

# Un Approccio Clinico Sostenibile alla Gestione delle Epatopatie nel Diabete Mellito

## Riassunto

È noto che il diabete è una patologia cronica che si associa a incremento della mortalità; tra le possibili cause di morte correlate al diabete, oltre alle note classiche complicanze macro e microvascolari, si riconosce anche l'epatopatia cronica. I pazienti diabetici presentano un maggior rischio di sviluppare patologie epatiche quali epatiti (soprattutto di tipo C), scompenso epatico ed epatocarcinoma, ma la patologia epatica maggiormente rappresentata nella popolazione diabetica è sicuramente la NAFLD (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*).

La NAFLD è la più comune causa di epatopatia cronica nei paesi occidentali e sta diventando un problema di salute pubblica emergente in considerazione dell'elevata prevalenza; si correla all'insulinoreistenza.

La prevalenza della NAFLD nel diabete tipo 2 si attesta sul 60-70% e può arrivare a valori più elevati in base al grado di obesità dei pazienti. Rispetto ai soggetti non diabetici, i diabetici tipo 2 non solo hanno una maggiore probabilità di manifestare la NAFLD, ma anche di avere le forme istologiche più severe quali NASH (*non-alcoholic steatohepatitis*) e cirrosi.

Date l'elevata prevalenza del diabete tipo 2 nella popolazione generale e l'elevata prevalenza della NAFLD nei diabetici, l'epatopatia non alcolica va sicuramente annoverata tra le complicanze "non classiche" del diabete e come tale riconosciuta e gestita.

Roberta Manti

SC Malattie Metaboliche e Diabetologia,  
ASL Torino 5, Torino

## Parole chiave

NAFLD (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*)

Diabete

Diagnosi

Terapia

## Perché è necessario valutare il quadro epatico nel paziente diabetico?

Il diabete è una patologia a prevalenza epidemica e l'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che nel 2030 rappresenterà la settima causa di morte; tra le possibili cause di morte correlate al diabete, oltre alle note classiche complicanze macro e microvascolari, si riconosce anche l'epatopatia cronica.

Già nella coorte di diabetici tipo 2 del *Verona Diabetes Study*<sup>1</sup> (n = 7148, seguiti per un follow-up medio di 5 anni) il rischio di morte per cause epatiche era risultato significativamente più elevato rispetto a quello della popolazione generale e più recentemente uno studio italiano condotto dal dott. G. Zoppini<sup>2</sup>, ha voluto indagare il rischio di morte per patologia epatica in diabetici noti della Regione Veneto, focalizzando l'attenzione sull'eziologia dell'epatopatia, desunta dai certificati di morte; lo studio ha confermato che i pazienti diabetici hanno una probabilità di morte per patologia epatica aumentata di circa 2,5 volte rispetto alla popolazione generale e che, dal punto di vista eziologico, la principale

Indirizzo per la corrispondenza

ROBERTA MANTI  
manti.roberta@asito5.piemonte.it

causa di epatopatia che porta alla morte in questi soggetti è la NAFLD (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*). Se è vero infatti che i pazienti diabetici presentano un rischio maggiore di molte epatopatie, dall'infezione da HCV all'insufficienza epatica, è sicuramente la NAFLD la patologia epatica più frequente in questi soggetti. La NAFLD è la più comune causa di epatopatia cronica nei paesi occidentali (30% della popolazione generale), si correla a obesità e insulino-resistenza e sta diventando un problema di salute pubblica emergente in considerazione dell'elevata prevalenza.

## La NAFLD nel paziente diabetico

Si definisce NAFLD un'entità clinica caratterizzata da un accumulo di grasso a livello epatico (steatosi) che si manifesta in assenza di cause secondarie di epatopatia cronica, in particolare eccessivo consumo giornaliero di alcolici<sup>3</sup>. Le alterazioni istopatologiche della NAFLD sono pressoché identiche a quelle indotte dall'abuso cronico di alcol e includono uno spettro che va dalla steatosi semplice, a steatoepatite (*non-alcoholic steatohepatitis*, NASH), fibrosi avanzata e cirrosi, che può ulteriormente progredire a epatocarcinoma.

