



Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e Alta Specializzazione - Catania

UO Complessa di Geriatria

Primario: Marcello Romano

Steatosi epatica NA

Catania - Centro Congressi "Le Ciminiere"
25-26 Settembre 2005

www.medinterna.net

Prevalenza US Steatosi

940 soggetti consecutivi
507 M - 433 F
Età 18-92 aa

24.8 %

Romano M e Coll - Arch Gerontol Geriatr, S5: 313-6, 1996

Steatosi epatica

Obesità
Iperlipemie
Iperinsulinismo
Ipertensione
Diabete
Epatite C

M. Romano - Catania www.medinterna.wide.it romanoct@tiscali.it

Steatosi epatica

Fattore o indicatore di rischio

Cardiovascolare

Epatico

Ipertensione
Aterosclerosi

Steatoepatite

Fibrosi

Cirrosi

Mortalità
cardio-vascolare

Mortalità epatica

M. Romano - Catania www.medinterna.wide.it romanoct@tiscali.it

Steato-epatite non alcolica (NASH)

CIRROSI :
"CRIPTOGENETICA" nel 5-30 % DEI CASI

M. Romano - Catania www.medinterna.wide.it romanoct@tiscali.it

Steatosi - definizione

- Accumulo vacuolare di lipidi (+TGD) in oltre il 5% degli epatociti
- Etiopatogenesi multifattoriale
 - tossica
 - metabolica
 - infettiva
- Istologia e prognosi variabili

steatosi → flogosi/necrosi → fibrosi → cirrosi → HCC (?)

M. Romano - Catania www.medinterna.wide.it romanoct@tiscali.it

Steatosi - Classificazione

- Steatosi alcolica
- Steatosi non alcolica

- semplice
NAFL: Non Alcoholic Fatty Liver
- semplice con aumento ALT-AST
NAFLD: Non Alcoholic Fatty Liver Disease
- steato-epatite
NASH: Non Alcoholic Steato-Hepatitis

Condizione
morfologica

Condizione
clinico-biologica

Condizione
clinico-istologica

**B
I
O
P
S
I
A**

M. Romano – Catania www.medinterna.wide.it romanoct@tiscali.it

- Steatoepatite NA

15-50%

- Fibrosi

15-20%

- Cirrosi

3 %

- Insufficienza
epatica o trapianto

*Neuschwander-Tetri BA: Clin Cornerstone 3:47, 2001
Sheth SG e Al: Non alcoholic steatohepatitis, Ann Int Med 126:137, 1997
Falck-Ytter Y e Al: Semin Liver Dis 21:17, 2001*

M. Romano – Catania www.medinterna.wide.it romanoct@tiscali.it

Steatosi NA - Prevalenza studi ecografici

- Popolazione generale
bright liver non alcolico 16.4-23 %

*Nomura H e Al: Jpn J Med 27: 142, 1988
Ballentani S: Ann Intern Med 132:112, 2000*

M. Romano – Catania www.medinterna.wide.it romanoct@tiscali.it

Steatosi NA - Prevalenza studi autoptici

- Popolazione generale
NAFL 16-24 % - NASH 2.1-6.3 %

*Hilden M e Al: Scand J Gastroenterol 12: 593, 1977
Ground KE: Aviat Space Environ Med 53:14, 1982
Wanless IR e Al: Hepatology 12: 1106, 1990*

M. Romano – Catania www.medinterna.wide.it romanoct@tiscali.it

Steatosi NA - Prevalenza studi biotici

- Pz con ↑ cronico ALT-AST, con marcatori
virusepatitici e autoimmunitari negativi
NASH 26%
NAFLD/NASH ~ 4:1

Daniel S e Al: Am J Gastroenterol 94:3010, 1999

M. Romano – Catania www.medinterna.wide.it romanoct@tiscali.it

Steatosi NA - Prevalenza stima

- Popolazione generale
NAFL-NAFLD 20 %
NASH 2-3 %

Falck-Ytter Y, McCullough AJ: Sem Liver Disease 21:17, 2001

M. Romano – Catania www.medinterna.wide.it romanoct@tiscali.it

Presentazione clinica

- Pz con occasionale rilievo di
 - alterati Indici di Funzione Epatica: ↑ ALT, AST, GGT e/o
 - steatosi in *imaging* (+ecografia)
- Anamnesi e dati biologici negativi per
 - alcool
 - virus epatotropi
 - epatopatie autoimmunitarie
 - epatopatie ereditarie
 - farmaci

