

CONFRONTO TRA OBESI E NON OBESI CON NAFLD

ROMITI ELEONORA 1929036



COMPARISON BETWEEN OBESE AND NON-OBESE NONALCOLIC FATTY LIVER DISEASE

Review di Wah-Kheong Chan

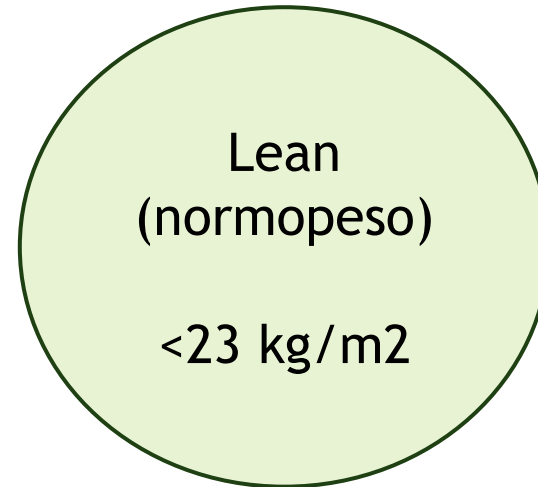
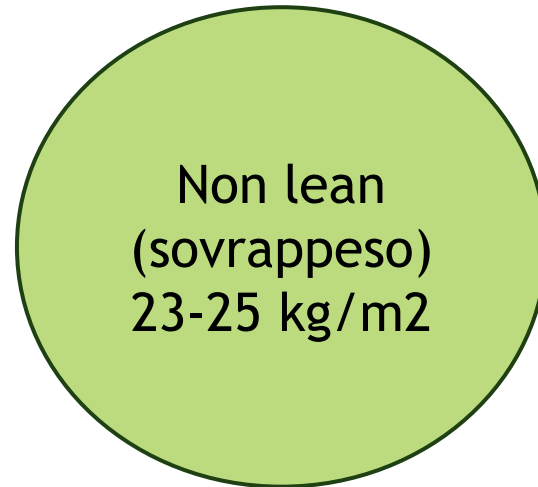
<https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0350>

Cosa è la NAFLD?

- ▶ Condizione caratterizzata da un **accumulo di grasso nel fegato** che si manifesta in individui che non hanno un consumo di alcol considerato dannoso per il fegato
- ▶ Malattia associata a **ipernutrizione e obesità**
- ▶ Condizione associata a **sindrome metabolica** e a malattie con **elevato rischio cardiovascolare**
- ▶ È la causa maggiore dello sviluppo di **epatite cronica** a livello mondiale

BMI review

- ▶ È stata usata la scala di BMI asiatica



EPIDEMIOLOGIA «non obese NAFLD»

- ▶ INDIA (1): c'è stato un riscontro di NAFLD in pazienti non obesi



Un aumento di tessuto adiposi in soggetti magri può predisporre allo sviluppo di NAFLD

- Dela Cruz (2): i pazienti «lean NAFLD» hanno una sopravvivenza minore rispetto ai pazienti «non lean NAFLD»
- HONG KONG (3): i pazienti «non obese» hanno una malattia epatica meno grave



Basso livello di citocheratina-18 e poca rigidità del fegato

1) Das K, Das K, Mukherjee PS, Ghosh A, Ghosh S, Mridha AR, et al. La popolazione nonobese in un paese in via di sviluppo ha un'alta prevalenza di steatosi epatica non alcolica e una significativa malattia epatica. *Epatologia* 2010;51:1593-1602

2) Dela Cruz AC, Bugianesi E, George J, Day CP, Liaquat H, Charatcharoenwitthaya P, et al. Caratteristiche e prognosi a lungo termine dei pazienti magri con steatosi epatica non alcolica. *Gastroenterologia* 2014; 146(5 Suppl 1):S909.

