

DIAGNOSI PRECOCE PER COMBATTERE LA CRONICITÀ: IL FENOMENO FEGATO GRASSO

Prof. Dr.med. Andreas Cerny
Epatocentro Ticino

5. Edizione Piattaforma Sanità
25 Novembre 2019

**Fegato grasso =
Steatosi epatica = NAFLD**

A

**Patologia asintomatica,
spesso il primo sintomo
è legato alla cirrosi o al tumore del fegato!**

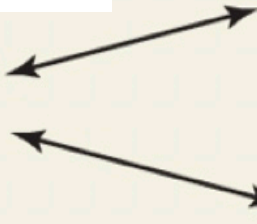
**Fegato grasso ed infiammato =
Steatoepatite = NASH**



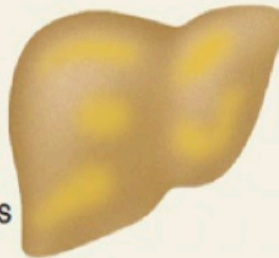
Fegato grasso = Steatosi epatica

A

Fegato sano



Simple
steatosis



NASH



Cirrosi



Tumore



**Fegato grasso ed infiammato =
Steatoepatite**



Cosa ci hanno insegnato gli'Amish

- Fino agli anni 90 la diagnosi di steatoepatite = **consumo eccessivo di alcol**
- Nel 1980 il patologo Jürgen Ludwig dalla Mayo Clinic pubblicò una serie di 20 casi di steatoepatite in biopsie epatiche ottenuti da pazienti in parte provenienti dal gruppo degli Amish (loro non consumano alcol)
- Il termine ***Non-alcoholic steatohepatitis*** (**NASH**) entra nella medicina generale solo negli anni 2000



Eziologia NAFLD/NASH

- Patologia complessa e multifattoriale -> insorgenza e severità determinate da **combinazione di fattori genetici e ambientali**
- **Espressione epatica della sindrome metabolica** (obesità viscerale, diabete, dislipidemia, ipertensione arteriosa) e nello stesso tempo promotore della stessa.....
- Il progressivo e ubiquitario cambiamento dello **stile di vita** e delle **abitudini alimentari** degli ultimi decenni ha notevolmente influenzato l'epidemiologia della NAFLD



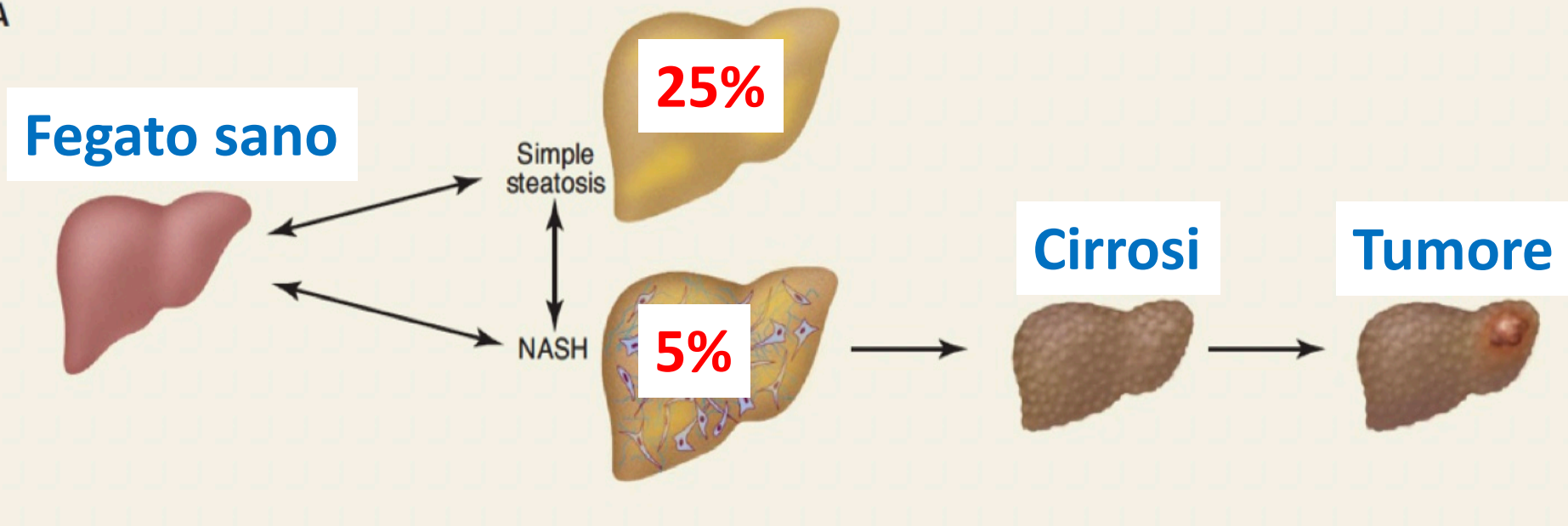
Diehl AM et al. NEJM 2017
Bugianesi E et al. Recenti Prog med 2016



Quanti adulti sono portatori di fegato grasso e NASH?

