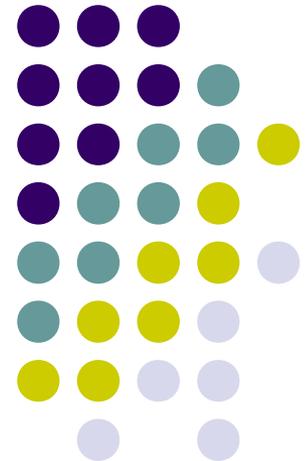


Le serate dell'ordine

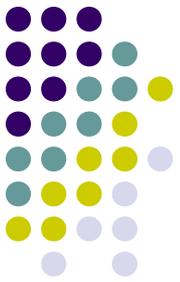
6 marzo 2014

Le ipertransaminasemie

Dr.ssa Tosca Bertin
U.O. Gastroenterologia
ed endoscopia digestiva
Ospedale "San Bortolo
Vicenza



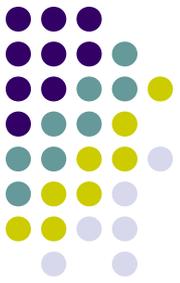
Prevalenza di ipertransaminasemia nella popolazione italiana



Area geografica	Studio	Popolazione screenata	Prevalenza enzimi alterati
nord	S.Bellentani Hepatology 1994	6917	17.5%
Sud *	G.Maio Hepatol 2000	488	10%
Centro *	G.M.Pendino J.Hepatol 2005	1605	12.7%

* Con valori di AST >50 U/L e GGT > 60 U/L

Transaminasi (AST – ALT)



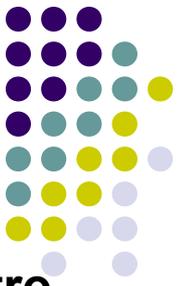
Trasferimento del gruppo aminico a da un α -amino acido ad un α -chetoacido

Aspartato aminotransferasi (AST o GOT): *fegato, G.R.
muscolo*

*pancreas,
rene,
cervello*

Alanina aminotransferasi (ALT o GPT): *fegato,
rene,
cuore,
muscolo*

Gamma-glutamil transpeptidasi (γ GT)



Catalizza il trasferimento del gruppo g-glutammico da un peptide ad un altro

- ❖ *Presente in fegato, pancreas, rene*
- ❖ *Associato ad ALP è indice di colestasi*
- ❖ *Più spesso elevato per induzione enzimatica (alcol, fenobarbital)*

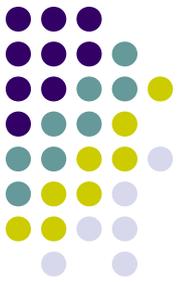
Cause epatiche

- ***cirrosi***
- ***Colangite***
- ***epatite***
- ***colestasi***

Cause extraepatiche

- **pancreatite**
- **Ca pancreatico**
- **Ca rene**
- **Ca prostata**
- **LES**
- **Farmaci**

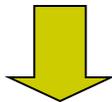
Fosfatasi Alcalina (ALP)



Enzima sintetizzato da:

- ❖ **Tessuto osseo**
- ❖ **Intestino**
- ❖ **Rene**
- ❖ **Placenta**
- ❖ **Epatociti**

FEGATO

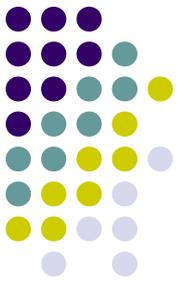


Indice di colestasi

Elevata in

- ***osteoporosi e osteopatie***
- ***neoplasie e metastasi***
- ***Sdr. Paraneoplastica***
- ***linfoma di H***
- ***anziani***
- ***bambini***
- ***gravidanza***

Riscontro casuale di ipertransaminasemia



- ***Marcatori virali***
- ***Auto Ac***
- ***Ceruloplasmina***
- ***alfa1AT***
- ***Saturazione transferrina***
- ***AntitTG***

Scoraggiare sempre il consumo di alcol

Ecografia epatica

HCV

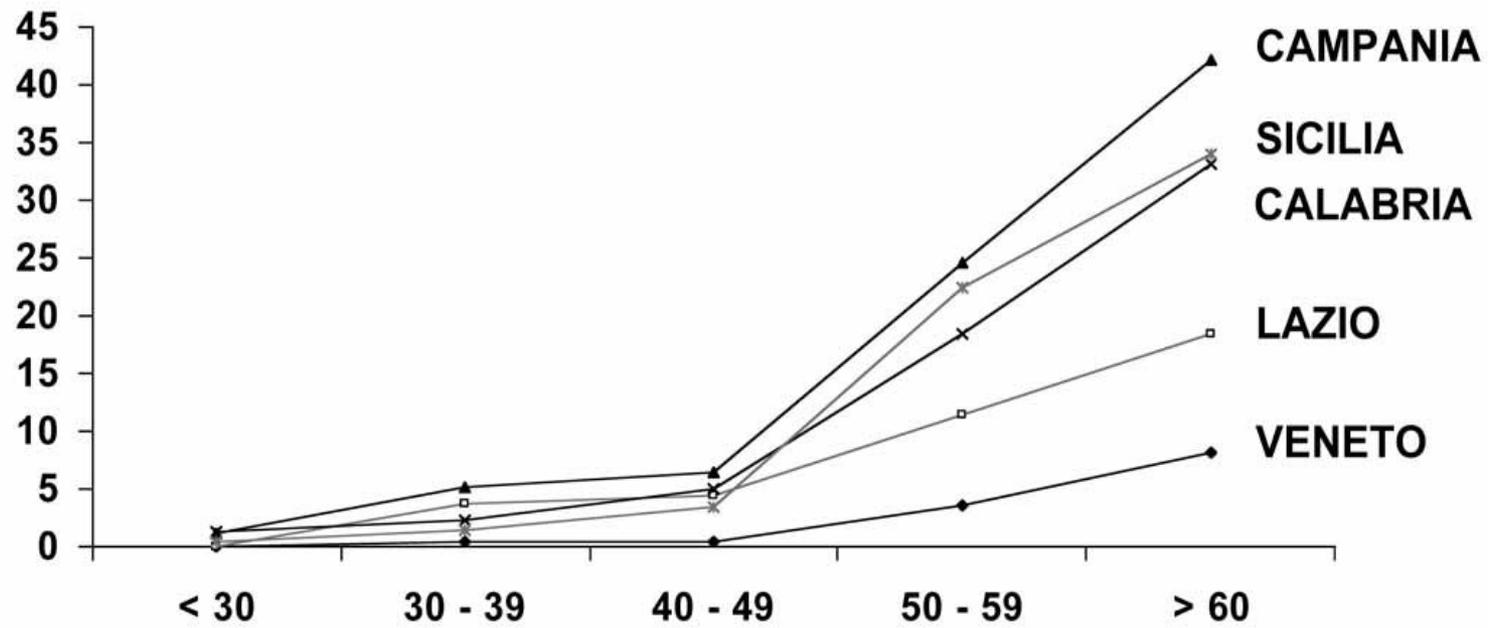


Tabella 1. Prevalenza di anti-HCV nella popolazione generale in alcuni comuni italiani.