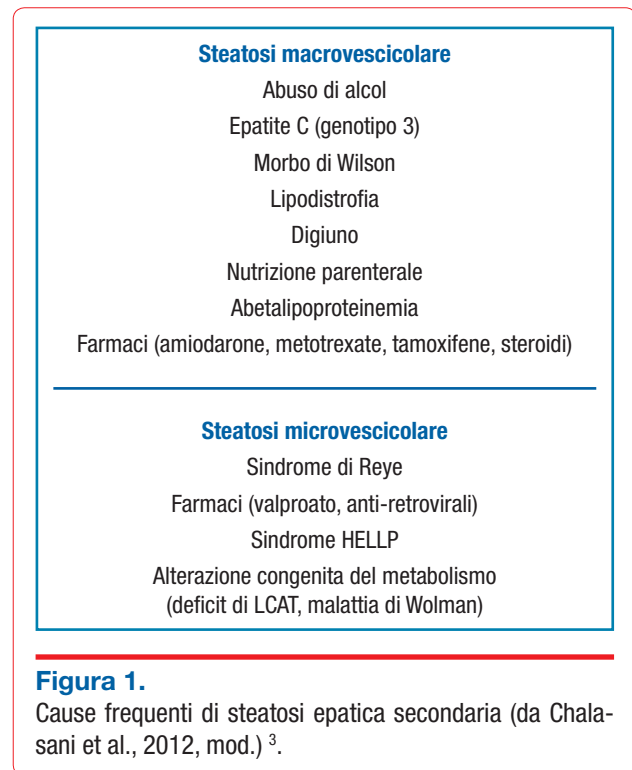
La prevalenza della NAFLD nel diabete tipo 2 si attesta sul 60-70% e può arrivare a valori più elevati in base al grado di obesità (90% degli obesi che si sottopongono a chirurgia bariatrica).

Rispetto ai soggetti non diabetici, i diabetici tipo 2 non solo hanno una maggiore probabilità di manifestare la NAFLD, ma anche di avere le forme istologiche più severe quali la NASH (fino al 20% in alcune casistiche) e la NASH a sua volta determina l'evoluzione in cirrosi in una percentuale variabile dal 15 al 25% a seconda delle casistiche. Inoltre la NAFLD nei soggetti diabetici si associa ad aumentato rischio cardiovascolare e aumentato rischio di insufficienza renale<sup>4</sup>.

È chiaro dunque che, date l'elevata prevalenza del diabete tipo 2 nella popolazione generale e l'elevata prevalenza della NAFLD nei diabetici, l'epatopatia non alcolica va sicuramente annoverata tra le complicanze "non classiche" del diabete e come tale riconosciuta e gestita (Fig. 1).

## Diagnosi di NAFLD

Secondo le recenti linee guida della AASLD<sup>3</sup> (*American Association for the Study of Liver Disease*) per porre diagnosi di NAFLD è necessario: (a) che vi sia evidenza di un quadro di steatosi epatica (tramite tecniche di imaging o istologia); (b) che sia escluso un eccessivo consumo di alcol (> 30 g/die nell'uomo e 20 g/die nella donna); (c) che siano escluse altre cause che possano determinare steatosi secondaria (quali infezione da virus C, utilizzo di alcuni farmaci come cortisonici/metotrexate/amiodarone/tamoxifene); (d) che sia esclusa la presenza di pos-



