

Epatite C cronica e diabete: una relazione bidirezionale complessa

Chronic hepatitis C and diabetes: a complex bidirectional relationship

Stefano Ciardullo^{1,2}, Alessandro Mantovani³, Antonio Ciaccio^{4,5}, Marco Carbone^{4,5},
Pietro Invernizzi^{4,5}, Gianluca Perseghin^{1,2}

¹Dipartimento di Medicina e Riabilitazione, Policlinico di Monza; ²Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano Bicocca; ³Sezione di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Verona; ⁴Division of Gastroenterology, Center for Autoimmune Liver Diseases, Department of Medicine and Surgery, University of Milano-Bicocca, Monza, Italy; ⁵European Reference Network on Hepatological Diseases (ERN RARE-LIVER), San Gerardo Hospital, Monza, Italy

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2202a>

ABSTRACT

Chronic hepatitis C (CHC) and diabetes have a complex relationship. CHC increases the risk of developing diabetes, independently from the degree of liver fibrosis. This is due to both impairment in beta cell function and induction of insulin resistance. Conversely, diabetes worsens the liver-related prognosis of patients with CHC. Sustained virologic response, obtained by either interferon-based or interferon-free regimens, leads to a lower incidence of diabetes, to improved diabetes control in patients with known diabetes and to a lower incidence of micro- and macrovascular diabetic complications.

KEYWORDS

Diabetes; HCV; DAA; cirrhosis.

INTRODUZIONE

Il conferimento del premio Nobel 2020 per la medicina e biologia agli scienziati Harvey J. Alter, Michael Houghton e Charles M. Rice per la scoperta del virus dell'epatite C (HCV) (1-3) ha rappresentato una pietra miliare nella storia dell'epatologia. Questa scoperta, infatti, non ha soltanto rivoluzionato le nostre conoscenze in campo virologico, immunologico e sulla biologia delle epatopatie croniche, ma ha anche posto le basi per lo sviluppo di test diagnostici e, soprattutto, di terapie che si sono dimostrate estremamente efficaci nell'eradicazione (SVR, *Sustained Virological Response*) del virus (4), rendendo la storia dell'epatite C un grande esempio della capacità

della comunità scientifica e dell'industria di raggiungere l'ambizioso traguardo di un trattamento estremamente efficace di una condizione diffusa che ha una prognosi potenzialmente infausta. Nel maggio 2016, infatti, l'organizzazione mondiale della sanità ha proposto l'obiettivo di eliminare l'epatite virale entro l'anno 2030. In questa rassegna esamineremo l'epidemiologia dell'infezione da HCV nel mondo ed in Italia, gli studi epidemiologici e fisiopatologici che hanno approfondito il rapporto tra HCV e diabete, tra infezione da HCV e l'emergenza delle complicanze correlate al diabete, nonché l'effetto della terapia antivirale sul compenso glicemico e sull'incidenza delle complicanze micro e macro-vascolari.

CENNI EPIDEMIOLOGICI

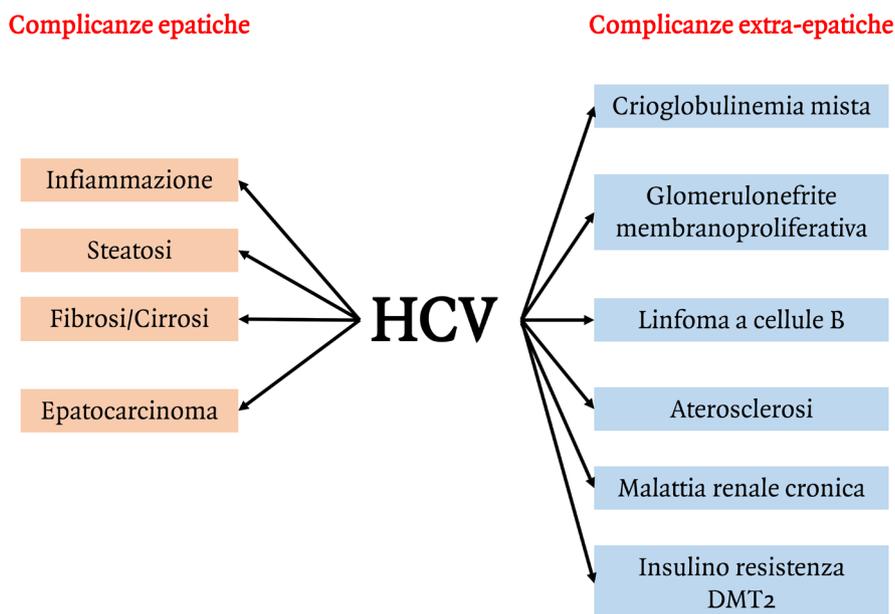
L'epatite C rimane, ad oggi, un importante problema di salute pubblica, con un grande impatto sociale ed economico. Si stima, infatti, che nel mondo 71 milioni di persone presentino un'epatite cronica HCV correlata, con un'incidenza di 260.000 nuovi casi di epatocarcinoma (HCC, *HepatoCellular Carcinoma*) all'anno e circa 365.000 decessi annui dovuti all'infezione ed alle sue complicanze (5). Stime globali dell'osservatorio Polaris indicano che solo il 20% dei casi di epatite venga effettivamente diagnosticato ed il 2.9% dei pazienti abbia ricevuto un trattamento con farmaci ad azione antivirale diretta (DAA, *Direct Anti-viral Agents*).