Area geografica	N. soggetti studiati	% con anti-HCV	Anno dello studio
Emilia R. e Friuli V.G.	6917	3,2%	1992
Veneto	745	3,9%	1997
Lazio	681	8,4%	1994
Calabria	1352	12,6%	1996
Campania	488	16,2%	1997
Sicilia	721	10,4%	1999

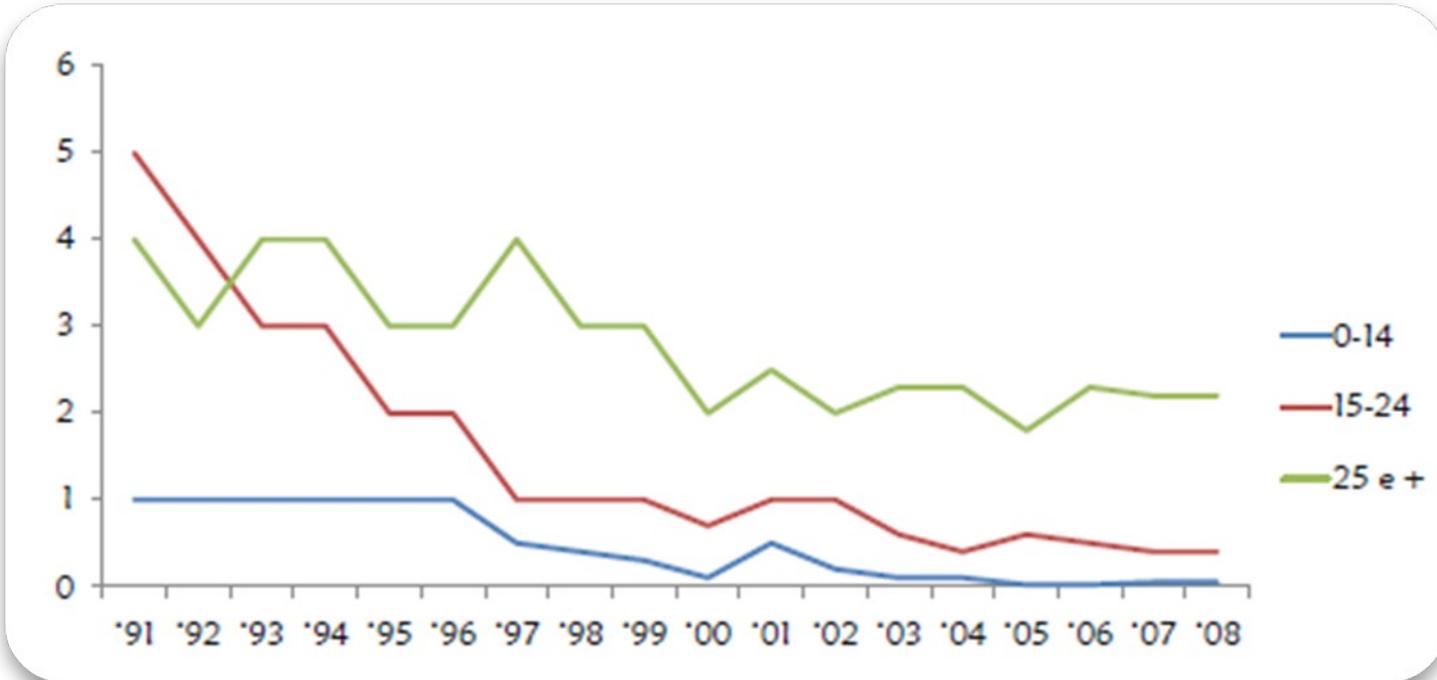
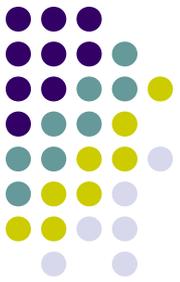


Prevalenza per età di antiHCV



Dati AISF 2007

Tassi annuali di incidenza (/100.000) di epatite acuta B in Italia, per età ed anno (SEIEVA 1991-2008)



Fattori di rischio rilevanti

Ruolo marginale

Rapporti occasionali non protetti,
Convivenza con persone HBsAg+,

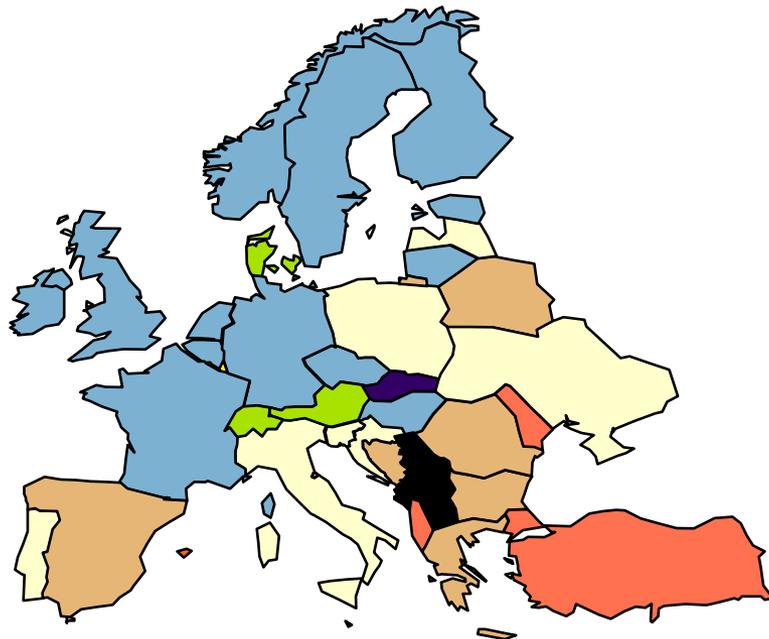
Trattamenti con esposizione percutanea,
Esposizione nosocomiale

Uso di droghe per via e.v.
Emotrasfusioni

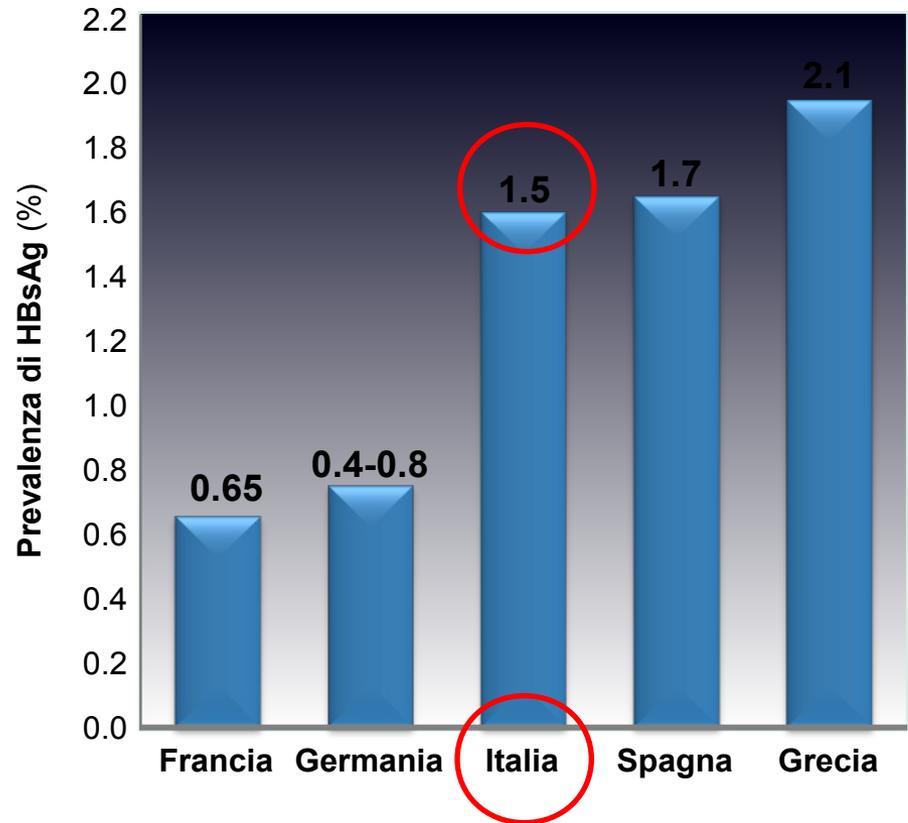
La prevalenza di HBsAg in Europa è generalmente bassa ma è più alta nelle aree del Sud e dell'Est