**Figura 1.**

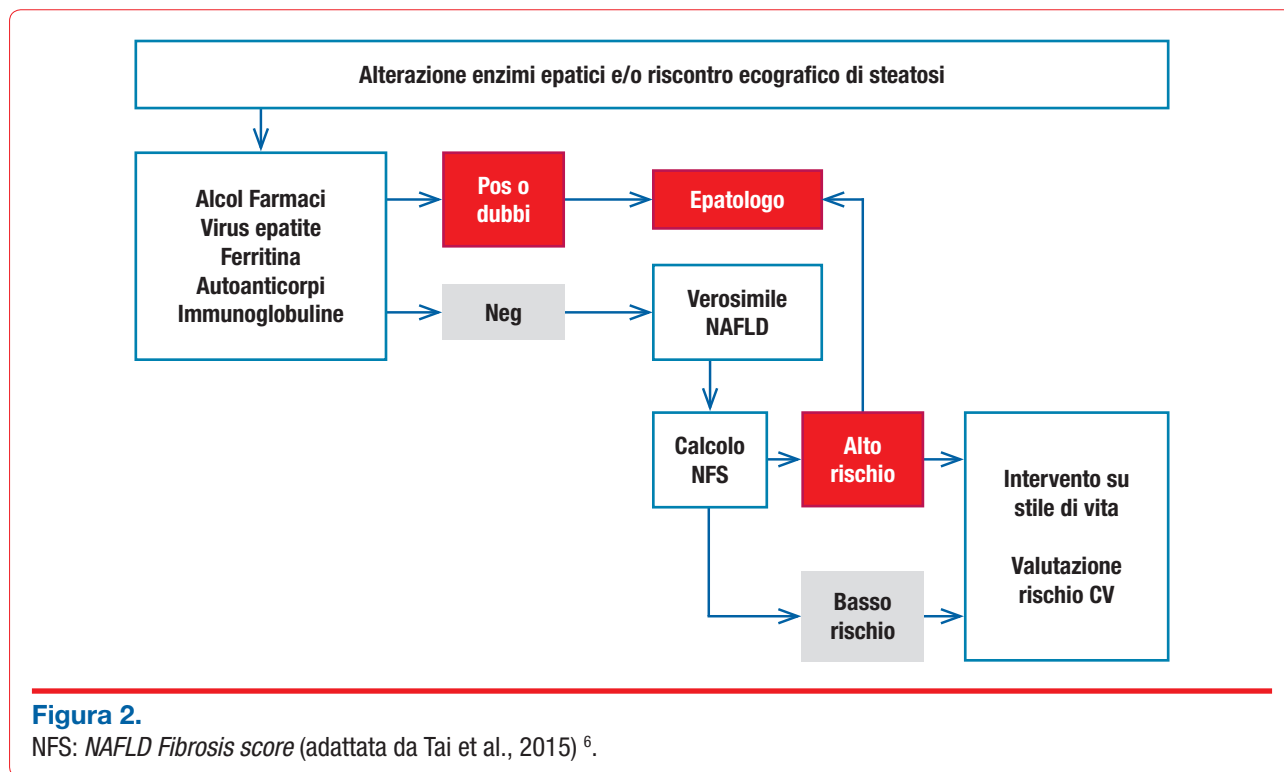
Cause frequenti di steatosi epatica secondaria (da Chalasani et al., 2012, mod.)<sup>3</sup>.

sibili coesistenti cause di epatopatia cronica (come emocromatosi o epatopatia autoimmune).

Per quanto riguarda gli enzimi epatici, la NAFLD si può associare a incremento lieve-moderato di AST e ALT (con tipico rapporto AST/ALT < 1), anche se valori normali di transaminasi si possono riscontrare in percentuali elevate di pazienti e non escludono la presenza di forme di fibrosi avanzata<sup>5</sup>.

La biopsia epatica rimane oggi l'esame "gold standard" per definire completamente la severità della malattia e la sua potenziale progressione, permettendo di valutare il grado di necroinfiammazione e la fibrosi. L'esecuzione della biopsia sotto guida ecografica la rende relativamente sicura, tuttavia, vista la prevalenza di tale condizione clinica, l'elevato numero di pazienti candidabili rende indispensabile una selezione in base a criteri clinici e diagnostici non invasivi.

