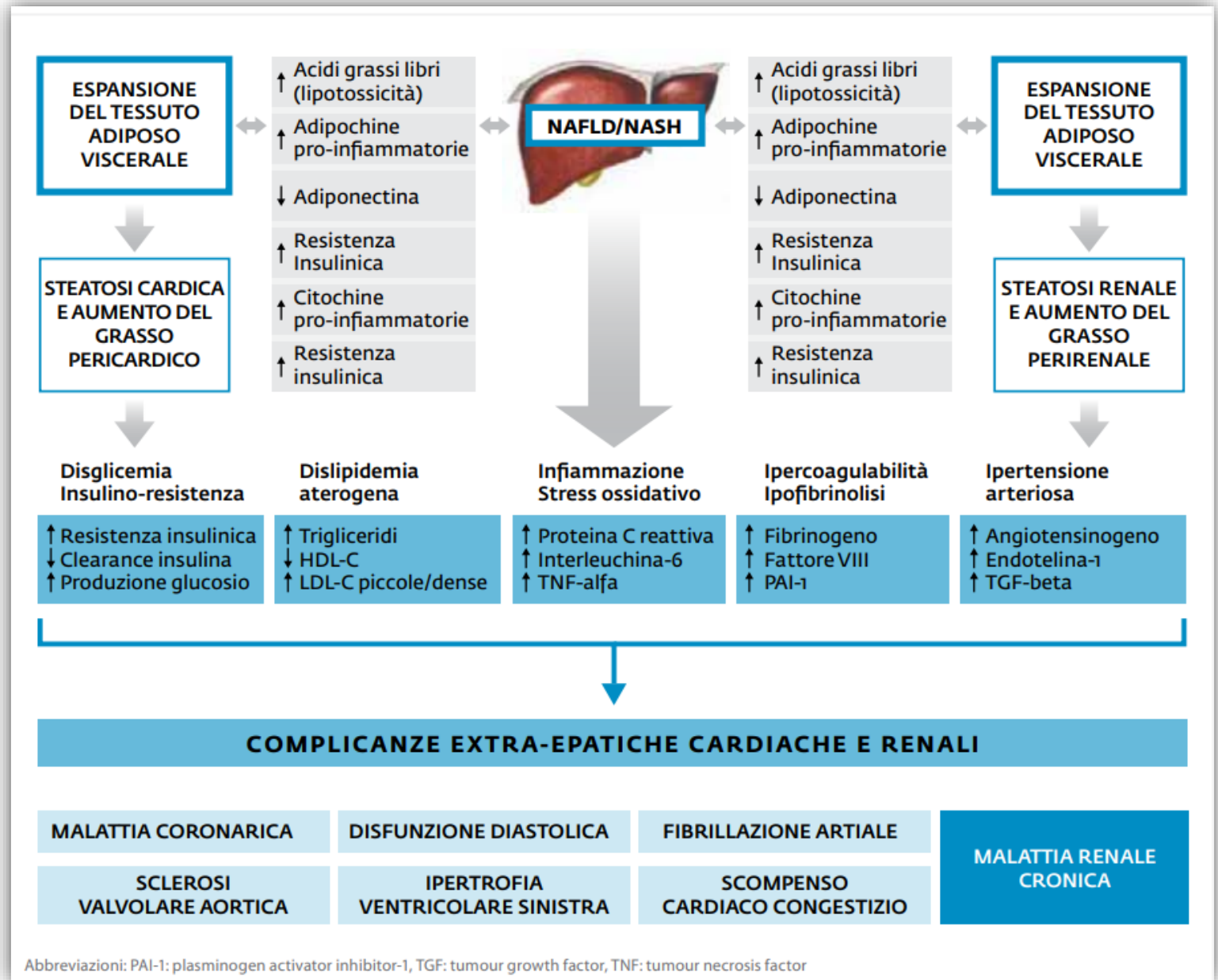


DIABETE E RISCHIO PROGRESSIONE MALATTIA  
EPATICA AVANZATA

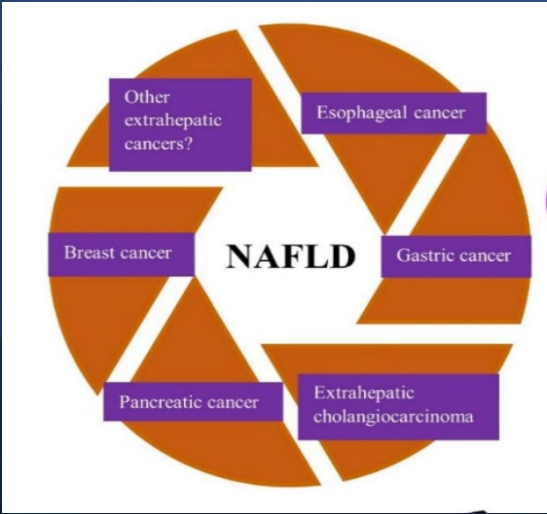
STEATOSI E RISCHIO DI DIABETE  
INCIDENTE



*La steatosi  
costituisce un  
fattore di rischio  
cardiorenale  
indipendente*



# Steatosi: il rischio neoplastico



La seconda causa di morte nei pazienti affetti da NAFLD è la patologia tumorale extra-epatica, in particolare:

- Colon destro
- Mammella, rene
- Gastro-esofageo
- Pancreas

| Mechanism                                                                                    | Effects                                                                                                    | Extra-Hepatic Site                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Insulin resistance                                                                           |                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                |
| ↑ IGF-1 axis                                                                                 | Proliferative and anti-apoptotic effects                                                                   | Prostate/colorectal/lung/Breast cancers, Barrett's esophagus, esophageal adenocarcinoma                                                                                                                                        |
| Dysfunctional adipose tissue                                                                 |                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                |
| ↓ adiponectin/caspase activation<br>↓ adiponectin/TNF-α<br>↑ leptin/MAPK<br>↑ resistin/NF-κB | Anti-apoptotic effects<br>Proliferation and angiogenesis<br>Invasiveness, motility, lamellipodia formation | Gastrointestinal and extra-intestinal cancer<br>Gastrointestinal and extra-intestinal cancer<br>Colon/breast cancer, Barrett's esophagus, esophageal adenocarcinoma<br>Breast/gastrointestinal and non-small cell lung cancers |
| Inflammation                                                                                 |                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                |
| IL-6/JAK/STAT3 and IL-6/MAPK<br>TNF-α/Wnt/β-catenin                                          | Proliferation<br>Angiogenesis, differentiation and metastasis development                                  | Renal/gastric/colorectal cancers<br>Colorectal cancer                                                                                                                                                                          |
| Gut microbiota                                                                               |                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                |
| MAMPs/TLRs<br>Inflammasome-derived IL-18                                                     | Inflammation<br>Anti-apoptotic effects                                                                     | Colon cancer<br>Colon cancer                                                                                                                                                                                                   |