■ >8% ■ 2-8% ■ 1-2% ■ <1%



WHO Collaborative Centre, University of Antwerp, WHO/EURO and Publications



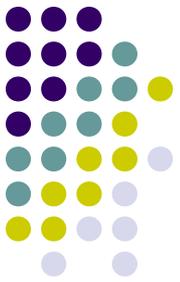
Zarski JP et al. J Hepatol. 2006; 45:355-360

D'Amelio R et al. Am J Epidemiol. 1992; 135:1012-1018

Sola R et al. Med Clin (Barc). 2002; 119:90-95

Gogos CA et al. Eur J Epidemiol. 2003; 18:551-557

Portatori cronici di HBV in Italia



Nuovi pazienti

- Immigrati
- Casi HBeAg+
- Età < 35 anni
- Genotipi non D
- HIV/HCV coinfetti frequenti
- Molti *naïve*

“Vecchi” pazienti

- Italiani
- 95% HBeAg -
- Età > 55 anni
- Genotipo D
- Alcuni coinfetti (HIV/HCV/HDV)
- Malattia avanzata
- Precedentemente trattati

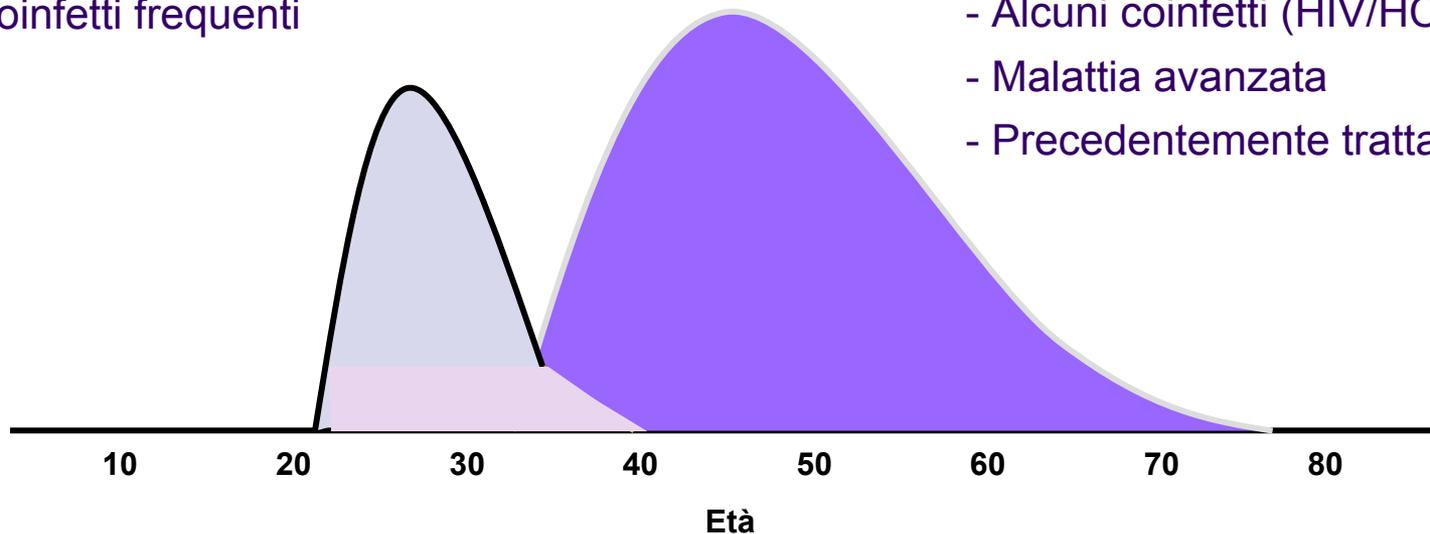




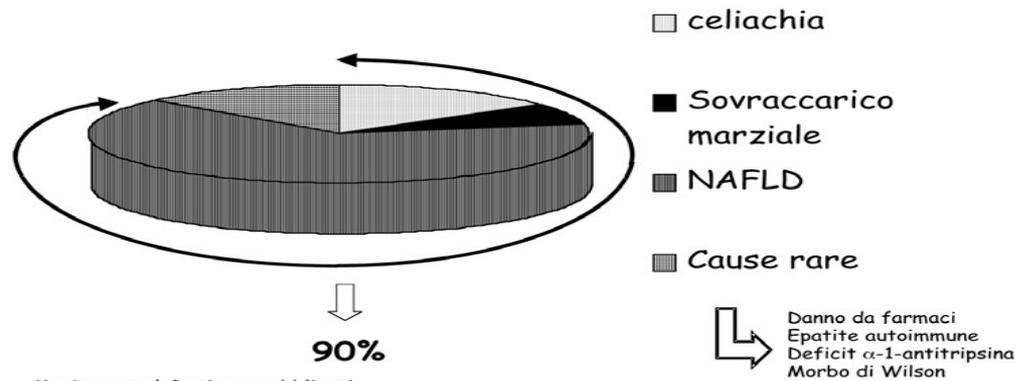
Tabella 1

Autore e Rivista	Anno	Popolazione studiata	Dimensione del campione	Prevalenza di enzimi epatici elevati	N. di determinazioni
S Bellentani <i>Hepatology</i> (1)	1994	Popolazione generale	6917	17.5%	2
G. Maio <i>J Hepatol</i> (2)	2000	Popolazione generale	488	10.04 % *	1
GM Pendino <i>Hepatology</i> (3)	2005	Popolazione generale	1605	12.7% *	2

* Sono stati considerati alterati valori di aminotransferasi superiori a 50 UI/ml e di γ -GT superiori a 60 UI/ml

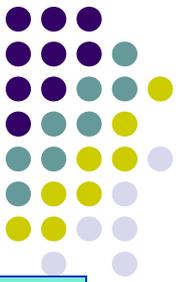
Figura 1

Distribuzione delle cause di elevazione cronica delle aminotransferasi in una coorte di 400 pazienti senza infezioni da virus epatitici ed abuso alcolico



Morisco et al. Dati non pubblicati

Orientamento diagnostico



ETA'