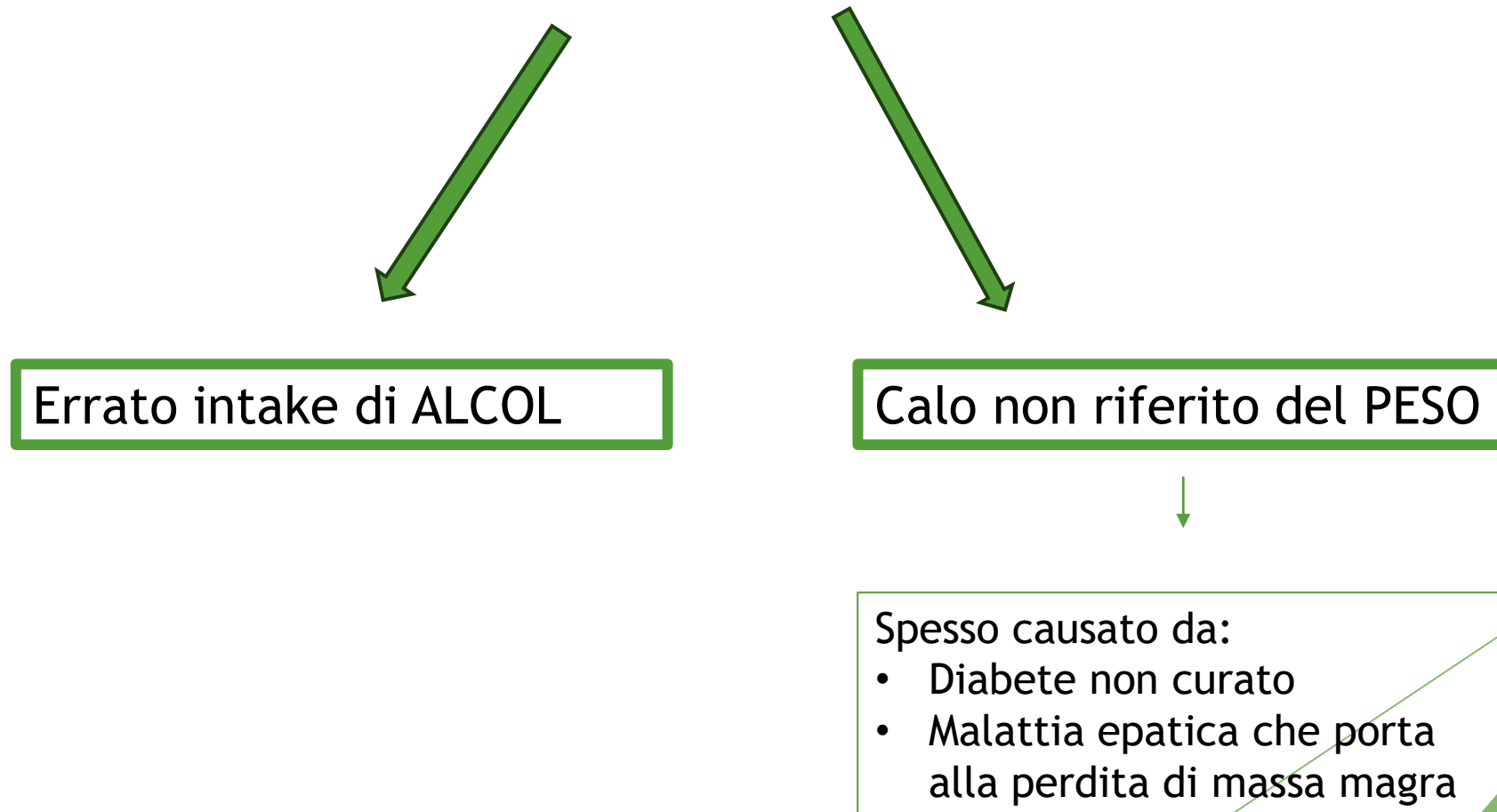
3) Wei JL, Leung JC, Loong TC, Wong GL, Yeung DK, Chan RS, et al. Prevalenza e gravità della steatosi epatica non alcolica nei pazienti non obesi: uno studio di popolazione che utilizza la spettroscopia di risonanza magnetica protonica. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:1306-1314 quiz 1315.