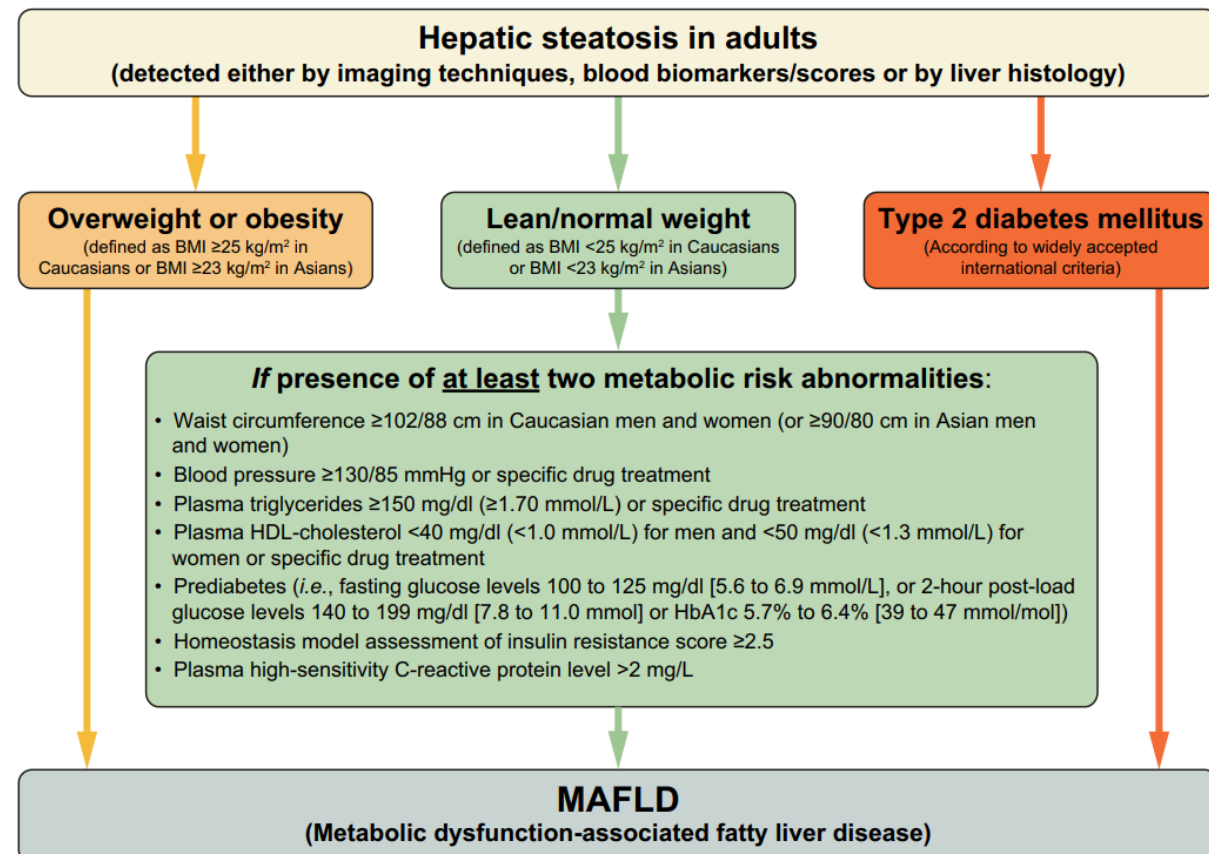
IGF-1, insulin growth factor-1; IL, interleukin; MAMPs, microorganism-associated molecular patterns; MAPK, mitogen-activated protein kinase; NF-κB, nuclear factor-κ B; STAT3, signal transducer and activator of transcription 3; TLRs, toll-like receptors; TNF-α, tumor necrosis factor-α.

# Da NAFLD A MAFLD

Vista l'importanza crescente degli aspetti metabolici nella genesi del danno epatico, è stata proposta una nuova definizione, non di esclusione, che permette la coesistenza del danno metabolico con il danno alcolico, con criteri diagnostici di facile applicazione nella clinica



## A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement





ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

## Metabolism Clinical and Experimental

journal homepage: [www.metabolismjournal.com](http://www.metabolismjournal.com)

## Position Paper

## Preparing for the NASH epidemic: A call to action

Fasiha Kanwal<sup>a</sup>, Jay H. Shubrook<sup>b</sup>, Zobair Younossi<sup>c</sup>, Yamini Natarajan<sup>d</sup>, Elisabetta Bugianesi<sup>e</sup>, Mary E. Rinella<sup>f</sup>, Stephen A. Harrison<sup>g</sup>, Christos Mantzoros<sup>h</sup>, Kim Pfothenauer<sup>i</sup>, Samuel Klein<sup>j</sup>, Robert H. Eckel<sup>k</sup>, Davida Kruger<sup>l</sup>, Hashem El-Serag<sup>m</sup>, Kenneth Cusi<sup>n,\*</sup>



Research Article  
Genetic and Metabolic Diseases

JOURNAL  
OF HEPATOLOGY

### The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis

Zobair M. Younossi<sup>1,2,\*</sup>, Pegah Golabi<sup>1</sup>, Leyla de Avila<sup>1</sup>, James Minhui Paik<sup>1</sup>, Manirath Srishord<sup>1</sup>, Natsu Fukui<sup>2</sup>, Ying Qiu<sup>3</sup>, Leah Burns<sup>3</sup>, Arian Afendy<sup>4</sup>, Fatema Nader<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Betty and Guy Beatty Center for Integrated Research, Inova Health System, Falls Church, VA, United States; <sup>2</sup>Center For Liver Diseases, Department of Medicine, Inova Fairfax Hospital, Falls Church, VA, United States; <sup>3</sup>Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ, United States; <sup>4</sup>Center for Outcomes Research in Liver Disease, Washington DC, United States

## Editorial

## Is it time for non-alcoholic fatty liver disease screening in patients with type 2 diabetes mellitus?

Giovanni Targher

Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Department of Medicine, University Hospital of Verona, Verona, Italy

Correspondence to: Prof. Giovanni Targher, MD. Section of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, University and Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Piazzale Stefani 1, 37126 Verona, Italy. Email: [giovanni.targher@univr.it](mailto:giovanni.targher@univr.it)

Provenance and Peer Review: This article was commissioned by the Editorial Office, *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*. The article did not undergo external peer review.

Comment on: Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019;71:793-801.

Submitted Sep 30, 2019. Accepted for publication Oct 16, 2019.

## Clinical Practice Guidelines



EASL | JOURNAL OF HEPATOLOGY

### EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease<sup>☆</sup>

European Association for the Study of the Liver (EASL)<sup>\*</sup>, European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO)

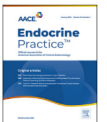
## Recommendations

- In persons with NAFLD, screening for diabetes is mandatory, by fasting or random blood glucose or HbA1c (A1) and if available by the standardized 75 g OGTT in high-risk groups (B1)
- In patients with T2DM, the presence of NAFLD should be looked for irrespective of liver enzyme levels, since T2DM patients are at high risk of disease progression (A2)



Contents lists available at ScienceDirect

Endocrine Practice

journal homepage: [www.endocrinepractice.org](http://www.endocrinepractice.org)

## Clinical Practice Guidelines

American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings  
Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)



#### Q2.4 Should all persons with diabetes mellitus be screened for clinically significant fibrosis (stages F2-F4) associated with NAFLD?

**R2.4.1** In persons with T2D, clinicians should consider screening for clinically significant fibrosis (stages F2-F4) using the FIB-4, even if they have normal liver enzyme levels.

**Grade B; High/Intermediate Strength of Evidence; BEL 2**

## Standards of Medical Care in Diabetes—2022

### Nonalcoholic Fatty Liver Disease

#### Recommendation

**4.10** Patients with type 2 diabetes or prediabetes and elevated liver enzymes (ALT) or fatty liver on ultrasound should be evaluated for presence of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis. **C**

(62). Please see the special report “Preparing for the NASH Epidemic: A Call to Action” for full details (62). Significant gaps were identified, including gaps in knowledge in who to screen and how to diagnose and treat patients at high risk for NASH. In patients with suspected NAFLD, diagnosis consists of evaluating patients for alternative or coexisting causes of liver disease through history and laboratory testing. In patients with NAFLD/NASH, risk stratification with non-invasive fibrosis scores was suggested.



Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

Diabetes Care 2022;45:2753–2786 | <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>

Melanie J. Davies,<sup>1,2</sup> Vanita R. Aroda,<sup>3</sup> Billy S. Collins,<sup>4</sup> Robert A. Gabbay,<sup>5</sup> Jennifer Green,<sup>6</sup> Nisa M. Maruthur,<sup>7</sup> Sylvia E. Rosas,<sup>8</sup> Stefano Del Prato,<sup>9</sup> Chantal Mathieu,<sup>10</sup> Geltrude Mingrone,<sup>11,12,13</sup> Peter Rossing,<sup>14,15</sup> Tsvetelina Tankova,<sup>16</sup> Apostolos Tsapas,<sup>17,18</sup> and John B. Buse

### OBESITY AND WEIGHT-RELATED COMORBIDITIES, PARTICULARLY NAFLD AND NASH

The care of people with diabetes who have weight-related comorbidities such as NAFLD, HF with preserved ejection fraction, or obstructive sleep apnea should include strategies intended to result in weight loss. People with type 2 diabetes frequently have NAFLD and are at increased risk for progression to more severe stages of liver disease including NASH, hepatic fibrosis, and cirrhosis (290). The management of type 2

## Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)

### La terapia del diabete mellito di tipo 2



## Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018

### H. EPATOPATIA STEATOSICA NON ALCOLICA (NAFLD)

Tutti i pazienti affetti da diabete mellito e/o sindrome metabolica per verificare la presenza di eventuale steatosi epatica devono essere sottoposti all'ecografia epatica (o altre tecniche di imaging radiologico), che potrà essere ripetuta periodicamente (ogni 2-3 anni) sulla base del giudizio clinico.