SESSO

ABITUDINI

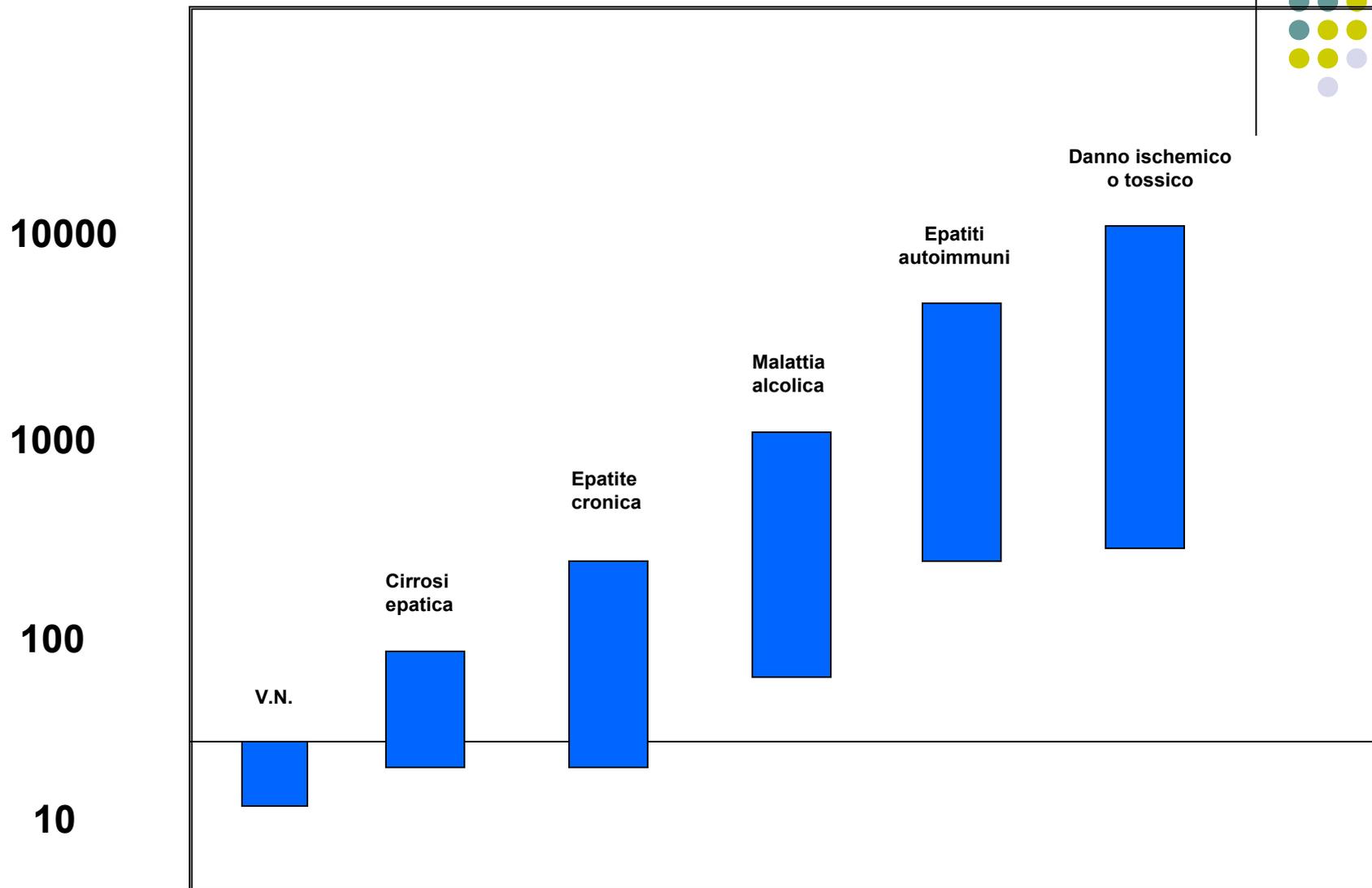
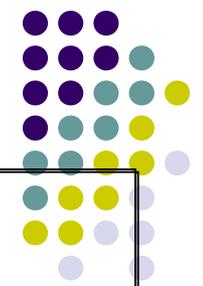
FATTORI DI RISCHIO

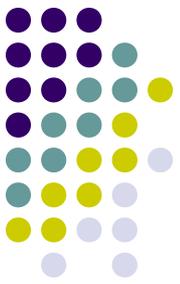
PROVENIENZA

Ecografia, EGDS, ecc.

- ❖ **AST > ALT:** *acuto da alcol extraepatico*
- ❖ **ALT > AST:** *cronico virale*
- ❖ **ALP:** *biliare intra od extraepatico*
- ❖ **GGT:** *danno tossico/farmacologico*

Valore di ALT





ESEMPI DI FARMACI EPATOTOSSICI

Reazioni di tipo A (necrosi diretta)

**Amiodarone
Aspirina
Isoniazide
Metotrexate
Paracetamolo
Tetracicline**

Colestasi con epatite

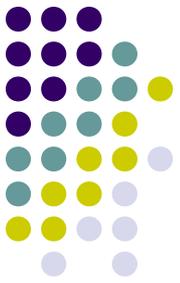
**ACE-inibitori, amoxicillina+ac. clavulanico,
azatioprina, carbamazepina, clorpromazina,
cotrimossazolo, eritromicina, FANS,
ketoconazolo, nifedipina, ranitidina, sali d'oro**

Epatite acuta

**ACE-inibitori, antidepressivi triciclici,
cotrimossazolo, fenitoina, isoniazide,
ketoconazolo, FANS, metildopa, nifedipina**

Epatite Epatite cronica attiva

**Amiodarone, antidepressivi triciclici, cimetidina, diclofenac, fenitoina, isoniazide,
metildopa, minociclina, nitrofurantoina, paracetamolo**



Colestasi senza epatite

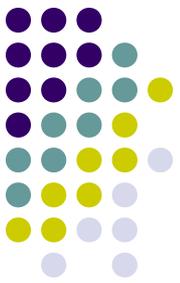
Azatioprina, antibatterici beta-lattamici, ciclosporina, contraccettivi orali, flucloxacillina, griseofulvina, nitrofurantoina, steroidi anabolizzanti, warfarin

Steatosi

Ac. valproico, amiodarone, nifedipina,

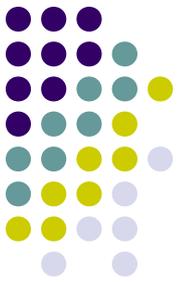
Tumori epatici

Contraccettivi orali, danazolo, steroidi anabolizzanti



*Fra le cause di ipertransaminasemia vanno menzionati altri farmaci come le **statine**, come pure alcuni sostanze usate illecitamente per doping o a scopo voluttuario (**steroidi anabolizzanti, cocaina, extasy, solventi e colle**).*

Erbe/Integratori

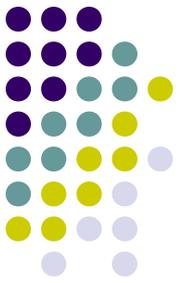


- Foglie di Chaparral (*Larrea tridentata*)
- Ephedra
- Genziana maggiore (*Gentiana lutea* L.)
- Germander o Camedriofemmina (*Teucrium fruticans*)
- Jin bu huan (*Lycopodium serratum*)
- Kava o Kava-kava (*Piper methysticum*)
- Scutellaria
- Senna (*Cassia angustifolia*)
- Cartilagine di squalo
- Vitamina A

