

Aggiornamento dalla letteratura

Francesco Giorgino, Anna Leonardini

Medicina Interna, Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi,
Università degli Studi, Bari

Articolo n. 1/il Diabete n. 1/Marzo 2007

A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with non-alcoholic steatohepatitis. Un trial clinico con il pioglitazone in soggetti con steato-epatite non alcolica.

N Engl J Med 355(22): 2297-307, 2006.

Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, Balas B, Gastaldelli A, Tio F, Pulcini J, Berria R, Ma JZ, Dwivedi S, Havranek R, Fincke C, DeFronzo R, Bannayan GA, Schenker S, Cusi K.

Riassunto

Premessa. Nessuna terapia farmacologica si è dimostrata efficace in maniera conclusiva per il trattamento della steato-epatite non alcolica che è caratterizzata da insulino-resistenza, steatosi e necroinfiammazione del fegato con o senza fibrosi centrolobulare. Il pioglitazone è un tiazolidinedione che riduce l'insulino-resistenza e migliora il metabolismo glicidico e lipidico nel diabete mellito tipo 2.

Metodi. 55 pazienti con ridotta tolleranza ai carboidrati o con diabete mellito tipo 2 e con biopsia epatica positiva per la presenza di steato-epatite sono stati suddivisi in maniera random in 2 gruppi: un gruppo è stato trattato per sei mesi con una dieta ipocalorica (una riduzione di circa 500 kcal/die in relazione al fabbisogno giornaliero calcolato in base al peso corporeo) e pioglitazone (45 mg/die), l'altro gruppo è stato trattato con dieta ipocalorica e placebo. Prima e dopo il trattamento sono state valutate le caratteristiche istologiche del fegato, il contenuto epatico di grasso mediante risonanza magnetica nucleare e il turnover del glucosio durante un test di tolleranza al glucosio orale ($[^{14}\text{C}]$ glucosio somministrato con il carico di glucosio orale e $[^3\text{H}]$ glucosio somministrato mediante infusione endovenosa).

Risultati. La dieta in associazione alla terapia con pioglitazone, rispetto alla dieta in associazione con il placebo è stata in grado di migliorare il controllo glicemico e la tolleranza ai carboidrati ($p < 0,001$), di normalizzare i livelli di aminotransferasi epatiche riducendo i livelli di aspartato aminotransferasi (del 40% rispetto al 21%, $p = 0,04$) e quelli di alanino aminotransferasi (del 54% rispetto allo 0%, $p < 0,001$) e di incrementare la sensibilità insulinica del fegato (del 48% rispetto al 14%, $p = 0,008$). Rispetto al placebo, il trattamento con il pioglitazone era associato a un miglioramento delle caratteristiche istologiche della steatosi ($p = 0,003$), della necrosi balloniforme ($p = 0,02$) e dell'infiammazione ($p = 0,008$). I pazienti trattati con pioglitazone mostravano una maggiore riduzione della necroinfiammazione (85% verso 38%, $p = 0,001$), ma la riduzione della fibrosi non differiva significativamente rispetto al gruppo trattato con placebo ($p = 0,008$). Astenia e edema degli arti inferiori sono stati osservati in un paziente che riceveva il pioglitazone; non è stato osservato alcun altro evento avverso.

Conclusioni. In questo studio di proof-of-concept la somministrazione di pioglitazone ha prodotto un miglioramento metabolico e istologico nei soggetti affetti da steato-epatite non alcolica. Si rendono necessari studi clinici controllati più ampi e di maggiore durata per determinare il beneficio clinico a lungo termine del pioglitazone.

Commento

La steato-epatite non alcolica, una condizione cronica del fegato che può progredire in cirrosi, è caratterizzata da insulino-resistenza, accumulo di lipidi nel fegato e necroinfiammazione lobulare, con e senza fibrosi centrolobulare. L'incidenza della steato-epatite non alcolica, che può essere presente in pazienti con steatosi epatica, obesità e diabete mellito tipo 2, sta aumentando. La perdita di peso rimane lo standard di cura poiché nessuna terapia farmacologica si è dimostrata, a oggi, in grado di migliorare efficacemente questa condizione. Sono stati tentati molteplici interventi farmacologici con svariati risultati; tra questi si possono annoverare la pentofillina, l'orlistat, la vitamina E, l'acido ursodesossicolico e farmaci ipolipemizzanti. Trial clinici con farmaci ipoglicemizzanti, come la metformina e i tiazolidinedioni, hanno prodotto risultati promettenti, ma nessuno studio è stato condotto in maniera randomizzata e controllata rispetto al placebo al fine di sostenere in maniera conclusiva l'utilizzo clinico di questi farmaci.

