

Caso clinico

A cura di Sebastiano Squatrito

Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica, Università degli Studi di Catania

Diabete mellito ed epatite B

Sebastiano Squatrito

Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica, Università degli Studi di Catania

Viene alla nostra osservazione un paziente di sesso maschile, di anni 64, per pregressa epatite virale e comparsa di diabete mellito (glicemia 550 mg/dL).

Anamnesi familiare

Nega familiarità per diabete mellito, dislipidemia e malattie cardiovascolari.

Anamnesi fisiologica

Fuma 10 sigarette/die, non consuma alcolici.

Anamnesi patologica remota

- Tre interventi per ernia inguinale bilaterale
- Ipertensione arteriosa dal 1999
- Diagnosi di epatite B nel 1990
- Nel 1998 diagnosi ecografica di aneurisma dell'origine del tronco celiaco. Probabile angioma cavernoso portale.

Anamnesi patologica prossima

Nel luglio del 1998 comparsa di poliuria, polidipsia, nicturia, decremento ponderale di circa 12 kg in 6 mesi con riscontro di elevati valori glicemici (550 mg/dL). Per questa sintomatologia viene ricoverato e inizia terapia insulinica (tre somministrazioni di analogo rapido ai pasti).

Al momento della prima osservazione, relativamente alla pregressa infezione da epatite B, il paziente non

presentava segni clinici e di laboratorio di alterata funzione epatica e si riscontrava positività per anti-HBs e anti-HBc. L'ecografia epatica mostrava un fegato con lieve ipertrofia del lobo sinistro, ecostruttura iperriflettente; colecisti alitiasica.

1° Quesito

Il riscontro di questi anticorpi che informazioni ci dà sullo stato della pregressa infezione da epatite B?

L'epatite virale B o SH è una delle forme di epatite virale determinata dal virus HBV appartenente alla famiglia *Hepadna viridae*. Al mondo si stima che ci siano 350-400 milioni di portatori cronici dell'epatite B e che un terzo della popolazione mondiale sia portatore di anticorpi specifici del virus (e che quindi abbia contratto il virus nel corso della vita). Si ritiene che ogni anno circa 5 milioni di soggetti contraggano il virus, anche se solo una parte di essi va incontro a epatite cronica, cirrosi e carcinoma epatocellulare. La storia naturale dell'infezione è completamente diversa a seconda che essa venga contratta nella prima infanzia (nel qual caso si assiste a cronicizzazione in oltre il 90% dei casi) o in età adulta. In questo ultimo caso la guarigione avviene in oltre il 90% dei casi.

La corretta diagnosi di epatite B può essere fatta valutando i *markers* virali specifici (Tabella 1):

- HBsAg: antigene Australia o di superficie, si positi-

Tabella 1 **Significato dei markers HBV**

HBsAg	HBsAb	HBcAb	HBeAg	HBeAb	Risultato
+		+			Infezione in corso
	+				Vaccinazione
+		+	+		Replicazione virale attiva
	+	+		+	Infezione superata recente
	+	+			Infezione superata
		+			Infezione superata da molti anni

vizza al contatto col virus anche nel periodo antecedente la manifestazione dei segni e sintomi della malattia

- HBsAb: anticorpo contro l'antigene di superficie prodotto dai linfociti B, positivo dopo la guarigione della malattia o nei soggetti vaccinati
- HBcAb: anticorpo contro l'antigene del *core* virale (HBcAg), può presentarsi come IgM, dosabile in fase acuta o come IgG, dosabile per tutta la vita
- HBeAg: antigene non corpuscolato del *core* virale; indica attività della malattia e della replicazione virale ed è presente in fase acuta e in alcuni tipi di portatore cronico attivo
- HBeAb: anticorpo contro l'antigene non corpuscolato del *core* virale, compare nell'epatite acuta quando comincia a risolversi; è presente anche nel portatore cronico sia attivo sia inattivo.

La guarigione si manifesta dal punto di vista di laboratorio con la scomparsa della proteina HBsAg e con la comparsa di un livello di anticorpi HBsAb superiore a 10 U. La persistenza dell'HBsAg (e quindi dell'infezione) oltre 6 mesi definisce lo stato di epatite B cronica. Si stima che il 3% della popolazione italiana sia portatore cronico dell'infezione, mentre circa il 40% possiede anticorpi anti-epatite B ed è stato quindi infettato dal virus anche in tempi passati oppure si è vaccinato.

