

STEATOEPATITE NON ALCOLICA E SICUREZZA DELLE STATINE NEL PRE-DIABETE/DMT₂

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Le statine vengono raramente prescritte nei pazienti con steatosi epatica non alcolica (NAFLD), nonostante il loro elevato rischio cardio-vascolare (CV), per timore dell'epato-tossicità.

Bril et al (1) hanno effettuato una valutazione prospettica della loro sicurezza a lungo termine in soggetti con pre-diabete/DMT₂ e steatoepatite non alcolica (NASH), mediante un'analisi *post-hoc* di un **pregresso RCT** (il cosiddetto "studio PIO"), in cui si valutava l'efficacia del trattamento con pioglitazone nei pazienti con NASH (2).

Sono stati analizzati **101 soggetti con pre-diabete/DMT₂ e NASH, seguiti per 36 mesi**, sottoposti a OGTT e biopsia epatica (ai tempi 0, 18 e 36 mesi), spettroscopia a risonanza magnetica epatica (¹H-MRS) e *clamp* euglicemico iperinsulinemico con glucosio triziato (³H) (ai tempi 0 e 18 mesi).

I principali esiti valutati sono stati la sicurezza istologica (biopsia epatica) e biochimica (ALT plasmatica) della terapia con statine.

Al tempo 0, nonostante l'elevato rischio CV, solo il 37% dei pazienti era in trattamento. Nella fase di *run-in* successiva all'arruolamento, i pazienti venivano sottoposti alle valutazioni basali, e, se necessario, venivano avviati a terapia con statine. Nei "non utilizzatori" le ALT plasmatiche erano più elevate, ma la gravità istologica della malattia epatica era simile.

Durante il *follow-up* solo 4 pazienti in ognuno dei due gruppi, "utilizzatori" (n = 86) e "non utilizzatori" (n = 15), hanno avuto un incremento delle transaminasi ≥ 2 volte il limite superiore di normalità, ma in 7/8 casi i valori sono tornati normali senza nessun intervento attivo (nell'ultimo, non trattato con statina, si è sospeso il pioglitazone).

Non sono state osservate alterazioni dell'istologia epatica o dell'insulino-resistenza epatica nei pazienti con NASH avviati a terapia nel braccio *placebo* (non trattati con pioglitazone) del precedente RCT.

Gli autori concludono che **la terapia con statine è sicura nei pazienti con pre-diabete/DMT₂ e NASH biotipica** e dovrebbe essere incoraggiata stante il loro alto rischio CV.

Commento

Questo studio affronta un "dilemma clinico" frequente, il timore di impiegare le statine nei pazienti con NAFLD/NASH, soprattutto se con transaminasi elevate pre-trattamento. Tale timore è giustificato dalla limitata letteratura disponibile sul tema, nonostante le raccomandazioni rassicuranti della *National Lipid Association* (3). I pochi studi disponibili soffrono di molte limitazioni: natura retrospettiva, piccole dimensioni del campione, breve durata del *follow-up*, utilizzo di marcatori surrogati di malattia epatica (AST/ALT o *imaging* epatico).

Un pregio dello studio è aver utilizzato tecniche *gold standard* (quali la biopsia).

L'aspetto forse più interessante è l'analisi dei risultati del braccio *placebo* (senza pioglitazone), in cui sono impiegate statine: vi sono in letteratura, infatti, numerose segnalazioni di un effetto positivo di tale farmaco insulino-sensibilizzante sulla NAFLD (che poteva rappresentare un confondente sull'esito del presente studio).

Dopo 18 mesi di utilizzo di statine tutti i parametri lipidici sono migliorati, ma sono significativamente migliorati anche i valori di entrambe le transaminasi, così come risultava diminuito il grasso epatico misurato con la ¹H-MRS. Questi miglioramenti potrebbero essere conseguenti a consensuali variazioni nel BMI, anche se non significative, e a un'analogia lieve riduzione degli acidi grassi liberi osservata durante *clamp* euglicemico. Tali miglioramenti (riduzione della ALT plasmatica e del grasso epatico) non si sono però tradotti in un miglioramento istologico dei vari aspetti della NASH.

Nonostante le sue limitazioni (analisi *post-hoc*, RCT di un singolo centro con una dimensione campionaria relativamente piccola), ad oggi questo lavoro rappresenta il dato prospettico con la casistica più numerosa sulla valutazione della sicurezza della terapia con statine in pazienti con NASH diagnosticata biotipicamente.

In **conclusione**, i risultati di questo studio forniscono dati convincenti sul fatto che **la terapia con statine possa essere usata in sicurezza nei pazienti con NASH e che non dovrebbe essere negata a questi soggetti che hanno già un rischio molto elevato di malattie CV.**



Bibliografia

1. Bril F, Portillo Sanchez P, Lomonaco R, et al. Liver safety of statins in prediabetes or T2DM and nonalcoholic steatohepatitis: post hoc analysis of a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* [2017, 102: 2950-61](#).
2. Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med* [2016, 165: 305-15](#).
3. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA, The National Lipid Association's Statin Safety Task Force. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* [2014, 8: S47-57](#).