**IA**

In tutti i pazienti affetti da diabete e NAFLD deve essere periodicamente esclusa la presenza delle forme più severe di NAFLD (NASH con fibrosi e cirrosi) mediante l'uso di biomarkers/score non invasivi di fibrosi avanzata (FIB-4 score, NAFLD fibrosis score) e/o elastografia epatica (Fibroscan).

**IB**

# Non vi è uniforme indicazione su popolazioni cui rivolgere screening e algoritmi diagnostici

| Linee Guida                                                    | Anno LG | Popolazione da sottoporre a screening                                                                | Valutazione NAFLD I livello                                                    | Popolazione da indirizzare a specialisti                         | Diagnosi NASH                                         | Follow up                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>EASL/EASO /EASD</b>                                         | 2016    | -diabetici<br>-sindrome metabolica                                                                   | Ecografia e transaminasi                                                       | Pazienti con elevati valori di transaminasi o fattori di rischio | Biopsia epatica (NFS o FIB-4 per valutazione fibrosi) | -NASH senza fattori di rischio metabolici: 2-3 anni<br>- NASH :1 anno<br>- cirrosi: 6 mesi |
| <b>AASLD</b>                                                   | 2022    | -obesi<br>-sindrome metabolica<br>-diabetici<br>-elevati valori di AST eALT<br>-ecografia suggestiva | - FIB-4<br>- ELF o TE (se FIB4 >1.3)                                           | -FIB4 elevato/ indeterminato<br>-LSM o ELF+                      | -FIB4 di scelta<br>-elastografia                      | 2 anni se a basso rischio                                                                  |
| <b>Japan Society of Gastro-<br/>enterology/<br/>Hepatology</b> | 2020    | -popolazione generale<br>-popolazione a rischio                                                      | -Ecografia, AST, ALT:<br>popolazione a rischio<br>- FIB4: popolazione generale | FIB 4 + o indeterminato                                          | Biopsia o elastografia                                | - F0-F1: 1 anno<br>- F2-F3: 6-12 mesi<br>- HCC: 6 mesi con ecografia e marker tumorali     |
| <b>AISF/SID/<br/>SIO</b>                                       | 2022    | Uno o più componenti di sdr metabolica                                                               | FIB-4/ NFS +liver stiffness                                                    | Pazienti con più marker suggestivi                               | Biopsia epatica                                       | Non specificato                                                                            |
| <b>NICE</b>                                                    | 2016    | Non evidenza di screening di popolazioni                                                             | Biopsia (test non invasivi non indicati)                                       | ELF test o biopsia positivi                                      | Biopsia                                               | Non specificato                                                                            |

Tabella. Comparazione di Linee Guida su screening, diagnosi e follow up di NAFLD/NASH.

EASL: European Association for the Study of the Liver, EASD: European Association for the Study of Diabetes, EASO: European Association for the Study of Obesity; AASLD: American Association for the Study of Liver Disease AISF: Associazione Italiana per lo studio del fegato; SID: Società Italiana Diabetologia; SIO: Società Italiana Obesità;; TE: transient elastography; ELF: enhanced liver fibrosis; HCC: Hepatocellular carcinoma.

# La diagnosi: problematiche e questioni aperte

La biopsia è l'unico esame che permette di discernere NAFLD da NASH



Valori di transaminasi non sempre attendibili (fibrosi a transaminasi normali)



Ecografia epatica: accuratezza diagnostica la presenza di steatosi ma scarsa sensibilità nelle forme lievi (<20% di infiltrazione adiposa) e nel definire la fibrosi, limitata predittività nell'obesità, variabilità inter-operatore



Gli score predittivi hanno elevato valore predittivo negativo: sono in grado di escludere cioè la presenza di fibrosi, meno sensibili all'individuazione della fibrosi ai livelli precoci o borderline



L'elastografia evidenzia severità di steatosi e gravità di fibrosi con elevato valore predittivo negativo. Non discerne NAFLD da NASH in assenza di fibrosi.



RM maggiormente accurata della elastografia, ma non praticabile nella routine clinica

CONSIGLIATA LA  
COMBINAZIONE DELLE VARIE  
METODICHE PER UNA  
VALUTAZIONE PIÙ PRECISA



NON UNIFORMITÀ NEGLI  
ALGORITMI DIAGNOSTICI  
SUGGERITI

# La diagnosi: gli indici surrogati

| Score system          | Parameter measured | Variables included in the equation                                                                          | Commentary                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FLI                   | Steatosis          | BMI, waist circumference, triglycerides, gGT                                                                | Not validated in T1D, triglycerides are highly affected by metabolic control in T1D                                                                                                                                             |
| HSI                   | Steatosis          | Gender, BMI, AST, ALT, presence of diabetes                                                                 | Not validated in T1D, gives weight to the presence of diabetes, uncertain which weight to give to T1D                                                                                                                           |
| FIB-4                 | Fibrosis           | Age, AST, ALT, platelet count                                                                               | Not validated in T1D, is used to screen for advanced fibrosis, which is not prevalent in T1D, gives less accurate information on mild fibrosis                                                                                  |
| NFS                   | Fibrosis           | Age, BMI, presence of diabetes, AST, ALT, platelet count, albumin                                           | Not validated in T1D, gives weight to the presence of diabetes, uncertain which weight to give to T1D, is used to screen for advanced fibrosis, which is not prevalent in T1D, gives less accurate information on mild fibrosis |
| AST-to-platelet ratio | Fibrosis           | AST, platelet count                                                                                         | Not validated in T1D                                                                                                                                                                                                            |
| FibroTest             | Fibrosis           | Alpha2-macroglobulin, apolipoprotein A1, haptoglobin, total bilirubin, and gGT, adjusted for age and gender | Not validated in T1D, proprietary panel not universally available in clinical practice                                                                                                                                          |
| AST/ALT ratio         | Fibrosis           | AST, ALT                                                                                                    | Not validated in T1D                                                                                                                                                                                                            |

ALT, alanine transferase; AST, aspartate transferase; BMI, body mass index; gGT, gamma-glutamyltransferase; FIB-4, fibrosis-4; FLI, fatty liver index; HSI, hepatic steatosis index; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; NFS, NAFLD fibrosis score; T1D, type 1 diabetes.

J Mertens, LF Van Gaal et al., Ther Adv Endocrinol 2021

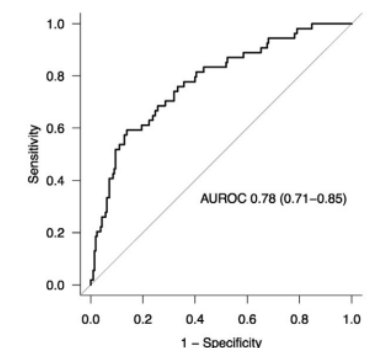
## ARTICLE IN PRESS

Clinical Gastroenterology and Hepatology 2022;■:■-■

## Development and Validation of a Score for Fibrotic Nonalcoholic Steatohepatitis

Federica Tavaglione,<sup>\*,†,a</sup> Oveis Jamialahmadi,<sup>†,a</sup> Antonio De Vincentis,<sup>S,||,a</sup> Sami Qadri,<sup>¶,■</sup> Mohammad Erfan Mowlaei,<sup>\*\*</sup> Rosellina Margherita Mancina,<sup>‡</sup> Ester Ciociola,<sup>‡</sup> Simone Carotti,<sup>††,SS</sup> Giuseppe Perrone,<sup>SS,||||</sup> Vincenzo Bruni,<sup>¶¶</sup> Ida Francesca Gallo,<sup>¶¶</sup> Dario Tuccinardi,<sup>##</sup> Cristiana Bianco,<sup>\*\*\*</sup> Daniele Prati,<sup>\*\*\*</sup> Silvia Manfredi,<sup>##</sup> Paolo Pozzilli,<sup>##</sup> Antonio Picardi,<sup>\*</sup> Marco Caricato,<sup>†††</sup> Hannele Yki-Järvinen,<sup>¶,■</sup> Luca Valenti,<sup>\*\*\*,SSS</sup> Umberto Vespasiani-Gentilucci,<sup>\*,b</sup> and Stefano Romeo<sup>†,|||||,¶¶¶,||,b</sup>