Fegato grasso

A



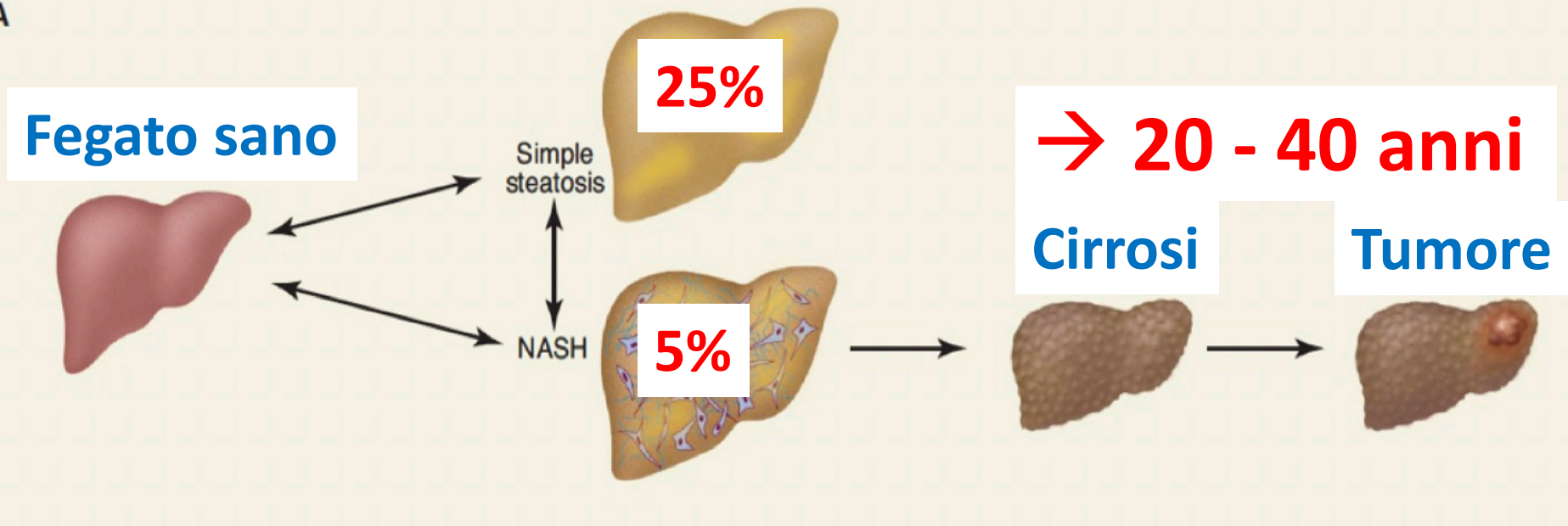
Fegato grasso ed infiammato =
Steatoepatite



E l'evoluzione nel tempo?