Dati smentiti?

- ▶ Svezia: i pazienti con «lean NAFLD» hanno una maggiore probabilità di sviluppare una malattia epatica grave.
- ▶ Servono ulteriori studi

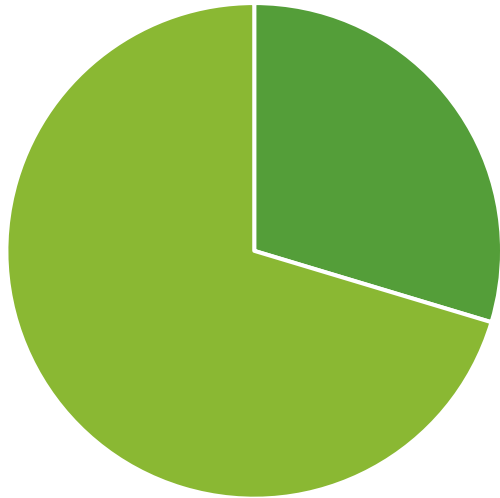
POSSIBILI SPIEGAZIONI DEI DATI INCONGRUENTI

- ▶ Non sono stati presi in considerazione dei fattori che possono portare ad una errata diagnosi di NAFLD



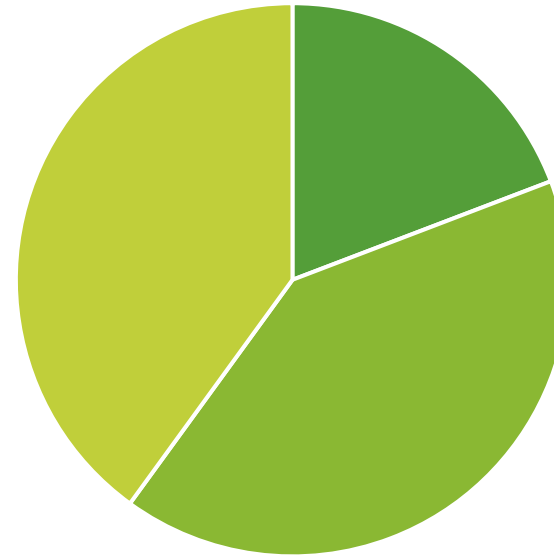
EPIDEMIOLOGIA E CARATTERISTICHE CLINICHE

"NAFLD lean e non lean" nella
POPOLAZIONE GENERALE



■ lean NAFLD ■ non lean NAFLD ■ ■

POPOLAZIONE CON NAFLD



■ lean NAFLD ■ non lean NAFLD ■ obese NAFLD ■ ■

Comorbidità pazienti «lean e non lean» NAFLD:

- NASH
- Fibrosi
- cirrosi

STORIA E PROGNOSE

I pazienti «lean e non lean» NAFLD hanno un elevato tasso di mortalità per tutte le malattie, ma soprattutto per:

- ▶ Malattie cardiovascolari
- ▶ Malattie del fegato

Fattori da tenere in considerazione:

- ▶ Fattori genetici  Rilevanti nei pazienti «lean»
- ▶ Fattori ambientali
- ▶ Fattori confondenti (bias, alcol, calo ponderale)