M. Romano – Catania www.medinterna.wide.it romanoct@tiscali.it

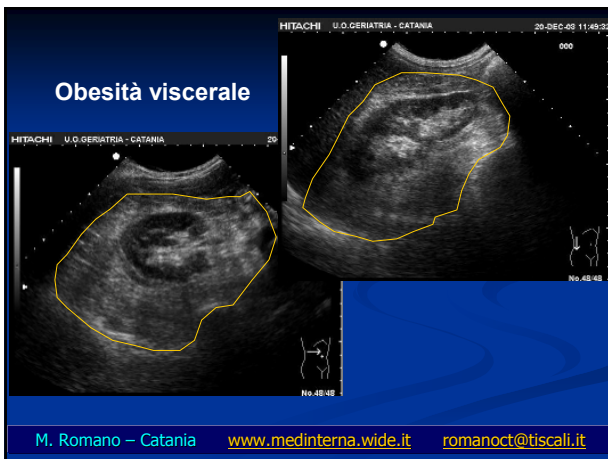
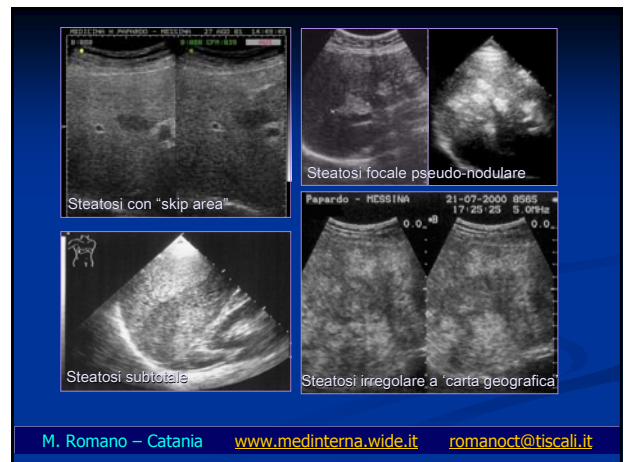
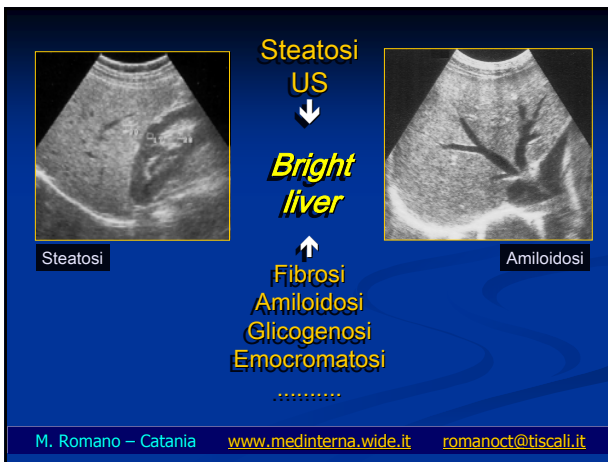
Steatosi - laboratorio

- Normalità
- Aumento ALT, AST, GGT (<5 volte)
- Siero-marcatore virali, autoimmunitari e ereditari normali o negativi
- Alterazioni metaboliche
 - iperglicemia, iperinsulinemia, iperlipidemie

Nella NASH:

- Rapporto ALT/AST >1

M. Romano – Catania www.medinterna.wide.it romanoct@tiscali.it



NASH - istologia

- Steatosi macrovescicolare
 - Infiltrato flogistico +lobulare
 - Steatosi microvescicolare
 - Degenerazione balloniforme
 - Corpi di Mallory
 - Fibrosi
 - Cirrosi
- Rilievo iniziale e costante
- Rilievo variabile
- Possibile rilievo avanzato

- Istologia: NASH non distinguibile da ASH
- Non correlazione predittiva tra dati clinico-laboratoristici ed istologia
- Possibile assenza di steatosi in fase cirrotica

Brunt EM. Semin Liver Dis 21:3, 2001

M. Romano – Catania www.medinterna.wide.it romanoct@tiscali.it

Steatosi - etiopatogenesi

Tossica

- alcool
- farmaci (steroidi, amiodarone, tetracicline, ecc.)