Fegato grasso

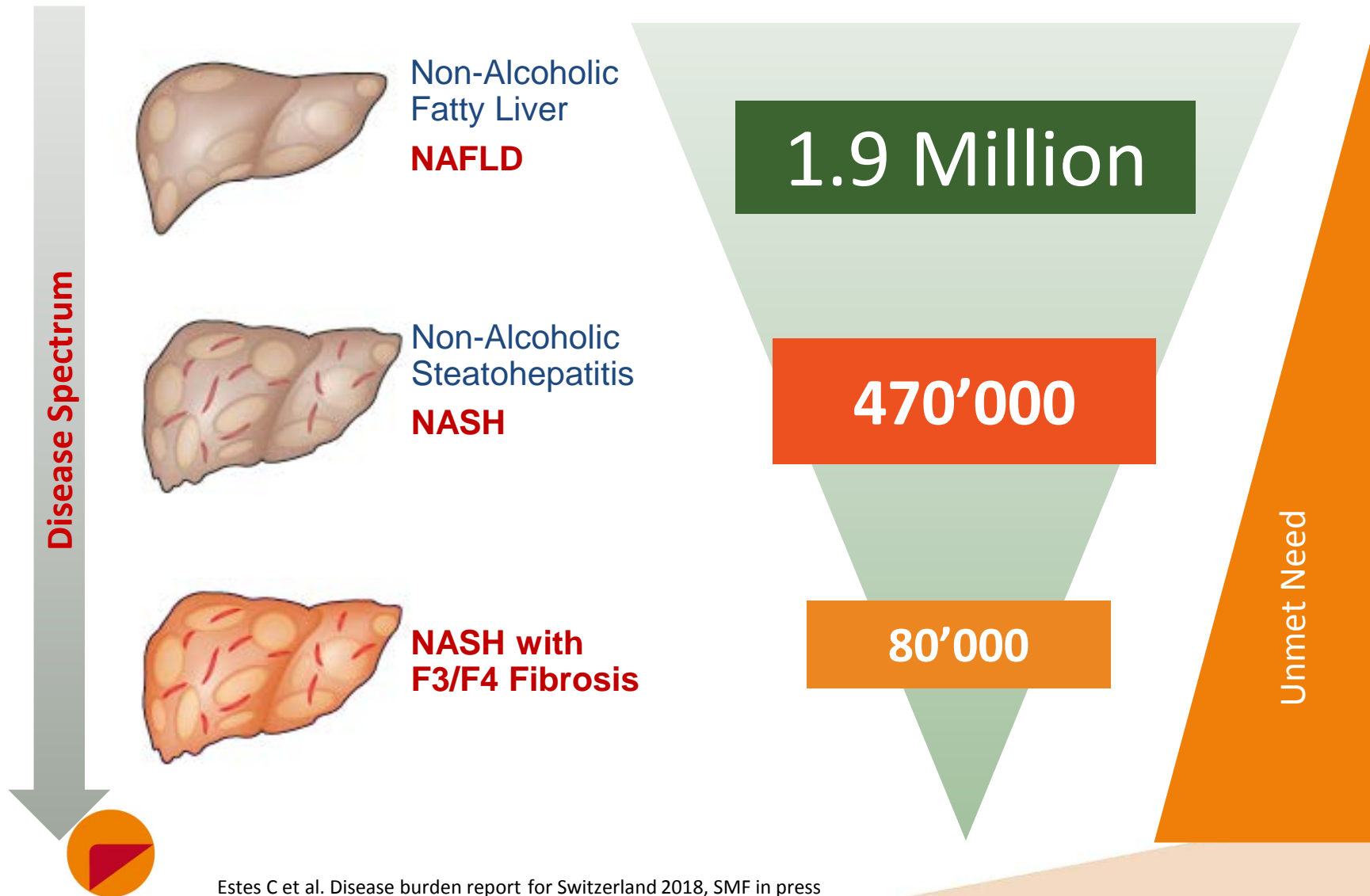
A



Fegato grasso ed infiammato =
Steatoepatite



Stima della prevalenza in Svizzera 2018



Stima della prevalenza in Ticino 2018



Non-Alcoholic
Fatty Liver
NAFLD

79'200

= 10 x numero di casi rispetto all'Epatite C



**NASH with
F3/F4 Fibrosis**

3'300

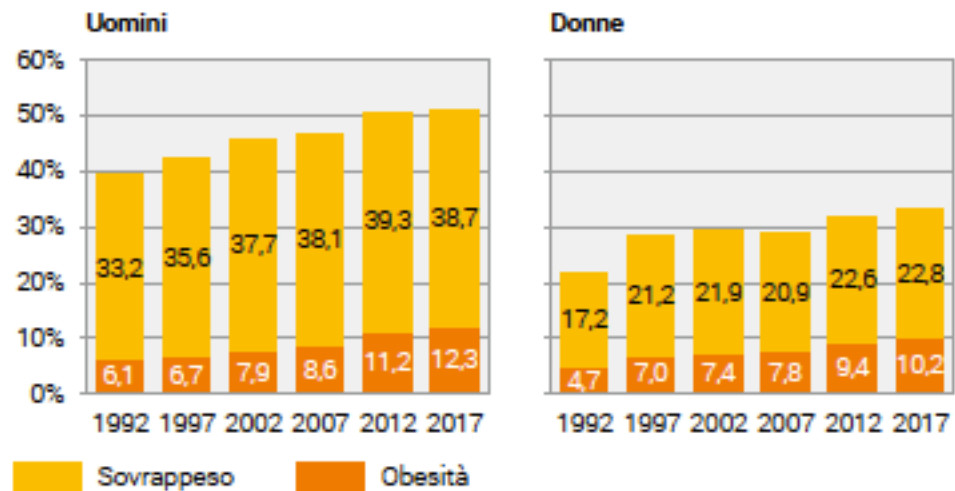
Unmet Need

Evoluzione dell'obesità

- Il 42% degli adulti è sovrappeso/obeso
- L' 11% degli adulti è obeso
- Il 17% dei bambini/adolescenti è sovrappeso/obeso

