

NEWS TEMATICHE



a cura di R. Manti

Rischio di epatocarcinoma in pazienti affetti da epatite cronica HBV correlata e nuova diagnosi di diabete: risultati di uno studio di coorte a livello nazionale

A cura di Roberta Manti

8 giugno 2015 (Congresso Medico) – È noto che il diabete aumenta il rischio di epatocarcinoma (HCC) in pazienti con epatopatia cronica HBV correlata, ma la relazione temporale tra epatite B e diabete rispetto allo sviluppo dell'HCC non è chiara. Al fine di chiarire tale correlazione, un gruppo di ricercatori di Taiwan, ha recentemente condotto uno studio di coorte a livello nazionale utilizzando un Database assicurativo con dati relativi a oltre il 99% della popolazione e riguardanti notizie cliniche, visite ambulatoriali, ricoveri, prescrizione di farmaci.

È stato selezionato in modo casuale un campione di un milione di partecipanti; all'interno di tale campione sono stati individuati 14523 soggetti affetti da epatopatia cronica HBV correlata diagnosticata negli anni 1997-2009. Sono stati considerati pazienti con "nuova insorgenza di diabete" i soggetti che ricevevano la diagnosi di diabete nel periodo 1999-2009 (ma non 1997-1998). La coorte di pazienti con epatite B e nuova insorgenza di diabete (n: 2099) è stata confrontata con la coorte di pazienti con epatite ma senza diabete (n: 2080); le due coorti sono state seguite sino allo sviluppo dell'HCC, al ritiro dell'assicurazione o entro dicembre 2009.

Dopo aggiustamento per altre cause di mortalità, i pazienti con diabete presentavano un'aumentata incidenza cumulativa di HCC (R.R. 1.628; IC95% 1.114-2.378) rispetto ai non diabetici. Anche dopo aggiustamento per alcuni fattori quali età, sesso, dislipidemia, terapia per l'epatite B, terapia con statine, presenza di cirrosi, indice di co-morbilità e obesità, il diabete rimaneva un predittore indipendente di rischio per HCC (H.R. 1.798; IC 1.194-2.707; $p = 0.005$).

I risultati di questo studio suggeriscono che il diabete accelera lo sviluppo di HCC in pazienti affetti da

epatopatia HBV; gli autori ipotizzano che tra le possibili cause dell'aumentato rischio di HCC indotto dal diabete siano da annoverare la steatosi epatica (presente nel 60-70% dei pazienti diabetici) e l'insulino-resistenza che sarebbero associati alla stimolazione dell'insuline-like growth factor¹, ad una riduzione dell'adiponectina e soprattutto all'induzione di un patter citochinico pro-infiammatorio a livello dell'epatocita.

Risulta dunque necessario adoperarsi con ogni sforzo in ambito clinico per prevenire l'insorgenza di diabete in pazienti affetti da epatopatia HBV correlata e programmare con attenzione la cura e il follow up di pazienti con epatopatia a cui venga diagnosticato il diabete, per prevenire/diagnosticare tempestivamente l'HCC.

Aliment Pharmacol Ther 6, 2015. doi: 10.1111/apt.13191

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.13191/abstract;jsessionid=62F8DE4D5BCB587D9B85A650B3A9247A.f03t03>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25846548>

Efficacia e sicurezza delle statine nella NAFLD (Non-Alcoholic fatty liver disease)

A cura di Roberta Manti

9 febbraio 2015 (Congresso Medico) – 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'insulinoresistenza ed è associata frequentemente a obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia e diabete tipo 2. I pazienti affetti da NAFLD presentano un aumentato rischio cardiovascolare e la coronaropatia risulta una delle più frequenti cause di morte in questi soggetti. Le statine stanno diventando una delle classi di farmaci più prescritte nel mondo ed il loro utilizzo ha dimostrato 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 prescriberle a pazienti con elevazione persistente degli enzimi epatici o con segni di malattia epatica attiva.

In una recente review pubblicata dal **Dott. D. Pastori** (Università Sapienza, Roma) e coll. sulla rivista *Digestive and Liver Disease* (1), 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. Ulteriori RCTs di adeguata numerosità del campione e durata sono necessari per definire l'efficacia della terapia con statina come trattamento della NAFLD.

Dig Liver Dis 47(1):4-11, 2015. doi: 10.1016/j.dld.2014.07.170. Epub 2014 Sep 16.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1590865814005970>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25224698>

Focus sul trattamento del paziente affetto da NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease)

A cura di **Roberta Manti**

13 marzo 2015 (Congresso Medico) – La NAFLD è diventata la più comune patologia epatica nei paesi occidentali e risulta in netto incremento negli ultimi anni anche nei paesi in via di sviluppo; è strettamente correlata con insulino-resistenza ed obesità ed è frequentemente presente nei pazienti affetti da diabete che hanno anche maggiore probabilità di presentare forme più gravi quali NASH (Non-Alcoholic SteatoHepatitis) e cirrosi. Nonostante la NAFLD stia raggiungendo proporzioni endemiche, la terapia di questa condizione clinica rimane una sfida per la comunità scientifica anche perché deve necessariamente riguardare due fronti: “la cura del fegato” e “la cura del paziente”.