I dati del nostro paziente (positività degli anti-HBs e anti-HBc) indicano una "infezione superata".

2° Quesito

Esiste una correlazione tra epatite B e diabete mellito?

Diversi lavori in letteratura riportano una alterata tolleranza al glucosio (IGT) o il diabete in pazienti affetti da epatite virale. Mentre l'associazione tra infezione da virus dell'epatite C (HCV) e diabete è ben riconosciuta, la relazione tra infezione da virus dell'epatite B (HBV) e diabete è meno definita. L'alterazione del metabolismo glucidico che si può riscontrare in corso di epatite B sembra direttamente correlata al danno della β -cellula indotto dal virus dell'epatite B. DNA virale e antigeni di superficie (HBsAg) sono stati identificati nella maggior parte dei pazienti con epatite B e IGT sia negli acini pancreatici sia nelle isole, insieme a una down-regulation del recettore dell'insulina, a indicare un danno diretto a carico della β -cellula. L'elevata prevalenza di epatite C e B nei diabetici potrebbe essere spiegata dai frequenti ricoveri ospedalieri cui vanno incontro questi pazienti e dai frequenti prelievi cui sono sottoposti.

L'associazione tra diabete mellito ed epatite virale varia nell'ambito dei diversi gruppi etnici (28% tra gli afro-americani, 12% nella popolazione caucasica, 15% in quella asiatica).

Diversi meccanismi possono contribuire a spiegare questa associazione. Il fegato è la sede principale del metabolismo del glucosio e la relazione tra fegato e diabete è nota da molto tempo. La maggior parte dei pazienti affetti da cirrosi presenta intolleranza al glucosio (60%) o diabete manifesto (20%). Di contro, i pazienti diabetici hanno spesso alterati test di funzione epatica, epatomegalia, steatosi e steatoepatite. Le infezioni da HBV e HCV possono entrambe essere responsabili di epatite cronica che può portare a cirrosi nel 20–30% dei pazienti. L'entità della progressione della fibrosi è legata a fattori virali ma anche dell'ospite (età, sesso, consumo di alcol). Inoltre, recentemente si è evidenziata una relazione tra steatosi epatica e gravità della fibrosi in pazienti affetti da epatite C. L'alterata tolleranza al glucosio e il diabete mellito associati a patologia epatica sono caratterizzati da iperinsulinemia, insulino-resistenza e iperglucagonemia. Nel caso di infezioni da HCV queste alterazioni metaboliche possono essere parzialmente dovute a un'aumentata produzione di citochine associata a uno stato infiammatorio cronico. HCV è stato anche individuato in cellule β di campioni autoptici, suggerendo un altro potenziale meccanismo

di alterata regolazione glicemica. Un meccanismo simile può essere ipotizzato per le infezioni da HBV.

Il diabete, a sua volta, rappresenta una condizione di co-morbidità per lo sviluppo di patologia epatica cronica. Nel diabete tipo 2 (DMT2) si può riscontrare l'intero spettro di patologia epatica, dall'alterazione degli enzimi epatici (lieve aumento delle transaminasi), alla steatosi (accumulo vacuolare di lipidi in oltre il 5% degli epatociti), alla NAFLD (*non-alcoholic fatty liver disease*), alla NASH (*non-alcoholic steato-hepatitis*), alla cirrosi e al carcinoma epatocellulare (HCC).

La presenza di diabete mellito o anche di insulino-resistenza si associa a una accelerata progressione verso la fibrosi nei pazienti con epatite C.

Le patologie del fegato sono una importante causa di morte nei pazienti con DMT2. Considerando il tasso di mortalità standardizzata (SMR) (tasso relativo di un evento confrontato con il tasso di base), questo è 2,52 per la cirrosi, mentre è 1,34 per le patologie cardiovascolari. La cirrosi criptogenetica (per la quale il diabete costituisce la causa più frequente) rappresenta la terza indicazione al trapianto di fegato.

3° Quesito

Quali sono i meccanismi patogenetici che correlano il diabete con le epatopatie?

La steatosi riconosce una patogenesi multifattoriale (Figura 1) e si può classificare in due forme: steatosi alcolica e steatosi non alcolica (infiltrazione grassa del fegato in paziente con consumo di alcol inferiore a 20 g/die) (Figura 2).