## Fibrotic NASH Index (FNI) (AST, HDL, HbA1c)

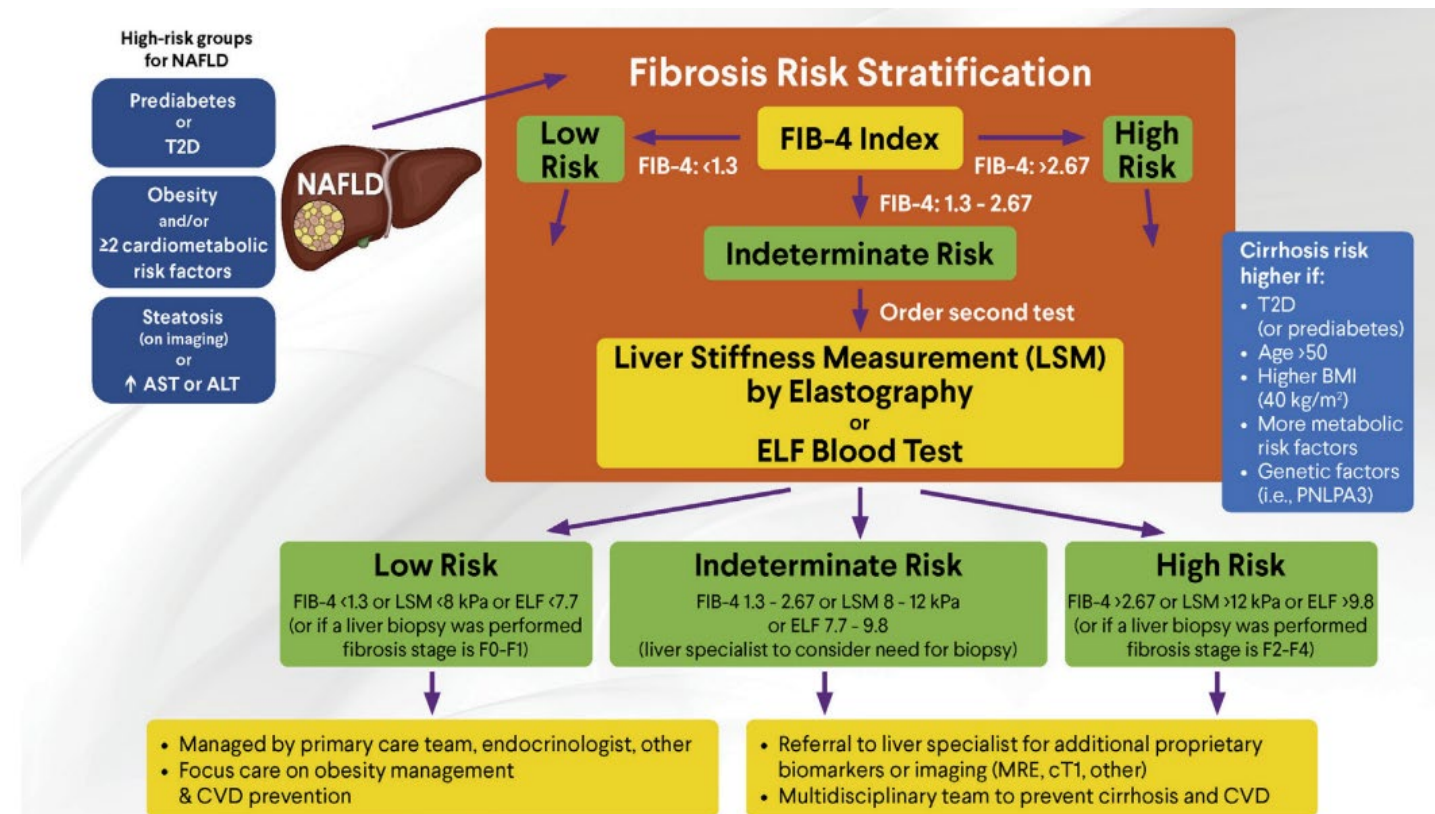


# La diagnosi: gli algoritmi



## Clinical Practice Guidelines

American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice  
Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver  
Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings  
Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)



Abbreviations: ALT = Alanine aminotransferase, AST = Aspartate aminotransferase, cT1 = Liver multiscan, CVD = Cardiovascular disease, ELF = Enhanced liver fibrosis test™, FIB-4 = Fibrosis-4 index, kPa = Kilopascals, LSM = Liver stiffness measurement, MRE = Magnetic resonance elastography, T2D = Type 2 diabetes mellitus

COPYRIGHT © 2022 AACE | MAY NOT BE REPRODUCED IN ANY FORM WITHOUT EXPRESS WRITTEN PERMISSION FROM AACE. <https://doi.org/10.1016/j.epsc.2022.03.010>

Algorithm Figure 2

Obiettivo: creare un percorso multidisciplinare, in contesto ospedaliero, per la valutazione della patologia epatica metabolica nel paziente con nuova diagnosi di diabete, per identificare la prevalenza di steatosi e steatoepatite in fase precoce di malattia diabetica



#### **CRITERI DI INCLUSIONE:**

Pazienti con nuova diagnosi di diabete di tipo 2 afferenti alla SS Diabetologia ed Endocrinologia dell'Ospedale di Biella nel periodo intercorso tra Novembre 2021 e Luglio 2022.

#### **CRITERI DI ESCLUSIONE:**

- pazienti affetti da diabete tipo 1 o LADA
- diabete secondario (da farmaci, post-pancreasectomia..)
- pazienti affetti da diabete tipo 2 che afferivano per la prima volta al Centro ma con patologia nota da più di 3 mesi e già in trattamento farmacologico da un tempo pari o maggiore le tre settimane.

## La creazione di uno specifico PDTA

## PRIMA VISITA DIABETOLOGICA

- Anamnesi patologica remota/recente
- Dati antropometrici (peso, altezza, BMI) e pressione arteriosa
- Valutazione stili di vita (fumo, alimentazione tramite recall 24h, attività fisica)
- Valutazione esami di laboratorio e compenso glicemico
- Screening oculistico e podologico
- Programmazione screening complicanze (TE, ECD TSA)
- Impostazione terapia in base a LG ed indicazioni
- Indicazioni alimentari e sullo stile di vita

## VALUTAZIONE QUADRO EPATOLOGICO

- Richiesta ecografia addome superiore
- Valutazione o richiesta di AST, ALT, emocromo, albumina, transferrina
- Calcolo FIB4 score

## VISITA DIABETOLOGICA PERIODICA

- parametri antropometrici
- stile di vita
- controllo glicometabolico
- screening complicanze periodico

ACCESSO DIRETTO IN DIABETOLOGIA  
PER RIVALUTAZIONE: TERAPIA, DIETA E  
STILE DI VITA

## PRESA IN CARICO EPATOLOGICA

- Rilascio esenzione
- Esclusione epatiti secondarie
- Valutazione Child Pug/MELD
- Visita gastroenterologica

VALUTAZIONE EPATOLOGICA PER  
STEATOSI

ELASTOGRAFIA

FIB 4 >1.3  
ECOGRAFIA +

FIBROSI (<F2)

FIBROSI (≥F2)

FIB 4 <1.3  
ECOGRAFIA +

FIB 4 >1.3  
ECOGRAFIA -

FIB 4 <1.3  
ECOGRAFIA -

# Risultati

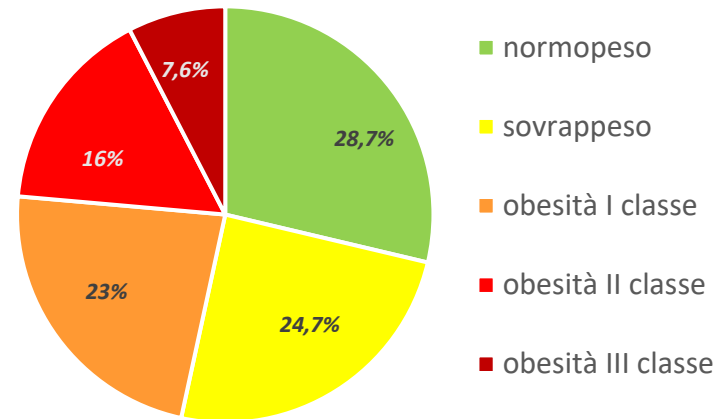
- 118 pazienti inclusi
- 72% maschi
- 28% femmine