Al fine di focalizzare l'attenzione sulle possibili strategie terapeutiche in questo campo, il **Dott. A. Federico** e coll. (Università Federico II, Napoli) ha recentemente condotto una revisione della letteratura a riguardo, pubblicata sulla rivista *World Journal of Gastroenterology*.

L'elemento cardine del trattamento della NAFLD è rappresentato dalla perdita di peso ottenuta con die-

ta ed 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; 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).

Un'ampia sezione del lavoro è dedicata ai farmaci antidiabetici. 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 specifico, il pioglitazone risulta essere il farmaco più comunemente utilizzato ed indicato anche nelle linee guida AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases). Anche i nuovi farmaci ad azione sull'asse delle incretine presentano un razionale di utilizzo nella NAFLD; 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), mentre 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. Sempre 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 gli autori ricordano anche gli antiossidanti (come la Vitamina E), le statine (sicure e da utilizzare soprattutto in caso di dislipidemia, visto l'elevato rischio cardiovascolare a cui sono esposti i pazienti con steatosi epatica), 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).

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.

World J Gastroenterol 7;20(45):16841-57, 2014. doi: 10.3748/wjg.v20.i45.1684

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4258554/pdf/WJG-20-16841.pdf>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25492998>

Utilizzo di Liraglutide 3 mg nella gestione del peso corporeo: risultati di un trial randomizzato

A cura di Enrico Pergolizzi

2 ottobre 2015 (Congresso Medico) - Il deciso aumento del tasso di obesità, con gravi conseguenze per la salute, spiega in gran parte la recente triplicazione della prevalenza del diabete di tipo 2 (DM2). È stato dimostrato che un calo ponderale dal 5 al 10% riduce le complicanze legate all'obesità e migliora la qualità della vita; tuttavia, è molto difficile raggiungere e mantenere la perdita di peso necessaria, con il solo intervento sullo stile di vita. La liraglutide, un analogo del GLP1 che ha il 97% di omologia con il GLP1 umano, al momento è stata approvata come farmaco per il trattamento del DM2 a dosi fino a 1,8 mg una volta al giorno. La perdita di peso con liraglutide è dose-dipendente, fino a 3,0 mg una volta al giorno, ed è una conseguenza della riduzione dell'appetito e dell'introito energetico oltre che dell'aumento della spesa energetica. Per tale motivo **Xavier Pi-Sunyer** e coll. (SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group) hanno portato a termine un trial randomizzato, controllato in doppio-cieco, della durata di 56 settimane, finalizzato a valutare l'efficacia e la sicurezza di 3,0 mg di liraglutide, iniettata per via sottocutanea una volta al giorno, in aggiunta ad una dieta ipocalorica e ad una intensificazione dell'attività fisica, per la gestione del peso in soggetti adulti in sovrappeso o obesi, non affetti da diabete. I risultati dello studio sono stati recentemente pubblicati sulla prestigiosa rivista *New England Journal of Medicine*.

Sono stati coinvolti 3731 pazienti con un indice di

massa corporea (BMI) minimo di 30 (obesi) o 27 (sovrappeso) in trattamento o meno per dislipidemia o ipertensione. I pazienti sono stati randomizzati, con un rapporto 2:1, per la somministrazione sottocutanea una volta al giorno di liraglutide alla dose di 3,0 mg (2.487 pazienti) o placebo (1244 pazienti); entrambi i gruppi hanno ricevuto indicazioni sulla modifica dello stile di vita. Gli endpoint co-primari erano la variazione del peso corporeo e le proporzioni di pazienti che perdevano almeno il 5% e più del 10% del loro peso corporeo iniziale.

Al basale, l'età media (\pm DS) dei pazienti era di 45,1 \pm 12,0 anni, il peso medio era 106,2 \pm 21,4 kg e il BMI medio era 38,3 \pm 6,4; il 78,5% dei pazienti era di sesso femminile e il 61,2% aveva una condizione di pre-diabete. Al termine delle 56 settimane, il gruppo di pazienti in trattamento con liraglutide aveva perso una media di 8,4 \pm 7,3 kg di peso corporeo, mentre quello in trattamento con placebo aveva perso una media di 2,8 \pm 6,5 kg (con una differenza di -5,6 kg; IC95% da -6.0 a -5.1; $p < 0.001$). Un totale di 63,2% dei pazienti nel gruppo con liraglutide rispetto al 27,1% nel gruppo con placebo ha perso almeno il 5% del peso corporeo ($p < 0,001$), e il 33,1% e il 10,6%, rispettivamente, ha perso più del 10% del peso iniziale ($p < 0.001$). Inoltre, come era lecito attendersi, si è evidenziata una maggiore riduzione dell'emoglobina glicata, della glicemia e dell'insulinemia a digiuno, oltre che un miglioramento dei parametri rilevati dopo OGTT, soprattutto nei pazienti con condizione di pre-diabete. Infine, i pazienti in trattamento con liraglutide alla fine delle 56 settimane avevano una prevalenza decisamente più bassa di prediabete rispetto al gruppo placebo. Gli eventi avversi più frequentemente riportati dai pazienti in trattamento con liraglutide sono stati di entità lieve-moderata, quali nausea e diarrea. Eventi gravi si sono verificati nel 6,2% dei pazienti nel gruppo liraglutide e nel 5,0% dei pazienti nel gruppo placebo (i più frequenti, colelitiasi e colecistiti, pancreatiti); tre pazienti sono morti, 1 nel gruppo liraglutide (morte per complicanze da cardiopatia ipertensiva) e 2 nel gruppo placebo (uno per fibrosi polmonare e l'altro per arresto cardiorespiratorio).