Sovrappeso e obesità

Popolazione di 15 anni e più che vive in un'economia domestica

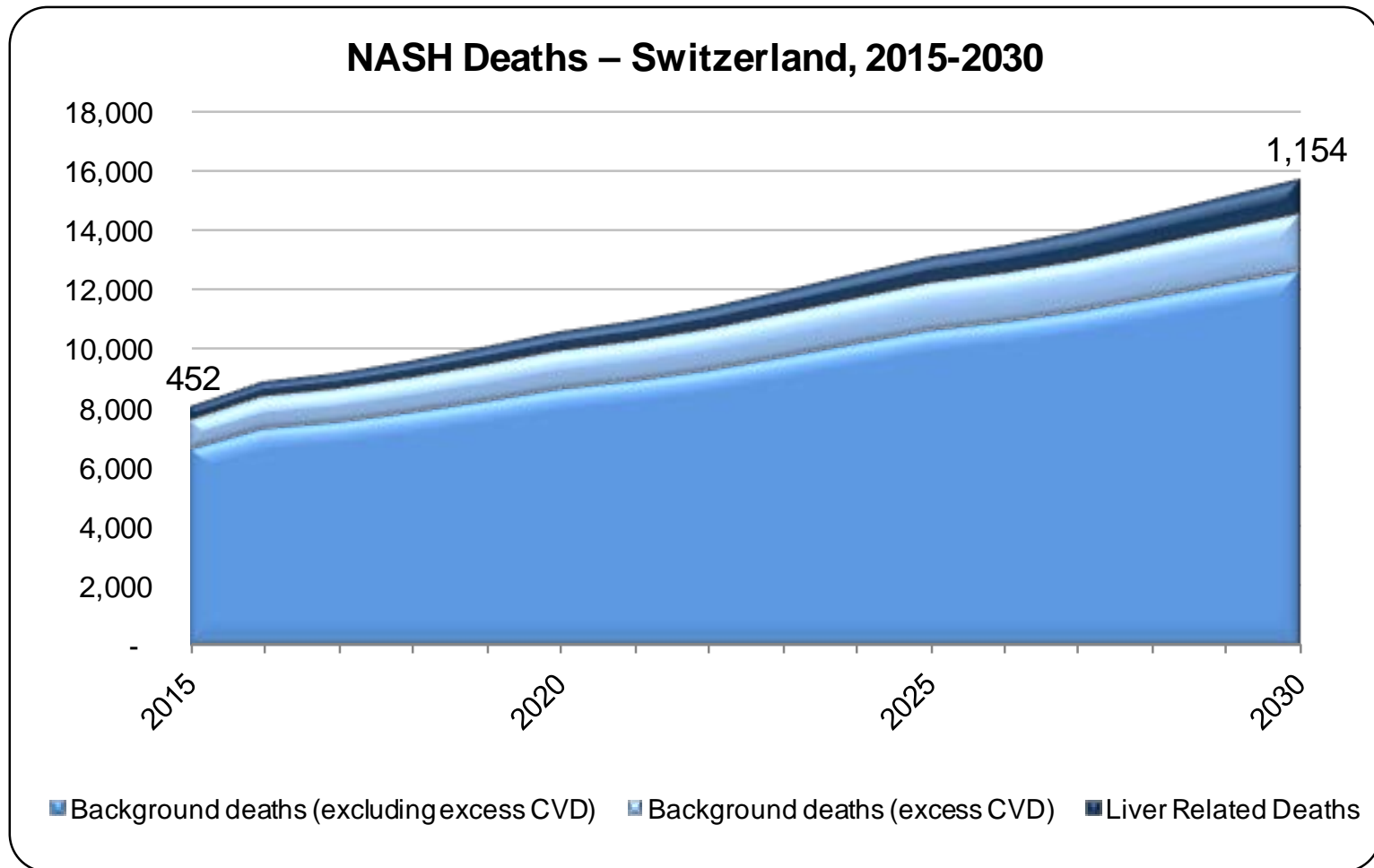


Fonte: UST - Indagine sulla salute in Svizzera (ISS)