## Caratteristiche al baseline della popolazione in studio

|                   |                            | Media (DS)         |                    |                   | pvalue |
|-------------------|----------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|--------|
|                   |                            | Totale<br>(nr=118) | Femmine<br>(nr=33) | Maschi<br>(nr=85) |        |
| Antropometria     | Età (anni)                 | 63 (9.7)           | 62.6 (9.9)         | 63.7 (9.7)        | 0.58   |
|                   | Peso (kg)                  | 88,4 (22.5)        | 75.9 (17.7)        | 93.2 (22.3)       | 0.00   |
|                   | BMI (kg/m²)                | 30,7 (6.4)         | 30.5 (7.1)         | 30.8 (6.1)        | 0.81   |
|                   | PAS (mm/hg)                | 134 (19.5)         | 129 (20.6)         | 136 (18.9)        | 0.07   |
|                   | PAD (mm/hg)                | 81 (10.2)          | 77 (9.5)           | 83 (9.7)          | 0.00   |
| Valori Biochimici | Glicemia a digiuno (mg/dl) | 189 (83.0)         | 181 (76.6)         | 192 (85.6)        | 0.52   |
|                   | HbA1c (%)                  | 8.9 (2,3)          | 8.9 (2.3)          | 8.9 (2.3)         | 0.97   |
|                   | Creatinina (mg/dl)         | 0.92 (0.2)         | 0.7 (0.2)          | 0.9 (0.2)         | 0.00   |
|                   | Colesterolo totale (mg/dl) | 205 (56.2)         | 208 (59)           | 203 (54)          | 0.54   |
|                   | HDL (mg/dl)                | 50 (17)            | 58 (24)            | 47 (12)           | 0.00   |
|                   | LDL (mg/dl)                | 124 (47.9)         | 135 (49)           | 119 (46)          | 0.13   |
|                   | Trigliceridi (mg/dl)       | 169 (87.8)         | 142 (54)           | 179 (96)          | 0.05   |
|                   | AST (UI/l)                 | 29 (19.7)          | 25 (15.6)          | 31 (21.2)         | 0.18   |
|                   | ALT (UI/l)                 | 40 (36)            | 33 (29.6)          | 43 (38.3)         | 0.18   |
|                   | GGT (UI/l)                 | 74 (99)            | 76 (76)            | 77 (106)          | 0.93   |
|                   | FIB4 Score                 | 1.35 (0.7)         | 1.2 (0.7)          | 1.4 (0.7)         | 0.33   |

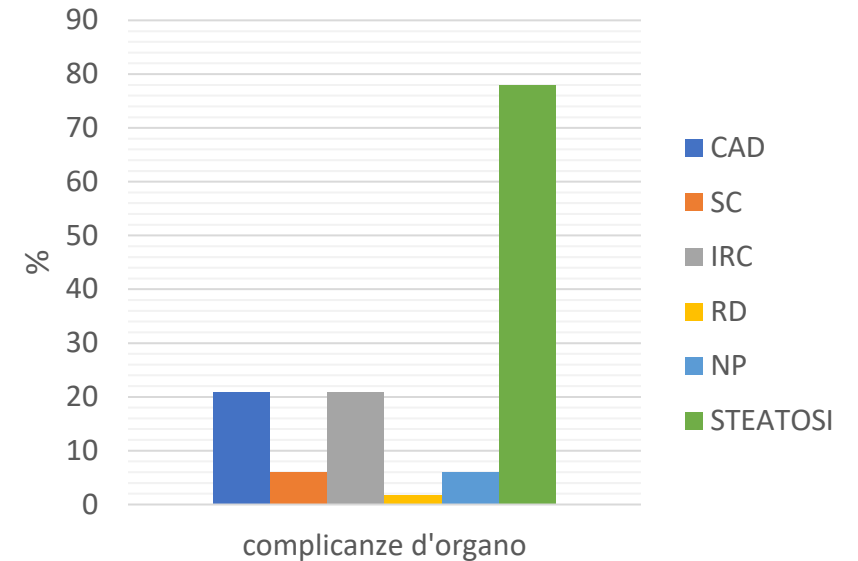
# Quadro metabolico, fattori di rischio e complicanze

BMI alla diagnosi

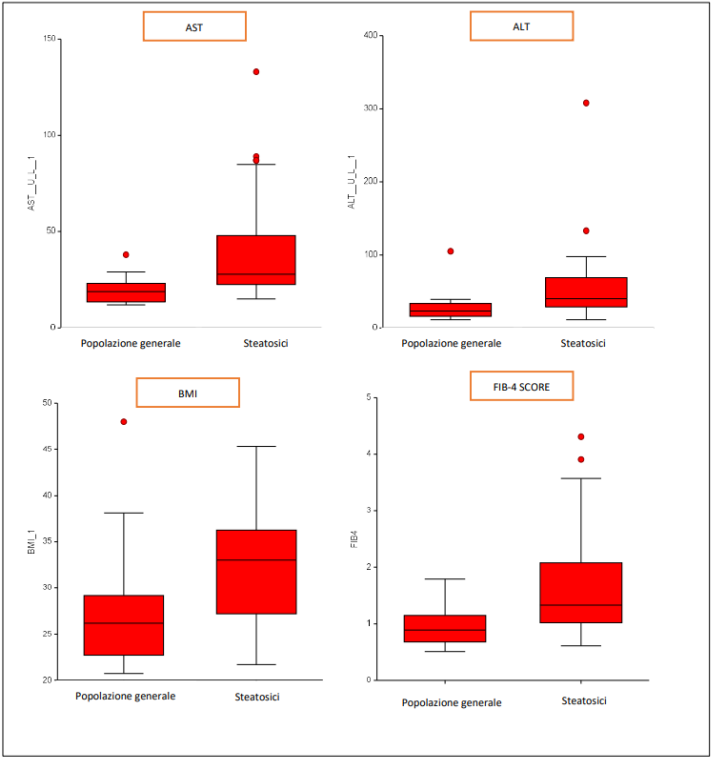
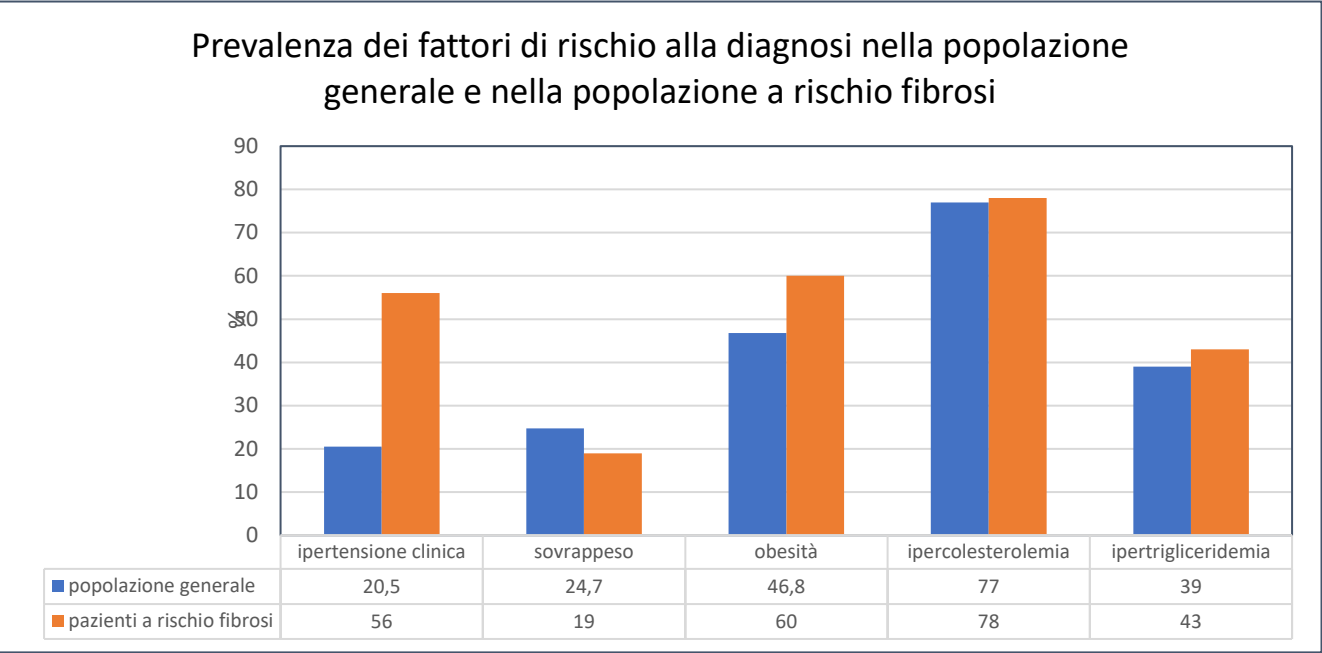