Endocrino-Metabolica

- iperinsulinismo
- obesità
- diabete
- dislipidemie
- ipercorticosurrenalismo

Sindrome metabolica

Malnutrizione e Malassorbimento

- digiuno, celiachia, MICI, NPT, cachessia, by-pass digiuno-ileale

Infettiva

- HCV
- endotossina Gram -

NASH - morbidità associata

- Obesità 69-100%
- Diabete T2 34-75%
- Iperlipemia 20-80%

■ Altre condizioni:

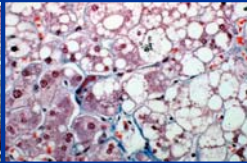
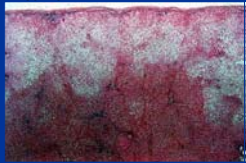
- NPT
- rapido calo ponderale
- digiuno prolungato
- farmaci (steroidi, amiodarone, ecc.)
- bypass intestinale
- ecc.

Sitheth SG e Al - Am Int Med. 126:137, 1997

Steatosi ed Iperinsulinismo

Dialisi peritoneale ambulatoriale cronica con dialisato contenente insulina

Steatosi epatica sub-capsulare alla superficie di contatto con l'insulina



- Mitros FA - Atlas of Liver Pathology
- Wanless IR e Al. Subcapsular steatomegaly in response to peritoneal insulin delivery: a clue to the pathogenesis of steatomegaly in obesity. Mod Pathol 2: 69, 1989

Steatosi ed Iperinsulinismo

Insulinoma



Steatosi focale contigua alle metastasi epatiche

Sohn J e Al - Am J Roentgenol 176:471, 2001

Steatosi e Insulinoresistenza

NAFL vs Controlli

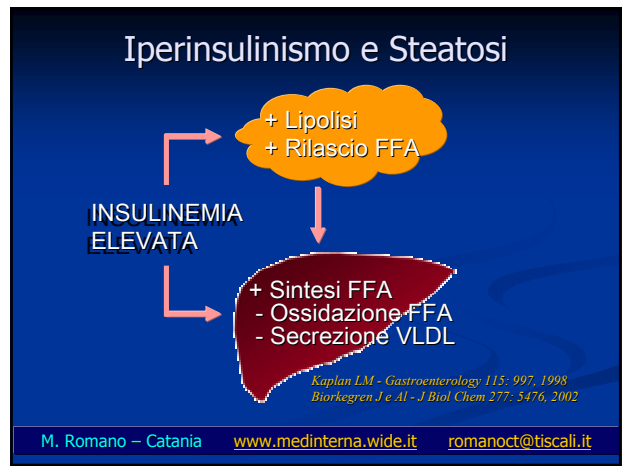
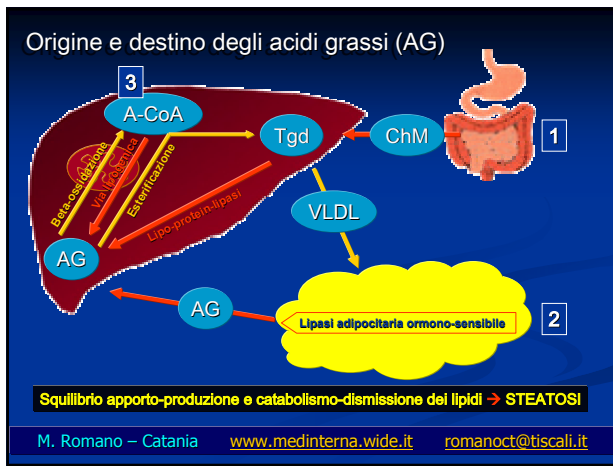
- Sensibilità insulinica dimezzata (metodo clamp euglicemico iperinsulinemico)
- Più frequente adiposità viscerale
- Alta prevalenza di sindrome metabolica