L'Italia rappresenta uno dei paesi europei con più alta prevalenza di HCV e di decessi causati da cirrosi epatica ed HCC. Secondo i dati Eurostat, nel 2016 l'Italia si collocava al primo posto in Europa per il tasso di mortalità per epatiti virali con 38 morti/anno per milione di abitanti (6). In assenza di studi epidemiologici rappresentativi effettuati sull'intero territorio nazionale, le stime di prevalenza derivano da valutazioni locali. Andriulli e colleghi hanno valutato la prevalenza dell'RNA virale in 4907 soggetti campionati casualmente tra gli assistiti di medici di medicina generale in cinque città italiane (Torino, Roma, Napoli, Bari e Catania) nel 2015. La positività al virus era presente nell'1.7% della popolazione, con un significativo incremento dalle regioni del Nord a quelle del Sud (da 1.6% a 2.4%) ed un importante effetto coorte. La prevalenza più elevata è stata identificata nella coorte di nascita 1935-1944 (7.0%), con un progressivo decremento nelle successive coorti ed un secondo picco di minore entità nella coorte 1965-1974 (7). Un recente studio modellistico ha inoltre stimato che vi siano nel nostro paese circa 280.000 pazienti affetti da epatite C asintomatici ancora da diagnosticare (8). Mentre ad oggi l'età media dei pazienti trattati con DAA è di 65 anni e la popolazione consiste principalmente in pazienti che hanno contratto l'infezione tramite pregresse trasfusioni o mediante utilizzo di siringhe non monouso, si stima che la maggior parte dei pazienti ancora da diagnosticare abbiano un'età compresa tra 30 e 55 anni e presentino come principali fattori di rischio la tossicodipendenza ed i trattamenti estetici a rischio (9).

HCV E DIABETE: EVIDENZE DA STUDI OSSERVAZIONALI

Diversi studi osservazionali hanno evidenziato una prevalenza maggiore di diabete mellito di tipo 2 (DMT2) in pazienti con epatite C cronica rispetto al gruppo di controllo. Una metanalisi comprendente 31 studi osservazionali ha identificato una prevalenza media di DMT2 tra pazienti con HCV del 15% rispetto ad una prevalenza del 10% nel gruppo di controllo, con un Odds Ratio (OR) complessivo di 1.58 (95% CI: 1.30-1.86) (10). Va sottolineato che l'analisi, oltre a mostrare un'associazione tra casi prevalenti e non incidenti, ha evidenziato un'importante eterogeneità in relazione al diverso grado di aggiustamento per fattori confondenti, all'età media dei soggetti arruo-

lati e al paese di origine. Evidenze più convincenti derivano da studi prospettici che hanno valutato l'incidenza di diabete in pazienti affetti da epatopatia C cronica. Mehta e colleghi hanno valutato il rischio di sviluppo di diabete in 1084 adulti statunitensi partecipanti allo studio ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities Study*). Gli Autori hanno identificato un rischio significativamente maggiore di sviluppare diabete in pazienti con HCV rispetto ai controlli (HR: 11.58, 95% CI: 1.39-96.60), evidente soprattutto se i pazienti presentavano alto rischio di diabete al baseline, valutato in base all'età e al *Body Mass Index* (BMI) (11). Un importante fattore confondente non valutato dallo studio è rappresentato dallo stadio dell'epatopatia in termini di fibrosi. È infatti ben noto in letteratura come lo sviluppo di fibrosi avanzata e soprattutto di cirrosi, indipendentemente dall'eziologia, si associ ad un importante incremento dell'insulino-resistenza e del rischio di diabete (12), da alcuni considerato una forma di diabete distinto dal DMT2 e chiamato "epatogeno" (13). Questo aspetto è stato preso in considerazione in una recente metanalisi di studi di coorte in cui analisi stratificate per presenza o assenza di cirrosi hanno confermato l'associazione tra infezione da HCV e diabete. In particolare, l'aumento del rischio relativo risultava comparabile sia nel confronto tra pazienti con HCV non cirrotici e soggetti non epatopatici (rischio relativo, RR 2.58), sia tra pazienti con cirrosi da HCV e pazienti con cirrosi di altra eziologia (epatite B, alcol, epatiti auto-immuni e forme criptogenetiche; RR 2.40) sia tra pazienti non cirrotici con epatite C e pazienti non cirrotici con epatite B (RR 2.25) (14). Lo studio ha poi confermato una maggiore prevalenza di diabete nei pazienti con cirrosi da HCV rispetto a pazienti con epatite C in assenza di cirrosi. Questi dati sembrano quindi suggerire che l'infezione da HCV determini un incremento del rischio indipendentemente dal grado di severità dell'epatopatia, ed in misura maggiore rispetto ad altre malattie croniche di fegato. In questo senso il diabete è considerato una delle manifestazioni extraepatiche dell'infezione da HCV (riassunte nella Fig. 1). Va inoltre sottolineato come la mortalità per cause epatiche sia significativamente aumentata in pazienti con diabete. In uno studio basato su dati amministrativi di regione Veneto, Zoppini e colleghi hanno evidenziato tra i pazienti con diabete un incremento di mortalità per epatopatie virali (SMR, *Standardized Mortality Ratio* 2.17), alcol-relate (SMR 2.25) e non-virali non-alcohol relate (SMR 2.86) (15).

Figura 1 ◆ Principali complicanze intra ed extraepatiche dell'infezione cronica da HCV

L'effetto negativo del diabete sulla prognosi dei pazienti con HCV è stato dimostrato in un ampio studio di coorte statunitense che ha reclutato 541 pazienti con epatite C e fibrosi epatica avanzata. Dopo aggiustamento per diversi fattori confondenti, la presenza di diabete rappresentava un fattore di rischio indipendente per sviluppo di epatocarcinoma, soprattutto nei pazienti con cirrosi (16). Infine, in uno studio di coorte francese che ha incluso 248 pazienti con cirrosi compensata HCV-correlata, il grado di insulino-resistenza stimato mediante HOMA-IR si è dimostrato un predittore indipendente sia di incidenza di HCC ($p=0.026$) sia di mortalità o trapianto di fegato ($p<0.0001$) (17).