Am Fam Physician. 2005 Mar 15;71(6):1105-1110



NASH E NAFLD





Negli USA, circa il 15% dei bambini e degli adolescenti sono obesi. L'aumento dell'obesità tra i giovani americani negli ultimi 20 anni è molto elevato



Prevalenza di bambini obesi al 95° percentile di BMI

1976 - 1980

5%

1988 - 1994

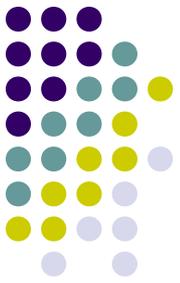
11%

1999 - 2000

15%

In Italia i risultati di un'indagine promossa dal Ministero della Salute indicano che all'età di 9 anni in città campione di Lombardia, Toscana, Emilia Romagna, Campania, Puglia e Calabria il 23,9% dei bambini è in soprappeso ed il 13,6% è obeso. Anche questa indagine conferma la più elevata prevalenza di obesità nelle regioni del sud (16% a Napoli) rispetto al nord (6.9% a Lodi).

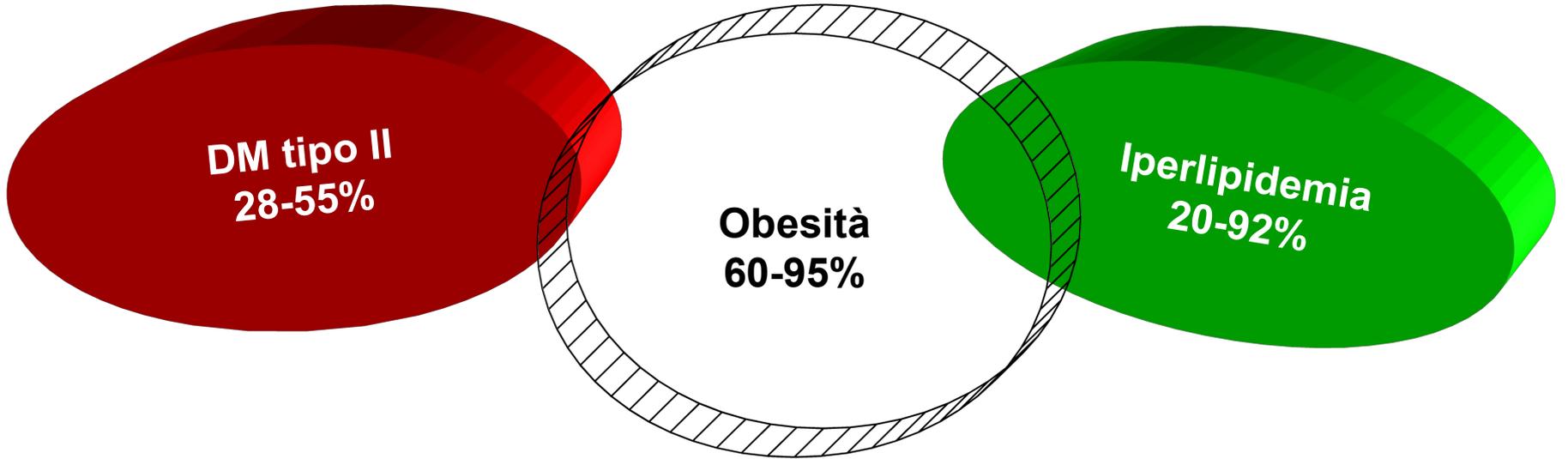
NAFLD

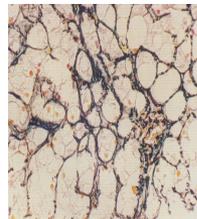
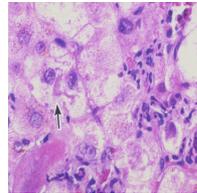
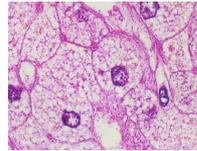
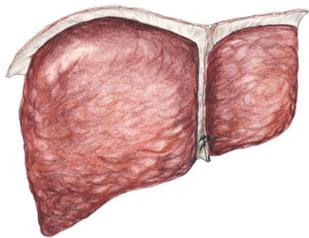
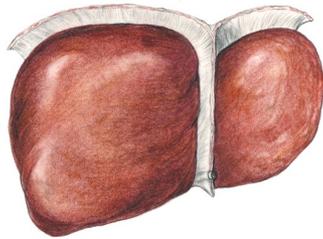
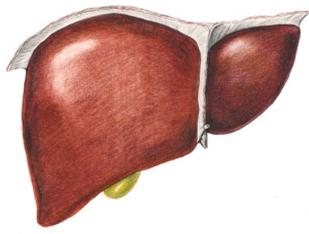