Nei pazienti diabetici che presentino movimento degli enzimi epatici e/o quadro ecografico di steatosi epatica sarà dunque necessario eseguire innanzitutto una corretta anamnesi relativamente all'introito di alcol (da parte del paziente o dai familiari) e ai farmaci assunti, valutazione dei markers epatici (in particolare HCV) e dosaggio della ferritinemia; il dosaggio degli autoanticorpi (ANA, ASMA) dovrebbe essere riservato ai casi di enzimi epatici molto elevati e altre manifestazioni di patologia AI. Qualora lo screening per cause secondarie di ste-



atosi o altra epatopatia cronica risultati negativo e si ponga pertanto diagnosi di NAFLD, sarà necessario la valutazione della probabilità di evoluzione verso forme avanzate e ciò avviene tramite un punteggio assegnato in base a alcune variabili clinico/laboratoristiche; uno dei punteggi più usati è il *NAFLD Fibrosis score* (NFS), raccomandato anche dalle linee guida AA-SLD, che sulla base di un punteggio calcolato su sei variabili (età, BMI, iperglicemia, conta piastrinica, albumina e rapporto AST/ALT) individua 3 classi di rischio (basso/medio o alto) per fibrosi avanzata e consente da una parte di contenere il numero di pazienti da avviare a biopsia epatica e dall'altra di individuare i pazienti che otterranno maggiori benefici da un approccio terapeutico personalizzato che tenga conto anche del quadro epatico <sup>6</sup> (Fig. 2).

## Cenni di terapia

Nonostante la NAFLD stia raggiungendo proporzioni endemiche, non esistono al momento farmaci con indicazione specifica per tale condizione clinica; pertanto la terapia della NAFLD rimane una sfida per la comunità scientifica, anche perché deve necessariamente riguardare due fronti: “la cura del fegato” e “la cura del paziente” <sup>7</sup>.

L'elemento cardine del trattamento della NAFLD è rappresentato dalla perdita di peso ottenuta con dieta e attività fisica, che

può comportare un miglioramento dell'accumulo di grasso intraepatico anche se l'effetto sull'infiammazione o la fibrosi non sono al momento del tutto chiariti. Pur non esistendo al momento delle raccomandazioni specifiche per il tipo di dieta da seguire in questi pazienti, alcuni studi hanno evidenziato l'importanza di una modifica “qualitativa” più che “quantitativa” del tipo di alimentazione per ottenere il calo ponderale; in particolare maggiori vantaggi si otterrebbero con una dieta a moderato contenuto di carboidrati (40-45% delle calorie totali), con incrementato introito di MUFA e n3-PUFAs, cibi integrali e fibre e con esclusione di fruttosio (alti livelli di fruttosio introdotti con la dieta sono stati infatti messi in relazione all'insorgenza di NAFLD attraverso diversi meccanismi, tra cui la traslocazione di batteri dall'intestino al fegato) <sup>8</sup>.

Tra i farmaci utilizzati per il trattamento dell'obesità avrebbero un vantaggio in caso di NAFLD gli antagonisti del recettore CB1 degli endocannabinoidi (espresso nell'epatocita e coinvolto nell'accumulo di grasso e nella fibrogenesi), gravati peraltro da possibili significativi effetti collaterali dovuti all'accumulo a livello cerebrale (depressione/disturbi psichiatrici). Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, gli agenti insulino-sensibilizzanti (metformina e glitazoni) sono i farmaci maggiormente testati per il trattamento di NAFLD/NASH e mentre la metformina, sulla base dei dati di letteratura, non è raccomandata come trattamento, il pioglitazone risul-

ta essere il farmaco più comunemente utilizzato e indicato anche nelle linee guida AASLD<sup>9</sup>. Anche i nuovi farmaci ad azione sull'asse delle incretine presentano un razionale di utilizzo nella NAFLD; gli inibitori della DPP-4 sarebbero in grado di ridurre il contenuto epatico di TG e l'espressione di geni coinvolti nella lipogenesi e nella gluconeogenesi, come dimostrato su modelli animali, mentre gli analoghi del GLP-1 migliorerebbero il quadro epatico sia indirettamente (miglioramento del compenso glicemico/calorico/ponderale/miglioramento della sensibilità insulinica) sia direttamente (ossidazione degli acidi grassi/inibizione del *Fibroblast Growth Factor 21* a livello epatico).