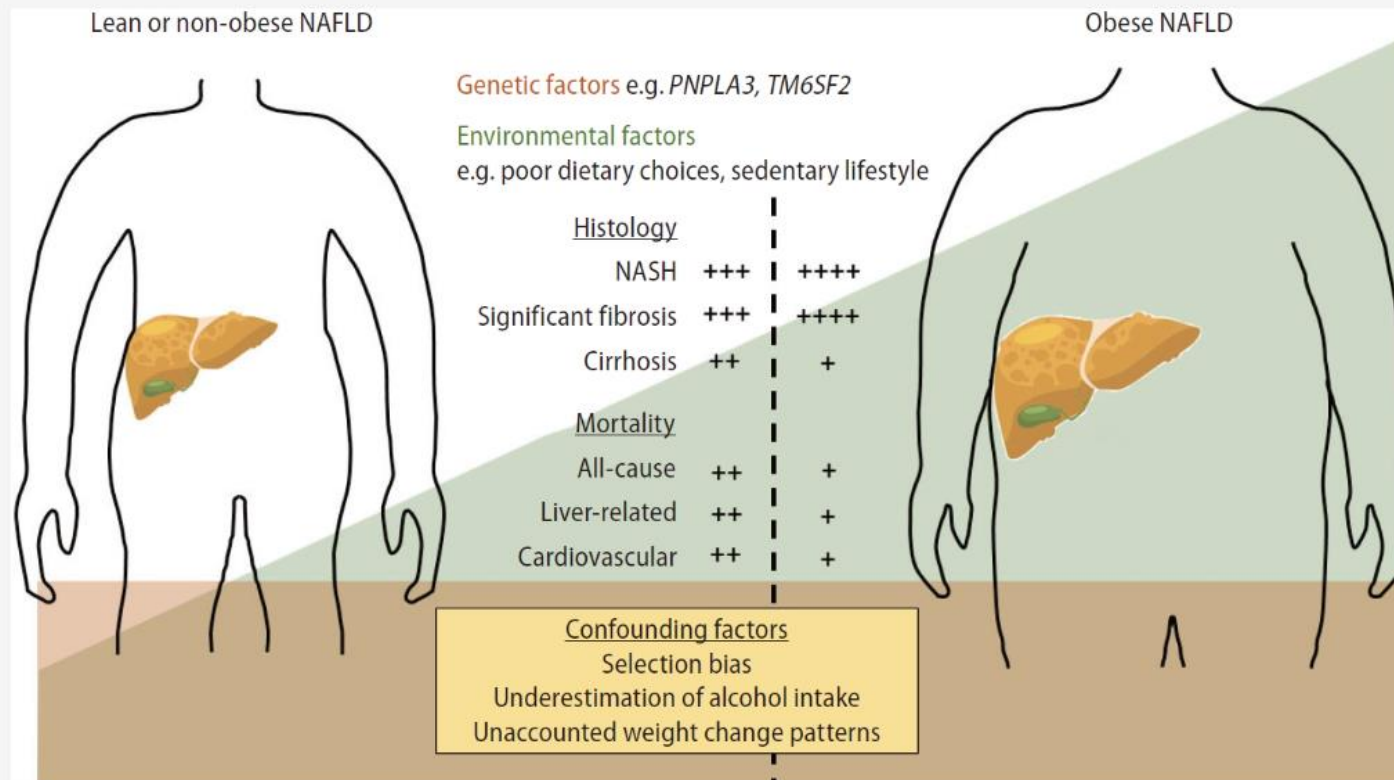


Figura 1.

L'effetto dei fattori genetici, ambientali e confondenti nella gravità della malattia epatica e negli esiti dei pazienti magri o non obesi rispetto ai pazienti obesi con NAFLD. I fattori genetici possono avere un effetto più pronunciato verso lo sviluppo della NAFLD in individui magri o non obesi, ma l'effetto può apparire meno pronunciato in presenza di forti fattori ambientali, come scelte alimentari sbagliate e uno stile di vita sedentario, nello stato obeso. Il bias di selezione, la sottostima dell'assunzione di alcol e la perdita di peso non contabilizzata nel tempo da diabete mellito scarsamente controllato e/o perdita di massa muscolare da malattia epatica avanzata sono importanti fattori confondenti per la diversa gravità della malattia epatica e gli esiti nei pazienti NAFLD magri o non obesi rispetto ai pazienti obesi con NAFLD, sebbene i fattori genetici possano svolgere un ruolo. NAFLD, steatosi epatica non alcolica; NASH, steatoepatite non alcolica; *PNPLA3*, dominio fosfolipasi simile alla patina contenente- 3; *TM6SF2*, membro della superfamiglia transmembrana 6 2. +: Frequenza relativa della variabile corrispondente quando si confronta tra NAFLD magra o non obesa e NAFLD obesa.