© UST 2018



Mortalità per NASH in Svizzera



Mortality

Lung



18.4%
of all cancer deaths
1.8 million



Colorectal



9.2%
of all cancer deaths
881 000



Stomach



8.2%
of all cancer deaths
783 000



Liver



8.2%
of all cancer deaths
782 000



Breast



6.6%
of all cancer deaths
627 000



For both sexes, all cancers
for all ages, worldwide in 2018

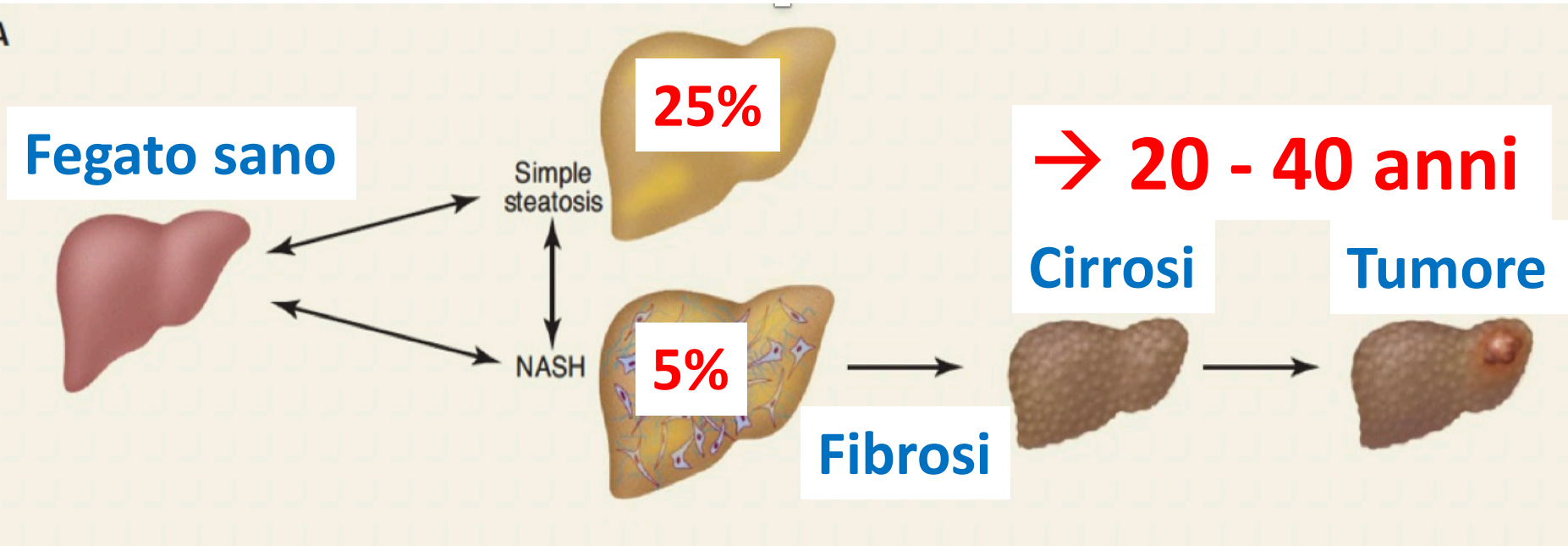
Globocan 2018



Problemi sono anche opportunità!

Fegato grasso

A



Fegato grasso ed infiammato =
Steatoepatite



Problemi sono anche opportunità!

Fegato grasso

A

Come posso sapere chi sarà la persona a rischio di sviluppare NASH -> Cirrosi -> tumore al fegato?

5%

Fibrosi

Fegato grasso ed infiammato =
Steatoepatite



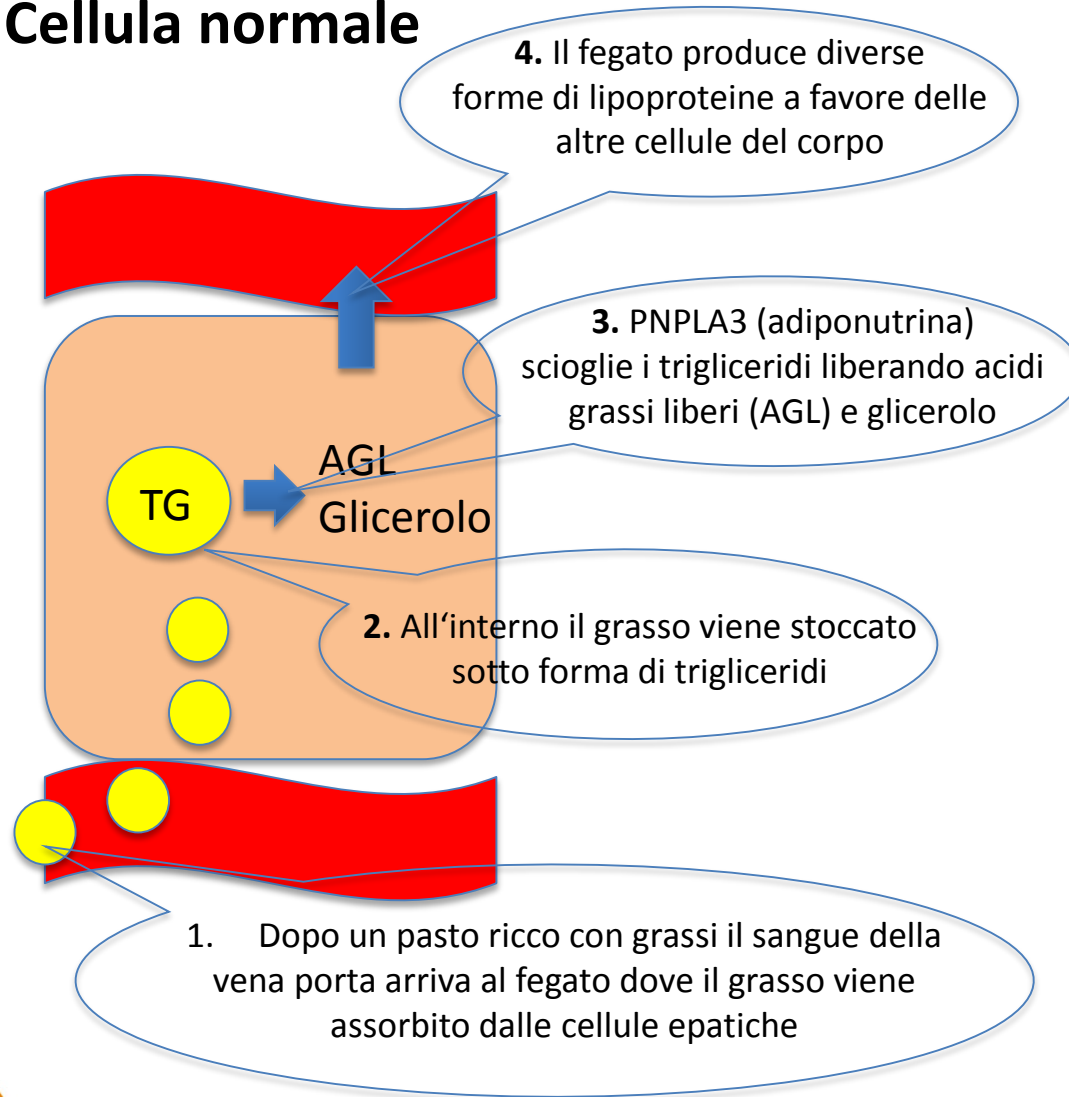
Un polimorfismo genetico determina la parte ereditaria del fegato grasso