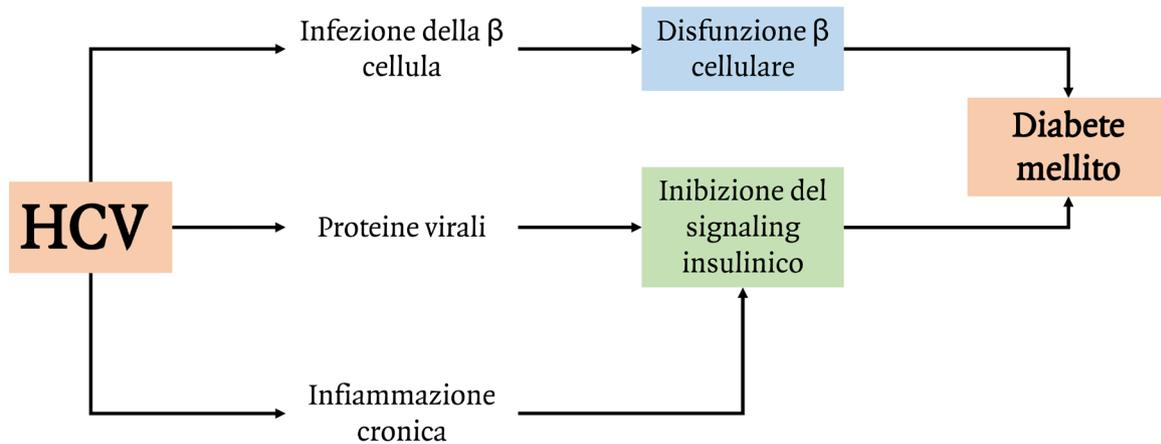
HCV E DIABETE – BASI MOLECOLARI E FISIOPATOLOGICHE

Diversi meccanismi molecolari sono alla base dell'aumentato rischio di DMT2 evidenziato nei pazienti affetti da epatite C cronica agendo sia sul grado di insulino-resistenza sia interferendo con la funzione β -cellulare (Fig. 2).

HCV ed insulino-resistenza

È stato dimostrato che, a livello epatico, la proteina core del virus è in grado di indurre la fosforilazione in serina della proteina IRS (*Insulin Receptor Substrate*) e ridurne la

fosforilazione dei residui di tirosina (18). Questa modificazione post-traduzionale interferisce con il signaling insulinico intracellulare determinando una riduzione nell'attività della proteina AKT (anche nota come proteina chinasi B) e portando in ultima analisi ad un'inibizione dell'uptake di glucosio ed un incremento dell'insulino-resistenza epatica (19). Inoltre, a livello sistemico, la presenza delle proteine virali determina uno stato di infiammazione cronica di basso grado con incremento dei livelli circolanti di citochine pro-infiammatorie come l'interleuchina 6 ed il *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), i quali hanno una forte azione inibitoria sul signaling insulinico mediante la fosforilazione in serina di IRS (20-22). Un altro meccanismo che potrebbe spiegare l'associazione tra epatite C e diabete è la capacità del virus di indurre l'accumulo intraepatico di trigliceridi diventando causa di steatosi epatica. La steatosi sembra verificarsi con maggiore frequenza nei pazienti infettati dal genotipo 3 (23). Anche se evidenze di un rapporto causale tra la steatosi HCV-relata, l'insulino-resistenza epatica e il rischio di DMT2 sono al momento limitate, diversi studi hanno dimostrato come l'accumulo intraepatocitario di metaboliti degli acidi grassi, per esempio il diacilglicerolo, sia in grado di attivare la proteina chinasi C alfa e determinare l'inibizione del signaling insulinico (24). Inoltre, poiché è stato identificato un incremento del ri-

Figura 2 ◆ Potenziali meccanismi patogenetici che legano l'infezione cronica da HCV allo sviluppo di diabete mellito

schio di diabete nei pazienti con NAFLD (25), è possibile ipotizzare che anche la steatosi da HCV possa incrementarne il rischio agendo su pathways simili. Lecube e colleghi hanno confrontato il grado di insulino-resistenza (mediante HOMA-IR) di 28 pazienti non diabetici con epatite C cronica con quello di 14 controlli con epatite cronica non HCV-correlata matchati per sesso, età, BMI, storia familiare di diabete e grado di fibrosi epatica. È emerso come i pazienti affetti da epatite C presentassero valori significativamente maggiori di HOMA-IR (5.35 vs 2.58, $p=0.01$) rispetto ai controlli, unitamente a concentrazioni maggiori di TNF- α , del suo recettore circolante e di interleuchina 6 (26). I livelli circolanti di recettore del TNF- α sono poi risultati positivamente correlati con il grado di insulino-resistenza.

HCV e funzione β -cellulare

Sebbene il fegato rappresenti l'organo bersaglio primario dell'infezione da HCV, il genoma virale è stato identificato in diversi altri organi e tessuti, tra cui le cellule acinari del pancreas esocrino (27-28). Inoltre, il virus è in grado di infettare le β -cellule legandosi ai recettori CD81 e Scavenger receptor B1 e di replicarsi al loro interno (29). Un recente studio condotto in pazienti e topi con epatite C cronica ha confermato l'effetto deleterio del virus a livello β -cellulare. Vi era infatti, oltre ad insulino-resistenza, un evidente difetto secretorio β -cellulare che si manifestava con una ridotta secrezione di insulina dovuta principalmente ad un blocco dell'esocitosi dei granuli contenenti l'ormone ad opera delle proteine virali (30).