Marchesini G e Al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. A Feature of the Metabolic Syndrome. Diabetes 50: 1844-1850, 2001

Steatosi e Insulinoresistenza

- IR principale fattore predittivo per NASH
- NASH vs Controlli: insulinemia basale doppia
- NASH correlata a IR, indipendentemente da BMI e distribuzione del grasso
- Nei Non-Obesi
 - Patogenesi
 - Insulinoresistenza e iperinsulinemia
 - Fattori genetici
 - ridotta sensibilità all'insulina
 - ipertrigliceridemia

Marchesini G e Al. Association of Nonalcoholic fatty liver disease with Insulin resistance. Am J Med 107:450, 1999

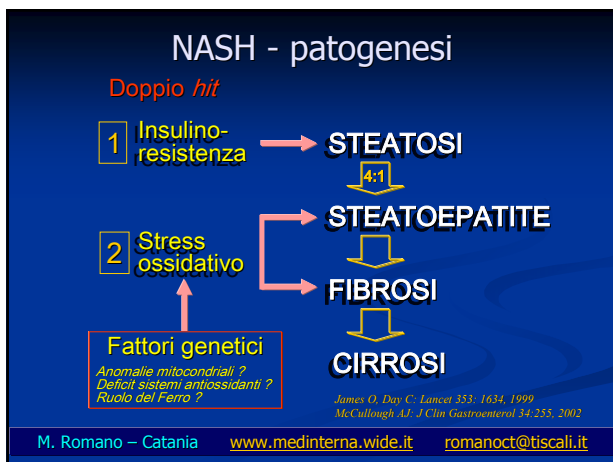
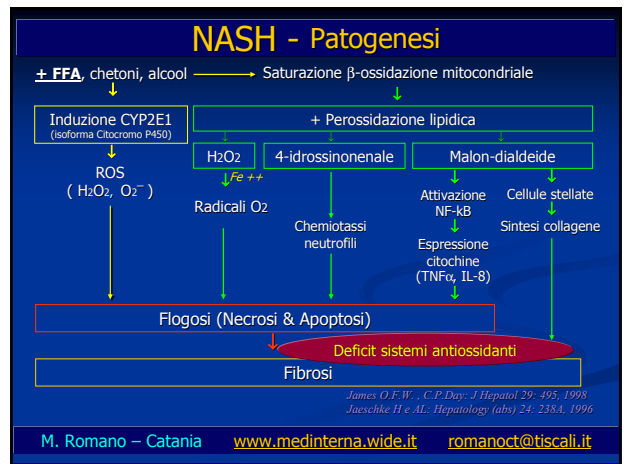


Ruolo dell'adipe "centrale"

- Drenaggio venoso portale → fegato
- Minor sensibilità all'effetto anti-lipolitico dell'insulina
- Lipolisi e liberazione di FFA più spiccata
- Secrezione di Adipo-citochine
 - TNF- α : correlato a obesità e insulinoresistenza
 - Leptina: correlata a insulinoresistenza
 - Iperleptinemia in obesità, diabete, epatopatia alcolica, cirrosi HCV: →effetto pro-fibrotico
- FFA e TNF- α → insulinoresistenza e iperinsulinemia
 - inibizione del segnale insulinico post-recettoriale

Zierath JR et al. Diabetologia. 41: 1343, 1998
Goldstein BJ. Am J Card 90 (S): 3G, 2002
Alba LM et al. Hepatology 36: A-296, 2002
Yehliel Zich. Trends Cell Biology 11: 437, 2001
Boden G et al. Diabetes 47: 1609, 1998
Boden G. Diabetes Care 19: 394, 1996