- Solo 1 variazione del nostro DNA è particolarmente determinante per il rischio di NASH (PNPLA3)
- La variante eterozygote è presente in 35% e la forma omozygote nel 5% di noi
- Portatori della variante omozygote hanno un rischio di essere colpiti dal tumore del fegato di 12 volte più elevato.
- Il test genetico ha un costo di ca. 150.—CHF e non è ancora rimborsato dalle casse malati



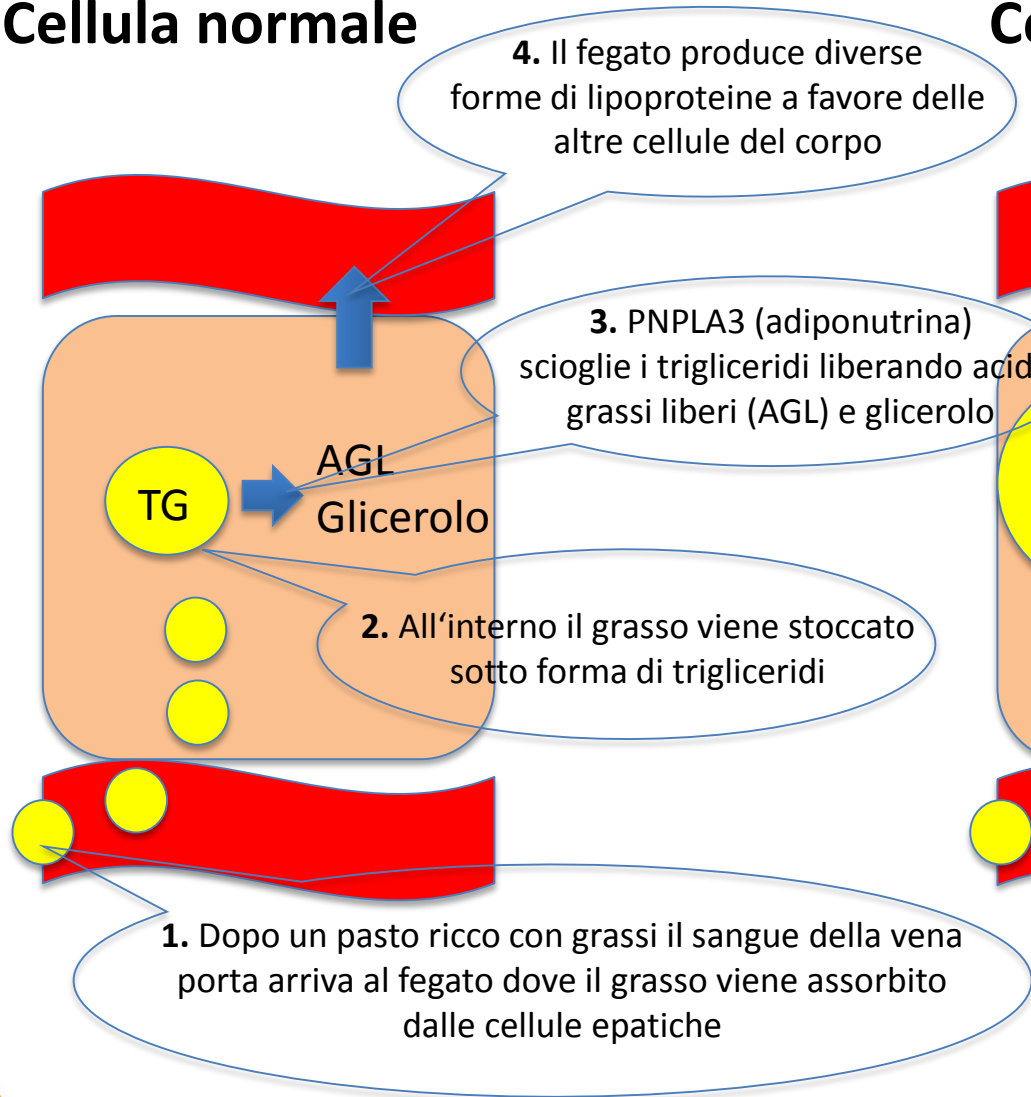
Effetto di PNPLA3 I148M

Cellula normale

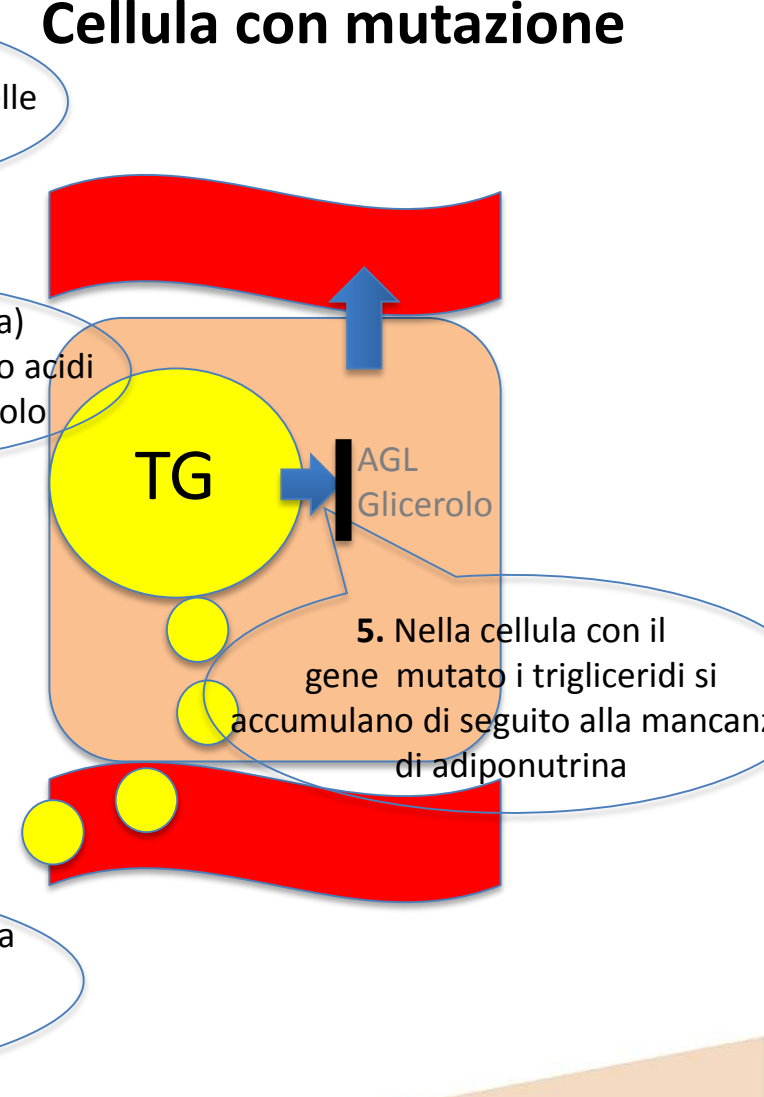


Effetto di PNPLA3 I148M

Cellula normale



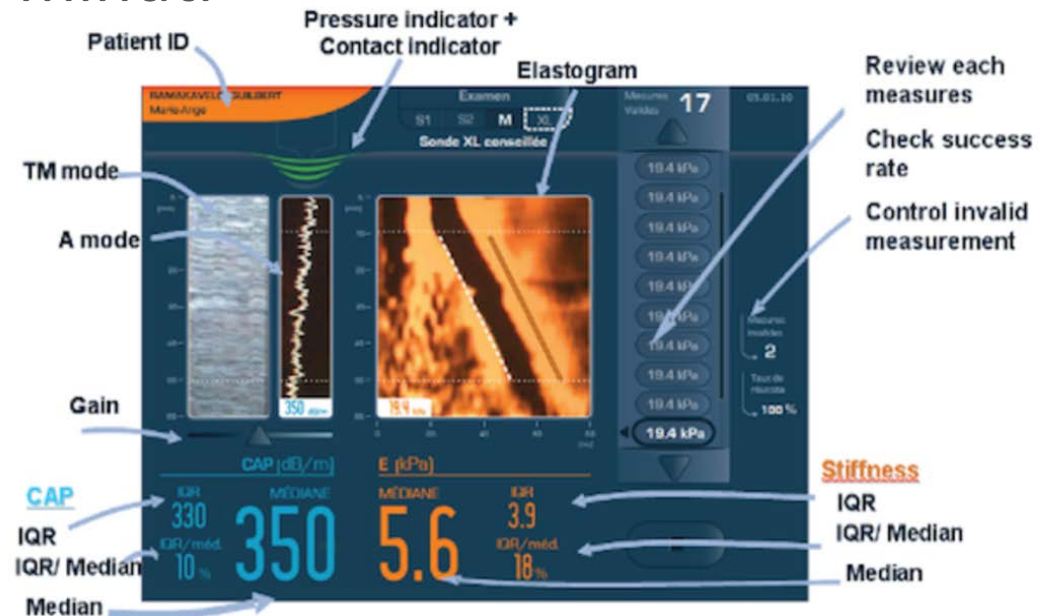
Cellula con mutazione



Misurare il grasso e la fibrosi: FibroScan e CAP



- test non-invasivo che permette di misurare nel contempo il tasso di grasso e di fibrosi
- Il costo è inferiore a quello di un'ecografia addominale e viene fatto in 10 minuti



CAP = "Control Attenuation Parameter")

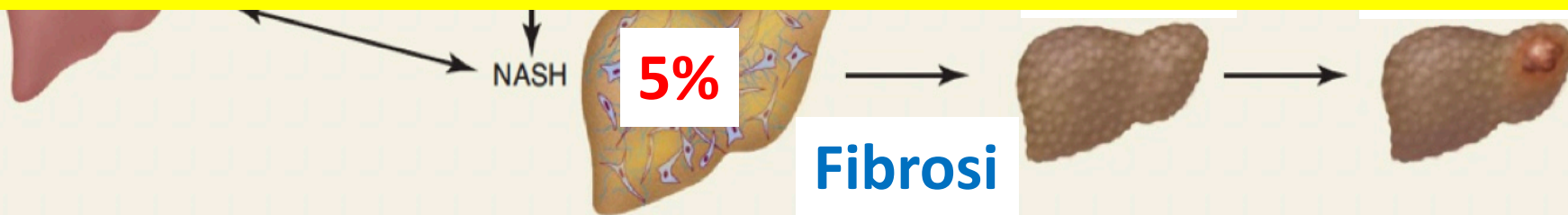