Uno studio in vitro effettuato su linee cellulari di insulino carcinoma ha dimostrato l'effetto citopatico diretto del virus HCV in modo dose e tempo dipendente (31). Infatti, l'infezione da HCV inibiva la proliferazione cellulare inducendo la morte delle β -cellule mediante meccanismi simili a quelli dell'apoptosi, come l'espressione sulla superficie cellulare di fosfatidilserina, riduzione del potenziale di membrana mitocondriale ed attivazione della caspasi 3 e frammentazione del DNA nucleare. Gli Autori hanno poi mostrato che l'infezione di questa linea cellulare determinava anche stress del reticolo endoplasmatico, che insieme all'apoptosi, contribuiva alla riduzione della massa β -cellulare.

Queste evidenze sembrano essere confermate da un recente studio osservazionale che ha analizzato la funzione β -cellulare in 220 pazienti non diabetici con NAFLD ($n=129$) o epatite cronica da HCV ($n=91$) e l'ha confrontata con quella di 26 soggetti non epatopatici (32). Mentre i soggetti con NAFLD presentavano il più alto grado di insulino-resistenza, i pazienti con epatite cronica da HCV presentavano la più bassa risposta insulinica allo stimolo mediante OGTT, indicando un importante deficit secretorio.

HCV E COMPLICANZE DEL DIABETE

Diversi studi osservazionali e alcune metanalisi hanno documentato, negli ultimi decenni, che i pazienti con epatite cronica da HCV hanno una maggiore morbilità e mortalità cardiovascolare, rispetto a soggetti sierone-

gativi (33). Per esempio, in uno studio osservazionale pubblicato nel 2006 che è stato condotto su quasi 76.000 pazienti con epatite cronica da HCV, è emerso chiaramente come la malattia cardiovascolare era la terza causa di morte in questi pazienti (dopo quella da malattia epatica e da farmaci), osservando un tasso di mortalità standardizzato pari a 1,3 (95% CI: 1,2-1,5) (34-35). Nello studio REVEAL, che ha incluso 23.820 adulti di origine asiatica (1.095 dei quali avevano una sieropositività agli anticorpi anti-HCV e 760 con riscontro di HCV RNA nel siero), seguiti per un periodo medio di 16,2 anni, Lee e collaboratori hanno documentato che l'infezione persistente da HCV aumentava significativamente sia la mortalità epatica che quella extraepatica (36). In particolare, in questo studio, per quanto riguarda la mortalità extraepatica, è emerso che i pazienti con epatite cronica da HCV, rispetto ai controlli sieronegativi, avevano un aumentato rischio di morte per cause cardiovascolari (HR: 1,50, 95% CI: 1,10-2,03), anche dopo aggiustamento per diversi fattori di rischio cardiometabolici e per altri fattori confondenti. Una metanalisi pubblicata nel 2016, che ha incluso 22 studi osservazionali, ha ulteriormente documentato che nei pazienti HCV positivi il rischio di avere una qualsiasi malattia cardiovascolare è aumentato del 20% (OR: 1,20, 95% CI: 1,03-1,40), mentre quello di avere uno stroke ischemico di circa il 35% (OR: 1,35, 95% CI: 1,00-1,82) (37). È interessante notare, comunque, che ad oggi ci sono diverse evidenze cliniche che suggeriscono come sia la replicazione del virus (cioè il riscontro di HCV RNA nel siero), piuttosto che l'infezione pregressa (cioè la sola sieropositiva agli anticorpi anti-HCV), il principale predittore indipendente di morbidità e mortalità cardiovascolare (35). A questo proposito, l'aumentata morbidità e mortalità cardiovascolare osservata nei pazienti con epatite da HCV potrebbe essere dovuta al fatto che l'infezione da HCV predispone: a) allo sviluppo di aterosclerosi carotidea (38), b) alla malattia coronarica (39-40), c) allo scompenso cardiaco (41) e d) allo stroke ischemico (37, 42). Recentemente, è emerso anche che l'epatite cronica da HCV predispone ad alcune complicanze microvascolari, come la malattia renale cronica (43). Per esempio, in una metanalisi pubblicata nel 2018 che ha incluso 40 studi osservazionali per un totale di 4.072.867 pazienti, Fabrizi e collaboratori hanno riportato che la sieropositività agli anticorpi anti-HCV si associa ad un aumentato rischio di sviluppare malattia renale cronica (HR: 1,54,

95% CI: 1,26-1,87). Nei pazienti dializzati, l'infezione da HCV sembra inoltre essere associata ad una aumentata mortalità e morbidità cardiovascolare (43).