In conclusione, la somministrazione liraglutide 3 mg, in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico, è associata ad una riduzione significativa del peso corporeo ed al miglioramento dei parametri di controllo metabolico.

N Engl J Med 373:11-22, 2015 DOI: 10.1056/NEJMoa1411892.

<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1411892>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26132939>

Sospensione del trattamento insulinico e remissione del diabete dopo intervento di chirurgia bariatrica

A cura di Enrico Pergolizzi

20 luglio 2015 (Congresso Medico) - L'obesità e il diabete di tipo 2 (DM2) hanno raggiunto proporzioni epidemiche, diventando un grave problema di salute negli Stati Uniti e in tutto il mondo. L'International Diabetes Federation (IDF) ha riportato che nel 2011 vi erano 366 milioni di persone affette da diabete e stima che entro il 2030 saranno interessate 552 milioni di persone. Diversi interventi hanno dimostrato di poter controllare o migliorare il DM2 ma la chirurgia bariatrica è uno dei pochi interventi che ha dimostrato di poter portare una remissione del DM2 e anche di poter prevenire lo sviluppo del DM2 in pazienti obesi. Di conseguenza, diverse società scientifiche, tra cui l'American Diabetes Association (ADA) e l'IDF, hanno inserito nelle linee guida per il trattamento del diabete gli interventi chirurgici come il Bypass Gastrico Roux-en-Y (RYGB) e il Bendaggio Gastrico Regolabile per via Laparoscopica (LAGB). Peraltro i dati di miglioramento dell'omeostasi glicidica dopo chirurgia bariatrica derivano da studi che hanno incluso principalmente pazienti in terapia con ipoglicemizzanti orali mentre le conoscenze attuali nei pazienti trattati con insulina sono meno consolidate. Al fine di chiarire l'effetto della chirurgia bariatrica rispetto al trattamento insulinico, **Ali Ardestani** e coll. (USA), hanno revisionato il Bariatric Outcomes Longitudinal Database (BOLD), una banca dati nazionale di oltre 100000 pazienti obesi provenienti da più di 100 centri di chirurgia bariatrica, per identificare e analizzare un'ampia coorte di pazienti insulinotrattati che erano stati sottoposti a intervento. In particolare, il loro obiettivo è stato quello di esaminare il ruolo della procedura chirurgica (RYGB vs

LAGB) rispetto alla perdita di peso e alla sospensione della terapia insulinica nei pazienti con DM2.

Dei 113638 pazienti del BOLD, il 10% era affetto da DM2 e insulinotrattato. L'analisi è stata limitata quindi a 5225 pazienti diabetici insulinotrattati che avessero almeno 1 anno di follow-up postoperatorio. Sono stati utilizzati modelli di regressione per identificare i fattori predittivi per la sospensione della terapia insulinica. Per controllare le differenze di perdita di peso tra RYGB e LAGB, è stata effettuata anche un'analisi case-matched.

Il 62% dei pazienti sottoposti a RYGB (in totale 3318) non seguivano più terapia insulinica a 12 mesi dall'intervento rispetto al solo 34% dei pazienti sottoposti a LAGB (in totale 1907) ($p < 0,001$). dall'analisi di regressione emergeva che RYGB era strettamente correlato con la cessazione della terapia insulinica sia a 1 che a 12 mesi dopo l'intervento. Nell'analisi case-matched a 3 mesi, la percentuale di sospensione della terapia insulinica è risultata significativamente più alta nel gruppo RYGB rispetto al gruppo LAGB ($p = 0.03$), e il tasso di remissione del diabete è stato superiore in tutti i tempi dopo l'intervento chirurgico. RYGB è risultato inoltre un predittore indipendente dalla perdita di peso per la sospensione della terapia insulinica anticipata dopo l'intervento chirurgico, mentre la sospensione dopo LAGB era legata al calo ponderale. In conclusione, nei pazienti affetti da DM2 insulinotrattati è maggiore la probabilità di sospendere la terapia insulinica dopo RYGB rispetto a LAGB (62% vs 34%, rispettivamente, a 1 anno), con effetti indipendenti dalla perdita di peso nei primi mesi dopo l'intervento. Questi risultati supportano RYGB come procedura di scelta per la remissione del DM2 insulinotrattato.

Diabetes Care 38(4):659-64, 2015. doi: 10.2337/dc14-1751. Epub 2015 Jan 8.

<http://care.diabetesjournals.org/content/38/4/659.full>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25573879>