DM tipo II
28-55%

Obesità
60-95%

Iperlipidemia
20-92%





Obesità

50%

steatosi

33%

steatoepatite

50%

fibrosi

15%~30%

cirrosi

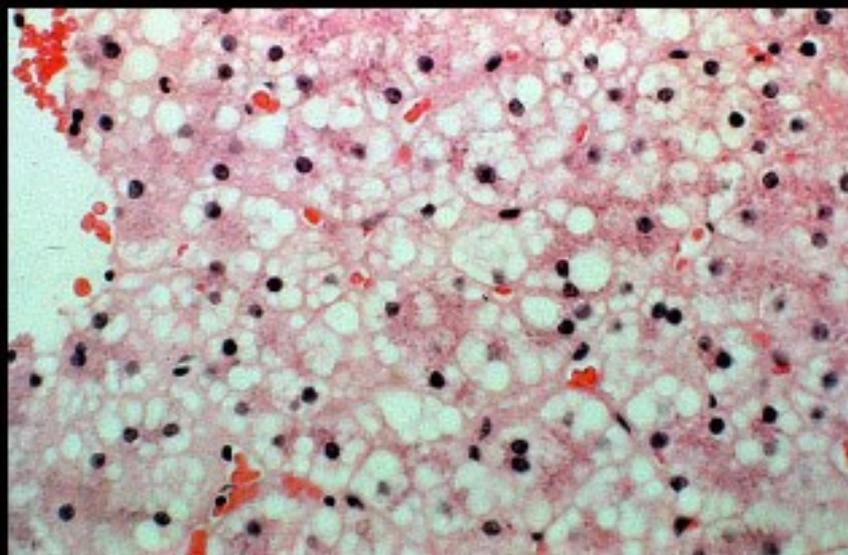
30%~40%

liver-related morbidity and mortality

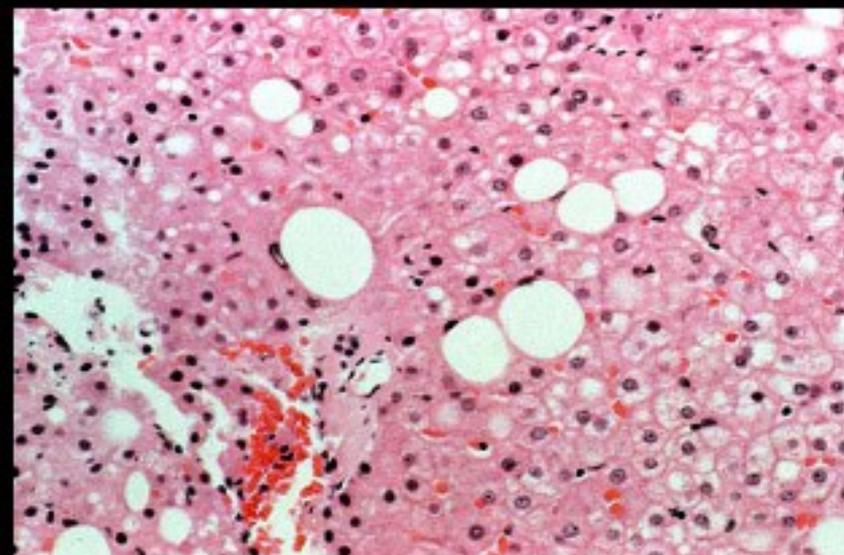
metabolic disorders

T2DM/IR

FATTY LIVER – *steatosis without inflammation*



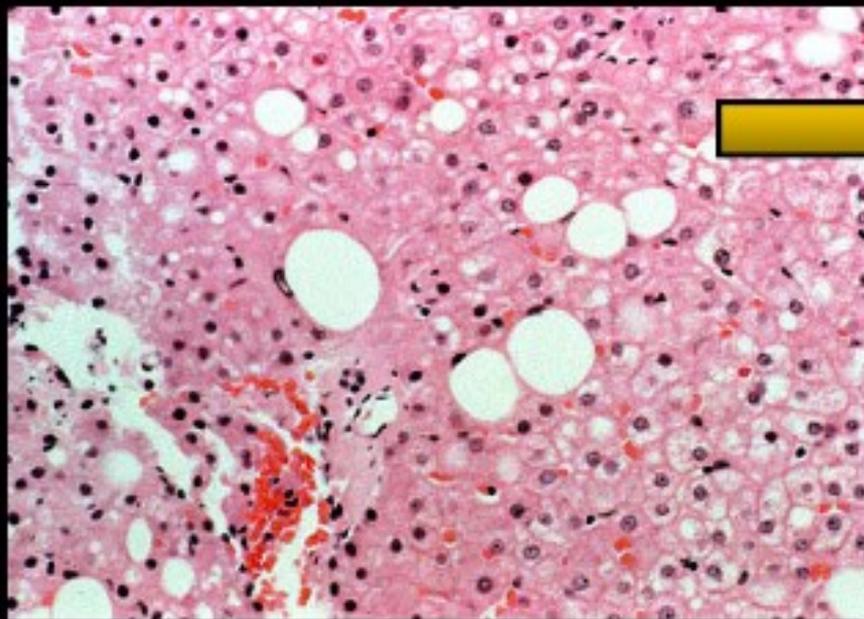
Microvesicular steatosis



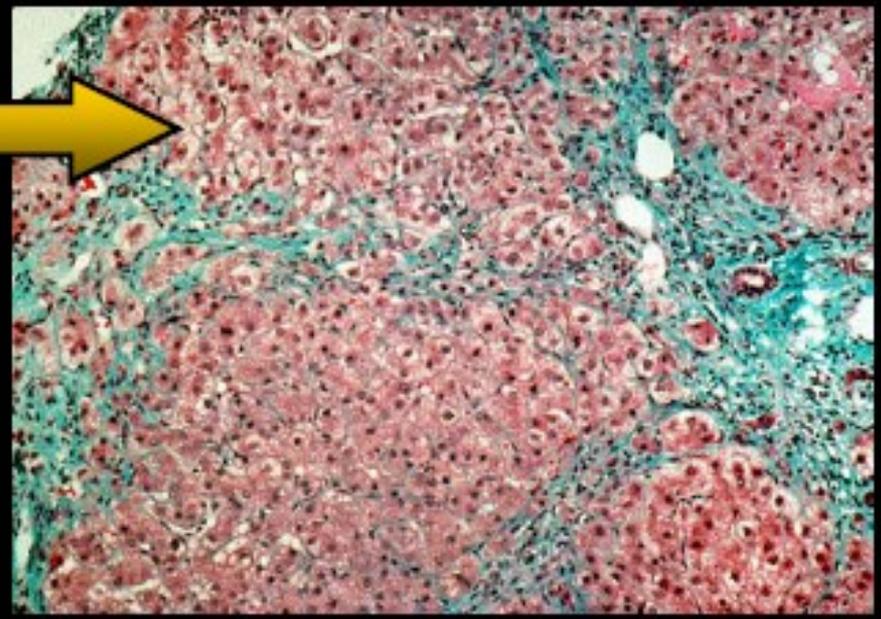
Macrovesicular steatosis

Dam-Larsen et al GUT 2004;53:750. Danish patients with steatosis but no inflammation. After average follow up of 20 years, only 3% developed significant fibrosis or cirrhosis (as compared to 23% with steatosis related to alcohol)

NO FIBROSIS = GOOD PROGNOSIS



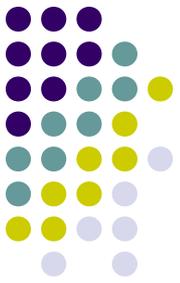
?



NATURAL HISTORY

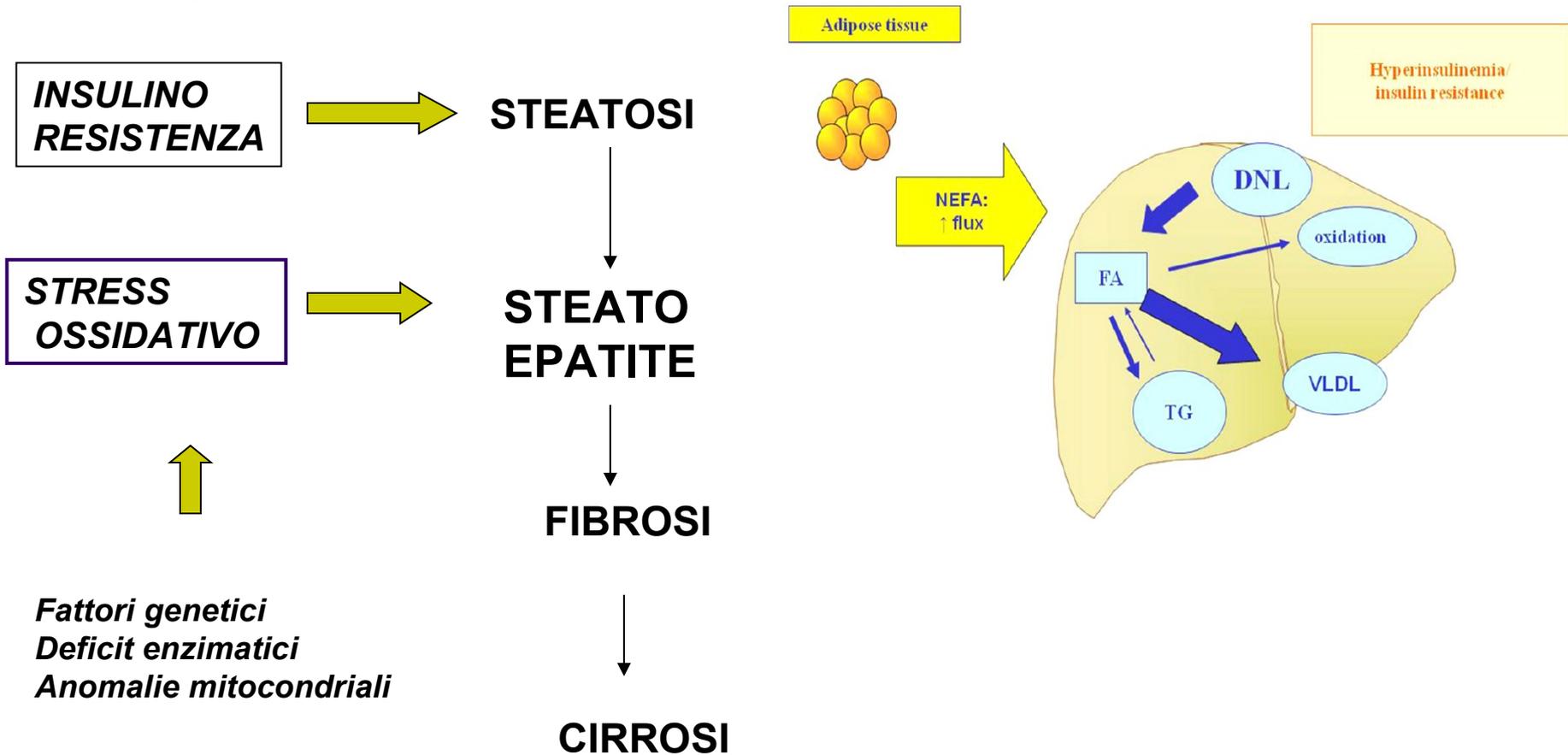
- Patients with simple fatty liver rarely progress, but...
- At the time of presentation, 30-40% of patients with NAFLD have advanced fibrosis and 10-15% have established cirrhosis
- Risk of cirrhosis approaches 20% at 20 years of follow up.