TERAPIA DELL'HCV E COMPENSO GLICEMICO

La possibilità di una relazione causale diretta tra infezione da HCV e sviluppo di diabete è supportata dall'effetto positivo dell'eradicazione (SVR) sul compenso glicemico anche a breve termine (e quindi non imputabile ad una riduzione del grado di fibrosi rispetto al gruppo di controllo). Diversi studi hanno dimostrato che il raggiungimento della SVR determina un miglioramento di vari parametri metabolici. Thomson e colleghi hanno valutato un sottogruppo di 1038 pazienti non diabetici randomizzati a ricevere albinterferon alpha-2b o pegylated IFNa-2a più ribavirina all'interno di due trial clinici randomizzati della durata di 24 e 48 mesi, rispettivamente. Gli Autori hanno identificato una riduzione significativa della prevalenza di insulino-resistenza (HOMA-IR>3) nei pazienti che avevano raggiunto la SVR ($p<0.001$), ma non nei non-responders. L'analisi multivariata ha poi dimostrato che l'effetto della SVR sull'insulino-resistenza era indipendente da variazioni di BMI, enzimi epatici e profilo lipidico (44). Inoltre, in uno studio osservazionale effettuato su 159 pazienti con epatite C, la presenza di insulino-resistenza prima dell'inizio della terapia con interferone e ribavirina era associata ad una riduzione significativa del tasso di SVR anche dopo aggiustamento per genotipo virale e grado di fibrosi (45), sottolineando il rapporto bidirezionale tra insulino-resistenza ed eradicazione del virus. L'effetto positivo dell'eradicazione del virus sui parametri metabolici è stato poi confermato con l'avvento della terapia con DAA, che ha permesso di raggiungere la SVR in una percentuale molto elevata di pazienti con un profilo di tollerabilità decisamente maggiore rispetto alla combinazione interferone/ribavirina. Un ampio studio osservazionale ha valutato l'incidenza di diabete in 21.279 veterani statunitensi con HCV trattati con interferone/ribavirina, DAA o in assenza di terapia farmacologica (46). Tra i pazienti trattati, il tasso di incidenza di diabete era significativamente più basso in coloro che hanno raggiunto la SVR (13,3/1000 persone anno), rispetto a coloro che non la hanno raggiunta (19,2/1000 persone anno, $p<0.001$). Un grado maggiore di riduzione del rischio è stato riscontrato nei pazienti con

fibrosi avanzata o cirrosi. Analoghi risultati sono stati ottenuti in uno studio osservazionale prospettico condotto in cinque centri epatologici italiani in cui l'incidenza di diabete è stata valutata in 1099 pazienti con epatite C cronica non trattati e 1327 pazienti trattati con DAA. Il raggiungimento della SVR mediante terapia antivirale ha dimostrato di associarsi ad una riduzione significativa dell'incidenza di diabete sia nei pazienti con uno stadio di fibrosi Fo-F2 (RR: 0.06, $p=0.005$), sia nei pazienti in stadio F3-F4 (RR: 0.21, $p<0.001$) (47).

Il trattamento con farmaci antivirali non ha solo mostrato di ridurre l'insulino-resistenza e l'incidenza di diabete, ma anche di migliorare il compenso glicemico in pazienti con diabete noto. La maggior parte degli studi, con disegno retrospettivo o prospettico, ha mostrato un effetto positivo del raggiungimento della SVR sui valori di glicemia a digiuno ed emoglobina glicata in pazienti diabetici. Il più ampio studio di coorte retrospettivo, condotto da Hum e colleghi su 2435 veterani statunitensi con DMT2 ed epatite C trattati con DAA, ha mostrato come in coloro che raggiungevano la SVR si evidenziasse una maggiore riduzione di emoglobina glicata (-0.98%), rispetto ai pazienti non responder (-0.65%). Allo stesso modo l'utilizzo di farmaci antidiabetici si è ridotto significativamente nel gruppo che ha raggiunto la SVR, dato particolarmente evidente per la terapia insulinica (48). Questi risultati sono stati confermati da uno studio osservazionale italiano condotto su 122 pazienti con DMT2 ed epatite C. I pazienti sono stati divisi in coloro che hanno ottenuto la SVR dopo terapia con DAA (gruppo 1, $n=101$) e coloro che non hanno risposto alla terapia o non sono stati trattati (gruppo 2, $n=21$). Alla fine dello studio, i pazienti del gruppo 1 hanno mostrato un decremento statisticamente significativo dei livelli di glicemia a digiuno (da 152.4 ± 56.40 mg/dL a 134.3 ± 41.32 mg/dL, $p=0.002$) e HbA1c (da 52.15 ± 5.43 mmol/mol a 46.51 ± 16.15 mmol/mol, $p<0.001$) mentre tra i pazienti del gruppo 2 non è stata trovata alcuna variazione significativa di questi valori (49). Ulteriore conferma è giunta da una recente metanalisi comprendente 5 studi osservazionali, che ha mostrato come il raggiungimento della SVR mediante terapia con DAA determini una riduzione media di HbA1c di 0.45% (95% CI: 0.3-0.6%; $p<0.001$) e di glicemia a digiuno di 22.03 mg/dL (95% CI: 2.4-41.61 mg/dL; $p=0.03$), anche se gli autori hanno rilevato un'elevata eterogeneità tra gli studi (50).

TERAPIA DELL'EPATITE C E COMPLICANZE DEL DIABETE

Gli studi a nostra disposizione sull'effetto dell'SVR sulle complicanze del DMT2 sono numericamente limitati. Va tuttavia sottolineato come diversi studi effettuati su pazienti con epatite C (con una proporzione variabile di soggetti affetti da DMT2) hanno mostrato una riduzione di eventi cardiovascolari tra coloro che riuscivano ad eradicare l'infezione. In uno studio di coorte retrospettivo, Butt e colleghi hanno incluso 242.680 veterani con epatite C cronica e identificato i pazienti trattati mediante interferone pegilato ($n=4436$) o DAA ($n=12667$). Dopo matching per svariati fattori confondenti, l'incidenza di eventi cardiovascolari si è dimostrata significativamente più bassa nei pazienti trattati rispetto ai pazienti non trattati ed il raggiungimento della SVR è risultato protettivo sull'outcome di interesse (HR: 0.87; 95% CI: 0.77-0.98) (46). Risultati analoghi sono stati ottenuti da Adinolfi e colleghi in un campione di 1668 pazienti italiani. Questo studio ha inoltre mostrato come la terapia con DAA determinasse una riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari sia in pazienti con fibrosi Fo-F2 stimata mediante fibroscan (RR: 0.11, 95% CI: 0.014-0.829) sia in pazienti con F3-F4 (RR: 0.43, 95% CI: 0.25-0.75) (51).