Alla diagnosi, indipendentemente dalla terapia in atto:

- ipertensione clinica: 20.5%
- ipercolesterolemia: 77%
- ipertrigliceridemia: 39%



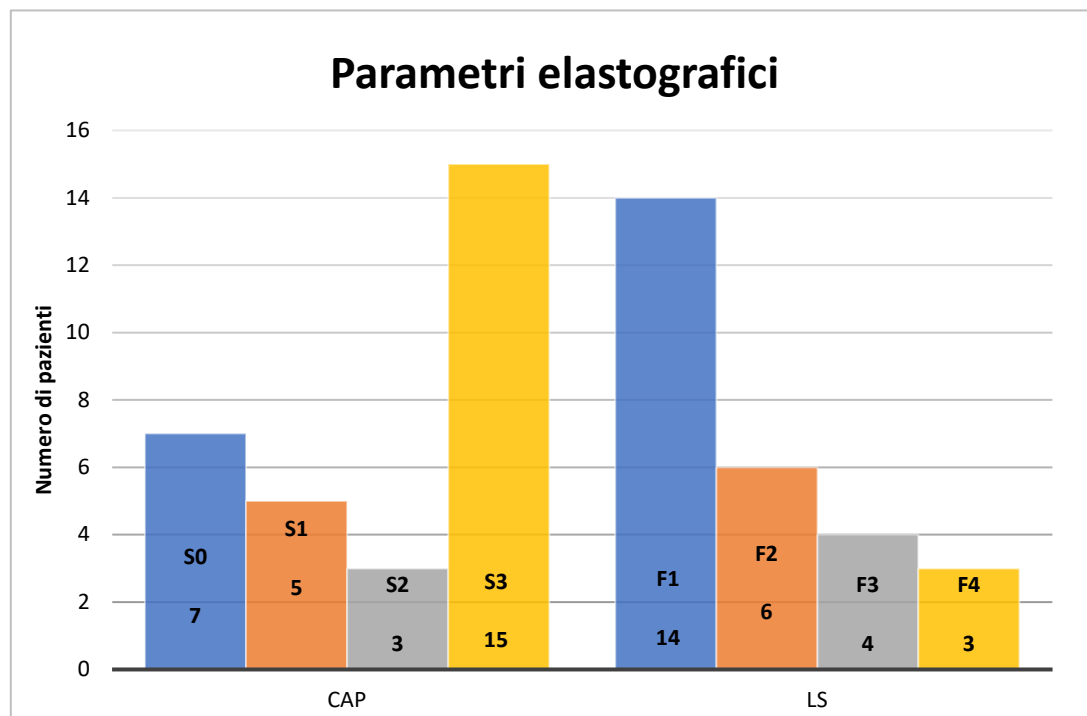
Il 78% dei pazienti che ha eseguito l'ecografia presenta un quadro di steatosi epatica ecografica alla diagnosi di diabete (il 65% delle donne e l'83% degli uomini).  
Di questi, il 50% mostra un FIB4-score indeterminato (>1.3); il 10% ad alto rischio di fibrosi (>2.36)



DIFFERENZE IN TERMINI DI TRANSAMINASI (AST, ALT), BMI E FIB-4 SCORE TRA I PAZIENTI DIABETICI DI NUOVA DIAGNOSI AFFETTI DA STEATOSI ECOGRAFICA E LA POPOLAZIONE GENERALE DI DIABETICI DI NUOVA DIAGNOSI

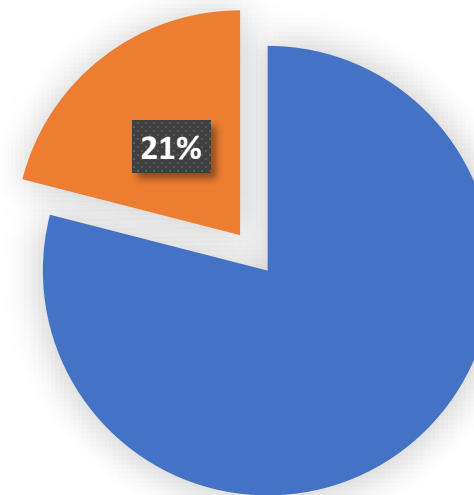
Risultati- *valutazione epatologica*

Dei 32 pazienti con indicazione all'esecuzione di elastografia, 27 si sono sottoposti a tale valutazione



Si è rilevata steatosi severa nel 55,5%

**Fibrosi significativa alla diagnosi di diabete nella popolazione con steatosi ecografica**

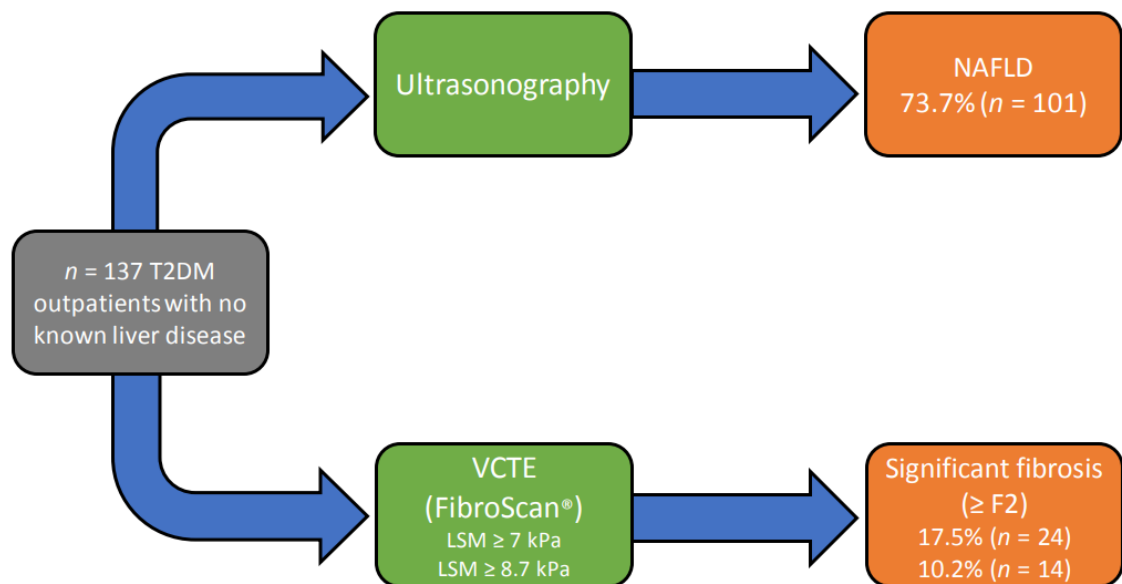


A un paziente è stata posta diagnosi di eteroplasia epatica, con conferma di nodulo singolo di HCC a seguito di biopsia, nel contesto di elevato grado di steatosi e fibrosi severa