FISIOPATOLOGIA DELLA NAFLD NEI PAZIENTI NON OBESI

- ▶ **Obesità e lipotossicità** hanno un ruolo importante in NAFLD e NASH
- ▶ **Obesità e insulino resistenza** portano a un' eccesso di acidi grassi liberi e un aumento della lipogenesi
- ▶ L'eccesso di acidi grassi liberi porta a: **stress ossidativo, lesione e morte delle cellule epatiche, infiammazione e fibrosi**
- ▶ **PAZIENTI NON OBESI:**
 - BMI nella norma con presenza di grasso viscerale
 - Profilo metabolico e cardiovascolare alterato

DIFFERENZE ETNICHE NELLA DISTRIBUZIONE DEL GRASSO CORPOREO E FATTORI GENETICI

- ▶ In ogni gruppo etnico ci sono differenze sulla distribuzione del grasso viscerale ed epatico e sullo sviluppo della sindrome metabolica
- ▶ Differenze dovute a fattori genetici es. modificazione del gene PNPLA3
- ▶ Non ci sono abbastanza studi al riguardo. Questo è dovuto anche a:
 - Altre possibili mutazioni genetiche
 - Fattori ambientali
 - Differenze tra le diete delle varie etnie
 - Differenze dei profili metabolici

TEST NON INVASIVI PER LA DIAGNOSI DI NAFLD IN PAZIENTI NON OBESI

- ▶ Stadio della fibrosi
- ▶ Biopsia

TEST UTILIZZATI

- ▶ Indice di fibrosi-4
- ▶ Score per la fibrosi NAFLD
- ▶ Misurazione della rigidità del fegato

Danno risultati migliori nei pazienti «lean»

INTERVENTO FARMACOLOGICO

- ▶ **Intervento sullo stile di vita** indipendentemente dal BMI del paziente
- ▶ **Calo di peso del 10%** nei pazienti obesi porta a miglioramento di fibrosi e NASH
- ▶ Per i paziente «non lean» basta un calo di peso del 3-5%
- ▶ Non esiste una terapia farmacologica specifica per NAFLD

MA si possono utilizzare dei farmaci per la cura dell'obesità e della sindrome metabolica



Semaglutide (in pazienti obesi e sovrappeso)

- Volpe S, Lisco G, Racaniello D, Fanelli M, Colaianni V, Vozza A, et al. Semaglutide una volta alla settimana induce un miglioramento precoce della composizione corporea nei pazienti con diabete di tipo 2: uno studio prospettico di 26 settimane nella vita reale. *Nutrients* 2022;14:2414.
- Patoulas D, Doumas M. Steatosi epatica magra non alcolica: c'è posto per i nuovi antidiabetici nella gestione terapeutica di questo "nemico" sottovalutato? *Clin Mol Hepatol* 2020;26:582-583.
- Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Van Gaal LF, McGowan BM, Rosenstock J, et al. Impatto di semaglutide sulla composizione corporea negli adulti con sovrappeso o obesità: analisi esplorativa dello studio STEP 1. *J Endocr Soc* 2021; 5 (Suppl 1): A16-A17.

CONCLUSIONI

- ▶ ALCOL e PERDITA DI PESO possono confondere la diagnosi di NAFLD, ma sono indice della presenza di patologie più gravi al livello del fegato in persone non obese.
- ▶ Servono ulteriori studi al livello genetico per poter comprendere la presenza di NAFLD non pazienti non obesi.
- ▶ I test non invasivi hanno risultati migliori nelle persone «lean e non lean»
- ▶ Il ruolo delle terapie farmacologiche emergenti nei pazienti «lean e non lean» non è chiaro e sono necessari ulteriori studi.