I pochi studi condotti esclusivamente in pazienti con diabete o prediabete sembrano confermare queste evidenze. Recentemente, Sasso e colleghi hanno confrontato l'incidenza di eventi cardiovascolari in 398 pazienti prediabetici con epatite C non trattata con quella osservata in 372 pazienti prediabetici trattati con DAA. Il rate di eventi cardiovascolari è risultato significativamente maggiore tra i pazienti non trattati (1.77 vs 0.62, $p<0.001$) ed anche in questo caso l'eradicazione del virus si è associata a una riduzione significativa dell'outcome (RR: 0.411, 95% CI: 0.148-1.143; $p<0.001$), con un *number needed to treat* di 52 (52). Li et al. hanno valutato 1395 pazienti con DMT2 ed epatite C cronica, di cui 723 trattati con regimi a base di interferone o DAA. Il 75% dei pazienti trattati ha ottenuto l'eradicazione. Dopo *propensity score matching* effettuato allo scopo di correggere per bias di selezione al trattamento, i pazienti che avevano raggiunto la SVR presentavano un rischio ridotto di sindrome coronarica acuta (HR: 0.36; $p<0.001$), malattia renale cronica terminale (HR: 0.46; $p<0.001$), ictus (HR: 0.34; $p<0.001$) e retinopatia (HR:

0.24; $p < 0.001$) rispetto a pazienti non trattati. I risultati erano poi consistenti stratificando le analisi in base al regime terapeutico utilizzato ed alla presenza o assenza di cirrosi (53). Tuttavia, mentre la riduzione dell'incidenza di stroke e malattia renale terminale è risultata significativa anche confrontando pazienti con SVR e pazienti con treatment failure, non vi era differenza tra questi due gruppi per quanto riguarda le sindromi coronariche acute e la retinopatia.

CONCLUSIONI

L'epatite C continua a rimanere un importante problema di salute pubblica. Infatti, nel mondo le complicanze dell'infezione cronica da HCV provocano ancora più di 300.000 decessi all'anno, poiché, a dispetto dell'efficacia delle attuali terapie, solo 1 caso su 5 con epatite viene diagnosticato. In questo contesto, l'Italia rappresenta il paese con il tasso di mortalità per epatiti virali più alto di tutta Europa. Non è un caso che non più tardi del luglio 2021 sia stato pubblicato in Gazzetta Ufficiale il Decreto per "Esecuzione dello screening nazionale per l'eliminazione del virus dell'HCV"(54). Il decreto definisce i criteri e le modalità per l'attuazione dello screening da parte delle Regioni e stabilisce che sia rivolto, in via sperimentale, a tutta la popolazione iscritta all'anagrafe sanitaria nata dal 1969 al 1989.

Questa azione di screening dell'infezione da epatite C, trova inoltre simultanea applicabilità e sinergia con lo screening della NAFLD, recentemente sostenuto dalle società scientifiche internazionali (55-56). Inoltre, nel 2022, anche a livello nazionale, sono state pubblicate le linee guida multidisciplinari (57) per lo screening della NAFLD nell'ambulatorio diabetologico. È importante sottolineare il fatto che la diagnosi di questa condizione prevede l'esclusione delle epatopatie croniche su base virale con la valutazione sierologica dell'infezione da HCV.

La diagnosi è fondamentale perché permette di indirizzare il paziente alla valutazione epatologica per eventuale intervento con DAA, alta probabilità di eradicazione del virus e quindi prevenzione del rischio di evoluzione ad epatopatia cronica ed alle sue temibili complicanze. Per il diabetologo questo impegno è importante non solo perché molti dei pazienti che frequentano il Centro Diabetologico si trovano nella fascia d'età per la quale lo screening è raccomandato, ma anche perché la DAA si as-

socia ad un miglioramento del controllo metabolico e ad una riduzione delle complicanze macro- e probabilmente micro-vascolari del diabete, con una ricaduta positiva importante sulla malattia metabolica.

BIBLIOGRAFIA

1. Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 244(4902): 359-62, 1989.
2. Alter H, Holland P, Purcell R, Popper H. Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis. *The Lancet* 311(8062): 459-63, 1978.
3. Kolykhalov AA, Feinstone SM, Rice CM. Identification of a highly conserved sequence element at the 3' terminus of hepatitis C virus genome RNA. *J Virol* 70(6): 3363-71, 1996.
4. Baumert TF. The Nobel Prize in medicine 2020 for the discovery of hepatitis C virus: transforming hepatology. Elsevier, 2020, pp 1303-5.
5. Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg A-S, Muljono DH, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *The lancet Gastroenterology & hepatology* 2(3): 161-76, 2017.
6. Eurostat 2018. [December 2021]. <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/EDN-20190726-1>.
7. Andriulli A, Stroffolini T, Mariano A, Valvano MR, Grattagliano I, Ippolito AM, et al. Declining prevalence and increasing awareness of HCV infection in Italy: A population-based survey in five metropolitan areas. *Eur J Intern Med* 53: 79-84, 2018.
8. Gardini I, Bartoli M, Conforti M, Mennini FS, Marcellusi A. Estimation of the number of HCV-positive patients in Italy. *PLoS One* 14(10): e0223668, 2019.
9. Kondili LA, Andreoni M, Alberti A, Lobello S, Babudieri S, Roscini AS, et al. Estimated prevalence of undiagnosed HCV infected individuals in Italy: a mathematical model by route of transmission and fibrosis progression. *Epidemics* 34: 100442, 2021.
10. Younossi Z, Park H, Henry L, Adeyemi A, Stepanova M. Extrahepatic manifestations of hepatitis C: a meta-analysis of prevalence, quality of life, and economic burden. *Gastroenterology* 150(7): 1599-608, 2016.