NASH - PATOGENESI



DAL FEGATO NORMALE AL FEGATO GRASSO

Doppio hit



Laurel.



TO MY GOOD FRIEND
& VOCAL SHADOW
"LARRY LAUREL HARDY"
GOOD LUCK LARRY -
CONTINUED SUCCESS!
AS EVER!
Stall 162

January 1932



Review Article

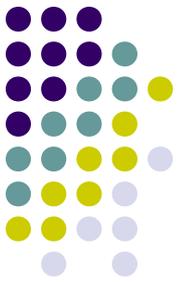
Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Giovanni Targher, M.D., Christopher P. Day, M.D., Ph.D., and Enzo Bonora, M.D., Ph.D.

N Engl J Med 2010; 363:1341-1350 [September 30, 2010](#)

NAFLD

FATTORE DI RISCHIO



CARDIOVASCOLARE

- **Sindrome metabolica**
- **Diabete tipo 2**
- **Dislipidemia aterogena**
- **Ipertensione**



- **Arteriosclerosi**

**Mortalità
cardiovascolare**

EPATICO

Steato-epatite



Fibrosi

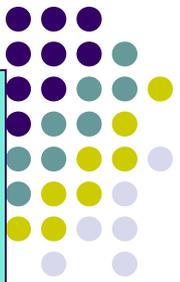


Cirrosi

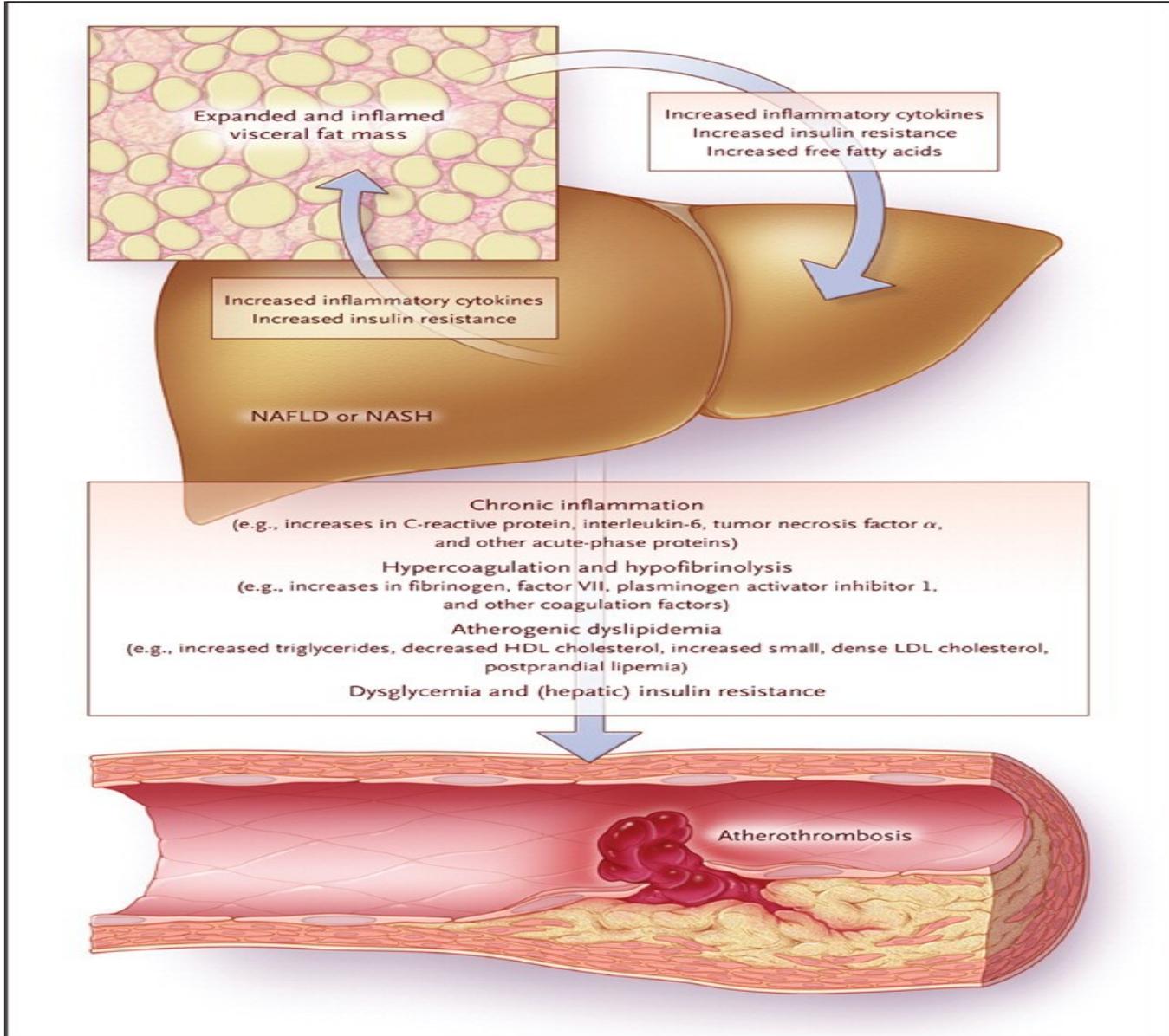


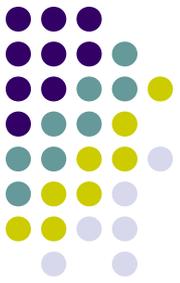
**Mortalità
epatica**

Definizione di **Sindrome Metabolica (S.M.)**, secondo **L'OMS**



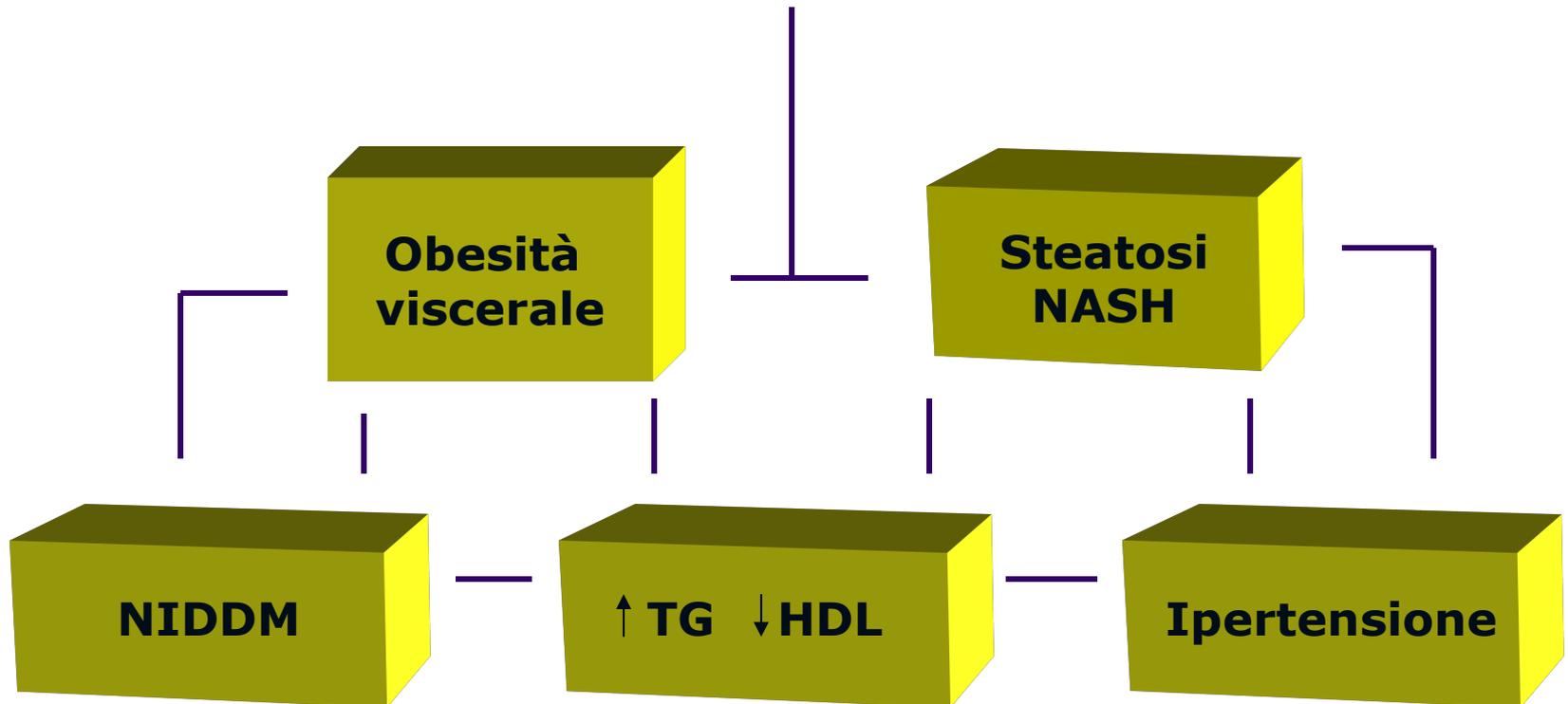
- **Alterata regolazione glucidica o diabete**
- **Insulinoresistenza**
- **Iperensione (> 140/89 mm Hg)**
- **Ipertrigliceridemia (150 mg/dl) e/o basso tasso di colesterolo HDL (< 35 mg/dl nei maschi e < 39 mg/dl nelle femmine)**
- **Obesità centrale (c > 102 cm nel maschio e > 88 cm nella femmina e /o BMI > 30)**
- **Microalbuminuria.**

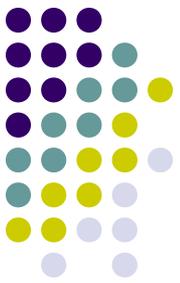




Sindrome Metabolica

“Sindrome dell’Insulino Resistenza”





Potenziali opzioni terapeutiche NAFLD

Agenti Insulino sensibilizzanti

- Troglitazone/Rosiglitazone
- Metformina

Antilipemizzanti

- Clofibrate, Gemfibrozil
- Statine, Ezetimibe

Potenziali trattamenti

- Antifibrotici
- Probiotici
- Silimarin, SAMe

Stabilizzatori di membrana

