Pioglitazone nella steatoepatite non alcolica

Data 18 giugno 2007
Categoria epatologia

Il pioglitazone migliora, dopo sei mesi, i parametri metabolici e l'istologia nei pazienti con steato-epatite non alcolica, ma non riduce la fibrosi epatica.

In questo studio sono stati arruolati 55 pazienti con steatoepatite non alcolica (NASH = Non Alcoholic Steato Hepatitis) documentata tramite biopsia epatica. I pazienti, che presentavano tutti un test di tolleranza al glucosio alterato oppure diabete mellito, sono stati randomizzati a pioglitazone (30 mg al giorno all'inizio, con successiva titolazione fino a 45 mg/die) oppure placebo per 6 mesi. Inoltre a tutti i partecipanti veniva consigliata una dieta ipocalorica (500 kcal in meno di quelle calcolate per mantenere stabile il peso corporeo). Hanno completato lo studio 48 soggetti.
Rispetto ai pazienti trattati con placebo, quelli randomizzati a pioglitazone andarono incontro ad una riduzione del 33% dell'insulinemia a digiuno e del 20% degli acidi grassi liberi, del 54% del contenuto di grassi nel fegato e ad un miglioramento del quadro istologico epatico (riduzione della steatosi, della necrosi e della flogosi centrolobulare) ma non della fibrosi. Il pioglitazone provocò anche un modesto aumento del peso corporeo (2.5±0.5 kg).

Fonte:
Belfort R et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2006 Nov 30; 355:2297-307.

Commento di Renato Rossi e Luca Puccetti

L'epatosteatosi non alcolica (NAFLD = Non Alcolic Fatty Liver Disease) è caratterizzata dalla presenza di steatosi epatica non correlata all'uso di bevande alcoliche. E' causa spesso di ipertransaminasemia persistente ed è associata in molti casi ad un BMI elevato, ad un aumento della circonferenza addominale (indice di grasso viscerale), insulino-resistenza e diabete. Si stima che in una certa percentuale di casi (circa 18,5% negli obesi e 2,7% nei non obesi) la NAFLD possa evelvere verso una forma cirrotica, con caratteri istologici di steatoepatite (NASH). L'obesità grave, il diabete, l'ipertrigliceridemia e l'età oltre i 40-50 anni sono i fattori più importanti associati al rischio di progressione. Fattori di rischio sono anche un' anamnesi familiare positiva per cirrosi criptogenetica o per altre forme di steatoepatite. Non ci sono esami di laboratorio specifici per la NAFLD mentre possono essere più utili gli accertamenti di imaging come l'ecografia, la TAC e la RMN. Tutti questi test non riescono però a scoprire una steatosi inferiore al 25-30%. La distinzione fra NAFLD e NASH si basa solo sull'esame istologico: si potrebbe sottoporre a biopsia i soggetti in cui il sospetto di NASH è ragionevole (età oltre i 40-50 anni, obesità severa, diabete, ipertrigliceridemia).
Spesso la steatosi non alcolica è asintomatica e gli unici segni sono l'epatomegalia e l'alterazione degli esami epatici. Ovviamente nei casi con epatite-cirrosi saranno presenti i segni di queste ultime (edemi, ascite, varici esofagee, spyder nevi,ecc.).
La causa della NAFLD è sconosciuta. Secondo alcuni entrerebbero in gioco una predisposizione genetica, una particolare distribuzione del grasso corporeo, l'insulinoresistenza e i sistemi antiossidanti.
La storia evolutiva della NAFDL non è ben conosciuta: sembra che la mortalità dei soggetti con NAFLD sia superiore rispetto alla popolazione generale. L'età, la ridotta tolleranza glucidica e la cirrosi sono risultati i maggiori predittivi di un aumento del rischio di morte. In realtà tale aumento del rischio è correlato a fattori ben noti anche nella popolazione generale quale l'età (fattore non modificabile) e la ridotta tolleranza al glucosio/diabete, oltre che alla cirrosi.
La terapia si basa essenzialmente sulla individuazione e sul trattamento delle condizioni metaboliche associate come l'obesità, il diabete, la dislipidemia. Per quanto riguarda i farmaci l'esperienza è limitata a studi ancora preliminari, con poca casistica. In alcuni casi gemfibrozil, metformina e vitamina E hanno dimostrato di poter migliorare gli esami epatici. Sono stati provati anche i glitazoni e gli acidi biliari.
Lo studio recensito in questa pillola ha preso in esame il pioglitazone, che agisce riducendo la resistenza all'insulina, un aspetto, coem abbiamo detto, molto frequente nella NASH. In effetti il farmaco è riuscito a migliorare i parametri metabolici e in parte il quadro istologico, ma non a ridurre la fibrosi epatica. C'è da dire comunque che la casistica era di soli 55 pazienti e la durata di appena 6 mesi, decisamente poco per evidenziare un' eventuale efficacia sulle lesioni fibrotiche.
Saranno necessari quindi ulteriori studi prima di poter stabilire l'impatto dei glitazoni (e di altri farmaci) sulla evoluzione naturale della malattia.
Per ora si può consigliare, nei pazienti con sola stetosi, di controllare il peso corporeo con una dieta ipolipidica, ipocalorica e senza alcolici e di trattare dislipidemie e diabete, se presenti. In quelli con epatite alla biopsia è richiesto un monitoraggio stretto (anche perchè vi è aumentato rischio di epatocarcinoma), mentre se vi è una chiara cirrosi scompensata l'unica terapia attualmente disponibile è il trapianto di fegato, anche se la malattia potrebbe ripresentarsi nel fegato trapiantato.

Referenze

1. www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2584

2. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2459