11. Mehta SH, Brancati FL, Strathdee SA, Pankow JS, Netski D, Coresh J, et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology* 38(1): 50-6, 2003.
12. Perseghin G, Mazzaferro V, Sereni LP, Regalia E, Benedini S, Bazzigaluppi E, et al. Contribution of reduced insulin sensitivity and secretion to the pathogenesis of hepatogenous diabetes: effect of liver transplantation. *Hepatology* 31(3): 694-703, 2000.
13. Orsi E, Grancini V, Menini S, Aghemo A, Pugliese G. Hepatogenous diabetes: Is it time to separate it from type 2 diabetes? *Liver International* 37(7): 950-62, 2017.
14. Fabiani S, Fallahi P, Ferrari SM, Miccoli M, Antonelli A. Hepatitis C virus infection and development of type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of the literature. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 19(4): 405-20, 2018.
15. Zoppini G, Fedeli U, Gennaro N, Saugo M, Targher G, Bonora E. Mortality from chronic liver diseases in diabetes. *Am J Gastroenterol.* 2014 Jul;109(7):1020-5. PubMed PMID: 24890439. Epub 2014/06/04. eng.
16. Veldt BJ, Chen W, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C cirrhosis and diabetes mellitus. *Hepatology* 47(6): 1856-62, 2008.
17. Nkontchou G, Bastard J-P, Zioli M, Aout M, Cosson E, Ganne-Carrie N, et al. Insulin resistance, serum leptin, and adiponectin levels and outcomes of viral hepatitis C cirrhosis. *J Hepatol* 53(5): 827-33, 2010.
18. Banerjee S, Saito K, Ait-Goughoulte M, Meyer K, Ray RB, Ray R. Hepatitis C virus core protein upregulates serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and impairs the downstream akt/protein kinase B signaling pathway for insulin resistance. *J Virol* 82(6): 2606-12, 2008.
19. Aytug S, Reich D, Sapiro LE, Bernstein D, Begum N. Impaired IRS-1/PI3-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes. *Hepatology* 38(6): 1384-92, 2003.
20. Cua IH, Hui JM, Bandara P, Kench JG, Farrell GC, McCaughan GW, et al. Insulin resistance and liver injury in hepatitis C is not associated with virus specific changes in adipocytokines. *Hepatology* 46(1): 66-73, 2007.
21. Knobler H, Zhornicky T, Sandler A, Haran N, Ashur Y, Schattner A. Tumor necrosis factor- α -induced insulin resistance may mediate the hepatitis C virus-diabetes association. *The American journal of gastroenterology* 98(12): 2751-6, 2003.
22. Greenberg A, McDaniel M. Identifying the links between obesity, insulin resistance and β -cell function: potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 32: 24-34, 2002.
23. Lonardo A, Adinolfi LE, Restivo L, Ballestri S, Romagnoli D, Baldelli E, et al. Pathogenesis and significance of hepatitis C virus steatosis: an update on survival strategy of a successful pathogen. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 20(23): 7089, 2014.
24. Birkenfeld AL, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology* 59(2): 713-23, 2014.
25. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Tilg H, Byrne CD, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501 022 adult individuals. *Gut* 70(5): 962-9, 2021.
26. Lecube A, Hernández C, Genescà J, Simó R. Proinflammatory cytokines, insulin resistance, and insulin secretion in chronic hepatitis C patients: a case-control study. *Diabetes Care* 29(5): 1096-101, 2006.
27. Laskus T, Radkowski M, Wang LF, Vargas H, Rakela J. Search for hepatitis C virus extrahepatic replication sites in patients with acquired immunodeficiency syndrome: specific detection of negative-strand viral RNA in various tissues. *Hepatology* 28(5): 1398-401, 1998.
28. Masini M, Campani D, Boggi U, Menicagli M, Funel N, Pollera M, et al. Hepatitis C virus infection and human pancreatic β -cell dysfunction. *Diabetes Care* 28(4): 940-1, 2005.
29. Blackard JT, Kong L, Lombardi A, Homann D, Hammerstad SS, Tomer Y. A preliminary analysis of hepatitis C virus in pancreatic islet cells. *Virology* 14(1): 1-10, 2017.
30. Chen J, Wang F, Zhou Y, Jiang J, Ksimu S, Zhang X, et al. Chronic hepatitis C virus infection impairs insulin secretion by regulation of p38 δ MAPK-dependent exocytosis in pancreatic β -cells. *Clin Sci* 134(5): 529-42, 2020.
31. Wang Q, Chen J, Wang Y, Han X, Chen X. Hepatitis C virus induced a novel apoptosis-like death of pancreatic beta cells through a caspase 3-dependent pathway. *PLoS One* 7(6): e38522, 2012.
32. Svegliati-Baroni G, Gaggini M, Carli F, Barbieri C, Cucco M, Younes R, et al. Mechanisms for increased risk of