M. Romano – Catania www.medinterna.wide.it romanoct@tiscali.it



NASH - ruolo del ferro

PRO	CONTRO
<ul style="list-style-type: none"> ■ Fe⁺⁺ catalizzatore reazioni di ossidazione ■ Insulina aumenta l'uptake del ferro in adipociti in coltura ■ Prevalenza di eterozigoti per mutazioni del gene HFE (C282Y, H63D) ■ Correlazione tra sovraccarico marziale epatico e fibrosi 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Non relazione tra quadro istologico e contenuto epatico marziale ■ In popolazioni NASH con 13 e 47% di eterozigoti per mutazione H63D: non correlazioni tra indici marziali sierologici ed istologici con indici di danno epatico o metabolico

Mattioni et al. Gastroenterology 116: 1413, 1999
Davis RL et al. J Biol Chem 261: 8706, 1986
George K et al. Gastroenterology 114: 311, 1998
Marchesini G et al. Diabetes 50: 1844, 2001
Pugnoni G et al. Hepatology 35: 167, 2002
Bonkovsky HL et al. J Hepatology 31: 421, 1999

M. Romano – Catania www.medinterna.wide.it romanoct@tiscali.it

NASH - diagnosi

- Esclusione di consumo alcolico (<40 gr/sett.) e di patologia epatica infettiva o autoimmune
- Quadro clinico-istologico simile a quello della ASH:
 - steatosi macrovescicolare
 - infiltrato flogistico lobulare e/o portale *con o senza:*
 - necrosi focale
 - corpi di Mallory
 - ↑ GOT, GPT, GGT

Ludwig J et Al. *Mayo Clinic Proc* 55: 434-8, 1980
 Shei SG, Chopra AC. *Nonalcoholic steatohepatitis. Update 3 Sept 2002*

NASH - Diagnosi differenziale

Steatosi isolata **BIOPSIA EPATICA** NASH

Tioredoxina (TRX)

- Molecola scavenger dei radicali O₂
- Indotta da stress ossidativo (malattie infiammatorie)
- Livelli sierici aumentati nella NASH, normali nella NAFL e non steatosici (60.3% vs 24.6 vs sani 23.5%)
- **Tioredoxinemia**
 → **predittore di NASH nei pz con steatosi**

Sumida Y et Al. *J Hepatology* 38: 32, 2003

Steatosi NA - terapia

- **Treatment co-morbidity**
 - Obesità
 - Diabete
 - Dislipidemie
- **Farmaci**
 - Ac. Ursodesossicolico
 - N-Acetil-cisteina
 - Vitamine E, C
 - Gemfibrozil
 - Betaina
 - Antidiabetici orali
 - Metformina
 - PPAR- agonisti (troglitazone, rosiglitazone)

Casistiche limitate

Necessità di ampi trials prospettici

Normalizzazione ponderale

Calo ponderale graduale
1200 cal/die

NASH - Farmacoterapia

Autore - Anno	Farmaco	N°Pz	Meel	ALT	Istologia
Laurin e Al 1996	UDCA	24	12	Miglioramento	Miglioramento
Laurin e Al 1996	Clofibrato	16	12	Non miglioram.	No miglioram.
Guma e Al 1997	UDCA+Dieta	24	6	Miglioramento	ND
Ceriani e Al 1998	UDCA+Dieta	31	6	Miglioramento	ND
Holoman e Al 2000	UDCA	24	6-12	Miglioramento	ND
Basaranoglu e Al 1999	Gemfibrozil	46	1	Miglioramento	ND
Abdelmalek e Al 2000	Betaina	8	12	Miglioramento	Miglioramento
Gulbahar e Al 2000	N-Acetilcisteina	11	3	Miglioramento	ND
Lavine 2000	Vitamina E	11	4-10	Miglioramento	ND
Caldwell e Al 2001	Troglitazone	10	3-6	Miglioramento	Miglioramento
Hasegawa e Al 2001	Vitamina E	22	12	Miglioramento	Miglioramento
Marchesini e Al 2001	Metformina	14	4	Miglioramento	ND

- Casistiche limitate
- Riscontro biotipico raro
- Necessità di ampi trials, possibilmente con riscontro istologico

NASH - terapia

- **Nei Pz steatosici evitare:**
 - prescrizione di farmaci potenzialmente epatotossici
 - diete ipocaloriche drastiche