

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: da fibrosi di grado F3 a F1 dopo 12 mesi di terapia combinata con pioglitazone e dulaglutide

L. Lener (luisa@lener.eu)¹, M. Chianelli², F. Graziano², I. Misischi², L. Petrucci², R. Rinaldi², E. Papini², R. Guglielmi²

¹UOC Medicina Interna, Endocrinologia e Diabetologia, IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

²Unità di Endocrinologia e Metabolismo, ospedale Regina Apostolorum, Albano (RM)

Background

La fibrosi epatica è il risultato di un danno cronico agli epatociti, con diverse possibili eziologie. Tra queste, la NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) è la principale, essendo responsabile di circa il 30% dei casi di malattia epatica cronica. [1]

La NAFLD può evolvere in NASH (Non-Alcoholic SteatoHepatitis) la cui diagnosi richiede una biopsia epatica, procedura costosa e invasiva. Sono disponibili test di screening non invasivi, accessibili ed economici, per guidare la gestione della NAFLD. Tra essi, il FIB-4 (Fibrosis-4) è suggerito come efficace strumento di screening per selezionare i pazienti, a rischio di fibrosi, che hanno indicazione alla biopsia. [2]

Sebbene non esista un trattamento stabilito per la NAFLD, alcuni studi evidenziano l'efficacia di farmaci antidiabetici, come i GLP-1 RA (Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist) e i Tiazolidinedioni, agonisti del PPAR γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ), nell'impedirne la progressione. [3]

È ancora però dibattuto se, una volta stabilito il quadro di fibrosi, questi farmaci siano ancora efficaci.

Caso clinico

Caso clinico. Presentiamo il caso di una donna di 64 anni, affetta da dislipidemia e diabete mellito tipo 2 da circa 2 anni, in trattamento con vildagliptin 50 mg/bid e simvastatina 20 mg/die (Tabella 1). La paziente lamentava dolore addominale per cui, in considerazione del FIB-4, sono state eseguite elastosonografia, positiva per Fibrosi di grado F3, e biopsia epatica, che confermava un quadro di fibrosi lieve. È stata quindi modificata la terapia antidiabetica, sostituendo il vildagliptin con dulaglutide 1.5 mg/settimana e pioglitazone 30 mg/die.

Dopo 12 mesi è stata eseguita una nuova elastosonografia, che mostrava la quasi completa regressione della fibrosi (F1). Il FIB-4 non poneva indicazione a ripetere la biopsia (Tabella 1).

Dopo circa 18 mesi, la paziente manifestava però gonfiore addominale e ritenzione idrica, per cui si aggiungeva alla terapia empagliflozin 25 mg/die, con beneficio clinico.

Discussione

Recenti studi hanno dimostrato l'efficacia dei GLP-1 RA nel ridurre la progressione della NAFL (Non-Alcoholic Fatty Liver) a NASH, attraverso la ridotta deposizione di grasso viscerale.

Il pioglitazone promuove l'uptake di acidi grassi liberi e la lipogenesi, riducendo la saturazione del tessuto adiposo sottocutaneo e quindi la deposizione di tessuto adiposo viscerale.

La riduzione del tessuto adiposo viscerale e dello stato infiammatorio associato, mediata da questi due farmaci, potrebbe spiegare la parziale regressione della fibrosi osservata nella paziente. Questa azione è probabilmente più efficace in un quadro di fibrosi lieve.

Studi preclinici, inoltre, hanno dimostrato un'azione diretta del pioglitazone sulle cellule stellate epatiche: legandosi ai PPAR γ su di esse espressi, inibisce la deposizione di collagene indotta dall'IGF-1. Questi effetti potrebbero permettere ai progenitori epatici di differenziarsi in epatociti funzionanti e di riparare il danno instauratosi. Tuttavia, il pioglitazone è poco utilizzato per i suoi effetti sul peso corporeo e la ritenzione idrica.

Nella nostra paziente, l'aggiunta di un SGLT2i (Sodium/Glucose Cotransporter 2 inhibitor) ha determinato una lieve perdita di peso e un miglioramento della sintomatologia.

	T0	T1 (+12 mesi)	T2 (+18 mesi)
Peso (Kg)	72	68.5	76
Età (Y)	64	65	65
Piastrine (x10 ³ uL)	154	199	206
GOT (U/L)	28	28	20
GPT (U/L)	29	13	17
FIB-4	2.39	1.63	1.2
HbA1c (%)	6,2	6	5,9
Colesterolo totale (mg/dl)	157	155	153
Trigliceridi (mg/dl)	132	138	78
C-HDL (mg/dl)	36	45	53
C-LDL (mg/dl)	95	82	84
SWE (kPa)	10	6.7	-
ATI (dB/cm/MHz)	0.58	0.32	-
SWD (Pa.s)	2.3	1.8	-

Tabella 1 – Profilo della paziente.

- 1.Z. M. Younossi *et al.*, "The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review" *Hepatology*, 2023 Apr; doi:10.1097/HEP.0000000000000004
- 2.A. Berzigotti *et al.*, "EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update" *J Hepatol*, 2021 Sep; doi:10.1016/j.jhep.2021.05.025
- 3.J. Kumar *et al.*, "Antidiabetic drugs and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review, meta-analysis and evidence map" *Digestive and Liver Disease*, 2021 Jan; doi:10.1016/j.dld.2020.08.021