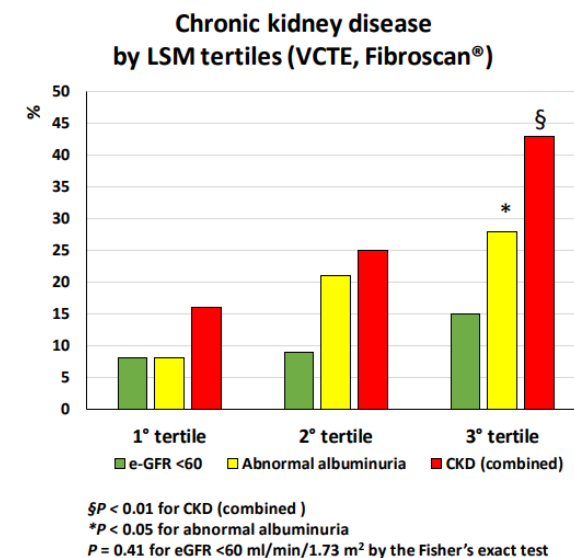
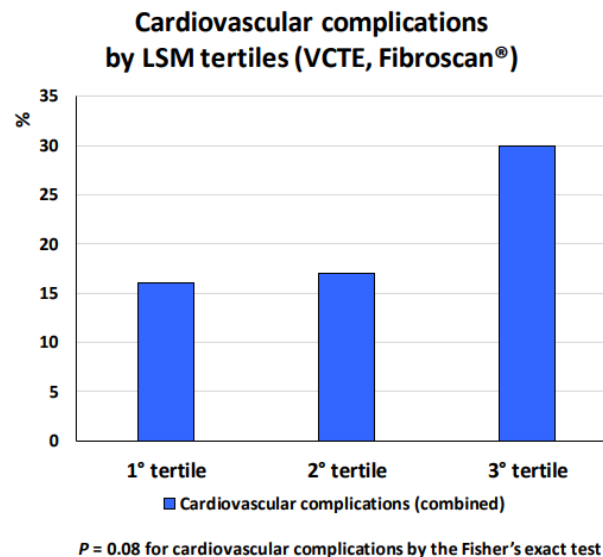
**Risultati- *valutazione epatologica***

In un modello aggiustato per varie confondenti (età, BMI, compenso glicemico, funzione renale, dislipidemia alla diagnosi), l'eccesso ponderale appare correlato con la severità di steatosi, non con la gravità della fibrosi. Il FIB 4 score si dimostra predittivo del rischio fibrotico.

Risultati- *valutazione epatologica*



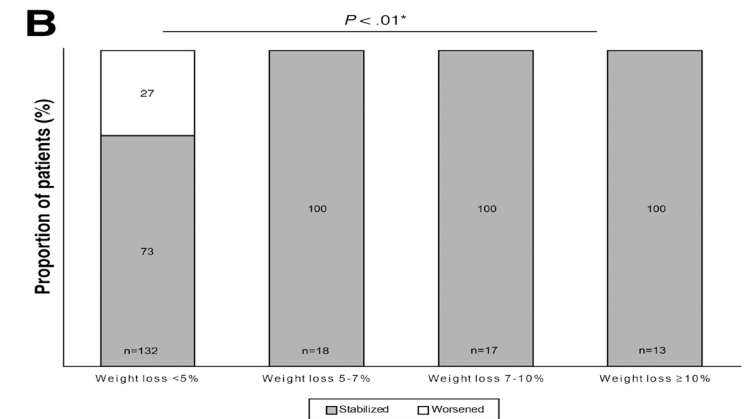
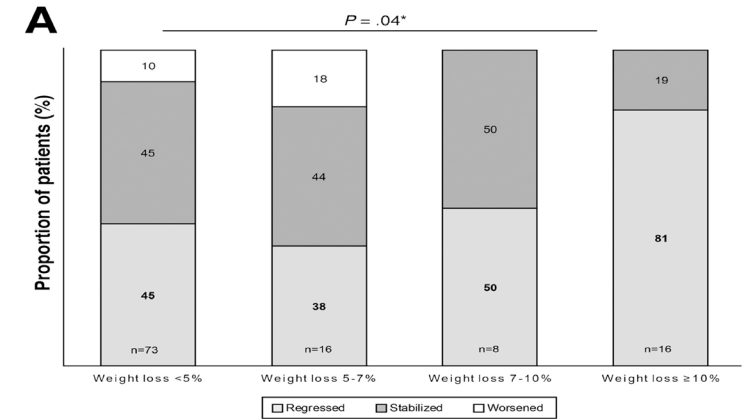
Durata media di malattia diabetica: 11 anni



# E in altre popolazioni italiane?

Mantovani et al, Diabetes Metab. 2020

- Attraverso un calo ponderale del 10% si ottiene la reversione della fibrosi
- È indicata una dieta povera di grassi e di zuccheri semplici (fruttosio), bilanciata secondo i dettami della dieta Mediterranea
- Non esistono evidenze a lungo termine su VLCKD
- Indispensabile la riduzione dell'introito alcolico in caso di NAFLD, astensione se NASH
- Attività fisica combinata (aerobica e di resistenza) per ridurre il grasso epatico indipendentemente dalle variazioni del peso corporeo
- Possibile considerare la chirurgia metabolica per obesità.



Villar Gomez et al., Gastroenterology 2015

# Quale terapia per questi pazienti?

La terapia farmacologica è indicata solo per la NASH

La dimostrazione di miglioramento istologico è un requisito fondamentale per l'approvazione di un trattamento farmacologico

non esistono ancora farmaci registrati per la terapia della NASH

#### Management of patients with nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis.

| Variable                                 | Lifestyle intervention <sup>a</sup> | Liver-directed pharmacotherapy | Diabetes care (in individuals with diabetes)       | Cardiovascular risk reduction | Weight (random) |
|------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------|
| NAFL                                     | Yes                                 | No                             | Standard of care                                   | Yes                           | 5.4%            |
| NASH with fibrosis stage 0 or 1 (F0, F1) | Yes                                 | No                             | Standard of care                                   | Yes                           | 3.0%            |
| NASH with fibrosis stage 2 or 3 (F2, F3) | Yes                                 | Yes                            | Pioglitazone, GLP-1 receptor agonists <sup>b</sup> | Yes                           | 9.5%            |
| NASH cirrhosis (F4)                      | Yes                                 | Yes                            | Individualize <sup>c</sup>                         | Yes                           | 6.1%            |
|                                          |                                     |                                |                                                    |                               | 15.3%           |
|                                          |                                     |                                |                                                    |                               | 12.0%           |
|                                          |                                     |                                |                                                    |                               | 1.2%            |
|                                          |                                     |                                |                                                    |                               | 4.4%            |
|                                          |                                     |                                |                                                    |                               | 12.8%           |
|                                          |                                     |                                |                                                    |                               | 6.5%            |
|                                          |                                     |                                |                                                    |                               | 100.0%          |

<sup>a</sup> All patients require regular physical activity and healthy diet and to avoid excess alcohol intake; weight loss recommended.

<sup>b</sup> Among GLP-1 receptor agonists, semaglutide has the best evidence of benefit in patients with NASH and fibrosis.

<sup>c</sup> Evidence for efficacy of pharmacotherapy in patients with NASH cirrhosis is very limited and should be individualized and used with caution.

Mantovani A, et al *Metabolites* 2021.

## Standards of Medical Care in Diabetes—2022

### Nonalcoholic Fatty Liver Disease

#### Recommendation

**4.10** Patients with type 2 diabetes or prediabetes and elevated liver enzymes (ALT) or fatty liver on ultrasound should be evaluated for presence of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis. **C**

(62). Please see the special report “Preparing for the NASH Epidemic: A Call to Action” for full details (62). Significant gaps were identified, including gaps in knowledge in who to screen and how to diagnose and treat patients at high risk for NASH. In patients with suspected NAFLD, diagnosis consists of evaluating patients for alternative or coexisting causes of liver disease through history and laboratory testing. In patients with NAFLD/NASH, risk stratification with non-invasive fibrosis scores was suggested.



Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

Melanie J. Davies,<sup>1,2</sup> Vanita R. Aroda,<sup>3</sup> Billy S. Collins,<sup>4</sup> Robert A. Gabbay,<sup>5</sup> Jennifer Green,<sup>6</sup> Nisa M. Maruthur,<sup>7</sup> Sylvia E. Rosas,<sup>8</sup> Stefano Del Prato,<sup>9</sup> Chantal Mathieu,<sup>10</sup> Geltrude Mingrone,<sup>11,12,13</sup> Peter Rossing,<sup>14,15</sup> Tsvetelina Tankova,<sup>16</sup> Apostolos Tsapas,<sup>17,18</sup> and John B. Buse<sup>19</sup>

Although not licensed for this purpose, it has therefore been suggested that people with type 2 diabetes at intermediate to high risk of fibrosis should be considered for treatment with pioglitazone and/or a GLP-1 RA with evidence of benefit (29,30). Although SGLT2i

## Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)

### La terapia del diabete mellito di tipo 2



## Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018

Un programma strutturato volto a modificare lo stile di vita deve essere sempre raccomandato nei pazienti affetti da diabete con NAFLD. **III B**

L'intervento dietetico-nutrizionale dovrebbe essere ipocalorico (nella maggior parte dei pazienti se obesi od in sovrappeso) e possibilmente strutturato secondo la composizione tipica della dieta mediterranea, evitando alimenti processati e quelli contenenti fruttosio. **I B**