Problemi sono anche opportunità!

Fegato grasso

A

Il test genetico e CAP/FS permettono di individuare persone a rischio a basso costo.



**Fegato grasso ed infiammato =
Steatoepatite**



Rilevanza per la salute pubblica

- NAFLD: principale causa di alterazione transaminasi/GGT nel mondo occidentale in adulti, bambini e adolescenti
- NASH: nei prossimi 5-10 anni -> **causa principale di cirrosi ed HCC** (e quindi di trapianto epatico) nei paesi industrializzati
- NAFLD è un fattore di rischio indipendente di **malattia cardiovascolare e complicanze dismetaboliche**
- Alta prevalenza NAFLD nella popolazione generale e potenziali conseguenze cliniche -> **precoce identificazione dei soggetti ad alto rischio** di progressione fibrotica e complicanze epatiche od extraepatiche



E le conseguenze...?

- Cardine della terapia non è farmacologico: abolizione OH e **calo ponderale del 7-10%** del peso iniziale attraverso modifica dello stile di vita (dieta e **attività fisica**) -> migliora nettamente l'istologia epatica, riducendo anche rischio CV
- Trattamento dei disordini metabolici concomitanti con il **medico di famiglia**.
- **Vitamine E** e certi medicinali anti-diabetici hanno dimostrato effetti positivi.
- Nuovi medicinali sono in via di sviluppo: la **Fondazione Epatocentro** è attiva in questo campo.



NASH: protocolli clinici in corso all'EPT

Farmaco	Nome Studio	Effetto	Ditta
Acido Obetocolico	Regenerate	FXR-agonista (epatoprotettore)	Intercept
Selonsertib	Stellar 3 Stellar 4	ASK-1 inhibitor (anti-fibrotico)	Gilead
Nidufexor	CLMB763X2201	FXR-agonista (epatoprotettore)	Novartis
Lanifibranor	Native	PPAR agonista (anti-fibrotico)	Inventiva
Tropifexor + cenicriviroc	Tandem	FXR-agonista + inibitore CCR2 e 5	Novartis
MGL-3196-11 (Resmetirom)	MAESTRO-NASH	Thyroid hormone receptor β agonist	Madrigal Pharmaceuticals





**Grazie per la
vostra attenzione!**

andreas.cerny@hin.ch