Molto interessanti in questo senso sono i risultati di uno studio presentato al Congresso europeo di Epatologia nel 2015, riguardo all'utilizzo di liraglutide nella NASH (studio LEAN)<sup>10</sup>; si tratta di uno studio condotto su pazienti in sovrappeso e NASH diagnosticata tramite biopsia epatica trattati per 48 settimane con liraglutide o placebo, in cui il 39% dei soggetti trattati con liraglutide ha mostrato una risoluzione della NASH (evidenziata con seconda biopsia epatica) versus il 9% del gruppo di controllo.

In modelli animali anche i glicosurici hanno dimostrato un miglioramento del contenuto epatico di grasso.

Tra gli altri agenti in grado di migliorare il quadro epatico nella NAFLD vengono proposti anche gli antiossidanti (come la vitamina E), alcuni antiipertensivi (in particolare il valsartan che in alcuni modelli animali ha dimostrato ridurre la steatosi e la fibrosi epatica), i probiotici, gli anticorpi monoclonali anti-TNFalfa e la pentossifillina (recentemente testata in un RCT, ove ha dimostrato di migliorare il quadro istologico della NASH, verosimilmente per il suo effetto nel ridurre lo stress ossidativo).

Particolarmente importante risulta l'utilizzo delle statine, infatti questi soggetti presentano un aumentato rischio cardiovascolare e la coronaropatia ne rappresenta una delle più frequenti cause di morte. Le statine stanno diventando una delle

classi di farmaci più prescritte nel mondo e il loro utilizzo ha dimostrato di ridurre significativamente gli eventi cardiovascolari in numerosi trial clinici randomizzati e controllati di intervento, tuttavia esse sono spesso sottoutilizzate nei pazienti con steatosi epatica non alcolica e molti medici sono preoccupati nel prescriverle a pazienti con elevazione persistente degli enzimi epatici o con segni di malattia epatica attiva. In una recente review pubblicata dal dott. D. Pastori (Sapienza Università di Roma)<sup>11</sup>, sono stati analizzati i dati della letteratura internazionale per riassumere le evidenze disponibili in merito all'utilizzo delle statine in pazienti con NAFLD. Una moltitudine di dati ottenuti da RCTs su coorti numerose ha dimostrato chiaramente che le statine a dosaggi da basso a moderato sono sicure e presentano una tossicità epatica molto bassa, per cui il loro utilizzo nella dislipidemia associata a NAFLD è raccomandata in ragione dell'elevato rischio cardiovascolare; rimane invece ancora motivo di dibattito l'utilizzo della statina come trattamento della NAFLD; alcuni dati suggeriscono che possa migliorare i livelli degli enzimi epatici ma non ci sono ancora dati convincenti relativamente al quadro istologico e all'evoluzione fibrotica del danno epatico in corso di terapia.

Recentemente nuovi campi di ricerca si sono aperti per individuare possibili farmaci emergenti per la cura della NAFLD come gli inibitori delle caspasi (proteasi coinvolte nell'apoptosi cellulare che rappresenta un trigger per l'attivazione delle cellule stellate epatiche e la fibrosi), gli agonisti dei recettori PPR alfa e delta (recettori nucleari coinvolti nell'omeostasi lipidica e glicidica oltre che nella risposta infiammatoria e fibrotica a livello epatico), gli antagonisti del recettore CB1 dei endocannabinoidi selettivi a livello periferico e gli analoghi degli ormoni tiroidei. Tutti agenti interessanti e promettenti, ma per i quali sono necessari ulteriori studi che confermino la loro reale utilità nel trattamento della NAFLD (Tab. I).

**Tabella I.** Livello di evidenza disponibile e grado di raccomandazione per il trattamento della NAFLD (da Eslami et al., 2009, mod.)<sup>12</sup>.