La prevalenza della NAFLD nei pazienti diabetici è stimata intorno al 34–74% e, pur se considerata un processo benigno, frequentemente può evolvere verso la cirrosi (Figura 3).

Il principale meccanismo patogenetico che porta dalla steatosi alla NAFLD e alla NASH è rappresentato dall'iperinsulino-resistenza e dalla iperinsulinemia (Figure 4, 5).

Tornando al nostro paziente, i controlli ambulatoriali effettuati dopo il ricovero (ottobre '98-marzo '02) mostrano un compenso metabolico abbastanza stabile:

- peso 61–64 kg, BMI 21,6–22,4 kg/m²
- HbA_{1c} 6,2–7,0%
- transaminasi (ALT/AST), fosfatasi alcalina, bilirubinemia sempre nella norma
- iniziale ipercolesterolemia (colesterolo totale 210

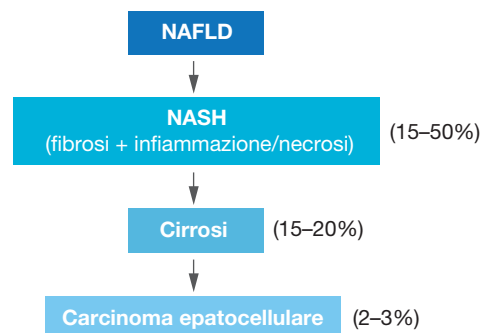
Figura 1 **Steatosi - Eziopatogenesi**

- **Tossica** (alcol, farmaci)
 - **Metabolica**
 - iperinsulinismo
 - obesità
 - diabete
 - dislipidemie
 - ipercorticosurrenalismo
 - **Infettiva** (epatite virale)
- Sindrome metabolica**

Figura 2 **Steatosi - Classificazione**

- **Steatosi alcolica**
- **Steatosi non alcolica**
 - semplice (NAFL: *non-alcoholic fatty liver*) che rappresenta una semplice condizione morfologica
 - semplice con un aumento delle transaminasi (NAFLD: *non-alcoholic fatty liver disease*) che rappresenta una condizione clinico-biologica
 - steato-epatite (NASH: *non-alcoholic steato-hepatitis*) che rappresenta una condizione clinico-istologica

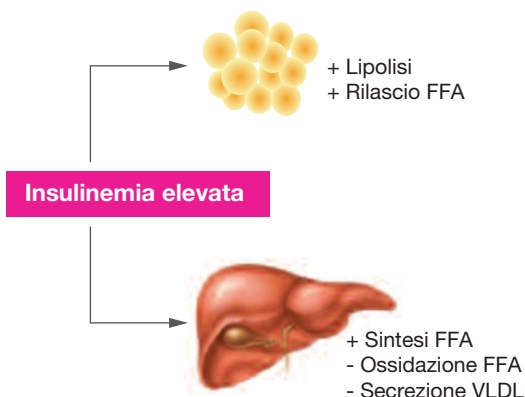
Figura 3 **NAFLD – Evoluzione**



mg/dL, LDL 181 mg/dL, HDL 58 mg/dL, trigliceridi 46 mg/dL) per la quale il paziente viene trattato con statina, con normalizzazione dei livelli di LDL

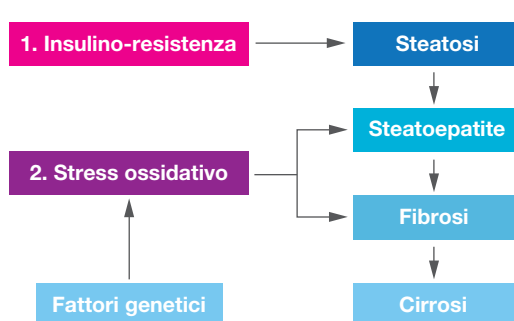
- creatinina 1,1–1,3 mg/dL
- microalbuminuria negativa
- l'ecografia epatica, ripetuta in più occasioni, riconferma una ecostruttura iperreflettente e una colecisti piccola, dismorfica e alitiasica. Non viene riscontrata

Figura 4 Iperinsulinemia e steatosi



FFA: free fatty acids; VLDL: very low density lipoproteins

Figura 5 Patogenesi NASH



ta alcuna modificazione del cavernoma portale precedentemente identificato.

Complessivamente, non si rileva una compromissione della funzione epatica, che risulta stabile nel tempo.