- diabetes in chronic liver diseases. *Liver International* 40(10): 2489-99, 2020.
33. Younossi ZM, Bireddi C, Henry L. Hepatitis C infection: A multi-faceted systemic disease with clinical, patient reported and economic consequences. *J Hepatol* 65(Suppl 1):S109-s19, 2016. doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.005.
 34. Amin J, Law MG, Bartlett M, Kaldor JM, Dore GJ. Causes of death after diagnosis of hepatitis B or hepatitis C infection: a large community-based linkage study. *Lancet* 368(9539): 938-45, 2006. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69374-4.
 35. Negro F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. *J Hepatol* 61(Suppl 1): S69-78, 2014. doi: 10.1016/j.jhep.2014.08.003.
 36. Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, You SL, Wang LY, et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis* 206(4): 469-77, 2012. doi: 10.1093/infdis/jis385.
 37. Petta S, Maida M, Macaluso FS, Barbara M, Licata A, Craxi A, et al. Hepatitis C Virus Infection Is Associated With Increased Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Gastroenterology* 150(1): 145-55.e4; quiz e15-6, 2016. doi: 10.1053/j.gastro.2015.09.007.
 38. Adinolfi LE, Restivo L, Zampino R, Guerrera B, Lonardo A, Ruggiero L, et al. Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and HCV-related steatosis. *Atherosclerosis* 221(2): 496-502, 2012. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.051.
 39. Wong RJ, Kanwal F, Younossi ZM, Ahmed A. Hepatitis C virus infection and coronary artery disease risk: a systematic review of the literature. *Dig Dis Sci* 59(7): 1586-93, 2014. doi: 10.1007/s10620-014-3222-3.
 40. Alyan O, Kacmaz F, Ozdemir O, Devci B, Astan R, Celebi AS, et al. Hepatitis C infection is associated with increased coronary artery atherosclerosis defined by modified Reardon severity score system. *Circ J* 72(12): 1960-5, 2008. doi: 10.1253/circj.cj-08-0459.
 41. Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, Younossi Z, Elsheikh E. Associations of chronic hepatitis C with metabolic and cardiac outcomes. *Aliment Pharmacol Ther* 37(6): 647-52, 2013. doi: 10.1111/apt.12234.
 42. Lee MH, Yang HI, Wang CH, Jen CL, Yeh SH, Liu CJ, et al. Hepatitis C virus infection and increased risk of cerebrovascular disease. *Stroke* 41(12): 2894-900, 2010. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.598136.
 43. Fabrizi F, Donato FM, Messa P. Association Between Hepatitis C Virus and Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Hepatol*. 2018 May-June; 17(3): 364-91. doi: 10.5604/01.3001.0011.7382.
 44. Thompson AJ, Patel K, Chuang W-L, Lawitz EJ, Rodriguez-Torres M, Rustgi VK, et al. Viral clearance is associated with improved insulin resistance in genotype 1 chronic hepatitis C but not genotype 2/3. *Gut* 61(1): 128-34, 2012.
 45. Romero-Gómez M, Viora MDM, Andrade RJ, Salmerón J, Diago M, Fernández-Rodríguez CM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 128(3): 636-41, 2005.
 46. Butt AA, Yan P, Shuaib A, Abou-Samra A-B, Shaikh OS, Freiberg MS. Direct-acting antiviral therapy for HCV infection is associated with a reduced risk of cardiovascular disease events. *Gastroenterology* 156(4): 987-96. e8, 2019.
 47. Adinolfi LE, Petta S, Fracanzani AL, Nevola R, Coppola C, Narciso V, et al. Reduced incidence of type 2 diabetes in patients with chronic hepatitis C virus infection cleared by direct acting antiviral therapy: A prospective study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 22(12): 2408-16, 2020.
 48. Hum J, Jou JH, Green PK, Berry K, Lundblad J, Hettinger BD, et al. Improvement in glycemic control of type 2 diabetes after successful treatment of hepatitis C virus. *Diabetes Care* 40(9): 1173-80, 2017.
 49. Ciancio A, Bosio R, Bo S, Pellegrini M, Sacco M, Vogliotti E, et al. Significant improvement of glycemic control in diabetic patients with HCV infection responding to direct acting antiviral agents. *J Med Virol* 90(2): 320-7, 2018.
 50. Carnovale C, Pozzi M, Dassano A, D'Addio F, Gentili M, Magni C, et al. The impact of a successful treatment of hepatitis C virus on glyco-metabolic control in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol* 56(3): 341-54, 2019.
 51. Adinolfi LE, Petta S, Fracanzani AL, Coppola C, Narciso V, Nevola R, et al. Impact of hepatitis C virus clearance by direct-acting antiviral treatment on the incidence of major cardiovascular events: A prospective multicentre study. *Atherosclerosis* 296: 40-7, 2020.

52. Sasso FC, Pafundi PC, Caturano A, Galiero R, Vetrano E, Nevola R, et al. Impact of direct acting antivirals (DAAs) on cardiovascular events in HCV cohort with pre-diabetes. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.*, 2021.
53. Li J, Gordon SC, Rupp LB, Zhang T, Trudeau S, Holmberg SD, et al. Sustained virological response to hepatitis C treatment decreases the incidence of complications associated with type 2 diabetes. *Aliment Pharmacol Ther* 49(5): 599-608, 2019.
54. Decreto 14 maggio 2021 - Esecuzione dello screening nazionale per l'eliminazione del virus dell'HCV. [cited 2021 December 30]. [https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2021/07/08/21A04075/sg#:~:text=Lo%20screening%20verra'%20effettuato%3A%20attraverso,\)3B%20op-pure%3A%20attraverso%20un%20test.](https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2021/07/08/21A04075/sg#:~:text=Lo%20screening%20verra'%20effettuato%3A%20attraverso,)3B%20op-pure%3A%20attraverso%20un%20test.)
55. Marchesini G, Day CP, Dufour J-F, Canbay A, Nobili V, Ratziu V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 64(6): 1388-402, 2016.
56. Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, Castera L, Cazzagon N, Friedrich-Rust M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis-2021 update. *J Hepatol* 75(3): 659-89, 2021.
57. Marchesini G, Bugianesi E, Burra P, Marra F, Miele L, Alisi A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults 2021: A clinical practice guideline of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF), the Italian Society of Diabetology (SID) and the Italian Society of Obesity (SIO). *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 32(1): 1-16, 2022.