Intervento	Outcome	Livello Evidenza	Grado Raccomandazione
Calo ponderale - Esercizio fisico	Istologia-biochimica	1	A
Vitamina E	Biochimica	2	B
Metformina (in diabetici)	Biochimica	2	B
Pioglitazone	Istologia-biochimica	1	A
Probucolo	Biochimica	2	B
Acido ursodesossicolico	Biochimica	2	B
Statine	Imaging-biochimica	1	A
Inibitori recettori angiotensina II	Istologia-biochimica	3	C
Orlistat	Istologia-biochimica	2	B

## Bibliografia

- <sup>1</sup> De Marco R, Locatelli F, Zoppini G et al. *Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study.* Diabetes Care 1999;22:756-61.
- <sup>2</sup> Zoppini G, Fedeli U, Gennaro N, et al. *Mortality from chronic liver diseases in diabetes.* Am J Gastroenterol 2014;109:1020-5.
- <sup>3</sup> Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. *The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association.* Hepatology 2012;55:2005-23.
- <sup>4</sup> Leite NC, Villela\_Nogueira CA, Cardoso CR, et al. *Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: from physiopathological interplay to diagnosis and treatment.* World J Gastroenterol 2014;20:8377-92.
- <sup>5</sup> Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, et al. *Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes.* Hepatology 2008;48:792-8.
- <sup>6</sup> Tai FW, Syn WK, Alazawi W. *Practical approach to non-alcoholic fatty liver disease in patients with diabetes.* Diabet Med 2015;32:1121-33.
- <sup>7</sup> Federico A, Zulli C, De Sio I, et al. *Focus on emerging drugs for the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease.* World J Gastroenterol 2014;20:16841-57.
- <sup>8</sup> Conlon BA, Beasley JM, Aebersold K, et al. *Nutritional management of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).* Nutrients 2013;5:4093-114.
- <sup>9</sup> Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. *A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis.* N Engl J Med 2006;355:2297-307.
- <sup>10</sup> Armostrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. *Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multi-centre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study.* Lancet 2015. pii: S0140-6736(15)00803-X.
- <sup>11</sup> Pastori D, Polimeni L, Baratta F, et al. *The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease.* Dig Liver Dis 2015;47:4-11.
- <sup>12</sup> Eslami L, Merat S, Nasser-Moghaddam S. *Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): a systematic review.* Middle East Journal of Digestive Diseases 2009;1(2) September ([http://www.sid.ir/en/VEWSSID/J\\_pdf/134320090207.pdf](http://www.sid.ir/en/VEWSSID/J_pdf/134320090207.pdf)).

## Sitografia

- <http://www.nature.com/ajg/journal/v109/n7/full/ajg2014132a.html>
- <http://gi.org/guideline/the-diagnosis-and-management-of-non-alcoholic-fatty-liver-disease-practice-guideline-by-the-american-association-for-the-study-of-liver-diseases-american-college-of-gastroenterology-and-the-america/>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4258554/>

## SEZIONE DI AUTO VALUTAZIONE



### Per la definizione di NAFLD è necessario:

- disporre unicamente del dosaggio di AST/ALT/GGT
- disporre di un esame (imaging o istologia) che evidenzi un quadro di steatosi epatica
- disporre di un esame (imaging o istologia) che evidenzi un quadro di steatosi epatica ed escludere forme secondarie di steatosi

### Quali delle seguenti affermazioni non è vera:

- i pazienti diabetici con NAFLD hanno un maggior rischio di evoluzione in NASH rispetto ai pazienti non diabetici
- la NASH ha tendenzialmente un'evoluzione benigna
- nei pazienti diabetici la NAFLD non evolve mai a NASH

### Il calo ponderale nei pazienti con NAFLD:

- non è mai in grado di modificare il quadro di necro-infiammazione della NASH
- generalmente è in grado di ridurre la steatosi epatica
- non ha alcun effetto sulla steatosi epatica

### Quale tra i seguenti ipoglicemizzanti orali ha più evidenze di efficacia nella cura del paziente diabetico con steatosi:

- acarbose
- linagliptin
- pioglitazione

Verifica subito le risposte on line [www.diabete-rivistamedia.it](http://www.diabete-rivistamedia.it)



PACINI  
EDITORE  
MEDICINA