Lo studio delle complicanze d'organo evidenzia:

- assenza di retinopatia diabetica
- ispessimento medio-intimale diffuso dei tronchi sopra-aortici e degli arti inferiori
- moderata ipertrofia parietale cardiaca, lieve insufficienza aortica, mitralica e tricuspide, lieve ectasia del bulbo e dell'aorta ascendente
- lieve neuropatia sensitivo-motoria (monofilamento 6/9 bilateralmente).

Viene riconfermata la terapia insulinica (tre somministrazioni al giorno di analogo ad azione rapida ai pasti e una somministrazione di analogo ritardato dopo cena).

Il paziente si ripresenta nel dicembre 2002 (a distanza di due anni dalla diagnosi di diabete) quando, pur se il compenso glicemico si mantiene abbastanza stabile, si riscontra un aumento delle transaminasi (AST 40 UI/L, ALT 52 UI/L). Fornisce anche i seguenti dati: fosfatasi alcalina 96 UI/L (v.n. 30–120 UI/L), colesterolo totale 226 mg/dL, LDL colesterolo 150 mg/dL, trigliceridi 61 mg/dL, proteine totali 6,5 g/dL, albumina 3,5 g/dL, microalbuminuria positiva.

L'ecografia epatica non mostra modificazioni rispetto al controllo precedente.

Il paziente presenta anche una modesta ipertensione in corso di trattamento antiipertensivo.

4° Quesito

Alla luce della storia clinica e di questi dati di laboratorio e strumentali, quale dovrebbe essere l'approccio a questo paziente?

Considerato che almeno il 50% dei diabetici tipo 2 ha una NAFLD, che il paziente con NAFLD è spesso asintomatico o paucisintomatico, che molti pazienti con NAFLD diagnosticati occasionalmente con l'ecografia presentano transaminasi normali e che oltre il 95% dei pazienti anche con lievi modificazioni di ALT e AST ha una patologia epatica cronica indipendente dal livello di alterazione di questi enzimi, è necessario indagare sempre sulla funzione epatica per escludere altre cause di epatopatie (virali, farmacologiche, carenze enzimatiche, autoimmunitarie, gastrointestinali) e per arrivare a una diagnosi specifica. Occorre quindi effettuare un controllo dei *markers* dell'epatite, ricercare una eventuale emocromatosi ed eseguire una ecografia addominale. La sensibilità dell'ecografia per l'individuazione della steatosi nei pazienti con alterazioni delle transaminasi è dell'89%, con una specificità del 93%. Questa sensibilità, però, diminuisce in maniera significativa con la riduzione della steatosi sotto il 30% o meno. L'ecografia ha un valore predittivo per NAFLD del 96% in assenza di altre patologie epatiche, mentre il valore predittivo negativo è solo del 19%. Quindi, i pazienti con valore predittivo negativo devono comunque essere sottoposti a consulenza specialistica. La diagnosi di NAFLD o di NASH deve essere sospettata in tutti i pazienti con DMT2, specialmente se presentano alterazioni dei test di funzione epatica. Alla luce di queste considerazioni, il *gold standard* per la diagnosi di

NAFLD rimane la biopsia epatica e anche la diagnosi di una progressione della patologia epatica verso la NASH e la cirrosi può essere fatta solo con la biopsia epatica. In un paziente diabetico con epatomegalia e aumento anche modesto delle transaminasi anche il riscontro ecografico di steatosi rappresenta un'indicazione alla biopsia epatica eco-guidata.

Il nostro paziente ha rifiutato la biopsia epatica e negli anni successivi la funzione epatica si è mantenuta sostanzialmente immutata, come pure il compenso metabolico.

In contrasto con l'andamento della funzione epatica, un ulteriore controllo ecografico, eseguito il 31.05.2004, ha evidenziato una rapida progressione dell'epatopatia con: lobo destro epatico lievemente ingrandito, lobo sinistro ipotrofico con ecostruttura addensata, vene sovraepatiche dilatate, milza aumentata di volume. Alla consulenza epatologica è stata fatta diagnosi di cirrosi epatica con varici esofagee di 1° grado. L'evoluzione verso la cirrosi non ha modificato in maniera significativa i livelli delle transaminasi e degli altri enzimi epatici (GOT 40 UI/L, GPT 35 UI/L, fosfatasi alcalina 107 UI/L, γ GT 68 UI/L), a conferma dello scarso valore prognostico di tali enzimi nella valutazione della epatopatia.