Il pioglitazone, un tiazolidinedione agonista di PPAR γ , migliora il metabolismo glucidico e lipidico in pazienti affetti da diabete mellito tipo 2. Il quadro clinico della steato-epatite non alcolica si accompagna frequentemente a insulino-resistenza e quindi a iperinsulinemia cronica, iperglicemia e a un eccessivo accumulo di acidi grassi liberi nel fegato; tutte queste caratteristiche promuovono la lipogenesi epatica. I tiazolidinedioni modificano questo quadro metabolico migliorando l'insulino-resistenza nel tessuto adiposo, nel fegato e nel muscolo. Inoltre, i pazienti con steato-epatite non alcolica presentano bassi livelli plasmatici di adiponectina e una ridotta espressione dei recettori epatici per questa adipochina. I tiazolidinedioni incrementano i livelli circolanti di adiponectina, attivano la proteina chinasi AMP dipendente, stimolano l'ossidazione e inibiscono la sintesi epatica degli acidi grassi liberi. Infine, i pazienti con steato-epatite non alcolica sono caratterizzati da un'attivazione delle vie del segnale intracellulare che promuovono l'infiammazione e su queste vie potrebbero agire i tiazolidinedioni grazie alla loro azione anti-infiammatoria. Per tutti questi motivi, i tiazolidinedioni potrebbero modificare molte delle alterazioni associate alla steato-epatite non alcolica. È stato questo il rationale di questo studio, condotto in maniera randomizzata, in doppio cieco e controllato rispetto al placebo. Nello studio si è cercato di stabilire se il pioglitazone in associazione con una dieta ipocalorica è in grado di modificare le alterazioni metaboliche e istologiche nei pazienti con steato-epatite non alcolica.

Nei soggetti con steato-epatite non alcolica, il trattamento per sei mesi con dieta e pioglitazone ha prodotto un miglioramento della sensibilità insulinica, un'inversione del quadro metabolico responsabile della steatosi e un miglioramento dell'infiammazione mediata dalle citochine con riduzione dei livelli plasmatici di TNF α e TGF β . L'incremento della sensibilità insulinica a livello epatico e il miglioramento del metabolismo del glucosio hanno portato a una riduzione dei livelli plasmatici di acidi grassi liberi, glucosio e insulina nella fase post-prandiale o durante un test di tolleranza orale al glucosio. Le caratteristiche istologiche della steato-epatite (steatosi, necrosi balloniforme, infiammazione centrolobulare) hanno mostrato un miglioramento nei soggetti trattati con pioglitazone rispetto al gruppo trattato con placebo, sebbene tra i due gruppi non siano state riscontrate differenze nel grado di fibrosi. Questi risultati rappresentano la prova che il pioglitazone è efficace nel trattamento della steato-epatite non alcolica. La riduzione dei livelli plasmatici dell'alanina-aminotransferasi era presente in entrambi i gruppi di trattamento; è da sottolineare, però, che molti dei soggetti trattati con il placebo che presentavano una normalizzazione dei livelli di alanina-aminotransferasi continuavano a mostrare severe alterazioni istologiche epatiche. Questo risultato indica che il livello plasmatico di alanina aminotransferasi di per sé non può essere utilizzato come marker surrogato per il monitoraggio della risposta al trattamento farmacologico e sottolinea la necessità di condurre studi placebo-controllati per testare eventuali interventi farmacologici nella steato-epatite non alcolica. Infatti, la progressione verso la fibrosi potrebbe realizzarsi anche in presenza di normali livelli plasmatici di alanina-aminotransferasi.

Sebbene in questo studio il trattamento con pioglitazone abbia condotto a un chiaro miglioramento del quadro metabolico e istologico della steato-epatite non alcolica, esso non si è dimostrato in grado di ridurre significativamente il livello di fibrosi rispetto al gruppo trattato con placebo. La spiegazione di questo risultato è probabilmente da ricercare non solo nella brevità dello studio e nella piccola coorte di pazienti esaminati, ma anche nelle variabili che interessano la biopsia percutanea epatica. Recentemente, in un modello animale di fibrosi epatica, è stato dimostrato che il pioglitazone previene in maniera dose-dipendente l'attivazione delle cellule stellate epatiche che mediano i processi di fibrosi. Trial clinici di maggiore durata saranno necessari per determinare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine del pioglitazone e del rosiglitazone in pazienti con steato-epatite non alcolica. Inoltre, andranno definiti meglio i meccanismi che sono alla base degli effetti positivi dei tiazolidinedioni sul fegato.