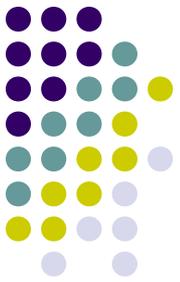
- UDCA
- Betaine (↑ SAMe)

Anti-ossidanti

- Vitamina E
- Lecitina
- Vitamina C
- *B*-Carotene
- Selenium
- Vitamina B Complex

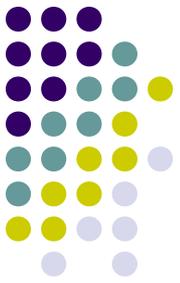
A Meta-Analysis of Randomized Trials for the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Giovanni Musso,¹ Roberto Gambino,² Maurizio Cassader,² and Gianfranco Pagano²



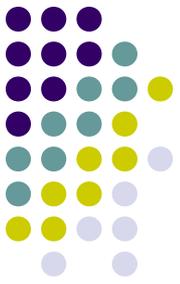
- Weight loss was safe and dose-dependently improved histology in NASH, but more than 50% of patients failed to achieve target weight loss.
- Thiazolidinediones improved steatosis and inflammation but yielded significant weight gain.
- Antioxidants yielded conflicting results and were heterogeneous with respect to type and dose of drug.
- Polyunsaturated fatty acid (PUFA) ameliorated biochemical and radiological markers of NAFLD.

NAFLD/NASH: attuali conoscenze



- **La NAFLD è una condizione molto comune con una prevalenza in continuo aumento.**
- **E' componente epatica della “sindrome metabolica”**
- **La maggioranza dei pazienti è asintomatica e non ha progressione di danno epatico (NAFLD)**
- **Con steatoepatite (NASH) evoluzione a cirrosi in almeno il 20% dei pazienti**
- **La NAFLD è una causa indipendente di aumento di mortalità.**
- **Non esiste alcuna terapia efficace per la NAFLD**

Paziente con ipertransaminasemia



- Con adiposità addominale
- Con dismetabolismo
- Con ipertensione
- Con iperinsulinismo
- Con steatosi ecografica

Agire sullo stile di vita

- *Controllo dell'introito calorico e della qualità del cibo*
- *attività fisica regolare (almeno 3 x/sett)*

Curare con farmaci adatti



Grazie per l'attenzione