5° Quesito

Quale dovrebbe essere l'approccio terapeutico in questo paziente?

Il trattamento del diabete nei pazienti con patologie epatiche deve tener conto della gravità del diabete, del tipo e della gravità della patologia epatica presente, delle alterazioni del metabolismo dei farmaci che si possono riscontrare in questi pazienti, delle potenziali interazioni tra farmaci e della possibile epatotossicità di alcuni di essi.

Trattamento del diabete in pazienti con concomitante patologia epatica

1. Modifiche dello stile di vita: una dieta a basso contenuto glicemico e calorico con una modesta riduzione del peso corporeo può essere suggerita. Vanno evitati regimi dietetici eccessivamente restrittivi come anche le diete a basso contenuto di grassi. Si deve abolire completamente il consumo di alcol. L'attività fisica migliora la sensibilità periferica all'insulina riducendo l'insulino-resistenza.

2. Terapia farmacologica: nella maggior parte dei casi è simile a quella dei soggetti senza patologie epatiche. Soltanto nei pazienti con evidente insufficienza epatica (ascite, coagulopatia, encefalopatia) si può avere un alterato metabolismo dei farmaci. La metformina può essere considerata come il farmaco di prima scelta in molti pazienti, tranne in quelli con patologia avanzata (aumentato rischio di acidosi lattica). Considerato che l'insulino-resistenza rappresenta una componente essenziale nel meccanismo patogenetico delle epatopatie legate al diabete, i glitazoni possono costituire farmaci da utilizzare nel trattamento di questi pazienti se la metformina non è efficace. Nel caso in cui la metformina e i glitazoni sono controindicati, l'insulina va iniziata precocemente. Bisogna tendere comunque a un controllo metabolico non intensivo per evitare il rischio di ipoglicemie (scarse riserve di glicogeno e deficit della gluconeogenesi). Nel caso in cui il paziente ha sviluppato una cirrosi il trattamento di elezione è rappresentato dalla terapia insulinica.

Trattamento delle patologie epatiche in pazienti con concomitante diabete tipo 2

Trattamento della NAFLD: la maggior parte dei pazienti con NAFLD non deve essere trattata, solo quelli con reperto biotipico di NASH devono essere curati. Il trattamento iniziale prevede una perdita di peso e un incremento dell'attività fisica per ridurre l'insulino-resistenza. È preferibile evitare un rapido calo ponderale perché può peggiorare la necrosi, l'infiammazione e la fibrosi per un aumento eccessivo in circolo di acidi grassi liberi dovuto a una aumentata lipolisi da digiuno. Studi recenti hanno evidenziato un effetto positivo della chirurgia bariatrica nel ridurre o eliminare completamente la steatosi nei pazienti diabetici obesi. Sono stati utilizzati diversi farmaci (gemfibrozil, vitamina E, metformina, pioglitazone, rosiglitazone, atorvastatina, losartan, orlistat, pentossifillina) in piccoli trial a breve termine, con risultati parziali. Per questo motivo questi trattamenti non sono entrati nelle linee guida di trattamento per questi pazienti.

Conclusioni

Alterata tolleranza al glucosio e diabete si riscontrano frequentemente in pazienti con epatite virale cronica e

cirrosi. Il virus dell'epatite B può contribuire direttamente allo sviluppo di alterazioni del metabolismo glucidico attraverso il danno che questo produce a carico delle β -cellule. Tuttavia, la presenza di una patologia epatica (a meno che non sia avanzata) ha poche implicazioni sul trattamento specifico del diabete e la presenza del diabete ha poche implicazioni sul trattamento specifico delle epatopatie. I pazienti con una patologia epatica avanzata sono maggiormente suscettibili alle ipoglicemie e necessitano di un monitoraggio più stretto.

Lettere consigliate

1. Stefan N, Kantartzis K, Haring HU. Causes and metabolic consequences of fatty liver. *Endocrine Reviews* 29: 939–960, 2008.
2. Picari A, D'Avola D, Vespasiani U, et al. Diabetes in chronic liver disease: From old concepts to new evidence. *Diabetes Metab Res Rev* 22: 274–283, 2006.
3. Hickman IJ, Macdonald GA. Impact of diabetes on the severity of liver disease. *Am J Med* 120: 829–834, 2007.
4. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care* 30: 734–743, 2007.