Sia l'esercizio fisico aerobico che di resistenza possono contribuire a migliorare la NAFLD e la scelta tra le due tipologie di esercizio dovrebbe essere basata sul quadro clinico e le preferenze individuali del paziente. **II B**

# Conclusioni

- La NAFLD è una delle comorbidità maggiormente frequenti nel paziente affetto da diabete, presente talvolta nelle sue forme severe fin dalla diagnosi in un numero non indifferente di pazienti.
- Non esistono ancora algoritmi diagnostici né terapeutici unanimemente condivisi, ne è possibile senza biopsia identificare la steatoepatite a rischio severo di evoluzione in fibrosi, ma nella quale la fibrosi non si è ancora manifestata
- La NAFLD costituisce un rischio cardiovascolare e renale aggiuntivo, nei confronti del quale è necessario un intervento intensivo, mirato alla correzione dei fattori di rischio modificabili, all'esclusione di complicanze d'organo, al contenimento della progressione del danno epatico

# *E non dimentichiamoci di loro...*



| Main outcomes of lean NAFLD patients. |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                           |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                       | Lean NAFLD vs Lean health individuals                                                                                                                              | Lean NAFLD vs None-lean NAFLD                                                                                             |
| Baseline                              | /                                                                                                                                                                  | ↑ Male<br>↑ Age                                                                                                           |
| Clinical features                     | ↑ Mean BMI,<br>Mean waist circumference,<br>diastolic blood pressure<br>↑ Rate of diabetes,<br>hypertension,<br>central obesity,<br>low HDL,<br>metabolic syndrome | ↓ Rate of diabetes,<br>hypertension,<br>central obesity,<br>hypertriglyceridemia,<br>metabolic syndrome.                  |
| Laboratory Findings                   | ↑ ALT, ALP, hemoglobin A1C,<br>triglyceride, serum creatinine,<br>total bilirubin levels<br>↓ mean levels for HDL                                                  | ↓ Liver enzymes (ALT, AST)<br>— Triglycerides,<br>Cholesterin,<br>Blood glucose,<br>↑ Low-density lipoprotein cholesterol |
| Histologic features                   | /                                                                                                                                                                  | ↓ Hepatocellular steatosis<br>— Hepatic fibrosis<br>↑ Lobular inflammation                                                |
| Outcomes                              | /                                                                                                                                                                  | ↑ Advanced fibrosis<br>↑ All-cause and cardiovascular mortality                                                           |

Si definisce lean NAFLD (NAFLD “magra”) la presenza di steatosi in assenza di obesità; sono tuttavia spesso presenti diabete e/o caratteristiche tipiche della sindrome metabolica.

La lean NAFLD è associata a maggior rischio di diabete e patologia cardiovascolare e riguarda circa il 20% dei pazienti con NAFLD in Europa.

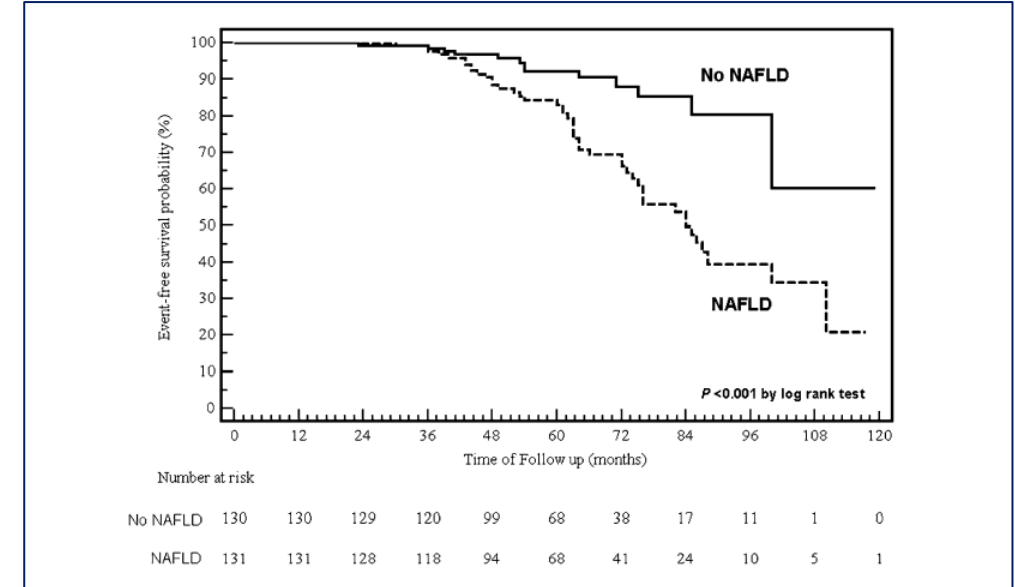
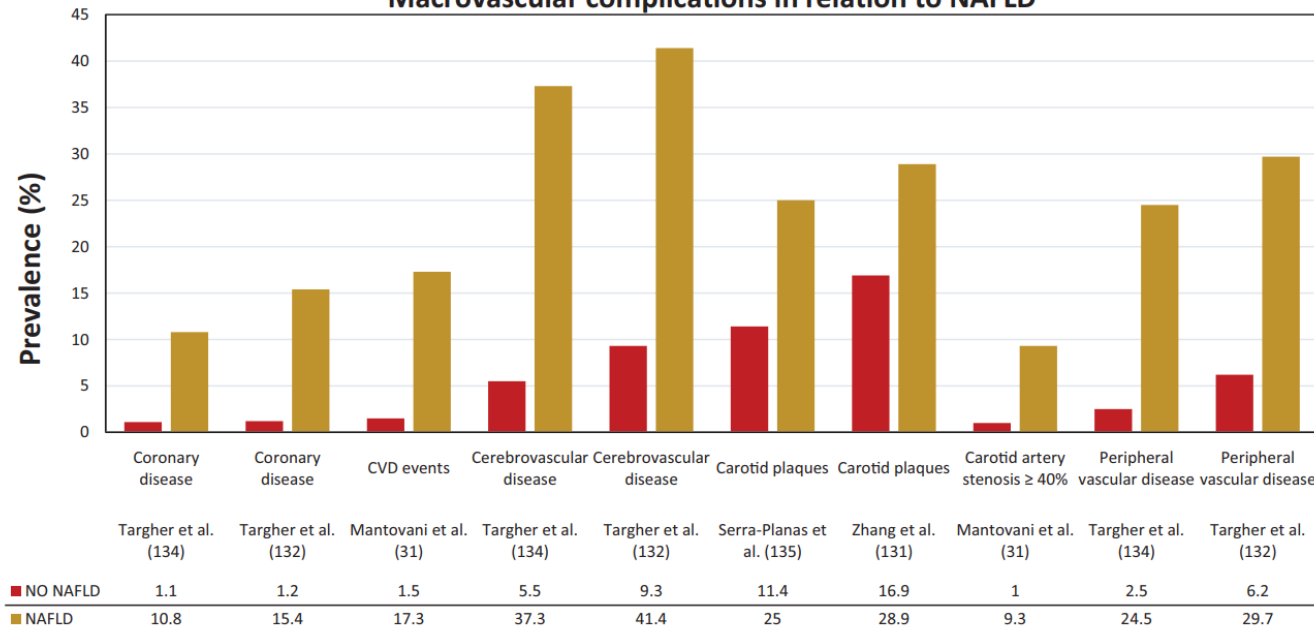
- TIPO 1: adiposità viscerale e insulino resistenza a BMI normale
- TIPO2: determinata da patologia monogenica (HBL, LALD)

# *E non dimentichiamoci di loro...*



Circa il 20-30% dei pazienti affetti da DMT1 è affetto anche da NAFLD

Macrovascular complications in relation to NAFLD



Il DMT1 associato a NAFLD ha un rischio 2-3 volte maggiore di complicanze microvascolari rispetto al solo diabete

La progressione del danno renale nel DMT1 è maggiore in presenza di NAFLD.



# Grazie per l'attenzione

**Congresso Regionale SID - AMD Umbria 2022**

**CENT'ANNI DI DIABETOLOGIA:  
UNA SCIENZA IN CONTINUA EVOLUZIONE**

*Assisi, BV Grand Hotel Assisi  
18 /19 novembre 2022*